

Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Vitaminforschung

Autor(en): **Abderhalden, Emil**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen
Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences
Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze
Mediche**

Band (Jahr): **2 (1946-1947)**

Heft 5

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-306850>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Wissenschaftliche Sitzung vom 8. Februar 1947
in Basel

D. K. 612.015:577.16

Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Vitaminforschung

Von **Emil Abderhalden**

Die naturwissenschaftliche und medizinische Forschung vollzieht sich nicht kontinuierlich, vielmehr folgen Perioden einer oft stürmischen Entwicklung solche, in denen das Errungene einer kritischen Betrachtung unterzogen und jeder einzelne Befund auf seine Richtigkeit und seine Bedeutung geprüft wird. Vor allem gilt es, Brücken zu schlagen und neue Feststellungen untereinander und mit schon vorhandenem Wissen zu verknüpfen. Wir befinden uns bei der Vitaminforschung inmitten einer besonders erfolgreichen Forschungsperiode. Laufend werden neue «Faktoren» entdeckt, deren Anwesenheit zur Durchführung bestimmter Zellfunktionen notwendig ist. In eindrucksvoller Weise ergibt sich die Einheit der gesamten Organismenwelt. Mikroorganismen bringen Stoffe hervor, die wir unmittelbar von ihnen oder unter Vermittlung der Pflanzenwelt übernehmen. Uns ist ihre Bildung versagt. Überall, wo wir hinblicken, bemerken wir ein Nehmen und Geben. In vollendeter Weise zeigen uns das die Symbionten. Wirt und beherbergte Zellen arbeiten zusammen. Die Summe aller Lebewesen stellt eine gewaltige Symbiose dar.

Worauf beruht nun die so rasche Entwicklung der Vitaminforschung der letzten Zeit? Es sind verschiedene Momente, die dazu beigetragen haben. An erster Stelle steht die Schaffung von Methoden, die minimale Mengen von Stoffen zu isolieren, in ihrer Zusammensetzung und in ihrer Struktur aufzuklären gestatten. Ja, vielfach läßt sich das Vorhandensein bestimmter Strukturen ohne Isolierung der einzelnen Substanz mittels physikalischer Methoden erschließen. So kann z. B. der Ausfall des Absorptionsspektrums im ultravioletten Licht einen Hinweis geben, welche Stoffgruppe oder gar welche Verbindung vorliegt. Sehr erfolgreich war ferner die Verwandlung bestimmter Verbindungen in solche, die Fluoreszenz aufweisen. Als Beispiel sei die Oxydation von Thiamin (Vitamin B₁) in das fluoreszierende Thiochrom angeführt. Es ist ferner von grundlegender Bedeutung, daß anstelle der früher zur Feststellung von Vita-

minen verwendeten höher organisierten Tiere vielfach Mikroorganismen als «Tests» getreten sind. Sie geben oft in Stunden auf bestimmte Fragen Antwort, für die bei Verwendung von Säugetieren, Vogelarten usw. Wochen, ja Monate erforderlich sind. Endlich hat sich mit größtem Erfolg im Einsatz von Forschern eine grundsätzliche Änderung vollzogen. In früheren Zeiten war es in der Regel ein Forscher, der ein bestimmtes Problem in Bearbeitung nahm, neue Methoden ausarbeitete und neue Ideen über den Bau bestimmter Körperklassen entwickelte. Er hatte wohl einzelne Mitarbeiter und Schüler, die in der von ihm eingeschlagenen Richtung forschten. Die Vitaminforschung verlangte von allem Anfang an eine Zusammenarbeit von Forschern, die auf bestimmten Gebieten Erfahrung hatten. Bei der Feststellung von Stoffen, die zur Gruppe der Vitamine gehören, ist der Versuch an Organismen führend. Es gilt, bei fehlender bzw. ungenügender Zufuhr von solchen, Ausfallserscheinungen festzustellen. Der Biologe hat zunächst die Führung. Es gilt, anschließend den fraglichen Stoff rein darzustellen und seine Struktur aufzuklären. Hier setzt die Arbeit des Chemikers ein. Neben chemischen Methoden sind physikalische, wie schon erwähnt z. B. Aufnahme von Absorptionsspektren, erforderlich. Mehr und mehr haben sich Forscher mit Spezialkenntnissen zusammengefunden, um ein bestimmtes Vitaminproblem eindeutig zu lösen. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel hat die Erforschung des «folic acid» genannten Vitamins bzw. der Folsäuregruppe gegeben. Immer neue Faktoren wurden aufgefunden, bei deren Fehlen bestimmte Störungen auftraten. Je nach der verwendeten Organismenart ergaben sich Besonderheiten. Es schien so, als wäre eine ganze Reihe von neuen Vitaminen festgestellt. Die Bezeichnungen «folic acid», Norit-Eluat-Faktor, Lactobacillus casei-Faktor, Vitamin B_c, M, Hühnchenanämie-Faktor geben ein Bild von der kaum mehr übersehbaren Feststellung neuer Stoffe auf dem Vitamingebiet. Ihre Reindarstellung aus verschiedenen Materialien, wie Pflanzenteilen (z. B. Spinatblättern), Hefezellen, tierischem Material (z. B. Leber) usw. und die Aufklärung ihrer Struktur ergab, daß zum Teil identische oder doch nah verwandte Verbindungen vorlagen. Schließlich glückte die Klarlegung ihrer Struktur mit anschließender Synthese. Nicht weniger als 16 Forscher arbeiteten zuletzt auf dem Folsäuregebiet kameradschaftlich zusammen.

In der kurzen, mir zur Verfügung stehenden Zeit muß ich eine Auslese aus der Fülle neuer Erkenntnis auf dem Vitamingebiet treffen. Man begegnet in der Literatur ganz allgemein dem Ausdruck *Avitaminosen*. Schon 1922 konnte ich zeigen, daß es offensichtlich solche gar nicht gibt. Es handelt sich in Wirklichkeit wohl immer um *Hypovitaminosen*. Erzeugt man nämlich z. B. bei Tauben durch ausschließliche Verfütterung

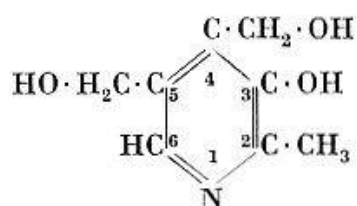
von geschliffenem Reis die bekannten Erscheinungen der «Vogelberiberi»: Bradykardie, Abfall der Körpertemperatur, Auftreten von Krämpfen usw., und verabreicht man dann Eingeweide und Muskeln von Tauben, die in diesem Zustand getötet wurden, dann bessern sich die geschilderten Symptome. Das bedeutet, daß keine völlige Entblößung des Organismus an Thiamin eingetreten ist. Vielleicht sind die im Körper verbleibenden Thiaminmengen gebunden. Sie dürften bei der Verdauung frei werden. Nun sind wir jedoch im Stande, eine wirkliche Vitamin B₁-Avitaminose hervorzurufen dank einer Beobachtung von *Chastek* und Mitarbeitern. Es wurden Füchse mit einer Nahrung ernährt, die zu einem größeren Teil aus rohen Fischen bestimmter Art bestand. Nach einiger Zeit zeigten die Tiere mehr und mehr zunehmende Ataxie, spastische Paraplegie und Hyperästhesie. Bei der Sektion solcher Tiere zeigten sich Veränderungen insbesondere im Zentralnervensystem, die an gleiche Befunde bei der *Wernickeschen Krankheit* erinnern: bilaterale Veränderungen hauptsächlich im periventriculären Höhlengrau. Es fanden sich ferner Veränderungen in der Leber und anderen Organen. Es hat sich nun herausgestellt, daß gewisse Fischarten ein Ferment aufweisen, das Thiamin in den Pyrimidin- und Thiazolanteil aufspaltet. Damit ist die Wirkung dieses Vitamins vernichtet. Es gelang, das Ferment zu isolieren und in Co- und Apoferment zu trennen. Von den Süßwasserfischen sind es hauptsächlich die karpfenartigen, die Thiaminase aufweisen, von den Meerfischen die Makrele und die atlantische Forelle. Die Verteilung der Thiaminase im Organismus der betreffenden Fische ist eine verschiedene. Es sind hauptsächlich die Eingeweide Träger derselben. Der folgende einfache Versuch beweist das Vorhandensein von Thiaminase. Man fügt z. B. zerhackte, frische Leber eines Karpfen zu einer Thiaminlösung. Nach einiger Zeit fällt die Thiochromreaktion völlig negativ aus. Kocht man die Leber vor dem Zusatz des Thiamins, dann verschwindet dieses nicht. Füttert man Tauben mit den Eingeweiden von Karpfen, dann zeigen diese oft, insbesondere wenn sie jung sind, schon innerhalb von 8 Tagen Erscheinungen der Vogelberiberi: Körpertemperaturabfall, Ataxie, Opisthotonus, Krämpfe¹⁾. Es tritt dann auffallend rasch der Tod ein. Vielfach findet man die Tauben in Krampfstellung tot auf, ohne daß zuvor besondere Störungen beobachtet wurden. Es kann die Bradykardie im Krampfstadium noch wenig ausgesprochen sein. An die Stelle der bei «Reistauben» sich allmählich entwickelnden Symptome tritt ein akutes Auftreten von Störungen. Verfüttert man geschliffenen Reis + Eingeweide von Karpfen, dann treten

¹⁾ Noch nicht veröffentlichte Versuche.

die erwähnten Störungen bedeutend früher auf als wenn man nur Reis verabreicht. Mittels der Thiochrommethode ließen sich höchstens Spuren von Thiamin, zumeist überhaupt keines, in den Geweben von Tauben nachweisen, die mit Karpfeneingeweiden ernährt worden waren. Es läßt sich somit mittels Zufuhr von Thiaminase eine wirkliche Vitamin B₁-Avitaminose erzeugen. Wie oft ein neuer Befund, so stellt uns auch die Entdeckung des Vorkommens einer Thiaminase bei bestimmten Fischarten vor neue Fragestellungen. Was bedeutet das Auftreten dieses Fermentes bei diesen? Benötigen sie des Thiamins nicht?

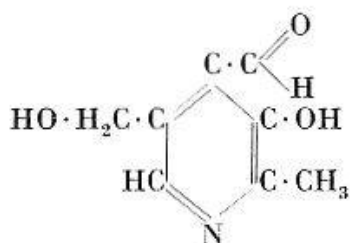
Zu den Vitaminen, bei denen in neuester Zeit neue Erkenntnis zu Tage gefördert wurde, gehört das *Vitamin B₆ = Pyridoxin*. Weil bei seinem Fehlen z. B. bei der Ratte Störungen von Seiten der Haut zur Beobachtung kamen, wurde es zunächst *Adermin* genannt. Da jedoch bei mangelnder Zufuhr mehrerer Vitamine gleiche oder doch ähnliche Erscheinungen von seiten der Haut auftreten, ist es besser, die erwähnte Bezeichnung auszumerzen. Von größtem ärztlichem Interesse ist, daß bei mangelhafter Zufuhr von Pyridoxin Störungen in der Blutbildung beobachtet sind: *hypochrome mikrocytäre Anämie, auffallend hoher Eisengehalt des Blutplasmas und auch mancher Gewebe*. Noch mehr interessiert uns das Auftreten schwerer Störungen von seiten des Nervensystems. Es zeigen sich u. a. *Ataxie, Krampferscheinungen, Degenerationen im peripheren Nervensystem*.

Überblickt man die mannigfachen Symptome bei mangelhafter Pyridoxinzufuhr, dann läßt sich keine bestimmte Wirkung dieses Vitamins erkennen. Erst seine Reindarstellung und die Aufklärung seines Aufbaus, die von seiner Synthese gefolgt war, gab der Forschung über die Pyridoxinwirkung neuen Auftrieb. Pyridoxin ist ein Pyridinderivat:

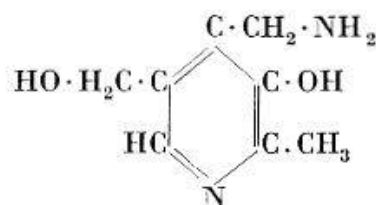


Pyridoxin = 2-Methyl-3-oxy-4,5-di-(oxymethyl)-pyridin

Zunächst beobachtete man, daß im Organismus bei Pyridoxinzufuhr eine bedeutend wirksamere Verbindung entsteht. Man sprach von einem *Pseudopyridoxin*. Jetzt haben wir Einblick in das Wesen dieser Verwandlung. Zunächst wurde festgestellt, daß Pyridoxin mit Phosphorsäure verestert wird. Ferner ergab sich das Auftreten der beiden folgenden Abkömmlinge des Pyridoxins:

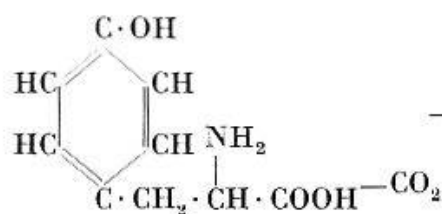


Pyridoxal =
2-Methyl-3-oxy-4-formyl-5-oxymethyl-pyridin

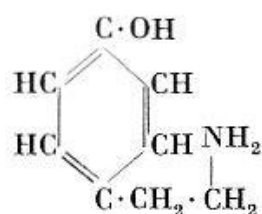


Pyridoxamin =
2-Methyl-3-oxy-4-aminomethyl-5-oxymethyl-pyridin

Das Pyridoxal geht durch Dehydrierung der primären Alkoholgruppe in 4-Stellung hervor. Beim Pyridoxamin ist in der gleichen Gruppe OH durch die Aminogruppe ersetzt. Nach der neuesten Beobachtung ist *Pyridoxalphosphorsäureester* Coferment in einem Fermentsystem mit besonderer Wirkung, und zwar handelt es sich um eine *Decarboxylase*. Dieser Befund wurde zunächst am *Tyrosin* erhoben. Es entstand aus ihm *Tyramin*:



Tyrosin = p-Oxy-phenyl-alanin

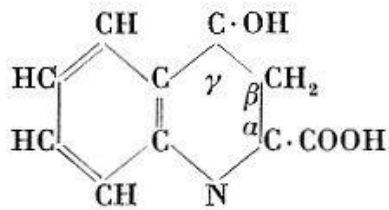


Tyramin = p-Oxy-phenyl-äthyl-amin

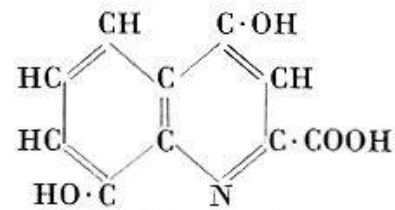
In der Folge zeigte es sich, daß auch andere Aminosäuren durch das Holoferment Pyridoxalphosphorsäureester-Eiweiß decarboxyliert, d. h. in die entsprechenden Amine verwandelt werden. Damit ist bewiesen, daß *das genannte Vitamin im Eiweißstoffwechsel eine bedeutsame, unentbehrliche Rolle spielt*. Nun wissen wir, daß Amine wichtige Funktionen erfüllen. Tyramin z. B. hat Einfluß auf den Blutdruck.

Es ist nun berichtet worden, daß Pyridoxamin- und Pyridoxalphosphorsäureester als Coferment in einem Fermentsystem wirksam seien, das an Transaminierungsvorgängen beteiligt ist. Doch ist diese Annahme bestritten.

Es existiert nun noch eine weitere bedeutsame Beobachtung. Bei Mangel an Pyridoxin ist bei mehreren Tierarten, z. B. Ratte, Hund, Schwein, das Auftreten grüngelbten Harns beobachtet worden. Als Ursache der Färbung ergab sich das Vorhandensein von *Xanthurensäure* im Harn. Sie steht in unmittelbarer Beziehung zum *Tryptophan*, aus dem bekanntlich *Kynurensäure* hervorgeht. Diese hat die Struktur einer γ -Oxy- α -chinolincarbonsäure:



Monooxychinolincarbonsäure



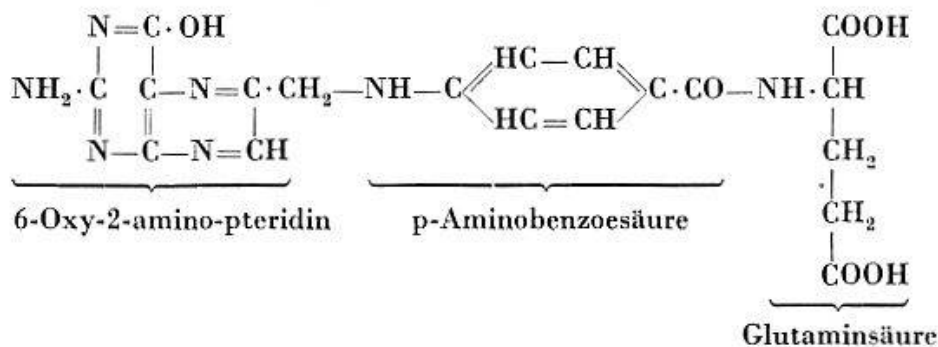
Dioxychinolincarbonsäure

Xanthurensäure ist eine *Dioxychinolincarbonsäure*. Es liegt somit eine Störung im Tryptophanabbau vor. Wenn wir bedenken, daß jedes einzelne Stoffwechselprodukt für sich spezifische Wirkungen im Organismus entfaltet, so wird verständlich, daß der Ausfall von solchen zu Störungen führen muß. Zufuhr von Pyridoxin bringt das Auftreten von Xanthurensäure zum Verschwinden.

Die starke Abhängigkeit des Umsatzes bestimmter Aminosäuren im Zellstoffwechsel von der Anwesenheit eines Pyridoxinabkömmlings läßt verständlich erscheinen, daß sich der Mangel an diesem besonders frühzeitig und schwer geltend macht, wenn der Eiweißgehalt der Nahrung hoch ist.

Die Feststellung, daß Pyridoxalphosphorsäure so tiefgehend in den Aminosäurestoffwechsel eingreift, läßt uns verständlich erscheinen, weshalb bei ihrem Ausfall so mannigfaltige Symptome in Erscheinung treten.

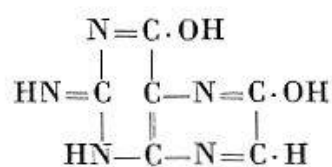
Wie schon eingangs erwähnt, ist es geglückt, Glieder der «*folic acid*»-Gruppe in ihrem Aufbau aufzuklären. Wir wollen diesen Erfolg vorwegnehmen. Es hat sich herausgestellt, daß dem aus der *Leber* gewonnenen *Lactobacillus casei*-Faktor die folgende Struktur zukommt:



Es liegt somit *N*-[4-(2-Amino-6-oxy-pteridyl)-methyl]-aminobenzoyl-glutaminsäure vor. Es ist vorgeschlagen, den genannten Faktor *Pteroyl-glutaminsäure* zu nennen. Es gibt nun mehrere, einander sehr nahe-stehende Verbindungen dieser Struktur. Sie unterscheiden sich durch die Anzahl der Glutaminsäuremoleküle. Die oben angegebene Struktur besitzt, wie oben erwähnt, der Leber-Lactobacillus casei-Faktor. Er ist identisch mit Vitamin B_c und M und der als Folsäure bezeichneten Verbindung. Hier müssen wir einfügen, daß Verbindungen aus verschie-

denem Material gewonnen worden sind, die zum Teil so auf das Wachstum bestimmter Mikroorganismen wirken, wie die Pteroylglutaminsäure, zum Teil versagen sie jedoch bei anderen Mikroorganismenarten. Es konnte dieses Verhalten aufgeklärt werden. Es läßt sich nämlich durch Einwirkung von Fermenten jenes Prinzip frei legen, das die Wirkung der Pteroylglutaminsäure aufweist. Man hat von *Conjugaten* und einer *Conjugase* gesprochen. Zellen, die das letztere Ferment aufweisen, verhalten sich bei Zufuhr des Conjugates so, als wäre das wirksame Prinzip direkt zur Verfügung gestellt worden. Fehlt jenes, dann unterbleibt die Wachstumswirkung auf bestimmte Bakterienarten. Es zeigte sich nun, daß das Vitamin *B_c-Conjugat* genannte Produkt *N-[4-(2-Amino-6-oxy-pteridyl)-methyl]-aminobenzoyl-heptaglutaminsäure* darstellt. Die Conjugase ist eine *Polypeptidase* und offensichtlich eine *Carboxypolypeptidase*. Es konnte ferner der durch fermentative Hydrolyse gewonnene Lactobacillus casei-Factor als *Pteroyl-triglutaminsäure* aufgeklärt werden. Noch nicht erkannt in seiner Struktur ist der *Hefe-Lactobacillus casei-Factor*. Er unterscheidet sich vom Leber-Lactobacillus casei-Faktor dadurch, daß er gegenüber dem Streptococcus lactis R in Hinsicht auf die Wachstumsförderung nur halb so wirksam ist wie gegenüber dem Lactobacillus casei.

Kurz erwähnt sei, daß vor der Entdeckung der Folsäure beobachtet war, daß eine *Xanthopterin* genannte Verbindung bei einer bei Fischen auftretenden Anämie wirksam ist. Sie ist auch in unserem Organismus vorhanden und erscheint im Urin. Sie wurde, bis ihre Identität mit Xanthopterin erkannt wurde, zunächst *Uropterin* genannt. Ihre Struktur läßt ohne weiteres erkennen, daß ein Pterylabkömmling vorliegt:



Alle an Tieren und schließlich auch am Menschen gemachten Beobachtungen beweisen, daß die Folsäuregruppe für die Blutbildung unentbehrlich ist. Mangel an ihr verursacht *makrocytäre Anämie*, *Granulocyto- und Thrombocytopenie*. Für die Entdeckung dieser Vitamingruppe waren Versuche über das Wachstum bestimmter Mikroorganismen – Lactobacillus casei usw. – und solche an Hühnchen, bei denen bei bestimmter Ernährung Anämie der oben genannten Art aufgetreten war, führend. Von besonderer Bedeutung wurde die Aufklärung der Ursache der genannten Anämieform, die in bestimmten Gegenden in Indien bei der Bevölkerung bei bestimmter Zusammensetzung der Nahrung auftrat. Als

man nämlich die gleiche Nahrung Affen gab, zeigten diese die gleichen Störungen in der Blutbildung wie jene. Folic acid beseitigt diese.

Therapeutisch ist mit bestem Erfolg die reine in Kristallform erhaltene und auch die synthetisch gewonnene Pteroyl-glutaminsäure bei der *Sprue* verwendet worden. Es wurde nicht nur das Zustandekommen eines normalen Blutbildes beobachtet, vielmehr verschwanden auch die Störungen von seiten des Magendarmkanals. Interessanterweise reagiert die im Gefolge von *Röntgenbestrahlungen auftretende Leukopenie* günstig auf Folsäurezufuhr. Es war naheliegend, zu prüfen, ob sich die *perniciöse Anämie* durch Pteroylglutaminsäure beeinflussen läßt. Zunächst zeigte es sich, daß Vitamin B_c-Conjugat das Blutbild bei dieser nicht beeinflußt. Pteroyl-glutaminsäure dagegen war erfolgreich. Es liegt das Versagen des ersteren Produktes daran, daß der an perniciöser Anämie Leidende nicht über Conjugase verfügt. Der normale Mensch besitzt dieses Ferment.

Es ist naheliegend, die Frage aufzuwerfen, in welcher Beziehung die Pteroyl-glutaminsäuregruppe zum *Antiperniciosastoff* steht. Bislang liegen noch keine entsprechenden Untersuchungen vor.

Bemerkt sei noch, daß unter normalen Ernährungsverhältnissen keine Gefahr einer unterwertigen Folsäurezufuhr vorliegt. Sie findet sich in der Nahrung in ausreichender Menge. Dazu kommt, daß Anteile der Darmflora sie bilden. Um im Tierversuch regelmäßige Ergebnisse bei absichtlich gedrosselter Folsäurezufuhr zu erreichen, wurde deren Wirkung durch Verabreichung von Sulfonamiden ausgeschaltet.

Es sind noch auf manchen anderen Gebieten der Vitaminforschung Erfolge erzielt worden. Es seien noch kurz die *Vitamine P und E* gestreift. Das erstere ist von *Szent-Györgyj* neben Vitamin C als notwendig für die Festigung der Wand der Blutkapillaren bezeichnet worden. Bis heute ist umstritten, ob ein wirkliches Vitamin vorliegt. Es ist eine Summe von Stoffen, die «Vitamin P»-Wirkung zeigt. Ihnen allen ist gemeinsam, daß sie *Antioxydantien* sind. Sie schützen leicht oxydable Stoffe vor der Oxydation, so auch das *Adrenalin*. Es ist die Meinung aufgetreten, daß dieses für die Festigung der Kapillarwände maßgebend sei. Die Wirkung der Vitamin P-Gruppe wird im Sinne eines Schutzes des genannten Hormons vor Zerstörung aufgefaßt. Auch «Vitamin P» dürfte u. a. beim Schutz leicht oxydabler Verbindungen vor Oxydation eine wesentliche Rolle spielen. Beim Vitamin E, dem *Tocopherol*, sei noch der folgenden wichtigen Beobachtung gedacht. Bekanntlich gehen bei der Ratte bei seinem Fehlen die Spermatozoen bildenden Zellen zugrunde. Zur großen Überraschung zeigte es sich, daß männliche Mäuse, die durch mehrere Generationen hindurch Vitamin E-frei ernährt wurden, fortpflanzungsfähig blieben. Dieser Befund zeigt besonders ein-

dringlich, daß man nicht bei einer Tierart festgestellte Erscheinungen ohne weiteres auf andere übertragen darf, und zwar auch dann nicht, wenn es sich um nahe verwandte Tiere handelt.

Neuerdings hat der Zoologe *Goetsch* über ein neues Vitamin (bzw. eine Gruppe von solchen) berichtet. Er nennt es *Vitamin T*. Er gewann das wirksame Produkt aus Termiten und anderen Insekten, aus niederen Pilzen, Hefearten usw. Über seine Zusammensetzung ist noch nichts bekannt. Das Vitamin T regt vom Wirbeltier abwärts bis zu niederen Hefen die Assimilation und Verwertung von Nahrungsstoffen unter Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs an. Es werden vorhandene Reserven schneller mobilisiert. Von Vitamin T beeinflusste Zellen wachsen und vermehren sich schneller als ohne seine Einwirkung. Der allgemeine Zustand der Organismen verbessert sich. Die Todesquote sinkt. Die Zahl der Nachkommen steigt. Selbst bei in gewissen Grenzen eingeschränkter Nahrungszufuhr nehmen das Körpergewicht und die Körpergröße zu. Besonders interessant ist, daß nicht nur bei jenen Organismen, die Riesenzucht aufweisen – Termiten, Ameisen usw. – nach Zufuhr von Vitamin T seine Ausbildung angeregt werden kann, vielmehr gelingt es auch bei solchen Organismen durch einen entsprechenden Entwicklungsstoß Gigantismus hervorzurufen, die sonst niemals einen solchen aufweisen. Wesentlich ist für den Erfolg das Vorhandensein von ausreichenden Eiweißmengen.

Diskussion:

E. Glanzmann (Bern): Das Vitamin B₆ (Benadon) hat eine auffallende Wirkung auf das Nervensystem, im Sinne einer allgemeinen Beruhigung und einer Lösung von Muskelspasmen z. B. bei Decerebrationsstarre, cerebraler Kinderlähmung usw. Besonders schön läßt sich die Wirkung an Handschriftproben bei Fällen von Chorea minor studieren. Gibt die chemische Konstitution und die fermentative Wirkung eine Erklärung für diese Beziehungen zum Nervensystem?

Nach unseren klinischen Beobachtungen wirkt das neueste Vitamin, die Folic acid, gegen alle Erscheinungen der einheimischen Sprue bzw. der Coeliakie der Kinder sowohl gegen die Wachstumsstörung, die Zungenveränderungen, die Coeliakiestühle und, was besonders interessant ist, auch gegen die neurologischen Folgezustände (Patellarreflexverluste und Gangstörungen), sowie gegen die Anämie. Man könnte die Folic acid direkt als Antisprue- bzw. Anticoeliakie-Vitamin bezeichnen.

P. Karrer (Zürich): Es ist vor kurzem gelungen, das reine Pyridoxal-phosphat, welches den Phosphorsäurerest in der phenolischen Hydroxylgruppe des Pyridoxals enthält, in Form des Acetalderivates in vollkommen reinem und kristallisiertem Zustand herzustellen und nachzuweisen, daß dieser Phosphorsäureester des Pyridoxals das Coferment der Aminosäuren-decarboxylasen ist. Die Decarboxylasen, welche Tyrosin, Arginin, Lysin und Glutaminsäure decarboxylieren, enthalten alle dasselbe Coferment und ihre Substratspezifität beruht daher allein auf der Verschiedenheit ihrer Aporfermente.

Über die chemische Natur des Cofermentes der Transaminasen besteht noch keine Gewißheit. Neuere Arbeiten, z. B. von *Braunstein* und eigene Erfahrungen, lassen es wenig wahrscheinlich erscheinen, daß das Coferment der Transaminasen mit Pyridoxal-phosphat identisch ist.

Abderhalden (Antwort an *Glanzmann*): Es ist aus Tierversuchen bekannt, daß beim

Fehlen von Pyridoxin Erscheinungen von seiten des Nervensystems auftreten. Die so heterogenen Symptome des Pyridoxinmangels, die scheinbar in gar keinen Beziehungen zueinander stehen: Hauterscheinungen, hypochrome mikrocytäre Anämie, Störungen im Gebiete des Nervensystems werden vom Gesichtspunkt der Störung des Aminosäurestoffwechsels verständlich. So könnte z. B. die Colamin- und über diese die Cholinbildung gestört sein und damit diejenige des Aufbaus von Kephalingen und Lecithinen.

Abderhalden (Antwort an *Karrer*): Ich verdanke Herrn Prof. *Karrer* die Kenntnis des Zweifels an der wiederholt beschriebenen Transaminasewirkung des Pyridoxins. Da es sich um eine mündliche Mitteilung handelte, hielt ich mich nicht für befugt, sie mitzuteilen. Neuerdings wird behauptet, daß Pyridoxal- und Pyridoxaminphosphorsäureester je einem Holoferment angehören sollen, die gemeinsam an der Transaminierung beteiligt sind.

Zusammenfassung

Die Entdeckung eines Fermentes, genannt *Thiaminase* – das Thiamin in den Pyrimidin- und Thiazolanteil spaltet, bei gewissen Fischarten (karpfenartige Süßwasserfische, Meeresfische: Makrele, atlantische Forelle) gestattet die Erzeugung einer wahren *Vitamin B₁-Avitaminose*. – *Vitamin B₆ = Pyridoxin* wirkt in Gestalt des Abkömmlings *Pyridoxal*, verestert mit Phosphorsäure –, als Coferment von *Decarboxylasen*, die aus Aminosäuren unter Kohlensäureabspaltung das entsprechende Amin liefern. Bei mehreren Tieren ist festgestellt, daß bei mangelhafter Pyridoxinzufuhr im Harn *Xanthurensäure = Dioxychinolin-carbonsäure* auftritt. Sie stammt vom Tryptophan ab. Es ist somit Pyridoxin für den normalen Ablauf des Aminosäurestoffwechsels unentbehrlich. – Die «*folic acid*»-Gruppe ist aus verschiedenen Quellen, darunter auch aus der Leber, nicht nur in Kristallform gewonnen, sondern auch in der Zusammensetzung aufgeklärt worden. Auch die Synthese war erfolgreich. Als Vitamine besonderer Art aufgefaßte – so *Lactobacillus casei*-Faktor, *Vitamin B₁₂*, *Vitamin M*, Hühnchen-Antianämie-Faktor – erwiesen sich als zur Folsäuregruppe gehörend bzw. als mit der «*folic acid*» identisch. Als Bausteine der der Folsäuregruppe angehörenden Vitamine wurden erkannt: *6-Oxy-2-aminopteridin*, *p-Aminobenzoessäure* und *Glutaminsäure*. Die aus verschiedener Quelle stammenden Anteile dieser Vitamingruppe unterscheiden sich durch die Anzahl der säureamidartig untereinander verknüpften Glutaminsäuremoleküle. Wichtig ist, daß das wirksame Prinzip nicht in allen Fällen zur Stelle ist, vielmehr muß es aus manchen Produkten erst unter Fermenteinwirkung in Freiheit gesetzt werden. Man spricht von *Conjugaten* und von *Conjugase*. Die letztere ist eine *Carboxypolypeptidase*. Sie spaltet Glutaminsäuremoleküle ab. Manche Zellarten besitzen *Conjugase*, andere nicht. Bei den ersteren sind *Conjugate* wirksam, bei den letzteren nicht. Die Folsäure beeinflußt das Wachstum bestimmter Mikroorganismenarten. Besonders wichtig ist die Beeinflussung der Blutbildung. Bei Mangel an ihr kommt

es zu einer *makrocytären hyperchromen Anämie*, zu *Granulo- und Thrombocytopenie*. Erprobt ist beim Menschen der günstige Einfluß auf die *Sprue* und die bei *Röntgenbestrahlung auftretende Leukopenie*. Bei der *perniciösen Anämie* sind auch Erfolge erzielt, wenn die reine Folsäure – auch *Pteroyl-glutaminsäure* genannt – zur Anwendung kommt. Bei der genannten Störung fehlt die sonst beim Menschen vorhandene Conjugase, weshalb die gebundene Folsäure bei dieser unwirksam ist. – «*Vitamin P*», das erforderlich sein soll, um die Widerstandsfähigkeit der Capillarwand zu steigern, wird neuerdings als ein *Antioxydans* aufgefaßt. Alle Verbindungen, die die Wirkung des «*Vitamins P*» aufweisen, schützen Adrenalin vor Oxydation. Es wird angenommen, daß dieses Hormon es ist, das die Capillarwände im Sinne einer Festigung beeinflusst. – Auch *Vitamin E* ist antioxydierend wirksam. Sein Fehlen führt bei der männlichen Maus nicht zur Unfruchtbarkeit. Ein neues Vitamin, genannt *T*, erhöht die Assimilation von Nahrungsstoffen. Die Lebensfähigkeit wird gesteigert. Bei bestimmten Organismen, und zwar auch bei solchen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen niemals Riesenwuchs aufweisen, wird ein solcher angeregt.

Résumé

On a découvert un ferment nommé *Thiaminase* qui scinde la thiamine en ses fractions pyrimidine et thiazol. Elle existe chez certaines variétés de poissons – poissons d'eau douce du type de la carpe, de mer: maquereau, truite de l'atlantique – et permet de provoquer une *avitaminose B₁* vraie. La *vitamine B₆* (*pyridoxine*) agit sous forme du dérivé *pyridoxal*, estérifié par l'acide phosphorique, comme coferment d'une *décarboxylase* qui donne l'amine correspondante provenant d'acides aminés avec élimination d'acide carbonique. On a pu constater chez de nombreux animaux que si l'apport de pyridoxine est insuffisant, il y a formation dans l'urine d'*acide xanthurénique* = *acide dioxyquinoléine carbonique*. Il provient du tryptophane. C'est pourquoi la pyridoxine est indispensable au processus normal du métabolisme des acides aminés. Le groupe «*acide folique*» provient de diverses sources, entre autres du foie; il a été obtenu non seulement sous forme cristallisée, mais sa composition a été aussi élucidée et on a réussi à en faire la synthèse. On considère comme vitamines d'un type spécial le facteur *lactobacillus casei*, la *vitamine B_c*, la *vitamine M*, le facteur antianémique des poules, qui se sont révélées comme appartenant au groupe de l'*acide folique*, c'est-à-dire identiques à l'*«acide folique»*. La *6-oxy-2-aminoptéridine*, l'*acide p-aminobenzoïque* et l'*acide glutamique* sont considérés comme les éléments constitutifs des vitamines du groupe de l'*acide folique*. Les fractions de ce groupe de vita-

mines provenant de différentes sources se distinguent par le nombre de molécules d'acide glutamique du type amide-acide qui sont liées les unes aux autres. Il est essentiel de savoir que le principe actif n'est pas présent dans tous les cas, mais qu'il doit d'abord être mis en liberté à partir de certains produits sous l'action de ferments. On parle de «*conjugats*» et de «*conjugase*». Cette dernière est une *polypeptidase carboxylique*. Elle scinde des molécules d'acide glutamique. Certaines variétés de cellules possèdent des conjugases, d'autres n'en possèdent pas. Dans les premières, les conjugats sont actifs, dans les dernières, ils ne le sont pas. L'acide folique agit sur la croissance de certaines variétés de microorganismes. Son influence sur la formation sanguine a une importance particulière. Une carence en acide folique provoque l'*anémie hyperchrome macrocytaire*, la *granulo-* et la *thrombocytopenie*. Elle a une influence favorable dans la *sprue*, chez l'homme, et dans la *leucopénie consécutive à la radiothérapie*. Des succès ont été aussi enregistrés dans l'*anémie pernicieuse* si l'on utilise l'acide folique pur, acide pteroylglutamique. Dans cette affection, il manque la conjugase qui existe normalement chez l'homme; c'est pourquoi l'acide folique combiné reste inactif. La *vitamine P* qu'on croit nécessaire pour augmenter la résistance des parois capillaires a été considérée récemment comme un anti-oxydant. Tous les corps chimiques qui ont l'action de la vitamine P protègent l'adrénaline de l'oxydation. On admet que cette hormone est celle qui augmente la résistance des parois capillaires. La *vitamine E* a aussi un pouvoir anti-oxydant. Sa carence ne provoque pas la stérilité de la souris mâle. Une nouvelle vitamine, la *vitamine T* augmente l'assimilation de substances nutritives et renforce la capacité vitale. Dans certains organismes et, en effet, chez ceux aussi qui, dans des conditions normales, n'auraient jamais présenté de gigantisme, cette vitamine le provoque.

Riassunto

Si è scoperto la *tiaminasi*, fermento esistente in certe specie di pesci – pesci di acqua dolce analoghi ai carpioni e pesci del mare: sgombro, trota atlantica – il quale scinde la tiamina nei suoi componenti pirimidina e tiazolo, e può provocare una vera avitaminosi B₁. – La *vitamina B₆* (= *piridossina*) agisce, sotto forma dell'estere fosforico del suo derivato, il *piridossal*, come cofermento di una decarbossilasi. Quest'ultima scinde un aminoacido nell'amina corrispondente con eliminazione di acido carbonico. Si è determinato in parecchi animali, che una carenza da piridossina provoca l'apparizione nell'orina di *acido xanturenico* (= *acido diossichinolincarbonico*) proveniente dal triptofano. La piridossina è dunque indispensabile ad un metabolismo normale degli aminoacidi. – Il gruppo

dell'acido folico è stato non soltanto isolato allo stato cristallizzato da diverse fonti, tra le quali il fegato, ma è stato anche precisata la sua struttura. È riuscita anche la sua sintesi. Vitamine di un genere speciale, come il fattore *Lactobacillus casei*, la vitamina B₁₂, la vitamina M, il fattore antianemico dei polli, si sono dimostrate appartenere al gruppo dell'acido folico, o si sono rivelate identiche ad esso. La 6-ossi-2-aminopteridina, l'acido p-aminobenzoico e l'acido glutammico si sono mostrati come componenti fondamentali delle vitamine appartenenti al gruppo dell'acido folico. I componenti di questo gruppo di vitamine provenienti da diversi origini, si distinguono per il numero di molecole dell'acido glutammico a carattere amido-acido, legate tra di loro. È importante notare che il principio attivo non è presente in tutti i casi, ma che spesso deve essere liberato in certe sostanze da un'azione fermentativa. Si parla di «coniugati» e «coniugasi». Quest'ultima è una carbossipolipeptidasi. Essa degrada la molecola di acido glutammico. Certe specie di cellule hanno «coniugasi», altre non ne hanno. Mentre nelle prime i «coniugati» sono attivi, essi non lo sono nelle ultime. L'acido folico agisce sulla crescita di determinate specie di microorganismi, e la sua azione sull'ematopoiesi è particolarmente importante. In caso di mancanza di esso si osservano *anemie ipercrome macrocitarie, granulo- e trombocitopenie*. La sua efficienza è stata provata nell'uomo nella sprue e nella leucopenia consecutiva a irradiazione con raggi X. Successi sono stati ottenuti anche nell'*anemia perniziosa* quando si adopera l'acido folico puro o acido pteroilglutammico. Questi disturbi sono caratterizzati dalla mancanza di «coniugasi», la quale si trova in generale nell'uomo, perciò l'acido folico combinato è inattivo in questo caso. La *vitamina P*, la quale sembra essere indispensabile per elevare la capacità di resistenza delle pareti vascolari, è considerata da poco come un fattore antiossidante. Tutti i corpi che hanno l'effetto della vitamina P, proteggono l'adrenalina dall'ossidazione. Si ammette che questo ormone agisce sulle parete capillari dando loro una resistenza più grande. Anche la vitamina E agisce come un antiossidante. La sua mancanza non conduce alla sterilità dei topi maschi. – Una vitamina nuova, designata come *vitamina T*, aumenta l'assimilazione degli alimenti. La resistenza organica è aumentata. In certi organismi, ed anche in quelli che non hanno mai dimostrato in condizioni normali di tendenza al gigantismo, quest'ultimo è stimolato.

Summary

The discovery of an enzyme called *thiaminase* which splits thiamine into pyrimidine and thiazol, permits the production of a *true vitamin B₁ avitaminosis*. This enzyme was found in species of fish such as carp-like

fresh-water fish, mackerel and atlantic trout. *Vitamin B₆* (*Pyridoxine*) in the form of its derivative – *pyridoxal* – obtained by esterification with phosphoric acid, is a co-enzyme of a decarboxylase which yields the corresponding amine from amino acids by the cleavage of carbonic acid. A deficient intake or absorption of pyridoxine leads to the occurrence of *xanthurenic (dioxychinolincarboic) acid* in the urine of certain animals. This acid is derived from tryptophane. Thus, pyridoxine is indispensable for the normal metabolism of amino acids. The “*folic acid*” group has been isolated in crystalline form from several different sources, e.g. liver. Its composition was easily elucidated and its synthesis successful. The following vitamins proved to belong, to the folic acid group or to be identical with folic acid: lactobacillus-casei factor, vitamin B_c, vitamin M, and a chick-antianemic factor. The following substances are also found in the vitamins belonging to the folic acid group:

6-oxy-2-aminopteridine, p-aminobenzoic acid and glutamic acid. The components of this vitamin group are derived from different sources and differ by the number of glutamic acid molecules they contain. These molecules are combined with one another in the form of acid amides. It is important to know that the effective principle is not always present as such, but must first be liberated from certain substances by the action of enzymes. These are called *conjugates* and *conjugase* the latter being a *carboxypolypeptidase* which splits off the molecules of glutamic acid. There are cell species with and without conjugase. The conjugates have influence upon the former cells, but not upon the latter. Folic acid influences the growth of certain microorganisms and is of special importance for its influence upon blood formation. In folic acid deficiency a *macrocytic hyperchromatic anaemia*, a *granulopenia* and *thrombocytopenia* occur. A favourable influence upon human sprue and *leucopenia due to X-rays* has been proved. The treatment of pernicious anemia is also successful if pure folic acid – also called pteroylgluaminic acid – is used. In this disease no conjugase is present, that is the reason why the bound folic acid has no effect whatsoever upon the conjugase. *Vitamin P*, required to enhance the resistance of the capillary wall, is now considered to be an anti-oxidizing agent. All compounds containing vitamin P protect adrenaline from oxidation. It is assumed that the stability of capillary walls is due to the action of this vitamin. *Vitamin E* is also an anti-oxidizing agent. Its deficiency does not lead to sterility in the male mouse. A new vitamin, called *T*, promotes the assimilation of food-stuffs and increases vitality. In certain organisms giantism is induced, even in those which never exhibit overgrowth under normal conditions.