

(Aus den Forschungslaboratorien der I. G. Farbenindustrie A. G., Elberfeld.)

Über histologische Befunde bei der Überdosierung mit Vitamin A-Konzentrat.

Von

Prof. Dr. med. Gerhard Domagk und Dr. ing. Paul v. Dobeneck.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. April 1933.)

Über die Wertbestimmung des Vitamin A-Konzentrates „Vogan“, das vor einigen Monaten in die Therapie eingeführt wurde, ist von unseren Forschungslaboratorien gemeinsam mit denen der Firma E. Merck in Darmstadt¹ bereits ausführlich berichtet worden. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen war es erforderlich, die bei Ratten auftretenden Mangelerscheinungen und die Wirkung des Vogens bei starker Überdosierung, auf die von *Moll*, *Domagk*, *Laquer*³ aufmerksam gemacht worden ist, zu studieren. Die hierbei erhobenen histologischen Befunde sollen im folgenden näher besprochen werden.

Nach sehr starker peroraler Überdosierung mit Vitamin A-Konzentraten sind toxische Erscheinungen erkennbar. Sie weisen auf das Vorliegen einer echten Hypervitaminose hin. Wie wir bekannterweise durch Vitamin D-Überdosierung eine Schädigung der Tiere erzielen können¹⁹, so können wir, allerdings nur durch Dosen, die mengenmäßig weit jenseits der therapeutischen Normalgabe liegen, schließlich auch eine Schädigung durch Vitamin A-Überdosierung beim Tier auslösen.

Es ist ja auch weiter gar nicht verwunderlich, daß derartig therapeutisch hochwirksame Stoffe, wie z. B. das Vitamin D, schließlich einmal einen Schaden anrichten, wenn sie überdosiert werden. Letztthin gibt es ja überhaupt kein therapeutisch wirksames Produkt, mit dem man durch entsprechende Überdosierung nicht auch das Gegenteil der Zweckwirkung erreichen könnte. Bei allen Arbeiten, die sich mit der Frage der Wirkung von Vitaminen beschäftigen, ist also unbedingt eine genaue Angabe der Dosierung erforderlich. Diese Forderung ist bezüglich der Vitamin D-Arbeiten leider nicht immer erfüllt worden, und deshalb sind viele Arbeiten über Vitamin D-Spätschäden usw. nicht auszuwerten. Jedenfalls liegen aber sowohl beim Vitamin A wie beim Vitamin D die toxischen Dosen so weit entfernt von den therapeutisch wirksamen Dosen, wie dies nur bei wenigen Heilmitteln der Fall ist.

Die Erscheinungen der Vitamin A-Avitaminose sind bereits ziemlich gut bekannt, besonders aus der amerikanischen Literatur: ²⁰⁻⁵⁴.

Zwei Erscheinungen sind unseres Erachtens typisch für die A-Avitaminose, wenn man versucht, die vielen Einzelbefunde auf gemeinsamen Nenner zu bringen:

1. Die Gewichtsabnahme Vitamin A-frei ernährter Tiere. Nach einiger Zeit kommt es bei Vitamin A-freier, aber sonst calorisch ausreichender Kost zu einem Gewichtsstillstand, dem aber bald ein rapider Gewichtssturz folgt. Man findet eine Atrophie des Fettgewebes, der Leber, der Milz, der Speicheldrüsen, der Hoden, der Thymusdrüse usw.

2. Im Bereich der Plattenepithelien spielen sich pathologische Prozesse ab, die, wie sich bei genauerer Betrachtung herausstellt, im wesentlichen pathologische Verhornungsprozesse sind.

Am bekanntesten ist dieser Prozeß an der Hornhaut. Nach einiger Zeit tritt bei Vitamin A-frei ernährten Tieren eine Rötung und Schwellung der Augenlider und eine Trübung der Hornhaut auf. Man hat diese Erkrankung als Xerophthalmie bezeichnet ^{20, 21, 50, 52-54}. Nach den Untersuchungen von *Goldschmidt* handelt es sich dabei um eine pathologische Verhornung. Die pathologisch verhornten Schichten werden später zum Teil abgestoßen; nicht selten kommt es sekundär zu einer eitrigen Entzündung der pathologisch veränderten Hornhaut. Durch kleinste Vitamin A-Gaben ist die Xerophthalmie zu heilen.

Mori ⁶⁷ beschrieb als die Hauptveränderung bei Vitamin A-Mangel die Atrophie der Tränendrüsenzellen. Er sieht im Versiegen der Tränensekretion die Ursache der übrigen Veränderungen am Auge. *Yudkin* und *Lambert* hingegen sehen die Ursache der pathologischen Augenveränderungen als Folge von entzündlichen Prozessen an. Herabgesetzte Widerstandskraft des Organismus und Infektion führen zu diesen Prozessen. *Howe* und *Wolbach* ³¹ bestreiten die Bedeutung infektiöser Vorgänge, sie fanden bei den von ihnen untersuchten Vitamin A-frei ernährten Ratten nur in einem Fall histologisch nachweisbare Entzündungen. Als erstes Zeichen der pathologischen Veränderungen fanden sie Verhornungen an der Cornea und der Conjunctiva. Später sahen sie dann ein Ödem der Substantia propria der Hornhaut und ein Einwachsen von Gefäßen in die Hornhaut von der Sklera her.

Weitere mit pathologischen Verhornungsprozessen einhergehende Veränderungen wurden an der Vagina sowie an Rattenmägen beobachtet ^{30, 49, 60}.

Auf die Vaginalschleimhautveränderungen bei Rattenweibchen infolge Vitamin A-Mangels hat *Evans* als erster hingewiesen ⁵⁵. Diese Veränderungen der Vaginalschleimhaut wurden von amerikanischen Autoren, *Macy* ⁵⁶, *Hohlweg*, *Dohrn* ³⁴ u. a. als Kolpokeratose beschrieben. Auch die Kolpokeratose ist durch kleine Vitamin A-Gaben rasch zu heilen ³⁹. Später wurde diese Beobachtung von *Hohlweg* und *Dohrn* sogar zu einer Testmethode zur Standardisierung des Vitamin A ausgearbeitet. Sie bestimmten die kleinste Vitaminmenge, die genügt, um bei kastrierten Rattenweibchen das Vaginalschollensekret in das Normalsekret mit kernhaltigen Zellen überzuführen. Das Schollenstadium, d. h. die vermehrte Abstoßung verhornter, kernloser Plattenepithelien beginnt meist schon vor dem Auftreten der Xerophthalmie.

Von einigen Autoren ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die Kolpokeratose ein ähnliches Bild darbiete wie die Plattenepithelveränderungen der Vagina bei der Brunst der kleinen Nager. *Hohlweg* und *Dohrn* konnten jedoch zeigen, daß beide Prozesse im histologischen Bild verschiedenartig sind. Bei der Brunst findet man aktives, gut ausgebildetes Epithel, das in den obersten Schichten verhornt

und abgestoßen wird, bei Vitamin A-frei ernährten Tieren hingegen ein atrophisches Plattenepithel, welches in den obersten Schichten abnorm stark verhornt und vertrocknet ist.

Mori erwähnt bei Vitamin A-frei ernährten Tieren Verhornungen in der Schleimhaut des Larynx und der Trachea, sowie in den Hauptausführungsgängen der Speicheldrüsen.

Auch *Wolbach* und *Howe* haben darauf hingewiesen, daß es im Bereich der Schleimhaut der Respirationsorgane: Mund, Nase, Trachea und Bronchien, sowie im Bereich des Urogenitaltractus stellenweise zu einer Metaplasie des dort vorhandenen Epithels in verhornendes Epithel kommt³¹. An der Zungenbasis und in den Speicheldrüsen wurden bisweilen Cysten beobachtet, in den Lungen Bronchiektasen. Die Ursache der Cysten- und Höhlenbildung liegt wahrscheinlich zum Teil in einer Verstopfung der Ausführungsgänge durch desquamierte Zellen. Geruchssinnverlust soll ein häufiges Symptom bei Vitamin A-frei ernährten Tieren sein.

*Fujimaki*³³ fand Geschwürsbildungen im Vormagen der Ratten. Auch hier handelt es sich, wie wir zeigen konnten, um atrophische und degenerative Prozesse, die mit einer pathologischen Verhornung einhergehen. Selten sind echte Geschwürsbildungen, die der makroskopische Anblick zunächst vortäuscht. Die Veränderungen, die noch an anderen Organen beschrieben sind, sind mannigfach, aber nicht typisch⁴⁰.

Unseren Beobachtungen nach stehen beim Vitamin A-Mangel die Prozesse, die sich am Plattenepithel abspielen, im Vordergrund der nachweisbaren Schädigungen. An allen Organen mit Plattenepithelien kommt es zu schweren pathologischen Veränderungen, zu atrophischen und degenerativen Prozessen, einhergehend mit starker Verhornung. Teilweise erwecken diese Veränderungen — wie z. B. manchmal im Magen — einen tumorartigen Eindruck, wenigstens makroskopisch. Mikroskopisch jedoch konnten wir ein pathologisches Tiefenwachstum des Epithels nie beobachten. Als besonders eindringliche Veränderungen des Plattenepithels sehen wir neben den pathologischen Veränderungen des Vormagens die Keratomalacie, das Schollenstadium der Vaginalschleimhaut usw. Auch metaplastische Vorgänge an anderen Schleimhäuten, wie die Umwandlung normalen, nicht verhornenden Epithels in verhornendes Epithel treten auf. Auch die von manchen Autoren festgestellten Blasensteinbildungen^{25, 58} bei Vitamin A-frei ernährten Tieren könnten vielleicht mit primären Schleimhautveränderungen der Blase in Zusammenhang gebracht werden.

Im Gegensatz zu den Erscheinungen der Vitamin A-Avitaminose sind die Grundlagen der A-Hypervitaminose bisher noch gar nicht erforscht.

Nach unseren Untersuchungen war bei Mäusen, die infolge von Vitamin A-Überdosierung verendeten, ein auffallender Befund, der als typisch für die Vitamin A-Überdosierung anzusprechen war, zunächst nicht zu erheben. Immerhin fiel bei relativ vielen Tieren eine fast elektive Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen der Leber auf. Bei Vitamin A-überdosierten Ratten waren die Befunde schon viel eklatanter. Außer einer Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen fiel in ausgesprochenen Fällen eine starke Verfettung der Pulpazellen der Milz auf, zum Teil auch eine Verfettung von Glomerulusendothelien sowie der Endothelien,

die sich zwischen den Harnkanälchen der Nierenrinde befinden. Auch in den Lungencapillaren fanden sich bisweilen verfettete Histiocyten und Endothelien. Im folgenden einige Auszüge aus den Protokollen über die histologischen Untersuchungen bei Vitamin A-überdosierten Ratten, die 6 Tage lang täglich 100 000 Einheiten Vitamin A in 1 ccm Sesamöl per os erhielten und am 7. Tage getötet wurden:

Ratte 283a	
„ 283b	$\left\{ \begin{array}{l} 80 \text{ g Ratten} \\ 1 \text{ ccm} = 100\,000 \text{ Einheiten} \\ \text{vom 3. 10.} - 8. 10. 32 \text{ täglich } 100\,000 \text{ Einheiten per os} \end{array} \right.$
„ 283c	
„ 293d	
„ 283e	

Ratte 283a. † 9. 10. *Leber:* Sehr intensive Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen und der Endothelien, außerdem ziemlich reichlich rundliche Granulationsgewebsherde, in deren Bereich das Lebergewebe zerstört ist.

Milz: In der Pulpa ziemlich reichlich Histiocyten, die verfettet sind, vermehrt Fibroblasten, Follikel o. B. *Magen:* Das Plattenepithel scheint etwas verdickt, namentlich im Bereich der nicht verhornten Zellschichten.

Ratte 283b. † 9. 10. *Leber:* Eine enorm starke Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen und Endothelien, in den Leberzellen selbst nur wenig Fett. *Milz:* Eine enorm starke Verfettung der Pulpazellen. Die Follikel gut erhalten, in den Follikeln selbst keine verfetteten Zellen. *Niere:* Verfettete Endothelien zwischen den Harnkanälchen der Rinde, die Harnkanälchen selbst nicht verfettet. Interstitielle Fettablagerung auch

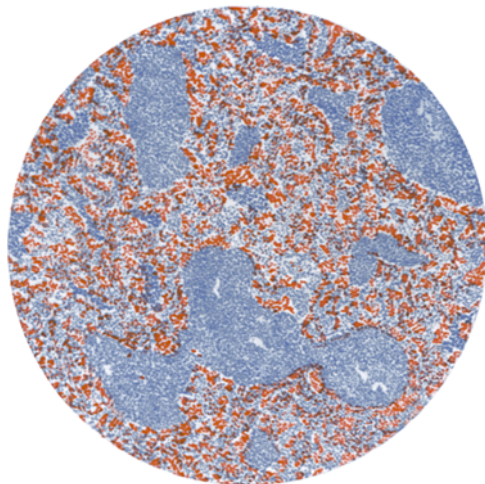


Abb. 1. Milz: Hochgradige Verfettung der Pulpazellen bei einer Ratte, die 4 Tage lang in 1 ccm Sesamöl 100 000 Einheiten Vitamin A per os erhielt.

im Mark, ganz geringe feintropfige Verfettung in den Harnkanälchen des Marks. Die Intima größerer Arterien ist zum Teil ebenfalls etwas verfettet. *Herz, Gehirn:* o. B. *Magen:* In den verhornten Schichten des Plattenepithels ziemlich reichlich Fett.

Bei den übrigen Tieren wiederholen sich die Befunde in analoger Weise.

An diesen Beobachtungen sowie in analogen Versuchen waren am auffälligsten die Veränderungen am Reticuloendothel: an den Endothelien der Leber, der Pulpazellen der Milz usw. (s. Abb. 1—2).

Natürlich mußte der Beweis geführt werden, daß die Veränderungen nicht etwa durch die Darreichung des zur Lösung der Vitamin A-Fraktion notwendigen Öls allein im gleichen Ausmaß hervorgerufen werden können.

Obwohl Kontrollmäuse und Ratten dieselbe Menge Öl, zum Teil sogar wesentlich mehr Sesamöl als die Vitamin A-Tiere erhielten, zeigte sich doch nur bei den Vitamin A-überdosierten Tieren die elektive

Verfettung der Endothelzellen der Leber, der Milzpulpazellen usw. Das Sesamöl in den geprüften Dosen hat im Gegensatz zu denselben Sesamölmengen mit großem Vitamin A-Gehalt keine schädigende Wirkung. Damit ist dem möglichen Einwand begegnet, daß es sich um die sog. „Ölkrankheit“ handeln könnte.

Das Vitamin A besitzt also für den Fettstoffwechsel des Organismus fraglos eine ganz besondere Bedeutung.

Hier werden vergleichende Stoffwechseluntersuchungen zwischen Normaltieren, Vitamin A-unterernährten und Vitamin A-überdosierten Tieren zu weiteren wichtigen Erkenntnissen führen. In fast analoger Weise, wie das Vitamin D eine besondere Beeinflussung des Kalkstoffwechsels zeigt, weist das Vitamin A eine überaus interessante Beeinflussung des Fettstoffwechsels des Organismus auf.

Ferner untersuchten wir die Organe von Ratten, die vergleichsweise 1 Woche lang erhielten:

- I. Ratte 1—4 täglich 1 cem Sesamöl per os
- II. Ratte 5—8 täglich 100 000 Einheiten Vitamin A in 1 cem Sesamöl per os
- III. Ratte 9—12 täglich 1 cem Erdnußöl per os
- IV. Ratte 13—16 täglich 100 000 Einheiten Vitamin A in 1 cem Erdnußöl per os
- V. Ratte 17—20 täglich 1 cem Paraffinöl per os
- VI. Ratte 21—24 täglich 100 000 Einheiten Vitamin A in 1 cem Paraffinöl per os

Auf die ausführliche Wiedergabe der Protokolle muß verzichtet werden.

Auch in diesen Versuchen zeigte sich der scharfe Unterschied zwischen Tieren, die das Öl allein und den anderen, die die gleiche Ölmenge mit Vitamin A-Zusatz erhalten hatten. Bei ersteren fand sich niemals eine elektive Verfettung der Endothelzellen, bei den Vitamin A-Tieren hingegen mindestens eine starke Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen der Leber, ganz gleich, ob das Vitamin A in Sesamöl, Erdnußöl oder in Paraffinöl verabreicht worden war. Bei der Auflösung des Vitamin A in Sesamöl scheint die Resorption am schnellsten zu erfolgen, was daraus geschlossen werden könnte, daß das Serum bei Tieren, die das Vitamin A in Sesamöl erhielten, in größeren Gefäßästen der Leber, Lunge usw. mit Sudan ziemlich stark anfärbbar ist und daß außer den Endothelien der Leber auch zumeist die Pulpazellen der Milz, die Endothelien der Niere und der Lungencapillaren ziemlich stark

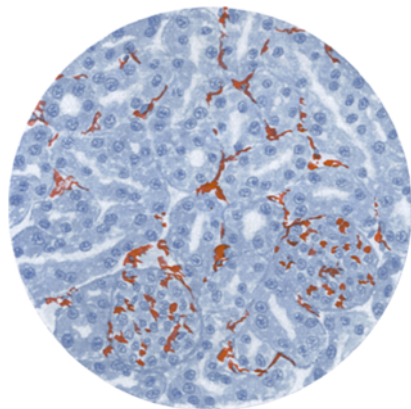


Abb. 2. Niere: Verfettete Endothelzellen in den Glomeruli sowie zwischen den Harnkanälchen der Nierenrinde einer Ratte, die in 1 cem Öl täglich 40 000 Einheiten Vitamin A per os erhielt, und zwar 8 Tage lang.

verfettet sind, während bei den Tieren, die das Vitamin A in Erdnußöl oder Paraffinöl erhielten, meist nur eine elektive Verfettung der *Kupffer*-schen Sternzellen vorliegt, nicht aber auch eine Verfettung der Endothelien in anderen Organen.

Fast noch interessanter und wichtiger als die das Reticuloendothel und den Fettstoffwechsel betreffenden Befunde sind die Veränderungen, die sich an dem Plattenepithel beobachten lassen.

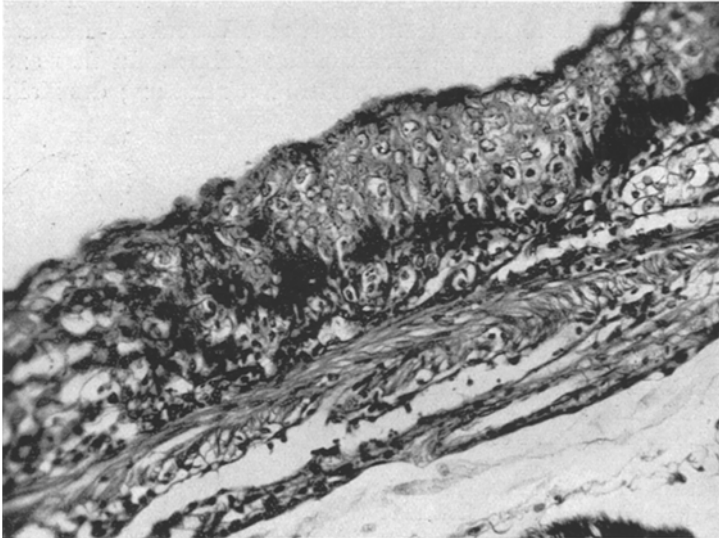


Abb. 3. Rattenvornagenepithel nach Vitamin A-Überdosierung. Starke Zellvermehrung in den jungen nichtverhornten Epithelschichten. Fast völliges Fehlen der Hornschicht.

Aus einer Nebeneinanderstellung von Mikrophotogrammen der Vormägen von normalen Ratten und von mit Vitamin A überdosierten Ratten ist das klar zu ersehen.

Kurz zusammengefaßt sind die pathologischen Erscheinungen am Plattenepithel des Rattenvornagens folgende:

Bei Vitamin A-Mangel. Atrophische und später hyperkeratotische Prozesse. Typisch für Vitamin A-Mangel sind degenerative Veränderungen und pathologische Verhornungsprozesse, die sich nach Vitamin A-Zufuhr rasch zurückbilden.

Bei Vitamin A-Überdosierung. Nach einer anfänglich vermehrten Lipoidspeicherung in den verhornten Schichten starke Zellvermehrung der jungen nichtverhornenden Epithelschichten. Schließlich völliges Fehlen der Hornschicht. Im Bereich der nichtverhornenden Epithelschichten vermehrt Mitosen.

Während das normale Vormagenepithel der Ratte höchstens 1 bis 2 Zellagen besitzt, zeigt es bei Vitamin A-überdosierten Tieren sehr

zahlreiche Zellschichten. Während beim normalen Vormagenepithel etwa $\frac{4}{5}$ der Dicke aus mehr oder weniger stark verhornten Zellen besteht, fehlen hier die verhornenden Zellen fast ganz. Eine vollkommen kernlose Hornschicht, wie sie bei normalen Tieren vorhanden ist, fehlt in ausgesprochenen Fällen gänzlich.

Auch am Hautepithel sowie an anderen Plattenepithelien, z. B. an der Vagina, treten entsprechende Veränderungen, aber weniger ausgesprochen, in Erscheinung.

Ob die Veränderungen im Bereich der Plattenepithelien auch im Zusammenhang mit den Veränderungen des Lipoidstoffwechsels stehen,

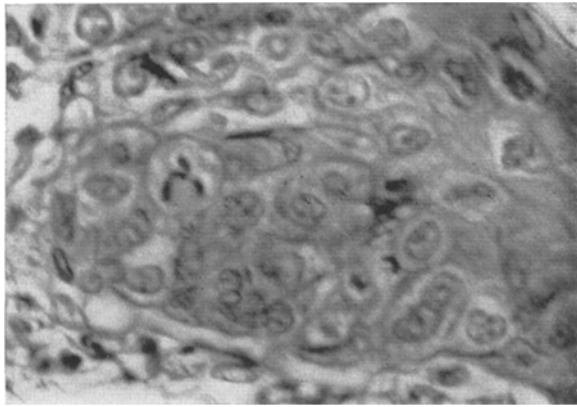


Abb. 4. Vermehrte Mitosen im Rattenvormagenepithel nach Vitamin A-Überdosierung.

ist zur Zeit noch nicht ganz klar zu übersehen, immerhin nicht unwahrscheinlich.

Zum mindesten scheint eine ausreichende Vitamin A-Menge gerade für das Plattenepithel notwendig zu sein zur Aufrechterhaltung seiner normalen Schutzfunktionen.

Daß ein Vitamin A-Mangel bei Tieren dem Auftreten zahlreicher Infektionen Vorschub leistet, wissen wir bereits aus vielen Beobachtungen^{22, 41, 43, 45}.

In den bisher vorliegenden Arbeiten zeigten *Sherman* u. a. und *Burtis*⁵⁹, daß die besonders im frühen Lebensalter zugeführte Vitamin A-Menge einen nachhaltigen Einfluß auf die Empfänglichkeit der Tiere gegen Infektionen im späteren Alter ausübt. Junge Ratten, die mit einer Vitamin A-armen Kost großgezogen oder im Alter von 4 Wochen einen Monat lang völlig Vitamin A-frei ernährt worden waren, zeigten ein auffallendes Verhalten gegenüber Spontaninfektionen. Von den mit Vitamin A-armer Kost ernährten Ratten sind 75%, von den mit Vitamin A-reicher Kost hingegen nur 25% an Spontaninfektionen erkrankt.

Nach *Lassen*⁴⁵ setzt Vitamin A-Mangel bei Ratten die Resistenz gegenüber oraler, subcutaner und intravenöser Paratyphusinfektion wesentlich herab.

Die von mehreren Autoren auf Grund der tierexperimentellen Ergebnisse betonte antiinfektiöse²⁴ Wirkung des Vitamin A gab den Anstoß, auch bei Menschen Vitamin A therapeutisch zur Behandlung infektiöser Krankheiten zu verwenden^{20, 21, 23, 27, 63, 73-77}. Es wird über Erfolge bei der Behandlung der Puerperalsepsis berichtet⁷⁵⁻⁷⁷. *Ellison*⁶⁸ beschreibt eine günstige Wirkung von Vitamin A-Gaben bei Masern. *Block* und *Pattison* glauben günstige Erfolge von Vitamin A-Dosen bei chronischen Tuberkulosefällen gesehen zu haben. *Wolff* vermutet, daß die Frühjahrsgipfel einiger Infektionskrankheiten durch Vitamin A-Mangel hervorgerufen sind. *Green*⁶¹ fand auffallend geringe Vitamin A-Werte in der Leber von Puerperalsepsisfällen, *Wolff*⁶⁹ bei Keuchhusten, Syphilis, Enteritis usw.

Im ganzen liegen bis heute über den Vitamin A-Einfluß auf Infektionen des Menschen nur spärlich sichere Erkenntnisse vor². Daß jedoch beim Menschen Vitamin A-Mangel dieselben Epithelschädigungen hervorruft, wie wir sie tierexperimentell erzeugen können, geht aus einer Mitteilung von *Wilson* und *Dubois*⁶⁸ hervor. Sie fanden pathologische Verhornungen in den Lungen, im Uterus und in der Submaxillaris. *Wolbach* und *Howe* fanden bei einer Nachuntersuchung des Falles außerdem noch Plattenepithelmetaplasien im Nierenbecken sowie auffallend große *Hassal*-sche Körperchen in der Thymusdrüse.

Aus den bereits vorliegenden experimentellen Arbeiten an Tieren geht eindeutig hervor, daß Vitamin A-Mangel zu schwersten Schädigungen führt und namentlich durch die charakteristischen pathologischen Veränderungen im Bereich des Plattenepithels zahlreichen Infektionserregern Tür und Tor öffnet. Über diese Erkenntnis hinaus hat uns die vorliegende Arbeit die Beziehungen aufgedeckt, die das Vitamin A zu dem bei allen Infektionen ausschlaggebend wichtigen Reticuloendothel besitzt. Fraglos wird dem Vitamin A für die Prophylaxe und Bekämpfung vieler Infektionskrankheiten in Zukunft eine immer größer werdende Bedeutung zufallen. Diespezifische Affinität der vitaminhaltigen Öle zum Reticuloendothel, also dem Apparat, dem man heute auf Grund zahlreicher experimenteller Grundlagen eine große Bedeutung zuschreibt, ist durch unsere Versuche klar herausgehoben. In bezug auf die Bedeutung des Reticuloendothels für zahlreiche Infektionen sei nur erinnert an das Aufblühen der Bartonelleninfektion bei Ratten nach Milzexstirpation (*Meyer*, *Borchardt* und *Kikuth*⁷¹), auf die enorme Phagocytose und Verarbeitung von in das Blut eingebrachten Keimen in den Zellen dieses Systems (*Wissokowitsch*⁷⁰, *Domagk*⁷² u. a.).

Es wird die Aufgabe weiterer experimenteller Arbeiten sowie der Klinik sein, den Nachweis zu erbringen, bei welchen Infektionen sich ein besonders günstiger Einfluß des Vitamin A bemerkbar machen wird. Es wird nicht zu erwarten sein, daß das Vitamin A bereits ausgebrochene Infektionen heilen kann, aber es ist sicher anzunehmen, daß es imstande

sein wird, auch den menschlichen Körper vor zahlreichen Infektionen zu schützen.

Die besondere Affinität der Vitamin A-haltigen Öle zum Reticuloendothel einerseits, zum Plattenepithel andererseits eröffnet uns interessante Perspektiven auch für die Therapie vieler Krankheiten, besonders der Infektionskrankheiten sowie der Erkrankungen des Plattenepithels, unter letzteren vielleicht besonders der mit pathologischen Verhornungen einhergehenden Krankheitsprozesse.

Wir warnen aber vor einer unkontrollierbaren Vitamin A-Überdosierung, da eine Hypervitaminose auch nach Vitamin A-Überdosierung möglich ist, wenn auch erst nach sehr großen Dosen, wie aus den Tierversuchen hervorgeht. Für therapeutische Versuche sollte nur ein genau eingestelltes Vitamin A-Präparat Verwendung finden. Nur Arbeiten mit genauen Angaben der verwendeten Vitamin A-Gaben können wissenschaftlich ausgewertet werden.

Zusammenfassung.

1. Außer der starken Gewichtsabnahme sowie der Empfänglichkeit für Infektionen zeigen Vitamin A-frei ernährte Tiere typische Veränderungen im Bereich der Plattenepithelien. Es handelt sich um atrophische und degenerative Prozesse, einhergehend mit einer pathologischen Verhornung. Diese Vorgänge spielen sich hauptsächlich ab an der Hornhaut des Auges, an der Vagina, am Rattenvornagen usw. An Schleimhäuten, die kein Plattenepithel besitzen, kann es zu einer metaplastischen Umwandlung in verhornendes Epithel kommen.

2. Bei Vitamin A-Überdosierung kommt es bei Versuchstieren — besonders ausgesprochen bei Ratten — zu einer elektiven Verfettung des Reticuloendothels, besonders der *Kupfferschen* Sternzellen in der Leber, ferner zu einer Verfettung der Pulpazellen der Milz, sowie zu einer Verfettung der Capillarendothelien in Niere, Lunge usw.

3. Das Vitamin A besitzt für den Fettstoffwechsel eine besondere Bedeutung. Bei peroraler Verabreichung Vitamin A-haltiger Öle kommt es zu einer wesentlich stärkeren Resorption des dargereichten Öles als bei Verabreichung gleicher Ölmengen ohne Vitamin A. Bei starker Vitamin A-Überdosierung kommt es zu einer Lipämie und der schon erwähnten charakteristischen Endothelverfettung, außerdem zum Teil auch zu einer vermehrten Fettspeicherung in den parenchymatösen Organen, z. B. der Leber. In fast analoger Weise, wie das Vitamin D eine Beeinflussung des Kalkstoffwechsels zeigt, scheint das Vitamin A besondere Affinitäten zum Fettstoffwechsel aufzuweisen.

4. Während bei Vitamin A-Mangel die hyperkeratotischen Prozesse im Bereich des Plattenepithels im Vordergrund der morphologischen Veränderungen stehen, tritt nach Vitaminzufuhr in kleinsten Dosen

rasch der Zustand der normalen Verhornung wieder ein; bei Vitamin A-Überdosierung verjüngt sich das Plattenepithel immer mehr, es wird zellreicher, schließlich kommt es zur Ausbildung eines ganz jungen, nicht mehr verhornten Plattenepithels.

5. Es werden die therapeutischen Aussichten für die Vitamin A-Verabreichung zur Diskussion gestellt:

a) bei Infektionskrankheiten,

b) bei pathologischen Verhornungsprozessen und Alterserscheinungen der Haut.

6. Gewarnt wird vor einer unkontrollierbaren Überdosierung des Vitamin A, da eine Hypervitaminose auch nach Vitamin A-Überdosierung möglich ist, allerdings erst nach sehr großen Dosen. Für therapeutische Versuche sollte nur ein standardisiertes Vitamin A-Präparat Verwendung finden.

Schrifttum.

- ¹ Moll, Dalmer, v. Dobeneck, Domagk, Laquer: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **170**, 176 (1933). — ² Brugsch: Dtsch. med. Wschr. **1933**, 325. — ³ Moll, Domagk u. Laquer: Klin. Wschr. **1933**, 465. — ⁴ Gordonoff: Med. Welt. **1933**, Nr 7, 221. — ⁵ Ther. Ber. I. G. Farbenindustrie **4**, 118 (1933). — ⁶ Drummond and Coward: Biochemic. J. **14**, 661 (1920). — ⁷ Sherman u. Mitarbeiter: J. amer. chem. Soc. **47**, 1, 1639 (1925). — ⁸ Sherman u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **78**, 671 (1928). — ⁹ Sherman u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **88**, 683 (1930). — ¹⁰ Sherman u. Mitarbeiter: J. of biol. Chem. **91**, 505, 2 (1931). — ¹¹ Coward: Biochemic. J. **24**, 1952 (1930). — ¹² Takahashi: Jap. med. World **5**, 2 (1925). — ¹³ Suzuki: Ref. Ber. Physiol. **37**, 573 (1926). — ¹⁴ Henriksen: Acta paediatr. (Stockh.) **8**, 397; **9**, 1954 (1929). — ¹⁵ Itogawa: Trans. jap. path. Soc. **212**, 15 (1930). — ¹⁶ Agduhr: Mschr. Kinderheilk. **47**, H. 2/3 (1930). — ¹⁷ Drigalski, v.: Klin. Wschr. **1933**, Nr 12 308. — ¹⁸ Schmidt-Nielsen: Tidsskr. Kjimi og Bergvesen **11**, H. 4/5 (1931). — ¹⁹ Kreitmair u. Moll: Münch. med. Wschr. **15**, 637 (1928). — ²⁰ Fridericia and Holm: Amer. J. Physiol. **1925**, 73. — ²¹ Pillat: Arch. Ophthalm. (russ.) **1929**, 2; Z. Augenheilk. **1931**, 73. — ²² Hume and Smith: Lancet **1930**, Nr 2. — ²³ Bloch: Amer. J. Dis. Childr. **1931**, 42. — ²⁴ Moore: Lancet **1932**, Nr 5691. — ²⁵ Stepp: Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr 3. — ²⁶ Feer: Lehrbuch für Kinderheilkunde, 1920. — ²⁷ Berglund, Keefer, Yang: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1929**, 26. — ²⁸ Sherman and Smith: The Vitamins. New York 1931. — ²⁹ Browning: The Vitamins. London 1931. — ³⁰ Goldschmidt: Graefes Arch. **1918**. — ³¹ Wolbach and Howe: J. of exper. Med. **42**, 753 (1925). — ³² Tyson and Smith: Amer. J. Path. **5**, 57 (1929). — ³³ Fujimaki, Kimurah, Wada and Shimada: Med. J. Austral. **46**, 15 (1928). — ³⁴ Hohlweg u. Dohrn: Z. exper. Med. **71**, H. 5/6, 762 (1930). — ³⁵ Drummond: Biochemic. J. **13**, 81 (1919). — ³⁶ Sherman and Storms: J. amer. chem. Soc. **47**, 1653 (1925). — ³⁷ Korenchevsky: Biochemic. J. **26**, 1322 (1932). — ³⁸ Simola u. Brunius: Biochem. Z. **258**, 228 (1933). — ³⁹ Klußmann u. Simola: Biochem. Z. **258**, 194 (1933). — ⁴⁰ Evans: Amer. J. Physiol. **99**, 477 (1932). — ⁴¹ Frank: Z. Vitaminforsch. **1**, 51 (1932). — ⁴² Mouriquand: Z. Vitaminforsch. **1**, 38 (1932). — ⁴³ Harvey u. S. Thatcher: Arch. f. exper. Path. **13**, 756. — ⁴⁴ Gudjonsson, Skuli V. Bibel: Lancet **123**, 331 (1931). — ⁴⁵ Lassen: Z. Immunforsch. **73**, H. 3/4, 221 (1932). — ⁴⁶ Abderhalden: Biochem. Z. **234**, 142 (1931). — ⁴⁷ Riv. Clin. pediatr. **28**, 937 (1930) Vera. — ⁴⁸ Euler, H. v.: Klin. Wschr. **1930**, 960. — ⁴⁹ Never: Pflügers Arch. **224**, 787 (1930).

- ⁵⁰ *Abelin*: Arch. f. exper. Path. **155**, H. 1/2, 46 (1930). — ⁵¹ *Frank*: Klin. Wschr. **1930**, Nr 45, 2116. — ⁵² *Honeywell* and others: Amer. J. Physiol. **90**, 394 (1929). — ⁵³ *Fürth*: Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie, Bd. 2, S. 467. 1928. — ⁵⁴ *Stepp-György*: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände, S. 109 f. 1927. — ⁵⁵ *Evans*: J. of biol. Chem. **77**, 652 (1928). — ⁵⁶ *Macy, Outhouse, Long and Graham*: J. of biol. Chem. **73**, 153 (1927). — ⁵⁷ *Coward* and others: J. of Physiol. **1930**, 69, 349. — ⁵⁸ *Stepp*: Klin. Wschr. **1930**, Nr 4, 187. — ⁵⁹ *Sherman and Burtis*: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **25**, 649 (1928). — ⁶⁰ *Werner and Karl Schmidt*: Univ. California Publ. Physiol. **7**, 211 (1930). — ⁶¹ *Green*: Lancet **223**, Nr 5692, 723 (1932). — ⁶² *Mellanby and Green*: Brit. J. exper. Path. **11**, 81 (1930). — ⁶³ *Ellison*: Brit. med. J. **1932**, Nr 3745, 708. — ⁶⁴ *Schiff*: Dtsch. med. Wschr. **38**, 1507 (1932). — ⁶⁵ *Hagedorn*: Ztschr. Tbk.forsch. **34**, H. 11/12, 665 (1931). — ⁶⁶ *Beih. med. Kinderkl.* **2**, 30 (1930). — ⁶⁷ *Mori*: Bull. Hopkins Hosp. **33**, 350 (1922). — ⁶⁸ *Wilson and Dubois*: Amer. J. Dis. Childr. **26**, 431. — ⁶⁹ *Wolff*: Lancet **1932**, Nr 5690, 617. — ⁷⁰ *Wissokowitsch*: Virchows Arch. **1886**. — ⁷¹ *Meyer, Borchardt u. Kikuth*: Klin. Wschr. **1926**, 559; Dtsch. med. Wschr. **1927**, 9. — ⁷² *Domagk*: Virchows Arch. **1924**, 253. — ⁷³ *Donaldson*: Zit. nach *Enstermann* and *Wilbur*: J. amer. Assoc. **1932**, Nr 24, 98. — ⁷⁴ *Prakken*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1932**, Nr 39. — ⁷⁵ *Green, Pindar, Davis, Mellanby*: Brit. med. J. **1931**. — ⁷⁶ *Mudaliar and Krishna*: Indian. med. Gaz. **1932**, Nr 11. — ⁷⁷ *Mellanby and Green*: Brit. med. J. **1929**, Nr 1.