

CONCLUSIONS.

Influence de l'alimentation sur les anomalies de la peau chez les rats. Par H. v. Euler et May Malmberg.

Aucune autre protéine que l'albumine contenue dans les œufs est susceptible de déceler l'avitaminose H. Si l'on remplace, dans l'alimentation, l'albumine des œufs par de la caséine Hammarsten ou par de l'albumine de sérum, ou du Peptone-Witte les anomalies de la peau typiques dans les cas de défaut de H peuvent être guéries complètement en quatre semaines.

Influence of Diet on Some Skin Abnormalities in Rats. By H. v. Euler and May Malmberg.

No protein besides egg albumin permits the manifestation of vitamin H deficiency. If egg white in the basal diet is replaced by casein (Hammarsten), by serum albumin or by Witte's peptone, the typical skin symptoms of vitamin H deficiency can be completely relieved in four weeks.

LITERATUR.

1. *Euler und Malmberg*, Biochem. Z. 1937, 291, 368, siehe auch Biochem. Z. 1935, 278, 351. — 2. *Parsons*, J. Biol. Chem. 1931, 90, 351. — *Parsons und Kelley*, Am. J. Physiol. 1933, 104, 150. — *Parsons, Lease und Kelley*, Biochem. J. 1937, 31, 424. — *Fritz Schultz*, Medizin und Chemie, 1936, III, 143. — *Salmon und Goodman*, J. Nutrition, 1934, 8, 1. — *Jane G. Lease*, Diese Zschr. 1936, 5, 110.

Inwieweit das von Lela E. Booher (J. Biol. Chem. 1937, 119, 223) isolierte und beschriebene H-Präparat aus Weizenmehl und aus Reishütchen mit denjenigen aus Hefe und aus Leber identisch ist, lässt sich noch schwer entscheiden.

(Aus der Medizin. Univers. Klinik Breslau, Direktor: Prof. Dr. K. Gutzeit.)

Vitamin B-Untersuchungen.

1. Mitteilung:

Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Vitamin B₁-Mangel und Bradykardie.

Von Doz. Dr. G. W. Parade.

Eingegangen am 4. August 1937.

Drury, Harris und Maudsley zeigten 1930 an Hand von mit Ratten angestellten Fütterungsversuchen, dass es mit Hilfe eines Vitamin B-freien Kostgemisches gelingt, bei Ratten Sinusbradykardie zu erzeugen. Durch Zusatz von Vitamin B in Form von Hefe gelang es, die Sinusbradykardie wieder zu beseitigen. Die Folgerung, welche die Autoren daraus zogen, war, dass Vitamin B imstande ist, die durch B-Mangel erzeugte Sinusbradykardie zu beseitigen. (In einer weiteren Mitteilung werden wir zeigen, dass es sich hierbei um Vitamin B₁ handelt.) Mit dieser Feststellung schienen Drury und Mitarbeiter die Annahme von Drummond

und Marrian zu entkräften, die alle Abnormitäten, welche als Folge des Vitamin B-Mangel angenommen werden, einzig dem Verlust der Fresslust und der daraus folgenden Entkräftung zugeschrieben, die der Entziehung des Vitamins folgt. Auch Stepp und Kühnau legten die Inanition der Herabsetzung der Stoffwechselforgänge zugrunde.

Die Frage, ob es tatsächlich einzig und allein der Vitamin B-Mangel ist, auf den die Sinusbradykardie der Ratten zurückgeführt werden muss, oder ob nicht doch die gleichzeitige Herabsetzung der Stoffwechselforgänge im Verlaufe der Inanition bei der Entstehung der Bradykardie eine Rolle spielt, schien uns weiterer Untersuchungen wert. Kennen wir doch die sogenannte Hungerbradykardie als Folge mangelnder Nahrungszufuhr und wissen wir andererseits, dass bei Abfall des Energieumsatzes, z. B. nach Ausschaltung der Schilddrüse beim Vorliegen des Myxödems, oder in geringerer Form oftmals nach Resektion grösserer Schilddrüsenpartien, auffällige Sinusbradykardien zustande kommen. Wir haben deshalb die eindrucksvollen Versuche von Drury und Mitarbeitern nachgeprüft und sind andererseits durch neue Versuchsanordnungen der Frage der Hungerbradykardie und der Vitamin B-Mangelbradykardie nachgegangen. (Diese Versuche wurden z. T. gemeinsam mit Gebauer ausgeführt.) Zunächst liess sich das Auftreten der Bradykardie bei Ratten nach Vitamin B-freier Diät ohne weiteres nachahmen. Wir stellten zu diesem Zweck folgende Versuchsreihe auf: 43 weisse Zuchtratten wurden in kleinen Einzelkäfigen gehalten, die den Tieren eine grössere Bewegungsfreiheit nahmen. Die Möglichkeit der Refektion wurde dadurch unterbunden, dass die Käfige allseitig aus Gittergeflecht bestanden, sodass die Fäces aus den Käfigen herausfielen. Dem eigentlichen Versuch ging eine mehrwöchige Beobachtung der Ratten voraus; in dieser Zeit wurden die Tiere täglich zur gleichen Zeit gewogen und auf Lebhaftigkeit, Fresslust und Allgemeinbefinden beobachtet. Weiterhin wurden in mehrtägigen Abständen Elektrokardiogramme von den Tieren angefertigt. Die Versuche wurden erst dann begonnen, wenn diejenigen Tiere festgestellt worden waren, die (an Hand der elektrokardiographischen Kurven) eine einigermaßen gleichbleibende Herzaktion und gleichbleibendes Gewicht zeigten.

Zur Herstellung der Herzstromkurve wurden ähnliche Methoden, wie sie Drury angibt, benützt. Die Tiere wurden auf ein entsprechend grosses Brettchen gelegt, die Extremitäten durch Schlingen seitlich befestigt und der Kopf mit einer Zange gehalten. Wir benutzten Nadelelektroden, die unter die Haut der Extremitäten eingestochen wurden, um die üblichen 3 Ableitungen, wie beim Menschen, zu erhalten. Die Aufnahmen wurden erst dann gemacht, wenn sich das Tier beruhigt hatte und der Lichtpunkt

des Elektrokardiographen gleichmässige, ruhige Ausschläge zeigte. Wir fertigten wöchentlich mindestens 2 Elektrokardiogramme an; mit Beginn des Versuchs wurde täglich morgens nüchtern elektrokardiographiert.

Als Nahrung bedienten wir uns einer Kost, die sich aus 20 % gereinigtem Casein, 55 % Reisstärke, 5 % Salzgemisch (nach Mc. Collum), sowie je 1 Tropfen Arachisöl und 1 Tropfen Lebertran (für jedes Tier täglich) zusammensetzt. Das Gemisch wurde mit Wasser zu einem Brei angerührt, da es sonst von den Tieren verpulvert wird. In dem Käfig befand sich ausserdem eine hängende, mit Wasser gefüllte Saugflasche, aus welcher die Tiere jedoch sehr wenig entnahmen, höchstens 1—2 ccm pro Tag; später konnte die hängende Wasserflasche entbehrt werden. Die täglich von den Tieren aufgenommene Nahrungsmenge wurde durch tägliches Wiegen des zurückgebliebenen Nahrungsrestes ermittelt.

Zunächst frassen die Tiere von dem Gemisch wenig, später nahmen sie, offenbar nachdem sie sich an die Nahrung gewöhnt hatten, etwas mehr zu sich. Diese Tatsache findet auch in den Gewichtskurven ihren Ausdruck, die meist zunächst steil, später langsam abfielen.

Wir konnten an Hand der Resultate dieser Versuche die Ergebnisse von Drury und Mitarbeitern bestätigen. Schon nach 3—4 Tagen, manchmal auch später, liess sich der Beginn der Herzfrequenzabnahme erkennen. Sie wurde immer ausgesprochener, je länger die Mangeldiät gegeben wurde. Etwa 8—10 Tage nach Beginn der Diät war die Herzfrequenz zuweilen fast auf die Hälfte der vorher festgestellten Ausgangsfrequenz herabgesunken, zu gleicher Zeit war auch das Gewicht erheblich gefallen (Abb. 1). Bei langsamer Herzfrequenz trat dann der Exitus ein. In einem Fall gaben wir bei stark verlangsamter Herzätigkeit eine kleine Menge Hefe, um den Effekt der Vitamin B-Zulage zu prüfen. Es wurde dabei die für das Leben der Ratte gerade noch notwendige tägliche Dosis von $\frac{1}{4}$ mg verabreicht und schon am nächsten Tage eine geringfügige Zunahme der Herzfrequenz erzielt; d. h. also, der zu erwartende weitere Absturz wurde aufgehalten. Bei der Behandlungsdauer von insgesamt 4 Tagen mit dieser Dosis stieg die Herzfrequenz weiter stark an, sodass man wohl mit Sicherheit Besserung der Herzfunktion infolge Zulage des Vitamins annehmen kann. Leider starb das Tier am 5. Tage, vielleicht, weil es doch schon zu stark geschwächt war, oder weil die Vitamin B-Menge in diesem Zustand möglicherweise nicht ausreichte. Bei diesem Versuch, wo nur das Minimum der notwendigen Dosis gegeben worden war, liess sich dennoch die heilende Wirkung des Vitamin B nach vorausgegangenem völligen Fehlen dieses Stoffes nachweisen.

Konnten wir bis dahin annehmen, dass der Vitamin B-Mangel

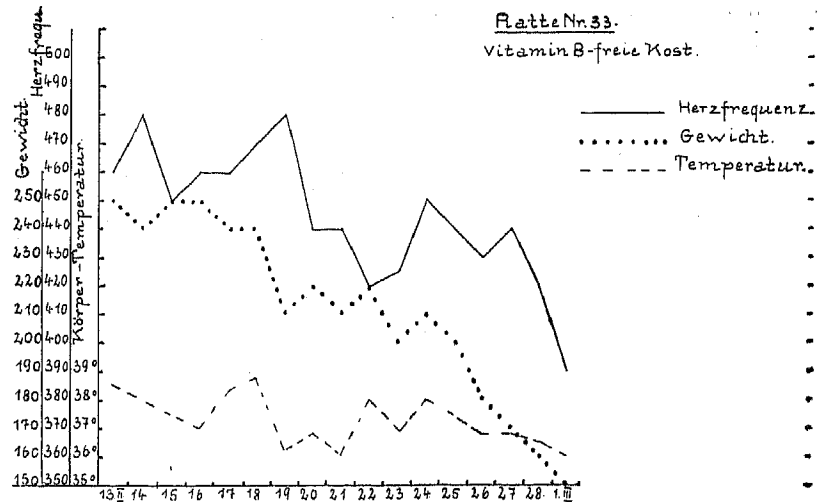


Abb. 1. Das Verhalten der Herzfrequenz bei Vitamin B-freier Kost.

Die Kurve demonstriert den Abfall der Herzfrequenz bei Vitamin B-freier Kost. Während der Darreichung der Vitamin B-freien Kost kommt es zu erheblichem Gewichtsabfall.

die alleinige Ursache der Bradykardie sei und somit die Versuche von Drury und Mitarbeitern bestätigen, so ergab sich nunmehr die Frage, ob es mit der Verabreichung einer Hungerkost allein ebenfalls gelingt, dieselben Erscheinungen hervorzurufen.

Wir ermittelten deshalb zunächst die durchschnittliche, täglich aufgenommene Nahrungsmenge einer grösseren Anzahl von Ratten. Sie betrug bei einer allgemeinen Kost, unter der die Ratten monatelang ausgezeichnet gediehen waren, täglich 25—50 g (durchschnittliches Gewicht der Ratten dieser Versuche 200 g). Bei der Verabreichung der „Hungerkost“ wurde die tägliche Nahrungsmenge extrem herabgesetzt. Wir gaben den Tieren 4 g pro Tag.

Gegenüber einer solchen, quantitativ völlig unzureichenden Nahrung liesse sich der Einwand erheben, dass zwar die Vitamine in ihr vorhanden sind, aber mengenmässig nicht genügen, sodass zwar nicht qualitativ, aber quantitativ eine Avitaminose entstehen könne, als deren Folge dieselben Ergebnisse auftreten, wie wenn man eine reine Mangeldiät geben würde. Um diesem Fehler von vornherein zu begegnen, legten wir täglich zu der Hungerkost 1 g Hefe, d. h. also die 4-fache Normaldosis an Vitamin B, weiterhin je 1 Tropfen Arachisöl und 1 Tropfen Lebertran hinzu. Wenn nunmehr trotzdem eine Bradykardie auftrat, so mussten Zweifel daran entstehen, dass die Ursache dieser Bradykardie in dem Vitamin B-Mangel zu suchen war.

Zwei Tiere, die mit täglich 4 g Hungerkost und Hefe gefüttert wurden und die Nahrung aufbrauchten, zeigten bei gleichzeitiger

Gewichtsabnahme einen tiefen Sturz der Herzfrequenz, bei dem die Tiere bereits nach 4 Tagen starben. Die eine Ratte, welche den stärksten Frequenzsturz aufwies, starb einen Tag vor den anderen.

Aus dem sehr raschen Abfall des Körpergewichts liess sich ersehen, dass die Tiere sicherlich viel zu wenig Nahrung angeboten bekamen. Deshalb wurden weiterhin Versuche unter den gleichen Bedingungen angestellt; nur wurde eine Hungerkost von 6, 8 und 10 g gegeben. Dabei ergab sich eine längere Lebensdauer der Tiere, die bei den mit 6 g Hungerkost gefütterten auf 10 und 11 Tage, bei den mit 8 g auf 10 und 20 Tage und bei der mit 10 g Nahrung gefütterten Ratte auf 16 Tage anstieg.

Bei diesen Tieren sahen wir zunächst ein langsames Sinken der Herzfrequenz; nach 5 Tagen kam es aber dann zu einem deutlich raschen Abfall; dabei sank das Körpergewicht im Durchschnitt um 35 g, etwa $\frac{1}{4}$ des normalen Körpergewichts.

In diesen Unterernährungsversuchen entwickelte sich somit das gleiche typische Bild der Bradykardie, wie es Drury bereits vor 7 Jahren bei Vitamin B-Mangel gezeigt hatte (vgl. Abb. 2, Tab. 1).

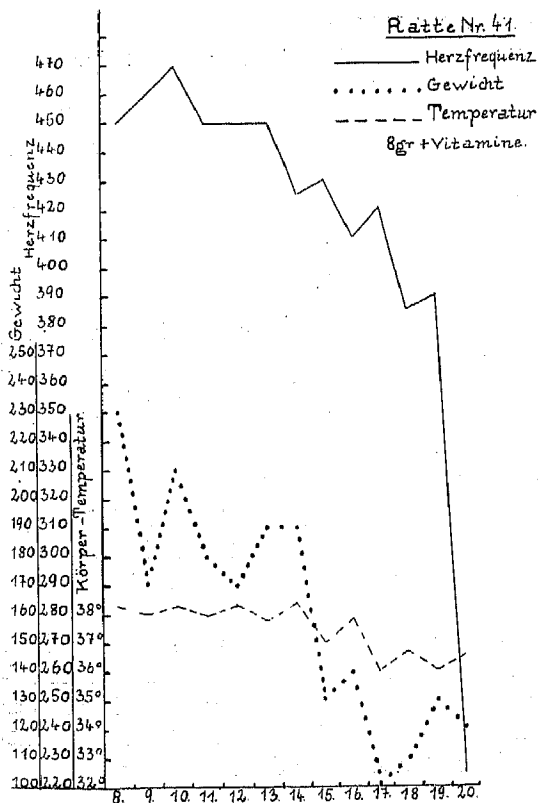


Abb. 2.

Das Verhalten der Herzfrequenz bei Hunger.

Die Kurve demonstriert den konstanten Abfall der Herzfrequenz bei gleichzeitigem Gewichtssturz während der Hungerkost. 8 gr und Vitamine bedeutet: 8 gr gewöhnliche Kost mit Vitaminzusatz (1 gr Hefe, 1 Tr. Arachisöl, 1 Tr. Lebertran täglich). Auch die Rectaltemperatur zeigt im Laufe des Versuchs einen langsamen Abfall.

Tabelle 1.
Einfluss der Hungerkost auf Puls, Gewicht und Körpertemperatur.

Nr.	Puls	Gewicht	Temperatur	
9	—	—	—	
11	—	—	—	
12	—	—	—	
14	—	—	—	
16	—	—	—	
18	—	—	—	
19	—	—	—	
21	—	—	—	
25	—	—	—	
26	—	—	—	
27	0	—	0	
36	—	—	—	völliger Hunger
37	—	—	—	völliger Hunger
38	—	—	—	völliger Hunger
39	—	—	—	
40	—	—	—	
41	—	—	—	
58	—	—	—	
59	—	—	—	
60	—	—	—	

— = Abfall. + = Anstieg. 0 = Gleichbleiben.

Man sieht, dass mit dem Körpergewicht Puls und Temperatur fallen.

Aus den Beobachtungen ist zu folgern, dass die Anwesenheit von genügend Vitamin B die Bradykardie nur dann verhindern kann, wenn genügend Nahrung vorhanden ist. Besteht Hunger, so kommt die Bradykardie zwangsläufig trotz Vitamin B-Gehalts in der Nahrung zustande und selbst die Zulage grosser Mengen von Vitamin B zur Nahrung kann im Hunger bzw. schweren Unterernährungszustand die Bradykardie nicht verhindern. Diese ist also die unmittelbare Folge des Hungerns, sie kann erst dann beseitigt werden, wenn das hungernde Tier genügend Nahrung angeboten bekommt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Klotz in seinen Taubenversuchen; er fand als erstes Zeichen des Vitamin B (B₁)-Mangels die Anorexie. Der günstige Erfolg der Vitamin B-Zulage in den alten Versuchen von Drury und Mitarbeitern auf die durch Vitamin B-Mangel hervorgerufene Bradykardie, bei der ja die Nahrungsmenge quantitativ durchaus ausreichend ist, lässt die Deutung zu, dass durch Vitamin B-Zulage die Fresslust der Tiere gesteigert wird, sodass der Hungerzustand aufhört und damit die Hungerbradykardie zurückgeht. Somit wäre der Vitamin B-Mangel nur mittelbar mit der Bradykardie in Zusammenhang zu bringen. Die unmittelbare Ursache ist der Hungerzustand. Es scheint somit, als ob das Fehlen von Vitamin B bei sonst ausreichender Kost zu Appetitlosigkeit, damit aber zum Hungerzustand und so zur Bradykardie führt.

Auf Grund unserer Versuche würde die von Stepp und Kühnau früher gemachte Annahme, dass die unmittelbar oxydationssteigernde Wirkung des Vitamin B nicht bewiesen sei, sondern dass die Herabsetzung der Stoffwechselforgänge infolge B-Mangels lediglich eine Folge der Inanition sei, bekräftigt werden. Wenn wir uns nach den Ursachen der Bradykardie fragen, so liegen hier möglicherweise Zusammenhänge mit inkretorischen Vorgängen vor. Es wäre daran zu denken, dass die Inanition zu einer Leistungsherabsetzung der den Stoffwechsel regulierenden inkretorischen Drüsen (Hypophysenvorderlappen, Schilddrüse?) führt, als deren Folge die Bradykardie angesehen werden könnte. Die Verhältnisse liegen hier vielleicht ähnlich wie beim Winterschlaf der Tiere, wo sich mit der starken Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge gleichzeitig eine Hypotrophie der Schilddrüse und eine starke Verlangsamung des Herzschlages einstellt. Dass Zusammenhänge zwischen der Schilddrüsentätigkeit und der Vitaminaufnahme, insbesondere der Vitamin B-Versorgung des Körpers bestehen, ist in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten wahrscheinlich gemacht worden. (Abelin, Verzár, Pighini, Kihn, Fischer, Chidester, Brumann, Mc. Carrison.) Es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, um die hier angedeuteten Zusammenhänge aufzuklären.

Zusammenfassung.

1. Bei Verfütterung von Vitamin B₁-freier Nahrung an Ratten entwickelt sich eine deutliche Bradykardie, die nach B₁-Zusatz zur Nahrung (in Form von Hefe) wieder verschwindet.
2. Bei Hungerkost bzw. Unterernährung und gleichzeitiger, ausreichender Vitamin B₁-Zulage (in Form von Hefe) entsteht ebenfalls eine deutliche Bradykardie. Ausreichende B₁-Zufuhr vermag also die Hungerbradykardie nicht zu verhindern.
3. Vitamin B₁-freie Nahrung führt zu Appetitlosigkeit und damit zur Inanition. Als Folge der Inanition (Gewichtsabnahme) entwickelt sich eine Bradykardie.

CONCLUSIONS.

Recherches sur la vitamine B. Ière communication. De la question du rapport existant entre le défaut de vitamine B et la bradycardie. Par Parade.

La bradycardie apparue dans le défaut de vitamine B se constate aussi dans la sous-alimentation; elle ne disparaît pas, dans ce cas, après que l'on aura administré de la vitamine B. La bradycardie qui se manifeste dans le défaut de vitamine B est considérée comme un résultat de l'inanition qui en résulte.

Investigations into Vitamin B₁. Part I. The Relationship between Vitamin B₁ Deficiency and Bradycardia. By Parade.

The bradycardia manifested during vitamin B₁ deficiency is also observed during restricted food intake; it cannot then be relieved by the administra-

tion of vitamin B₁. The bradycardia of vitamin B₁ deficiency is considered to be a consequence of inanition.

LITERATUR.

Abelin. *Klin. Wschr.* 1931. 2205. — *Brumann*. *Kongr. Zentralbl. inn. Med.* 1936. 87. 485. — *Chidester*. zit. n. *Stepp, Kühnau und Schroeder*. — *Mc Carrison*. *Brit. med. J.* 1933. 671. — *Drury, Harris und Maudsley*. *Biochem. J.* 1930. 24. 1632. — *Fischer*, *Schweiz. med. Wschr.* 1933. 2205. — *Gebauer*, *Inaug. Diss. Breslau*, 1937. — *Klotz*. *J. bioch. chem.* 1931/32. 94. 765. — *Stepp, Kühnau und Schroeder*. *Die Vitamine und ihre klin. Anwendung*, Verlag Enke, Stuttgart 1936. — *Verzár, Pighini, Kihn*. zit. nach *Stepp, Kühnau und Schroeder*.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bern.)

Zur Frage eines sogen. H-Vitamins *)

Von I. Abelin.

Im täglichen Sprachgebrauch werden die Vitamine durch eine ihrer Hauptwirkungen gekennzeichnet (antixerophthalmisches, antineuritiches, antiskorbutisches Vitamin usw.). Man weiss zwar, dass mit dieser Benennung die gesamte Wirkungsart des entsprechenden Vitamins keinesfalls erschöpft ist und dass es überhaupt kaum eine Substanz mit einer einzigen physiologischen Wirkung gibt oder geben kann. Für eine rasche Verständigung sind aber solche einheitlichen Namensbezeichnungen brauchbar. In den letzten Jahren ist ein neuer solcher Name aufgetaucht, das „H-Vitamin“, ein Hautschutzstoff.

Seelische und physische Zustandsänderungen des Menschen geben sich bekanntlich an der Haut sehr schnell kund. Die Haut reagiert auch in feiner Weise auf einen Wechsel in der Ernährung. Falsche Ernährungsweise führt besonders beim Kinde zu charakteristischen Hautschädigungen. Auf der anderen Seite lässt sich die Lupuserkrankung der Haut durch eine spezielle Diät oftmals sehr günstig beeinflussen. Der Fortschritt der letzten Jahre besteht nun in der Erzeugung und Heilung gewisser Hauterkrankungen des Tieres auf ernährungsphysiologischem Wege (*György*¹⁾; vgl. in diesem Zusammenhange auch die zahlreichen Angaben über das Vitamin B₆ und über die Eiereiweiss-Dermatitis²⁾, (*Glanzmann*³⁾ u. a.).

Fehlt in einer sonst in fast jeder Beziehung ausreichenden Nahrung der sogen. Hautfaktor, so erkranken die Tiere tödlich. Die Haut verliert ihre normale Anspannung, wird gerunzelt, das Haar erscheint nicht mehr glatt und glänzend, sondern matt und strupp-

*) Vgl. *Verhandlungen der freien Vereinigung schweizerischer Physiologen*, 11. Tagung in Bern am 30. Januar 1937, S. 13, Buchdruckerei Kohlhepp, Basel.