

SONDERDRUCK AUS

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
SPRINGER-VERLAG, BERLIN UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 20

20. DEZEMBER 1941

Nr. 51, S. 1265/1267

DIE VITAMINNATUR DER FLAVONE.

Von

Prof. ST. RUSZNYÁK und A. BENKÖ.

Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Horthy Miklós-Universität in Szeged
(Direktor: Prof. ST. RUSZNYÁK).

Vor 5 Jahren hat der eine von uns (R.) gemeinsam mit SZENT-GYÖRGYI^{1,2} über Beobachtungen berichtet, aus denen hervorging, daß Flavonsubstanzen bei gewissen hämorrhagischen Diathesen eine vitaminartige Wirkung entfalten, indem sie die erniedrigte Capillarresistenz (CR.) erhöhen und die Blutungen zum Verschwinden bringen. Die klinischen Befunde wurden seither von mehreren Seiten bestätigt, doch wurde die Vitaminnatur der Flavone gewöhnlich angezweifelt.

Anfangs versuchten wir die Wirkung der Flavone auf den experimentellen Skorbut des Meerschweinchens nachzuweisen³, und es schien, als ob die mit Citrin behandelten Tiere länger lebten und weniger Blutungen zeigten, als die unbehandelten. Diese Befunde konnten jedoch weder von ZILVA⁴ noch später von SZENT-GYÖRGYI selbst bestätigt werden. Auch HIRAMATSU⁵ fand, daß Hesperidin bei Skorbut im Tierversuch unwirksam sei. Die klinischen Beobachtungen zwangen immerhin einige Autoren (ELMBY und WARBURG⁶, DECKER⁷ u. a.) anzunehmen, daß die Flavone als eine Art Co-Vitamine die therapeutischen Wirkungen der Ascorbinsäure erhöhen, indem sie die Resorption und Retention des Vitamin C begünstigen. LOTZE^{8,9} dagegen steht auf dem Standpunkt, daß die Bezeichnung „Vitamin“ sowohl für Citrin wie auch für das Hesperidin abzulehnen sei. In der letzten Zeit hat dagegen SCARBOROUGH¹⁰ die Ansicht vertreten, daß beim Menschen die Vitaminnatur der Flavone als erwiesen betrachtet werden kann.

Die Schwierigkeiten, eine sicher flavonfreie Nahrung für den Tierversuch zusammenzustellen, schienen sehr große zu sein, da ROBEŽNIEKS¹¹ zeigen konnte, daß kleine Flavonmengen sowohl in der Nahrung wie auch in tierischen Organen kaum nachzuweisen sind. Es kann deshalb z. B. auch die

Angabe NEUWEILERS¹², daß in der Milch keine Flavone zu finden seien, schon deshalb nicht gegen die Vitaminnatur dieser Substanzen angeführt werden. So standen die Dinge bis vor 2 Jahren, als ZACHO¹³ über die Wirkung des Citrins auf den experimentellen Meerschweinchenskorbut berichten konnte. Kurz zusammengefaßt, fand ZACHO bei seinen wichtigen Untersuchungen, daß die skorbutogene Diät außer den schon bekannten Symptomen des Skorbutus auch eine bedeutende Erniedrigung der CR. verursacht. Diese Verringerung wird auch durch die Zugabe von Ascorbinsäure nicht behoben, wohl aber durch Injektionen mit Citrin. Tiere, welche bei einer skorbutogenen Diät + Ascorbinsäure gehalten wurden, erkrankten natürlich nicht an Skorbut, zeigten aber anhaltend eine stark herabgesetzte CR., andere dagegen, welche zur skorbutogenen Diät Citrin bekamen, starben an Skorbut ohne Senkung der CR.

Unsere eigenen Untersuchungen hatten als erstes Ziel die Befunde von ZACHO nachzuprüfen. Wir folgten hierbei der Methodik des genannten Autors.

Die Tiere, Meerschweinchen, wurden auf die bekannte Sherman-La Mer-Campbellsche Diät gesetzt, die CR. am Beginn des Ver-

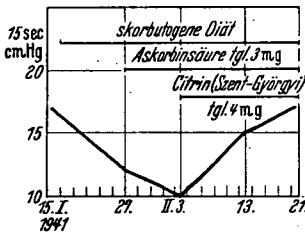


Abb. 1. Meerschweinchen
(Gr. IV, Nr. 5).

suches und später nach je 8–12 Tagen bestimmt. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Tiere mit einem Gemisch von Bariumsulfid und Zinkoxyd in ungefähr 3 Minuten enthaart. Nachher wird gründlich mit lauwarmem Wasser abgewaschen und die haarlose Haut mit Lanolin eingefettet. Gewöhnlich haben wir die Bestimmung der CR. sofort vorgenommen, aber wir haben uns überzeugt, daß die Werte auch nach mehreren Stunden unverändert bleiben, erst nach 10–12 Stunden beginnen sie anzusteigen. Um eine unnötige Reizung und evtl. Entzündung der Haut zu vermeiden, sollen die Bestimmungen nicht öfters als in 8–10 Tagen wiederholt werden. Wichtig ist auch der genaue Ort der Bestimmung. Die verlässlichsten — und auch höchsten — Werte bekommt man ganz nahe der Wirbelsäule, weiter nach vorn sind die Werte bedeutend niedriger und veränderlich. Die eigentliche Bestimmung geschah, wie auch bei ZACHO, mit Hilfe der Saugmethode von BORBÉLY. Wir verwendeten eine kleine Glasglocke von 8 mm innerem Durchmesser und bestimmten bei Meerschweinchen den geringsten Sog, welcher in 15 Sekunden zur Entstehung der ersten Blutpunkte führt (bei Ratten s. später). Gewöhnlich war der normale Wert 15–20 cm Hg.

Abb. 1 zeigt den Verlauf eines Versuches aus einer größeren Reihe. Das Meerschweinchen hatte am Anfang eine CR. von 17 cm Hg, diese sank unter dem Einfluß einer skorbutogenen

Diät bestimmt. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Tiere mit einem Gemisch von Bariumsulfid und Zinkoxyd in ungefähr 3 Minuten enthaart. Nachher wird gründlich mit lauwarmem Wasser abgewaschen und die haarlose Haut mit Lanolin eingefettet. Gewöhnlich haben wir die Bestimmung der CR. sofort vorgenommen, aber wir haben uns überzeugt, daß die Werte auch nach mehreren Stunden unverändert bleiben, erst nach 10–12 Stunden beginnen sie anzusteigen. Um eine unnötige Reizung und evtl. Entzündung der Haut zu vermeiden, sollen die Bestimmungen nicht öfters als in 8–10 Tagen wiederholt werden. Wichtig ist auch der genaue Ort der Bestimmung. Die verlässlichsten — und auch höchsten — Werte bekommt man ganz nahe der Wirbelsäule, weiter nach vorn sind die Werte bedeutend niedriger und veränderlich. Die eigentliche Bestimmung geschah, wie auch bei ZACHO, mit Hilfe der Saugmethode von BORBÉLY. Wir verwendeten eine kleine Glasglocke von 8 mm innerem Durchmesser und bestimmten bei Meerschweinchen den geringsten Sog, welcher in 15 Sekunden zur Entstehung der ersten Blutpunkte führt (bei Ratten s. später). Gewöhnlich war der normale Wert 15–20 cm Hg.

Diät auf etwa 12 cm Hg, und trotzdem das Tier nunmehr täglich 3 mg Ascorbinsäure bekam, ging die Senkung weiter bis auf 10 cm Hg; eine nunmehr eingeführte Citrinbehandlung (4 mg täglich von dem Originalpräparat von SZENT-GYÖRGYI) erhöhte die CR. in ungefähr 18 Tagen auf den Ausgangswert.

Durch diese Versuche wurden die Angaben von ZACHO vollauf bestätigt. Aus diesen Beobachtungen folgt, daß 1. es der gewöhnlichen skorbutogenen Diät außer an Ascorbinsäure auch an Flavonen mangelt, 2. die ungenügende Flavonzufuhr unabhängig vom Vitamin C-Mangel die Herabsetzung der CR. verursacht, welche durch genügende Zufuhr von Flavonen wieder normalisiert werden kann, 3. daß der experimentelle Skorbut eine doppelte Avitaminose ist, wie wir das schon früher angegeben haben³.

Wir stellten uns nunmehr die folgende Frage: Wenn die Wirkungen der beiden Avitaminosen voneinander unabhängig sind, dann ließe sich die Wirkung der Flavone an Tierarten, welche keinen Skorbut bekommen, besonders gut und isoliert beobachten. Zu diesen weiteren Untersuchungen wählten wir die weiße Ratte. Bekanntlich kann die Ratte Ascorbinsäure in ihrem Körper synthetisieren und man kann sie monatelang bei einer skorbutogenen Diät halten, ohne augenfällige Krankheitssymptome zu beobachten. In zahlreichen Versuchen fanden wir aber gemäß unserer Erwartung, daß unter dem Einfluß der Diät die CR. der anscheinend gesunden Tiere oft bedeutend herunterging. Die Bestimmung der CR. geschah im allgemeinen wie bei Meerschweinchen, doch haben wir aus Zweckmäßigkeitsgründen nicht die Zeit, sondern den Druck konstant gehalten. Die CR. der Ratte ist normalerweise sehr hoch. Wir verwenden einen Druck von 25 cm Hg (neuerdings sogar 33 cm Hg) und messen die Zeit, welche bis zur Entstehung der ersten kleinen Blutungen verstreicht.

Eine starke Senkung der CR. unter der Wirkung der skorbutogenen Diät erfolgt oft schon nach 2—3 Wochen, bei manchen Tieren aber erst nach 2 Monaten, und es gab auch einige Tiere, bei denen trotz der Diät eine Verringerung der CR. ausblieb. Die Ursache dieses Verhaltens ist uns vorläufig unbekannt, solche Tiere werden natürlich von weiteren Versuchen ausgeschlossen, ebenso wie 1—2 Tiere, bei welchen die CR. an beiden Seiten der Wirbelsäule sehr verschieden war. Aus Abb. 2 ist der Verlauf eines Versuches gut zu ersehen. Die Ratte hatte vor dem Versuch eine hohe CR., mehr als 5 Minuten waren notwendig, um mit einem Sog von 25 cm Hg Blutungen zu erhalten. Unter der Wirkung der Diät sank dieser Wert in 4 Wochen auf etwa 15 Sekunden (!). Die tägliche Injektion von 4 mg Citrin (der Firma Richter,

Budapest) erhöhte die CR. in 3 Wochen wieder auf den Ausgangswert. Es ist interessant, daß Tiere mit einer ganz niedrigen CR. keine Krankheitssymptome zeigen und weder die Haut noch die inneren Organe makroskopisch Spuren von spontanen Blutungen aufweisen.

Nachdem diese Versuche mit dem gleichen Ergebnis mit Citrinpräparaten verschiedener Herkunft (Richter-Budapest, Bayer-Leverkusen, Hoffmann-La Roche-Basel*) wiederholt wurden, konnten wir mit der Untersuchung der Wirksamkeit von reinen Flavonsubstanzen beginnen. Bisher haben wir folgende Flavone zu untersuchen Gelegenheit gehabt: Hesperidin, Hesperetin, Quercitrin, Quercetin, Eriodictyol (Aglukon und Glykosid), Rhamnetin. Alle diese Substanzen erwiesen sich in einer täglichen Dosis von 4 mg injiziert als wirksam. Ob quantitative Unterschiede zwischen

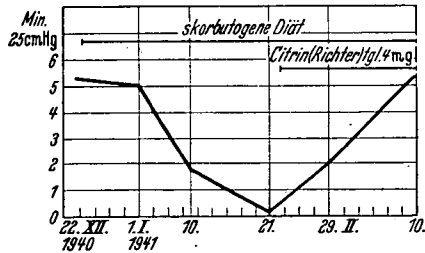


Abb. 2. Ratte (Gr. II, Nr. 4).

ihnen bestehen, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Es bedarf ebenfalls einer weiteren Prüfung, ob die im Tierversuch sicher erwiesene Wirkung der verschiedenen Flavone ihrem therapeutischen Effekt in der menschlichen Pathologie, besonders bei der vasculären Purpura, parallel geht, dies um so mehr, als wir seinerzeit² die therapeutische Wirksamkeit des Quercitrins und des Rhamnetins nicht mit Sicherheit nachweisen konnten.

Zusammenfassung: Die skorbutogene Diät enthält nicht nur Ascorbinsäure, sondern auch Flavone in ungenügender Menge. Dies zeigt sich in einer starken Verringerung der CR., welche beim Meerschweinchen unabhängig von einer evtl. Ascorbinsäurezufuhr und auch bei der Ratte eintritt. Diese Verringerung wird durch Citrin sowie durch alle bisher untersuchten reinen Flavonsubstanzen behoben. Durch diese Untersuchungen wird die Vitaminnatur der Flavone durch den Tierversuch einwandfrei erwiesen.

* Wir sind diesen Firmen für die Überlassung der Präparate sowie einer Reihe von verschiedenen reinen Flavonen zu größtem Danke verpflichtet.

Literatur: ¹ RUSZNYÁK and SZENT-GYÖRGYI, Nature (London) 138, 27 (1936). — ² ARMENTANO, BÉRES, BENTSÁTH, RUSZNYÁK u. SZENT-GYÖRGYI, Dtsch. med. Wschr. 1936, 1325. — ³ BENTSÁTH, RUSZNYÁK and SZENT-GYÖRGYI, Nature (Lond.) 138, 798 (1936); 139, 326 (1937). — ⁴ ZILVA, Biochemic. J. 31, 915, 1488 (1937). — ⁵ HIRAMATSU, Jap. J. of Dermat. 47, 315 (1940). — ⁶ ELMBY and WARBURG, Lancet 1937, 1363. — ⁷ DECKER, Münch. med. Wschr. 1939, 292. — ⁸ LOTZE, Z. exper. Med. 102, 697 (1938). — ⁹ LOTZE, Dtsch. med. Wschr. 1938, 477. — ¹⁰ SCARBOROUGH, Biochemic. J. 33, 1400 (1939). — ¹¹ ROBEŽNIEKS, Z. Vitaminforsch. 8, 27 (1938/39). — ¹² NEUWEILER, Z. Vitaminforsch. 9, 338 (1939). — ¹³ ZACHO, Acta path. Scand. (Kopenh.) 16, 1411 (1939).

