

# Ernährung und „Zivilisationskrankheiten“

Von Prof. Dr. med. H. D. CREMER, Mainz\*)

Physiol.-chem. Institut der Universität Mainz

Tumoren, Arteriosclerose, Gefäßkrankheiten, Fettsucht und Zahncaries werden häufig als „Zivilisationskrankheiten“ bezeichnet und eine „unnatürliche“ Ernährung als Ursache genannt. Es wird untersucht, ob überhaupt bzw. in welchem Rahmen Ernährungsfaktoren ein entspr. Krankheitsbild begünstigen oder hervorrufen können. In vielen Fällen liegt ein solcher Zusammenhang zweifellos vor, in vielen anderen aber läßt sich ein solcher Einfluß glatt verneinen, ja sogar zeigen, daß ertümliche Ernährungsweisen eher Schaden anrichten können, als normale Mischkost.

Zu den für unsere Gesundheit wesentlichsten Umweltfaktoren gehört neben den Infektionskrankheiten die Ernährung. Während unser Wissen über die Infektionskrankheiten verhältnismäßig groß ist, wissen wir von zahlreichen Ernährungsfaktoren sehr viel weniger. Ohne der Größe der Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet der Hygiene damit Abbruch zu tun, kann man behaupten, daß hier viele der Beobachtungen und experimentellen Ergebnisse über Ursache und Wirkung klar und eindeutig sind. Denn der Organismus reagiert auf den Angriff eines Infektionserregers in typischer und erkennbarer Weise. Auf dem Ernährungsgebiet ist die Deutung häufig schwieriger: Fehlen eines lebensnotwendigen Nährstoffes oder ungenügende Zufuhr von Eiweiß oder Gesamtkalorien führt freilich verhältnismäßig schnell zu deutlichen Wachstums-, Entwicklungs- oder Funktionsstörungen, deren Ursache leicht zu ergründen ist. Darüber hinaus aber werden manche Mangelzustände, z. B. die gerade eben unzureichende Zufuhr eines in seiner Bedeutung weniger erforschten Nährstoffes oder das gestörte Gleichgewicht im Verhältnis mehrerer Nährstoffe, häufig zunächst gar nicht als solche erkannt. Sie können bisweilen erst dadurch in Erscheinung treten, daß sie die Resistenz des Körpers gegenüber einem schädigenden Agens, z. B. einem Infektionserreger, herabsetzen. Somit entgeht die Ernährungsstörung als primäre Krankheitsursache zunächst unserer Aufmerksamkeit.

Diese Schwierigkeiten in der Beurteilung von Ernährungsfaktoren als Krankheitsursache mögen der Grund dafür sein, daß viele Kreise gar nicht erst den Versuch einer exakten naturwissenschaftlichen Ernährungsforschung gemacht wissen wollen, sondern das Ziel einer richtigen, gesunderhaltenden Ernährung im Verbleiben bei dem sehen, was sich in Jahrhunderten scheinbar bewährt hat. Ihr Heil liegt in einem „Zurück zur Natur“.

Das „Natürliche“ und „Lebendige“, die „Energie kosmischen Ursprungs“ in der Nahrung sollen die Faktoren sein, deren Fehlen unseren Körper krank macht. Aber erinnern solche Schlagworte nicht allzusehr an Begriffe wie „Ausdünstungen“ und „Miasmen“, mit denen das Mittelalter die Ursache von Infektionskrankheiten bezeichnete? Auf dem Gebiet der Hygiene sind solche Phantasiebegriffe heute exakt definierbaren Faktoren gewichen. Sollte man nicht auch auf dem Ernährungsgebiet dabei bleiben, mit exakter Methodik und präziser Nomenklatur den Beziehungen zwischen Nahrung und Gesundheit auf den Grund zu gehen?

Ein Gebiet, auf dem die gefühlsmäßige Behandlung des Komplexes „Ernährung als Krankheitsursache“ besonders üppige Blüten treibt, ist das Gebiet der sog. Zivilisationskrankheiten. So bezeichnet man eine Gruppe von verschiedenen Leiden, für die man vor allem in zivilisier-

ten Ländern in den letzten Jahrzehnten einen Anstieg festgestellt hat oder doch annehmen zu können glaubt. Zu Recht besteht die Annahme eines Häufigkeitsanstiegs zweifellos für Arteriosclerose und Gefäßkrankheiten („Mannagerkrankheit“) sowie für Fettsucht und Zahncaries. Dagegen ist für einen weiteren Komplex, den man meist auch zu den Zivilisationskrankheiten rechnet, für die Tumoren allgemein, eine echte Zunahme nicht nachzuweisen, wenn man die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, vor allem aber die Altersverschiebung der Bevölkerung berücksichtigt. Eine Ausnahme machen lediglich die Lungentumoren, doch wird hierauf später eingegangen werden.

Bei den vier genannten Krankheitskomplexen sollen die Zusammenhänge mit der Ernährung auf Grund von in der neueren Literatur niedergelegten experimentellen Befunden und Beobachtungen an Menschen und Tieren, beim Problem Zahncaries auch auf Grund eigener Arbeiten näher untersucht werden.

## Arteriosclerose und Gefäßkrankheiten

Der erste sichere Anhaltspunkt für die Bedeutung von Kostfaktoren bei der Arteriosclerose ergab sich aus der klassischen Entdeckung von *Anitschkow* und *Chalatow*<sup>1)</sup>, daß sich durch Verfütterung von Cholesterin an Kaninchen Hypercholesterinämie und der menschlichen Arteriosclerose ähnliche Gefäßveränderungen erzielen ließen. Zahlreiche Autoren haben diesen Befund bestätigt und noch in neuester Zeit wurden von *Krüskemper* und *Schulze*<sup>2)</sup> Ergebnisse von Versuchen mitgeteilt, in denen Kaninchen über 3 Monate täglich 1 g Cholesterin zugelegt erhielten und dadurch schwer erkrankten. Während bei Kontrolltieren die Cholesterin-Werte im Serum im Mittel bei 120 mg% lagen, waren sie bei gleichartig, jedoch mit Cholesterin-Zulage gefütterten Tieren auf Mittelwerte um 686 mg% gestiegen. Daneben fanden sich tiefgreifende Veränderungen nicht nur bei den übrigen Lipoiden, sondern auch bei verschiedenen Serumproteinen und Fermenten. Anscheinend kann das Kaninchen als Pflanzenfresser keine Schutzmaßnahmen gegen tierische Steroide ergreifen, da diese nicht zu seinen natürlichen Kostfaktoren gehören, deshalb erleidet es durch Cholesterin-Zufuhr so tiefgreifende Störungen. Doch darf schon jetzt betont werden, daß eine Übertragung dieser Versuchsergebnisse auf menschliche Verhältnisse nicht möglich ist.

Während sich bei Kaninchen arteriosclerotische Veränderungen nur experimentell erzeugen lassen, kommen diese bei anderen Species auch spontan vor. So kann man bei etwa ein Jahr alten oder älteren Hühnern feststellen, daß die ganze pathologische Einheit des arteriosclerotischen Krankheitsbildes spontan und unter natürlichen Be-

\*) Nach einem Vortrag am 15. 9. 1955 auf der GDCh-Hauptversammlung in München.

<sup>1)</sup> N. *Anitschkow* u. S. *Chalatow*, Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie 24, 1 [1913].

<sup>2)</sup> H. *Krüskemper* u. G. *Schulze*, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 222, 562 [1954].

dingungen von Fütterung und Umgebung abläuft. Damit bietet sich das Huhn als ein für die Arteriosclerose-Forschung sehr geeignetes Versuchstier an, bei dem sich in der Tat eine Anzahl vielleicht auch für die menschliche Pathologie wertvoller Beobachtungen ergeben haben. So konnten *Peterson* u. a.<sup>3)</sup> die schon von anderen Autoren gefundene Erhöhung der Cholesterin-Werte in Plasma und Organen nach Verfütterung von Cholesterin bestätigen und zeigen, daß durch Verfütterung von Sojastereoiden die Erhöhung der Cholesterin-Werte unterdrückt werden kann.

Ferner erwies sich die Verfütterung von Cholesterinestern als weniger ungünstig als die Verfütterung von freiem Cholesterin. Dabei stieg die günstige Wirkung mit steigender C-Atomzahl der Fettsäure an: nach Verfütterung von Estern der Palmitin- und Stearinsäure lagen die Cholesterin-Werte in Plasma und Leber kaum höher als bei Cholesterin-armen Futterformen.

Die genannten Beobachtungen im Tierversuch führten zunächst dazu, daß man auch beim Menschen zur Verhütung der Arteriosclerose vor dem Genuß von Cholesterinhaltigen Nahrungsmitteln, z. B. Eiern, warnen zu müssen glaubte. Doch bietet sich hier ein Musterbeispiel, wie Ergebnisse von Tierversuchen nicht grundsätzlich auch für den Menschen gelten: Beim Menschen findet sich nur unter bestimmten pathologischen Verhältnissen eine Parallelität zwischen Blutwerten und Cholesterin-Genuß. Dies beschreiben *Urbach* u. a.<sup>4)</sup> bei familiärer Xantomatose, einem Krankheitsbild mit hohen Cholesterin- und Lipoid-Werten in Plasma und Organen und hochgradiger Arteriosclerose. Durch eine Fett-arme (20 g) und Cholesterin-arme (100 mg) Kost kann man bei einem Teil dieser Kranken trotz unbeschränkter Kalorienzufuhr zu fast normalen Blutwerten kommen. Für den Gesunden aber gilt ein solcher Zusammenhang unter den praktisch in Frage kommenden Kostverhältnissen nicht. Dies zeigt in sehr anschaulicher Weise ein Versuch von *Mayer* u. a.<sup>5)</sup> an fünf gesunden Erwachsenen in mittlerem Lebensalter, bei denen sich zwar eine Senkung der Cholesterin-Werte im Serum durch Reduktion der Fettzufuhr zeigte, eine wesentliche Erhöhung jedoch auch nach Vervielfachung der Cholesterin-Zufuhr in Gestalt von mehreren Eiern nicht eintrat.

Die Erhöhung der Cholesterin-Werte nach Fettzufuhr beruht vermutlich auf einer Beeinflussung der Cholesterin-Synthese. Daß der Organismus die Fähigkeit der Cholesterin-Synthese aus kleinen körpereigenen Bausteinen, z. B. aus C<sub>2</sub>-Bruchstücken, hat, ist eine durch Isotopenversuche bewiesene Tatsache. Man kann durchaus annehmen, daß die synthetisierte Cholesterin-Menge ein Vielfaches der mit der Nahrung aufgenommenen betragen kann. Da Acetat-Reste für den Aufbau von Cholesterin in Frage kommen, ist der Einfluß der Fettzufuhr ohne Schwierigkeiten erklärbar. Zahlreiche klinische Beobachtungen und statistische Erhebungen an großen Bevölkerungsgruppen bestätigen den Zusammenhang zwischen Höhe der Cholesterin-Werte und Ausmaß der Arteriosclerose einerseits und Höhe des Fettanteils in der Kost andererseits. Als Beispiel sei das Ergebnis einer Arbeit von *Walker* und *Arvidsson*<sup>6)</sup> gebracht. Sie verglichen die Cholesterin-Werte bei südafrikanischen Bantus, deren Kost verhältnismäßig fettarm ist (täglich etwa 35 g, d. i. 17 % der Kalorien), mit den Werten, die *Keys* auf Grund umfangreicher Untersuchungen in USA veröffentlicht hat. Der starken

Erhöhung der Werte mit ansteigendem Lebensalter in USA steht ein wesentlich geringerer Anstieg bei den Bantu-Negern gegenüber (Tabelle 1). Über ähnliche Unterschiede berichtet *Keys*<sup>7,8)</sup> auf Grund von Erhebungen einerseits in USA und andererseits in Italien und Spanien, wo die Kost im Mittel erheblich fettärmer ist als in den USA. Besonders bemerkenswert ist hier ein Vergleich der Todesursachen: Während für Männer im Alter zwischen 40 und 60 Jahren in Italien und in den USA die Gesamtmortalität etwa gleichgroß ist, ist hier der Anteil an degenerativen Herzerkrankungen, in Italien nur etwa 1/4 bis 1/5 des in den USA festgestellten.

Bantu-Neger		USA	
Alter	Chol.-Werte	Alter	Chol.-Werte
20	155 ± 32	18	168 ± 31
21–30	166 ± 28	25	184 ± 34
31–40	169 ± 40	35	200 ± 43
41–50	179 ± 37	45	236 ± 37
51–60	184 ± 39	55	256 ± 46
60+	183 ± 42	70	225 ± 42

Tabelle 1  
mg % Cholesterin im Serum in Abhängigkeit vom Lebensalter<sup>9)</sup>

Die erwähnten Versuchsergebnisse, nach denen die Zufuhr pflanzlicher Steroide die Erhöhung der Cholesterin-Werte im Blut verhindern kann, lassen es denkbar erscheinen, daß pflanzliche Fette günstiger wirken als tierische. *Kinsell*<sup>9)</sup> hat in ausgedehnten Stoffwechselversuchen an Menschen in der Tat nach Gaben pflanzlicher Fette niedrigere Cholesterin-Werte im Blut gefunden als bei Nahrungsfett tierischen Ursprungs. Die verabfolgten Fettmengen waren jedoch mit bis zu 87 % der Gesamtkalorien so groß, daß daran gezweifelt werden kann, ob in den Versuchen noch physiologische Verhältnisse vorlagen. Infolgedessen wird die Gültigkeit von *Kinsells* Ergebnissen angezweifelt<sup>10)</sup>. Somit harrt die Frage eines evtl. Unterschiedes zwischen pflanzlichen und tierischen Fetten in ihrer Wirkung auf den Cholesterin-Haushalt und damit auf die Pathogenese der Arteriosclerose noch ihrer endgültigen Lösung.

Auch die Eiweißzufuhr spielt wie gegenüber vielen anderen gesundheitsgefährdenden Momenten im Komplex der Arteriosclerose eine Rolle: *Mann*<sup>10)</sup> konnte bei Affen durch Zulagen von 0,5 bis 2 % Cholesterin keinen Anstieg der Cholesterin-Werte im Blut erzielen, solange er den Tieren ein Futter mit optimalem Eiweiß- bzw. Methionin-Gehalt gab. Wenn die Affen aber als Eiweiß ein Methionin-armes Sojaprotein erhielten, ließen sich die Blutwerte durch Cholesterin-Zulagen von 143 mg % auf über 300 mg % erhöhen. Bei einem Teil der Tiere zeigten sich nach einer Versuchsdauer von 18 oder mehr Wochen atheromatöse Veränderungen an der Aorta und den Herzklappen. Durch Zulagen von täglich 1 g D,L-Methionin waren erhöhte Cholesterin-Werte im Blut wieder zum Absinken zu bringen.

Daß die höher ungesättigten Fettsäuren zu den essentiellen Nährstoffen gehören, ist bisher wohl nur für Ratte und Maus bewiesen. Dennoch kann man annehmen, daß auch andere Tiere sie benötigen und daß auch der Mensch auf ihre Zufuhr angewiesen ist. Da auf Mangel an diesen Fettsäuren beruhende Krankheitserscheinungen sich nur durch ganz extreme Futterformen auslösen lassen, kann man damit rechnen, daß der Bedarf recht gering ist und durch die üblicherweise in Frage kommenden Kostformen gedeckt wird. Über den Wirkungsmechanismus

<sup>3)</sup> D. W. Peterson, E. A. Shneour u. N. F. Peek, J. Nutrit. 53, 451 [1954].

<sup>4)</sup> F. Urbach, E. A. Hildreth u. M. T. Wachermann, J. clin. Nutrit. 7, 52 [1952].

<sup>5)</sup> G. A. Mayer, W. F. Connell, M. S. De Wolfe u. J. M. R. Beveridge, ebenda 2, 316 [1954].

<sup>6)</sup> A. Walker u. U. Arvidsson, J. clin. Invest. 33, 1358 [1954].

<sup>7)</sup> A. Keys, J. Mt. Sinai Hosp. 20, 118 [1953].

<sup>8)</sup> A. Keys, Metabolism. 3, 195 [1954].

<sup>9)</sup> L. W. Kinsell, J. Amer. dietet. Assoc. 30, 685 [1954].

<sup>10)</sup> G. V. Mann, J. exp. Medicine 98, 195 [1953].

der ungesättigten Fettsäuren werden namentlich von seiten gewisser Ernährungsfanatiker völlig unbewiesene und durch keinerlei Experimente gestützte Behauptungen aufgestellt. Auf die angebliche Rolle der ungesättigten Fettsäuren im Krebsgeschehen wird noch eingegangen werden. Eine Hypothese von *Deuel*<sup>11)</sup>, die auf experimentellen Grundlagen basiert, aber noch durch weitere Versuche bestätigt werden muß, stellt ihre Bedeutung für den Cholesterin-Stoffwechsel heraus. *Deuel* meint, daß der günstige Effekt der Verfütterung pflanzlicher Fette auf die Verhinderung der Arteriosclerose im Tierexperiment (daß auch dies noch nicht eindeutig geklärt ist, wurde oben bereits betont!), vielleicht auf die erhöhte Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren zurückzuführen sei.

Auf die günstige Wirkung der Zufuhr pflanzlicher Steroide auf den Cholesterin-Spiegel bei Hühnern wurde bereits hingewiesen. Daß eine solche Wirkung auch in Versuchen an Ratten und Mäusen, also „Allesfressern“ zu beobachten ist, bestätigen *Swell*<sup>12)</sup> sowie *Behr* und *Anthony*<sup>13)</sup>. Die starke Erhöhung der Blut-Cholesterin-Werte von 110 auf über 350 mg%, die man bei Ratten bei einem 25% Olivenöl enthaltenden, also einem an Pflanzenfett sehr reichen Futter durch Zugabe von 2% Cholesterin erzielen kann, läßt sich verhindern, wenn man zusätzlich 0,5 bis 4% Sojasteroide gibt. Zulagen von Dihydrocholesterin haben eine ähnliche Wirkung. Über den Wirkungsmechanismus der Sojasteroide stellt *Swell* auf Grund von Versuchen in vitro die Hypothese auf, daß diese durch Bindung an die Cholesterin-esterase die Veresterung von Cholesterin kompetitiv hemmen und dadurch die Cholesterin-Resorption verringern. Diese Hypothese läßt sich allerdings nicht mit den oben erwähnten Beobachtungen von *Peterson* in Einklang bringen, nach denen die Verfütterung von Cholesterinestern, besonders denen höherer Fettsäuren, nicht zu so hohen Blut-Cholesterin-Werten führt wie die Verfütterung von freiem Cholesterin.

Ganz kurz soll hier noch auf das zu den B-Vitaminen gerechnete Cholin eingegangen werden. Es soll nach *Raulin* und *Jacquot*<sup>14)</sup> eine Rolle auch im Cholesterin-Stoffwechsel spielen, indem es eine Art „Schutzwirkung“ gegenüber dem toxischen Komplex freie Fettsäuren und Cholesterin“ ausübt.

Da die Ergebnisse von Versuchen an verschiedenen Tier-species, besonders den für die Arteriosclerose-Forschung „klassischen“ Tieren vielfach irrig ausgelegt und in unzulässiger Weise auf menschliche Verhältnisse übertragen wurden, seien die Unterschiede nochmals kurz zusammengefaßt:

Bei Kaninchen und Huhn kann man durch Verfütterung von Cholesterin auch bei sonst ausgeglichenen Kostformen eine Erhöhung der Cholesterin-Werte im Blut und arteriosclerotische Veränderungen an den Gefäßen erzielen. Bei anderen Versuchstieren und auch beim Menschen ist dies nicht oder nur bei bestimmten unausgebalancierten Kostformen gelungen. Ferner kann man beim Menschen und bei verschiedenen Versuchstieren durch Beschränkung der Kalorienzufuhr die Cholesterin-Werte im Blut senken, beim Kaninchen kommt es dagegen zu einer beträchtlichen Steigerung. So geben *Goldner* u. a.<sup>15)</sup> Serum-Cholesterin-Werte von 30 mg%, 236 mg% und 943 mg% an, nachdem die Tiere zunächst *ad libitum* ein Standardfutter ohne Cholesterin, dann 3 Monate ein solches mit 1 g Cholesterin

und schließlich die gleiche Zeit die gleiche Cholesterin-, jedoch nur die halbe Futtermenge erhalten hatten. Auch der Schutz, den Verfütterung von genügend hochwertigem Protein gegenüber der schädlichen Wirkung von Cholesterin ausüben kann, wie sich aus den Versuchen von *Mann*<sup>16)</sup> an Affen ergeben hatte, ist beim Kaninchen nicht zu beobachten (*Loewe* u. a.<sup>16)</sup>).

An Zusammenhängen zwischen der Höhe des Cholesterin-Spiegels und arteriosclerotischen Erkrankungen sowie dem Mitwirken von Kostfaktoren kann nicht gezweifelt werden, wenn auch noch nicht im geringsten Einzelheiten über die in Frage kommenden Mechanismen bekannt sind. Die Möglichkeit einer weiteren Klärung der Zusammenhänge bietet vielleicht die vor kurzem von *Gofman* und Mitarbeitern mitgeteilte Entdeckung bzw. exakte Definierung und Bestimmung einer Reihe von Lipoproteiden im Serum<sup>17)</sup>. Diese Lipoproteide unterscheiden sich in ihrer chemischen Zusammensetzung, in Molekulargewicht und Dichte. Nach ihrer Entfernung aus dem Serum sind weder Cholesterin noch Glycerinester oder Phospholipide mehr nachweisbar. Ihre genaue chemische Einteilung oder Fraktionierung ist vorläufig nicht möglich, sie werden vielmehr auf Grund der Trennung in der Ultrazentrifuge nach ihrer Dichte in verschiedene mehr oder weniger willkürlich aufgestellte Gruppen eingeteilt und nach „Svedberg-Flotation-Einheiten“ definiert.

Alter	S <sub>F</sub> 0 – 12		S <sub>F</sub> 12 – 400	
	Nicht-Coronar-Schaden	Coronar-Schaden	Nicht-Coronar-Schaden	Coronar-Schaden
40–49	385	420	223	320
50–59	408	431	234	317
60–69	396	404	217	239

Tabelle 2  
S<sub>F</sub>-Werte in Abhängigkeit von Lebensalter und manifestem Coronar-Schaden<sup>17)</sup>

Daß sich hier eindeutige Beziehungen zum Lebensalter und zu Coronarschäden auffinden lassen, beweisen die in der Tabelle 2 wiedergegebenen Zahlen, die sich auf Untersuchungen größerer Gruppen (Anzahl der Personen pro Gruppe zwischen 61 und 321) stützen. Ganz abgesehen von der theoretischen Bedeutung wird die praktische Brauchbarkeit der neuen Methode dadurch unterstrichen, daß die Zusammenhänge von Arteriosclerose bzw. Coronarschaden mit bestimmten Lipoproteid-Werten enger sein sollen als mit dem Cholesterin-Spiegel. *Gofman* erklärt dies dadurch, daß nicht die Anwesenheit von Cholesterin im Serum schlechthin, sondern bestimmte Cholesterin enthaltende Lipoproteide für das Auftreten bzw. Manifestwerden eines Coronarschadens verantwortlich zu machen seien. Intravenöse Verabfolgung von Heparin verändert den Dispergierungsgrad der Fette und senkt den Gehalt an den Lipoproteid-Fraktionen S<sub>F</sub> 12–20; damit wirkt es anscheinend antiarteriosklerotisch<sup>17a)</sup>. Aus einem bestimmten Verhältnis der verschiedenen Lipoproteid-Fraktionen zueinander ergibt sich eine Größe, die *Gofman* als „Atherogenic Index“ bezeichnet. Leute zwischen 40 und 59 Jahren mit einem bestimmten Index haben entweder bereits einen Coronarschaden oder entwickeln ihn innerhalb eines Jahres. Der Schaden kann selbstverständlich klinisch jahrelang symptomlos bleiben, genau so wie in einzelnen Fällen ein Coronarschaden besteht,

<sup>11)</sup> H. J. Deuel jr., Food. Res. 20, 81 [1955].

<sup>12)</sup> L. Swell, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 86, 295 [1954].

<sup>13)</sup> W. T. Behr u. W. D. Anthony, ebenda 86, 589 [1954].

<sup>14)</sup> J. Raulin u. R. Jacquot, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. France, 239, 726 [1954].

<sup>15)</sup> M. G. Goldner, L. Loewe, R. Lasser u. I. Stern, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 87, 105 [1954].

<sup>16)</sup> L. Loewe, M. G. Goldner, S. M. Rapoport u. I. Stern, ebenda 87, 360 [1954].

<sup>17)</sup> J. W. Gofman, F. Glazier, A. Templin, B. Strisower u. O. de Lalla, Physiol. Rev. 34, 589 [1954].

<sup>17a)</sup> C. Moses, Angiology 5, 312 [1954].

ohne daß der Index einen charakteristischen Wert aufweist. Derartige Unstimmigkeiten müssen den Wert der Methode nicht beeinträchtigen, denn diese ist in ihrer Entwicklung noch keineswegs abgeschlossen. Zweifellos bietet sie weitere Möglichkeiten, nicht nur den Wirkungsmechanismus der Arteriosclerose, sondern auch die Zusammenhänge mit der Ernährung besser als bisher zu klären. Aus diesem Grunde ist hier näher auf die Methode eingegangen worden.

Zusammenfassend muß man feststellen, daß an dem Bestehen von Zusammenhängen zwischen Ernährung und Gefäßkrankheiten nicht zu zweifeln ist. Insbesondere ist der Fettgehalt der Kost ein wichtiger Faktor. Aber andere Kostfaktoren wie Höhe der Kalorienzufuhr, Ballaststoffe, Unterschiede pflanzliches-tierisches Fett sowie Beziehungen von Fett zu anderen Nährstoffen bedürfen weiterer Untersuchung. Faktoren, die den Cholesterin-Stoffwechsel beeinflussen, müssen näher studiert werden. Die wirklich spezifischen Kostfaktoren und ihre Rolle bei der Entstehung der Arteriosclerose sind noch ungeklärt.

### Fettleibigkeit

Fettleibigkeit erhöht nicht nur die Disposition zur Arteriosclerose, sondern auch allgemein zur Hypertonie, zu verschiedenen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes, Leber- und Gallenleiden und sogar — wie später ausführlich behandelt wird — auch die Anfälligkeit gegenüber Tumoren. Ganz allgemein kann man sagen, daß übergewichtige Personen eine kürzere Lebenserwartung haben als normal- oder untergewichtige. Neue Statistiken aus den USA geben hierfür Zahlen an: Bei Männern, die schon im Alter zwischen 20 und 29 Jahren ihr Sollgewicht um 10% oder mehr übersteigen, liegt die Mortalität um 80% über dem Durchschnitt, bei Männern zwischen 50 und 64 Jahren um mehr als 30%<sup>18)</sup>. Da man z. B. in den USA die Zahl der mit 30 Jahren und mehr bereits Übergewichtigen auf mindestens 20% der Bevölkerung schätzt, ist hier das Problem Fettleibigkeit das Problem Nr. 1 der Fehlernährung.

Muß man Fettleibigkeit zu den Zivilisationskrankheiten rechnen? Zweifellos findet sich Fettsucht auch bei weniger zivilisierten Völkern. Ebenso lassen sich genügend Beispiele für die Verbreitung der Fettleibigkeit in früheren Jahrhunderten erbringen. Aber das Leben in zivilisierten Ländern mit dem Mangel an körperlicher Betätigung und Bevorzugung ballastarmer Nahrung birgt doch für viele die Gefahr zu hoher Kalorienaufnahme, so daß eine Häufung der Fettleibigkeit durchaus zu den Zivilisationsleiden zu rechnen ist. In den meisten Fällen liegen Ursachen und Verhütungsmöglichkeiten so auf der Hand, daß die Fettleibigkeit bei gutem Willen leicht zu verhüten oder zu beheben ist. Daneben aber gibt es Fälle, wo eine Fettleibigkeit nicht einfach durch Hyperphagie bedingt ist bzw. nicht einfach auf mangelnder Enthaltbarkeit beruht. Doch auch hier bestehen Zusammenhänge mit der Ernährung, sei es ätiologisch, sei es therapeutisch.

Ein für die Erforschung dieses Krankheitsbildes günstiger Umstand ist es, daß man verschiedene Formen der Fettsucht an Mäusen studieren kann. Es gibt Mäusestämme mit erblicher Fettsucht, bei anderen Tierstämmen kann man die Fettsucht durch Verletzung des Hypothalamus oder durch Verabfolgung von Goldthioglucose erzielen. Im Grundumsatz, im Verhalten des Kohlehydrat-Stoffwechsels, in der Insulin-Resistenz und in

der Futteraufnahme finden sich ähnliche Unterschiede wie bei den verschiedenen Fettsuchtformen des Menschen. Unterschiede finden sich aber auch in dem Einfluß der Fütterung auf den Verlauf der Fettsucht. So zeigen die durch Goldthioglucose oder nach Verletzung des Hypothalamus fettgewordenen Mäuse bei großer Freßlust die höchste Gewichtszunahme bei fettreichem, eine geringere bei Kohlehydratfutter. Bei eiweißreichem Futter verlieren diese Tiere sogar an Gewicht. Die Mäuse mit erblicher Fettsucht dagegen verhalten sich völlig umgekehrt<sup>19)</sup>. Derartige Experimente, über die erst wenige Mitteilungen vorliegen, sind zweifellos geeignet, zur Klärung der Beziehungen zwischen Ernährung und Fettleibigkeit beizutragen.

### Tumoren

Gerade bei diesem Gebiet, das heute wohl im Mittelpunkt der Diskussion über die Beziehungen zwischen Ernährung und Zivilisationskrankheiten steht, sind die beiden Voraussetzungen als nicht bewiesen anzusehen, die eine Behandlung unter dem Thema dieses Vortrages rechtfertigen sollten, nämlich ein echter Anstieg im Verlauf der letzten Zeit und ein Zusammenhang mit unserer heutigen Ernährung. Da diese Behauptungen im Gegensatz zu der heute allgemein vertretenen Meinung stehen, bedürfen sie freilich erst eines Beweises.

Zunächst die erste Frage: Liegt ein echter Anstieg der Tumorfrequenz vor? Wenn man von den Zahlen der statistischen Ämter der verschiedenen Länder über die Anzahl der Todesfälle an Tumoren und ihre Beziehungen zu den entspr. Einwohnerzahlen ausgeht, so scheint ein Anstieg der Tumorfrequenz erwiesen. Einige Beispiele, die ich dem jüngst erschienenen Aufsatz von K. Freudenberg entnehme<sup>20)</sup>, mögen dies belegen. Im Jahre 1892 starben in Deutschland von 10000 Lebenden 5,5 an Carcinomen. Dieser Prozentsatz war 1913 auf 8,2 angestiegen. Wegen der in Deutschland 1932 erfolgten Änderung des für die Todesursachen geltenden Schemas beziehen sich die folgenden Zahlen nicht mehr auf Carcinome allein, sondern auf die verschiedenen bösartigen Tumoren. Die Sterblichkeit an diesen betrug im Deutschen Reich 1933 13,8 auf 10000 Lebender und war 1952 im Bundesgebiet auf 17,7 angestiegen. Ähnliche Zahlen werden aus anderen zivilisierten Ländern berichtet. Daß sich ein solcher Anstieg vorwiegend in zivilisierten Ländern findet, liegt natürlich mit daran, daß eine genaue Statistik vorwiegend in zivilisierten Ländern geführt wird. Nun aber kommen zwei Faktoren hinzu, die zu berücksichtigen sind. Es sind dies: 1.) der veränderte Altersaufbau der Bevölkerung und 2.) die Verbesserung unserer Diagnostik.

Die Zahlen der Tabelle 3 belegen die Bedeutung der beiden Faktoren. Eine verbesserte Diagnostik drückt sich vor allem dadurch aus, daß die Diagnose „Altersschwäche“ seltener wird. Zahlenmäßig läßt sich dieser Umstand für die Korrektur der scheinbar erhöhten Krebshäufigkeit nur schwer verwenden, doch wird er durch die Zahlen augenfällig. Für die Korrektur der Statistik ist allein schon die Veränderung des Altersaufbaues der Bevölkerung maßgebend: Es ist eine bekannte Tatsache, daß Krebs vor allem eine Krankheit des höheren Lebensalters ist, wie dies auch die Zahlen der in der Tabelle 3 wiedergegebenen Statistik belegen. Da das Durchschnittsalter in den letzten 100 Jahren erheblich angestiegen ist und noch immer ansteigt, muß zwangsläufig die Gesamt mortalität an Tumoren steigen. Was das auf den Verlauf der scheinbaren Krebshäufigkeit

<sup>18)</sup> D. B. Armstrong, L. I. Dublin, G. M. Wheatley u. H. B. Marks, J. Amer. med. Assoc. 147, 1007 [1951].

<sup>19)</sup> N. B. Marshall u. J. Mayer, Amer. J. Physiol. 178, 271 [1954].

<sup>20)</sup> K. Freudenberg, Ärztl. Mitt. 40, 38 [1955].

Geschlecht und Alter	Preußen 1908			Bundesrepublik 1952		
	Carcinom	Altersschwäche	unbekannt	maligne Tumoren	Altersschwäche	unbekannt
männlich						
0-30	0,1	—	6,4	0,4	—	1,0
30-40	1,5	—	1,1	1,8	—	0,5
40-50	7,1	—	2,5	7,7	—	1,8
50-60	24,8	—	5,4	27,6	—	4,6
60-70	46,7	41,9	12,1	67,7	1,9	9,9
70-80	56,7	407,8	27,7	134,6	43,0	18,3
80 u. m.	35,5	1540,3	56,2	169,9	445,6	36,0
weiblich						
0-30	0,2	—	5,4	0,5	—	0,7
30-40	2,9	—	1,3	3,9	—	0,3
40-50	10,4	—	1,8	11,3	—	1,6
50-60	25,4	—	4,3	25,7	—	5,2
60-70	41,8	50,1	10,3	53,0	1,9	12,4
70-80	50,9	422,6	22,8	108,1	50,4	27,6
80 u. m.	37,3	1480,3	46,5	146,7	485,8	

Tabelle 3

Todesfälle auf 10000 Lebende gleichen Alters und Geschlechts<sup>20)</sup>

ausmacht, läßt sich auf Grund der in Bild 1 wiedergegebenen Statistik, die der neuesten Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes entstammt, ersehen<sup>21)</sup>.

Bild 2 gibt auch einen Vergleich der Häufigkeit der Tumoren verschiedener Organe wieder. Man sieht hier, daß nur ein Organ von einer echten Tumorphäufung betroffen ist: die Lunge. Für die Häufung von Lungentumoren aber bietet die zunehmende Verunreinigung unserer Luft mit carcinogenen Stoffen, vor allem aber die Zunahme des Zigarettenrauchens eine genügende Erklärungsmöglichkeit. Dies belegen auch Bild 2 und Tabelle 4.

Auf Grund dieses statistischen Materials scheint es doch — wenn man sich vorsichtig ausdrücken will — zumindestens recht fragwürdig, ob man von einem echten Anstieg der Krebshäufigkeit und damit von einer vermehrten Krebsgefahr, etwa durch denaturierte Nahrung, sprechen kann.

Die zweite Frage ist die: liegen irgendwelche Beobachtungen vor, daß beim Menschen Zusammenhänge zwischen

<sup>21)</sup> Statistik der Bundesrepublik Deutschland 127, Wiesbaden 1955.

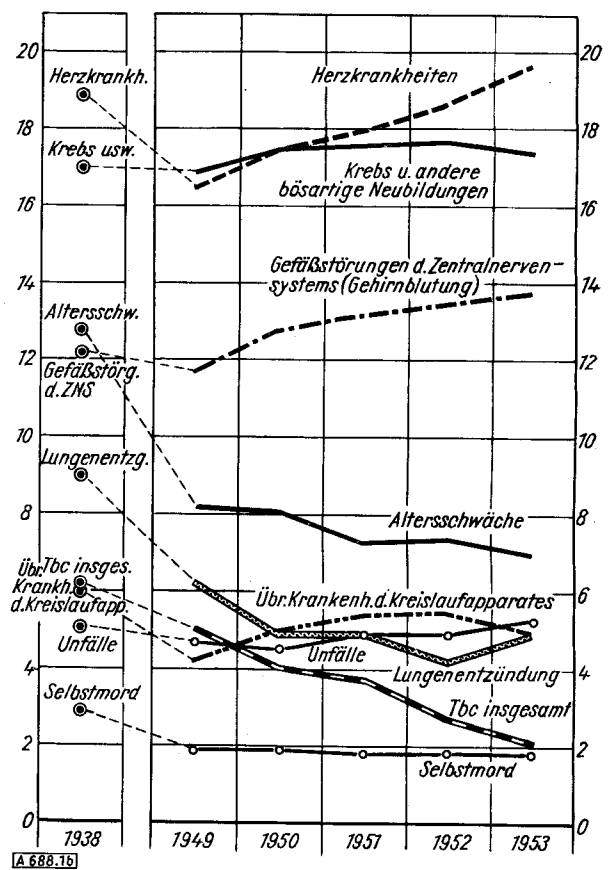
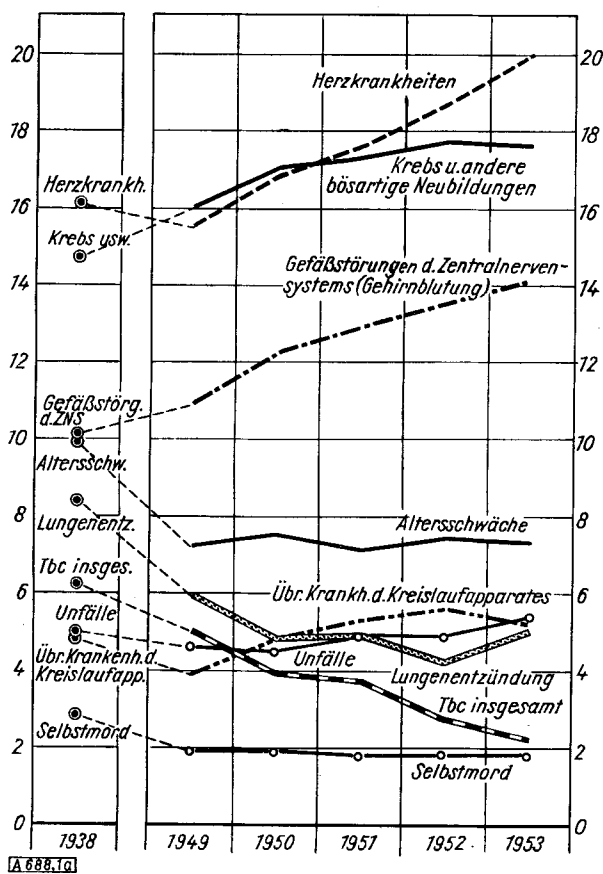


Bild 1. Die Sterbeziffern nach wichtigsten Todesursachen. Auf 10000 der Bevölkerung<sup>21)</sup>. a) Sterbeziffern. Bezogen auf die Bevölkerung des jeweiligen Jahres. b) Standardisierte Sterbeziffern. Bezogen auf den Altersaufbau der Bevölkerung im Jahre 1952

		1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
Verdauungsorgane	M.	0,98	0,97	0,98	0,95	0,95	0,94	0,91	0,89	0,89	0,87	0,85
	Fr.	0,93	0,91	0,91	0,92	0,91	0,89	0,88	0,87	0,84	0,83	0,81
Respirationssystem	M.	1,34	1,40	1,48	1,60	1,76	1,90	2,02	2,22	2,39	2,51	2,65
	Fr.	1,15	1,18	1,25	1,28	1,39	1,47	1,51	1,59	1,62	1,69	1,68
Brust	M.	1,55	1,02	1,12	1,12	1,11	0,98	1,19	0,97	0,96	0,88	1,22
	Fr.	0,99	0,97	0,95	1,00	0,99	0,98	0,97	0,96	0,96	0,98	0,96
Haut	M.	0,93	0,81	0,83	0,73	0,74	0,70	0,64	0,67	0,59	0,58	0,56
	Fr.	0,89	0,78	0,86	0,75	0,79	0,72	0,74	0,76	0,66	0,74	0,70

Tabelle 4. Mortalitäts-Index für verschiedene Tumoren<sup>24)</sup> (Bezogen auf 1938 = 1)

Ernährung und Krebsentstehung möglich sind? Diese Frage ist zu bejahen, wie folgendes Beispiel zeigt: Bei vielen primitiven Völkern, vor allem bei zahlreichen Negerstämmen Afrikas, findet sich schon bei Kindern häufig ein Ernährungsschaden, der als Funktionsstörung der Leber

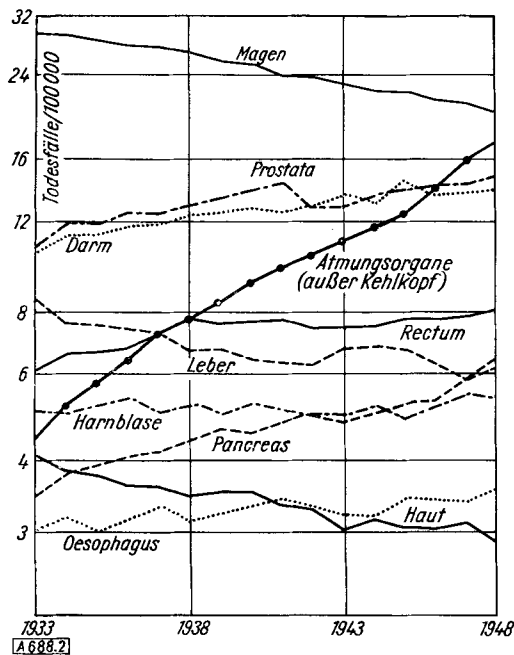


Bild 2  
Vergleich der Häufigkeit verschiedener Tumoren (USA, weiße männl. Bevölkerung 1933–1948) (nach H. Oettel und G. Wilhelm, Arzneimittelforsch. 4, 691 [1954])

beginnt und in höherem Lebensalter in eine Leberzirrhose und häufig in einen Lebertumor übergehen kann. Tabellen 5 und 6 zeigen die Altersverteilung dieser Tumoren und einen Vergleich der Häufigkeit bei den genannten Negerstämmen mit der bei der Bevölkerung zivilisierter Länder.

	Ges.-Zahl Ca.	Primäres Leber-Ca.	%
Europa .....	24,537	294	1,2
USA .....	5,602	140	2,5
Bantu .....	772	670	86,8

Tabelle 5 Primäres Leber-Carcinom<sup>22)</sup>

Alter	Zahl der Fälle	%
11–20	23	5,2
21–30	210	47,4
31–40	152	34,3
41–50	46	10,4
51–60	11	2,5
61–70	1	0,2

Tabelle 6  
Altersverteilung von Leber-Carcinom bei Bantus<sup>22)</sup>

Die Ursache dieses Leberschadens ist zweifellos ein Ernährungsfaktor. Zwar leben die Neger rein „natürlich“, sie genießen keine denaturierte Nahrung, aber ihre Nahrung ist doch unzureichend, denn sie enthält vorwiegend pflanzliches Protein und vor allem zu wenig Methionin. Die Zulage dieser Aminosäure bzw. die Zufuhr von hochwertigem Protein, vor allem von Milch, vermag den Leberschaden zu verhüten und damit die Tumorfrequenz herabzusetzen. So sind hier zwar Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebsentstehung erwiesen, doch nicht im Sinne eines Zivilisationsschadens. Im Gegenteil: die im Gefolge der Zivilisation einsetzende ernährungswissen-

schaftliche Forschung ist in der Lage, hier etwas für die Verhütung von Tumoren zu tun.

Die Vermutungen, daß Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorgenese bestehen, gründen sich im wesentlichen auf Tierversuche. Doch hierzu müssen zwei grundsätzliche Vorbemerkungen gemacht werden:

1.) Bei den verschiedenen Tierarten lassen sich die verschiedenen Tumoren durch die unterschiedlichsten Agentien erzeugen, ohne daß wir wissen, ob und inwieweit Vergleichsmöglichkeiten mit dem Menschen bestehen.

2.) Die zur Carcinogenese notwendige Dosierung und die erforderlichen Anwendungszeiten sind in der Regel recht hoch und übersteigen im allgemeinen die für den Menschen in Frage kommenden Werte. Dennoch werden selbstverständlich Substanzen, die sich bei auch nur einer Tierart als carcinogen erwiesen haben, von ihrer Verwendung bei Lebensmitteln ausgeschlossen. Es wäre natürlich denkbar, daß noch weitere Substanzen schädlich wirken können, doch erst in einer Dosis, die selbst die im Tierversuch anwendbare übersteigt. Ein Kontakt mit solchen Substanzen aber dürfte zu Befürchtungen keinen Anlaß geben. Denn auch hier gilt zweifellos der alte Satz der Pharmakologen: „Est dosis qui facit venenum“. Auch an sich harmlose Bakterien können die Abwehrkraft des Organismus überrennen, wenn sie in zu hoher Menge einwirken. Auch physiologisch unbedenkliche oder gar lebensnotwendige Nahrungsbestandteile werden zum Gift, wenn man sie in zu hoher Menge anbietet. Man denke hier nur an Kochsalz oder Vitamin C.

Diese Anmerkungen sollen die Bedeutung eines evtl. Zusammenhangs zwischen Ernährung und Tumoren keineswegs bagatellisieren. Aber es muß doch betont werden, daß im Augenblick kein Anhaltspunkt besteht, daß die wesentliche Krebsursache in unserer Nahrung zu suchen ist. Der heute so verbreiteten gefühlsmäßigen und schlagwortartigen Betrachtungsweise nach dem Motto „Krebs durch denaturierte Nahrung“ wird deshalb entgegengetreten, weil man sich dann auf den Kampf gegen hypothetische Krebsgifte beschränkt und Anstrengungen, der wirklichen Krebsursache nachzugehen, unterläßt.

Trotz aller Bedenken, die man gegen eine Übertragung von Tierversuchen auf menschliche Verhältnisse gerade bei der Vielgestaltung des Tumorproblems haben muß, stellen sie doch eine wertvolle, vielleicht die allein Erfolg versprechende Möglichkeit dar, Zusammenhänge zwischen Ernährung und Krebs aufzuklären.

Die Behandlung des Themas „Krebsgifte in unserer Nahrung“ wurde aktiviert durch die vor nahezu 20 Jahren von japanischen Wissenschaftlern mitgeteilte Entdeckung, daß Dimethyl-aminobenzol bei der Ratte die Bildung von Lebertumoren hervorruft. Obwohl dies bei keinem anderen Versuchstier gelang und obwohl auch beim Menschen glücklicherweise niemals Schädigungen durch den Farbstoff beobachtet wurden, hat trotzdem als reine Vorsichtsmaßnahme schon 1938 das damalige Reichsgesundheitsamt Herstellung und Verwendung dieser Substanz als Lebensmittelfarbstoff untersagt. Wenn in Anbetracht dieser Sachlage noch im Frühjahr 1955 in einem Vortrag zum Thema „Ernährung und Krebs“ behauptet wird<sup>23)</sup>, erst nach dem letzten Weltkrieg sei Buttergelb verboten worden und da noch habe man gestattet, vorhandene Vorräte aufzubrauchen, so erscheint dies unverantwortlich. Derartige Behauptungen sind in hohem Grade geeignet, Verwirrung in die Bevölkerung zu bringen und das Vertrauen in die verantwortlichen Stellen von Staat und Wissenschaft zu untergraben. Sie dienen jedenfalls nicht dem Fortschritt.

Die durch Buttergelb erzeugten Tumoren sind nur eine Art der in der experimentellen Tumorforschung heute viel verwandten Tumorarten. Daneben gibt es eine große Zahl anderer teils spontan vorkommender, teils experimentell erzeugter Tumoren beim Tier. An Hand der Beobachtungen, die man bei der experimentellen Tumorforschung gemacht hat, soll der Einfluß verschiedener Nahrungsfaktoren diskutiert werden<sup>25, 26, 27, 28, 29, 30)</sup>.

<sup>23)</sup> W. Kollath, Vortrag bei der Ges. zur Bekämpfung des Krebses, Düsseldorf, März 1955.

<sup>24)</sup> Statistical Review of England and Wales. London 1954.

<sup>25)</sup> C. A. Baumann, J. Amer. dietet. Assoc. 24, 573 [1948].

<sup>26)</sup> A. Tannenbaum u. H. Silverstone, Adv. Cancer Res. 1, 45 [1953].

<sup>27)</sup> K. Lang, Strahlentherapie 96, 241 [1955].

<sup>28)</sup> B. Wurzburg, ebenda 96, 250 [1955].

<sup>29)</sup> H. D. Cremer, ebenda, im Druck.

<sup>30)</sup> R. Reding: Influence de certaines industrialisations outrancières sur la santé et particulièrement sur la progression continue de la morbidité cancéreuse. Brüssel 1955.

<sup>22)</sup> Ch. Berman: The Primary Carcinoma of the Liver, London 1951.

## Kalorienzufuhr

Kalorienbeschränkung bzw. Futterbeschränkung führt bei den verschiedensten Typen von Tumoren zu mehr oder weniger starker Hemmung des Tumorwachstums. Die Lebensdauer futterbeschränkter Tumortiere ist häufig größer als die von Normaltieren ohne Kalorienbeschränkung. Die Beziehungen zwischen Kalorienbeschränkung und Tumorfrequenz zeigt Bild 3. Am günstigsten wirkt zweifellos eine Kalorienbeschränkung von etwa 30%, durch die

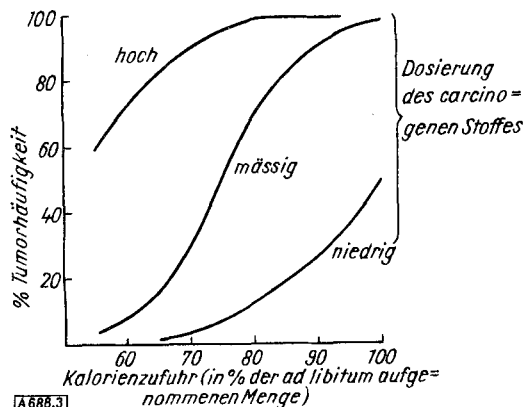


Bild 3  
Anticarcinogene Wirkung der Nahrungsbeschränkung<sup>26)</sup>

es zu einer allgemeinen Zurückdrängung des Tumorwachstums kommt, ohne daß die Entwicklung des Tieres allzu sehr gehemmt wird. Ein abweichendes Verhalten zeigen Lebertumoren. Anscheinend ist die „Direkt-Versorgung“ des gewissermaßen an der Nährstoffquelle sitzenden Lebertumors zu gut. Auch bei den Nebennierentumoren, die sich nach Entfernung des Ovariums bei einem bestimmten Mäuse-Stamm ( $C_3H$ ) entwickeln, bleibt die günstige Wirkung der Futterbeschränkung aus. Es ist möglich, daß bei diesen sehr bösartigen Tumoren der carcinogene Reiz so stark ist, daß er auch durch Kalorienbeschränkung nicht zu mindern ist. Der für die Tumorentwicklung wesentliche Faktor scheint allerdings nicht die Kalorienaufnahme selbst zu sein, sondern das Körpergewicht. Den Beweis für diese Vermutung bildet die Tatsache, daß die nach Gaben von Dinitrophenol oder bei Stoffwechselsteigerung durch Thyroxin erhöhte Nahrungsaufnahme in der Regel nicht tumorbegünstigend wirkt.

Zu dem Komplex Körpergewicht und Krebssterblichkeit geben die Erhebungen von Lebensversicherungs-gesellschaften einen recht interessanten Beitrag. So soll die Sterblichkeit an Krebs, bezogen auf 100000 Versicherte, bei Personen mit 15% und mehr Untergewicht 95, bei Normalgewichtigen 111 und bei Personen, deren Körpergewicht um 25% oder mehr über dem Soll liegt, 143 betragen. Selbstverständlich sind dabei die Körpergewichte zugrunde gelegt, die zur Zeit des Abschlusses der Versicherung bestimmt wurden<sup>26)</sup>.

## Fett

Fettreiche Kostformen führen leicht zu erhöhter Kalorienaufnahme und können auf diesem Wege krebsbegünstigend wirken. Daneben gibt es aber zweifellos eine spezifische Wirkung auf das Krebswachstum. So werden das spontane Mamma-Carcinom der Maus, die nach UV-Bestrahlung entstandenen Ohrtumoren sowie die durch Pinselung mit verschiedenen Kohlenwasserstoffen induzierten Hauttumoren durch Zufuhr von Fett deutlich begünstigt. Dagegen werden manche Lebertumoren sowie die durch Injektion von Kohlenwasserstoffen erzeugten

Sarkome und Lungentumoren durch Fettzufuhr nicht beeinflusst. Im allgemeinen scheint es gleichgültig zu sein, ob tierisches Fett oder pflanzliches Fett gegeben wird. Ferner spielt die Fettsäurezusammensetzung sowie der Grad der durch das Fett erzielten Sättigung keine Rolle. Auch verschiedene Fette haben sich zumeist als gleich wirksam erwiesen, z. B. Maisöl, Cocosfett, Schmalz, Butter sowie Äthyllaurat. In einzelnen Fällen zeigen sich aber doch Unterschiede, und diese Versuche liefern einen interessanten Beitrag zu der Frage, ob die häufig geäußerte Hypothese über die angeblich tumorverhütende Wirkung der höher ungesättigten Fettsäuren zutrifft. Ein Experiment belegt diese Behauptung nicht nur nicht, sondern widerspricht ihr sogar. Bei dem durch Buttergelb erzeugten Tumor wirkt hydriertes Cocosfett hemmend, während das nicht hydrierte Fett, das also noch ungesättigte Fettsäuren enthält, die Hemmwirkung nicht erkennen läßt. Der gleiche Tumor entwickelt sich andererseits schneller, wenn man Olivenöl, als wenn man Maisöl verfüttert, wobei Maisöl zweifellos einen höheren Gehalt an hochungesättigten Fettsäuren hat als Olivenöl.

Im Zusammenhang mit dem Nahrungsfett ist häufig die Frage diskutiert worden, ob hitzebedingte Veränderungen am Fett zur Bildung von carcinogenen Stoffen führen können. Selbstverständlich kann die Möglichkeit der Bildung solcher Stoffe nicht in Abrede gestellt werden. Aus der Fülle der hierzu vorliegenden Veröffentlichungen sei nur ein Beispiel angeführt, das zeigt, wie für eine solche Vermutung experimentelle Grundlagen auch bei Zugrundelegung strenger Versuchsbedingungen häufig nicht vorliegen. Lane<sup>31)</sup> hat an Ratten  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Jahre lang verschiedene pflanzliche und tierische Fette verfüttert, die 30 min auf 350 °C erhitzt waren, ohne daß sich auch nur in einem Fall ein bösartiger Tumor im Magen-Darmkanal gezeigt hätte. Es traten lediglich bei einem Teil der Tiere Papillome und Ulcera in verschiedenen Magenabschnitten auf. Dies ist zweifellos ein Zeichen dafür, daß sich bei extrem hohem Erhitzen (wie es der Küchenpraxis im allgemeinen nicht entspricht!) schädliche und reizende Substanzen bilden. Aber auch diese wirkten erst nach einer ungewöhnlich langen Versuchsdauer und gaben nicht zur Bildung von bösartigen Tumoren Anlaß! Selbst bei einer großen Zahl von Tieren, denen man die Fette subkutan injiziert hatte, wurden im Verlauf von 18 Monaten nur in wenigen Fällen bösartige Tumoren beobachtet. Doch war hier der Unterschied zwischen erhitztem und nicht erhitztem Fett außerordentlich gering. Aus diesen Versuchen ist also kein Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, daß sich bei küchenmäßiger Erhitzen von Fett Substanzen bilden, die etwa als Tumorgifte für den Menschen in Frage kommen können.

## Eiweiß

In den meisten Versuchen über den Einfluß der Eiweißzufuhr auf das Tumorwachstum wurde als Nahrungsprotein Casein verwandt. Somit ist nicht gesagt, daß diese Versuche für die Zusammenhänge mit der Eiweißzufuhr schlechthin maßgebend sind. Es ist vielmehr durchaus denkbar, daß bei Verwendung anderer Proteine ein anderes Ergebnis erzielt wird. Allgemein ist der Einfluß der Eiweißzufuhr auf das Tumorwachstum innerhalb der üblichen Grenzen nicht allzugroß. Wenn man jedoch den Proteingehalt der Kost unter 5% senkt, dann findet sich allgemein eine Hemmung des Tumorwachstums. Ein so geringer Proteingehalt der Nahrung aber reicht keineswegs mehr aus, um das Eiweißbedürfnis des Tierorganismus zu

<sup>31)</sup> A. Lane, D. Blickenstaff u. A. C. Ivy, Cancer (N.Y.) 3, 1044 [1950].



decken. Es kommt daher zu einer allgemeinen Eiweißunterernährung des Tieres und es ist dann schließlich gleichgültig, ob ein solches Tier am Eiweißmangelschaden oder am Tumor zugrunde geht. Zu einer Lebensverlängerung führt jedenfalls im allgemeinen die Eiweißbeschränkung nicht. Bestimmte therapeutische Maßnahmen gegenüber den Tumoren stehen aber in Beziehungen zur Eiweißzufuhr. So berichtet Allison<sup>32)</sup>, daß man durch Injektion von Triäthylphosphoramid eine Reduktion in der Entwicklung bestimmter Sarkome bei der Ratte erzielen kann, es kommt jedoch nach Zufuhr dieses Stoffes auch zu einer Reduktion der Entwicklung des Gesamtkörpers. Wenn man den Tieren aber ein Futter mit einem Caseingehalt von 25 oder 30% gibt oder wenn man ihnen zusätzlich Methionin verabfolgt, bringt der durch die Eiweißzufuhr verbesserte Allgemeinzustand eine längere Überlebenszeit und eine relativ geringere Entwicklung des Tumors mit sich. In ähnlicher Weise kann man den Bestrahlungseffekt gegenüber Walker-Tumoren durch Erhöhung der Proteinzufuhr verbessern. Man beobachtet nämlich bei Tieren, deren Futter nur 5% Casein enthält, lediglich eine Regression des Tumors um 15%. Wenn man aber den Caseingehalt auf 20% erhöht, ist die beobachtete Tumor-Regression etwa 90%.

#### Vitamine

Buttergelb-Tumoren entwickeln sich gar nicht, wenn man gleichzeitig von verschiedenen B-Vitaminen, den Vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und Pantothenäure, nur suboptimale Mengen verabfolgt. Wenn man jedoch die Gaben der vier genannten Vitamine verdoppelt, entwickeln sich Tumoren trotz gleicher Grundkost innerhalb von 6 Monaten. Bei noch höherer Zufuhr von Vitamin B<sub>2</sub> kommt es wiederum zu verlangsamer Entwicklung des Buttergelb-Tumors. Lactoflavin fördert nämlich den Abbau von Dimethylaminazobenzol, so daß ein Teil des carcinogenen Agens unschädlich gemacht werden kann. Noch ein anderes in seiner Bedeutung für die menschliche Ernährung nur unzureichend bekanntes B-Vitamin, das aber schon in den Beziehungen zwischen Ernährung und Arteriosclerose erwähnt wurde, spielt in diesem Zusammenhang eine Rolle: das Cholin. Bei bestimmten Rattenstämmen mit einem besonders hohen Cholin-Bedarf bzw. mit einem Unvermögen zu genügender Cholin-Synthese wirkt ungenügende Cholin-Zufuhr tumorfördernd. Dieses Beispiel ist deshalb wichtig, weil es eine Tumorgenese durch nicht näher bekannte Stoffe zeigt, die bei Mangel nur eines essentiellen Nährstoffes manifest wird.

Ein bei Mäusen spontan auftretender Tumor ist im Zusammenhang „Krebswachstum und Ernährung“ besonders interessant: Es ist dies das spontane Mamma-Carcinom bei Mäusen, das sich in bestimmten Stämmen bei 90% aller weiblichen Tiere im Alter zwischen 9 und 24 Monaten zeigt. Das Interessante bei diesem Tumor ist die Tatsache, daß der für das Tumorstadium verantwortliche Faktor durch die Muttermilch übertragen wird. Setzt man junge Tiere aus resistenten Stämmen zu Müttern aus Tumorstämmen, dann bekommen auch diese Tiere in späterem Alter einen Mamma-Tumor. Umgekehrt bildet sich auch bei Tieren aus Tumorstämmen dann ein Mamma-Tumor nicht aus, wenn man sie sofort nach der Geburt nicht von ihren Müttern säugen läßt, sondern sie Müttern aus resistenten Stämmen zulegt. Selbstverständlich bietet diese Beobachtung keinen Anlaß dazu, grundsätzlich etwa die Milch als Krebsgiftträger anzusehen. Wenn dies der Fall wäre, dann müßte man ja einen Unterschied in der

Tumorfrequenz etwa zwischen Menschen sehen, die als Kinder gestillt worden sind, und solchen, die Kuhmilch bekommen haben. Selbstverständlich ist ein solcher Unterschied niemals festgestellt worden. Diese Gedanken zum Mamma-Tumor der Maus werden nur deshalb mitgeteilt, weil sie zeigen, wie in der Tat in der Nahrung, auch wenn sie rein „natürlich“ ist, irgendwelche Krebsgifte vorliegen können.

#### Beobachtungen am Menschen

Abschließend zu diesem Kapitel sollen noch einige Befunde über Zusammenhänge zwischen „Ernährung und Tumoren“ mitgeteilt werden, die auf Grund von Beobachtungen am Menschen bekannt sind.

1.) In Kropfgegenden betreffen 2–4% aller bösartigen Tumoren die Schilddrüse, während in Nicht-Kropfgegenden die Tumorfrequenz an der Schilddrüse nur um 0,4–0,5% liegt. Daraus kann man also den Schluß ziehen, daß Jod-Mangel die Tumorfrequenz begünstigt. Der umgekehrte Schluß wäre der: „nimmt Jod und ihr werdet weniger der Krebsgefahr ausgesetzt sein“. Selbstverständlich ein unzulässiger Schluß.

2.) In der Gegend des nördlichen Polarkreises finden sich besonders häufig Tumoren in Mund, Schlund und Speiseröhre, denen bestimmte Schleimhautveränderungen, z. B. Hyperkeratosen vorhergehen. Es ist anzunehmen, daß diese Schleimhautveränderungen Folgen von Vitaminmangel sind und daß sie durch die in diesen Gegenden etwas einseitige Kost, insbes. durch den Mangel an Obst und Gemüse, hervorgerufen sind.

3.) Die Lebertumoren, die sich auf der Grundlage eines Eiweißmangels bei den Bantus finden, werden auch in anderen Gegenden festgestellt. Sie stellen z. B. in China, Japan, auf Java und auf Sumatra zwischen 7 und 40% aller Tumoren dar. Bei den Negern, die in Europa oder in den USA leben, ist der Prozentsatz an Lebertumoren viel geringer. Außer dem Eiweißmangel kommen aber für die Tumorgenese in der Leber noch andere Nahrungsfaktoren in Frage. So weiß man, daß von manchen Negerstämmen carcinogene Alkaloide und Pfefferarten, ganz besonders die Senecio-Alkaloide (das sog. Jakobs-Kreuzkraut) genossen werden. Hier wäre also wirklich der Fall gegeben, daß ein Bestandteil einer Kost tumorregierend wirken kann. Es sei aber bemerkt, daß es sich auch hier nicht um eine „Zivilisationskost“, sondern um eine „natürliche“ Kostform handelt.

Faßt man die Ergebnisse der Frage nach den Zusammenhängen zwischen Ernährung und Krebs zusammen, so heißt die nicht recht befriedigende Antwort: Wir wissen über diese Zusammenhänge recht wenig. Dieser Pessimismus hat aber auch eine positive Seite. Denn zu einer Beruhigung, daß unsere heutige Kost als Ursache eines als durchaus zweifelhaft anzusehenden Anstiegs der Tumorfrequenz betrachtet werden muß, ist kein Anlaß gegeben. Dies darf selbstverständlich nicht zu einer Gleichgültigkeit zu den Fragen der Tumorentstehung oder ihren Zusammenhängen mit der Ernährung veranlassen. Man muß vielmehr bestrebt sein, durch weitere ernsthafte, vorurteilslose Forschung den Fragen der Ursache und Verhütung von Krebskrankheiten und insbesondere einem evtl. Zusammenhang mit Nahrungsfaktoren nachzugehen. Um mit Gewißheit in seiner Nahrung auch die empfindlichen Wirkstoffe zu haben, deren Fehlen etwa das Auftreten von Tumoren begünstigen könnte, sollte die Kost stets auch eine gewisse Menge an Nahrungsmitteln enthalten, die nicht durch Maßnahmen der Zubereitung und Vorbehandlung in irgend einer Form verändert sind. Ich glaube, dann

<sup>32)</sup> J. B. Allison, J. Nutrit., 59, 593 [1954].



hätte man durch eine genügende Ergänzung der „Zivilisationskost“ all das getan, was die heutige Ernährungswissenschaft empfehlen kann, um Gesundheit und Leistungsfähigkeit durch eine optimale Ernährung zu garantieren.

### Zahncaries

Das Vorliegen von Zusammenhängen zwischen Caries und Ernährung kann als gesichert angesehen werden. Weiterhin kann kein Zweifel bestehen, daß die Zahncaries in der Neuzeit einen ständigen Anstieg aufgewiesen hat, der auch jetzt noch anhält. Wenn aber behauptet wird, Caries sei nur ein Produkt der Zivilisation, so muß dies auf Grund früh- und vorgeschichtlicher Funde sowie auf Grund von Beobachtungen im Tierreich als unrichtig bezeichnet werden. So finden sich cariöse Zahndefekte relativ häufig bei diluvialen Säugetieren, z. B. Höhlenbären. Weiterhin wird Caries auch bei den anthropoiden Affen sowohl bei wildlebenden als auch bei in Gefangenschaft aufgewachsenen Tieren beobachtet. Auch an frühen Funden menschlicher Schädel ist Caries festgestellt worden, z. B. an dem Schädel von Rhodesia, der mit Sicherheit eine ausgedehnte Caries am Oberkiefer aufweist (*Riethe*<sup>33</sup>).

Als Beleg dafür, daß Caries ein typisches Zivilisationsleiden sei, werden gern zwei als besonders charakteristisch bezeichnete Beispiele angeführt. Das eine ist das Beispiel der Kolonisierung von Grönland. Caries war unter den Eskimos, solange sie die Urkost ihrer Väter genossen, ein sehr seltenes Krankheitsbild. Nachdem sie aber die Kost ihrer Kolonisatoren übernahmen, erkrankte plötzlich ein sehr hoher Prozentsatz der Eskimos an Caries<sup>34</sup>). Diese Zivilisationskost ist aber nicht nur dadurch charakterisiert, daß sie Konserven, Weißmehl und Zucker enthält, sondern sie bringt eine völlige Veränderung der Kostzusammensetzung mit sich. Während nämlich die Urkost der Eskimos praktisch ganz aus Eiweiß und Fett bestand, machen jetzt Kohlehydrate in der Regel weit über 50 % aus. Was aber Kohlehydrate für das Caries-Geschehen bedeuten, wird später an Hand der Tierversuche erläutert werden. Außerdem mag noch ein anderer Kostfaktor von Bedeutung sein: In der Urkost der Eskimos spielen Kostbestandteile, die aus dem Meer stammen und daher verhältnismäßig reich an Fluor sind, eine Rolle. Fluor aber wirkt carieshemmend, worauf später noch näher eingegangen wird.

Das andere der erwähnten Beispiele beruht auf Tierexperimenten: Es ist die von *Kollath* beschriebene sog. Mesotrophie. Durch ungenügende Nährstoffzufuhr kann man bei Tieren eine allgemeine Unterentwicklung bzw. einen Entwicklungsstillstand erzeugen. Zahnschäden stellen nur einen Teil dieses ganzen Kümmerdaseins dar. Beziehungen zur menschlichen Caries sind jedoch kaum anzunehmen, denn einen Rückgang der Caries findet man bei Menschen gerade in Zeiten der Mangelernährung, es sei hier nur an die Beobachtungen von *Sognnaes* während der Kriegs- und Nachkriegszeit erinnert. Ein Cariesanstieg zeigt sich aber immer da, wo die allgemeinen Ernährungsverhältnisse besser, die Sterblichkeit geringer ist. Zweifellos hat die Ernährung etwas mit dem Cariesgeschehen zu tun, doch kennt man im einzelnen über diese Zusammenhänge nicht mehr als einige Grundtatsachen.

Eine dieser Grundtatsachen ist die, daß die Kohlehydrate im Cariesgeschehen einen wesentlichen Faktor darstellen. Schon *Miller* drückte vor einigen Jahrzehnten mit seiner Säuretheorie über die Ursache der Caries das aus, was in seinen Grundzügen eigentlich auch noch heute gilt. Er wies darauf hin, daß Kohlehydrate allgemein, also neben Zucker auch Stärke und andere Nahrungskohlehydrate, als Säurebildner und damit als Wegbereiter für die Entstehung der Caries in Frage kommen. Diese Allgemeinbedeutung der Kohlehydrate scheint heute ganz vergessen zu sein, denn von vielen wird gerade der Zucker, womöglich noch nur der weiße, raffinierte Zucker, als alleiniger Zahnfeind angesehen. Daß dies nicht der Fall ist, ist von allen Einsichtigen stets erkannt, konnte aber durch Versuche am Menschen erst bewiesen werden auf Grund der großartigen Experimente, die schwedische Wissen-

schaftler in den letzten 10 Jahren an der Heilanstalt Vipeholm angestellt haben<sup>35</sup>). Neueste, im Namen des Britischen Medical Research Council veröffentlichte Ergebnisse bestätigen, daß Zulagen großer Mengen an braunem oder weißem Zucker zu zuckerarmer Kost bei Kindern das Ausmaß der Caries nicht beeinflussen<sup>35a</sup>).

Die Voraussetzungen für ein einwandfreies Experiment waren durch die Versuchsbedingungen gegeben, denn in dieser Anstalt für geistesschwache Kinder konnten die gleichen Versuchspersonen über Jahre hinaus unter sorgfältiger Überwachung beobachtet werden. So wurden in sehr gründlichen Untersuchungen unter großem personellem und sachlichem Aufwand verschiedene Kostzulagen, insbes. Zucker und Süßwaren, in ihrem Einfluß auf das Cariesgeschehen geprüft. Gruppen von je 60–80 Versuchspersonen erhielten über Jahre eine jeweils gleiche Kost, jedoch verschiedene Zulagen. Als Test für deren Wirkung wurde die Entstehung neuer Cariesherde genommen. Die dafür notwendige Registrierung mußte mit einer Sorgfalt durchgeführt werden, wie sie für gewöhnlich unter den Bedingungen der zahnärztlichen Befunderhebung nicht realisierbar ist. Die klaren Ergebnisse haben den Aufwand gerechtfertigt, wie anhand einiger Beispiele demonstriert werden soll: Auch durch erhebliche Zulagen von Zucker — 300 g täglich zu den Mahlzeiten — trat ein Cariesanstieg nicht auf. Dieser zeigte sich erst, wenn man lange am Zahn haftende Süßwaren — bestimmte eigens für den Versuch hergestellte „Toffees“ — häufig zwischen den Mahlzeiten reichte.

So hat der Vipeholm-Versuch eine verneinende Antwort auf die praktische Frage gegeben: Ist weißer Zucker als typischer Bestandteil der Zivilisationskost der Zahnfeind? Doch hat dieser große Versuch nur einen rein defensiven Charakter, ohne uns Aufschlüsse über die Wege zur Bekämpfung der Caries zu geben. Andere Beobachtungen und Versuche an Menschen haben jedoch hier weitergeholfen. Dies gilt besonders für die Studien über die Fluor-Wirkung. Schon im vorigen Jahrhundert wurden in Deutschland, vielleicht auch in anderen Ländern, bisweilen Fluor-Pillen als Mittel gegen Zahncaries empfohlen. Einer naturwissenschaftlichen Grundlage entbehrten diese Empfehlungen jedoch, so daß sie in Vergessenheit gerieten. Das Fluor-Problem lebte erst wieder auf, als vor etwa 20 Jahren in den USA Beobachtungen mitgeteilt wurden, daß in bestimmten Bezirken mit einem Fluor-Gehalt des Trinkwassers um 0,1–0,2 mg% die Zahl der erkrankten Zähne beträchtlich geringer war als im Landesdurchschnitt. Die Meinungen über den Wirkungsmechanismus des Fluors gehen dabei weitgehend auseinander. Teils werden rein örtliche Faktoren als ursächlich angegeben, teils wird die Fluor-Wirkung auf die Zahnanlage mehr in den Vordergrund gestellt. Wenn auch das theoretische Problem noch keineswegs geklärt ist, so hat man doch in den USA auf Grund der guten Erfahrungen mit natürlich Fluor-reichem Trinkwasser in weiten Bezirken das Trinkwasser künstlich mit Fluor angereichert. So erhalten heute in den USA 20–30 Millionen der Einwohner künstlich mit Fluor angereichertes Trinkwasser. Auch in Deutschland ist die Diskussion über das Fluor-Problem sehr lebhaft, ohne bisher abgeschlossen zu sein oder zu praktischen Folgerungen geführt zu haben.

Die Möglichkeit Caries im Tierexperiment zu studieren, wurde vor einigen Jahren durch die Arbeiten amerika-

<sup>33</sup>) H. Riethe, persönl. Mitteil.

<sup>34</sup>) P. O. Pedersen, Ernährungsumschau 1954, 56.

<sup>35</sup>) B. E. Gustafsson, Svensk Tandläkare Tidskr. 45, Suppl. 1952 u. Acta Odont. Scand. 11, 195 [1954].

<sup>35a</sup>) J. D. King, M. Mellanby, H. U. Stones u. H. N. Green, Her Majesty's Stationery Office, London 1955.

nischer Autoren geschaffen<sup>36, 37</sup>). Es wurden Kostformen beschrieben, mit denen beim Goldhamster und bei der weißen Ratte, die an sich kaum zur Caries neigt, ein der menschlichen Caries weitgehend gleichendes Krankheitsbild erzeugt werden konnte. Im Verlauf dieser Versuche haben sich zwei Umstände ergeben, die die experimentellen Arbeiten weiterhin erheblich gefördert haben. 1.) Es konnten besondere Rattenstämme herausgezüchtet werden, die Caries schon bei üblichem Stallfutter, jedoch in erheblich stärkerem Maße bei cariogenen Kostformen zeigten. 2.) Die Entfernung der Speicheldrüsen erhöht auch bei solchen Rattenstämmen, die an sich cariesresistent sind, die Empfindlichkeit gegenüber cariogenen Reizen.

Die Tierexperimente der verschiedenen Autoren haben zu einer Reihe von Ergebnissen geführt, die hier nur kurz zusammengefaßt werden sollen (Cremer<sup>38, 39, 40, 41</sup>).

1.) Zur Erzeugung experimenteller Caries haben sich eine Reihe verschiedener, die bekannten Vitamine und Mineralstoffe enthaltender Kostformen als geeignet erwiesen. Diesen ist gemeinsam, daß sie alle verhältnismäßig Kohlehydrat-reich sind. Doch ist die cariesfördernde Eigenschaft nicht an bestimmte Kohlehydrate gebunden. Kostformen, die besonders reich an Calcium und arm an Phosphor sind, führen bei der Ratte zu Rachitis, aber nicht zu Caries. Zusammenhänge zwischen Rachitis und Caries scheinen also nicht zu bestehen.

2.) Caries läßt sich bei der Ratte auch durch Kostformen erzielen, die als Kohlehydrate nicht Zucker, sondern verschiedene andere Kohlehydrat-Träger enthalten. Zweifellos können die verschiedensten Kohlehydrate cariogen wirken, während bei einer Kohlehydrat-freien Kost die Zähne gesund bleiben. Ohne Kohlehydrate gibt es keine Caries.

3.) Ersetzt man in weißen Zucker enthaltenden Futterformen diesen durch braunen Zucker oder durch verschiedene natürliche Sirup-Arten, bleibt die Caries-Häufigkeit völlig gleich.

4.) Zulage von Fluor zum Trinkwasser oder zum Futter wirkt bei der Ratte in der gleichen Weise carieshemmend wie beim Menschen.

5.) Gibt man zu einer cariogenen Futtermischung noch die Asche eines nicht-cariogenen Rattenfutters hinzu, sinkt die Caries-Häufigkeit. Da diese Asche eine Reihe von Spurenelementen enthält, über deren Bedeutung noch wenig bekannt ist, besteht durchaus die Möglichkeit, daß eines dieser Elemente für die Zahnresistenz wesentlich ist. Möglicherweise spielt Vanadium hier eine Rolle (Geyer<sup>42</sup>).

6.) Die genannten cariesfördernden und carieshemmenden Substanzen wirken zweifellos nicht nur lokal auf den fertigen Zahn, sondern auch endogen bzw. auf die Zahnanlage. Dies ist dadurch bewiesen, daß sich viele cariesfördernde und carieshemmende Faktoren bei jungen Tieren dann besonders stark auswirken, wenn schon die Muttertiere entsprechend behandelt waren.

7.) Die engen Zusammenhänge mit der Speichelsekretion werden dadurch bewiesen, daß Ratten, denen man in der Jugend die Speicheldrüsen entfernt hat, in viel stärkerem Maße zu Caries neigen als Tiere mit intakter Speicheldrüse.

8.) Caries entsteht nur bei Kontakt der Nahrung mit den Zähnen. Auch cariesempfindliche Ratten behalten gesunde Zähne, wenn man ihnen die gesamte Nahrung mit Magensonde verabreicht.

9.) Bei völlig steril aufgezogenen Ratten bleiben die Zähne auch bei Einwirkung sonst cariogener Reize stets gesund. Ohne Anwesenheit von Bakterien tritt also keine Caries auf.

Aus der Aufzählung dieser Ergebnisse läßt sich ersehen, daß aus Tierversuchen zu dem Komplex „Ernährung und Caries“ teils neue Erkenntnisse gewonnen, teils Beobachtungen an Menschen bestätigt werden konnten. Besonders bemerkenswert ist dabei, daß die Ergebnisse nicht im Widerspruch zu den Beobachtungen am Menschen stehen. Dies unterstreicht den Wert der Tierversuche gerade für das Cariesproblem. Dennoch sind die bisher genannten Ergebnisse im wesentlichen deskriptiv; sie geben keine Aufklärung über die biochemischen Grundlagen bzw. den Wirkungsmechanismus des Geschehens am Zahn selbst. Mit wenigen Worten soll versucht werden, wie man auf diesem Gebiet weitere Aufklärung erhalten kann. Hier soll auf einige Ergebnisse aus Experimenten des eigenen Arbeitskreises eingegangen werden.

Zweifellos besteht die Möglichkeit oder gar die Wahrscheinlichkeit, daß nicht nur mit der ausgebildeten Caries bestimmte chemische Veränderungen am Zahn einhergehen, sondern daß diese vielleicht sogar das Primäre sind und den Boden dafür bereiten, daß cariogene Einflüsse der Kost wirksam werden können. Zur Klärung dieser Frage wurde zunächst die Mineralzusammensetzung der Zähne an einem großen Material von Tieren verschiedenen Alters und verschiedener Cariesdisposition untersucht<sup>43</sup>). Während im Gehalt an Ca und P Unterschiede nicht gefunden wurden, zeigten sich solche im Magnesium-Gehalt: Dieser war bei cariesempfindlichen Tieren niedriger als bei den Kontrolltieren. Da Mg im Knochen und Zahn vorwiegend an die organische Substanz gebunden ist, weisen die Mg-Veränderungen darauf hin, daß sich möglicherweise in der organischen Substanz Veränderungen abspielen. Um ihr Verhalten näher zu studieren, mußten zunächst die notwendigen Grundlagen geschaffen werden. So wurde eine neue Methode zur direkten Bestimmung von Chondroitinschwefelsäure entwickelt, die die Empfindlichkeit der bisher angewandten Methoden, z. B. auf dem Weg über eine Glucosamin-Bestimmung, um mehr als eine Größenordnung übersteigt<sup>44</sup>). Um einen Einblick in den Umsatz der Schwefel-haltigen Substanzen zu erhalten, wurde mit <sup>35</sup>S der Einbau von Schwefel in Chondroitinschwefelsäure, Eiweiß und Sulfat nach Trennung durch eine neu entwickelte papierelektrophoretische Methode untersucht. Dabei wurde an jungen Tieren festgestellt, daß die Proteine der Skelettorgane in hohem Maße die Fähigkeit haben, auch in anorganischer Form angebotenen Sulfat-Schwefel in Aminosäuren einzubauen<sup>45</sup>). Diese Untersuchungen an normalen Tieren sollen die Grundlage bilden, den Stoffwechsel nunmehr auch an Caries-Tieren zu prüfen.

Selbstverständlich ist die Voraussetzung solcher biochemischer Untersuchungen das Vorhandensein von Tieren, die Caries haben oder zu Caries disponiert sind. Das klingt selbstverständlich, doch war die Erfüllung dieser Forderung in unserem Falle nicht leicht. Obwohl die Tiere aus mehreren uns zur Verfügung stehenden Stämmen über Jahre hinaus cariogenes Futter erhielten, konnte eine wirkliche Caries bei diesen erst in der 7. oder 8. Generation

<sup>36</sup>) C. A. Hoppert, P. A. Weber u. T. L. Canniff, J. Dental Res. 12, 161 [1932].

<sup>37</sup>) J. H. Shaw, B. S. Schweigert, J. M. McIntire, C. A. Elvehjem u. H. Philipps, J. Nutrit. 28, 333 [1944].

<sup>38</sup>) H. D. Cremer, Schweiz. Zahnärztl. Wschr. 65, 653 [1955].

<sup>39</sup>) H. D. Cremer, Zahnärztl. Reform 56, 78 [1955].

<sup>40</sup>) H. D. Cremer, Med. Klinik 1952, 1687.

<sup>41</sup>) H. D. Cremer, Dtsch. Zahnärztl. Z. 10, 302 [1955].

<sup>42</sup>) C. F. Geyer, Dtsch. Zahnärztl. Z. 9, 1420 [1954].

<sup>43</sup>) H. D. Cremer, W. Büttner, G. Dittmann u. W. Voelker, Biochem. Z. 324, 83 [1953].

<sup>44</sup>) G. Dittmann u. H. D. Cremer, ebenda, im Druck.

<sup>45</sup>) H. D. Cremer u. G. Dittmann, ebenda, im Druck.

nachgewiesen werden. Leichter war es, eine Caries an cariesempfindlichen Tierstämmen zu erhalten, die aus Laboratorien in Boston bzw. Amsterdam stammten. Als weiteres ausgezeichnetes Mittel, um die Cariesempfindlichkeit auch bei an sich resistenten Stämmen zu erhöhen, bewährte sich die Entfernung der Speicheldrüsen. So konnten wir dadurch, daß auch bei Tieren ohne Speicheldrüsen durch Fluor-Zulagen eine Herabsetzung der Cariesfrequenz erzielt wurde, einen Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Fluors liefern<sup>46)</sup>: Eine der Theorien der Fluor-Wirkung besagt nämlich, daß Fluor über den Speichel wirke, indem es die Deckschichtenbildungsgeschwindigkeit an der Zahnoberfläche erhöhe. Unsere Untersuchungen zeigen, daß dies zumindest nicht die einzige Fluor-Wirkung sein kann, da Fluor auch ohne das Vorhandensein von Speicheldrüsen wirkt.

Es wurden weiterhin sowohl an Caries-Tieren wie an Tieren ohne Speicheldrüsen Versuche mit verschiedenen Kostzusätzen gemacht. Durch einige von ihnen konnte die Cariesfrequenz beträchtlich herabgesetzt werden, so daß

<sup>46)</sup> H. D. Cremer u. F. Rozeik, Dtsch. Zahnärztl. Z., im Druck.

nunmehr die Möglichkeit besteht, dem wirksamen Prinzip der Kostbestandteile nachzugehen. Um zu theoretisch wichtigen und praktisch verwertbaren Ergebnissen auf diesem Gebiet zu kommen, erscheint es wesentlich, die Arbeiten am Cariesproblem von zwei Seiten voranzutreiben: 1.) Studium der Biochemie des Zahnes und seiner Umgebung. 2.) Prüfung von carieshemmenden Nahrungsbestandteilen und Ergründung des wirksamen Prinzips. Durch Zusammenwirken dieser beiden Forschungsrichtungen kann vielleicht ein wertvoller Beitrag dazu geliefert werden, daß man einerseits den Wirkungsmechanismus der Caries aufklärt und andererseits Wege für die Therapie angibt.

Ich hoffe gezeigt zu haben: daß das Gebiet Ernährung und „Zivilisationskrankheiten“ nicht eine Domäne von Schwärmern oder einseitigen Ernährungsfanatikern zu sein braucht, sondern daß die Ernährungswissenschaft unter Anwendung exakter naturwissenschaftlicher Methoden durchaus in der Lage sein kann, wertvolle Beiträge zu diesem heute so viel diskutierten Gebiet zu liefern.

Eingeg. am 9. September 1955 [A 688]

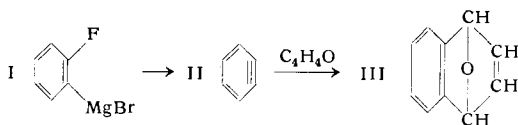
## Zuschriften

### Triptycen aus Anthracen und Dehydrobenzol

Von Prof. Dr. G. WITTIG und Dr. RENATE LUDWIG

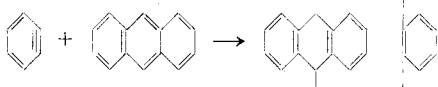
Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

Wie bereits mitgeteilt<sup>1)</sup>, lagert sich das aus o-Fluor-brom-benzol und Lithium-amalgam entstehende Dehydrobenzol (II) an das als Solvens verwendete Furan in einer Diels-Alder-Reaktion zum Endoxyd III an. Inzwischen wurde festgestellt<sup>2)</sup>, daß auch die Magnesium-organische Verbindung I in Dehydrobenzol übergeht und mit Furan in Ausbeuten um 75 % III liefert:



Da nun Magnesium im Gegensatz zum Lithium als Addenden fungierende Diene nicht angreift, diente uns die bei Einwirkung von jenem Metall auf o-Fluor-brom-benzol in Tetrahydrofuran leicht anspringende Grignard-Reaktion als Quelle zur Erzeugung von Dehydrobenzol, das sich als sehr wirksame dienophile Komponente erwiesen hat.

Als Beispiel sei die Synthese von Triptycen mitgeteilt, das P. D. Bartlett und Mitarbeiter<sup>3)</sup> aus Anthracen über sieben Stufen erstmalig hergestellt haben. Bei der Umsetzung von 42 mMol Anthracen mit 30 mMol o-Fluor-brom-benzol und Magnesium in Tetrahydrofuran entstand ein Kohlenwasserstoffgemisch, das zunächst durch Behandlung mit Maleinsäureanhydrid vom unangegriffenen Anthracen befreit wurde. Anschließendes Chromatographieren lieferte 11 % Triphenylen vom Fp 194–195 °C und 28 % Triptycen vom Fp 255–256,5 °C, das mit einem von Prof. Bartlett freundlicherweise zur Verfügung gestellten Präparat ohne Depression schmolz (Ausbeuten bezogen auf Fluor-brom-benzol). Seine Bildungsweise ist also die folgende:



Eingegangen am 2. Dezember 1955 [Z 271]

<sup>1)</sup> G. Wittig u. L. Pohmer, diese Ztschr. 67, 348 [1955].

<sup>2)</sup> L. Pohmer, Dissertation Tübingen [1955].

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 64, 2649 [1942].

### α-2,4-Dinitrophenylhistidin<sup>1)</sup>

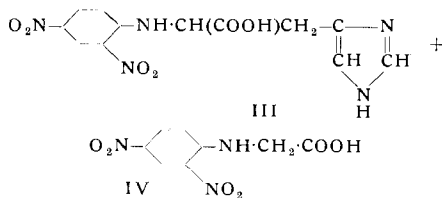
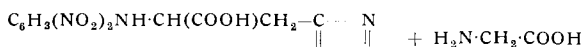
Von Prof. Dr.-Ing. H. ZAHN

und Dipl.-Chem. H. PFANNMÜLLER

Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Die Arbeit von L. K. Ramachandran und W. B. McConnell<sup>2)</sup> über die Synthese von α-2,4-Dinitrophenyl-L-histidin veranlaßt uns, über gleichgerichtete 2 Jahre zurückliegende Versuche zu berichten. Während die Autoren die Verbindung aus L-Histidin durch direkte Umsetzung mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol in 4,8 % Ausbeute erhielten, gewannen wir das nur am α-Stickstoff dinitrophenylierte Histidin-Derivat (III) aus dem leicht zugänglichen und gut bekannten Bis-[2,4-dinitrophenyl]-L-histidin (I) durch aminolytische Abspaltung des am Imidazol-Kern substituierten Dinitrophenyl-Restes mit Glycin (II).

Wir stützten uns hier auf eigene Erfahrungen bei der Aminolyse von Dinitrophenyläthern<sup>3)</sup> sowie Arbeiten von M. Bergmann<sup>4)</sup> und Th. Wieland<sup>5)</sup>.



Die Spaltung war quantitativ, da sich Bis-dinitrophenyl-histidin auf dem Papyrogramm nicht mehr nachweisen ließ.

Der Sitz des Dinitrophenyl-Restes am α-Stickstoff ergibt sich aus der negativen Ninhydrin- und positiven Kupplungsreaktion des dargestellten Mono-dinitrophenyl-histidins.

Beschreibung der Versuche: 487 mg (1 mMol) Bis-[2,4-dinitrophenyl]-L-histidin (Fp 227 °C), 75 mg (1 mMol) Glycin und 260 mg (3 mMole) NaHCO<sub>3</sub> wurden in der Mischung von 36 ml

<sup>1)</sup> Aus Diplomarbeit H. Pfannmüller, Heidelberg, März 1954. 13. Mitt. über Reaktionen arom. Fluor-Verbindungen mit Aminosäuren und Proteinen. 12. Mitt. vgl. H. Zuber, K. Traumann u. H. Zahn, Z. Naturforsch. 10b, 457 [1955].

<sup>2)</sup> Nature [London] 176, 931 [1955].

<sup>3)</sup> H. Zahn u. R. Kockläuner, Z. analyt. Chem. 141, 183 [1954]; Biochem. Z. 325, 333 [1954].

<sup>4)</sup> M. Bergmann u. L. Zervas, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 175, 145 [1928].

<sup>5)</sup> Th. Wieland u. G. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 580, 159 [1953].