

## ÜBERSICHT

### Neue Aspekte der Biochemie des Vitamins C

**E. Degkwitz**

Biochemisches Institut der Universität Gießen

#### *Zusammenfassung*

Unsere Untersuchungen haben folgende neue Aspekte der Biochemie der Ascorbinsäure gebracht:

Ascorbinsäure sprengt den Rahmen eines Vitamins, weil sie außer den bekannten Co-Funktionen bei einigen Enzymen auch Funktionen im Regelkreis der Schilddrüsenhormone und des Cortisols, einem Hormon der Nebennierenrinde, hat.

Bei minimaler Versorgung mit Ascorbinsäure, die aber noch nicht lebensgefährdend ist, haben Meerschweinchen eine verminderte Fähigkeit, bestimmte Pharmaka, z. B. Barbiturate, abzubauen. Dieses „Symptom“ hängt mit erhöhten Cortisolspiegeln zusammen, die wahrscheinlich auch an den beim Skorbut bekannten Bindegewebsschäden gewichtig beteiligt sind.

Meerschweinchen, die ebenso wie der Mensch auf Ascorbinsäure als essentiellen Nahrungsfaktor angewiesen sind, können sich an hohe Dosen von Ascorbinsäure gewöhnen. Sie beschleunigen dabei den Abbau. Dies birgt die Gefahr, daß nach Absetzen der hohen Dosen eine Zeitlang eine hypovitaminotische, suboptimale Stoffwechselsituation eintritt.

Es ist nicht gleichgültig, ob Ascorbinsäure oral oder parenteral verabfolgt wird. Denn der Organismus hat für die physiologische, orale Aufnahme eine Resorptionsschranke gesetzt. Wird sie umgangen, so ist vor allem die Leber ungeschützt und wird überflutet. Die Unschädlichkeit hoher Dosen von Ascorbinsäure gilt wahrscheinlich nur für eine orale Aufnahme.

#### *Summary*

Our investigations have brought new aspects of the biochemistry of ascorbic acid to light:

Ascorbic acid exceeds the functions of a vitamin, since it not only has its known cofactor roles for several enzymes, but also affects the regulation of the levels of the circulating thyroid and adrenal cortical hormones.

In guinea-pigs the ability to detoxicate certain drugs, e.g. barbiturates, decreases with a minimal but not yet perilous supply of ascorbic acid. This symptom is connected with high blood levels of cortisol, which are probably also involved in the injuries to connective tissue known in scurvy.

Guinea-pigs, which like man are dependent on ascorbic acid as an essential foodstuff, are able to adapt to high doses of ascorbic acid. Under these conditions they catabolize it at an increased rate. However, for a certain period after a sudden drop

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die großzügige Unterstützung unserer Untersuchungen durch Sachbeihilfen.

in the high dosage of ascorbic acid there is a danger that a hypovitaminotic, suboptimal metabolic state will develop.

Oral and parenteral applications of ascorbic acid yield different results, since the organism limits the absorption of the physiological oral uptake. When this limit is exceeded, the liver in particular is unprotected and becomes swamped. The harmlessness of high doses of ascorbic acid probably holds true only in the case of oral uptake.

**Schlüsselwörter:** Ascorbinsäure-Zufuhr, Meerschweinchen, Ratten, Cortisol, Schilddrüsenhormone, mitochondriale Leberzytochrome, Pharmakaabbau

Der Titel dieses Beitrags (1) trägt zwar den Ausdruck „Vitamin C“, weil es üblich ist, die Ascorbinsäure mit dieser Bezeichnung unter die Vitamine einzureihen. Ich möchte diesen Ausdruck aber dennoch nicht weiter verwenden, denn m. E. ist die Eingruppierung der Ascorbinsäure unter die Vitamine aufgrund unserer Untersuchungen nicht mehr gerechtfertigt. In der Literatur wird zur Charakterisierung von Vitaminen angegeben, sie seien „lebensnotwendige organische Wirkstoffe, die in kleinsten Mengen zuzuführen sind“.

Schon hier paßt die Ascorbinsäure nicht hinein, denn sie muß in viel höheren Dosen zugeführt werden als die anderen Vitamine. Folgt man den Angaben des „Lexikons der Medizin“, so werden Vitamine weiterhin dadurch charakterisiert, daß sie keine energie- und bausteinliefernden Funktionen haben und die spezifische biokatalytische Wirkung auf dem Ersatz der dem metabolischen Verschleiß unterliegenden Wirkgruppen von Enzymen beruht. Dieser Rahmen ist nach unseren Ergebnissen für Ascorbinsäure zu klein. Ich möchte sie daher hier einfach als einen essentiellen Nahrungsfaktor aus dem Kohlenhydratstoffwechsel betrachten, analog zu den essentiellen Aminosäuren und Fettsäuren, die auch nicht zu den Vitaminen gezählt werden.

Was ist über die Biochemie der Ascorbinsäure bei den Säugetieren bekannt? Die überwiegende Mehrzahl der Säugetierspezies ist zur Biosynthese von Ascorbinsäure fähig. Als Repräsentant dieser Mehrzahl können die üblichen Versuchsratten betrachtet werden. Die Biosynthese der Ascorbinsäure erfolgt bei ihnen nur in der Leber, und zwar in einem Nebenweg eines Nebenweges des Glucoseabbaues. Die Leber gibt die Ascorbinsäure an das Blut ab und versorgt über dieses den restlichen Organismus. Die Regulation des Stoffwechsels einer Substanz kann im Organismus an mehreren Stellen erfolgen: Bei seiner Biosynthese, beim Transport in oder aus einer Zelle und beim Abbau. Ob die Biosynthese der Ascorbinsäure bei Ratten geregelt wird, ist nicht beschrieben. Aus unseren Daten ist zu ersehen, daß die Transportsysteme zwischen Leber und Blut regulierbar sind. Aus Daten von Burns (2) ergibt sich, daß auch der Abbau der Ascorbinsäure regulierbar ist. Ascorbinsäure ist also eine Substanz, deren Spiegel den Bedürfnissen des Organismus angepaßt werden kann.

Als Repräsentant der sehr kleinen Gruppe von Säugetierspezies, für welche Ascorbinsäure ein essentieller Nahrungsfaktor ist, haben wir Meerschweinchen untersucht. Durch Chatterjee, Kar, Gosch und Guha (3)

ist bekannt, daß das letzte Enzym in der Biosynthesekette der Ascorbinsäure defekt ist. Es handelt sich also bei diesen Spezies, zu denen auch der Mensch gehört, um sog. Mangelmutanten. Da die Transportsysteme und die abbauenden Enzyme an anderen Stellen im Genom lokalisiert sind, ist nicht zu erwarten, daß bei diesen Spezies noch weitere Defektmutationen vorliegen. Daher könnten bei diesen Mangelmutanten durchaus Adaptationen beim Transport und beim Abbau der Ascorbinsäure erfolgen.

Betrachten wir zunächst den Stoffwechsel bei Tieren, die nur sehr wenig Ascorbinsäure mit dem Futter aufnehmen. Für Ratten ist diese Situation unproblematisch, denn sie sind zur Biosynthese fähig und versorgen sich endogen. Was passiert bei Meerschweinchen bei ganz geringer Aufnahme von Ascorbinsäure? Wir haben dies in Langzeitversuchen mit verschiedenen Gehalten an Ascorbinsäure im Futter untersucht. Nach unseren Ergebnissen können Meerschweinchen mit einer Diät, die 5 mg % Ascorbinsäure enthält, noch überleben. Eine weitere Senkung des Ascorbinsäuregehaltes führt zu den typischen Skorbuterscheinungen (Blutungen und Bindegewebsschäden) und Tod nach spätestens 3–4 Wochen. „5-mg%-Tiere“ benötigen 5–6 Wochen, um sich an die geringen Gehalte von Ascorbinsäure im Futter zu gewöhnen. Wir haben sie über mehr als 24 Wochen verfolgt. Sie sehen normal aus, wachsen normal und haben keine der typischen Skorbutsymptome. Ihre Fähigkeit, bestimmte Pharmaka abzubauen, ist jedoch deutlich herabgesetzt. Meerschweinchen, die mit 10 mg % Ascorbinsäure oder mehr im Futter versorgt werden, schlafen z. B. nach parenteralen Gaben von 34 mg Evipan pro kg Körpergewicht 25–30 Minuten, die „5-mg%-Tiere“ dagegen 34–39 Minuten. Die verminderte Fähigkeit, Pharmaka abzubauen, zeigt sich auch darin, daß das sogenannte Cytochrom P<sub>450</sub>, das in der Leber beim Abbau der Pharmaka beteiligt ist, pro Gramm Leber um etwa 30 % vermindert ist (Tab. 1). Es gibt also bei den Spezies, die nicht zur Biosynthese fähig sind, schon bei graduelltem Mangel an Ascorbinsäure Beeinträchtigungen des Stoffwechsels, die nicht auf Bindegewebsschäden zurückzuführen und nicht unbedingt lebensgefährlich sind.

Unsere Ergebnisse haben Bedeutung für die Empfehlungen zur täglichen Aufnahme von Ascorbinsäure beim Menschen, die von verschiedenen Organisationen gegeben werden. Solche Empfehlungen reichen von 30 mg über 75 mg bis zu mehr als 5 g. Diese Spannbreite ist so groß, weil unterschiedliche Überlegungen vorgenommen worden sind. Bei der

Tab. 1. Meerschweinchen können mit einer Diät, die nur 5 mg% Ascorbinsäure enthält, noch überleben. Bei solchen „5-mg%-Tieren“ ist aber der Gehalt an Cytochrom P<sub>450</sub> in der Leber vermindert. Dies führt zu einer verminderten Fähigkeit, Pharmaka abzubauen, die Tiere schlafen z. B. länger nach Evipangabe.

Ascorbinsäure Gehalt im Futter (mg%)	Cytochrom P <sub>450</sub> Gehalt der Leber (nMol/g Leber)	Schlafzeit nach 34 mg Evipan i.p. (Minuten)
5 (minimal)	13,6 ± 3,5	25–30
90 (normal)	20,6 ± 2,0	34–39

geringsten Menge von 30 mg war die Überlegung die, daß man etwas mehr empfehlen sollte als notwendig ist, um die typischen Skorbutsymptome zu vermeiden. Dieser Anschauung ist jedoch durch die Befunde eines verminderten Abbaues von Pharmaka bei den „5-mg%-Tieren“ der Boden entzogen. Denn die für den manifesten Skorbut typischen Symptome sind offensichtlich nicht die einzigen und auch keine „empfindlichen“ Symptome, da sie erst bei einer extremen Absenkung der Ascorbinsäurespiegel auftreten.

Wenden wir uns dem Wirkungsmechanismus zu, der zum verminderten Abbau von Pharmaka bei den hypovitaminotischen Meerschweinchen führt. Die Abnahme des Cytochroms  $P_{450}$  in der Leber kann keine direkte Folge des Mangels an Ascorbinsäure sein, denn der Gehalt an Cytochrom  $P_{450}$  ist sowohl in den Nebennieren als auch in den Nieren bei den „5-mg%-Tieren“ normal. Er steigt in den Nebennieren sogar, wenn die Zufuhr an Ascorbinsäure unter 5 mg% herabgesenkt wird. Bei der Suche nach dem indirekten Mechanismus sind wir darauf gestoßen, daß die „5-mg%-Tiere“ im 24-Stunden-Harn um etwa 50 % mehr Cortisol ausscheiden als Meerschweinchen, die mittlere Mengen an Ascorbinsäure im Futter erhalten. Bei den Blutwerten ist die bekannte 24-Stunden-Rhythmik verwischt, ein

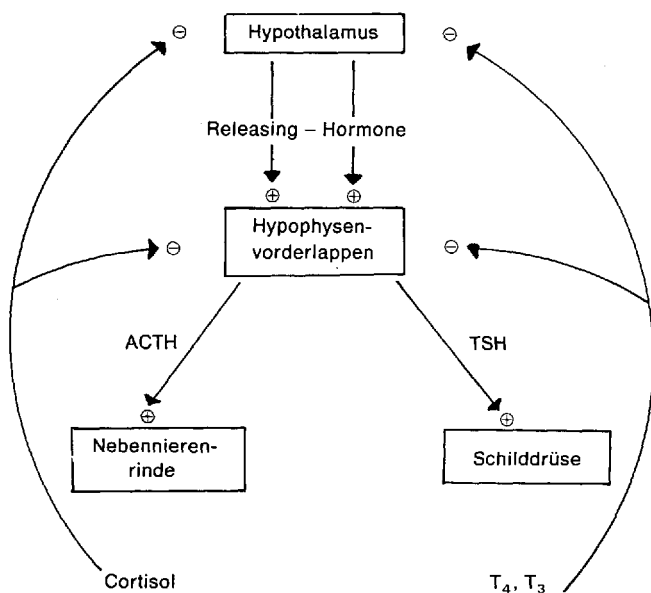


Abb. 1. Die Blutspiegel des Cortisols und der Schilddrüsenhormone ( $T_4$  und  $T_3$ ) werden durch einen Regelkreis im Normalbereich gehalten. Die Biosynthese und die Sekretion dieser Hormone werden jeweils über die Achse Hypothalamus/Hypophysenvorderlappen stimuliert, diese Stimulierung wird jedoch durch zu hohe Blutspiegel der Hormone gehemmt. Bei Meerschweinchen werden diese Regelkreise durch extrem niedrige und durch extrem hohe Versorgung mit Ascorbinsäure „verstellt“. Bei „5-mg%-Tieren“ sind die Cortisolspiegel im Blut erhöht, bei „680-mg%-Tieren“ die Spiegel der Schilddrüsenhormone.

Symptom, das man auch beim Menschen bei zu hoher Biosynthese von Cortisol kennt (4).

Cortisol ist ein Hormon der Nebennierenrinde. Seine Blutspiegel werden durch einen Regelkreis reguliert (Abb. 1): Der Hypothalamus stimuliert durch ein Releasing-Hormon den Hypophysenvorderlappen zur Abgabe des sog. ACTH, und dies ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur Biosynthese und Sekretion von Cortisol. Die Stimulierung durch Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen wird jedoch durch zu hohe Blutspiegel des Cortisols gehemmt. Dieser Regelkreis des Cortisols ist offensichtlich bei Mangel an Ascorbinsäure „verstellt“. Der Mechanismus, über den diese Verstellung erfolgt, ist noch nicht untersucht.

Der Befund einer veränderten hormonellen Regie, also einer Veränderung der allgemeinen Stoffwechsellage bei Mangel an Ascorbinsäure, zeigt eine prinzipiell neue Funktion der Ascorbinsäure, die den Rahmen der Funktion eines Vitamins sprengt. Er führt auch zu der Frage, ob die bekannten Symptome des Skorbutes, die Blutungen und Bindegewebsschäden tatsächlich nur eine Folge des Fehlens von Ascorbinsäure zur Hydroxylierung von Prolin im Collagen sind, wie bisher angenommen wurde, oder ob sie nicht eine Folge der erhöhten Cortisolspiegel sind. Denn es ist bekannt, daß Cortisol eine katabole Wirkung auf das Bindegewebe hat. Eine Mitwirkung des Cortisols ist auch deshalb wahrscheinlich, weil die Bindegewebsschäden bereits nach 2–3 Wochen extrem ascorbinsäurearmer Diät manifest sind, obwohl die Halbwertszeit des Collagens viele Wochen beträgt.

Betrachten wir nun den Stoffwechsel bei Tieren, die extrem hohe Mengen von Ascorbinsäure mit dem Futter aufnehmen. Bei erwachsenen Versuchsratten steigen die Ascorbinsäurespiegel der Leber um etwa 90 %, wenn der Gehalt an Ascorbinsäure im Futter statt der üblichen 4 mg% auf 500 mg% oder mehr erhöht ist (5). Das bedeutet einerseits, daß Ratten zwar Ascorbinsäure nicht als essentiellen Nahrungsfaktor benötigen, also nicht in eine Mangelsituation geraten, ihre Organspiegel aber durch einen hohen Gehalt von Ascorbinsäure im Futter gesteigert werden können. Es bedeutet andererseits, daß Ratten unter physiologischen Bedingungen keine maximalen Organspiegel einstellen. Man kann sogar sagen, daß sie sich vor zu hohen Konzentrationen von exogener Ascorbinsäure schützen, denn sie limitieren die Resorption von Ascorbinsäure. Dies zeigt sich bei parenteraler Applikation, bei der der Magen-Darm-Trakt „umgangen“

Tab. 2. Ratten stellen unter physiologischen Bedingungen nicht generell maximale Ascorbinsäurespiegel in ihren Organen ein. Ihre Leberspiegel können z. B. durch hohe Gehalte an Ascorbinsäure im Futter deutlich gesteigert werden; weitere, erhebliche Steigerungen ergeben sich nach parenteralen Gaben von Ascorbinsäure.

Zufuhr exogener Ascorbinsäure	Ascorbinsäuregehalt der Leber ( $\mu\text{g Asc./g Leber}$ )
4 mg% im Futter	$140 \pm 20$
500 mg% im Futter	$270 \pm 20$
100 mg parenteral	$470 \pm 50$

wird, also z. B. intramuskuläre oder intraperitoneale Injektionen vorgenommen werden. Man kann hierbei fast doppelt so hohe Leberspiegel erreichen als bei enteraler Gabe (Tab. 2).

Diese Ergebnisse sind nun von Bedeutung für die Empfehlungen für den Menschen, sehr hohe Mengen von Ascorbinsäure pro Tag aufzunehmen. Denn ihnen liegt die Ansicht zugrunde, z. B. Ratten stellten normalerweise maximale Organspiegel ein, und man sollte daher dem Menschen

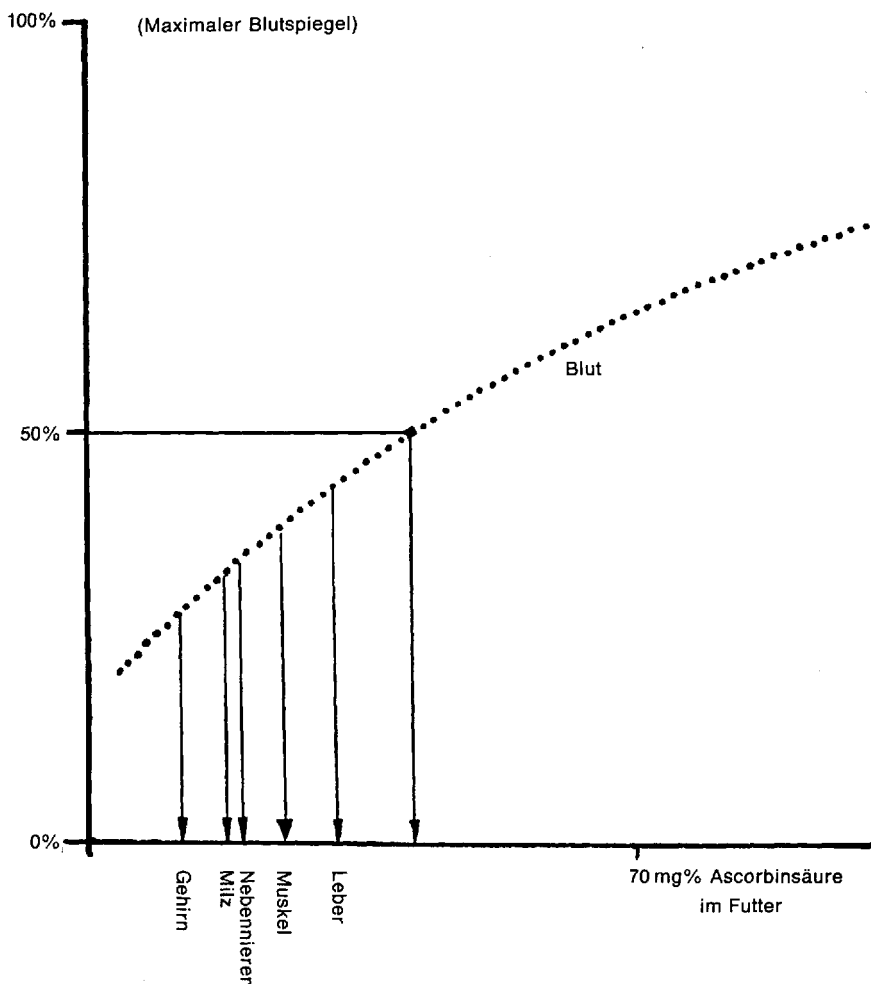


Abb. 2. Bei Meerschweinchen steigen die Ascorbinsäurespiegel der Organe bei zunehmendem Gehalt im Futter zunächst an, erreichen dann aber ein Maximum, auch wenn die Blutspiegel noch weiter ansteigen. In der Abbildung sind die Beziehungen zwischen den Spiegeln der Ascorbinsäure im Blut und ihrem Gehalt im Futter als idealisierte Kurve dargestellt. Die senkrechten Pfeile geben für einige Organe an, bei welchen Blutspiegeln bzw. bei welchen Ascorbinsäuregehalten im Futter halbmaximale Gewebsspiegel erreicht werden.

auch möglichst viel Ascorbinsäure empfehlen, um ebenfalls maximale Organspiegel zu erreichen. Der prominenteste Vertreter dieser Ansicht ist Linus Pauling. Diesen Überlegungen ist durch unsere Befunde der Boden entzogen. Ratten stellen normalerweise keine maximalen Leberspiegel ein. Es scheint also, daß die Empfehlungen mittlerer Tagesdosen (75 mg) für den Menschen physiologisch am sinnvollsten sind.

Wenn Meerschweinchen Futter mit extrem hohem Gehalt an Ascorbinsäure erhalten, passiert im Prinzip das gleiche wie bei den Versuchsratten: Besonders die Spiegel der Leber steigen erheblich an. Wir haben bei Meerschweinchen in Langzeitversuchen die Beziehungen zwischen den Organspiegeln und dem Gehalt an Ascorbinsäure im Futter untersucht und dabei Diäten mit Gehalten zwischen 10 und 680 mg% Ascorbinsäure verwendet. Die Ascorbinsäurespiegel der Organe steigen bei zunehmendem Gehalt im Futter an und erreichen schließlich maximale Werte. Diese maximalen Werte treten aber nicht bei allen Organen gleichzeitig ein. So erreicht z. B. das Gehirn schon bei mittleren Gehalten von Ascorbinsäure

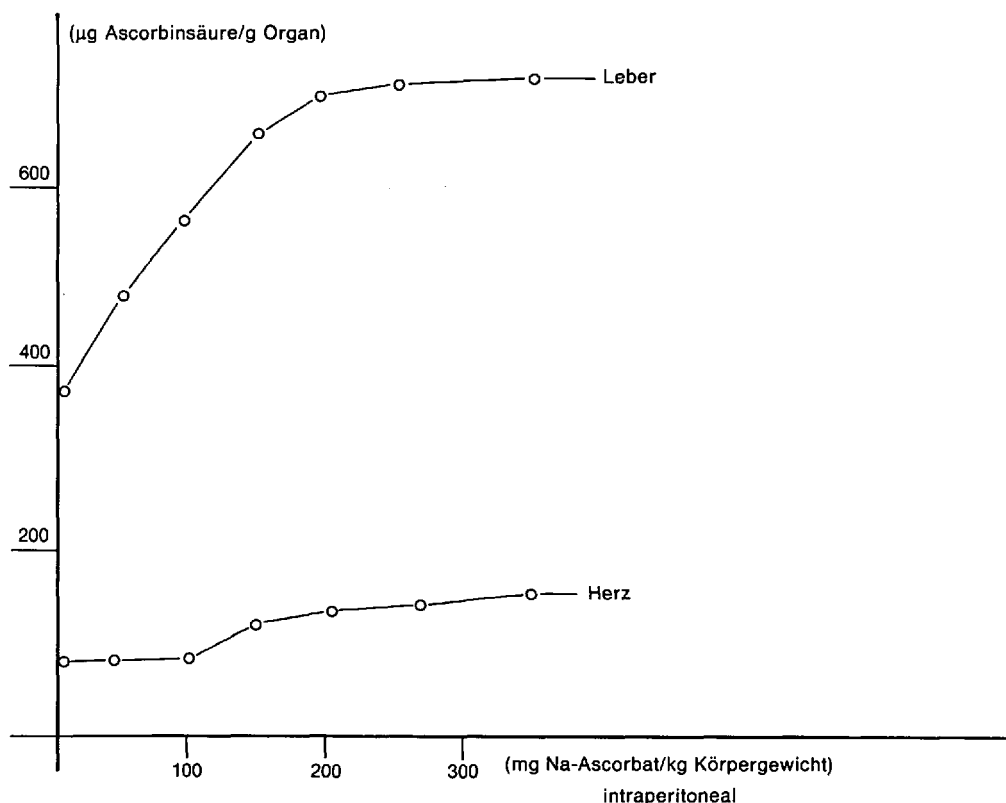


Abb. 3. Bei parenteraler Applikation hoher Dosen von Ascorbinsäure (hier intraperitoneale Applikation) wird beim Meerschweinchen zunächst die Leber überflutet. Wenn ihre Aufnahmekapazität erschöpft ist, steigen die Ascorbinsäurespiegel auch in anderen Organen, z. B. im Herzmuskel, über die bei enteraler Gabe maximal erreichbare Konzentration an.

im Futter seine maximalen Spiegel, der Muskel erst bei höheren Gehalten. Das Organ, das als letztes, also erst bei sehr hohen Gehalten von Ascorbinsäure im Futter, seine maximalen Spiegel erreicht, ist die Leber (Abb. 2). Das ist teleologisch verständlich, denn die Leber war ja vor der Mangelmutation das Organ, in dem Ascorbinsäure synthetisiert wurde und das daher einen sehr engen Austausch mit dem Blut haben mußte, um den Organismus zu versorgen (6).

Meerschweinchen schützen sich ebenso wie Ratten vor einer zu hohen Resorption von Ascorbinsäure, sie haben ebenfalls eine Resorptionschranke. Bei parenteraler Applikation höherer Dosen von Ascorbinsäure ist übrigens die Verteilung im Organismus anders als nach enteraler Gabe. Dies gilt im Prinzip auch für die Versuchsratten. Zunächst wird die Leber überflutet, bis ihre maximalen Spiegel erreicht sind. Wenn die Aufnahmekapazität der Leber erschöpft ist, dringt Ascorbinsäure auch in einige andere Organe ein, z. B. in die Muskulatur (Abb. 3). Möglicherweise werden hierbei durch die erhöhten Spiegel der sauren Ascorbinsäure Enzyme gehemmt. Die Angabe, daß hohe Dosen von Ascorbinsäure unschädlich seien, gilt wahrscheinlich nur für den Fall, daß sie enteral aufgenommen wird, nicht parenteral, zumindest nicht im Wiederholungsfall. Meerschweinchen ergreifen bei wiederholter parenteraler Applikation hoher Dosen von Ascorbinsäure Gegenmaßnahmen; sie stimulieren enorm den Abbau der Ascorbinsäure. Wie stark der Abbau beschleunigt wird, zeigt ein Versuch. Wir haben Meerschweinchen intraperitoneal Ascorbinsäure injiziert und einer Kontrollgruppe die gleiche Menge enteral gegeben. Das Ergebnis war, daß die Leber- und Blutspiegel der intraperitoneal behandelten Tiere um mehr als 50 % erniedrigt waren (Tab. 3).

Zurück zu Meerschweinchen, die Futter mit extrem hohem Gehalt an Ascorbinsäure – 680 mg% – erhalten haben. Dieser Gehalt ist so hoch, daß die Ascorbinsäure nicht mehr vollständig resorbiert wird, also die enteral maximal erreichbaren Spiegel vorliegen. Wir haben auch solche Tiere über mehr als 24 Wochen verfolgt. Sie benötigen ebenso wie die „5-mg%-Tiere“ eine Eingewöhnungszeit von 5–6 Wochen. Sie sehen normal aus, wachsen normal und haben auch normale Gehalte an Cytochrom P<sub>450</sub> in der Leber. Sie unterscheiden sich aber von Tieren, die mittlere Gehalte an Ascorbinsäure im Futter erhalten haben: Sie scheiden relativ weniger Ascorbinsäure im Urin aus. Das bedeutet, daß sie Ascorbinsäure vermehrt verstoffwechseln. Dieser beschleunigte Ab- oder Umbau von Ascorbin-

Tab. 3. Meerschweinchen stimulieren bei wiederholter parenteraler Applikation hoher Dosen von Ascorbinsäure den Abbau. Die Tabelle zeigt die Ascorbinsäurespiegel in Leber und Blut von Tieren, die 4 Wochen lang montags und donnerstags intraperitoneal bzw. oral 680 mg Ascorbinsäure pro kg Körpergewicht erhalten hatten.

Applikation der Ascorbinsäure	Ascorbinsäuregehalt der Leber (µg Asc./g. Leber)	Ascorbinsäuregehalt im Blut (µg Asc./100 ml Blut)
Oral (Sonde)	450 ± 50	1800 ± 170
Intraperitoneal	200 ± 30	550 ± 50



säure wird deutlich, wenn man solche „680-mg%-Tiere“ auf geringe Konzentrationen im Futter, z. B. 20 mg% umstellen will. Dabei fallen die Ascorbinsäurespiegel besonders in der Leber in den ersten Wochen steil ab, stabilisieren sich dann aber im Verlauf von 5–6 Wochen auf einem etwas höheren Niveau (Abb. 4). Solches Unterschwingen weist hin auf eine Adaptation bei der Geschwindigkeit des Abbaues der Ascorbinsäure. Diese Ergebnisse bestätigen gelegentliche Berichte in der Literatur, daß nach Gewöhnung an hohe Dosen eine erhöhte Skorbutgefahr besteht, wenn die Dosierung der Ascorbinsäure herabgesetzt wird. Macht man den Versuch umgekehrt, stellt man adaptierte „20-mg%-Tiere“ auf 680 mg% Futter um, so erhält man ein entsprechendes Überspringen.

Worin besteht die Adaptation bei den Meerschweinchen? Besteht sie nur in einer Steigerung des Ab- oder Umbaus der Ascorbinsäure oder liegt analog wie bei den „5-mg%-Tieren“ eine generelle Veränderung im Stoffwechsel vor? Wir sind mit diesbezüglichen Untersuchungen fündig geworden bei den mitochondrialen Cytochromen in der Leber. Diese

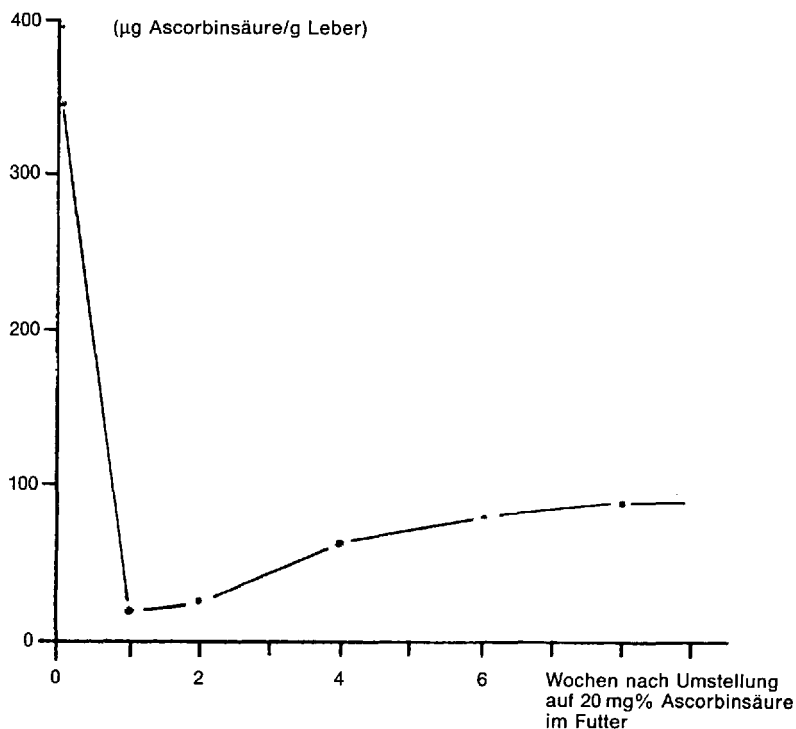


Abb. 4. Wenn Meerschweinchen, die an hohe Gehalte an Ascorbinsäure im Futter gewöhnt waren, auf niedrige Gehalte an Ascorbinsäure umgestellt werden, tritt in den ersten Wochen ein Unterschwingen der Organspiegel ein. In der Abbildung sind die Leberspiegel nach Umstellung von 680 mg% Ascorbinsäure im Futter auf 20 mg% dargestellt. Dies Unterschwingen weist darauf hin, daß Meerschweinchen die Geschwindigkeit der Verstoffwechslung der Ascorbinsäure an den Gehalt im Futter adaptieren können.

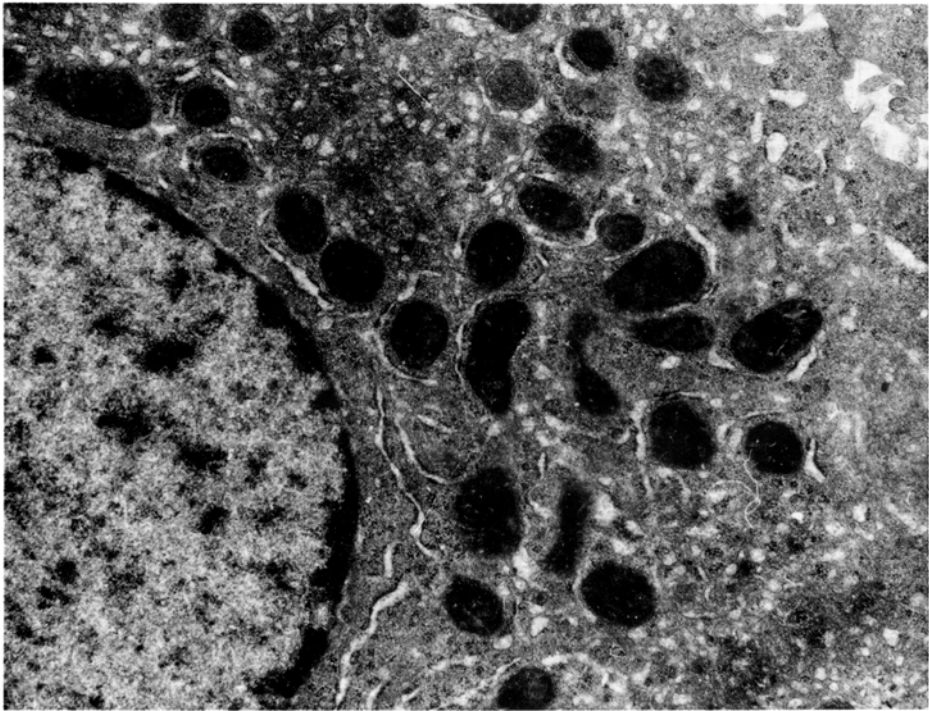
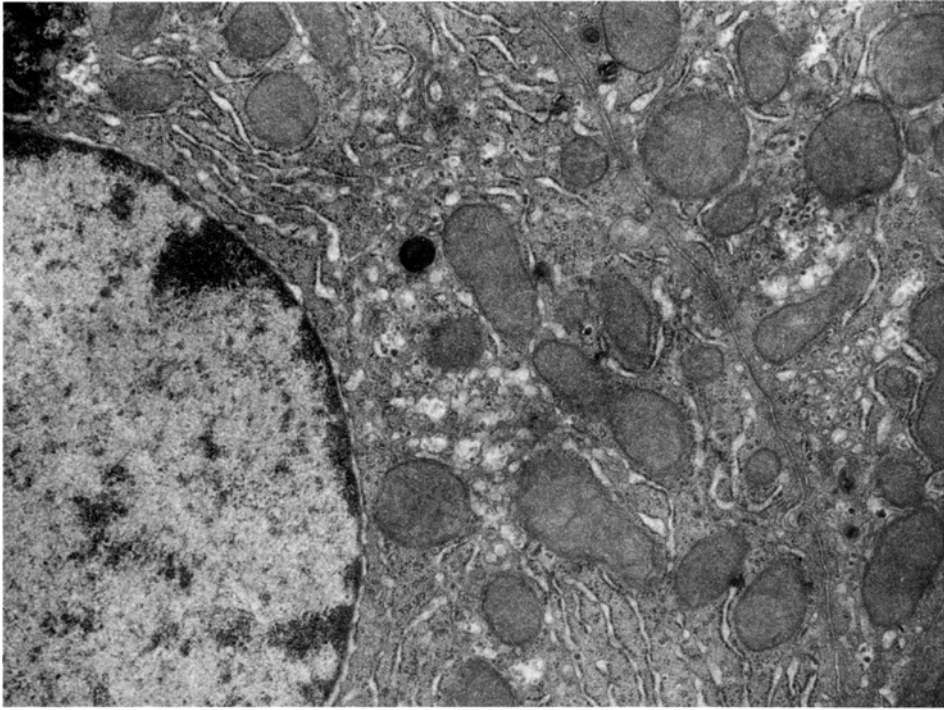


Abb. 5. Meerschweinchen, die Futter mit extrem hohem Gehalt an Ascorbinsäure (hier 680 mg%) erhalten haben, unterscheiden sich von Tieren, die mittlere Gehalte (hier 90 mg%) erhalten haben, durch einen erhöhten Gehalt an mitochondrialen Zytochromen in der Leber. Die elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt, daß nicht die Anzahl der Mitochondrien vermehrt ist, sondern die Mitochondrien kompakter mit Zytochromen besetzt sind; sie sind dadurch im Bild deutlich dunkler.

Cytochrome sind Bestandteile der sog. Atmungskette, der Endstrecke des Energiegewinns in den Zellen. Ihr Gehalt ist bei „680-mg%-Tieren“ um etwa 40 % gesteigert. Im Elektronenmikroskop (Abb. 5) wird sichtbar, daß nicht die Anzahl der Mitochondrien vermehrt ist, sondern die Mitochondrien kompakter mit Cytochromen besetzt sind (7).

Die Steigerung des Gehaltes der mitochondrialen Cytochrome gilt wiederum nur für die Leber, nicht z. B. für die Muskulatur. Sie ist eigentlich eine Domäne der Schilddrüsenhormone. Wir haben daher die Blutspiegel bei diesen Tieren untersuchen lassen (8). Die Schilddrüsenhormone  $T_4$  und  $T_3$  sind um 100 % bzw. 30 % erhöht. Die Spiegel der Schilddrüsenhormone werden in analoger Weise reguliert wie die des Cortisols (Abb. 1). Ihre Biosynthese und Sekretion wird in der Schilddrüse über die Achse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen stimuliert und diese Stimulierung durch hohe Blutspiegel der Schilddrüsenhormone gehemmt. Es wird also ein weiteres Zusammenspiel zwischen Ascorbinsäure und Hormonen sichtbar. Während bei sehr geringen Konzentrationen von Ascorbinsäure der Regelkreis des Cortisols verstellt war, ist bei sehr hohen Konzentrationen der Regelkreis der Schilddrüsenhormone verstellt, in beiden Fällen in Richtung erhöhter Hormonspiegel im Blut. Damit sprengt Ascorbinsäure eindeutig den Rahmen eines Vitamins.

Unsere Ergebnisse, daß die Versorgung mit Ascorbinsäure einen Einfluß auf die hormonelle Regie des Organismus hat, ist vermutlich der Wirkungsmechanismus von in der Literatur berichteten Präventiv- oder Therapieerfolgen des „Vitamins C“ bei Erkältungen. Schilddrüsenhormone steigern bekanntlich den Grundumsatz, und mit einem gesteigerten Grundumsatz können Infektionen besser bekämpft werden. Unsere Ergebnisse geben auch eine Erklärung für die so widersprüchlichen Erfolge einer Behandlung von Erkältungskrankheiten mit „Vitamin C“. (Es sind fast ebensoviel positive wie negative Ergebnisse in der Literatur beschrieben.) Positive Erfolge sind nach unseren Befunden nur dann zu erwarten, wenn ein Großteil der Probanden eine Stoffwechsellage hat, die durch Ascorbinsäure verbessert werden kann. Die Probanden sind diesbezüglich nie untersucht worden.

Die Eingruppierung der Ascorbinsäure unter die Vitamine ist historisch zu verstehen, sie hat aber den Gesichtskreis eingeengt und nur nach ihren Funktionen als Wirkgruppen bei Enzymen suchen lassen. Dadurch ist eine Versuchsanordnung favorisiert worden, die zur Erfassung des gesamten Spektrums der Wirkungen der Ascorbinsäure nicht optimal war: Man hat abrupt die Versorgung mit Ascorbinsäure abgesetzt. Bei dieser Versuchsanordnung sinken die Ascorbinsäurespiegel der Organe kontinuierlich ab, ohne sich auf einem bestimmten Niveau zu stabilisieren. Man kann daher bestimmte Symptome des Ascorbinsäure-Mangels nicht mit bestimmten Organspiegeln korrelieren. Eine weitere Schwierigkeit ist aber die, daß Meerschweinchen, das häufigste Versuchstier für Fragen nach Symptomen bei Mangel an Ascorbinsäure, fast jede abrupte Futterumstellung mit verminderter Nahrungsaufnahme quittieren. Verminderte Nahrungsaufnahme führt aber zu einer Veränderung der hormonellen Regie des Energiestoffwechsels. Die begleitende verminderte Nahrungsaufnahme ist daher auch Anlaß zu Fehlinterpretationen gewesen. Der in der Literatur beschriebene Abfall der alkalischen Phosphatase im Serum

von Meerschweinchen, die keine Ascorbinsäure erhalten haben, ist nach unseren Untersuchungen eine Folge der verminderten Nahrungsaufnahme. Man kann einen solchen Abfall des Enzyms auch im Serum von Meerschweinchen mit hohen Ascorbinsäurespiegeln bewirken, wenn man sie fasten läßt (9).

Auch die in der Literatur beschriebene vermehrte Speicherung von Eisen bei Meerschweinchen, die keine Ascorbinsäure erhalten haben, ist nach unseren Untersuchungen eine Folge der begleitenden verminderten Nahrungsaufnahme und der vermehrt katabolen Stoffwechsellaage, in der weniger Eisen für Biosynthesen verwendet wird und daher gespeichert werden muß, weil der Organismus überflüssiges Eisen nicht ausscheiden kann. Auch der Anstieg der Eisendepots kann bei gut mit Ascorbinsäure versorgten Tieren durch Begrenzung des Futters bewirkt werden.

#### Literatur

1. Der Artikel basiert auf einem öffentlichen Vortrag anlässlich des Biochemischen Festcolloquiums zur Feier des 70. Geburtstages von Herrn Ehrensator Prof. Dr. Hansjürgen Staudinger
2. Burns JJ, Mosbach EH, Schulenburg S (1954) J Biol Chem 207:679-687
3. Chatterjee IB, Kar NC, Ghosh NC, Guha BC (1961) Nature 192:163-164
4. Die Bestimmung der Cortisol-Werte verdanken wir Henning Bleyl aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie
5. Degkwitz E (1982) 2 Versuchstierk 24, 72
6. Die Berechnungen und die Darstellung der Beziehungen zwischen aufgenommener Ascorbinsäure und den Organspiegeln verdanken wir Michael H. v. Hattingberg und Dierk Brockmeier aus dem Zentrum für Kinderheilkunde. Degkwitz E, Brockmeier D, v Hattingberg HM (1977) Ernährungsumschau 24, 376
7. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen verdanken wir Robert L. Snipes im Institut für Anatomie und Zytobiologie II
8. Die Bestimmungen verdanken wir Siegfried Grebe, Leiter der Abteilung Nuklearmedizin
9. Degkwitz E (1982) Z Ernährungswiss 21, 51-56

Eingegangen 12. Oktober 1985

Anschrift des Verfassers:

Frau Prof. Dr. E. Degkwitz, Biochemisches Institut der Justus-Liebig-Universität, Friedrichstr. 24, 6300 Gießen