

Neuere Gesichtspunkte in der klinischen Anwendung der rein dargestellten Vitamine*)

Von Prof. Dr. W. STEPP

Direktor der I. Mediz. Klinik
der Universität München

Eingeay. 24. Juni 1936

Die enge Verbundenheit von klinischer Chemie und rein chemischer Forschung findet ihren Ausdruck darin, daß ich als Vertreter der klinischen Medizin heute wiederum in Ihrem Kreise spreche. Vor acht Jahren habe ich auf der Dresdener Tagung einen Überblick gegeben über das neu entdeckte, Biologen, Ärzte und Chemiker in gleichem Maße interessierende Gebiet der Vitamine und seine Bedeutung für Leben und Gesundheit. Damals bestand noch die Möglichkeit, die großen Zusammenhänge klarzulegen. Heute ist schon der Versuch, über die in den letzten 8 Jahren erzielten Fortschritte Rechenschaft abzulegen, ein aussichtloses Unterfangen. Denn das Tempo, in welchem die Entwicklung hier fortgeschritten ist, hat wohl auf keinem anderen Gebiet seinesgleichen. In diesen acht Jahren ist unsere Kenntnis von den Lebensvorgängen auf eine ganz neue Grundlage gestellt worden. Und so möchte ich heute zeigen, wie wir in den Vitaminen Prinzipien des lebendigen Geschehens sehen und welche Gesichtspunkte sich — ganz gesetzmäßig — für ihre klinische Anwendung ergeben haben. Die größten Fortschritte der Vitaminlehre finden sich in den Arbeiten über die Reindarstellung, die Konstitutionsermittlung und die Synthese der Vitamine. Zu nennen sind hier vor allem die Namen Windaus, von Euler, Karrer, Kuhn, Szent-Györgyi und die von Rosenheim, Webster und Williams aus England und den Vereinigten Staaten, aber auch die Forscher in den wissenschaftlichen Laboratorien der deutschen chemischen Großindustrie, insbes. der I. G. Farbenindustrie A.-G. und der Fa. Merck, ohne deren tatkräftige Mithilfe manches der großen Probleme nicht so rasch einer Lösung zugeführt worden wäre, sollen nicht vergessen sein.

Das Arbeiten mit völlig reinen Stoffen (und nicht nur wie bisher mit Extraktten) macht die Ergebnisse klar und eindeutig, die Schlußfolgerungen völlig beweiskräftig. Aber noch einen Vorteil schließt die Kenntnis des chemischen Baues in sich. Man kann in der Natur nach ähnlichen Konfigurationen suchen, wie sie bei den Vitaminen gefunden werden. Und da war es sicherlich mehr als ein glücklicher Zufall, daß in den letzten Jahren auch die Konstitution der Sexualhormone durch Butenandt, den Schüler von Windaus, aufgeklärt werden konnte, wodurch unser Verständnis für den chemischen Bau der Vitamine und Hormone ein ganzes Stück weiter kam. Nach neuen Untersuchungen von Drummond ist es höchst wahrscheinlich, daß auch das Antisterilitätsvitamin chemisch der Sterinreihe angehört, der auch die Sexualhormone und das Ergosterin, die Vorstufe des Vitamin D, angehören.

Die Sterine sind bekanntlich Abkömmlinge des Cyclopentano-perhydro-phenanthrens. Derivate dieser Substanz finden wir in der Tierwelt ganz verbreitet, so z. B. die Gallensäuren, weiter die Substanzen, die zwischen Sterinen und Gallensäuren stehen, das Scymnol Hammarstens in der Haifischgalle und die Stoffe in der Krötengalle; (auch das Bufotalin Wielands, das diesen Stoffen verwandt ist, gehört hierher). Als Angehörige dieser Sterine sehen wir also einen Vertreter der Vitamingruppe ebenso wie einen Vertreter

der Hormone. Sonst bestehen zwischen den einzelnen Vitaminen vom Gesichtspunkt des chemischen Baues keinerlei Beziehungen, und bei den Hormonen ist das nicht viel anders, wie dies der einfache Bau des Adrenalins zeigt und der hochkomplizierte seines Gegenspielers, des Insulins, das als Eiweißkörper aus den verschiedensten Aminosäuren aufgebaut ist.

Die Natur hat im Falle der Sterine die gleichen chemischen Gruppierungen bald in den Pflanzen zum Aufbau der Vitamine, bald in den innersekretorischen Drüsen zum Aufbau der Hormone verwendet; aber sie bindet sich in keiner Weise, macht vielmehr ihren Zwecken die verschiedenen chemischen Körper dienstbar.

Das Studium der chemischen und auch der biologischen Beziehungen zwischen Hormonen und Vitaminen ergab, daß die beiden Stoffgruppen nicht voneinander getrennt werden können. Diese Erkenntnis bedeutete unzweifelhaft einen wesentlichen Schritt vorwärts. Die Hormone galten bis dahin als Produkte des Tierreiches, die (bei höher differenzierten Tieren in besonderen Organen gebildet) die Aufgabe haben, das Wachstum des Organismus, die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen zu überwachen und — in enger Verbindung mit dem vegetativen Nervensystem — den Stoffwechsel zu regeln. Ihnen wurden die Vitamine als Produkte des Pflanzenreiches gegenübergestellt, die uns Ärzte vor allem wegen ihrer Unentbehrlichkeit für Leben und Gesundheit bei Tieren und Menschen interessierten. Die Frage nach der besonderen Bedeutung der Vitamine für das pflanzliche Leben trat zunächst zurück, bis in den letzten Jahren Szent-Györgyi bei seinen Untersuchungen über die Pflanzenatmung auf eine Hexuronsäure stieß, die sich als identisch mit dem Vitamin C erwies und deshalb Ascorbinsäure genannt wurde.

Die Vitamine und Hormone können allgemein als Reizstoffe des Lebens betrachtet werden. Die Vitamine sind sicherlich phylogenetisch die älteren Stoffe, sie sind so alt wie das Leben selbst. Und wenn, wie manche Forscher annehmen, das Leben ursprünglich anaerob begonnen hat und der Sauerstoff auf der Erde erst ganz allmählich durch die Tätigkeit der Pflanzen entstanden ist, so haben schon im anaeroben Leben die Vitamine eine wichtige Rolle gespielt und stehen damit im Mittelpunkt der Lebensvorgänge.

Welche Aufgaben haben nun die Vitamine im Leben der Pflanze zu erfüllen? Das Vitamin C ist eine Substanz von starkem Redoxpotential, dessen Aufrechterhaltung für die Lebensvorgänge in der Zelle von ebenso großer Bedeutung ist, wie die einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration. Eine andere Substanz mit hohem Redoxpotential ist dann das von Karrer und gleichzeitig von Kuhn, Szent-Györgyi und von Wagner-Jauregg entdeckte Lactoflavin. Die überragende Bedeutung, die seiner Entdeckung zugeschrieben werden muß, liegt darin begründet, daß das Lactoflavin Repräsentant einer großen Gruppe von gelben, grünfluoreszierenden, in der Natur weitverbreiteten Farbstoffen ist, denen offenbar allen wachstumsfördernde Eigenschaften zukommen; Kuhn hat sie als Flavine bezeichnet. Die Synthese des Lactoflavins

*) Vorgetragen in der Fachgruppe für Medizinische und Pharmazeutische Chemie auf der 49. Hauptversammlung des V. D. Ch. in München am 9. Juli 1936.

erfolgte im vergangenen Jahre etwa gleichzeitig durch *Kuhn und Karrer*.

Diese beiden Vitamine geben gewisse Vorstellungen über die ihnen im Leben der Pflanzen zufallenden Aufgaben. So gut wie nichts wissen wir dagegen von der Bedeutung der Carotine, dieser im Pflanzenreich so weitverbreiteten Farbstoffe, und der ihnen nahestehenden Xanthophylle. Im Gegensatz zu den wasserlöslichen Flavinen (Lyochrome) sind sie fettlöslich und werden daher auch Lipochrome genannt. Die Carotine sind bekanntlich die Vorstufen des Vitamins A, zu welchem sie mit Hilfe eines Ferments der Leber, der sog. Carotinase, umgeformt werden; bei den Vögeln dienen die Xanthophylle als Vitamin-A-Quelle.

Die Frage, welches wohl der große Leitgedanke der Natur in der Verwendung dieser Farbstoffe ist, und besonders auch die Frage der engen Beziehungen zwischen dem Kohlenstoffskelett dieser Lipochrome und dem Phytol, das ein Bestandteil des Chlorophylls ist, ist vor allem von *Karrer* und *Kuhn* bearbeitet worden. Zu irgendwelchen klaren Vorstellungen ist man indessen nicht gekommen. Doch daß es sich lohnt, auch einmal nach dem tieferen Sinn einer neu festgestellten Tatsache zu fragen, zeigen zwei Beispiele: so hat ein griechischer Forscher, *Politis*, kürzlich zeigen können, daß die braun gefärbte Variante einer Pflanzengattung resistenter ist als die grün gefärbte, und schreibt dieses ihrem Gehalt an Anthocyane zu; oder *Dufrenoy* hat beobachtet, daß der Inhalt der Vakuolenflüssigkeit in den Pflanzenzellen häufig entscheidend ist für ihre Resistenz; so stellte er bei Pflanzen mit geringer Resistenz in der Vakuolenflüssigkeit Glucoside und Aminosäuren, in anderen mit hoher Resistenz Phenole fest.

Welches ist nun die Aufgabe der Vitamine im Tierkörper? Man ist wohl von vornherein geneigt, anzunehmen, daß sie nach ihrer Eingliederung in den tierischen Organismus ähnliche Wirkungen entfalten wie im pflanzlichen Organismus; für ihre Aufnahme in unverändertem Zustand sieht *Kollath* den anaeroben Zustand des Darmkanals als unerlässliche Voraussetzung an, ja er glaubt sogar, daß die Abwesenheit von Sauerstoff im Darm diesem Zwecke besonders diene. Das Vitamin C scheint als Substanz, die als Redoxsystem zwischen einer oxydierten und einer reduzierten Stufe hin und her oscillierte, zur Aktivierung und Inaktivierung von Fermenten ganz besonders geeignet, und es ist in der Tat gelungen, diese Wirkungen an den Fermenten Papain, Kathepsin, Arginase und Thrombin zu zeigen. Das Lactoflavin tritt in zwei Formen im tierischen Organismus in Aktion, einmal als Lactoflavin-phosphorsäure und dann in Bindung an einen Eiweißkörper als gelbes Atmungsferment. Die Lactoflavin-phosphorsäure dient als Wachstumsstoff, darüber sind wir heute mit aller Sicherheit unterrichtet. Das Lactoflavin selbst scheint wirkungslos zu sein; die Bindung an Phosphorsäure erfolgt in der Wandung des Dünndarms.

Über die Bedeutung des gelben Atmungsfermentes haben uns die Arbeiten *Warburgs* und *Wielands* weitgehend Aufschluß gebracht; es wirkt als Sauerstoffträger, wobei etwa hundertmal in der Minute der Farbstoff reduziert und reoxydiert wird, und zwar überträgt jedes Mol Farbstoff in 1 min 100 Mol Sauerstoff. Hier kann man mit Recht von pulsierendem Leben sprechen. Übrigens erinnern wir uns dabei, daß es pulsierende chemische Reaktionen gibt, die mit Lebensvorgängen im Sinne der Biologie nichts zu tun haben; so kann der durch Quecksilber beschleunigte katalytische Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd sich mit rhythmisch wechselnder Geschwindigkeit vollziehen, und *Bredig* hat die Sauerstoffentwicklung in Form regelmäßiger Pulskurven registriert.

Zur Kennzeichnung der Aufgaben der Vitamine im Tierkörper können wir zunächst eine allgemeine ört-

liche Zellwirkung feststellen, die sich auf ihre Form, ihre Beschaffenheit, auf Aufbau und Abbau erstreckt, wobei eine ausgesprochene Beziehung jedes Vitamins zu den Zellen eines Keimblattes besteht; ganz bekannt ist die besondere Wirkung des Vitamins A auf Haut und deren Anhanggebilde, des Vitamins D auf den Knorpel usw. Als weitere lokale Zellwirkung ist eine Verbesserung der Permeabilität zu nennen, besonders ausgesprochen an den Zellen des Darms, und schließlich die bereits erwähnte Steuerung des Zellstoffwechsels durch Beeinflussung fermentativer Vorgänge. Hier berührt sich die Wirkung der Vitamine mit der der Hormone ganz besonders eng. Darüber hinaus bestehen zwischen Vitaminen und Hormonen zahlreiche und vielgestaltige Wechselbeziehungen in bezug auf Fernwirkungen an Organen und Organsystemen. So hängt die Entwicklung und regelrechte Funktion der Hormondrüsen von entsprechender Vitaminzufuhr ab, wobei besondere Beziehungen zwischen einzelnen Vitaminen und bestimmten innersekretorischen Drüsen festzustellen sind. Weiter wird die Hormonwirkung weitgehend durch die Vitamine beeinflußt, bald im Sinne eines Synergismus, bald eines Antagonismus. Z. B. ist die Wirkung des Nebennierenrindenhormons streng gebunden an die Anwesenheit des Lactoflavins in Bindung an Phosphorsäure, wobei das Lactoflavin als Provitamin aufzufassen wäre. Sicherlich bestehen auch gewisse Beziehungen zwischen dem Insulin und dem B₁, mit denen wir uns zurzeit in meiner Klinik sehr eifrig beschäftigen.

In das verwickelte Zusammenspiel der Vitamine und Hormone sind nun in eigenartiger Weise die Mineralstoffe eingeschaltet; so ist z. B. die Wirkung der Vitamine A und C geknüpft an die Gegenwart des Eisens, die des Antisterilitätsvitamins E an das Mangan, die des B₁-Vitamins an Kupfer.

Es gibt also eine in den Einzelheiten kaum übersehbare, enge Zusammenarbeit zwischen Vitaminen, Hormonen, Mineralstoffen und — was unbedingt berücksichtigt werden muß — Hauptnährstoffen. Außerdem kann ein und derselbe Stoff bald als Vitamin, bald als Hormon auftreten: Das Vitamin C ist für das Meerschweinchen, das Kaninchen und den Menschen ein Vitamin, für die Ratte, für den Hund und andere Tiere ein Hormon, d. h. ein Stoff, der im Körper dieser Tiere gebildet wird. So ist es z. B. möglich, Meerschweinchenskorbut mit Leber von Vitamin-C-frei ernährten Ratten zu heilen. Und schließlich und endlich hat man den Leberstoff, jenes Wundermittel, das die früher unheilbare schwere Blutarmut, die bisher als perniziöse Anämie bezeichnete Krankheit, zu heilen vermag, als eine komplexe Vitamin-Hormon-Verbindung kennengelernt.

Auf Grund der vielseitigen und engen Beziehungen zwischen Vitaminen, Hormonen und Mineralstoffen darf man die Vitamine nicht gesondert betrachten. Welche Deutung dürfen wir also den Störungen geben, die sich nach Ausschaltung eines Vitamins aus der Nahrung einstellen? Aus den sog. Ausfallserscheinungen oder Insuffizienzsymptomen können nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die Funktion des betreffenden Vitamins gezogen werden, denn in dem Augenblick, in dem ein Vitamin ausfällt, ändert sich auch die Kollektivwirkung der in der Nahrung verbliebenen übrigen Diätfaktoren; *Kühnau* hat geradezu von einer Giftwirkung gesprochen. Dieser Gedanke hat sicherlich seine Berechtigung, denn wir wissen mit Sicherheit, daß auch zwischen den Vitaminen selbst ganz eigenartige Wechselbeziehungen bestehen. Seit man mit reinen Stoffen arbeiten kann, hat man sich von dem Bestehen eines Antagonismus der Vitamine überzeugen müssen. Mangel des B₁-Stoffes z. B. kann sich ebenso auswirken wie übermäßige

Zufuhr des D-Vitamins. Auf der anderen Seite hat ein Überangebot an Vitamin D die gleichen Folgen wie ungenügende Zufuhr von Vitamin A. Die Verhältnisse liegen hier ganz ähnlich wie bei dem von J. Loeb entdeckten Ionenantagonismus, dazu kommt noch, daß wiederum zwischen den Vitaminen und den Hauptnährstoffen ganz enge Beziehungen nachgewiesen wurden.

Daher dürfen wir die Vitamine in der Nahrung nur in ihrer Gesamtheit und im Zusammenhang mit den Mineralstoffen, den Eiweißkörpern, den Kohlenhydraten und den Fetten betrachten. Die Nahrung ist uns heute nicht mehr ein Gemenge von Nahrungsstoffen mit einem bestimmten Caloriengehalt, wir betrachten sie vielmehr wieder so, wie sie uns die Natur ursprünglich liefert, als pflanzliche Gewebe. Über die besondere Wirkung jedes einzelnen Vitamins wird man in vollem Umfange erst durch weitere sorgfältige Studien Aufschluß bekommen. Wir verdanken es den zielbewußten Arbeiten Kollaths, wenn wir heute die Unzulänglichkeit der früheren Betrachtungsweise voll erkennen. Von den interessanten Beobachtungen Kollaths will ich nur eine anführen: Er konnte bei Ratten, die bekanntlich auf die Zufuhr des Vitamin C nicht angewiesen sind, Skorbut hervorrufen, wenn in der Nahrung sämtliche wasserlöslichen Vitamine ausgeschaltet waren.

Ich habe deshalb vor einigen Jahren die Frage aufgeworfen, ob nicht die Vitamine, wenn man sie getrennt als isolierte Stoffe verabreicht, besondere Wirkungen erkennen lassen, von denen nichts festzustellen wäre, wenn im Gefüge einer natürlichen Nahrung die anderen Vitamine gleichzeitig mit zugeführt werden; mit anderen Worten, sollten diese hochaktiven Stoffe nicht vielleicht über ihre Wirkung als Ergänzungsstoffe hinaus besondere Heilwirkungen entfalten können, wobei selbstverständlich die Höhe der Dosis und die Art der Anwendung berücksichtigt werden müsse?

Wir haben das sehr eingehend am Vitamin C geprüft. Man kann den Stoffwechsel der Ascorbinsäure besonders gut verfolgen, weil sie im Urin ausgeschieden wird und die Bestimmungen keine besonderen Schwierigkeiten machen, sofern man berücksichtigt, daß nicht alles im Harn mit den gewöhnlichen Bestimmungsmethoden Faßbare Ascorbinsäure ist; doch ist bei Zufuhr größerer Mengen das im Harn gefundene Plus im wesentlichen der fragliche Körper. Als ein weiteres, besonders günstiges Moment war die Feststellung zu werten, daß die Ascorbinsäure praktisch völlig ungiftig ist.

Wir rechnen bei gesunden Menschen bei guter mittlerer Ernährung mit einem Tagesbedarf von etwa 50 mg. Doch auch das Zehn-, ja das Zwölf- und Dreizehnfache dieser Dosis verursacht keine Schädigungen, und es macht keinen Unterschied, wenn man die Ascorbinsäure auch in die Blutbahn einspritzt. Wir haben bei sehr zahlreichen Kranken 300, 500, in einem Falle sogar 800 mg injiziert und außer einer kleinen Blutdrucksenkung nichts von Störungen gesehen; kontrolliert man den Blutzucker, so findet man beim Gesunden nach größeren Dosen ein deutliches Absinken, während beim Zuckerkranken überhaupt kein Effekt zu beobachten ist.

Die Anwendung von Ascorbinsäure bei Kranken mit Blutungsbereitschaft, also bei den verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathese, ebenso wie bei der echten Bluterkrankheit ergab überraschende Erfolge. Nachprüfungen unserer Erfahrungen von den verschiedensten Seiten brachten im wesentlichen eine Bestätigung. Ascorbinsäure findet jetzt bei Blutungen aller Art ganz allgemein Verwendung. Die Wirkung hat, wie Kühnau darlegte, wenigstens bei bestimmten Formen von Blutungen nichts mit dem Vitamincharakter der Ascorbinsäure zu tun, da auch ihre Isomeren ohne Vitamincharakter das gleiche

leisten. In anderen Fällen liegen doch vielleicht gewisse Mangelerscheinungen vor, und wieder in anderen spielt die gefäßabdichtende Wirkung der Ascorbinsäure ebenso eine Rolle wie ihr Einfluß auf die Bildung der Blutplättchen. Bei ihrer therapeutischen Anwendung ist uns eine weitere, von Kreitmeier entdeckte Wirkung willkommen: Die Ascorbinsäure regt unzweifelhaft die Blutbildung an. Wir haben deshalb größere Dosen Ascorbinsäure bei Behandlung der verschiedensten Formen der Blutarmut angewendet.

Interessant und praktisch wichtig sind die Beziehungen des Vitamins C zur Nebenniere. Diejenigen Formen von Pigmentierung, die auf einer Erkrankung der Nebenniere beruhen, scheinen besonders gut auf Ascorbinsäure zu reagieren, überhaupt hat der reichliche Gehalt der Nebennieren an Vitamin C natürlich seinen tieferen Sinn; nebenbei sei an die Aktivierung des Adrenalins durch die Ascorbinsäure erinnert. Und in letzter Zeit hat man beobachtet, daß die Wirkung des Cortins durch Vitamin C verstärkt wird. Es ergeben sich also nach allen Seiten hin neue Anwendungsmöglichkeiten.

Neben dem Vitamin C ist besonders der A-Stoff zu therapeutischen Versuchen herangezogen worden, wobei ich auch hier besonders die Wirkungen hervorheben will, die nicht eigentlich etwas mit seiner Aufgabe als akzessorischer Nährstoff zu tun haben. Besonders auffallend ist der Antagonismus des Vitamin A zum Thyroxin. Abelin konnte zeigen, daß die Giftwirkung des Thyroxins durch größere Gaben A-Stoff aufgehoben werden kann, und daß umgekehrt die Vitamin-A-Vergiftung durch Thyroxin geheilt werden kann. Auch die Umformung des Carotins zu Vitamin A, die in der Leber vor sich geht, steht unter dem Einfluß des Thyroxins; man suchte also bei der Hyperthyreose, besonders bei der Basedowschen Krankheit, die übermäßige Schilddrüsenwirkung durch große Gaben von Vitamin A zu bremsen. Außer an meiner Klinik (Wendl) sind solche Versuche auch sonst unternommen worden, und zwar mit einem Ergebnis, das dringend zur Nachprüfung auffordert. Wahrscheinlich müssen aber bei der Thyreotoxikose auch die Vitamine des B-Komplexes berücksichtigt werden. Ich bin überzeugt, daß man auch hier bald weiter kommen wird. In letzter Zeit ist dann der Versuch unternommen worden, gewisse Formen von Magersucht mit Vitamin A zu behandeln; auch hier sieht man Erfolge.

Wir betrachten also die Vitamine in den hier angeführten Beispielen als Heilmittel in dem gewöhnlichen Sinne. Aber in noch ganz anderer und völlig neuer Weise scheinen sie nutzbringend angewendet werden zu können. Da, wo sie mit Hormonen eine synergistische Beziehung verbindet, können sie zu Wirkungsverstärkung in der Hormontherapie verwandt werden; ich denke an die Verstärkung der Cortinwirkung (der Wirkung des Nebennierenrindenhormons) durch Vitamin C. Sicherlich sehr wichtig, aber noch eines eingehenden Studiums bedürftig, ist auch die von Auler gefundene entgiftende Wirkung des Vitamin C gegenüber einem stark wirkenden Medikament, wie es z. B. das Germanin ist; dasselbe hat man gesehen beim Salvarsan bei gleichzeitiger C-Vitamin-Anwendung und neuerdings eine Entgiftung des Diphtherietoxins durch Vitamin C beobachtet.

Im Verlaufe unserer Studien über das Vitamin C als Heilmittel haben wir nun an meiner Klinik einige Beobachtungen gemacht, die mir von ganz großer grundsätzlicher Wichtigkeit zu sein scheinen. Ich habe schon vor Jahren — allerdings zunächst ohne positive Unterlagen — den Gedanken ausgesprochen, daß ein entsprechendes Vitaminangebot in der Nahrung nicht immer die Gewähr bietet,

daß die lebenswichtigen Stoffe auch im vollen Umfange zur Aufnahme kämen. Viele von ihnen sind außerordentlich labil, und wir können uns unschwer vorstellen, daß bei krankhaften Veränderungen des Magendarmkanals sich Störungen der Aufnahme ergeben, sei es, daß die Vitamine durch bakterielle Einwirkungen, durch Veränderung des chemischen Milieus zerstört oder infolge einer starken Beschleunigung der Dünndarmmotorik nicht völlig zur Resorption gelangen. Wir haben bezüglich des Vitamin C den einwandfreien Nachweis gebracht, daß bei katarrhalischen Zuständen des Magens und des Darms ein erheblicher Prozentsatz des zugeführten Vitamin C verlorenginge. Gibt man nämlich einem gesunden Menschen große Dosen Ascorbinsäure peroral — sagen wir 300 mg —, so steigt die Ausscheidung im Harn allmählich an und bleibt dann konstant auf der Ausscheidung von etwa 80 % der zugeführten Menge stehen. Der gleiche Versuch an einem Kranken mit einer chronischen Gastroenteritis (mit Fehlen der Salzsäure im Magen) fällt ganz anders aus: Die Ausscheidung bleibt gegenüber der des Gesunden stark zurück. Daß hier erhebliche Mengen des zugeführten Stoffes der Aufnahme entgehen, läßt sich leicht zeigen, wenn man das Vitamin C direkt in die Blutbahn einspritzt: dann bleibt zwar in den ersten Tagen die Ausscheidung niedrig, dann aber steigt sie bald auf Werte, wie beim Gesunden, an. Wir verstehen auch, warum in den ersten Tagen die eingespritzte Substanz im Körper verschwindet: Die Depots für das Vitamin C, die zum Teil geleert waren, mußten erst aufgefüllt werden; bemerkenswerterweise ist das Hauptdepot für den C-Stoff die Dünndarmwandung. Übrigens haben Herr Schröder und ich die Vitamin-C-Zerstörung durch Bakterien, wie sie bei Magen- und Darmkrankungen gefunden werden, bei der Züchtung im Reagensglas zeigen können.

Nicht viel anders liegen die Dinge bezüglich des Vitamin A und seiner Vorstufe, des Carotins. Bei schweren Darmkatarrhen sinkt trotz reichlicher Zufuhr in der Nahrung der Blutspiegel der beiden Stoffe auf ganz extrem niedrige Werte; klinisch ist häufig Nachtblindheit (Hemeralopie) nachweisbar. In solchen Fällen sollte man versuchen, das Vitamin A, dessen Aufnahme durch den Magendarmkanal nicht gesichert ist, parenteral zu verabfolgen; das käufliche Vogan scheint hierfür gut geeignet zu sein.

Damit ist die, wie mir scheint, außerordentlich wichtige Tatsache festgestellt, daß Erkrankungen des Magendarmkanals zu einer Vitaminverarmung des Körpers führen können, was sich besonders dadurch unheilvoll auswirkt, daß die Magendarmfunktionen selbst in hohem Maße von der Aufnahme entsprechender Vitaminmengen abhängen. Magendarmkrankungen können also sowohl die Ursache wie die Folgen von Vitaminmangel sein. Das ist praktisch wichtig, weil Magen-Darm-Störungen außerordentlich häufig sind; sehr leicht können sich also mehr oder minder schwere Vitaminschäden entwickeln, die sich aber nicht immer gleich auswirken. Vielfach treten zunächst nur leichte Hypovitaminosen auf, die selbst bei genauerster Untersuchung nur schwer nachzuweisen sind. So findet man z. B. als erstes Zeichen des A-Mangels Hemeralopie, lange bevor andere Zeichen sich einstellen. Bei latentem C-Mangel besteht eine Neigung zu Hautblutungen, Auflockerung des Zahnfleisches, Parodontose usw.

Große praktische Bedeutung haben die in letzter Zeit besonders eingehend untersuchten Beziehungen zwischen den Vitaminen der B-Gruppe und dem Magendarmkanal. Eine optimale Funktion des Magendarmkanals hinsichtlich Sekretion und Motorik ist nur gewährleistet, wenn

neben dem fettlöslichen Vitamin A und dem Vitamin C auch das Vitamin B₁ und die Fraktionen der B₂-Gruppe in entsprechender Menge zur Aufnahme gelangen. Die Zufuhr mit der Nahrung genügt nicht immer. Alle möglichen Erkrankungen des Magendarmkanals können die Ursache für eine ungenügende Aufnahme von Vitaminen in unseren Körperbestand werden. So kann sich ganz allmählich, zunächst gänzlich unbemerkt, ein Vitamindefizit entwickeln, das, wenn es mehrere Vitamine gleichzeitig betrifft, sich „polyvalent“ auswirken kann. Oft genug wird sich die Störung besonders am Magendarmkanal und am innersekretorischen System geltend machen, d. h. die Magendarmstörungen nehmen zu, und gleichzeitig entwickeln sich innersekretorische Krankheitsbilder. Daß ihnen letzten Endes Vitaminschäden zugrunde liegen, ist oft nur dem Kenner dieser Dinge, oft auch diesen nicht mit Sicherheit, erkennbar. Immerhin finden sich doch meist einige Hinweise! Veränderungen in der Mundhöhle im Sinne einer Stomatitis, sowie gewisse Zungenveränderungen, ferner Dickdarmstörungen mit dem Bilde einer durch blutige Diarrhöen (häufig auch Fett-diarrhöen) gekennzeichneten Colitis weisen auf Mangel an den Faktoren des B₂-Komplexes hin. Besteht gleichzeitig eine schwere Anämie, so muß unter allen Umständen eine solche Störung erwogen werden. Die Pellagra, die Sprue, die sogenannte Coeliakie gehören alle hierher. Noch nicht ganz geklärt ist die Stellung des exogenen Anteiles des Leberstoffes, der heute vielfach auch als Blutreifungsstoff bezeichnet wird.

Sehr wichtig sind auch die neuen Gesichtspunkte, die sich durch die chemische Forschung für die **Volksernährung** ergeben haben. Nachdem man zahlenmäßig gewisse Vorstellungen erhalten hatte, einmal über den Vitaminbedarf und dann über das Vitaminangebot bei den verschiedenen Formen der Ernährung, interessiert ganz besonders die Frage des Minimums und des Optimums. Es ist das große Verdienst des Schweizer Forschers Jung, daß er alle vorliegenden Daten gesammelt und zusammengestellt hat. Man kann jetzt eine bestimmte Kostform darauf prüfen, ob sie den berechtigten Ansprüchen an eine ausreichende Vitaminzufuhr genügt oder nicht. Zu der Frage des Minimums und Optimums wurde festgestellt, daß z. B. bei den Vitaminen der B-Gruppe die Spanne hier außerordentlich groß ist, so daß jemand zwar die gerade zur Verhütung einer manifesten Avitaminose nötigen Mengen aufnimmt, sich aber doch weit vom Optimum entfernt hält. Diese Frage ist von ganz großer Bedeutung. Es muß aber berücksichtigt werden, daß der Bedarf an Vitamin B₁ und wahrscheinlich auch an Vitamin B₂ in hohem Maße abhängig ist von der Menge Kohlenhydrate, die aufgenommen werden. Schwer körperlich arbeitende Menschen, die zur Deckung ihrer Calorien größere Mengen Kohlenhydrate aufnehmen, brauchen entsprechend größere Mengen der B-Faktoren. Bestimmte Zustände im Leben der Frau, der Zustand der Schwangerschaft, der Laktation, steigern den Bedarf ganz außerordentlich. Des weiteren wird bei fiebhaften Erkrankungen sehr viel mehr an Vitaminen verbraucht als im Zustand der Gesundheit. Die Dinge liegen bei den anderen Vitaminen ganz entsprechend. Es hat sich in meiner Klinik gezeigt, daß fast alle besonderen Diätformen arm an Vitamin C und vor allem auch an den B-Vitaminen sind, so daß bei gesteigertem Vitaminverbrauch die Zufuhr völlig unzureichend ist. Die Frage, ob der große Durchschnitt der Bevölkerung genügend Vitamine aufnimmt, ist zurzeit Gegenstand ernstester Erwägungen auch bei den Ernährungsforschern des Auslandes. Kein geringerer als *Mc Carissons* sagte neulich, daß der übermäßige Genuss von Brot, das aus feinsten Mehlen hergestellt ist, zurückgedrängt werden müßte, ebenso der immer

stärker ansteigende Genuss von reinem Zucker. Auch bei einer sonst ausreichenden Kost kann bei Tieren Beriberi erzeugt werden, wenn man diese Kost anreichert durch große Mengen von reinem Zucker. Daß solche Zusammenhänge auch für den Menschen Geltung haben, davon haben wir uns überzeugen können durch die Beobachtung eines Kranken, der durch Zufuhr ungewöhnlich großer Mengen von Zucker das typische Krankheitsbild der Beriberi bei sich erzeugte.

Vitaminmangel ist aber nicht nur eine Gefahr für diejenigen, die sich unzweckmäßig ernähren, es muß vielmehr auch mit der Möglichkeit einer Genschädigung gerechnet werden. Es ist festgestellt worden, daß in der Descendenz solcher Tiere, die ungenügend B₁ bekommen hatten, Mutationen auftreten. Besonders häufig ist kongenitaler Pylorusverschluß gefunden worden. Ich glaube, diese Warnungen müssen unter allen Umständen beachtet werden. Dann die Frage des zunehmenden Gebißverfalles! Im Hinblick auf die wichtige Rolle, die dem Vitamin D für die Knochenbildung zukommt, bringt man dieses Vitamin mit der Zahnentwicklung in Zusammenhang; das schlechte Gebiß der rachitischen Kinder ist ja schon seit langer Zeit etwas Geläufiges. Von dem Zahnkliniker Euler in Breslau konnte aber gezeigt werden, daß auch das Vitamin C eine wichtige Rolle bei der Gesunderhaltung der Zähne spielt, und neuerdings wurde das Auftreten von Caries als Vitamin-B₁-Mängelscheinung erkannt. Auf Grund dieser neuen Einblicke in die engen Beziehungen der Vitamine zum Stoffwechsel der Zähne, zu ihrem Aufbau und zu ihrer Erhaltung, habe ich mir die Vorstellung gebildet, daß die Zähne ein ungeheuer feines Reagens auf Vitaminschäden aller Art sind. Selbstverständlich darf man gerade bei der Zahnentwicklung die Erbfaktoren nicht vernachlässigen: eine Mutter, die den Ehrgeiz hat, recht gesunde Kinder zu bekommen, wird schon während der Gravidität darauf bedacht sein, sich

ganz besonders vitaminreich zu ernähren. Setzt bei einem an sich guten Gebiß ganz plötzlich ein rascher Gebißverfall ein, wird man in der Regel Fehler in der Ernährung als die Ursache aufdecken können. Nicht selten gestaltet sich gerade bei Kranken die Ernährung äußerst einseitig, während sie doch bei dem gesteigerten Verbrauch besonders vitaminreich sein sollte.

Man hat gerade in den letzten Monaten in der angelsächsischen Literatur die Forderung ausgesprochen, daß es an der Zeit wäre, nun endlich die praktische Konsequenz aus den Erkenntnissen der wissenschaftlichen Forschung zu ziehen und zu erwägen, in welcher Weise die Ernährung praktisch und doch wirksam umgestellt werden könnte.

In den letzten hundert Jahren haben sich tatsächlich in unserer Ernährung große Wandlungen vollzogen. Die Notwendigkeit, Lebensmittel in gut haltbarem Zustand zur Verfügung des Verbrauchers zu halten, führte dazu, daß vielfach die Nahrungsmittel aus ihrem natürlichen Zusammenhang gerissen wurden, so daß man dem Menschen statt Nahrungsmittel Nahrungsstoffe anbot, während doch die ursprüngliche natürliche Nahrung aus pflanzlichen und tierischen Geweben besteht. Dies alles geschah, ohne daß man sich Rechenschaft darüber gab, daß man die Erfordernisse einer ausreichenden Ernährung gar nicht genügend kannte.

Hier zeigte die Wissenschaft, daß es nicht ausreicht, eine Nahrung lediglich nach ihrem Calorienwert zu beurteilen, daß vielmehr in dem Ruf „Zurück zur Natur“ ein richtiger Kern steckt. Die Wichtigkeit einer richtigen Ernährung für die Gesunderhaltung eines Volkes ist heute ganz unbestritten. Wenn die glückliche Zusammenarbeit zwischen klinischer Medizin und Chemie, die auf dem Vitamingebiet bisher zu so erfreulichen Erfolgen geführt hat, weiter bestehen bleibt, so brauchen wir uns um die Lösung dieser Frage keine Sorgen zu machen.

[A. 137.]

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Mutterkornforschung*)

Von Dr. W. KÜSSNER, Darmstadt

Eingeeg. 8. Juli 1936

Das Mutterkorn hat die pharmazeutische Forschung länger und eindringlicher beschäftigt als die meisten anderen Drogen. Seit Anfang des vorigen Jahrhunderts wird in den Laboratorien der Apotheken und später der pharmazeutisch-chemischen Fabriken an der Isolierung der medizinisch wertvollen Inhaltsstoffe des Mutterkorns gearbeitet, ohne bisher zu einem Abschluß gelangt zu sein. Die Ergebnisse der letzten Jahre haben jedoch die Mutterkornforschung ein gutes Stück vorwärtsgebracht, so daß es jetzt angebracht erscheint, hierüber einen zusammenfassenden Bericht zu geben.

Die botanische Entdeckung der Stammpflanze des Mutterkorns, des Mutterkornpilzes, fand 1853 durch Tulasne (1) statt. Das Mutterkorn ist die Dauerform des auf dem Roggen lebenden Pilzes *Claviceps purpurea*. In dieser Form fällt der Pilz zur Reifezeit vom Roggen ab, bleibt den Winter über auf dem Erdboden liegen und überdauert so die Zeit von einer Vegetationsperiode seiner Wirtspflanze zur anderen. Im Frühsommer wachsen aus

dieser Dauerform Pilzfruchtkörper hervor. Die in den Fruchtkörpern erzeugten Askosporen werden durch Luftbewegung verbreitet und infizieren die Roggenblüten. Nach einer Periode der weiteren Vermehrung durch Conidien, welche von Insekten übertragen werden, wächst der Pilz in der Roggenähre wieder zu diesen zapfenförmigen, schwärzlichen Gebilden aus, welche wegen ihrer arzneilichen Verwendung in der Geburtshilfe Mutterkorn genannt werden. In Deutschland ist der Mutterkornpilz durch die hochentwickelte Landwirtschaft stark zurückgedrängt worden, so daß wir unseren Bedarf an dieser Droge aus Spanien und Portugal oder aus dem Südosten Europas, Ungarn, Polen und Rußland, decken müssen.

Die arzneiliche Verwendung des Mutterkorns ist auf seinen volkstümlichen Gebrauch durch die Hebammen zurückzuführen, welche das Mutterkorn seit altersher als Mittel zur Beschleunigung der Geburt und zur Blutstillung nach der Geburt benutzt haben. Allerdings ging dem Mutterkorn ein schlechter Ruf voraus. Die durch mutterkornhaltiges Getreide verursachten Massenvergiftungen des Mittelalters, denen Zehntausende von Menschen zum Opfer fielen, ließen es als gefährliches Gift erscheinen, und die Ungleichmäßigkeit seiner Wirkungsstärke hinderte die

*) Vorgetragen in der Fachgruppe für Medizinische und Pharmazeutische Chemie auf der 49. Hauptversammlung des V. D. Ch. in München am 9. Juli 1936.