

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ungar. Franz Joseph-Universität in Szeged,
Ungarn [Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Rusznyák*].)

Die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Stoffwechsel und auf das Blut¹.

Von

L. Armentano, A. Bentsáth, A. Hátori, Andreas Korányi.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 18. März 1935.)

Nachdem die Ascorbinsäure von *Szent-Györgyi* hergestellt und mit dem Vitamin C identifiziert wurde, richtete sich ein Teil der weiteren Untersuchungen auf die Klarlegung der Rolle des Vitamin C in dem Chemismus des Organismus. In Anbetracht der starken oxydo-reduktiven Wirkung der Ascorbinsäure durfte mit Recht angenommen werden, daß sie auch in dem Stoffwechsel eine bedeutende Rolle spielt. In unseren Untersuchungen studierten wir die Wirkung der Ascorbinsäure einerseits auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel, auf das Bluteiweißbild, auf die Blutkatalase, auf den Grundumsatz und auf das Säure-Basen-Gleichgewicht, andererseits auf das Blut.

Blutzucker (Armentano, Bentsáth).

Schröder beobachtete, daß das Vitamin C die oxydative Wirkung des Adrenalins *in vitro* zu hemmen vermag. Dieselbe Folgerung zogen sie auch aus dem Verhalten der Blutdruck- und Blutzuckerkurven, über diese Untersuchungen wird jedoch in seiner Arbeit nichts Näheres berichtet.

Unsere Untersuchungen bezüglich des Zuckerstoffwechsels führten wir nach zwei verschiedenen Richtungen aus:

1. Es wurde der nüchterne Blutzuckerwert von gesunden und diabetischen Individuen festgestellt und sodann 150 mg Ascorbinsäure in 5 ccm destilliertes Wasser intravenös verabreicht. Der Injektion folgten Blutzuckerbestimmungen nach 5, 10, 15, 30, 60, 120 und 180 Min. Die intravenöse Einspritzung der Ascorbinsäure ist bei dieser Dosis mit keinerlei Unannehmlichkeiten verbunden. Dieselbe Dosis wurde auch in unseren weiteren Versuchen verwendet. 2. Es wurden bei gesunden Personen und bei Diabetikern Zuckerbelastungen nach Staub vorgenommen vor, bzw. nach 7tägiger Verabreichung von Ascorbinsäure.

In der ersten Versuchsreihe zeigte der Blutzuckerspiegel nach der Einspritzung der Ascorbinsäure keine nennenswerten Veränderungen: die einzelnen Werte wiesen höchstens Abweichungen von 6—8 mg auf. In der zweiten Reihe sind die Blutzuckerkurven vor und nach der Verabreichung der Ascorbinsäure, von unwesentlichen Abweichungen abgesehen, übereinstimmend gewesen. Aus diesen Experimenten ist also

¹ Vorliegende Arbeit wurde mit der Unterstützung des Naturwissenschaftlichen Forschungsfonds in Szeged ausgeführt.

ersichtlich, daß die Ascorbinsäure *keinen* nennenswerten Einfluß auf den Blutzucker ausübt.

Bluteiweißbild (Korányi).

Nikau machte die Beobachtung, daß nach Verabreichung des Präparates „Nateina“, welches A-, B-, C-, D-Vitamine enthält, der Gesamteiweißgehalt des Blutplasmas zunimmt. *Börger* und *Schröder* berichten über einen wesentlichen Anstieg der Albuminfraktion nach Injektion von Ascorbinsäure.

Wir untersuchten das Bluteiweißbild während der Ascorbinsäure-darreichung bei 14 verschiedenen Kranken, wobei die Eiweißfraktionen in jedem Fall vor, nach und in einigen Fällen auch während der Behandlung mehrmals bestimmt wurden.

Die Bestimmungen wurden nach der von *Korányi* und *Hatz* modifizierten nephelometrischen Methode von *Rusznýák* ausgeführt. Unter den 14 untersuchten Fällen befanden sich 5 Fälle von Diabetes mellitus, 1 Myxödem, 1 Magencarcinom, 1 Polyarthritus acuta, 2 Pleuritis exsudativa, 1 Peritonitis tuberculosa, 1 Lymphogranulomatose, 1 Asthma bronchiale, 1 Morbus Basedow.

Von den 14 Fällen fanden wir bei 6 Veränderungen des Bluteiweißbildes, und zwar war bei einem Diabetiker, bei Pleuritis exsudativa und bei Morbus Basedow nach der Vitaminzufuhr der Gesamteiweißgehalt wesentlich erhöht, die Albuminfraktion angestiegen, in 2 Fällen, und zwar bei Asthma bronchiale und bei Polyarthritus acuta konnte nur eine geringe Zunahme des Albumingehaltes festgestellt werden, wogegen in einem Fall von Diabetes die Albuminfraktion einen wesentlich niedrigeren Wert nach der Behandlung aufwies. Bei den übrigen 8 Fällen konnte trotz der lang dauernden Behandlung mit Ascorbinsäure keine nennenswerte Veränderung der Eiweißfraktionen nachgewiesen werden. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir sagen, daß eine *gesetzmäßige Veränderung des Bluteiweißbildes* infolge der Ascorbinsäurebehandlung *nicht* eintritt. Über die Wirkung der Ascorbinsäure bei nephrogenen Blutungen wollen wir anderen Ortes berichten.

Säure-Basen-Gleichgewicht (Armentano, Bentsáth).

Die Autoren *Mosonyi* und *Rigó* konnten den erhöhten Sauerstoffverbrauch von skorbutischen Meerschweinchen durch Vitamin C wesentlich (um 27%) herabsetzen, wobei die CO₂-Abgabe keine nennenswerte Veränderung erlitt und der R. Q. stark anstieg.

Wir untersuchten den Gasstoffwechsel eines an Myxödem leidenden Kranken und es fiel uns hierbei auf, daß bei Darreichung von Ascorbinsäure die Ventilation von Tag zu Tag zunahm und damit parallel auch der R. Q. Diese Beobachtung veranlaßte uns, die Alkalireserve des Blutes und die alveolare CO₂-Tension bei Vitamin C-Verabreichung bei gesunden und bei zur Acidose neigenden — hauptsächlich diabetischen — Individuen zu untersuchen; um über die individuellen Schwankungen orientiert zu sein, nahmen wir tägliche Bestimmungen 5—7 Tage hindurch vor.

Die Alkalireserve wurde nach dem manometrischen Verfahren von *van Slyke*, die alveolare CO_2 -Tension nach *Haldan-Priestley* bestimmt. Nun gaben wir fünf normalen und fünf diabetischen Patienten, die eine Standardkost und von denen zwei Insulin erhielten, wobei alle dauernd zucker- und acetonfrei waren, täglich Ascorbinsäure intravenös und setzten die Alkalireserve- und CO_2 -Tensionbestimmungen fort.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß die *Alkalireserve* des Blutes durch die Behandlung mit Vitamin C *nicht* wesentlich *beeinflusst* wird; wenn sie auch in einigen Fällen eine minimale Senkung zeigte, setzte die Kompensation in wenigen Tagen ein, und die Werte erreichten wieder den Ausgangspunkt. Die *alveolare CO_2 -Tension* zeigte dagegen in jedem Falle besonders bei Diabetikern eine *Verminderung* (s. Abb. 1).

Ob dieses geringe Sinken der alveolaren CO_2 -Tension durch eine „fixe“ Acidose, oder durch eine „gasförmige“ Alkalose bewirkt ist, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden, zumal sowohl die „fixe“ Acidose, als auch die „gasförmige“ Alkalose die Abnahme der Alkalireserve und die Verminderung der alveolaren CO_2 -Tension mit sich bringt.

Bei der ersten ist die Überventilation nur sekundär. Primär ist der Verlust an Alkalireserve: die hierdurch freigewordene Kohlensäure des Blutes bewirkt durch die Erregung des Atemzentrums eine Überventilation, wodurch der Überfluß an freier Kohlensäure entfernt wird. Es ist jedoch möglich, daß die Ascorbinsäure selbst unmittelbar das Atemzentrum erregt und so primär die Überventilation herbeiführt, wodurch freie Kohlensäure in erhöhtem Maße entfernt wird und die gebundene Kohlensäure nur demzufolge, also sekundär verringert wird. Beiden Annahmen spricht der Umstand entgegen, daß die Verminderung der Alkalireserve mit dem Sinken der alveolaren CO_2 -Tension parallel nicht beobachtet werden konnte, also streng genommen weder von einer „fixen“ Acidose, noch von „gasförmiger“ Alkalose gesprochen werden kann.

Der Umstand, daß bei Diabetikern die Alkalireserve keine wesentliche Veränderung erlitt, währenddem die CO_2 -Spannung eine geringe Verminderung zeigte, scheint dafür zu sprechen, daß die *Ascorbinsäure* durch die *unmittelbare Erregung des Atemzentrums*, also primär eine *Überventilation* herbeiführt. Es wurde nämlich bereits von *Poulton* bewiesen, daß bei primärer Reizung des Atemzentrums die alveolare Kohlensäurespannung sinken kann, ohne daß die Alkalireserve sich nennenswert verändert. Es ist jedoch noch ein Umstand in Betracht zu ziehen, auf welchen von seiten amerikanischer Forscher verwiesen wurde, und zwar daß bei calorienarmer Ernährung, wie sie bei Diabetikern

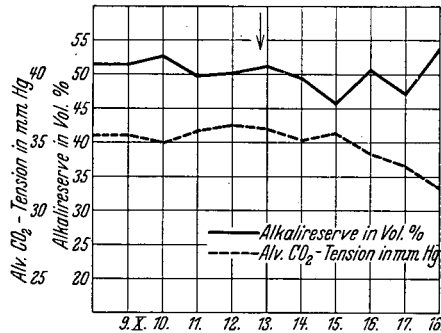


Abb. 1. M. J. ♀. Diabetes mellitus (ohne Insulin). Am 13. Nachmittag und an folgenden 5 Tagen erhielt Patientin 150 mg Ascorbinsäure.

angewendet wird, eine abnorme Reizbarkeit des Atemzentrums besteht. Dieser Umstand macht es verständlich, daß unter der Wirkung der Ascorbinsäure Überventilation und Absinken der alveolaren Kohlendensäurespannung erfolgt. Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich noch im Gange: die bisherigen Ergebnisse sprechen dafür, daß wohl eine minimale Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes unter der Wirkung der Ascorbinsäure entsteht, diese jedoch vom Organismus im Wege der normalen Regulation leicht wieder kompensiert wird.

Blutkatalase (Bentsáth).

Die Katalase spielt in den verwickelten oxydativen Vorgängen des Organismus die Rolle eines Oxydationsfermentes, währenddem die Ascorbinsäure die Funktion eines Sauerstoffvermittlers erfüllt. *Burges* Experimente zeigten, daß die Menge der im Blut vorhandenen Katalase dem im Organismus sich abspielenden Oxydationsvorgängen proportional ist. Ferner konnte *Jusatz* den Beweis erbringen, daß die Katalaseaktivität des Blutes mit den in der Nahrung aufgenommenen Vitaminen in engem Zusammenhang steht. Neulich ist es *Török* und *Neufeld* gelungen, einen entschiedenen Zusammenhang zwischen der Blutkatalase und dem Vitamin-C nachzuweisen; die Ascorbinsäure soll dem Wirkungsmechanismus der Katalase unmittelbar beeinflussen, und somit kann die Katalase des Blutes als ein Maß des Vitamingehaltes des Organismus betrachtet werden.

Auf Grund dieser Beobachtungen interessierte uns die Frage, ob bei Erwachsenen eine Änderung der katalytischen Fähigkeit des Blutes auf Ascorbinsäurezufuhr nachzuweisen ist.

Unsere Untersuchungen führten wir an verschiedenen Kranken aus (Kreislaufkranke, Pneumonie, Typhus, Lungentuberkulose, chronische Sepsis, ferner *Ulcus ventriculi*, die bekanntlich infolge ihrer Diät eine vitaminarme Kost genießen) und an gesunden, insgesamt 25 Personen aus. Die Katalasebestimmungen führten wir nach der Methode von *Bach* und *Levinger* aus. Wir bestimmten den Wert der Katalase morgens auf nüchternem Magen, sodann unmittelbar, $\frac{1}{2}$, 1 Stunde und in einigen Fällen 2 Stunden nach der Einspritzung der Ascorbinsäure. In 8 Fällen setzten wir die Verabreichung der Ascorbinsäure fort, wobei auch die katalytische Fähigkeit des Blutes weiter beobachtet wurde.

Bei dieser Versuchsanordnung kamen wir zu dem Ergebnis, daß die Ascorbinsäure das katalytische Vermögen des Blutes bei Erwachsenen weder unter normalen Verhältnissen, noch bei Krankheiten, bei welchen eine gewisse Hypovitaminose vorauszusetzen ist, wesentlich zu beeinflussen vermag: die Werte der Blutkatalase bewegten sich ständig innerhalb der Grenzen des Normalen. Ob der verminderte Katalasegehalt des Blutes der an Skorbut leidenden Tiere — wie aus dem Schrifttum ersichtlich — mit der C-Avitaminose des Tieres in Zusammenhang steht, läßt sich dieserzeit noch nicht beantworten; unsere diesbezüglichen Untersuchungen sind im Gang.

Grundumsatz (Armentano).

Die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Grundumsatz wurde bisher nur an Tieren untersucht. Außer den bereits erwähnten Untersuchungen von *Mosonyi* und *Rigó* liegen die Experimente von *Kreitmair* vor, der bei Ratten zwar keine wesentliche

Wirkung der Ascorbinsäure auf den Grundumsatz beobachten konnte, in anderen Versuchen hingegen einen Synergismus zwischen dem Thyroxin und dem Vitamin C nachwies, insofern als kleine Dosen Ascorbinsäure die grundumsatzsteigernde Wirkung des Thyroxins entschieden unterstützen, während große Dosen dieselbe hemmen.

Unsere Untersuchungen führten wir in folgender Weise aus: Es wurde der Grundumsatz mit dem Apparat von *Knipping* 4—5 Tage lang festgestellt, bis die einzelnen Untersuchungen annähernd übereinstimmende Werte ergaben (mit Abweichungen von höchstens 3—5%). Sodann wurde den Kranken die erwähnte Dosis Ascorbinsäure intravenös eingespritzt und der Grundumsatz nach $\frac{1}{2}$, 1, 2 Stunden, bzw. 4, 6, in einigen Fällen nach 10 Tagen wieder festgestellt. Während den Untersuchungen erhielten die Kranken weiter täglich 150 mg Ascorbinsäure i. v. Die Versuche wurden an drei normalen, einem myxödematösen und acht Basedow- bzw. an Hyperthyreose leidenden Kranken ausgeführt.

Aus beiliegender *Tabelle* ist ersichtlich, daß der Grundumsatz bei den normalen Fällen durchwegs um 6—8% zurückging, bei Myxödem unwesentlich (3,2%) anstieg. Bei Basedow ließ sich keine gesetzmäßige Veränderung nachweisen: in 4 Fällen sahen wir einen geringen Anstieg

Name	Grundumsatz vor der Ascorbinsäure		Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Tagen	Nach 6 Tagen	
	%	%	%	%	%	%	
1. G. G.	+10,9	+ 7,1	+ 4,8	+ 6,9	- 1,4	+ 2,1	Normalfälle
2. M. F.	+ 8,7	+ 7,3	+ 1,3	+ 5,5	+ 4,0		
3. L. J.	+ 4,0	~	+ 1	~	- 1,0	-2,4	
4. S. J.	+43,3	~	+44,8	+39,8	+44,1	+34,9	
5. V. J.	+53,3	+49,4	+44,8	+46,3	+41,8		M. Basedow oder Hyperthy- reose
6. Sz. M.	+19,1	+23,6	+29,2	+24,0	~	+20,7	
7. Gy. V.	+18	+18,3	+11,0	+10,4	+16,2	+ 6,7	
8. K. Á.	+53,4	+48,1	+48,1	+53,0	+47,4	+58,8 ¹	
9. Sz. A.	+34	+32,7	+34	+35,5	~	+41,8	
10. T. F.	+11,0	+16,5	+21	+23,0	+20,2		Myxödem
11. H. E.	-37	-36	-36,6	-36,0	-32,8	-35,0	

¹ Nach 10 Tagen.

(5, 6—10%), in 3 Fällen hingegen ein ähnliches Sinken des Grundumsatzes (7—11,6%). Der R. Q. änderte sich entweder gar nicht, oder — und öfter — stieg einigermaßen an, ebenso die Kohlensäureabgabe. Das Atemvolumen blieb in 9 Fällen unverändert; in einem Fall beobachteten wir eine minimale Erhöhung. Am auffälligsten war die Beobachtung, welche wir bei unserem Myxödemfall machten: das Atemvolumen stieg mit der Darreichung der Ascorbinsäure gleichzeitig von Tag zu Tag an, und parallel auch die Kohlensäureausscheidung und der R. Q.

Die Ascorbinsäure beeinflusst also den Gasstoffwechsel von Gesunden, an Myxödem und an Morbus Basedow Leidenden *nicht* wesentlich. In einigen Fällen ist eher die Kohlensäureabgabe erhöht, wodurch der R. Q. zunimmt.

*Regeneration der Thrombocyten und der weißen Blutkörperchen
(Armentano und Korányi).*

Das Vitamin C beeinflusst nicht nur die skorbutischen Blutungen günstig, sondern bringt nach *Schröder* auch die Blutungen bei Peliosis rheumatica, bei gleichzeitiger Vermehrung der Thrombocyten, zum Verschwinden. Andererseits wirkte nach *Kreitmair* die Ascorbinsäure auf das Blutbild der durch Saponin anämisierten Katzen regenerierend; dagegen konnte *Vogt* die Zunahme der Thrombocyten nicht beobachten, obwohl die genitalen Blutungen, zu deren Stillung das Vitamin C verabreicht wurde, hierdurch gehoben werden konnte.

Uns interessierte die Frage, ob die Ascorbinsäure nach Verabreichung von gewissen Giftstoffen die Regeneration der weißen Blutkörperchen bzw. der Thrombocyten zu beeinflussen vermag.

Wir spritzten jungen, 2 kg wiegenden Kaninchen 1 bzw. 2 ccm *Benzol* mit *Ol. Olivarum* aa intramuskulär ein, und verabreichten den Tieren gleichzeitig 20 mg Ascorbinsäure intravenös, wobei das Blutbild, die Zahl der weißen Blutkörperchen und der Thrombocyten täglich kontrolliert wurde. Die Experimente führten wir in vier Gruppen aus und stellten in jede Gruppe Kontrolltiere ein. In der ersten Gruppe erhielten die Kaninchen neben 1 ccm *Benzol* die erwähnte Dosis Ascorbinsäure, in der zweiten Serie 2 ccm *Benzol* 4 Tage hindurch, in der dritten 2 ccm *Benzol* solange, bis die Tiere zugrunde gingen, und in der vierten Gruppe erhielten die Kaninchen pro kg 1000 E. Thorium X intravenös. Die Kontrolltiere bekamen selbstredend keine Ascorbinsäure.

Die Ergebnisse dieser Experimente sind kurz im folgenden zusammenzufassen: Die Behandlung mit Ascorbinsäure konnte weder im Laufe der Vergiftung, noch im Stadium der Regeneration das Verhalten der weißen Blutkörperchen und Thrombocyten beeinflussen. Weder die Zahl der weißen Blutkörperchen, noch das qualitative Blutbild, noch die Regeneration der Thrombocyten ließ mit den Kontrolltieren verglichen irgendwelche quantitativen bzw. qualitativen Abweichungen erkennen. Unbeeinflusst blieb auch die Toxizität obiger Giftstoffe, die Tiere verwendeten mit Ascorbinsäure behandelt zu gleicher Zeit wie die unbehandelten.

Entzündungshemmende Wirkung (Korányi, Hámori).

Die angenommene entzündungshemmende Fernwirkung der Ascorbinsäure untersuchten wir analog der Calciumwirkung. Wir gingen von dem Gedanken aus, daß die von *Korányi* und *Bentsáth* bei Nierenblutungen beobachtete günstige Wirkung der Ascorbinsäure, ähnlich dem blutungsstillenden Mechanismus des Calciums zu erklären sei. Als entzündungserregende Substanz wählten wir das *Senföl*, welches wir Kaninchen auf die Bindehaut tropften. Von 6 Paar Kaninchen erhielt je eines zweimal täglich, abends und morgens 20—20 mg Ascorbinsäure intravenös, während das andere unbehandelt blieb. Wenige Minuten nach der zweiten Ascorbinsäureinjektion wurde dem Tier ein Tropfen *Senföl in die Bindehaut* gegeben; zu gleicher Zeit erhielt auch das Kontrolltier einen Tropfen *Senföl*. Dieses Verfahren wurde nach 12 Stunden am anderen Auge der beiden Tiere wiederholt, nachdem das behandelte Tier wiederum seine Dosis Ascorbinsäure erhielt.

Bei Beobachtung der durch das *Senföl* hervorgerufenen entzündlichen Erscheinungen mußten wir feststellen, daß sich diesbezüglich zwischen den mit Ascorbinsäure vorbehandelten und den Kontrolltieren *kein* wesent-

licher Unterschied wahrnehmen ließ, selbst dann nicht, als wir — um einen etwas milderen Entzündungsreiz auszuüben — das Senföl mit Ol. Paraffini $\bar{a}\bar{a}$ verdünnten. Demnach ist also der Ascorbinsäure eine entzündungshemmende Wirkung weder bezüglich der Zeitdauer, noch der Schwere der Erscheinungen zuzuschreiben.

Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß:

1. die Ascorbinsäure in dem Kohlehydrat-Stoffwechsel keine wesentliche Rolle spielt;
2. die Eiweißfraktionen selbst nach lang dauernder Verabreichung von Ascorbinsäure keine gesetzmäßigen Veränderungen zeigen;
3. die Ascorbinsäure in dem Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus keine wesentliche Verschiebung hervorruft: in Fällen, welche zu Acidose neigen, führt sie ein geringes Sinken der alveolaren Kohlensäurespannung herbei;
4. bei Erwachsenen zwischen dem katalytischen Vermögen des Blutes und der Ascorbinsäure kein Zusammenhang nachzuweisen ist;
5. der Grundumsatz durch Ascorbinsäure nicht wesentlich beeinflusst wird (auch bei Morbus Basedow nicht);
6. nach der durch Benzol und Thorium X hervorgerufenen Agranulocytose in der Regeneration der Thrombocyten und der weißen Blutkörperchen zwischen den mit Ascorbinsäure behandelten und den Kontrolltieren kein Unterschied zu erkennen ist;
7. der Ascorbinsäure ein entzündungshemmendes Vermögen nicht zugeschrieben werden kann.

Literaturverzeichnis.

Bach u. *Levinger*: Z. klin. Med. **95**, 88 (1922). — *Börger* u. *Schröder*: Klin. Wschr. **1934 I**. — *Burge*: J. of biol. Chem. **1919**, 37. — *Davies*, *Haldane*, *Kennevay*: J. of Physiol. **1920**, 54. — *Haldane*, *Priestley*: Human. Physiology **1924**. — *Jusatz*: Klin. Wschr. **1934 I**. — *Korányi* u. *Hatz*: Z. anal. Chem. **1934**, 97. — *Korányi*, *Bentsáth*: Orv. Hetil. (ung.) **1934**, 387. — *Poulton*: Lancet **1918**, 863. — *Kreitmair*: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **176**, 326 (1934). — *Moravitz*: Klin. Wschr. **1934 I**. — *Mosonyi* u. *Rigó*: Magy. orv. Arch. **1934**, 2. — *Nikau*: Klin. Wschr. **1928 I**, 590. — *Schroeder*: Klin. Wschr. **1934 I**. — *Slyke*, *van*: J. of biol. Chem. **49**, 30 (1921). — *Szent-Györgyi*: Biochem. J. **22**, 1387 (1928). — *Török* u. *Neufeld*: Klin. Wschr. **1934 I**. — *Vogt*: Münch. med. Wschr. **1935 I**.