

La question des gradients de métabolisme est plus délicate à trancher: si le cas de *Tubularia* est, somme toute, favorable à la théorie de CHILD, la démonstration de l'existence de gradients métaboliques chez les autres espèces aptes à la régénération demeure imparfaite. Il en va de même chez l'embryon: des variations graduelles de la consommation d'oxygène dans les différents territoires de la gastrula existent certainement chez les Batraciens, mais elles sont dues au fait que la répartition du cytoplasme et du vitellus se fait, grossièrement, en gradients: le vitellus est, en effet, inerte au point de vue des échanges respiratoires. Notons d'ailleurs que ces gradients de métabolisme, chez la gastrula de Batraciens, ne sont pas de nature purement quantitative, comme le veut la théorie de CHILD: la moitié dorsale de la gastrula se distingue de la partie ventrale par l'apparition beaucoup plus précoce d'un métabolisme à prépondérance glucidique, comme l'ont montré NEEDHAM et ses collaborateurs et nous-même. Dans les œufs pauvres en vitellus (oursin) et dans le blastoderme isolé de l'œuf de poule, on n'a pu déceler de gradients dans l'intensité de la consommation d'oxygène.

Un métabolisme protéique intense, accompagné d'une accumulation d'acide ribonucléique, caractérise la morphogénèse du régénérat et celle de l'embryon. La richesse en ribonucléoprotéides se comprend aisément; du fait que ces substances jouent, selon toute apparence, un rôle important dans la synthèse des protéines (J. BRACHET, CASPERSSON). On conçoit sans peine que l'organogénèse et la différenciation soient la conséquence de l'élaboration de protéines spécifiques, premier stade de la chimiodifférenciation; on s'explique bien aussi que lorsque les protéines se sont synthétisées et que la différenciation est réalisée, la teneur en ribonucléoprotéides diminue. Le comportement de ces substances au cours de la régénération et du développement embryonnaire est donc parfaitement logique.

Il est à noter, à ce propos, qu'on ne peut déceler de gradient dans la répartition des ribonucléoprotéides dans la planaire intacte; une telle constatation est défavorable à la thèse de CHILD et il semble donc qu'il n'existe pas de gradient continu dans la synthèse des protéines le long d'un organisme aussi complexe qu'une planaire.

Il ne faut pas oublier que le phénomène même de la régénération entraîne des changements chimiques dans la région sectionnée: il se forme un blastème riche en ribonucléoprotéides et à respiration élevée. Ces deux propriétés du blastème sont probablement étroitement liées, car on sait maintenant que l'acide ribonucléique et certains enzymes respiratoires importants sont fixés sur de mêmes granules (STERN, BRACHET et JEENER, CHANTRENNE). Il existe d'ailleurs un parallélisme parfait entre la teneur en ribonucléoprotéides et la consommation d'oxygène des diverses régions de la gastrula de Batraciens, comme nous l'avons montré. Il se produit donc, lors de la régénération, une synthèse ou une accumulation de granules ribonucléoprotéiques à métabolisme intense; cette synthèse a lieu dans le blastème et est une conséquence de la section. On peut se demander dès lors si la théorie de CHILD n'est pas trop «préformationniste» et s'il ne faut pas tenir compte plus largement de «facteurs épigénétiques» déclenchés par l'opération. Il serait intéressant, afin d'éprouver une telle hypothèse, d'étudier la teneur en acide ribonucléique et le métabolisme de blastèmes de régénération provoqués à différents niveaux d'un organisme.

Summary

A survey of the biochemistry of regenerating animals has been made: after a critical discussion of CHILD's metabolic gradients theory, the relative importance of respiration rate, carbohydrates, proteins and nucleic acids metabolism are stressed. The similarities between biochemical processes in the embryo and the regenerating organism are pointed out.

Die biologische Bedeutung der Vitamine

Von M. GUGGENHEIM, Basel¹

Geleitet von der durch LAVOISIER erbrachten Aufklärung der Verbrennungs- und Atmungsvorgänge, hat die im 19. Jahrhundert mächtig aufblühende chemische und biochemische Forschung auch in die stofflichen und energetischen Bedürfnisse der Pflanzen- und Tierwelt tieferen Einblick gewonnen. Sie gelangte dabei zu der Erkenntnis, daß die grünen Pflanzen ihre Körpersubstanz aus der Kohlensäure der Luft mit Hilfe

der Sonnenenergie und der aus dem Boden oder dem Wasser aufgesogenen anorganischen Nährstoffe (Wasser, Mineralsalze, Ammoniak oder Nitrate) aufzubauen vermögen, während Menschen und Tiere für ihre Entwicklung und Erhaltung außer den anorganischen Nährstoffen auch organische benötigen, die sie mit der pflanzlichen und tierischen Nahrung einnehmen. Von diesen ihrer chemischen Natur nach recht mannigfaltigen organischen Nährstoffen galten seit LIEBIGS grundlegenden Forschungen die Kohlehydrate, Fette

¹ Wissenschaftliche Abteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel.

und Proteine als lebenswichtig und ausreichend, um zusammen mit den Mineralsalzen den physiologischen Anforderungen von Menschen und Tieren zu genügen. Alle übrigen für den Aufbau der Gewebe, die spezifischen Organfunktionen und energetischen Leistungen erforderlichen Substanzen sollten daraus im Organismus durch biochemische Umwandlungen entstehen. Diese Annahme war unzutreffend. Sie ließ die *Vitamine* außer acht, das heißt vereinzelte organische Substanzen, die zwar mengenmäßig wenig ins Gewicht fallen, denen aber doch für die Ernährung und die mit ihr zwangsläufig verknüpften intrazellulären Stoffwechselvorgänge und Gewebs- und Organfunktionen eine vitale Bedeutung zukommt.

Die Vitamine als Nährstoffe

Schon 1880 hatte BUNGE mit LUNIN¹ und später mit SOCIN² darauf hingewiesen, daß Ratten und Hunde, welche ausreichende Mengen Kohlehydrate, Fette, Eiweiß und Mineralsalze erhielten, krank wurden und zugrunde gingen. Die Tiere blieben jedoch am Leben, wenn diese Nahrung durch geringe Mengen unbekannter Zusatzstoffe aus Eiern und Milch ergänzt wurde. Zu ähnlichen tierexperimentellen Ergebnissen gelangten auch andere Forscher^{3,4}.

Gegenüber der herrschenden Auffassung kamen aber diese unbekannten Nährstoffe erst im Anschluß an die systematische Erforschung der *Beriberi* und ihrer Ursachen zur Geltung. Die Untersuchungen EIJKMAN⁵ führten zur Erkenntnis, daß diese Krankheit, deren Auftreten hauptsächlich in Ostasien beobachtet wurde, nicht auf einer ungenügenden Zufuhr von Kohlehydraten, Eiweiß oder Fetten beruht, sondern auf dem Fehlen eines unbekannten organischen Nährstoffs in der einseitigen, vorzugsweise aus geschältem Reis bestehenden Nahrung. Es lag nahe, auch andere längst bekannte spezifische Mangelkrankheiten des Menschen, wie *Scorbut*, *Pellagra* und *Rachitis*, ebenfalls auf eineitige Ernährung und auf die Abwesenheit unbekannter organischer Nährstoffe zurückzuführen.

Auf die Unentbehrlichkeit solcher unbekannter organischer Nährstoffe wies besonders nachdrücklich HOPKINS⁶ 1906 mit folgenden Worten hin:

«No animal can live upon a mixture of pure protein, fat and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied, the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissues or other animals, and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates and fats.»

¹ N. LUNIN, Z. physiol. Chem. 5, 31 (1881).

² C. A. SOCIN, Z. physiol. Chem. 15, 101 (1891).

³ FALTA und NOEGGERATH, Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. und Path. 7, 315 (1905).

⁴ KNAPP, Z. exp. Path. u. Ther. 5, 147 (1908).

⁵ EIJKMAN, Geneesk. Tschir. Ned. Ind. 30, 295 (1890); Virchows Arch. 148, 523 (1897).

⁶ HOPKINS, Analyst 31, 385 (1906).

⁴ Exper.

HOPKINS bezeichnete diese unbekannten organischen Nährstoffe als «accessory food factors», doch fand der von FUNK¹ 1911 eingeführte Name «Vitamine» allgemeine Verwendung, obschon er in chemischer Hinsicht unzutreffend ist, da von sämtlichen allgemein anerkannten Vitaminen (vgl. nachstehende Übersicht) nur dem Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin) und dem Vitamin B₆ (Pyridoxin, Adermin) die Eigenschaften eines Amins zukommen.

Wasserlösliche Vitamine:

Vitamin B₁ (Aneurin, Thiamin)
Vitamin B₂ (Lactoflavin, Riboflavin)
Vitamin B₆ (Pyridoxin, Adermin)
Vitamin C (Ascorbinsäure)
Vitamin H (Biotin)
Nicotylamid bzw. Nicotinsäure (Niacin)
Pantothenäure
Folsäure (folic acid)

Fettlösliche Vitamine:

Vitamin A (Axerophthol)
Vitamin D (Calciferol)
Vitamin E (Tocopherol)
Vitamin K (Phyllochinon)

Zu den fettlöslichen Vitaminen werden bisweilen auch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure und Linolensäure) gezählt und als Vitamin F bezeichnet. Linolsäure und Linolensäure sind reichlich vorhandene Bausteine pflanzlicher und tierischer Fette. Da aber zu den Vitaminen nur solche lebenswichtige organische Nährstoffe des Tieres gehören, welche in geringer Menge neben den energieliefernden und strukturbildenden Kohlehydraten, Fetten und Proteinen vorkommen, können Linolsäure und Linolensäure nicht zu den Vitaminen gerechnet werden (vgl. Seite 54). Unentschieden ist die Vitaminnatur des *Inosits* und gewisser Flavanonglykoside (Citrin), welche die Bezeichnung Vitamin P erhalten haben.

Die Vitamine wurden aus pflanzlichen und tierischen Nahrungsstoffen, vorzugsweise aus Hefe, Leberextrakten, Getreidekeimen und Kleie in reinem Zustand isoliert und nach Aufklärung ihrer chemischen Konstitution auch synthetisch dargestellt. Es handelt sich um niedrigmolekulare, wasser- oder fettlösliche Verbindungen von chemisch recht verschiedenartiger Konstitution. Bei allen Vitaminen gibt sich die lebenswichtige Bedeutung für Tiere und Menschen dadurch zu erkennen, daß Gewichtsverluste und mehr oder weniger spezifische Krankheitssymptome auftreten, wenn sie in der verfütterten Nahrung fehlen, und daß diese schließlich zum Tode führenden Mängelscheinungen ausbleiben oder beseitigt werden, wenn sie der vitaminfreien Nahrung zugesetzt werden.

Obschon sich die einzelnen Vitamine im gesamten Organismus betätigen, gibt es gewisse Gewebe und Organe, welche in erster Linie von dem Fehlen eines bestimmten Vitamins betroffen werden und mit Mängelscheinungen reagieren, die für das betreffende Vitamin bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend

¹ C. FUNK, J. State Med. 20, 341 (1912).

sind. Der Vitamin-A-Mangel äußert sich häufig in einer Ver trocknung und Mißbildung der Hornhaut und Binde haut des Auges (*Xerophthalmie*) und in der Nacht blindheit (*Hemeralopie*), die ungenügende Versorgung mit Vitamin B₁ in den Nervenschädigungen der Beriberi krankheit (*Polyneuritis*), der Mangel an Nicotinsäure amid in den Haut- und Schleimhautveränderungen der Pellagra, der Vitamin-C-Mangel in Schleim hautblutungen und Zahn- und Knochenveränderungen des Skorbut s, der Mangel an Vitamin D in Entkalkung der Knochen (*Rachitis*), die Abwesenheit von Vitamin E in einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, in Früh geburten (Abort) und in neuromuskulären Schädigungen, das Fehlen von Vitamin K in einer Verzögerung der Blutgerinnung, das Fehlen der Pantothen säure in einem Grauwerden der Haare (*Achromotrichie*) oder in Haarschwund (*Alopecie*). Da aber die erwähnten Merkmale nicht immer eindeutig sind und auch weitgehend von der Tierspezies abhängen, und da das Fehlen der betreffenden Vitamine auch noch andere, weniger augenfällige, aber oft noch tiefergreifende Schädigungen herbeiführt, ist es abwegig, in diesen mehr zufällig hervortretenden Symptomen das einzige Kennzeichen für die spezifische Wirksamkeit der Vitamine zu erblicken. Bezeichnungen wie:

Antixerophthalmivitamin	für Vitamin A
Antiberiberivitamin	für Vitamin B ₁
Antipellagravitamin oder PP-Faktor (das heißt «Pellagra-Präventiv-Faktor»)	für Nicotinsäure amid
Antiscorbutvitamin	für Vitamin C
Antirachitisvitamin	für Vitamin D
Fertilitäts- oder Antisterilitäts-vitamin	für Vitamin E und
Koagulationsvitamin	für Vitamin K

sind daher höchstens vom didaktischen Gesichtspunkte aus gerechtfertigt.

Ganz abzulehnen sind Namen wie:

Antiinfektionsvitamin	für Vitamin A
Wachstumsvitamin	für Vitamin B ₂
Antigrauhaar-(Achromotrichie-)faktor	für Pantothen säure
Hautvitamin	für Vitamin B ₆ und Vitamin H,

denn der Verlauf einer Infektion ist nicht allein abhängig vom Vitamin A, Wachstum und Gewichtszunahme nicht nur vom Vitamin B₂, die Färbung und das Wachstum der Haare nicht nur von der Pantothen säure, der Zustand der Haut nicht nur von den Vitaminen B₆ und H, sondern daneben auch von einer ausreichenden Versorgung mit den übrigen Vitaminen und den anderen lebenswichtigen Nahrungsstoffen (Eiweiß, Kohlehydrate, Fette und Mineralsalze).

Beim Studium der Vitaminmangelerscheinungen hat sich ferner gezeigt, daß sich das Fehlen ein und des selben Vitamins an *verschiedenen* Geweben und Organen durch Mangelerscheinungen kundgeben kann. Zum Beispiel kann sich das Fehlen von Vitamin B₁

in Schädigungen der Haut, in schmerzhaften Entzündungen des Nervengewebes, der Beeinträchtigung der Darmtätigkeit oder in einer Störung des Blutkreislaufs bemerkbar machen. Die gleichen Gewebe und Organe erfahren aber unter Umständen auch ganz ähnliche krankhafte Veränderungen durch das Fehlen von Nicotinsäure amid oder von Vitamin B₂, so daß man aus den Mangelerscheinungen nicht leicht schließen kann, ob Vitamin B₁, Nicotinsäure amid oder Vitamin B₂ fehlt. Die Krankengeschichte, das allgemeine Krankheitsbild, quantitative Vitaminbestimmungen und vor allem der Heilversuch werden dann die Entscheidung bringen, denn nur dasjenige Vitamin, welches in dem betreffenden Fall fehlt, kann die Schädigung beheben. Es ist daher richtig, bei der Benennung der Vitamine die Beziehung auf Mangelerscheinungen zu unterlassen und dafür die in der Übersicht Seite 49 angegebenen Buchstabenbezeichnungen oder offiziell anerkannten Namen zu wählen.

Ernährungsphysiologisch sind die Vitamine vor den energieliefernden und strukturbildenden organischen Nährstoffen dadurch gekennzeichnet, daß der menschliche und der tierische Organismus davon nur sehr kleine Mengen benötigen. Die chlorophyllführenden grünen Pflanzen vermögen die Vitamine, wie alle übrigen organischen Nährstoffe, synthetisch aufzubauen. Während der Keimung reicht jedoch das Synthesevermögen nicht aus, weshalb der Embryo im Samen zum voraus mit den für sein Wachstum wichtigen Vitaminen versorgt wird. Inwieweit der geringe Vitamingehalt des Humus das Gedeihen der grünen Pflanze zu begünstigen vermag, ist nicht entschieden.

Auch für die Mikroorganismen sind einzelne Vitamine unentbehrliche Nährstoffe. Von den für die Züchtung von Hefekulturen auf synthetischen Nährböden erforderlichen Wuchsstoffen, die WILDIERS¹ als Biosfaktoren bezeichnete, erwies sich Bios II identisch mit dem Vitamin H (Biotin) und Bios I mit Mesoinositol, einer Substanz, welche nach verschiedenen Untersuchungen auch für Tiere als lebenswichtiger Nährstoff, als Vitamin, zu gelten hat. Auch die andern Vitamine des sogenannten Vitamin-B-Komplexes haben sich für zahlreiche Mikroorganismen als wirksame und zum Teil als lebenswichtige Wuchsstoffe erwiesen. Ein vitaminartiger Wuchsstoff gewisser Bakterien, der aber bei Warmblütern fehlt, ist die *p*-Aminobenzoësäure (vgl. Seite 54/55).

Man kann sich fragen, inwieweit der Vitaminbedarf von Menschen, Tieren und Mikroorganismen mit den Umweltsbedingungen zusammenhängt, die bei ihrer phylogenetischen und individuellen Entwicklung vorwalteten. Ein Lebewesen, ob Mensch, Tier oder Pflanze, kann nur in einer Umgebung zur Entwicklung gelangen, die ihm die zur Aufrechterhaltung seiner Existenz und seiner Funktionsfähigkeit notwendigen stoff-

¹ WILDIERS, Cellule 18, 313 (1901).

lichen Voraussetzungen, das heißt seine unentbehrlichen Nährstoffe, bietet. Die Tatsache, daß die Vitamine für Menschen und Tiere lebenswichtige Nährstoffe sind, beweist somit, daß diese Stoffe, so wenig sie auch in quantitativer Hinsicht in Erscheinung treten, als integrierende Bestandteile in den Bauplan und in die Lebensfunktionen der Menschen und Tiere eingegliedert sind. Diese Einordnung untersteht aber keinem einheitlichen starren Zwang, sondern, wie alles lebendige Geschehen, einer den vielfältigen Lebensbedingungen angepaßten Variationsmöglichkeit. Sie gelangt zum Beispiel dadurch zum Ausdruck, daß einzelne Tierspezies das eine oder andere lebenswichtige Vitamin aus den Bestandteilen der energieliefernden und strukturbildenden Nährstoffe (Kohlehydrate, Fette, Eiweiß) zu bilden vermögen, so daß dieses Vitamin nicht mehr mit der Nahrung zugeführt werden muß.

So können viele Tiere, vor allem die fleischfressenden, einer Zufuhr von Ascorbinsäure (Vitamin C) entbehren, nicht etwa weil dieser Stoff für sie bedeutungslos ist, sondern weil sie imstande sind, ihn im intermediären Stoffwechsel aus den Spaltstücken der Kohlehydrate selber aufzubauen. Beim Menschen, Affen und Meerschweinchen, denen das Vitamin C mit der Nahrung zugeführt werden muß, hat sich offenbar unter dem Einfluß einer vitamin-C-haltigen vegetabilischen Kost oder gemischten Nahrung der Stoffwechsel so eingestellt, daß der gesamte Vitamin-C-Bedarf, oder doch wenigstens eine maßgebende Quote desselben, von außen gedeckt werden muß. Sogar innerhalb der einzelnen Spezies scheinen die Umweltbedingungen den exogenen Vitamin-C-Bedarf beeinflussen zu können, indem zum Beispiel eine vitamin-C-arme Nahrung, welche beim Mitteleuropäer einen Scorbut auslöst, den physiologischen Anforderungen des Eskimos genügt.

Ähnliche Verhältnisse bestehen auch für andere Vitamine, zum Beispiel für das Nicotylamid, dessen Mangel sich beim Menschen in den mannigfaltigen Symptomen der Pellagra und beim Hund in der sogenannten Black-tongue-Krankheit äußert, während Ratten und Mäuse und vielleicht auch die Pflanzenfresser das zur Aufrechterhaltung des Lebens erforderliche Nicotylamid weitgehend, wenn nicht ausschließlich, durch Biosynthese innerhalb des eigenen Organismus gewinnen.

Wenn der Mensch und einige höher organisierte Wirbeltiere jene geringen Mengen lebenswichtiger organischer Nährstoffe, welche den Namen Vitamine erhalten haben, mit der Nahrung aufnehmen müssen, so hängt dies offenbar damit zusammen, daß ihre phylogenetische Entwicklung in einer Umwelt erfolgte, welche ihnen diese Vitamine in der Nahrung vorgebildet zur Verfügung stellte. Lieferte aber die Umwelt während der phylogenetischen Entwicklung eine Nahrung, in welcher das eine oder andere dieser Vitamine fehlte, so erlangten die Tierarten die Fähigkeit, diese lebenswichtigen organischen Verbindungen innerhalb des

eigenen Organismus aus den anderen organischen Nährstoffen zu bilden.

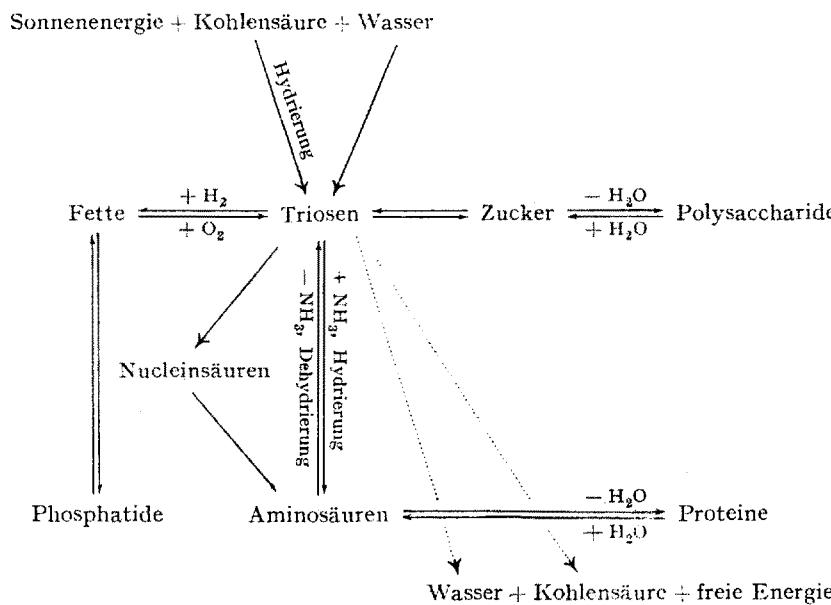
Aus ähnlichen Überlegungen heraus erklärt sich auch, warum die grünen Pflanzen, die aus der Umwelt nur anorganische Nährstoffe erhalten, aus diesen mit der gesamten organischen Körpersubstanz auch die lebenswichtigen Vitamine aufzubauen vermögen. Am mannigfaltigsten gestaltet sich der Vitaminbedarf für die verschiedenen Mikroorganismen, wo die Anpassung an eine Umwelt mit vielfach wechselnden nutritiven Verhältnissen durch eine wenig differenzierte Organisation und durch rasche Generationsfolgen erleichtert wird. Deshalb finden sich in der artenreichen Welt der Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren alle Ernährungsformen vertreten, von der vollständigen Autotrophie, die zum Aufbau eines funktionsfähigen Protoplasmas nur anorganischer Stoffe bedarf und sogar den elementaren Stickstoff der Luft assimilieren kann, bis zum ausschließlichen und differenziertesten Parasitismus, der nur zu vegetieren vermag, wenn ihm ein lebendiges Substrat alle organischen Nährstoffe gebrauchsfertig zur Verfügung stellt. Dazwischen liegen die verschiedenen Stadien der Heterotrophie, die sich sowohl auf Kohlehydrate und Eiweißbausteine (Peptone und Aminosäuren) wie auf spurenhaft wirkende Wuchsstoffe (Biosfaktoren, Auxine) erstrecken. Der Umstand, daß sich einzelne dieser Wuchsstoffe, wie Biotin (Bios II) und Pantothenäure, mit lebenswichtigen Vitaminen identisch erwiesen, während sich andere, wie Bios I und Heterauxin, als bekannte Produkte des intermediären Stoffwechsels (Inositol und β -Indolyllessigsäure) herausstellten, liefert dann einen Beweis für die Erkenntnis, daß die Vitamine nicht bloß als Ernährungsfaktoren für den Menschen und die höher organisierten Tiere von Bedeutung sind, sondern daß sie auch im Bauplan anderer Lebewesen eine wichtige Rolle einnehmen, welche durch ihre Funktion im intermediären Zellstoffwechsel bestimmt wird.

Die Vitamine als Cofermente

Da die Vitamine mengenmäßig weit hinter den anderen lebenswichtigen organischen Nährstoffen zurückstehen und physiologischerweise in den Geweben und Organen auch nur spärlich vorhanden sind, war zum vornherein anzunehmen, daß sie nicht wie die Kohlehydrate, Fette und Proteine als Baumaterial für die Organe und Gewebe oder als Wärme- und Energiequelle Verwendung finden. Ihre vitale Funktion mußte vielmehr in einer regulativen Beeinflussung der stofflichen und energetischen Vorgänge gesucht werden, welche die Lebenserscheinungen bedingen und begleiten. Um zu einem vertieften Verständnis der Wirkungsweise der Vitamine im Organismus zu gelangen, soll daher im folgenden versucht werden, in den Ablauf dieser Vorgänge einen Einblick zu gewinnen.

Alle stofflichen Vorgänge, welche die Assimilation der Nahrung, den Auf-, Um- und Abbau der Körper-

substanz und die damit verknüpften Speicherungen und Ausgaben von Energie begleiten, lassen sich in letzter Linie auf einen *Kreislauf des Wassers* und seiner Elementarbestandteile zurückführen. Die Aufbauvorgänge verwandeln das Wasser durch Einlagerung in die Kohlensäure der Luft mit Hilfe der Sonnenenergie unter Freiwerden von Sauerstoff in Zucker (Hexosen, Pentosen usw.) und höher molekulare Polysaccharide (Stärke, Zellulose usw.). Aus diesen entstehen über die Triosen (Glycerinaldehyd, Dioxyaceton usw.) unter sukzessiver Loslösung des Sauerstoffs die Fette, und durch Einlagerung von Stickstoff, Schwefel und Phosphor, die dem aus dem Boden aufgenommenen Ammoniak und den Mineralsalzen entstammen, Proteine, Nucleinsäuren und Phosphatide. Beim Abbau zerfallen diese molekularen Komplexe durch Einlagerung von Wasser in ihre Bausteine, und aus diesen löst sich der Wasserstoff vom Kohlenstoff und den anderen Elementen, um sich schließlich unter Freiwerden von Energie wieder mit dem Sauerstoff zu Wasser und Kohlensäure zu vereinen. In großen Zügen läßt sich dieser Kreislauf des Wassers als eine Reihe von Reduktions- bzw. Oxydationsvorgängen (Hydrierungen und Dehydrierungen) und von Abspaltungen bzw. Anlagerungen von Wasser (Dehydratationen und Hydratationen) auffassen, wie sie in folgendem Schema angedeutet sind:



Diese vielfach abgestuften und miteinander verschlungenen Hydratationen und Dehydratationen, Hydrierungen und Dehydrierungen stellen den stofflichen und energetischen Ausdruck der Lebenserscheinungen dar. Sie vollziehen sich in den lebenden Organismen unter dem Einfluß einer großen Zahl von *Fermenten*, das heißt mannigfaltigen Reaktionssystemen, welche sich in ihrer Gesamtheit mit den zu-

strömenden Nährstoffen und den Produkten des intermediären Zellstoffwechsels durch Anlagerung oder Abspaltung von Wasser und durch Aufnahme oder Abgabe von Wasserstoff in ein dynamisches Gleichgewicht setzen. Jedes einzelne Ferment aber ist ein Reaktionssystem, in welchem sich ein spezifisch gebautes Bruchstück des Protoplasmaeiweißes oder als *Apofерment* entweder für sich allein oder in Verbindung mit andersartigen höher- oder niedrigmolekularen Protoplasmabestandteilen — *Cofermenten* — auf die chemische Umwandlung (Hydrierung oder Dehydrierung, Hydratation oder Dehydratation) eines ganz bestimmten Substrats richtet. Die vitale Bedeutung der Vitamine liegt nun darin, daß sie als Cofermente in diese fermentativen Vorgänge vermittelnd und regulierend eingreifen. Da sie in dem Reaktionssystem, innerhalb dessen sie ihre spezifische Wirkung entfalten, an den stofflichen Umsetzungen nicht teilnehmen, erklärt sich auch, warum bereits sehr geringe Mengen den normalen Bedarf des Organismus zu decken vermögen. Wie alle Nähr- und Betriebsstoffe, bewegen sich aber die Vitamine in der osmotischen Strömung der Zell- und Gewebssäfte durch den ganzen Organismus. Sie gelangen deshalb auch in den Bereich anderer Fermentsysteme, innerhalb welcher sie nicht als katalytisch wirkende Cofermente in den Reaktionsgang zurückkehren, sondern als Substrat verbraucht werden. Dieser Verlust

bedingt, daß dem Organismus zur Aufrechterhaltung der normalen Funktionen ständig eine bestimmte Minimalmenge von Vitaminen mit der Nahrung nachgeliefert werden muß.

Schon die ersten experimentell-biologischen Vitaminstudien hatten zur Vermutung geführt, daß die bei den Avitaminosen auftretenden tiefgreifenden Störungen des Wachstums und der Organfunktionen sowie deren prompte Behebung durch relativ sehr kleine Stoffmengen mit quantitativen oder qualitativen Störungen einzelner oder mehrerer Fermentprozesse zusammenhängen. Am deutlichsten hatte sich hierüber W. R. HESS¹ ausgedrückt, dem auffiel, daß die an Tauben auftretenden Vitamin-B₁-Mangelsymptome weitgehende Ähnlichkeit mit

den Vergiftungen aufwiesen, welche durch das Fermentgift Blausäure herbeigeführt wurden, was ihn zu folgenden Feststellungen veranlaßte:

«Der Zustand der Avitaminose bei Tauben ist die Folge einer Verarmung der Gewebe an den die Atmung vermittelnden Zellfermenten. Verminderung des Atmungsvermögens ist bei Avitaminose an ver-

¹ W. R. HESS, Z. physiol. Chem. 117, 284 (1921).

schiedenen Organgeweben, insbesondere auch am Gehirn *in vitro* nachzuweisen. Das Krankheitsbild der Vogelberiberi kann in allen Einzelheiten durch Blausäurehemmung der Gewebeatmung reproduziert werden.»

Eine endgültige Klärung dieses Zusammenhangs ergab sich aber erst, als sich einige Vitamine im Lichte der von WIELAND und WARBURG über das Wesen der biologischen Oxydationen entwickelten Anschauungen als Bestandteile spezifischer Hydrokinasen (Dehydrasen), das heißt isolierter Oxydationsfermente, herausstellten.

Der *Wirkungsmechanismus der Vitamine* innerhalb der fermentativen Vorgänge ist bis jetzt nur für einige Vitamine des B-Komplexes näher aufgeklärt worden.

Vitamin B₁ ermöglicht in der Form des Pyrophosphorsäureesters die oxydoreduktive Decarboxylierung der Brenztraubensäure, eines Endproduktes des Kohlehydratbaus, entweder in Verbindung mit der *Carboxylase* oder mit der *Pyruvodehydrase*, Fermenten, welche aus der Brenztraubensäure unter Aufnahme von Sauerstoff bzw. Abgabe von Wasserstoff eine Abspaltung von Kohlensäure herbeiführen. Diese Vorgänge wiederum stehen im Zusammenhang mit der fermentativen *Bildung des Acetylcholins*, weshalb Vitamin B₁ ebenso wie Acetylcholin bei der Reizleitung im Nerven als Aktionssubstanz auftritt.

Vitamin B₂ (Lactoflavin) bildet als Lactoflavinphosphorsäure mit der Adenosinphosphorsäure die prosthetische Gruppe (Coferment) der sogenannten *gelben Fermente*, einer ganzen Reihe von Dehydrasen. Von diesen bewirkt die *d-Aminosäureoxydase* die oxidative Desaminierung der *d*-Aminosäuren zu α -Ketosäuren, die *Aminooxydase* die Desaminierung der Alkylamine und Arylalkylamine zu den entsprechenden Alkoholen und Aldehyden, die *Xanthinoxidase* (Schardinger-Enzym) die Oxydation von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure, die *Glucoseoxydase* oxydert die Glucose zu Gluconsäure, die *Aldehydoxydase* die Aldehyde zu den entsprechenden Säuren, die *Fumarathydrase* hydriert die Fumarsäure zu Bernsteinsäure, die *Diaphorase* und die *Cytochrom-C-Reduktase* übertragen den Wasserstoff von nicotylamidhaltigen Dihydro-Cofermenten (vgl. weiter unten) auf Cytochromoxydasen.

Das *Nicotylamid* verknüpft sich in Form der Nicotylamidribosephosphorsäure mit der Adenosinphosphorsäure zum Diphospho-pyridin-nucleotid, der *Codehydrase I* (Cozymase), und mit der Adenosindiphosphorsäure zum Triphospho-pyridin-nucleotid, der *Codehydrase II*. Die Codehydrasen I und II dehydrieren mit den zugehörigen Apofermenten eine ganze Reihe von Kohlehydratpaltprodukten: Alkohol, α -Glycerophosphat, Triosephosphat, Glucose, Ameisensäure, Milchsäure, β -Oxybuttersäure, Apfelsäure, Glutaminsäure, Ribosephosphorsäure, Hexose-6-phosphorsäure usw.

Vitamin B₆ (Pyridoxin) funktioniert in der Form von Pyridoxal und Pyridoxamin als Coferment bei der Decarboxylierung von Aminosäuren (Aminosäure-Co-decarboxylase) zu den entsprechenden Aminen und bei der Transaminierung von Aminosäuren bzw. bei der Aminierung von Ketonsäuren zu den entsprechenden Aminosäuren.

Für die übrigen Vitamine konnten bis jetzt noch keine eindeutigen Beziehungen zu bestimmten Fer-

menten aufgefunden werden. Ihre biologische Bedeutung und spezifische Funktion beruht aber zweifellos ebenfalls darauf, daß sie als Zwischenglieder fermentativer Reaktionssysteme, als Cofermente, auftreten. Diese Voraussetzung ist namentlich dann gerechtfertigt, wenn man den Begriff Coferment etwas weiter faßt und darunter eine relativ niedrigmolekulare organische Verbindung versteht, welche sich in Zusammenwirkung mit spezifisch eingestellten eiweißartigen Apofermenten auf die enzymatische Umwandlung bestimmter Substrate richtet. Dieser Zusammenhang kann rein funktionell bleiben und braucht nicht unbedingt, wie beim Lactoflavinucleosid, bei der *Co-carboxylase* und bei der *Codehydrase I* und *II* von einer mehr oder weniger festen chemischen Bindung an das Apoferment begleitet zu sein.

Bei solcher Betrachtung der Vitamin- und Cofermentfunktion verschwindet auch zwanglos die etwas gekünstelte *Unterscheidung von Vitaminen und Hormonen*, nach welcher man diejenigen Wirkstoffe, welche dem Organismus von außen zugeführt werden müssen, als Vitamine, die vom Organismus selber gebildeten als Hormone bezeichnete. Der Widerspruch einer solchen Definition ergibt sich schon aus der früher hervorgehobenen Tatsache, daß einige klassische Vitamine, wie Ascorbinsäure und Nicotylamid, welche dem Menschen und einigen höheren Wirbeltieren unbedingt mit der Nahrung zugeführt werden müssen, nicht nur von Pflanzen und Mikroorganismen, sondern auch im Organismus hochorganisierter tierischer Lebewesen synthetisiert werden können. Als Hormone wären nach dieser Definition auch das Vitamin A und das Vitamin D zu bezeichnen, die beide im tierischen Organismus entstehen, ersteres durch oxidative Spaltung des β -Carotins, letzteres aus dem Cholesterin bzw. 7-Dehydro-cholesterin durch photochemische Umlagerung. Als Cholesterinderivat steht das Vitamin D außerdem noch in enger konstitutionell-chemischer Beziehung zu der Gruppe der Steroidhormone. Auch zwischen den Funktionen der Vitamine und Hormone treten oft auffallende Analogien zutage. Das eiweißartige Hormon der Nebenschilddrüse mobilisiert Calcium ähnlich wie Vitamin D, und Degenerationsscheinungen, die bei Vitamin-A-Mangel am weiblichen Genitaltrakt und an Speicheldrüsen auftreten, lassen sich durch östrogene Hormone antagonistisch beeinflussen.

Alle diese fließenden Übergänge werden leicht verständlich, wenn man sowohl die Vitamine wie die Hormone als organische Verbindungen ansieht, welche als Bestandteile spezifischer Fermente regulierend in den intermediären Stoffwechsel eingreifen. Es bleibt einer künftigen biochemischen Forschung vorbehalten, die einzelnen fermentativen Reaktionssysteme zu ermitteln, in welchen die Vitamine und Hormone eine Cofermentfunktion ausüben. Den Hormonen mit eiweißartiger Struktur – Insulin, Parathormon, Hypo-

physenvorder- und -hinterlappen – kann möglicherweise auch der Charakter von Apofermenten zukommen, welche mit noch unbekannten Cofermenten zu Reaktionssystemen von spezifischer Leistungsfähigkeit zusammentreten.

Bei dieser fermentchemischen Betrachtung des biologischen Geschehens und der Erweiterung des Cofermentbegriffes löst sich nicht bloß der Gegensatz zwischen den Vitaminen und Hormonen, sondern es verschwindet gleichzeitig auch die Zwitterstellung, welche die biologisch hochwertigen Aminosäuren (Lysin, Tryptophan, Phenylalanin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Methionin, Valin, Histidin, Arginin) und einige andere niedrigmolekulare organische Verbindungen (Cholin, Inositol, Linolsäure, Linolensäure) bisher neben den Vitaminen und den großen Nährstoffgruppen eingenommen haben. Sofern diese Substanzen als Bestandteile von Apo- oder Cofermenten auftreten und im Organismus nicht oder nicht in ausreichendem Maße aus anderen Nährstoffen synthetisiert werden können, sind sie lebenswichtig. Es wäre aber unrichtig und verwirrend, Nährstoffe als Vitamine zu bezeichnen, die lange schon vor der Entdeckung der Vitamine als Bausteine der Eiweißkörper, der Phosphatide und Fette bekannt waren. Man wird daher besser den Begriff Vitamine gemäß der ernährungsphysiologischen Definition für diejenigen lebenswichtigen Substanzen reservieren, die dem Organismus unter physiologischen Bedingungen neben Kohlehydraten, Fetten und Eiweiß regelmäßig in so kleinen Mengen zugeführt werden müssen, daß sie für die Gewebsbildung und Energielieferung nicht ins Gewicht fallen.

Die Vitamine in der Pathologie und Therapie

In biochemischer Betrachtung lassen sich alle pathologischen Erscheinungen als der Ausdruck von Störungen einzelner oder mehrerer fermentativer Reaktionssysteme, als Dysfunktionen der Apo- oder Cofermente, ansehen. Arzneimitteltherapie aber bedeutet nichts anderes als die Verbesserung oder Wiederherstellung dieser Funktionen durch körpereigene oder körperfremde Substanzen, die hemmend oder fördernd in den krankhaft beschleunigten oder verzögerten fermentativen Reaktionsverlauf eingreifen.

Es ist klar, daß von diesen Gesichtspunkten aus die Vitamine ebenfalls als Arzneimittel wirken. Ihr therapeutischer Effekt kann unter bestimmten Umständen sogar besonders deutlich in Erscheinung treten, weil sie wie die Hormone als Glieder fermentativer Reaktionssysteme, als Cofermente, funktionieren. Diese Voraussetzung besteht nicht bloß bei den klassischen Avitaminosen des Menschen und bei den tierexperimentell erzeugten Mangelerscheinungen, welche auf einer einseitigen oder ungenügenden Ernährung beruhen. Auch in einem normal ernährten Organismus kann ein *krankhaft gesteigertes Vitaminbedürfnis* auftreten. Die Ursachen solcher Störungen liegen dann entweder in einem vermehrten Vitaminbedarf der Gewebe oder darin, daß nur ein Teil der mit der Nahrung zugeführten Vitamine an den Erfolgsort gelangt.

Ein erhöhter Vitaminverbrauch kann schon unter

physiologischen Verhältnissen eintreten: in den *Perioden gesteigerten Wachstums*, bei physischen *Überanstrengungen*, während der *Schwangerschaft*, wenn stoffliche Neu- und Umbildungen und größerer Energieverbrauch vermehrte fermentative Umsetzungen notwendig machen, und im *Alter*, wenn infolge von Zirkulationsstörungen und Kolloidveränderungen der nährende Säftestrom langsamer und spärlicher durch die Zellen und Gewebe fließt. Diese Anforderungen können sich bei krankhaften Zuständen, vor allem bei *Infektionskrankheiten*, welche zu einem mit Temperatursteigerung verknüpften erhöhten Stoffwechsel führen, noch wesentlich vergrößern.

Eine besondere Form des gesteigerten Vitaminbedürfnisses hängt mit *intestinalen Störungen* zusammen. Bereits normalerweise unterliegt ein Teil der mit der Nahrung zugeführten Vitamine, von denen einige recht labil sind, im Magendarmtrakt des Menschen und der Tiere einer oxydativen oder hydrolytischen Zersetzung. Unter dem Einfluß einer pathologischen Darmflora kann sich dieser Verlust erheblich steigern, sei es, daß die Mikroorganismen (Bakterien, Protozoen) die zugeführten Vitamine im eigenen Stoffwechsel verbrauchen oder daß die unter ihrem Einfluß entzündlich veränderte Darmschleimhaut die Vitamine nicht mehr zu resorbieren vermag.

Ein vermehrtes Vitaminbedürfnis kann aber auch bei andern konstitutionellen oder erworbenen Krankheitszuständen sowie bei Intoxikationen der verschiedensten Art resultieren und sich in mannigfaltigen Symptomen kundgeben: in krankhaften Gewebsveränderungen (Anämien, Kapillarschädigungen, Blutungen, Ekzeme, Dermatosen, Knochenbrüchigkeit), in Zirkulationsstörungen (kardiale oder vasomotorische Dysfunktionen) oder in Stoffwechselanomalien (Lebervertettung, Lipämie, Hypo- oder Hyperglykämie, Porphyrinurie). Bei allen diesen Krankheitsercheinungen kann sich eine vermehrte Zufuhr von Vitaminen in Verbindung mit anderen therapeutischen Maßnahmen günstig auswirken. In besonderen Fällen wird eine Heilung schon durch die fehlenden Vitamine allein erreicht, zum Beispiel durch Vitamin K bei gewissen hämorrhagischen Zuständen (Stauungsikterus, schwerer Ikterus der Neugeborenen), durch Vitamin B₁ bei neuritischen Erscheinungen verschiedener Genese und Lokalisation, durch Nicotylamid bei gewissen Pernionen und Akrocyanosen, durch die Vitamine des B-Komplexes bei verschiedenen Dermatosen, Epithel- und Leberschädigungen.

Wie Vitamine und Arzneimittel über fermentative Reaktionssysteme in pathologische und therapeutische Vorgänge eingreifen können, zeigte in besonders eindrucksvoller Weise das chemotherapeutische Studium der Sulfanilamidderivate. Danach kommt die antibakterielle Wirkung eines Sulfanilamidderivats dadurch zustande, daß es in den Fermentsystemen der Bakterien an die Stelle der *p-Aminobenzoësäure*, eines

vitaminartigen Coferments, tritt¹. Das zellfremde Sulfanilamidderivat vermag die Funktionen des verdrängten Coferments nicht auszuüben, der bakterielle Stoffwechsel bleibt stehen und der so gehemmte Parasit verliert sein Teilungsvermögen und seine Widerstandskraft gegenüber dem Wirtsorganismus. Durch Zugabe von überschüssiger p-Aminobenzoësäure wird das Sulfanilamidderivat wieder verdrängt und die bakteriostatische Wirkung aufgehoben. *Der therapeutische Effekt der Sulfanilamidderivate beruht also in letzter Linie auf der Verdrängung eines vitaminartigen Coferments aus dem Protoplasmaverband der Bakterien.* Neben dieser sich therapeutisch auswirkenden Avitaminose der pathogenen Bakterien kann die Sulfanilamidtherapie auch zu einer *Verdrängung von Vitaminen aus den Fermentsystemen des Wirtsorganismus* führen. Hierdurch erklären sich die unerwünschten Nebenwirkungen, wie Darmstörungen, Leberschädigungen, Dermatosen, krankhafte Veränderungen des Blutbildes, die im Anschluß an eine Sulfanilamidtherapie auftreten können und sich durch vermehrte Zufuhr von Vitaminen günstig beeinflussen lassen.

In der Voraussetzung, daß die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilamidderivate auf einer konstitutionell chemischen Analogie des Sulfanilamids zur p-Aminobenzoësäure beruht, haben sich verschiedene Forscher^{2, 3, 4, 5} bemüht, durch Synthese von Substanzen mit vitaminähnlicher, aber nicht identischer chemischer Struktur zu chemotherapeutisch aktiven Wirkstoffen zu gelangen. Tatsächlich zeigte sich ein Antagonismus zwischen Pyridin-3-sulfonsäure und Nicotinsäure, zwischen Pantoyltaurin (Thiopansäure) und Pantoyl- β -alanin (Pantothensäure), zwischen Pyridthiamin und Thiamin (Aneurin), zwischen Isoascorbinsäure und Ascorbinsäure, zwischen Isoriboflavin und Riboflavin.

¹ D. D. WOODS, Brit. J. exp. Path. 21, 74 (1940).

² D. W. WOOLLEY, Science 100, 579 (1944).

³ H. McILWAIN, Brit. J. exp. Path. 21, 136 (1940); J. chem. Soc. 1941, 75; Biochem. J. 36, 417 (1942).

⁴ E. E. SNELL, J. biol. Chem. 139, 975 (1941).

⁵ R. KUHN, T. WIELAND und E. T. MÖLLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1605 (1941).

Die Erwartungen der Forscher, welche in der chemischen Konstitution der Vitamine eine bequeme Schablone für die Synthese von chemotherapeutisch aktiven Heilmitteln erblickt haben, blieben bisher unerfüllt. Die grundlegende Bedeutung der Erkenntnisse, welche zu der fermentchemischen Erklärung der Sulfanilamidwirkung geführt haben, bleibt dessenungeachtet bestehen. Die Vitamine haben diese Erkenntnisse gefördert, indem sie die therapeutischen Leistungen und die Nebenwirkungen synthetischer Chemotherapeutika in Zusammenhang brachten mit den fermentativ geleiteten Stoffwechselvorgängen, die sich in den Mikroorganismen und in dem von ihnen infizierten Wirtsorganismus abspielen. Als Cofermente in wirklichem wie übertragenem Sinne kommt ihnen das Verdienst zu, die Arzneimittelforschung, die Pathologie und die Therapie mit der Ernährungsphysiologie und der allgemeinen Biologie auf dem festen Boden der Biochemie vereinigt zu haben. Sie schufen damit eine erweiterte und einheitliche Grundlage, auf der sich alle diese Wissenschaften gegenseitig fördern und systematisch weiterentwickeln können.

Summary

The vital importance of the vitamins resides in their *cofactor function*, which enables them to catalyse enzymatic processes in living tissues. The term "cofactor" is used in this connection to designate organic compounds of relatively low molecular weight, which in conjunction with the specific proteinous apoenzymes bring about the transformation of definite substrates. The vitamins are, however, catabolized like ordinary substrates when they come into contact with enzymatic systems in which they have no cofactor function. This explains why normal life cannot be sustained, if the living organisms do not receive as *nutritional factors* the vitamins which they cannot synthesize. From a biochemical point of view not only exogenous hypo- or avitaminoses but all pathological changes may be regarded as the sequelae of disturbances in one or several enzymatic systems. The vitamins may exert a regulating influence also in these enzymatic disturbances which are not directly caused by vitamin deficiency. In such cases they will act as *remedies*.

Hashish

By A. R. TODD, Cambridge

The hemp plant (*Cannabis sativa* L.) has been cultivated for thousands of years and owes its commercial importance primarily to the fibre which it yields and to the oil obtained from its seeds. It also contains an intoxicating principle which has been used from remote times both as a medicament and in the preparation of a number of drugs of addiction. These drugs are under a multitude of names of which hashish

is only one, although it has come to be applied commonly in Europe as a generic term for all of them. Hemp is an annual plant which can be grown almost anywhere from the temperate zone to tropical regions, and according to variety and climatic conditions it ranges in height from 3–18 ft. It is dioecious, the male and female flowers occurring on separate plants, and the female flowering tops are covered with tiny gland-