

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Vitamin-E-Konferenz

Veranstaltet von der Society of Chemical Industry, Food Group, am 22. April in London

Eröffnung der Konferenz durch W.A.S. Calder Esq., Vorsitzender des Council of the Society of Chemical Industry.

Erste Sitzung.

#### Die Chemie des Vitamin E.

Prof. A. R. Todd, Universität Manchester: „Chemie des Vitamin E.“ (Einführungsvortrag.)

Vortr. schildert die Entwicklung unserer Kenntnisse des Vitamin E seit seiner Entdeckung durch Evans im Jahre 1922 bis zu seiner Konstitutionsaufklärung durch Fernholz im Jahre 1938. Karrer und Mitarb. gelang es dann, mit überraschender Leichtigkeit die Synthese des d,l- $\alpha$ -Tocopherols aus Pseudocumohydrochinon und Phitylbromid durchzuführen. Modifikationen dieser  $\alpha$ -Tocopherolsynthese wurden vom Vortr. sowie von L. J. Smith und Mitarb. durchgeführt. Die Synthese erlaubt keinen eindeutigen Entscheid, ob die Tocopherole Chroman- oder Cumaranderivate darstellen. Weitere Gründe für eine Chromanformulierung hat John erbracht.  $\beta$ - und  $\gamma$ -Tocopherol besitzen am aromatischen Kern eine Methylgruppe weniger als  $\alpha$ -Tocopherol, im übrigen Teil des Moleküls stimmen sie überein. Die drei möglichen  $\beta$ -Tocopherol-Isomeren wurden vom Vortr. aus den Monoestern der drei stellungsisomeren Xylohydrochinone hergestellt. Interessant ist, daß das Produkt aus m-Xylohydrochinon eine höhere biologische Aktivität zu besitzen scheint als das natürliche  $\beta$ -Tocopherol.

Über die Art der Wirksamkeit der Tocopherole kann vom chemischen Standpunkt wenig gesagt werden. Die Hypothese eines Oxydo-Reduktionsmechanismus ist schwer vereinbar mit dem Befund, daß  $\alpha$ -Tocopherylchinon biologisch inaktiv ist.

Prof. P. Karrer, Universität Zürich: „Synthetische Analoge und Homologe des Vitamin E und die Stabilität von Tocopherol und Tocopherol-estern.“ (Vorgelesen von Dr. F. Bergel, Roche Products Ltd., Welwyn.)

Die Versuche des Zürcher Laboratoriums haben ergeben, daß die Tocopherole Cumaran- oder Chromanderivate sein müssen. Es gelang, das  $\alpha$ -Tocopherol selbst synthetisch darzustellen aus Pseudocumohydrochinon und Phitylbromid. Das bei der Synthese entstehende d,l- $\alpha$ -Tocopherol ist ebenso wirksam im Rattentest wie das natürliche  $\alpha$ -Tocopherol. Der eingeschlagene Weg der Synthese ergab auch die Möglichkeit, die chemische Spezifität der Vitamin-E-Wirksamkeit weiter zu erforschen. Zunächst wurden die Substituenten im aromatischen Ring der Tocopherole variiert. Die drei isomeren Dimethyl-tocopherole sind alle mit 10 mg einmaliger Dosis im Rattentest wirksam. Die drei isomeren Monomethyl-tocopherole sind bis zu 40 mg unwirksam. Ein 5,7-Dimethyl-8-äthyl-tocopherol erwies sich mit 16 mg als wirksam, ein 5,7-Diäthyl-tocopherol dagegen mit 30 mg als unwirksam. Daraus geht hervor, daß der Austausch einer Methylgruppe gegen eine Äthylgruppe die Vitamin-E-Aktivität vermindert. Ein synthetisches Produkt aus Pseudocumohydrochinon und Hexahydrofarnesylbromid ist mit 20 mg inaktiv, daraus ist ersichtlich, daß eine Änderung der Seitenkette im Molekül der Tocopherole die Vitamin-E-Wirksamkeit zerstört.

Die Tocopherole sind sehr wenig stabil, sie sind autoxydabel und zersetzen sich am Licht. Es ist daher empfehlenswert, die Tocopherole in Form ihrer ebenso wirksamen aber sehr viel stabileren Ester zu verwenden. Die Wirksamkeit der Ester sinkt ab in der Reihe Acetat, Propionat, Butyrat. Das Acetat scheint am stabilsten zu sein. Es erscheint daher bereits als stabilisiertes Vitamin-E-Präparat auf dem Markt.

Dr. A. Emmerie u. Dr. Chr. Engel, Hygien. Laboratorium, Utrecht: „Chemische Gehaltsbestimmung der Tocopherole.“ (Vorgetragen von Dr. A. Emmerie.)

Zur Bestimmung des Tocopherolgehaltes in natürlichen Nahrungsstoffen, in Weizenkeimölen und anderen Ölen konnte die leichte Oxydierbarkeit der Tocopherole mit Ferrichlorid Verwendung finden. Bei diesem Oxydationsvorgang werden die Tocopherole in ein Chinon übergeführt, wobei das Eisen von der dreiwertigen in die zweiwertige Stufe über-

geht. Die Menge des entstandenen Ferro-ions läßt sich durch eine Reihe von Reagentien bestimmen, am besten eignet sich dazu  $\alpha,\alpha'$ -Dipyridyl, das mit Ferro-ionen eine intensiv rote Färbung gibt, die im Zeiss-Pulfrich-Photometer ausgewertet wird. Diese Methode ist schneller durchführbar als die potentiometrische Titration der Tocopherole nach Karrer. Mit der biologischen Vitamin-E-Bestimmung stimmt die colorimetrische Tocopherolbestimmung gut überein. Die Anwesenheit von Carotinoiden und Vitamin A in beträchtlichen Mengen stört die chemische Bestimmung, da diese auch oxydierbar sind mit Ferrichlorid. Es gelingt aber nach einer einfachen Methode durch eine Adsorptionsfiltration durch eine mit Salzsäure vorbehandelte Floridinerde diese störenden Bestandteile zu entfernen. Die Carotinoide werden festgehalten, die Tocopherole gehen quantitativ ins Filtrat. Mit Hilfe dieser Methode wurde unter anderem der Tocopherolgehalt im Blutserum bestimmt. Es ergeben sich normalerweise Werte von 6,4  $\gamma$  Tocopherol bei männlichen Ratten und 5,6  $\gamma$  bei Rattenweibchen in 10 cm<sup>3</sup> Blutserum. Nach Fütterung von Weizenkeimöl steigen diese Werte auf 26  $\gamma$  bzw. 20  $\gamma$  an, nach Verabfolgung von d,l- $\alpha$ -Tocopherol erhält man sogar Werte über 100  $\gamma$ . Bei Fütterung von  $\alpha$ -Tocopherylacetat erscheint auch ein höherer Gehalt von freiem Tocopherol im Blutserum. Die Tocopherolbestimmungsmethode nach Furter und Meyer durch Oxydation mit Salpetersäure und colorimetrische Auswertung der entstehenden roten Farbe bestimmt auch die in den natürlichen Ölen bereits vorhandenen Oxydationsprodukte mit, die biologisch nicht aktiv sind.

Dr. E. Lester Smith u. R. Bailey, Glaxo Laboratorien, Greenford: „Methoden zur Bestimmung der Vitamin-E-Aktivität.“ (Vorgetragen von Dr. E. L. Smith.)

Bowden und Moore haben gezeigt, daß die Höhe einer U.V.-Absorptionsbande bei 294 m $\mu$  der Vitamin-E-Wirksamkeit parallel geht. Drummond betonte dann, daß das Verhältnis der Höhe des Absorptionsmaximums bei 294 m $\mu$  zur Höhe des Minimums bei 260 m $\mu$  mit steigender Aktivität größere Werte annimmt. Die Messung der Absorptionshöhe bei 294 m $\mu$  läßt sich gut zur Vitamin-E-Bestimmung verwenden bei relativ reinen Tocopherolpräparaten und hochkonzentrierten Ölen, weniger gut aber bei den niedrigeren Tocopherolgehalten der natürlichen Öle, da bei diesen die allgemeine Absorption bis 300 m $\mu$  sehr stark ist. Die elektrometrische Titration der Tocopherole mit Goldchlorid nach Karrer und Keller läßt sich für wesentlich kleinere Tocopherolgehalte verwenden. Schneller durchzuführen und für sehr kleine Tocopherolmengen verwendbar ist die Methode von Emmerie und Engel. Bei beiden Methoden stört die Anwesenheit von Carotinoiden, die daher entfernt oder gesondert bestimmt werden müssen. Nach den Erfahrungen des Vortr. sind beide Methoden nach Belieben verwertbar und geben gut übereinstimmende Ergebnisse. Die Methode nach Furter und Meyer macht keinen Unterschied zwischen den wirksamen Tocopherolen und den unwirksamen chinonartigen Oxydationsprodukten der Tocopherole. Im allgemeinen ist die Anwesenheit von Oxydationsprodukten in den Weizenkeimölen nicht sehr groß, in einigen Fällen liegen aber die nach Furter gefundenen Werte sehr viel höher als die nach den anderen Methoden gefundenen Werte; so erhält man in einem Fall nach Furter den Wert 13, nach Karrer 3, nach Emmerie und Engel ebenfalls 3. Im allgemeinen ist die Übereinstimmung der biologischen Werte mit den chemischen Bestimmungsmethoden bei Vitamin-E-Konzentraten gut. In vielen Fällen liegen jedoch bei Weizenkeimölen nach der Verseifung die biologisch gefundenen Werte höher als die chemisch gefundenen Werte. Die Verseifungen wurden stets bei Anwesenheit von Stabilisatoren in indifferenten Atmosphäre vorgenommen.

Aussprache: W. John, Göttingen: Aus den Ausführungen Bergel geht hervor, daß es die Ansicht Karrers zu sein scheint, daß die Vitamin-E-Wirksamkeit weitgehend spezifisch an die chemische Konstitution der Tocopherole gebunden ist. Demgegenüber hat sich ergeben, daß eine große Anzahl von synthetischen Stoffen,

die im Göttinger Laboratorium und von v. Werder, Moll und Jung in Darmstadt hergestellt wurden, eine beträchtliche Vitamin-E-Wirksamkeit besitzen können. Das 2-Dodecyl-2',5,7,8-tetramethyl-6-oxy-chroman ist mit 50–60 mg einmaliger Dosis im Rattentest wirksam. Während die einfachsten dem  $\alpha$ -Tocopherol analogen Chromanderivate, das 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman und das 2,2',5,7,8-Pentamethyl-6-oxy-chroman, in Dosen bis zu 100 mg unwirksam sind, besitzen erstaunlicherweise die chemisch den Tocopherolen weniger nahestehenden Monoäther des Durohydrochinons und des Pseudocumohydrochinons sowie des Dimethyltetrahydronaphthohydrochinons in Dosen von 50–100 mg eine beträchtliche Vitamin-E-Wirksamkeit. Selbst Stoffe, die sich auch in ihrem Oxydations-Reduktions-Verhalten völlig andersartig verhalten als die Tocopherole, wie die Diäther der beiden Hydrochinone oder die Hydrochinone und Chinone selbst, zeigten in einer Reihe von Fällen deutliche biologische Wirksamkeit. Eine hohe biologische Aktivität, d. h. in Dosen unter 10 mg, scheint nach diesen Versuchen sehr eng an die Konstitution der Tocopherole geknüpft zu sein, eine geringere biologische Aktivität mit 50–100 mg ist aber sehr unspezifisch verbreitet auf zum Teil sehr verschiedenartige Substanzen. Ob die biologische Aktivität dieser Stoffe der Aktivität der Tocopherole gleichartig ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, qualitative Unterschiede sind bisher nicht beobachtet worden. — A. L. Bacharach, Greenford: Es ist schwer zu verstehen, daß solche von den Tocopherolen chemisch so verschiedenen Stoffe wie die Monoäther des Durohydrochinons und des Pseudocumohydrochinons eine gleiche biologische Wirksamkeit besitzen sollten wie die natürlichen Tocopherole. Man muß vielmehr daran denken, ob nicht diese Substanzen etwa noch vorhandene Vitamin-E-Vorräte des Organismus mobilisieren, oder ob sie in irgend einer Form Anlaß zu Neubildung von Tocopherolen geben. — T. S. Work, London, betont, daß die Heilung der Resorptionssterilität bei Ratten mit diesen Substanzen nicht in allen Fällen eintritt. — W. John, Göttingen: Vielleicht sind die gegebenen Dosen von 50–100 mg dieser Monoäther noch zu klein, um dieselben Heilergebnisse wie mit 3 mg  $\alpha$ -Tocopherol zu erzielen. Die Austestung höherer Dosen ist schwer durchzuführen, da die meisten dieser Substanzen in höheren Dosen stark toxisch sind. Es besteht aber durchaus die Möglichkeit, daß die biologische Wirksamkeit auch qualitativ von der der Tocopherole abweicht. — H. M. Wuest, Basel: Die biologische Prüfung der Vitamin-E-Aktivität hat etwa eine Ungenauigkeit von rund 30%, es ist schwer, genau zwischen 2 und 3 mg  $\alpha$ -Tocopherol zu unterscheiden. Die chemischen Methoden haben alle wesentlich geringere Fehlergrenzen, vielleicht genügt das zur Erklärung der Differenzen zwischen chemischer und biologischer Austestung. — J. C. Drummond, London, hat auch wiederholt höhere biologische Aktivitäten beobachtet, als dem chemisch erfaßbaren Tocopherolgehalt verschiedener natürlicher Öle entspricht. Die bisherigen Aufarbeitungsverfahren gestatten nicht, alle wirksamen Anteile als Tocopherole zu isolieren, es muß die Möglichkeit beachtet werden, daß noch bisher unbekannte als Antisterilitätsfaktoren wirksame Substanzen in natürlichen Quellen vorhanden sind. — A. L. Bacharach, Greenford: Die Ergebnisse der biologischen Austestungen der verschiedenen Laboratorien können nicht miteinander verglichen werden, da der Begriff der Vitamin-E-Einheit noch völlig ungenügend festgelegt ist. Die Durchführung der Tierversuche ist bei den verschiedenen Bearbeitern völlig verschiedenartig, meist werden die genauen Bedingungen von den Autoren auch ungenügend angegeben. Vergleichbar sind nur solche biologischen Prüfungen, die mit gleichartigen Tieren durchgeführt werden, die unter genau festgelegten Bedingungen gehalten werden, und wenn die Erzielung eines genau festgelegten Grades der biologischen Wirkung Bedingung ist, also etwa die Erzielung von Lebendgeburten bei 50% der zum Versuch eingesetzten Tiere. — Chr. Engel, Utrecht: Nach eigenen Beobachtungen ist bei Weizenkeimölen die Übereinstimmung der biologischen und chemischen Austestung ziemlich gut. Bei Baumwollsamölen zeigte sich jedoch vor der Verseifung ein höherer Gehalt an reduzierbaren Inhaltsstoffen, als der biologischen Austestung entspricht. — W. John, Göttingen: Bei der spektrophotometrischen Bestimmung des Tocopherolgehaltes mit Hilfe der Bande bei 294 m $\mu$  stört bei der geringen Höhe dieser Bande die hohe Gesamtabsorption. Vielleicht ist mit Vorteil die etwa 5mal höhere Absorptionsbande bei 265 m $\mu$  zu verwenden, die bei der Oxydation der Tocopherole entsteht. Die vorher vorhandene Absorption bei 265 m $\mu$  muß davon in Abzug gebracht werden. — E. L. Smith, Greenford: Diese Erhöhung der Absorption bei 265 m $\mu$  ist bisher in eigenen Versuchen nicht zu Austestungen der Tocopherole verwendet worden.

#### Zweite Sitzung.

##### Die physiologische Wirkung des Vitamin E.

Prof. J. C. Drummond, Universität London: „Die physiologische Wirkung des Vitamin E.“ (Einführungsvortrag.)

Vortr. beschreibt die Vitamin E-Mangelerkrankungen bei männlichen und weiblichen Ratten. Nach Versár steht die Vitamin-E-Wirksamkeit in engem Zusammenhang mit der

Hypophyse. Bei Vitamin-E-Mangel zeigt die Hypophyse Veränderungen. Das Haarkleid der Tiere zeigt bei E-Mangel ähnliche Veränderungen wie nach erfolgter Kastration, die durch Hypophysenvorderlappenpräparate rückgängig gemacht werden können. Die Schilddrüseninsuffizienzerscheinungen sind bei Vitamin-E-Mangel ähnlich wie bei Ausfall der Hypophysenhormone. Andererseits hat das Vitamin E Bedeutung in den Lebens- und Wachstumsvorgängen der Zellen. Nach Emerson besitzt das  $\alpha$ -Tocopherylchinon keine Wirksamkeit als Antisterilitätsfaktor, es ist demnach zweifelhaft, ob dieses Chinon im Oxydations- und Reduktionsgeschehen der Zelle eine Rolle spielt.

Dr. K. E. Mason, Vanderbilt-Universität, Tennessee: „Vitamin E und die Fortpflanzungsvorgänge.“

Um eine standardisierbare Methode auszuarbeiten, die erlaubt, in genau reproduzierbarer Weise die E-Mangelerkrankungen hervorzurufen, initial fertility und andere Verzögerungen zu vermeiden, muß Klarheit gewonnen werden über die Herkunft der Vitamin-E-Vorräte der jungen Tiere. Werden die Muttertiere und die Jungen während Schwangerschaft und Sägezeit vitamin-E-frei ernährt, so zeigen die männlichen Tiere durchschnittlich 35 Tage nach dem Entwöhnen die ersten Degenerationserscheinungen, weibliche Tiere resorbieren ohne Ausnahme bei der ersten Gravidität. Erhalten die Muttertiere vor der Geburt Vitamin-E-Zulagen zur Kost, dann eine vitamin-E-freie Diät, so wird der Eintritt der Mangelerkrankungen nicht verzögert, ebenso wenig, wenn Vitamin E bis zur ersten Hälfte der Sägezeit zur Kost zugefügt wird. Durch Placenta und die Milch wird demnach während der ersten Hälfte der Sägezeit kaum Vitamin E übertragen. Erhalten die Muttertiere aber in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Vitamin-E-Zulagen, so wird der Eintritt der ersten Mangelerkrankungen der jungen Rattenmännchen um 20 und mehr Tage verzögert. Die standardisierten Tiere erhalten mit den Muttertieren Mangeldiät vom Tage ihrer Geburt an. Die Testmethode an weiblichen Tieren kann durch Autopsie am 16. Tage der Schwangerschaft verkürzt und präzisiert werden. Die von weiblichen Tieren zur Heilung der Resorptionssterilität benötigte Menge an Vitamin E ist abhängig vom Zeitpunkt der Verabreichung. Ein Weizenkeimölpräparat, das am Tage der Kopulation gegeben mit 25 mg wirksam ist, zeigt dieselbe Wirksamkeit am 5. Tage der Schwangerschaft mit 40 mg und am 14. Tage mit 60 mg. Vier Tage vor der Kopulation genügen 20 mg, acht Tage vorher 15 mg, noch früher werden wieder höhere Dosen benötigt. Männliche Tiere zeigen einen Vitamin-E-Mangel deutlich früher an als weibliche Tiere. Die weiblichen Tiere dienen zur Austestung, ohne eine Resorption durchgemacht zu haben; Resorptionen schädigen den Organismus.

Dr. S. W. F. Underbill, British Drug Houses Ltd., London: „Vitamin-E-Mangel und die endokrinen Drüsen mit besonderer Berücksichtigung der Hypophyse.“

Die Mangelerkrankungen, die vitamin-E-freie Diät an Ratten verursacht, sind sehr ähnlich den Erscheinungen, die nach Ausfall der Sekretion der Hypophyse auftreten. Die E-frei ernährten Tiere machen durchweg einen unterernährten Eindruck, sie bleiben kleiner und zeigen Lähmungen. Die histologische Prüfung ergibt degenerative Veränderungen im Hypophysenvorderlappen, damit parallel geht auch eine Verminderung des Gehaltes an gonadotropem Hormon im Hypophysenvorderlappen. Auch andere endokrine Organe zeigen Veränderungen, besonders deutlich ist die Hypoplasie der Schilddrüse. Wie bei hypophysipriven Tieren wird das Fell weich, seidig und unelastisch. Verabreichung von Vitamin E heilt die Lähmungserscheinungen der jungen Ratten, bedingt normales Wachstum und verwandelt das Haarkleid wieder in die normale Form des elastischen struppigen Felles zurück. Sehr lange andauernder Vitamin-E-Mangel verursacht auch Veränderungen der Ovarien und des Uterus. Bei infantilen Ratten besitzt das Vitamin E auch östrogene Wirkung, ähnlich wie Hypophysenvorderlappenpräparate. In mancher Beziehung ergibt sich demnach eine Ähnlichkeit in der Wirkung zwischen Hypophysenhormonen und Vitamin E. Wenn auch viele Mangelerkrankungen des Vitamin E durch Hypophysenpräparate bisher nicht erfolgreich behoben werden konnten, so verdient doch die Verwandtschaft zwischen Vitamin E und Hypophyse größte Beachtung zur Klärung der Wirkungsweise des Vitamin E.

Dr. T. Moore, Universität Cambridge: „*Einige Gesichtspunkte der physiologischen Wirksamkeit des Vitamin E.*“ (Mit A. J. P. Martin und K. R. Rajagopal).

Weibliche Ratten zeigen bei vitamin-E-freier Ernährung eine braune Verfärbung des Uterus, männliche Tiere zeigen eine Verfärbung der Samenkanälchen. Die Pigmentation der Muskelschichten wird durch Ablagerung kleiner gelblicher Körnchen verursacht. Die von Ringsted beschriebene Paralyse der hinteren Extremitäten tritt später ein mit gleichzeitiger Degeneration und Verfärbung der Muskeln. Weitere Degenerationen wurden in der Niere beobachtet. Fortgesetzter Vitamin-E-Mangel hat Schädigungen der Haut zur Folge mit völliger Abmagerung und kann zum Tode führen. Vitamin-E-Konzentrate erhöhen meist das Gewicht der Versuchstiere, hatten aber wenig Einfluß auf die Verfärbung des Uterus oder die Paralyse. Ratten, die zwei Jahre lang große Mengen Weizenkeimöle erhielten, zeigen in den unverseifbaren Teilen des intraperitonealen und subcutanen Fettes starke U.V.-Absorption bei 294 m $\mu$ . Bei täglicher Vitamin-A-Fütterung durch Heilbutt-Leberöle sinkt der Vitamin-A-Vorrat der Leber stark ab, wenn die Tiere gleichzeitig auf einer Vitamin-E-Mangel-diät gehalten werden; die Werte sinken von rund 20000 Vitamin-A-Einheiten auf etwa 2000 ab. Die Frage des für die Vitamin-E-Speicherung verantwortlichen Faktors in Weizenkeimölkonzentraten wird weiter untersucht.

Dr. H. M. Wuest, Hoffmann La Roche, Basel: „*De-generative Veränderungen an Ratten bei Vitamin-E-Mangel.*“

Vortr. zeigt einen kurzen Film von jungen Ratten vitamin-E-arm ernährter Muttertiere. Es ist deutlich ersichtlich, wie die Tiere ungeschickt werden beim Klettern, wie sie verlernen sich aufzurichten, wenn sie auf den Rücken gelegt werden, wie dann die Gebrauchsfähigkeit der Gliedmaßen ganz aufhört. Die Tiere führen eigentümliche Drehbewegungen und Rollbewegungen aus. Die Parese der Vorderbeine und Paralyse der Hinterbeine ist deutlich. Durch 2 mg d,l, $\alpha$ -Tocopherylacetat werden die Lähmungen wesentlich gebessert.

A. M. Copping u. Prof. V. Korenchevsky, Lister Institut, London: „*Die Wirkung des Vitamin-E-Mangels auf das Gewicht der Organe männlicher und weiblicher Ratten.*“ (Vorgetragen von A. M. Copping).

Ratten, die mit einer vitamin-E-freien Diät großgezogen werden, zeigen allgemein geringeres Körpergewicht, langsamere Gewichtszunahme und kleinere Fettdepots als normal ernährte Tiere. Männliche Tiere zeigen bei E-Mangel ein kleineres Gewicht der Testes; bei beiden Geschlechtern sind die Thymusdrüsen größer als bei normalen Tieren. Die anderen Organe wie Schilddrüse, Hypophyse, Leber, Nieren, Herz und Milz weisen bei E-Mangel häufig sehr viel geringeres Gewicht auf. Bezogen auf 100 g Körpergewicht ist der Unterschied jedoch meist gering, bei einigen sogar vergrößert.

Dr. A. L. Bacharach, Glaxo-Laboratorien, Greenford: „*Bemerkungen zur biologischen Bestimmung des Vitamin E.*“

Die verschiedenartige Durchführung des biologischen Testes auf Vitamin-E-Wirksamkeit in den verschiedenen Laboratorien gibt bezüglich der quantitativen Auswertung zu großen Irrtümern Anlaß. Die benutzten Einheiten sind nicht miteinander vergleichbar. Resultate, die an verschiedenen Tieren: Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Affen u. a., gefunden werden, können nicht in Beziehung zueinander gebracht werden, da der Vitamin-E-Bedarf verschiedener Tiere sehr voneinander abweicht. Oft werden Ergebnisse an einer zu geringen Zahl von Tieren, fünf und weniger, gewonnen, die quantitativ ungenügend sind. Die Vorbehandlung der Tiere ist ebenso verschiedenartig, so daß die Werte der Wirksamkeiten sich unterscheiden müssen. Bei der Austestung an einer größeren Zahl von Tieren ist die geringe Stabilität der meisten Vitamin-E-Präparate zu beachten. Diese Schwierigkeiten werden vergrößert durch den Mangel eines Standard-Präparates, das zur Aufbewahrung genügende Stabilität besitzt. Die in der Literatur angegebenen Werte der Vitamin-E-Wirksamkeit und biologischen Bestimmungen des Tocopherolgehaltes dürfen daher nur als ungefähre Schätzwerte angesehen werden. Der Begriff der biologischen Vitamin-E-

Aktivität ist nur ein vorläufiger, er muß durch quantitativ genau festzulegende Eigenschaften der physiologisch aktiven Substanzen ersetzt werden.

*Aussprache:* K. E. Mason, Tennessee: Die Vorstellungen über die Art des Wirkungsmechanismus der Vitamin-E-Faktoren sind noch sehr unvollständig. Enge Beziehungen bestehen zwischen Vitamin E und den Hypophysenhormonen bei einigen Vitamin-E-Mangelerkrankungen. Aber auch in den Lebensvorgängen der Zelle muß das Vitamin E eine wichtige Rolle spielen, die vielleicht in der Art eines Co-Enzyms zu denken ist. Gerade die Wachstums- und Vermehrungsprozesse der Zelle müssen durch Vitamin E gesteuert werden, es scheint notwendig zu sein zur Erhaltung des Chromatins der Zellkerne oder für Stoffwechselprozesse, die mit der Synthese des Chromatins im Zellkern zusammenhängen. — E. V. Shute, Western Ontario: Anhaltspunkte für den Wirkungsmechanismus des Vitamin E in der tierischen Zelle gibt auch die Beobachtung der Beeinflussung der Eiweißverdauung durch Trypsin durch Vitamin E. Bei niederem Vitamin-E-Gehalt im Blut entfaltet das Serumprotein eine vorübergehende Hemmung der Proteinverdauung durch Trypsin, diese antiproteolytische Wirkung muß einem östronartigen Stoff im Blutserum zugeschrieben werden. — J. C. Drummond, London: In eigenen Versuchen über die Proteolyse mit Pepsin konnte eine solche Hemmung bei Vitamin-E-Mangel nicht beobachtet werden.

### Dritte Sitzung.

#### *Klinische und tiermedizinische Verwendung von Weizenkeimölen und Vitamin-E-Präparaten.*

Dr. P. Vogt-Möller, Kopenhagen: „*Die Verwendung des Vitamin E in der klinischen und tiermedizinischen Praxis.*“ (Vorgelesen von Prof. J. C. Drummond.)

In der Tierzucht sind Sterilitäten weit verbreitet, deren Behandlung mit Vitamin-E-Präparaten seit einigen Jahren erprobt wird. Vortr. hat Versuche mit Kühen gemacht. Die Ursache der Sterilität bei Kühen kann entweder eine Infektion sein oder bei nichtinfizierten Kühen auch ein Vitamin-E-Mangel. Wodurch dieser bedingt ist, ist nicht sicher festzustellen. Es bereitet einige Schwierigkeit, solche nichtinfizierten Kühe zum Vitamin-E-Versuch auszusondern. In diesen Fällen einer wahren Sterilität und Neigung zur Fehlgeburt gab die Behandlung mit Weizenkeimöl in 75% der Fälle günstige Wirkung. Auch an Kühen, die mit Verkalbseuche infiziert sind, wurden Weizenkeimöle ausprobiert, doch ist bis jetzt über einen möglichen Erfolg noch nichts endgültiges auszusagen. Bei sterilen Schweinen ist mit Weizenkeimölen in 70% ein günstiges Ergebnis erzielt worden, weniger bei Stuten. Die Versuche, die Unterfunktion der Testes bei Stieren mit Weizenkeimölen zu bessern, blieben negativ. Die Bedeutung des Vitamin E für die Brutergebnisse bei Hühnern ist mehrfach beobachtet worden. In der Humanmedizin haben Vitamin-E-Präparate bei habituellem Abort in 75–80% der Fälle günstige Wirkung gezeigt. Ebenfalls wertvoll erwies sich Vitamin E in einigen Fällen von drohendem Abort, Placentaablösung und Schwangerschaftstoxämie. Die Behandlung mit Vitamin E scheint aber ohne Erfolg zu sein bei primären Sterilitäten, Amenorrhoe, Menorrhagie, genitaler Hypoplasie, klimakterischen Beschwerden, ebenso in einigen Fällen von Hypogalaktie und Testikelhypofunktion. Das Vitamin E steht in engem Zusammenhang mit den Sexualhormonen und ergänzt diese. In den Anfangsstadien der Schwangerschaft ist hauptsächlich das Progesteron von Bedeutung, dann wird die Schwangerschaft durch Vitamin E aufrechterhalten. Ein weiterer Zusammenhang zeigt sich darin, daß während der Vitamin-E-Behandlung erhöhte Mengen von Pregnandiol ausgeschieden werden. Das Vitamin E spielt möglicherweise die Rolle eines morphogenen Hormons, wobei vielleicht seine Wirkung als Antioxydationsfaktor von Bedeutung ist. In einigen Fällen von Krebs und akuter Leukämie war eine Vitamin-E-Therapie ohne Erfolg, ungewiß sind noch die Ergebnisse bei neurologischen Störungen.

Dr. E. V. Shute, Universität von Western Ontario: „*Die Diagnose und Behandlung des Vitamin-E-Mangels.*“

Bei Vitamin-E-Mangel ist der Gehalt östrogenen Stoffe im Blut erhöht, das Vitamin E erscheint als Antagonist des Östrons. Die Bestimmung östrogenen Inhaltsstoffe kann daher als Diagnose auf Vitamin-E-Mangel dienen. Wenn der Vitamin-E-Gehalt des Blutes gering ist, besitzt das Serum

einen hemmenden Einfluß auf die Eiweißspaltung durch Trypsin. Vitamin-E-Mangel ist allgemein sehr verbreitet, bei Schwangeren äußert sich der Vitamin-E-Mangel in allen Zwischenstufen von gelegentlichen Blutungen bis zur Fehlgeburt. Bei hämorrhagischer Toxämie ist der Gehalt östrogenen Stoffe im Blut hoch, der Vitamin-E-Gehalt niedrig, davon zu unterscheiden ist die wahre Eklampsie mit niedrigem Gehalt östrogenen Stoffe im Blut. Die therapeutisch verwendeten Weizenkeimöle müssen frisch gewonnen und kühl gelagert werden. Die verabfolgte Dosis muß nach der Jahreszeit variiert werden, dann nach dem Fortschritt der Schwangerschaft. Möglichst hohe Dosen müssen bei Beginn der Behandlung und bei Unterfunktion der Hypophyse gegeben werden. 150 Patienten wurden mit Weizenkeimölen behandelt, die Erfolge bei habituellem Abort sind gering, dagegen 68% bei drohendem Abort, die Lactation wurde gebessert bei 14 von 31 Frauen. Für die günstige Wirkung der Weizenkeimöle sind wahrscheinlich neben Vitamin E auch die Vitamine B<sub>1</sub> und C verantwortlich zu machen.

Dr. D. W. Currie, Universität Leeds: „Vitamin E bei der Behandlung des habituellen Abortes.“ (Vorgelesen von A. L. Bacharach.)

Vortr. behandelte 95 Fälle habituellen Abortes mit Weizenkeimöl allein oder zusammen mit Progesteron mit dem Ergebnis, daß in 80% der Fälle die Geburt lebender Kinder erzielt wurde, wovon 8% starben. Noch höher ist der Prozentsatz der normal beendeten Schwangerschaft bei drohendem Abort durch ähnliche Behandlung. Acht Fälle von habituellem Abort wurden von Dr. Iles behandelt, und führten sämtlich zu normaler Geburt.

Dr. C. R. Macdonald, Universität Sheffield: „Die Behandlung des habituellen und drohenden Abortes mit Vitamin E.“

Vortr. berichtet über eine Reihe von Behandlungen gestörter Schwangerschaften mit Weizenkeimöl an drei verschiedenen Gruppen von Patienten. I. Patienten, die zwei und mehr Fehlgeburten gehabt haben. 18 Frauen, die vor der Behandlung zusammen 53 Schwangerschaften hatten mit nur fünf Lebendgeburten, bringen nach der Behandlung mit Vitamin E 17 lebende Kinder zur Welt und nur eine Fehlgeburt. Weitere in Behandlung befindliche Patienten zeigen bisher einen normalen Verlauf der Schwangerschaft. II. Zwei von vier Patienten, die eine spontane Fehlgeburt hinter sich haben, werden von gesunden Kindern entbunden. III. In 19 Fällen drohenden Abortes wurden bisher sechs Aborte beobachtet, während bereits neun Lebendgeburten zu verzeichnen sind. Schwangerschaftstoxämien konnten mit Vitamin E nicht verhindert werden. Es scheint ratsam zu sein, bei frühen Schwangerschaftsblutungen keine zu großen Dosen von Vitamin E zu verabreichen, um nicht das schon im Überschuß

im Kreislauf befindliche Hypophysenvorderlappenhormon noch mehr zu erhöhen.

**Aussprache:** A. L. Bacharach, Greenford: Die physiologischen Vitamin-E-Mangelerkrankungen am Menschen unterscheiden sich von den Mangelerkrankungen an Ratten, eine eigentliche Resorption ist bei Menschen nicht beobachtet worden; es ist daher fraglich, ob der Vitamin-E-Gehalt der Weizenkeimöle allein für die beobachteten Heilwirkungen dieser Präparate verantwortlich zu machen ist, auch Vitamin B<sub>1</sub> und andere Faktoren können dabei wesentlich mitverantwortlich sein. Die Ziege soll z. B. überhaupt kein Vitamin E benötigen. Bei allen Weizenkeimpräparaten ist auf die Art und Jahreszeit der Gewinnung sowie auf die Art der Aufbewahrung zu achten, diesbezügliche Daten müssen daher von den Autoren genau angegeben werden. — H. M. Wuest, Basel: Weizenkeimöl ist ein Sammelbegriff, wie früher der Begriff Opium. Um die medizinische Wirkung des Vitamin E kennenzulernen, müssen Versuche mit reinem Tocopherol durchgeführt werden, wozu sich besonders gut die synthetischen d,l- $\alpha$ -Tocopherol-Präparate eignen. — J. C. Drummond, London: Bei der Untersuchung unserer Nahrungsmittel auf ihren Vitamin-E-Gehalt muß man feststellen, daß die Menge an Vitamin E, die wir durch die Kost zu uns nehmen, verhältnismäßig gering ist. Die eigentlichen Vitaminquellen, Weizenkeimöle und andere Samenöle, finden in unseren Kostformen fast keine Verwendung. Es erscheint daher erstaunlich, daß akute E-Avitaminosen beim Menschen nicht häufiger zu beobachten sind, aber ist es anzunehmen, daß Vorstufen und durch ein Unterangebot an Vitamin E bedingte Schwangerschaftsstörungen sehr weit verbreitet sind. Oder ist es das Vitamin E für den Menschen, ähnlich wie für die Ziege, gar nicht zur Erhaltung der Fortpflanzung notwendig, und es sind vielleicht andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen. — E. J. Browne, London: Bei der Durchsicht der Literatur über die therapeutische Wirksamkeit der Weizenkeimöle findet man fast stets außerordentlich günstige Angaben. Fast durchweg werden 70–80% Heilerfolge bei habituellem Abort und drohendem Abort angegeben. In vielen Fällen muß jedoch die Beurteilung solcher Angaben mit Vorsicht geschehen, da der Beweis, daß der Erfolg tatsächlich auf Vitamin-E zurückzuführen ist, nicht sicher zu erbringen ist. Es ist leider klinisch nicht möglich, Parallelversuche unter völlig gleichen Bedingungen mit und ohne Vitamin-E-Applikation durchzuführen. Die Zahl der Versuche ist in den meisten Fällen auch sehr klein. Die Häufigkeit des Abortes ist jedoch sehr groß und eine wirkliche Plage der Menschen. Es müssen daher Versuche nicht mit 10 und 100, sondern mit Tausenden von Patienten durchgeführt werden. Es ist daher wertvoll, von den bisherigen Bearbeitern dieser Frage Vorschläge zu hören, in welcher Weise die Behandlung mit Vitamin E ausgedehnt werden kann. — E. V. Shute, Western Ontario, berichtet über Beispiele aus seiner Praxis. Oft wird von den Patienten die Störung der Schwangerschaft nicht richtig erkannt, oder wenn sie sich in Behandlung eines Arztes begeben, ist es schwierig, sie von der Notwendigkeit der diätären Behandlung zu überzeugen. In beiden Fällen muß die Arbeit des Arztes aufklärend wirken. — Dr. C. R. Macdonald, Sheffield, berichtet über einige Erfahrungen bei seinen Patienten. Wesentlich ist nicht nur eine erweiterte kurative Behandlung der Vitamin-E-Mangelerkrankungen, sondern es sind auch vorbeugende Maßnahmen zu treffen, indem der Bevölkerung allgemein Vitamin-E-Präparate zugänglich gemacht werden und auf ihre Bedeutung aufmerksam gemacht wird.

## PERSONAL- UND HOCHSCHULNACHRICHTEN

(Redaktionschluß für „Angewandte“ Mittwoche,  
für „Chem. Fabrik“ Sonntags.)

Prof. Dr. A. Thiel, Ordinarius für physikal. Chemie an der Universität Marburg, Mitherausgeber der „Logarithmischen Rechentafeln für Chemiker usw.“, feierte am 25. Mai seinen 60. Geburtstag.

**Verliehen:** Dr. M. Pestemer, Dozent an der Universität Graz, von der Akademie der Wissenschaften in Wien der Wegscheider-Preis für seine Arbeiten auf optisch-chemischem Gebiet<sup>1)</sup>. — Dr. J. Pirsch, Assistent am Pharmazeut.-Chem. Institut der Universität Wien, der für die mikrochemische Molekulargewichtsbestimmung neue Erkenntnisse gewonnen hat<sup>2)</sup>, von der Akademie der Wissenschaften in Wien der Fritz-Pregl-Preis.

**Ernannt:** Prof. Dr. G. Buhtz, Breslau, Leiter des Universitäts-Instituts für gerichtl. Medizin, zum Ehrenmitglied der Internationalen Gesellschaft für gerichtliche und soziale

Medizin. — Dr. Heuschmann, wissenschaftl. Assistent der Bayerischen Biolog. Versuchsanstalt in München, zum Regierungschemikerat.

Prof. Dr. Th. Merl, Direktor der Staatl. Chem. Untersuchungsanstalt München (öffentliche Untersuchungsanstalt für Nahrungs- und Genußmittel), ist nach Erreichung der Altersgrenze ab 1. April in den Ruhestand getreten.

### Ausland.

Prof. G. Bargellini, Rom, ist als Nachfolger von Prof. N. Parravano<sup>3)</sup> zum Direktor des Chemischen Instituts der Universität Rom berufen worden.

<sup>1)</sup> Vgl. dazu die ausführliche Arbeit, die Pestemer unter dem Titel „Zusammenhänge zwischen Chromophor- und Valenztheorien“ veröffentlicht hat in dieser Ztschr. 50, 343 [1937].

<sup>2)</sup> Vgl. dazu die ausführliche Arbeit, die Pirsch unter dem Titel „Mikro-Molekulargewichtsbestimmungen nach der Methode der molaren Schmelzpunktsniedrigung und ihre theoretischen Voraussetzungen“ veröffentlicht hat in dieser Ztschr. 51, 73 [1938].

<sup>3)</sup> Vgl. diese Ztschr. 51, 561 [1938].