

Bemerkungen zur Vitamintherapie

Von Prof. St. RUSZNYÁK

Aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Ung. Franz-Joseph-Universität in Szeged
(Direktor: Prof. St. RUSZNYÁK)

Vor einiger Zeit haben wir gemeinsam mit SZENT-GYÖRGYI über Untersuchungen berichtet (1, 2), welche zu dem überraschenden Ergebnis führten, daß gewisse pflanzliche Farbstoffe, die sog. Flavone, eine bis jetzt unbekannt vitaminartige Wirkung besitzen. Wir nannten das neue Vitamin mit Rücksicht auf seine Wirkung auf die Permeabilität der Kapillaren, Vitamin P. Für jeden, der sich auch nur einigermaßen mit der Frage der Vitamine beschäftigt hat, taucht sofort die Frage auf: Mit welchem Recht wir in diesem Falle eine „vitaminartige“ Wirkung annehmen durften. Vor einigen Jahren wäre diese Frage noch einfach zu beantworten gewesen und dazu wahrscheinlich in abweisendem Sinne. Das enorme Anwachsen unserer Kenntnisse über die Vitamine hat jedoch dazu geführt, daß heute vieles und so auch die Definition bedeutend komplizierter erscheint, wie noch vor kurzer Zeit. Man ist natürlich schon weit darüber hinweg, die Vitamine für basische Substanzen (-amine) zu halten. Die heutige, sozusagen offizielle Definition wird am besten von STEPP formuliert: „Vitamine sind organische Verbindungen, die in kleinsten Mengen andauernd dem Organismus zugeführt werden müssen, um die Erhaltung oder Vermehrung der Zellsubstanz zu ermöglichen und die normale Funktion der Organe zu gewährleisten. Nur dann sind derartige Stoffe als Vitamine zu bezeichnen, wenn sie unter geeigneten Bedingungen bereits in einer Menge wirksam sind, deren Kleinheit ihre Verwendung zur Kalorienlieferung sowie als direktes Baumaterial der Zellsubstanz ausschließt und wenn die Zelle selbst zu ihrer Totalsynthese von sich aus nicht befähigt ist...“

Nun war es schon lange bekannt, daß dieser Definition eine lange Reihe von Substanzen bekannter Konstitution entspricht; Aminosäuren wie Tyrosin, Tryptophan, Cystin, Lysin, Prolin usw., hochungesättigte Fettsäuren (Beispiel: Vitamin F) u. a. Es wäre logisch, auch diese vom Körper nicht synthetisierbare Substanzen unter die Vitamine einzureihen. Der einzige Unterschied war, wie auch STEPP in seiner Monographie (3) aus dem Jahre 1928 betont, der Umstand, daß die Vitamine Substanzen von unbekannter Konstitution waren.

Bekanntlich haben die letzten Jahre in dieser Hinsicht eine bedeutende Änderung gebracht. Heute sind viel mehr Vitamine bekannt als vor 8 Jahren und bei den meisten ist die chemische Konstitution schon völlig geklärt.

Hat es nun unter den heutigen Umständen überhaupt noch einen Sinn, von Vitaminen zu sprechen? Das ist natürlich in erster Reihe eine Frage der Definition und auf den ersten Augenblick scheint es deshalb nicht sehr lohnend, sich mit dieser Frage eingehend zu beschäftigen. Immerhin glaube ich, daß Definitionen nicht immer so ungefährlich sind, wie man das allgemein annimmt. Die Bestimmung eines Begriffes ist ein sehr wichtiger Teil jener ordnenden Geistesarbeit, welche die eigentliche Grundlage jeder Wissenschaft ist. Wenn wir auch nicht so weit gehen wollen, wie Konfuzius, der die gesamten Übel der ganzen Welt auf unrichtige Begriffe zurückführen wollte, so kennt doch jede Wissenschaft aus eigener Erfahrung die Verwirrungen, welche eine schlechte Definition verursachen kann. (Nebenbei gesagt, beruht die ganze Gegenüberstellung der Homöopathie und der Naturheilkunde zur sog. „Schulmedizin“, auf einer falschen Definition.) Es wäre deshalb wichtig, eine genaue Bestimmung des Vitaminbegriffes zu versuchen.

Man ist allgemein geneigt, anzunehmen, daß der Fortschritt der Wissenschaft immer zu einer Klärung und Vereinfachung unseres Wissens führt. In vielen Fällen sehen wir jedoch gerade das Gegenteil eintreffen. Das ungeheure Anwachsen des Tatsachenmaterials in der Vitaminforschung führte zu der Einsicht, daß die ganze Frage der „Mangelkrankheiten“ viel komplizierter und unübersichtlicher ist, als man es anfangs auch nur ahnen konnte. Ursprünglich nannte man Vitamine jene organischen Bestandteile der Nahrung, deren Fehlen zur Entwicklung von spezifischen Krankheiten führte. Diese Avitaminosen (Beriberi, Skorbut, Xerophthalmie und Rachitis) waren nicht nur aus der menschlichen Pathologie bekannt, sondern ließen sich experimentell auch im Tierversuch durch eine geeignet zusammengesetzte Nahrung reproduzieren. Es wäre jedoch verfehlt, wollte man nur jene Substanzen Vitamine nennen, deren Fehlen auch am Tiere Symptome macht. Bekanntlich kommt z. B. Skorbut außer am Menschen und Affen nur noch bei Meerschweinchen vor. Alle übrigen Tierarten können die Ascorbinsäure synthetisieren, d. h. für sie ist diese Substanz kein Vitamin, sie bedürfen ihrer nicht in fertiger Form. Wären keine Meerschweinchen auf der Welt, so wären wahrscheinlich der experimentelle Skorbut und die Ascorbinsäure jetzt noch unbekannt, denn welches Laboratorium ist imstande, mit Hunderten von Affen zu arbeiten, und man würde den menschlichen Skorbut jetzt noch vielleicht für eine Infektionskrankheit ansehen. Ob ein Vitamin, dessen Fehlen beim Menschen eine Krankheit verursacht, auch im Tierversuch nachweisbar ist, läßt sich nicht voraussagen und es hängt oft vom Zufall ab, ob man überhaupt eine geeignete Tierart findet.

Als wir in den obenerwähnten Versuchen mit SZENT-GYÖRGYI, vitaminartige Wirkungen von Flavonfarbstoffen nachweisen konnten, suchten auch wir, sowohl aus theoretischen, wie auch aus praktischen Gründen nach einem geeigneten „Test“ im Tierversuche. Die auffallendste Wirkung des *Vitamin P* ist seine Heilwirkung bei Fällen von vaskulärer Purpura. Man muß demgemäß erwarten, daß das Fehlen von Flavonen in der Kost nach einiger Zeit Haut- und Schleimhautblutungen verursachen wird. Abgesehen von der technischen Schwierigkeit, eine wirklich flavonfreie geeignete Diät zusammenzustellen, taucht sofort

die Frage auf: Bei welchem Tier? Außerdem muß man bedenken, daß es Vitamine gibt, deren Fehlen von keiner Erkrankung begleitet ist (B_4) und welche sich nur bei dem gleichzeitigen Fehlen eines anderen Vitamins (B_1) manifestieren. Unter diesen Umständen war nicht viel Aussicht vorhanden, die Vitaminwirkung der Flavone mit dem Tierversuch zu beweisen und es war ein Versuch im wahren Sinne des Wortes, als wir darangingen, die Wirkung der Flavone beim experimentellen Skorbut am Meerschweinchen zu untersuchen. Über das Ergebnis dieser Untersuchungen haben wir schon andernorts berichtet (4). Der Mangel des Vitamin C führte natürlich in jedem Falle zum Tode, doch überlebten die Tiere, welche neben der Skorbutdiät gewisse Flavone bekamen, die Kontrolltiere bedeutend und auch die Blutungen waren geringer. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß der sog. experimentelle Skorbut nicht eine einfache Avitaminose ist, sondern durch das Fehlen von mindestens zwei Vitaminen, des *Vitamin C* und der betreffenden Flavone (*Vitamin P*) verursacht wird. Ob bei dem menschlichen Skorbut ein Flavonmangel ebenfalls eine Rolle spielt, müssen natürlich weitere Versuche ergeben.

Das Krankheitsbild der menschlichen Avitaminosen wird in der Tat oft durch den Umstand kompliziert, daß in der ungeeigneten Nahrung nicht nur ein Vitamin fehlt, sondern mehrere. Die auf diese Weise entstehende Krankheit ist natürlich sehr verschieden von den im Tierversuch erzeugten einfachen Avitaminosen. Auf einen anderen komplizierenden Faktor haben besonders STEPP und seine Schule aufmerksam gemacht. Die Symptome der Avitaminosen werden nicht nur durch das fehlende Vitamin bedingt, sondern von der Zusammensetzung der gesamten Ernährung. Das Fehlen eines Vitamins verursacht nur die unspezifische Basis für die Avitaminosesymptome, deren spezifische Ausprägung durch andere Diätfaktoren bedingt ist [KÜHNAU (5)]. Durch eine einseitige Ernährung können sogar bei normaler Vitaminzufuhr avitaminotische Symptome entstehen, wie z. B. Beriberi, wenn viel Galaktose dem Tiere verfüttert wird, trotz normaler B_1 -Zufuhr. Vor einigen Jahren wäre noch diese Tatsache unverständlich gewesen, oder man hätte die Vitamnatur dieser Substanz leugnen müssen. Heute wissen wir, daß die einseitige Zufuhr von Kohlenhydraten den Bedarf des Organismus an Vitamin B_1 sehr stark erhöht, da B_1 bei dem Kohlenhydratstoffwechsel verbraucht wird (Fette wirken im Gegenteil sparend), so daß bei einer überreichlichen Aufnahme von Zucker Beriberi entstehen kann, wenn man nicht für eine ebenfalls übernormale Zufuhr von Vitamin B_1 sorgt (6).

Damit kommen wir zu einem der wichtigsten Probleme der Vitamine: die Entstehung von Avitaminosen trotz normaler Vitaminzufuhr. Abgesehen von der theoretischen Wichtigkeit dieser Tatsache, ist leicht ersichtlich, welche diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten hierdurch für den praktischen Arzt erwachsen können. Die Forschungen der letzten Jahre haben eine ganze Reihe von Möglichkeiten entdeckt, welche beim Zustandekommen dieser Erscheinung eine Rolle spielen können. So haben STEPP und SCHRÖDER gezeigt (7), daß die Ascorbinsäure durch atypische Kolistämme im Darm zerstört werden kann, auch die Resorption kann bei Magen-Darmkrankheiten ungenügend werden. Noch wichtiger vielleicht ist die Erhöhung des Vitaminbedarfs durch Veränderung des intermediären Stoffwechsels. Ungenügende Bindung, beschleunigte Ausscheidung und besonders der gesteigerte Verbrauch der Vitamine kommen hier in Betracht. Die Wirkung der einseitigen Ernährung auf den B_1 -Bedarf habe ich

schon erwähnt; bekannt sind der Gegensatz zwischen Vitamin A und Thyroxin sowie der erhöhte Verbrauch der Vitamine, besonders des Vitamin C bei Infektionskrankheiten usw. Es gibt wahrscheinlich noch eine ganze Reihe von Möglichkeiten zur Entstehung von Avitaminosen trotz normaler Vitaminszufuhr. So ist es sogar möglich, daß der Körper infolge einer Krankheit die Fähigkeit verliert, gewisse Substanzen zu synthetisieren, welche er in normalem Zustande ohne weiteres aufbauen kann; dadurch ist er auf die fertige Zufuhr dieser Substanzen angewiesen, welche auf diese Weise für ihn zu Vitaminen werden. In diesem Sinne spricht SZENT-GYÖRGYI von bedingten Vitaminen. In solchem Falle würde man ganz umsonst versuchen, an normalen Menschen oder Tieren, durch Entziehung dieser Substanzen aus der Nahrung, Symptome einer Mangelkrankheit auszulösen, da die Avitaminose erst im kranken Organismus sich entwickeln kann.

Man hat lange Zeit die praktische Bedeutung der Vitaminforschung unterschätzt, weil man der Meinung war, daß Avitaminosen bei uns fast überhaupt nicht vorkommen. Tatsächlich ist die Beriberi hauptsächlich eine tropische Krankheit, der Skorbut ist aus Europa fast verschwunden und nur die Rachitis und vielleicht die Pellagra betrachtete man als einheimische Avitaminosen. Es ist ein großes Verdienst der theoretischen Forschung, gezeigt zu haben, daß die bekannten großen Syndrome der Avitaminosen nur die schwersten Formen der verschiedenen Mangelkrankheiten bedeuten und daß kleinere Grade eines Vitaminmangels schon eine Schädigung des Organismus verursachen können. Zwischen Normalzustand und Avitaminose bestehen fließende Übergänge. So ist es schon lange bekannt gewesen, daß die Entwicklung des experimentellen Skorbutis am Meerschweinchen bei vitamin-C-freier Nahrung ungefähr 3 Wochen in Anspruch nimmt, doch haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß Veränderungen an den Odontoblasten schon nach einigen Tagen nachweisbar sind. Ist die Nahrung nicht ganz vitaminfrei oder der Gehalt an Vitamin nur relativ ungenügend, weil der Bedarf erhöht ist, so braucht es gar nicht zur Ausbildung einer typischen Avitaminose zu kommen und der Organismus ist trotzdem krank, wie sich das an einer Neigung zu Infektionen oder an anderen, oft „unspezifischen“ Symptomen kundgibt. Diese Zustände, mit andern Worten die Hypovitaminosen, sind zu einem der wichtigsten Probleme der praktischen Medizin geworden. Die heutige klinische Vitaminforschung sucht in erster Reihe jene Erkrankungen zu erfassen, welche ganz oder teilweise auf eine Hypovitaminose zurückgeführt werden können. Die Zahl der diesbezüglichen Untersuchungen und kasuistischen Beiträge ist fast unübersehbar, und es ist eine Fülle von schon jetzt praktisch verwertbaren Ergebnissen bekannt geworden. Es würde zu weit führen, wollte ich auch nur einen Teil dieser wichtigen Tatsachen näher erörtern und ich erwähne nur beispielshalber die Behandlung der Hemeralopie, der Basedow und von Hautwunden mit *Vitamin A*, jene von Polyneuritis, Ischias, Chorea minor, funikuläre Myelosen, Hungerödem, Appetitlosigkeit, Magen-Darmatonie mit B_1 , der Pellagra, Sprue und gewisser Anämien mit B_2 , von Infektionen, Blutungen, Kolitis etc. mit *C*, von Osteomalazie, Tetanie und Zahnkaries mit *D* usw., und verweise für Einzelheiten auf die vorzügliche kleine Monographie von STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER (8).

Für den praktischen Arzt wäre natürlich eine Methode vonnöten, welche ihm ermöglichen würde, eine vorliegende Hypovitaminose zu diagnostizieren und das entsprechende Vitamin therapeutisch anzuwenden. Davon sind wir leider noch

weit entfernt und gewöhnlich auf eine Diagnose ex juvantibus angewiesen. Doch führt auch dieses Vorgehen zu Irrtümern, wenn man den spontanen Verlauf der Krankheit nicht berücksichtigt. Besonders bei akuten Erkrankungen ist äußerste Vorsicht bei der Beurteilung geboten. Die einander widersprechenden Angaben des Schrifttums lassen sich nur durch Nichtbeachtung dieser Fehlerquelle erklären. Ein gutes Beispiel dafür ist die angeblich günstige Wirkung der *Ascorbinsäure* bei der thrombopenischen Purpura. Im Schrifttum kann man ebenso viele Mitteilungen finden, welche über gute Wirkung der *Ascorbinsäure* in solchen Fällen berichten wie über Mißerfolge. Wenn man die mitgeteilten Krankengeschichten mit kritischem Auge betrachtet, so wird man finden, daß die „gelungenen“ Heilungen gewöhnlich akute Fälle betrafen. Das post hoc beweist natürlich in solchen Fällen fast nichts. Ja sogar in chronischen Fällen können große spontane Schwankungen in der Zahl der Thrombozyten auftreten. Oft sieht man die günstige Wirkung der einfachen Bettruhe. Auf meiner Klinik hatten wir Gelegenheit, einen Knaben von 8 Jahren längere Zeit zu beobachten, der seit seinem 2. Lebensjahr an zeitweise auftretenden Blutungen litt. Bei seiner Aufnahme hatte er 25000 Thrombozyten im Kubikmillimeter, nach 2 Tagen Bettruhe, ohne jegliche andere Therapie schon 80000, nach einer Woche 100000, nach 2 Wochen 210000 und nach 3 Wochen 350000. Hätten wir bei ihm eine Vitamintherapie eingeleitet, so wären wir mit deren Erfolg sehr zufrieden gewesen. Bei anderen Fällen, wo wir auf Grund einer längeren Beobachtung wußten, daß ein spontaner Anstieg der Thrombozytenzahl nicht wahrscheinlich war, konnten wir weder mit einer intensiven *Ascorbinsäurezufuhr* noch mit *A.T.10* (auch nicht mit *Stryphoninjektionen*) einen Erfolg erzielen. Dieser Mißerfolg hat uns im übrigen nicht überrascht, denn wir wußten aus den Untersuchungen meines Assistenten Dr. ARMENTANO (9), daß der Vitamin-C-Haushalt bei thrombopenischer Purpura vollkommen normal ist.

Der Nachweis einer A- bzw. Hypovitaminose erfolgt am besten durch die Bestimmung des Vitamingehaltes des Blutes, Liquors, Urins und besonders der Vitamindepots. Wie weit wir noch von einer exakten Untersuchung des Vitaminstoffwechsels beim Menschen entfernt sind, läßt sich aus der Tatsache ersehen, daß eine für die klinische Praxis anwendbare quantitative Methode nur für das Vitamin C (und für das Vitamin A im Blute) zur Verfügung steht. Dementsprechend sind wir auch am besten über die pathologische Bedeutung dieses Vitamins unterrichtet. Besonders die erwähnte Untersuchung der Füllung der Vitamindepots hat zu praktisch verwertbaren wichtigen Ergebnissen geführt.

Die Methode beruht auf der Beobachtung, daß nach der Zufuhr von größeren Vitaminmengen zuerst die Depots aufgefüllt werden und erst wenn diese gesättigt sind, wird der Überschuß durch den Harn ausgeschieden. Je größer der Vitaminmangel des Körpers, um so größere Mengen muß man ihm zuführen, bis sich ein Überschuß zeigt. Man geht so vor, daß man der zu untersuchenden Person täglich 300 mg *Ascorbinsäure* intravenös injiziert und die tägliche Ausscheidung im Harn verfolgt; gesättigt ist der Körper, wenn im Urin 50% der eingeführten Menge, d. h. 150 mg, erscheint. Bei normalen Menschen läßt sich die Sättigung binnen 1—4 Tagen erreichen, darüber hinaus ist man berechtigt, eine Hypovitaminose anzunehmen, deren Grad an der Zahl der zur Sättigung notwendigen Tage abgeschätzt werden kann.

Mit dieser Methode hat ARMENTANO (9) an meiner Klinik zeigen können, daß Infektionskrankheiten und eine langwährende Milchdiät bei Ulkuskranken zu einer Hypovitaminose führen können, die verschiedenen Formen der Purpuraerkrankungen aber, trotz ihrer evtl. Ähnlichkeit mit Skorbut, nichts mit einer C-Avitaminose zu tun haben.

Die Tatsache, wie schon die Erfolge der Vitamintherapie den Ergebnissen des Sättigungsversuches entsprechen, kann ich an der Hand von 2 Fällen mit Kälte-hämoglobinurie demonstrieren.

Die beiden Fälle waren einander in vieler Beziehung sehr ähnlich. Der eine war ein Landarbeiter, 36 Jahre alt und hatte seit 2 Jahren bei jeder Abkühlung dunklen Harn. WaR.: ++++. Die Hämoglobinurie konnte experimentell ausgelöst werden, durch eine 30 Minuten lang dauernde Abkühlung der Füße im kalten Wasser. Der Unfall verlief typisch mit Schüttelfrost, hohem Fieber, Milzschwellung usw. Der Kranke bekam nunmehr 16 Tage lang täglich 300 mg *Ascorbinsäure intravenös*. Nach dieser Zeit und während einer 4 Monate währenden Kontrolle hatte er keine Anfälle mehr und konnten auch künstlich nicht ausgelöst werden. Die DONATH-LANDSTEINERSCHE Reaktion im Blute blieb weiter positiv, jedoch in viel schwächerem Grade, wie vor der Behandlung. Eigentümlicherweise wurde auch die WaR. negativ [ARMENTANO (10)]. [Einen ähnlichen Fall hat auch LOTZE aus der Klinik v. BERGMANNs mitgeteilt (11).] — Der zweite Fall betraf einen 43 Jahre alten Beamten. Er hatte ebenfalls eine typische Kälte-hämoglobinurie, welche nach Belieben durch halbstündige Abkühlung der Füße ausgelöst werden konnte. DONATH-LANDSTEINERSCHE Reaktion typisch, WaR.: ++++. In diesem Falle war jedoch die Zufuhr von *Ascorbinsäure* in großen Dosen (bis zu 600 mg täglich) auch nach mehreren Wochen vollkommen unwirksam.

Die beiden Fälle waren also fast identisch und doch versagte die Vitaminbehandlung bei dem einen, während sie bei dem anderen eine fast vollkommene Heilung erzielte. Dieses Rätsel wurde durch die Untersuchung des Vitaminhaushaltes der beiden Kranken gelöst. Der erste Patient litt an einer starken Hypovitaminose, zu seiner Sättigung bedurfte es der langen Zeit von 13 Tagen; bei diesem war die Vitaminbehandlung erfolgreich. Der zweite Kranke zeigte jedoch vollkommen normale Verhältnisse — Sättigung nach 4 Tagen —, und bei ihm konnte demgemäß die Vitaminzufuhr nichts erreichen. Aus diesen Beobachtungen folgt, daß die *Ascorbinsäure* kein spezifisches Mittel gegen die paroxymale Hämoglobinurie ist und nur dort helfen kann, wo auch eine Hypovitaminose besteht. Wie die Hypovitaminose in manchen Fällen mit der Hämoglobinurie zusammenhängt, wissen wir noch nicht, doch ist anzunehmen, daß die Behebung einer evtl. bestehenden Avitaminose auch für den Verlauf der Grundkrankheit nicht gleichgültig sein kann. Besonders bei Infektionskrankheiten — bei welchen, wie schon erwähnt, sich oft eine Hypovitaminose entwickelt — kann die Zufuhr von Vitaminen in „unspezifischer“ Weise den Zustand des Kranken im günstigen Sinne beeinflussen und so auch eine rasche Heilung herbeiführen.

Solche Beobachtungen, wenn sie nicht genau analysiert werden, sind natürlich geeignet, Verwirrung hervorzurufen und verleiten zu falschen Folgerungen. Aus diesem Grunde haben wir die Sättigungsmethode in meiner Klinik in der Untersuchung von Bluterkrankheiten verwendet, in der Hoffnung, daß wir unter den verschiedenen Formen dieser Erkrankungen solche mit einer C-Hypovitaminose auffinden werden. Ich habe schon erwähnt, daß diese Untersuchungen im Falle von Thrombopenie zu negativen Ergebnissen führten. Zu unserer Überraschung fanden wir auch bei den athrombopenischen sog. vaskulären Formen, trotz ihrer Ähnlichkeit mit Skorbut, im Vitamin-C-Haushalt nicht die geringste Störung. Eine C-Hypovitaminose kommt also in der Ätiologie der Purpura nicht in Frage. Günstige therapeutische Erfolge mit Zitronensaft führten zu dem Gedanken, daß es sich vielleicht nicht um *Ascorbinsäure*, sondern um ein anderes Vitamin handelt. Die Verfolgung dieses Gedankens führte uns zu der Entdeckung des *Vitamin P*, welche auch chemisch, als zu der Gruppe der Flavonfarbstoffe gehörig, identifiziert werden konnte. Über unsere bisherigen Ergebnisse haben SZENT-GYÖRGYI und ich in mehreren Mitteilungen schon berichtet (1, 2), so daß

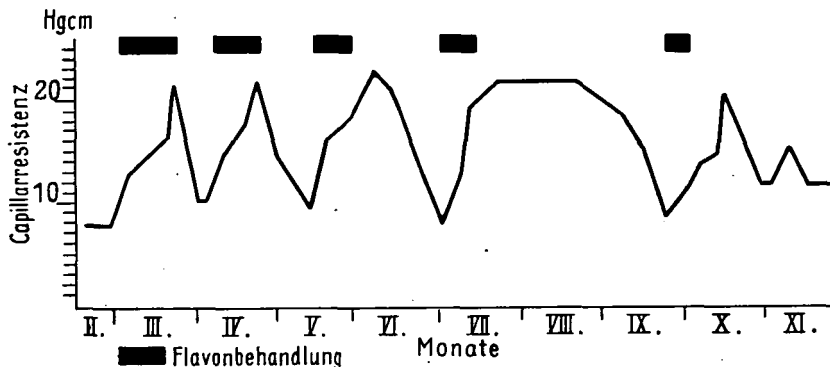
ein näheres Eingehen auf diese Frage überflüssig erscheint. In diesem Zusammenhange möchte ich mir nur einige Bemerkungen über die Beziehungen der Kapillarpathologie zu den Vitaminen erlauben.

Der wissenschaftlich denkende Arzt ist bestrebt, jeden Krankheitsfall von mehreren Gesichtspunkten aus zu beurteilen. In früheren Zeiten herrschte die morphologische bzw. pathologisch-anatomische, später die ätiologische Betrachtungsweise vor, die neuzeitliche funktionelle Pathologie hat die funktionelle Diagnostik geschaffen. Das war besonders für die Therapie ein großer Fortschritt, denn die funktionelle Diagnose ermöglichte in vielen Fällen (Zirkulations-, Nieren-, Stoffwechselkrankheiten usw.) eine funktionelle Therapie. Die funktionelle Diagnostik besteht gewöhnlich darin, daß man das erkrankte Organ vor eine quantitativ meßbare Aufgabe stellt und dann beobachtet, wie es mit dieser Aufgabe fertig wird. Ist die Leistung des Organs eine physikalische, so wählt man eine physikalische, ist sie chemisch eine chemische Belastung. Die Funktion der Kapillarwand ist in erster Linie eine physikalische (obzwar eine eigene Sekretion sich mit Sicherheit nicht ausschließen läßt) und besteht darin, daß sie den Stoffwechsel zwischen Blut und Geweben ermöglicht, indem sie Gase, Wasser und Kristalloide durch ihre Wandung durchtreten läßt, während die morphologischen Elemente und die Bluteiweiße in der Zirkulation verbleiben. Dementsprechend besteht die Funktionsprüfung der Kapillaren darin, daß man sie auf „Brüchigkeit“ prüft, d. h. man sucht die Größe jener kleinsten Druck- bzw. Saugwirkung zu bestimmen, bei welcher die Kapillare zerreißt und eine kleine Blutung auftritt, oder man mißt die „Permeabilität“, d. h. ob bei einem gewissen Druck die Kapillarwand Eiweiß durchläßt. Ohne diese Methoden wären unsere Untersuchungen über das Vitamin P unmöglich gewesen. Den Ausgangspunkt bildeten die schon erwähnten Untersuchungen von ARMENTANO über den Nachweis von C-Hypovitaminosen. GÖTHLIN und seine Mitarbeiter, die mit der „Druck“-Methode arbeiteten — eine Art quantitativer Rumpel-Leede —, haben gezeigt, daß schon eine geringfügige Verarmung des Körpers an Vitamin C sich an der erhöhten Brüchigkeit der Kapillaren kundgibt. Wir haben diese Angaben mit der „Saug“-Methode von BORBÉLY nachgeprüft und fanden, daß eine Herabsetzung der Kapillarresistenz (CR) an den erwähnten Ulkuskranken nicht eintritt, auch wenn nach einer wochenlangen Milchdiät der Sättigungsversuch eine bedeutende Hypovitaminose nachweist. Demgegenüber fanden sich sehr geringe CR-Werte bei Krankheiten, welche nichts mit einem C-Mangel zu tun haben, so bei Diabetes, bei progressiver Paralyse und in Fällen mit vaskulärer Purpura, bei welchem wiederum der GÖTHLINSche Versuch vollkommen normale Werte ergab. Aus diesen Beobachtungen folgt, daß es anscheinend verschiedene Arten von „Brüchigkeit“ der Kapillaren gibt, daß die Ergebnisse der Saug- und Druckmethode miteinander nicht zu vergleichen sind und daß höchstens die letztere für den Nachweis einer C-Hypovitaminose geeignet ist. Die eigentliche Bedeutung dieses interessanten Verhaltens der Kapillaren müssen weitere Untersuchungen aufklären.

Für das Weitere waren unsere Befunde bei Purpurakranken ausschlaggebend. Bekanntlich herrscht in der Einteilung der verschiedenen Formen dieser Krankheit noch große Verwirrung und z. B. die strenge Unterscheidung der thrombopenischen und vaskulären Typen wird von hervorragenden Kennern dieses Gebietes nicht anerkannt (NAEGELI). Demgegenüber konnten wir zwischen den erwähnten Formen große Unterschiede nachweisen. Bei der thrombo-

penischen Purpura fanden wir positives Rumpel-Leedesches Phänomen und keine — höchstens eine geringe — Herabsetzung der Kapillarresistenz (gemessen mit der Saugmethode), während bei den athrombopenischen vaskulären Formen die CR. immer stark herabgesetzt war. Bei diesen letzteren hatten wir mit der *Flavonbehandlung* die schon erwähnten schönen Erfolge, während diese bei Thrombopenie unwirksam war. Die beiliegende Kurve zeigt die Schwankungen der Kapillarresistenz unter der Behandlung mit Vitamin P bei einem Fall von vaskulärer Purpura.

Es handelte sich um einen 33 Jahre alten Mann, dessen Krankheit wir monatlang ohne Unterbrechung verfolgen konnten. Wir beobachteten ihn schon lange vor der Behandlung und wußten, daß seine CR ständig auf einem sehr niedrigen Niveau verharrte (8—10 Hg/cm). Eine C-Hypovitaminose war nicht vorhanden und wiederholte Behandlungen mit *Ascorbinsäure* hatten nicht den geringsten Erfolg. Die erste Vitamin-P-Behandlung erfolgte im Februar 1936. Aus der Kurve ist gut ersichtlich, daß



jedesmal unter der Wirkung der *Flavonzufuhr* die CR. innerhalb von 2—3 Wochen auf normale Werte ansteigt, um nach Aussetzen der Injektionen wieder herabzusinken. Nur während des Sommers hielt sich die CR. auf der Höhe, auch längere Zeit nach Beendigung der Behandlung (flavonreiche Ernährung im Sommer?). Auch das klinische Bild verhielt sich entsprechend den Schwankungen der CR.

Wenn man den Verlauf der obigen Kurve betrachtet, so kommt man zu der Überzeugung, daß es sich um den typischen Fall einer Substitutionstherapie handelt. Auf den ersten Blick ist das auch bei jeder Vitamintherapie tatsächlich der Fall. Wenn bei einem Kranken aus irgendeinem Grunde die spontan aufgenommene Vitaminmenge ungenügend ist, so wird eine entsprechende Vitamintherapie erfolgreich sein, doch nach Aussetzen der erhöhten Zufuhr wird gewöhnlich der Kranke über kurz oder lang in den alten Zustand zurückfallen, ebenso wie ein Zuckerkranker, dem man das nötige Insulin entzieht. Doch ist das nicht immer der Fall. Bei der Vitamintherapie sind die Verhältnisse etwas komplizierter. Wenn die Avitaminose nur eine „relative“ war, z. B. infolge eines übernormalen Verbrauches, so ist die Möglichkeit vorhanden, daß während der Vitamintherapie die Grundkrankheit, welche den abnormen Verbrauch aufrecht hielt, ausheilt und nach dem Aussetzen der künstlichen Vitaminszufuhr der Körper nunmehr mit der in der gewöhnlichen Nahrung zugeführten Menge auskommt. Wir hatten Gelegenheit, Fälle von vaskulärer Purpura zu beobachten, welche nach 1—2 Vitamin-P-Kuren, wenigstens auf Monate hinaus, geheilt blieben. Eine solche Purpura kann ja keine „primäre“ Avitaminose sein, denn die gewöhnliche Ernährung dieser Kranken unterscheidet sich in nichts von jener ihrer Mitmenschen. Sicher ist bei

ihnen eine Grundkrankheit vorhanden (Infektion? Stoffwechselstörung?), welche „sekundär“ zu einem erhöhten Verbrauch (oder Ausscheidung?) des Vitamins führt. Durch die Hypovitaminose wird die Krankheit verschlimmert und es entsteht ein *Circulus vitiosus*. Wird dieser Zirkel durch eine erhöhte Vitaminzufuhr durchbrochen, so werden die Abwehrkräfte des Körpers gestärkt und auch die Grundkrankheit kann einer Heilung zugeführt werden.

Außer den beiden Methoden, welche zur Bestimmung der „Brüchigkeit“ der Kapillaren dienen, gibt es, wie schon erwähnt, noch eine weitere Möglichkeit zur Prüfung der Kapillarenfunktion usw.: die Untersuchung der Eiweißpermeabilität. Die normale Kapillarwand läßt keinen Eiweiß hindurch, auch wenn der Seitendruck in den Kapillaren durch Stauung erhöht wird. Bei gewissen Erkrankungen ist jedoch ein Eiweißdurchtritt bei Stauung festzustellen (Methode von LANDIS). Es ist ein großes Verdienst von EPPINGER und seiner Schule, auf die Bedeutung dieser von ihm „seröse Entzündung“ genannten Erscheinung im pathologischen Geschehen aufmerksam gemacht zu haben (12). Ich möchte hier nicht auf die Frage eingehen, ob es sich in jedem derartigen Fall um entzündliche Veränderungen in den Kapillaren handelt, soviel ist sicher, daß eine solche abnorme Permeabilität der Kapillarenwände schwerwiegende Folgen haben muß. Unsere eigenen Untersuchungen haben ergeben, daß die vaskuläre Purpura auch in dieser Hinsicht von der Thrombopenie verschieden ist. Während bei dieser eine erhöhte Permeabilität nur als Ausnahme vorkommt, ist bei jener dies eine Regel. Es war interessant zu beobachten, daß bei der vaskulären Purpura unter der Wirkung des Vitamin P, mit der Besserung des Krankheitsbildes und Erhöhung der Kapillarresistenz gleichzeitig auch die abnorme Permeabilität verschwand. Im übrigen konnten wir die Befunde EPPINGERS vollauf bestätigen, indem wir erhöhte Permeabilität bei verschiedenen Infektionen, Nieren-, Leberkrankheiten, Basedow usw. fanden, auch in solchen Fällen, wo eine herabgesetzte CR. nicht vorhanden war. Anscheinend äußert sich die Schädigung der Kapillarenwand zuerst in der Permeabilität und erst eine größere Veränderung führt zu einer Blutungsbereitschaft.

Wir verfügen jetzt schon über eine recht große Erfahrung über die Wirkung der *Flavonbehandlung* auf die krankhafte Permeabilität. Unsere Beobachtungen zeigen, daß unabhängig von der Grundkrankheit in 70—80% der Fälle die „seröse Entzündung“ rückgängig gemacht werden kann. Vielleicht handelt es sich auch in diesen Fällen um eine „sekundäre“ Hypovitaminose. Wie dem auch sei, für uns war jene Frage wichtiger, ob und wie gleichzeitig mit der Permeabilität auch der allgemeine Krankheitsverlauf beeinflusst wird. Ich muß gestehen, daß in dieser Hinsicht das Ergebnis der bisherigen Beobachtungen recht mager ausgefallen ist. Einerseits hat es sich herausgestellt, daß verschiedene Kapillargebiete sich verschieden verhalten können. So fanden wir — wie auch EPPINGER — bei Nierenkranken eine erhöhte Permeabilität. Während jedoch sich diese, am Arme gemessen, zurückbildete, war eine Wirkung der *Flavonbehandlung* auf die Niere bzw. auf die Albuminurie in keinem Falle nachweisbar. Andererseits war ein Einfluß auch bei anderen Erkrankungen auf den Krankheitsverlauf einwandfrei kaum zu beobachten. Trotzdem bin ich von der Wirkungslosigkeit des *Vitamin P* auf die Grundkrankheit auch in solchen Fällen nicht überzeugt. Die Beurteilung der Ergebnisse ist oft sehr schwer. Zur Ausbildung einer Wirkung auf die Permeabilität sind nach unseren Erfahrungen 2—3 Wochen

nötig. Wenn sich inzwischen die Krankheit bessert, weiß man nie, ob das nicht ein spontaner Vorgang gewesen ist. Immerhin hatten wir doch manchmal den Eindruck — besonders bei Infektionen, Polyarthritiden usw. —, daß die Rückbildung der krankhaften Permeabilität für den Kranken nützlich war. Es müssen noch sehr viele Beobachtungen gesammelt werden, bis man in dieser Frage klar sehen wird. Man darf nicht vergessen, daß man ein Vitamin nicht als ein Chemotherapeutikum ansehen darf, welches mit einem Schläge Mikroorganismen vernichtet. Die Rolle eines Vitamins bei der Heilung einer Krankheit hängt davon ab, eine wie große Rolle die Avitaminose in dem Verlaufe der betreffenden Krankheit spielt. Jedenfalls glaube ich, daß das *Vitamin P* dazu beitragen wird, wichtige Fragen der Permeabilitätspathologie zu lösen. Neben diesem mehr theoretischen Nutzen hoffe ich, daß trotz den bisherigen nicht sehr eindeutigen Ergebnissen, die *Flavone*, auch außer der Behandlung der vaskulären Purpura, in der ärztlichen Praxis eine wichtige Rolle spielen werden. Es läßt sich tatsächlich sehr schwer vorstellen, daß die „seröse Entzündung“ nur ein bedeutungsloses Symptom wäre.

Es war nicht der Zweck dieser kurzen Ausführungen neue Tatsachen mitzuteilen, auch nicht bisher Bekanntes irgendwie systematisch zu ordnen. Ich wollte nur die Aufmerksamkeit auf einige Gesichtspunkte lenken, welche sich dem Kliniker, der sich mit Vitaminproblemen beschäftigt, aufdrängen und ihn in seiner weiteren Arbeit leiten. Vielleicht ist es mir gelungen, zu zeigen, um wieviel komplizierter diese Probleme heute sind, als noch vor einigen Jahren und während die Vitamine damals nur ein kurzes Kapitel der Stoffwechselfathologie ausmachten, durchweben sie heute den ganzen Bau der menschlichen Krankheitslehre.

Wenn ich zum Schluß auf die anfangs aufgeworfene Frage — wie man die Vitamine definieren soll — zurückkomme, so bin ich der Meinung, daß diese Frage in kurzer Zeit eine überflüssige sein wird. Solange man nur 4—5 rätselhafte Vitamine kannte, hatte dieser Ausdruck noch einen Sinn. Heute, wo die Zahl dieser Substanzen bald größer sein wird, wie die zur Verfügung stehenden Buchstaben des Alphabets und noch dazu meist auch ihre chemische Konstitution entdeckt ist, klingt die Benennung „Vitamin“ fast schon wie eine historische Reminiszenz. Tatsächlich wird die chemische Benennung immer allgemeiner. In dem neueren Schrifttum verdrängt die Ascorbinsäure langsam das ehrwürdige Vitamin C. Auch ich habe absichtlich die Ausdrücke Vitamin P und Flavone nebeneinander verwendet. Im Grunde ist es gleich, wie man etwas benennt, man muß nur wissen, was man darunter versteht.

1. RUSZNYÁK, SZENT-GYÖRGYI, *Nature* (London) 138, 27 (1936). — 2. ARMENTANO, BENTSÁTH, BÉRES, RUSZNYÁK u. SZENT-GYÖRGYI, *Dtsch. med. Wschr.* 33, 1325 (1936). — 3. STEPP, *Die Vitamine. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* 5, 1143. — 4. BENTSÁTH, RUSZNYÁK, SZENT-GYÖRGYI, *Nature* (Lond.) 138, 798 (1936). — 5. KÜHNAU, *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 415 (1934). — 6. STEPP u. SCHRÖDER, *Münch. med. Wschr.* 19, 763 (1936). — 7. STEPP u. SCHRÖDER, *Klin. Wschr.* 5, 147 (1935). — 8. STEPP, KÜHNAU u. SCHRÖDER, *Die Vitamine. Stuttgart* (1936). — 9. ARMENTANO, *Z. klin. Med.* 129, 685 (1936). — 10. ARMENTANO, *Nature* (Lond.) 137, Nr 3474 (1936); *Klin. Wschr.* 44, 1594 (1936). — 11. LOTZE, *Klin. Wschr.* 26, 941 (1936). — 12. EPPINGER, KAUNITZ u. POPPER, *Die seröse Entzündung. Wien* (1935).

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