

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymér, München / A.W. Fischer, Gießen / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin

Schriftleitung:

Reinhard von den Velden / Artur Pickhan

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D.m.W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. St. Ruzsnyák)
und aus dem Institut für Medizinische und Organische Chemie
(Direktor: Prof. A. Szent-Györgyi) der Kgl. Ung. Franz-Joseph-
Universität in Szeged

Über den Einfluß von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren. Vitamin P¹

Von L. ARMENTANO, A. BENTSÁTH, T. BÉRES, ST. RUSZNYÁK
und A. SZENT-GYÖRGYI

Es war die Analyse pflanzlicher Oxydationssysteme, namentlich des Peroxydasesystems, die zur Entdeckung der Ascorbinsäure führte. Bereits in den frühesten Tagen der Isolierung dieser Säure suchte einer von uns nach der Substanz, die die Ascorbinsäure mit der Peroxydase zu einem gekuppelten Oxydationssystem verbindet.

Die Analyse führte zu einer Substanz, die mit einigen Eigenschaften an die *Flavonole* erinnerte, mit anderen Eigenschaften aber wieder von diesen wesentlich abwich. Es wurde vermutet, daß diese Substanz einen Vitamincharakter habe. Die weitere Analyse war aber in dieser Richtung wegen Mangel an einem entsprechenden Versuchstier undurchführbar, und es wurde gehofft, daß ein weiterer Fortschritt später durch spontane pathologische Zustände ermöglicht werde.

Einer von uns erreichte früher bei *hämorrhagischer Diathese* mit C-Vitamin-reichen Paprikapräparaten („*Vitapric*“) gute therapeutische Erfolge. Diese deckten sich mit ähnlichen Erfahrungen mit *Zitronensaft*, über die die Literatur berichtet (SEBASTIENELLI [1]).

¹ Vorläufige Mitteilung s. RUSZNYÁK und SZENT-GYÖRGYI, *Nature* (Lond.), 4. VII. 1936.

Obwohl von verschiedener Seite über gute therapeutische Erfolge mit reiner Ascorbinsäure bei gleichen Zuständen berichtet wurde, waren wir selber unfähig, die günstige Wirkung des Paprikapräparates mit reinem Vitamin C zu reproduzieren. Es wurde hierdurch wahrscheinlich, daß der früher gefundene günstige Effekt nicht dem Vitamin C, sondern einer anderen Substanz zuzuschreiben sei, die die Ascorbinsäure in der Frucht begleitet. Zur weiteren *Analyse dieser Substanz* wurde folgendermaßen vorgegangen:

Der Zitronensaft wurde durch Zugabe von 15% Bariumazetat dezitriert. Die abgetrennte Flüssigkeit wurde mit 2% Bleiazetat versetzt, der inaktive Niederschlag entfernt. Nun wurde mit Ammoniak alkalisiert, bis Bromthymolblau eine bläulich-lila Farbe gab. Das Präzipitat wurde in Wasser durch Salzsäure vom Blei befreit. Die wäßrige Lösung wurde eingengt und durch Zugabe von Alkohol und Azeton von inaktivem Material befreit. Die alkohol- und azetonlösliche Fraktion wurde in Wasser aufgenommen und zur klinischen Prüfung verwendet (*Präparat I*).

Zur weiteren Reinigung wurde der obige Bleiniederschlag in 10% wäßriger Essigsäure aufgelöst, dann bei niedrigerem p_H nochmals präzipitiert (Bromthymolblau bräunlich-lila). Weiter wurde wie oben vorgegangen (*Präparat II*).

Der beschriebene zweite Bleiniederschlag wurde mit 96% Alkohol gewaschen, dann in diesem suspendiert und dann bis zur kongoblauen Reaktion mit alkoholischer HCl versetzt. Die also erhaltene Pb-freie alkoholische Lösung wurde dann mit heiß gesättigter Lösung von $Ba(OH)_2$ in 50% Alkohol bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt (Phenolphthalein). Der abgetrennte Niederschlag wurde in Alkohol suspendiert, dann mit CO_2 behandelt.

Durch die Barytlaugung werden aus alkoholischer Lösung die Substanzen der Flavongruppe niedergedrungen, währenddessen die CO_2 nur jene Substanzen freimacht, die alkohollöslich sind, und deren Säuredissoziationskonstante geringer ist als die der CO_2 . Unter den anwesenden Substanzen sind es nur die Flavone mit ihren phenolischem Hydroxyd, die in dieser Weise reagieren, sodaß der Schritt als ein sehr spezifischer zu betrachten ist. Das Ba bleibt als Karbonat zurück. Der Alkohol wird in vacuo verdampft, der Rest in Wasser aufgenommen und klinisch geprüft (*Präparat III*).

Bei allen drei Präparaten entsprach die pro dosi den Patienten verabreichte Menge an 200 ccm Zitronensaft. Diese Menge des Präparates III enthielt 40 mg Trockensubstanz.

Zur definitiven Isolierung wurde der Destillationsrückstand des Präparates III in wenig Methylalkohol gelöst und bei Zimmertemperatur bewahrt. Langsam schieden sich schwach gelbgefärbte, kleine, nadelförmige Kristalle aus. Aus 200 kg Zitronen bzw. 70 l Zitronensaft wurden etwa 2 g dieser kristallinen Substanz erhalten. Wir wollen die Substanz im folgenden „*Citrin*“ (*Citrusflavon*) nennen.

Das *Citrin* ist in Wasser oder Alkohol kaum löslich. Die Substanz ist schwach gelb. In Alkali gelöst ist sie gelb, bleibt aber an Intensität der Farbe hinter anderen Flavonen, wie z. B. Quercetin oder Quercitrin, weit zurück. Letztere Substanz zeigt auch in starker HCl eine intensive gelbe Farbe. Die aus Zitronen isolierte Substanz ist unter diesen Umständen beinahe farblos.

Die Substanz wurde in wenig alkalischem Wasser gelöst, dann angesäuert. Hierbei fällt sie kristallinisch aus. Nach wiederholter Rekristallisation wurde sie der Elementaranalyse unterzogen. C: 51,77%, H: 6,00%, Metoxyl 5,14—5,18%. Dies entspricht der Formel $C_{28}H_{36-38}O_{17}$. Mit Säure gekocht gibt die Substanz ein stark reduzierendes Hydrolysat. Diese Daten beweisen, daß es sich in der vorliegenden Substanz um ein *Diglykosid einer Substanz der Flavongruppe* handelt. Ob es sich um 2 Moleküle von Hexose oder 1 Molekül Disaccharid handelt, läßt sich auf Grund dieser Daten nicht feststellen. Die Substanz enthält 1 Metoxylgruppe pro Molekül.

Das *Citrin* schmilzt unter Zersetzung bei 205° C, im Vakuum bei 215°. Azetyliert ergibt die Substanz bei der Elementaranalyse C: 54,78%, H: 5,52%; C: 54,87%, H: 5,53%. Dies entspricht 11 Azetylradikalen. Schmelzpunkt = 148° C (unkorrigiert).

Mit anderen Substanzen der Flavongruppe verglichen, zeigt das *Citrin* eine sehr hohe Reaktivität, besonders Oxydationsmitteln gegenüber. Abweichend von den meisten anderen Benzopyronfarbstoffen neigt die Substanz auch zur Bildung hochgefärbter labiler Oxydationsprodukte. Wird $FeCl_3$ zu ihrer Lösung zugesetzt, so zeigt sie einen Augenblick die für die Ortho-Hydroxylgruppe charakteristische grüne Farbe, die aber sogleich in die chinoide braune Farbe umschlägt, als Zeichen einer Oxydation.

In 1% Kalilauge gibt die Substanz beim Stehen eine prachtvolle Purpurfarbe, die beim Umschütteln verschwindet, da die intermediären Oxydationsprodukte rasch weiter oxydieren. In derselben Lauge gibt die Lösung im kochenden Wasserbade in einer Minute eine tiefrote Farbe. Wird diese tiefrote Lösung mit HCl (spezifisches Gewicht 1,19) versetzt, so verschwindet die Farbe zunächst, um bei weiterer Zugabe der Säure wieder stark hervorzutreten.

Abweichend von anderen Flavonen wird die Substanz durch Polyphenoloxydase (Kartoffeln) unter Bildung brauner Chinone rasch angegriffen. Auch Peroxydase (Meerrettichwurzel) plus

Peroxyd greifen die Substanz rasch unter Bildung von gefärbten Chinonen an. Wird den Chinonen keine Zeit zur weiteren Umsetzung gegeben, so können diese durch Ascorbinsäure augenblicklich wieder reduziert werden. Die Substanz vermag also die Reaktion zwischen Polyphenoloxydase und O_2 bzw. Peroxydase und H_2O_2 einerseits und Ascorbinsäure andererseits zu vermitteln. Dies deutet darauf hin, daß die Substanz in der Pflanze am Aufbau dieser Oxydationssysteme beteiligt sein könnte.

Eine gewisse *biologische Aktivität der Flavone im Tierversuch* ist bereits seit den Untersuchungen FUKUDAS (2) bekannt, der auf Einwirkung von Flavonen bzw. Flavonolen und deren Glykoside eine Zunahme der Hubhöhe des Herzens und ein Steigen der sekretorischen Nierenfunktion beobachtete. Ähnliche Befunde erhob auch A. ZIMMER (3) im Institute von JENEY, die durch Querzitrin am hypodynamen Froschherz eine starke Zunahme der Funktion und im Trendelenburg-Froschpräparate eine Vasokonstriktion beobachtete.

Darüber, ob das *Flavon* und der von H. v. EULER beschriebene *Antipneumoniefaktor (Vitamin C₂)* identisch sind, läßt sich nichts aussagen, da die chemische Natur des letzteren noch unbekannt ist. Dasselbe gilt auch für das jüngst von F. SCHÖNHEYDER (4) beschriebene *Vitamin K*, wobei aber zu bemerken ist, daß dieses letztere fettlöslich ist und somit kaum mit dem Flavon identisch sein kann.

Wir selber haben versucht, ob das *Citrin* die Symptome von in skorbutogener Diät gehaltenen Meerschweinchen beeinflusst. Ein wesentlicher Unterschied unter den mit und ohne Flavon gehaltenen Tieren konnte nicht erwartet werden, da einerseits der Mangel an Vitamin C das ganze Bild beherrscht, andererseits aber auch noch keine Methode vorliegt, um die Diät gänzlich flavonfrei zu gestalten. In zwei Versuchsserien überlebten die mit Flavon behandelten Tiere die Kontrolltiere, wenn auch nur um kurze Zeit. Der Versuch ist nicht beweisend, deutet aber doch auf den Vitamincharakter der Flavone hin. Stark in derselben Richtung spricht die im weiteren zu beschreibende intensive therapeutische Wirkung, die man nicht mit einer entsprechenden pharmakologischen Aktivität der betreffenden Substanz erklären kann. Aus diesem Grunde wollen wir die Substanz vorläufig auch als *Vitamin P* bezeichnen.

Sollte der Vitamincharakter dieser Substanz bewiesen werden, so bedeutet dies, daß diese für den pflanzlichen Zellhaushalt so wichtige Substanzgruppe, die *Flavone*, die die Natur jährlich immer wieder in großen Mengen neuschafft, auch in der tierischen Zelle ihre Funktion hat. Wie weit die gefundene biologische Aktivität sich auf das beschriebene *Citrusflavon* beschränkt und wie weit sie sich auch auf andere Glieder dieser Substanzgruppe erstreckt, muß vorläufig offen bleiben.

Wie schon anfangs erwähnt, war der Ausgangspunkt unserer Untersuchungen der *Gegensatz unserer Befunde über die Wirkungslosigkeit der reinen Ascorbinsäure bei hämorrhagischen Diathesen* (ARMENTANO [5, 6]) und den in der *Literatur veröffentlichten Fällen von erfolgreicher Behandlung dieser Zustände mit C-Vitamin*. Die Ursachen dieser Unstimmigkeit könnten verschiedene sein. Es wäre möglich, daß unter den hämorrhagischen Diathesen C-Hypovitaminosen vorkommen, in welchem Falle man eine vaskuläre Purpura erwarten sollte, ähnlich dem Skorbut, während in der Literatur die angeblich erfolgreich behandelten Fälle anscheinend in die thrombopenische und hämophilische Gruppe gehörten. Auf eine zweite Ursache haben wir schon in der Einleitung hingewiesen, und zwar auf den Unterschied zwischen der Wirkung der reinen Ascorbinsäure und des Zitronensaftes bzw. Paprikaauszugs. Gerade diese Beobachtungen führten uns auf den Gedanken, die wirksame Substanz in der ascorbinsäurefreien Fraktion des Zitronensaftes zu suchen. Man muß sich weiter vor Augen halten, daß das Urteil über die therapeutische Wirksamkeit irgendeiner Substanz gerade bei Purpuraerkrankungen durch verschiedene Umstände erschwert wird. Das Auftreten von spontanen Blutungen kann auch von unberechenbaren äußeren Einflüssen abhängen. Die hämorrhagischen Diathesen, besonders die akuten Fälle von thrombopenischer Purpura, können spontan heilen usw. Um die durch diese Zufälligkeiten vorkommenden Fehler auszuschließen, arbeiteten wir, wo möglich, mit chronischen Fällen und trachteten durch exakte, quantitative Methoden den Verlauf der Krankheit zu verfolgen.

Als gut anwendbare Methoden erwiesen sich zu diesem Zwecke die *Bestimmung der Thrombozytenzahl* nach FONIO und die *Unter-*

suchung der Kapillarresistenz (KR.) nach BORBÉLY (7). Diese letztere Methode besteht darin, daß die Haut der Supraklavikulargrube einer dosierbaren Saugwirkung ausgesetzt wird, bis die ersten punktförmigen Hautblutungen auftreten. Wie in der erwähnten Arbeit des einen von uns (ARMENTANO) schon mitgeteilt wurde, haben wir mit Ascorbinsäure weder die Thrombozytenzahl, noch die KR. oder das Auftreten von Blutungen beeinflussen können, obgleich in manchen Fällen durch den Sättigungsversuch eine bestehende C-Hypovitaminose nachgewiesen werden konnte. Für die Entstehung der Blutungen bei den verschiedenen Purpuraformen ist vielleicht der Befund bedeutungsvoll, daß die Fälle von *vaskulärer Purpura* immer mit einer starken Verringerung der KR. einhergehen, während dieses Symptom bei vielen Fällen von *thrombopenischer Purpura* fehlt. Wir haben gefunden, daß das spontane Auftreten von Blutungen und die niedrige KR. nicht in einer festen Korrelation zueinander stehen. Es gibt Kranke mit sehr niedriger KR. (Diabetes), welche spontan fast nie bluten, während bei der Thrombopenie spontane Blutungen auch bei normaler KR. vorkommen. Bei der vaskulären Purpura haben wir öfters die Beobachtung gemacht, daß unter der Wirkung der Flavonbehandlung die KR. schon auf normale Werte ansteigt und doch spontane Blutungen noch vorkommen. Diese verschwinden, erst nachdem die KR. eine Zeitlang normal war. Umgekehrt sieht man, daß nach Beendigung der Injektionen zuerst die KR.-Werte sinken und spontane Blutungen erst nach einigen Tagen auftreten.

Die Untersuchungen von EPPINGER, KAUNITZ und POPPER (8) über die *seröse Entzündung* haben es notwendig gemacht, auch die Permeabilität der Kapillaren gegenüber dem Plasmawasser und Bluteiweiß zu untersuchen. Die Annahme war naheliegend, daß in den Fällen mit verringerter KR. die Kapillarwände nicht nur für rote Blutkörperchen, sondern auch gegenüber Eiweiß durchlässiger sein müßten; es war sogar zu erwarten, daß die Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren sich zuerst an der Eiweißdurchlässigkeit und erst bei stärkeren Graden durch eine Blutungsbereitschaft kundgeben wird. Zur Untersuchung der Permeabilität verwendeten wir auf EPPINGERS Vorschlag die Methode von LANDIS (10). Diese besteht darin, daß der eine in Schulterhöhe liegende Oberarm mittels einer Riva-Rocci-Manschette mit 40 cm Hg Druck zusammengedrückt wird. Nach 30 Minuten wird mittels mit Kaliumoxalat beschickter Spritzen 3—5 ccm Blut aus beiden Armen entnommen. Untersucht wird in dem aus beiden Armen gewonnenen Blut das Zellvolumen mit der Hämatokritmethode und der Eiweißgehalt des Plasmas durch Bestimmung des Stickstoffes nach der Mikromethode RAPPAPORTS (9). Aus diesen Werten kann der Flüssigkeitsverlust der gestauten Seite (F.) berechnet auf 100 ccm Blut und der Eiweißgehalt des „Kapillarenfiltrates“ (Cf.) ebenfalls in Prozenten berechnet werden.

Die Methode von LANDIS hat sich in unseren Untersuchungen zur Bestimmung der Permeabilität der Kapillaren gut bewährt, und wir konnten mit ihr die Befunde von EPPINGER und seiner Schule vollauf bestätigen. Bei gesunden Individuen kommt es nach einer halbstündigen Kompression des Armes höchstens zu einem Wasserverlust des Plasmas von 3—5, manchmal 10%, und ein Durchtritt vom Eiweiß durch die Kapillarenwände findet nicht statt. Demgegenüber ist der Wasserverlust bei vielen infektiösen Krankheiten, bei Icterus catarrhalis, bei Basedow, Myxödem, Nierenkrankheiten usw. erhöht und das Kapillarfiltrat ist oft stark eiweißhaltig. Es war für uns von besonderem Interesse, daß Fälle von *vaskulärer Purpura dieses Symptom der erhöhten Permeabilität aufwiesen*, während bei thrombopenischer Purpura der Eiweißdurchtritt nur in jenen Fällen vorkam, in welchen auch eine Erniedrigung der KR. nachgewiesen werden konnte. Den Ausdruck „seröse Entzündung“ für die Eiweißpermeabilität der Kapillaren halten wir nicht für geeignet, da sicherlich in vielen Fällen kein Grund zur Annahme von entzündlichen Veränderungen vorliegt.

Die erwähnten quantitativen Untersuchungsmethoden ermöglichten uns, die *Wirkung der Flavone auf die menschlichen Kapillaren* exakt zu verfolgen. Zu diesem Zwecke bestimmten wir bei Kranken die KR. und später auch die Eiweißpermeabilität. Waren diese krankhaft verändert, so gaben wir den Kranken intravenös die Flavonlösung (täglich 20 bis 40 mg Trockensubstanz) und kontrollierten nach einigen Tagen, gewöhnlich am 8.—12. Tag, ob eine Wirkung nachweisbar wäre. Insgesamt haben wir 17 Kranke auf diese Weise behandelt, davon waren 3 Fälle von vaskulärer, 4 Fälle thrombopenischer Purpura, 7 Fälle mit verschiedenen Infektionskrankheiten, 1 Myxödem und 2 Fälle von Diabetes mit stark verringerter KR. Die schönsten Erfolge hatten wir bei den Fällen mit *vaskulärer Purpura*², und die Wirkung des Citrins läßt sich am schönsten an diesen 3 Krankengeschichten demonstrieren.

1. J. K., 33 Jahre, Arbeiter. Leidet seit Jahren an zeitweise auftretenden *punktförmigen Hautblutungen*, besonders an den Extremitäten. Bei Verletzungen auffallend lange *Blutungen*. Erste Aufnahme auf die Klinik am 22. XII. 1934. Zweite Aufnahme am 19. IV. 1935. Jedesmal mit *Ascorbinsäure*-Injektionen erfolg-

² Da Purpurafälle in unserem Krankenmaterial recht selten sind, haben wir uns um Überweisung von solchen Kranken an die Medizinischen Kliniken und Spitäler Ungarns gewendet, für deren Hilfe wir auch hier unseren verbindlichsten Dank aussprechen möchten.

los behandelt. Eine C-Hypovitaminose im Sättigungsversuch nicht nachweisbar. Thrombozytenzahl: 190000—210000. Blutungszeit: 4—6 Minuten. Blutgerinnungszeit: 4—5½ Minuten. Rumpel-Leedesches Phänomen positiv. KR. sehr niedrig, 9,5 bis 10 cm Hg. Dritte Aufnahme am 17. II. 1936. Zustand unverändert. KR. noch geringer, 8,0 cm Hg. Zunächst wird wieder *Ascorbinsäure* intravenös injiziert (täglich 300 mg) ohne Erfolg. KR. am 28. II. 8,0 cm Hg. Vom 29. II. an täglich intravenöse *Citrininjektion* (Präparat I).

Am 6. III. KR.: 13,5 cm Hg.

Am 12. III. KR.: 15,0 cm Hg.

Vom 14. III. an täglich *Präparat II*.

Am 18. II. KR.: 16,5 cm Hg.

Am 21. III. KR.: 22,0 cm Hg. Citrininjektionen beendet. Blutungen seit einigen Tagen verschwunden. Am 26. und 31. III. wieder *Hautblutungen*. KR.: 10,0 cm Hg. Am 3. IV. neuerliche *Citrininjektionen* (Präparat II).

Am 14. IV. KR.: 15,5 cm Hg.

Am 18. IV. KR.: 18,0 cm Hg.

Am 25. IV. KR.: 23,0 cm Hg.

Keine Blutungen, Behandlung ausgesetzt. Am 11. V. neuerliche Blutungen. KR. 9,0 cm Hg.

Permeabilitätsversuch: Kapillarenfiltrat (F.) 3,1 ccm. Eiweißgehalt des Kapillarenfiltrates (Cf.): 7,3%. Vom 12. V. an wieder tägliche *Citrininjektionen* (Präparat III).

Am 25. V. Blutungen verschwunden. KR.: 19,0 cm Hg, F. = 1,5 ccm, Cf. = 0. Citrininjektionen beendet.

Am 6. VI. KR.: 23,0 cm Hg.

Am 17. VI. KR.: 18,0 cm Hg.

Am 1. VII. KR.: 8,0 cm Hg, F. = 5,8 ccm, Cf. = 1,3%. Neuerliche Blutungen. Wir beginnen eine Injektionsserie mit täglich 30 mg kristallisiertem Citrin.

Am 8. VII. KR.: 13,0 cm Hg.

Am 13. VII. KR.: 19,5 cm Hg. F. = 2,1 ccm, Cf. = 0. Neue Blutungen. Am 20. VII. KR.: 20,5 cm Hg. Keine Blutungen. Behandlung beendet.

Epikrise: Typischer Fall von vaskulärer Purpura mit verringerter KR. und erhöhter Permeabilität. Ascorbinsäure wirkungslos. Unter der Wirkung von Citrininjektionen (in der letzten Serie kristallisiertes Präparat) verschwinden nach ungefähr 12—16 Tagen die Blutungen, die KR. wird normal und die Eiweißpermeabilität der Kapillaren bildet sich zurück. Nach Aussetzen der Behandlung treten die Krankheitserscheinungen nach einiger Zeit wieder auf.

2. Frau Sz. J., 32 Jahre alt. Seit Jahren *Hautblutungen*. Aufnahme am 15. IV. 1936. Thrombozytenzahl 280000. Blutungszeit: 4 Minuten. Gerinnungszeit: 10 Minuten. KR.: 9,0 cm Hg. Vom 17.—24. IV. *Citrininjektionen* (Präparat II). KR. am

24. IV.: 15,0 cm Hg. Am 12. V. KR.: 9,0 cm Hg, F. = 5,5 ccm, Cf. = 1,5%. Wir beginnen eine neuerliche Injektionsserie mit *Präparat III*. Am 25. V. KR.: 18,0 cm Hg, F. = 0, Cf. = 0. Keine Blutungen.

Epikrise: Vaskuläre Purpura. Durch Citrininjektionen wird die KR. und die Permeabilität normal und auch die klinischen Symptome verschwinden.

3. R. D., 26jähriges Mädchen. *Vaskuläre Purpura* seit mehreren Jahren. Aufgenommen am 16. V. 1936. Zahlreiche Nasenblutungen. Thrombozytenzahl: 180000. Blutungszeit 2,5 Minuten. Gerinnungszeit: 5,5 Minuten. KR.: 9,5 cm Hg. Permeabilitätsversuch: F. = 11,9 ccm, Cf. = 3,3%. Vom 19. V. an tägliche *Citrinininjektionen (Präparat III)*.

Am 26. V. KR.: 15,0 cm Hg, F. = 3,5 ccm, Cf. = 3 2%.

Am 2. VI. KR.: 19,5 cm Hg, F. = 11,4 ccm, Cf. = 1,1%.

Am 8. VI. KR.: 24,0 cm Hg, F. = 2,3 ccm, Cf. = 0.

Keine Blutungen, Behandlung beendet. Am 26. VI. KR.: 20 cm Hg. Eine Zahnextraktion wird anstandslos vertragen, während früher die Patientin in solchen Fällen sehr stark blutete.

Epikrise: Vaskuläre Purpura. Nach 17 Citrininjektionen symptomlos.

Wie schon erwähnt, ist bei den Fällen von *thrombopenischer Purpura* nicht in jedem Falle eine verringerte KR. und erhöhte Permeabilität nachweisbar. Unter 7 Fällen waren diese Symptome nur bei 4 Fällen vorhanden. Die bei diesen Kranken eingeleitete *Citrinbehandlung (Fälle 4–7)* erwies sich bis jetzt wirkungslos auf die Thrombozytenzahl und klinischen Symptome, nur in 2 Fällen konnte die erhöhte Permeabilität rückgängig gemacht und die KR. etwas erhöht werden.

Außer den hämorrhagischen Diathesen haben wir noch 10 Fälle mit *Citrinininjektionen* behandelt, bei welchen entweder eine verringerte KR. oder eine erhöhte Permeabilität vorhanden war. Die Ergebnisse wollen wir in folgendem kurz zusammenfassen.

8. *Exsudative Pleuritis.* Vor der Behandlung KR.: 19, F.: 12,2, Cf.: 3,1%. Nach 10 Injektionen mit *kristallisiertem Citrin* KR.: 25,0, F.: 5,1, Cf.: 0. Auf den Krankheitsverlauf keine sichtbare Wirkung. — 9. *Peritonitis tuberculosa.* KR.: 8, F.: 16,9, Cf.: 7%. Nach 19 Injektionen (*Präparat III*) KR.: 14,0, F.: 13,9, KF.: 6,7%. Auf die Peritonitis keine Wirkung. — 10. *Metapneumonisches Empyem.* KR.: 22,0, F.: 18,6, Cf.: 3,1%. Nach 24 *Citrinininjektionen* (kristallisiert) KR.: 19,0, F.: 7,9, Cf.: 4,2%. Klinisch ohne Wirkung. — 11. *Staphylokokkensepsis.* KR.: 10,0, Permeabilität nicht untersucht. Nach 15 Injektionen (*Präparat I*) KR.: 19,5.

Geheilt entlassen. — 12. *Endocarditis lenta*. KR.: 17, F.: 14,5, Cf.: 5,5. Nach 22 *Citrinin*-Injektionen (*Präparat II und III*) KR.: 26,0, F.: 1,5, Cf.: 0. Klinische Symptome unbeeinflusst, stirbt 3 Wochen später. — 13. *Subakute Nephritis*. KR.: 18, F.: 17,6, Cf.: 4,1. 17 Injektionen mit *Präparat II und III*, nachher KR.: 25, F.: 9, Cf.: 0. Albuminurie unverändert, Blutdruck und Eintagsversuch schon vor der Behandlung normal. — 14. *Subakute Polyarthrit*s. KR.: 20,0, F.: 7,7, Cf.: 2,2%. Nach 12 Injektionen mit *kristallisiertem Citrin* KR.: 26, F.: 5,6, Cf.: 0. Während der Injektionen schmerzfrei. — 15. *Myxödem*. KR.: 19, F.: 16,2, KF.: 5,5%. 20 Injektionen mit *Präparat III*, nachher KR.: 26,0, F.: 7,4, Cf.: 0,8%. Klinischen Symptome unbeeinflusst. — 16 und 17. *Diabetes mellitus*. Sehr geringe KR. (6, 6,5). Durch *Citrinin*-Injektionen unbeeinflusst.

Aus der Beobachtung der Fälle 8—15 folgt, daß bei Krankheiten, bei welchen eine Eiweißdurchlässigkeit der Kapillaren vorhanden ist, diese erhöhte Permeabilität durch *Citrinin*-Injektionen fast in jedem Falle rückgängig gemacht wurde. Auch die KR. wird oft erhöht, selbst bei Fällen, in welchen vor der Behandlung keine besonders niedrigen Werte gefunden wurden. Eine Wirkung der Behandlung auf den klinischen Verlauf war bisher kaum nachweisbar. Ob die *Citrinin*-Behandlung auf die Krankheit selbst tatsächlich wirkungslos ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Falls die Auffassung *EPPINGERS* über die wichtige Rolle der „serösen Entzündung“ im Krankheitsgeschehen zu Recht besteht, so läßt sich erwarten, daß die Herstellung der normalen Permeabilitätsverhältnisse auch im Krankheitsverlauf sich manifestieren müsse. Um eine solche Wirkung nachzuweisen, muß die *Citrinin*-Behandlung wahrscheinlich auf viel längere Zeit ausgedehnt werden wie in unseren Untersuchungen, und vielleicht muß auch die Dosis erhöht werden. Wir haben die Behandlung gewöhnlich beendet, wenn die normalen Kapillarverhältnisse hergestellt waren, denn unser nächster Zweck war vorläufig nur, die Wirkung der Flavone auf die Kapillaren zu untersuchen.

Im Besitze dieser Kenntnisse tauchen natürlich eine ganze Reihe von Problemen auf. So unter anderen, ob die beschriebene Kapillarwirkung nur eine Eigenschaft des *Citrins* oder auch der übrigen Glieder der Flavongruppe sei. Einige orientierende Versuche mit *Quercitrin* und *Rhamnetin* führten noch zu keinem endgültigen Ergebnis. Auffallend war, daß,

während die Citrininjektionen von allen Patienten reaktionslos vertragen wurden, die Quercitrin- und Rhamnetinjektionen in manchen Fällen Fieber und Kollapszustände verursachten, sodaß die Behandlung mit diesen Substanzen oft frühzeitig abgebrochen werden mußte. Mit Rücksicht auf den angenommenen Vitamincharakter des Citrins sind auch Versuche über die perorale Wirksamkeit der Substanz und auch Tierversuche im Gange.

Zusammenfassung. Frühere Erfahrungen zeigten uns, daß reine Ascorbinsäure in Fällen von Purpuraerkrankungen unwirksam ist, während Paprikaauszüge und Zitronensaft therapeutisch wirksam sind. Daraus wurde gefolgert, daß in der Pflanze neben dem Vitamin C noch ein anderes kapillaraktives Vitamin vorhanden sein müsse. Es gelang aus Zitronensaft eine Substanz — das Citrin — zu isolieren, welche sich bei der Analyse als das Glykosid eines Flavons erwies. *Diese Substanz heilt die vaskuläre Purpura, während sie bei den thrombopenischen Formen kaum wirksam ist.* Auch die bei vielen Krankheiten vorhandene Eiweißpermeabilität der Kapillaren (EPPINGERS „seröse Entzündung“) wird durch das Citrin gehemmt. Aus diesem Grunde haben wir auch die Benennung *Permeabilitätsvitamin (Vitamin P)* vorgeschlagen.

1. Boll. Acad. Lancia Roma 1935, 8 S. 229. — 2. Arch. f. exper. Path. 1932, 164 S. 685. — 3. Ung. Physiol. Ges. 1936. — 4. Kopenhagen 1936. — 5. Z. exper. Med. 1936, 97 S. 630. — 6. Z. klin. Med. 1936, 129 S. 685. — 7. BORBÉLY, M. m. W. 1930 S. 886. — 8. EPPINGER, KAUNITZ und POPPER, Die seröse Entzündung. Wien 1935. — 9. RAPPAPORT, Mikrochemie des Blutes. 1935. — 10. LANDIS zit. nach EPPINGER.

Diese Arbeit wurde durch die Unterstützung der *Josiah Macy Jr.*-Stiftung in *New York* ermöglicht.

(Anschr. des Verf.: Szeged/Ungarn, Med. Univ. Klinik)