

schen Bindung, vorwiegend der Purinbasen, und zweitens im Abbau des Makromoleküls durch Spaltung der Phosphoresterbindung.

Die akute Toxizität der Ribonucleinsäure ist sehr gering. Sie nimmt bei den erhitzen RNS-Präparaten zu. Die täglich durch die Nahrung aufgenommene Ribonucleinsäuremenge liegt jedoch weit unter der kritischen Grenze. Vom ernährungsphysiologischen Standpunkt aus können sowohl die Ribonucleinsäure als auch die erhitzen Ribonucleinsäuren als unbedenklich angesehen werden.

Schrifttum

1. CHARGAFF, E. und S. ZAMENHOF, J. Biol. Chem. **173**, 327 (1948). — 2. CHARGAFF, E., B. MAGASANIK, E. VISCHER, C. GREEN, R. DONIGER und D. ELSON, J. biol. Chem. **186**, 51 (1950). — 3. COHN, W. E., J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1471 (1950). — 4. DECKWITZ, E. und K. LANG, Klin. Wschr. **40**, 515 (1962). — 5. DECKWITZ, E. und K. LANG, Klin. Wschr. **40**, 542 (1962). — 6. FAWAZ und SERAIDARIAN, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 966 (1947). — 7. HANES, C. S. und F. A. ISHERWOOD, Nature (Lond.) **164**, 1107 (1949). — 8. JAENICKE, L. und J. VOLLMERCHTSHAUSEN, Naturwiss. **39**, 86 (1952). — 9. JAHR, K., Doktorarbeit (Mainz 1961). — 10. KRUG, E., W. PRELLWITZ, E. SCHÄFFNER, W. KIECKEBUSCH und K. LANG, Naturwiss. **46**, 534 (1959). — 11. LANG, K., E. KRUG, W. PRELLWITZ, E. SCHÄFFNER und W. KIECKEBUSCH, Intern. Z. Vitaminforschg. **30**, 180 (1959). — 12. LITCHFIELD jr. J. T., und F. WILCOXON, J. Pharmacol. **96**, 99 (1946). — 13. LOWE, C. U., W. L. WILLIAMS und L. THOMAS, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **78**, 818 (1951). — 14. MICHEEL, F. und A. HESSING, Chem. Ber. **94**, 1814 (1961). — 15. OGUR, M. und G. ROSEN, Arch. Biochem. **25**, 262 (1950). — 16. POLLMANN, W. und G. SCHRAMM, Z. Naturforschg. **166**, 673 (1961). — 17. PRELLWITZ, W., E. KRUG und K. LANG, Biochem. Z. **333**, 236 (1960). — 18. SCHNEIDER W. C. und Mitarb., J. Natl. Cancer Inst. **10**, 977 (1950). — 19. SCHNEIDER, W. C. und H. L. KLUG, Cancer Research **6**, 691 (1946). — 20. SCHRAMM, G., H. GRÖTSCH und W. POLLMANN, Angew. Chem. **74**, 53 (1962). — 21. THOMSON, R. Y., F. C. HEAGY, W. C. HUTCHISON und J. N. DAVIDSON, Biochem. J. **53**, 460 (1953). — 22. YOUNG, J. M. und J. S. DINNING, J. Biol. Chem. **193**, 743 (1951). — 23. WEIL-MALHERBE, H. und R. H. GREEN, Biochem. J. **49**, 286 (1952). — 24. WIRTHS, W., Z. Ernährungswiss. **3**, 78 (1962).

Anchrift der Verfasser:

Prof. Dr. Dr. K. LANG, 6500 Mainz, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität

*Aus der Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung der F. Hoffmann-La Roche & Co.
A.G., Basel*

Bedarf an Vitamin E in Abhängigkeit von der Zufuhr an Linolsäure*)

Von F. WEBER, H. WEISER und O. WISS

Mit 2 Abbildungen und 5 Tabellen

(Eingegangen am 24. Juli 1963)

Als vor ca. 40 Jahren das Vitamin E von EVANS und BISHOP (1) entdeckt wurde, brachte man die physiologische Wirkung dieses Vitamins ausschließlich mit der Fertilität in Zusammenhang. Die damaligen Untersuchungen hatten gezeigt, daß ein Mangel an Vitamin E bei der weiblichen Ratte zu Resorp-

*) Erweiterte Fassung eines Vortrages, der anlässlich des Wissenschaftlichen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Ernährung am 18. April 1963 in Mainz gehalten wurde.

tion bzw. Abort der Föten führt, während bei der männlichen Ratte schwere Schädigungen des Hodens mit Degeneration und Atrophie des Keimepithels auftreten. Später hat sich das Bild jedoch grundlegend gewandelt, nachdem die Untersuchungen von PAPPENHEIMER und GOETTSCH (2) ergeben hatten, daß Vitamin-E-Mangel auch Störungen des Nervensystems (Enzephalomalazie bei Hühnern) und degenerative Muskelveränderungen (Muskeldystrophie bei Meerschweinchen und Kaninchen) verursacht. In der Folgezeit wurden weitere Symptome des Vitamin-E-Mangels beobachtet, vor allem pathologische Veränderungen von Gefäßwänden (exsudative Diathese bei Hühnern), diätetische Lebernekrose bei verschiedenen Tierarten, Beeinträchtigung der Resistenz von Erythrozyten gegen Oxydationsmittel beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten, Depigmentierung der Schneidezähne von Ratten und Degeneration der Tubuli contorti in der Niere von Ratten und Affen (3). In der Tat gibt es heute kein anderes Vitamin, dessen Mangel so viele und so verschiedenartige Ausfallserscheinungen hervorruft.

Die Ausfallserscheinungen bei Vitamin-E-Mangel werden aber auch durch Nahrungsbestandteile beeinflußt. So sind beim Küken je nach Ernährungsbedingungen drei verschiedene Krankheitsbilder bei Vitamin-E-Mangel bekannt, exsudative Diathese, Enzephalomalazie und Muskeldystrophie. DAM und Mitarb. (4) haben als erste darauf hingewiesen, daß besonders die Zufuhr der essentiellen Fettsäuren Linolsäure und Arachidonsäure die Vitamin-E-Manglerscheinungen, vor allem die Enzephalomalazie des Kückens, verstärkt. Bekanntlich wird seit langem das Hühnerfutter mit Vitamin E angereichert, um das Auftreten von Enzephalomalazie zu verhindern. Des weiteren konnten MOORE und Mitarb. (5) durch Verfütterung von Dorschlebertran infolge seines hohen Gehaltes an polyungesättigten Fettsäuren Vitamin-E-Manglerscheinungen bei Ratten erzeugen, obwohl Lebertran natürlicherweise einen relativ großen Vitamin-E-Gehalt aufweist.

Anhand eigener Versuchsergebnisse soll nun im folgenden versucht werden, diesen antagonistischen oder metabolischen Einfluß der Linolsäure auf das Vitamin E etwas näher zu charakterisieren.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Vitamin-E-Mangeldiät

Diät		Vitamine/kg Diät	
Kokosfett „Pura“	10% *)	Vitamin A	3000 I.E.
Kasein (technisch)	25%	Vitamin D ₃	300 I.E.
Zucker	50%	Vitamin K	2 mg
Trockenhefe	10%	Thiamin	10 mg
Salzmischung	5%	Riboflavin	10 mg
Vitaminmischung mit Zucker		Pyridoxin	10 mg
10 g/kg Diät		Kalziumpantothenat	10 mg
		Niacinamid	10 mg
		Biotin	100 γ
		Folsäure	100 γ
		Ascorbinsäure	10 mg
		Inositol	30 mg
		p-Aminobenzoesäure	70 mg
		Cholinchlorid	2 g

*) resp. Kokosfett und Linolsäure-methylester je 5% oder Linolsäure-methylester 10%

Zur Beurteilung der Vitamin-E-Versorgung eignet sich bei der Ratte besonders gut die verminderte Hämolyseresistenz der Erythrozyten, wie sie nach Zusatz von Oxydationsmitteln, z. B. von Dialursäure, zu beobachten ist (6). Es wurde daher die Beeinflussung der Vitamin-E-Versorgung der Tiere durch Linolsäurefütterung in diesem Test geprüft, um eine quantitative Beziehung zwischen Linolsäurezufuhr und Bedarf an α -Tokopherol erkennen zu können. Zu diesem Zweck wurden weibliche Albinoratten mit einer Vitamin-E-freien Diät (Tab. 1) so lange gefüttert, bis der Hämolysegrad der Erythrozyten unter standardisierten Versuchsbedingungen praktisch 100% betrug. Anschließend wurden den Vitamin-E-depletierten Tieren größere Dosen von dl- α -Tokopherol-acetat an mehreren Tagen verabreicht. Nachdem die Erythrozyten wieder

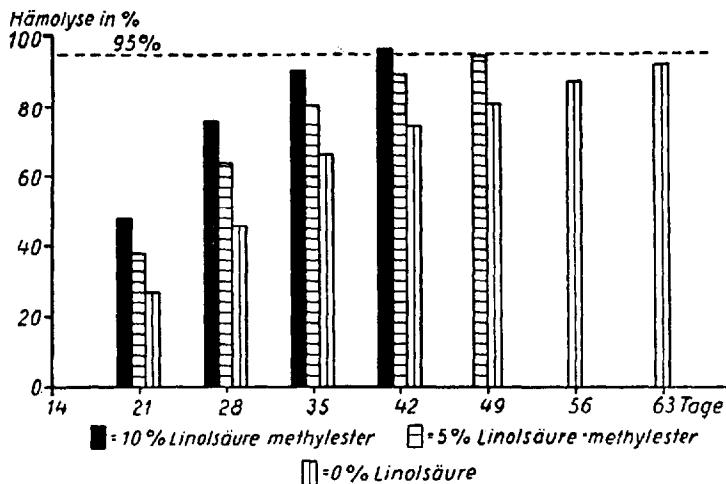


Abb. 1. Einfluß von Linolsäurefütterung auf die Vitamin-E-Verarmung der Ratte. Die Tiere erhielten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 9 mg dl- α -Tokopherol-acetat per os. Fünf Tage später wurde mit der Linolsäurefütterung begonnen.

normale Resistenz gegen Dialursäure-Hämolyse erreicht hatten (Hämolysegrad 0%), erhielten die Tiere ein Vitamin-E-freies Futter (Tab. 1), dessen Fettanteil von 10% Kokosfett zur Hälfte oder ganz durch Linolsäure-methylester ersetzt worden war. Als Maß für die Beeinflussung des α -Tokopherol-Bedarfes diente nun die Zeit der Vitamin-E-Verarmung der Tiere, gemessen an der Zunahme der Hämolseneigung der Erythrozyten.

Ergebnisse und Diskussion

Aus Abbildung 1 geht hervor, daß die Hämolseneigung der Erythrozyten umso rascher zunimmt, je mehr Linolsäure die Tiere mit der Nahrung aufgenommen haben. Das heißt, daß bei erhöhter Zufuhr von Linolsäure eine signifikant raschere Verarmung der Tiere an α -Tokopherol erfolgt. Abb. 2 zeigt die statistische Auswertung eines anderen Versuches anhand der Regressionsgeraden der Hämolysewerte, die nach Probit-Transformation und Annäherung nach der Maximum-Likelihood-Methode (7) berechnet wurden. Daraus ist zu erkennen, daß die Tiere bei Linolsäure-freier Ernährung nach 52,5 Tagen an

Vitamin E verarmt sind, während dies bei Fütterung mit 10% Linolsäure-methylester in der Diät bereits nach 27,3 Tagen der Fall ist.

Berechnet man auf Grund dieser Zahlen – sowie unter Berücksichtigung der zehntägigen Periode zwischen Verabreichung von dl- α -Tokopherol-acetat und eigentlichem Versuchsbeginn – den täglichen Verbrauch an dl- α -Tokopherol-acetat bei beiden Tiergruppen, so ergibt sich eine Menge von 0,48 mg/Tag bei Linolsäure-freier Fütterung und ein Wert von 0,93 mg/Tag bei Linolsäurezufuhr.

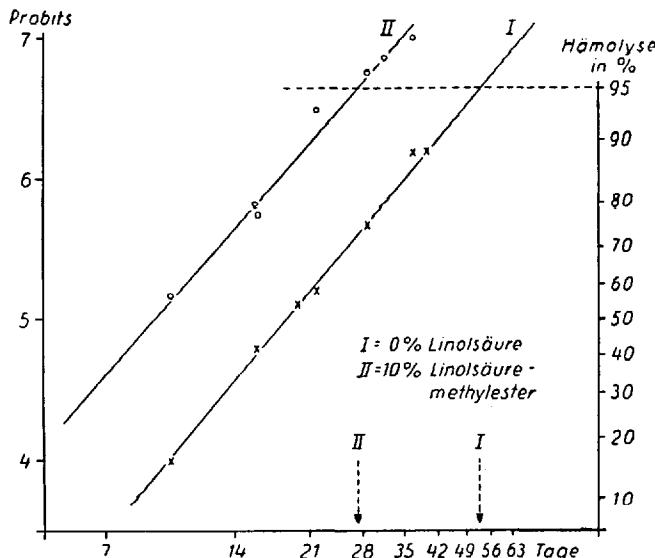


Abb. 2. Einfluß von Linolsäurefütterung auf die Vitamin-E-Verarmung der Ratte. Die Tiere erhielten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 8 mg dl- α -Tokopherol-acetat per os. Fünf Tage später wurde mit der Linolsäurefütterung begonnen. Die berechneten Regressionsgeraden lauten für Gruppe I (Kontrollratten): $y = 3,644 x + 0,372$; für Gruppe II (Linolsäurefütterung): $y = 3,450 x + 1,672$.

Bei einer durchschnittlichen Futteraufnahme von 12 g/Tag und bei einem Gehalt von 8,8% freier Linolsäure im Futter (8) resultiert daraus ein Mehrbedarf an dl- α -Tokopherol-acetat von ca. 0,5 mg/g Linolsäure. Dabei ist in dieser Zahl nur der im Körper, sozusagen intermediär auftretende Mehrbedarf an Vitamin E erfaßt. Der durch Linolsäurefütterung zusätzlich bedingte α -Tokopherol-Verlust im Darm ist in dieser Zahl nicht enthalten (vgl. unten).

In weiteren Experimenten haben wir die Verteilung von radioaktivem dl- α -Tokopherol im Körper der Ratten untersucht, um nähere Aufschlüsse über die Beeinflussung des Vitamin-E-Gehaltes von Organen durch Linolsäurefütterung sowie Anhaltspunkte für die Funktion des α -Tokopherols bei der Zufuhr essentieller Fettsäuren zu erhalten. In den Tabellen 2 bis 4 sind die Resultate aus einigen unabhängig voneinander durchgeführten Versuchsreihen zusammengestellt. Daraus ist ersichtlich, daß bei Linolsäurefütterung in Leber, Blut, Herzmuskel und Gehirn signifikant weniger Radioaktivität nachzuweisen ist als bei den Kontrolltieren, die mit der Kokosfett-haltigen Diät [Linolsäuregehalt 0,12% (8)] gefüttert wurden. Diese Erniedrigung des Radioaktivitätsge-

haltes ist unabhängig vom Zeitintervall (zwei bis sechsundneunzig Stunden) zwischen Verabreichung von radioaktivem dl- α -Tokopherol-acetat und Abtöten der Tiere (Tab. 2 bis 4) und ist auch dann zu beobachten, wenn das Futter an Stelle von 10% Linolsäure-methylester Maisöl enthielt (Tab. 2). In diesem Falle betrug der Linolsäuregehalt des Futters 4,5% (8). Auch hinsichtlich der intrazellulären Verteilung der Radioaktivität in der Leber hat die Linolsäure-fütterung eine Verringerung des Radioaktivitätsgehaltes in Mitochondrien und Mikrosomen zur Folge (10). Durch dünnenschichtchromatographische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sowohl bei Kontrolltieren als auch bei Ratten mit Linolsäurefütterung praktisch die gesamte Radioaktivität in Leber und Hirn an unverändertes α -Tokopherol gebunden war (8).

Eine interessante Ausnahme hinsichtlich der Vitamin-E-Verteilung bildet jedoch das Depotfett [Hodenfett bei männlichen (Tab. 3) und Uterusfett bei weiblichen Ratten (Tab. 4)]. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Organen ist bei Linolsäurefütterung der Radioaktivitätsgehalt im Depotfett nicht erniedrigt, sondern praktisch gleich groß wie bei den Kontrolltieren. Verglichen mit dem herabgesetzten Radioaktivitätsgehalt von Leber, Hirn und Herzmuskel kann somit von einer relativen Anreicherung der Radioaktivität im Depotfett bei Zufuhr von Linolsäure gesprochen werden. Untersuchungen zur Identifizierung der radioaktiven Substanzen ergaben, daß im Depotfett von Kontrolltieren die Hauptmenge der Radioaktivität in Form von unverändertem α -Tokopherol und ein kleiner Anteil in Form des Oxydationsproduktes α -Tokopherylchinon vorliegen. Bei Linolsäurefütterung hingegen bildet α -Tokopheryl-

Tabelle 2. Verteilung der Radioaktivität in Ratten (♀), 24 Std. nach peroraler Verabreichung von 2 mg dl- α -Tokopherol-(8-methyl- 14 C)-acetat (spez. Aktivität = 3,85 μ C/mg)

	Diät mit 10% Kokosfett (9 Tiere) ipm ^a) $\times 10^4$	Diät mit 10% Linolsäure-methylester (4 Tiere) ipm $\times 10^4$	Diät mit 10% Maisöl (7 Tiere) ipm $\times 10^4$
Blut	59,68 \pm 3,19 ^b	27,30 \pm 7,44	33,89 \pm 6,40
Leber	275,97 \pm 56,48	107,73 \pm 13,63	122,07 \pm 17,92
Herzmuskel	56,90 \pm 4,10	36,59 \pm 3,16	33,33 \pm 5,98

a) Impulse/min/g Frischgewebe

b) Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Durchschnittes (2 σ -Grenze)

Tabelle 3. Verteilung der Radioaktivität in Ratten (♂), 48 Std. nach peroraler Verabreichung von 2 mg dl- α -Tokopherol-(8-methyl- 14 C)-acetat (spez. Aktivität = 3,85 μ C/mg)

Organe	Diät mit 10% Kokosfett (7 Tiere) ipm ^a) $\times 10^4$	Diät mit 10% Linolsäure-methylester (4 Tiere) ipm $\times 10^4$
Leber	66,36 \pm 15,50 ^b	29,81 \pm 10,92
Hirn	8,93 \pm 2,35	4,02 \pm 0,86
Hodenfett	11,01 \pm 3,30	10,08 \pm 2,78

a) Impulse/min/g Frischgewebe

b) Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Durchschnittes (2 σ -Grenze)

chinon die Hauptmenge der radioaktiven Substanzen des Depotfettes, während nur noch sehr wenig unverändertes α -Tokopherol vorhanden ist (8). Der Gehalt des Depotfettes an polyungesättigten Fettsäuren lag zwischen 2,1 bis 4,4% bei Kontrolltieren und zwischen 21 bis 60% bei Linolsäurezufuhr (8).

Tabelle 4. Verteilung und Ausscheidung der Radioaktivität in Ratten (φ), 96 Std. nach peroraler Verabreichung von 2 mg dl- α -Tokopherol-(8-methyl- ^{14}C)-acetat (spez. Aktivität = 3,85 $\mu\text{C}/\text{mg}$)

Organe	Diät mit 10% Kokosfett (7 Tiere)	Diät mit 10% Linolsäure-methylester (4 Tiere)	Signifikanz ^{b)}
	ipm ^{a)} $\times 10^4$	ipm $\times 10^4$	
Blut	21,33 \pm 4,25 ^{c)}	12,45 \pm 3,33	< 0,02
Leber	58,61 \pm 15,23	33,18 \pm 5,26	< 0,005
Herzmuskel	54,66 \pm 10,38	37,15 \pm 12,04	> 0,05 (0,04)
Uterusfett	25,28 \pm 4,48	30,37 \pm 14,23	> 0,05
Restkörper ^{d)}	22,23 \pm 3,46	18,74 \pm 2,24	> 0,05
Urin	1306,9 \pm 403,6	1310,1 \pm 582,4	> 0,05
Fäzes	5755,3 \pm 2351,4	10411,9 \pm 1285,3	< 0,02

a) Impulse/min/g Frischgewebe resp. Impulse/min/Gesamturin oder Gesamtfäzes von vier Tagen

b) Berechnet nach dem *t*-Test (9)

c) Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Durchschnittes (2σ -Grenze)

d) Gesamttier nach Entnahme der erwähnten Organe und Abziehen des Felles

Tabelle 5. Verteilung der Radioaktivität in Ratten (δ), 4 Std. nach intraperitonealer Verabreichung von 2 mg dl- α -Tokopherol-(8-methyl- ^{14}C)-acetat (spez. Aktivität = 3,85 $\mu\text{C}/\text{mg}$) bzw. 48 Std. nach intraperitonealer Verabreichung von 2 mg d- α -Tokopherol-(5-methyl- ^{14}C)-acetat (spez. Aktivität = 1,7 $\mu\text{C}/\text{mg}$)

Organe	Verabreichtes Tokopherol-acetat	Anzahl Tiere pro Gruppe	Diät mit 10% Kokosfett	Diät mit 10% Linolsäure-methylester
			ipm ^{a)} $\times 10^4$	ipm $\times 10^4$
Leber	dl- α -	3	499,30 \pm 71,17 ^{b)}	535,05 \pm 57,87
Leber	d- α -	5	128,26 \pm 27,06	120,15 \pm 45,79
Hodenfett	d- α -	5	89,71 \pm 33,72	87,97 \pm 28,95

a) Impulse/min/g Frischgewebe

b) Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Durchschnittes (2σ -Grenze)

Es erhebt sich hier die Frage, auf welchem Mechanismus dieser Einfluß der Linolsäurefütterung auf den α -Tokopherol-Gehalt der verschiedenen Organe beruht. Auf Grund der vorliegenden Resultate scheinen es mindestens die zwei folgenden Faktoren zu sein, die bei den sehr komplexen Verhältnissen der Beeinflussung des Vitamins E im Organismus durch Linolsäurezufuhr eine Rolle spielen:

1. Da nach intraperitonealer Verabreichung sowohl von radioaktivem dl- α - als auch von d- α -Tokopherol-acetat keine Unterschiede im Radioaktivitätsge-

halt der Lebern von Kontrolltieren und Ratten mit Linolsäurefütterung bestehen (Tab. 5), muß angenommen werden, daß der bei peroraler Verabreichung von dl- α -Tokopherol-acetat zu beobachtende niedrigere Vitamin-E-Spiegel der verschiedenen Organe auf eine verminderte Aufnahme des α -Tokopherols aus dem Darm zurückzuführen ist. Für diese Beeinträchtigung der Vitamin-E-Resorption durch Linolsäure könnten mehrere Gründe verantwortlich sein, z. B. eine Verdrängung des α -Tokopherols von den Resorptionsstellen im Darm durch Linolsäure, oder ein Verbrauch von Vitamin E im Magendarmkanal als Folge seiner antioxydativen Funktion gegenüber Linolsäure. Für eine verringerte Resorption des Vitamins E bei Linolsäurezufuhr spricht auch eine erhöhte Ausscheidung der Radioaktivität in den Fäzes (Tab. 4).

2. Linolsäurefütterung verursacht auch einen erhöhten Verbrauch von α -Tokopherol im Organismus. Dies geht aus den Hämolyseversuchen (Abb. 1 und 2) hervor, wonach eine erhöhte Linolsäurezufuhr eine raschere Vitamin-E-Verarmung der Tiere zur Folge hat. Ein Einfluß der Linolsäure auf das α -Tokopherol im Magendarmkanal fällt bei dieser Versuchsanordnung außer Betracht, da den Tieren das dl- α -Tokopherol-acetat bereits fünf Tage vor Beginn der Linolsäurefütterung verabreicht wurde. Auf eine Erhöhung des intermediären Vitamin-E-Verbrauchs weist außerdem der Befund hin, daß sich bei Linolsäurefütterung im Depotfett der Tiere α -Tokopherylchinon anreichert (8).

Ein erhöhter Verbrauch des Vitamins E im intermediären Stoffwechsel, bedingt durch Linolsäure, kommt auch in deren Einfluß auf die Verteilung des α -Tokopherols im Organismus zum Ausdruck. Im Gegensatz zum erniedrigten Vitamin-E-Gehalt von Leber, Hirn, Herzmuskel und Blut bei Linolsäurefütterung und peroraler Verabreichung des radioaktiven dl- α -Tokopherol-acetates weist das Depotfett, dessen Gehalt an polyungesättigten Fettsäuren bei Linolsäurezufuhr stark erhöht ist, eine relative Anreicherung an α -Tokopherol auf (Tab. 3 und 4). Diese Tatsache spricht dafür, daß im Depotfett der mit Linolsäure gefütterten Tiere ein erhöhter Bedarf an α -Tokopherol vorliegt und daß hier das Vitamin E die Funktion eines Antioxydans ausübt (8).

Aus den erwähnten Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Zufuhr der essentiellen Linolsäure den Bedarf des Organismus an Vitamin E signifikant erhöht. Diese Tatsache ist nicht nur für die tierische, sondern ebenso auch für die menschliche Ernährung von Bedeutung. Man weiß zwar bis jetzt relativ wenig darüber, ob beim Menschen unter üblichen Ernährungsbedingungen Vitamin-E-Mangelzustände existieren. Die Beantwortung dieser Frage ist vor allem dadurch sehr erschwert, daß es im Hinblick auf die Vielfalt der beim Tier zu beobachtenden Vitamin-E-Mangelerscheinungen unklar ist, welche Symptome beim Menschen mit Vitamin-E-Mangel überhaupt zu erwarten sind. Eine Untersuchung an amerikanischen Fabrikarbeitern ergab, daß 7% der untersuchten Personen zu niedrige Vitamin-E-Spiegel im Blut und als Folge davon eine erhöhte Hämolyseneigung der Erythrozyten gegen Dialursäure aufwiesen (11). Wie die Untersuchungen von HORWITT (12) gezeigt haben, wird auch beim Menschen der Vitamin-E-Bedarf, gemessen an der Resistenz der Erythrozyten gegen Hämolyse, durch eine vermehrte Zufuhr von polyungesättigten Fettsäuren beträchtlich erhöht. Auf Grund dieser Untersuchungen kann angenommen werden, daß der Mensch ca. 0,5–1 mg Vitamin E pro Gramm Linolsäure zu sich nehmen sollte, um die durch die essentiellen Fettsäuren bedingte Erhöhung des

Vitamin-E-Bedarfes zu kompensieren. Mit diesem Wert stimmt die an der Ratte ermittelte Relation von ca. 0,5 mg dl- α -Tokopherol-acetat pro Gramm Linolsäure gut überein.

In den pflanzlichen und tierischen Ölen kommen essentielle Fettsäuren und Tokopherole nebeneinander vor und in vielen Fällen ist das Verhältnis von 0,5 bis 1 mg Vitamin E pro Gramm Linolsäure natürlicherweise gegeben. In manchen Fällen jedoch (z. B. Maisöl, Sojabohnenöl, Erdnußöl) ist der natürliche Vitamin-E-Gehalt im Sinne der oben genannten Relation zu gering (10). Bei der Beurteilung dieser Relation muß außerdem berücksichtigt werden, daß es sich in den Ölen um freies, also instabiles α -Tokopherol handelt, das durch Lagerung und Verarbeitung der Öle in der Lebensmittelindustrie und im Haushalt durch Oxydationsprozesse verbraucht wird.

Zusammenfassung

Mit Hilfe des Hämolyse-Testes und durch Verteilungstudien mit radioaktivem dl- α -Tokopherol wurde die Beeinflussung der Vitamin-E-Versorgung der Ratte durch Linolsäurefütterung untersucht:

1. Linolsäure vermindert die Aufnahme von dl- α -Tokopherol aus dem Darm. Auf Grund der vorliegenden Versuchsergebnisse kann jedoch nicht entschieden werden, ob ein Einfluß auf die Resorption oder eine Zersetzung des dl- α -Tokopherols im Magendarmkanal dafür verantwortlich ist.

2. Linolsäure erhöht aber auch den Bedarf an dl- α -Tokopherol unter Bedingungen, die eine Beeinflussung der Aufnahme des Vitamins E aus dem Darm ausschließen. Dieser Mehrbedarf beträgt bei der Ratte ca. 0,5 mg dl- α -Tokopherol-acetat pro g Linolsäure.

Résumé

On a utilisé le test de l'hémolyse et l'étude de la répartition du di- α -tocophérol radioactif pour déterminer l'influence de l'alimentation des rats avec de l'acide linoléique sur la couverture de leurs besoins en vitamine E:

- 1) L'acide linoléique diminue l'absorption du di- α -tocophérol à partir de l'intestin. On ne peut cependant pas distinguer si cette action résulte d'une résorption ou d'une décomposition du α -tocophérol dans le tractus gastro-intestinal.
- 2) L'acide linoléique augmente également les besoins en di- α -tocophérol dans des conditions qui excluent toute action de l'absorption de vitamine E à partir de l'intestin.

Cet accroissement des besoins atteint chez le rat environ 0,5 mg d'acétate de di- α -tocophérol par g. d'acide linoléique.

Summary

Using the hemolysis test and distribution studies of radioactive dl- α -tocopherol in the rat, the influence of the feeding of linoleic acid on the requirement for vitamin E was investigated:

1. Linoleic acid reduces the uptake of dl- α -tocopherol from the intestine. The design of the experiments, however, does not allow to decide whether linoleic acid influences the absorption of dl- α -tocopherol or decreases the uptake by destruction of the vitamin in the intestine.

2. Linoleic acid, however, also increases the requirement for dl- α -tocopherol under conditions which exclude any influence of linoleic acid on the uptake of vitamin E from the intestine. This increase of the vitamin E requirement in the rat amounts to about 0.5 mg of dl- α -tocopheryl acetate per gram of linoleic acid.

Schrifttum

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

Anschrift der Verfasser:

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

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

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

Von J. WEBER

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 1. August 1963)

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