



Citrusfrüchte in Form von Orangen-, Zitronen- und Limettensaft gegen den Skorbut führte Sir Gilbert Blane auf britischen Schiffen ein und griff dabei auf frühere Untersuchungen von James Lind zurück. „Skorbut, eine der schwerwiegendsten Krankheiten, von der Seeleute betroffen sind, kann unfehlbar verhindert oder geheilt werden, durch Gemüse und Früchte, im besonderen durch Orangen, Zitronen und Limetten.“ (Foto: aboutpixel.de)

Der lange Kampf gegen Skorbut Von Seefahrern, Meerschweinchen und Citrusfrüchten

SABINE STRELLER | KLAUS ROTH

Wir Menschen sind biochemisch keineswegs perfekt. Im Gegenteil, viele lebensnotwendige Stoffe müssen wir mit der Nahrung aufnehmen, weil unser Körper sie nicht selbst herstellen kann. Fehlen uns diese Stoffe, werden wir krank. Besonders hart trifft uns ein Mangel an Vitamin C, denn dann erkranken wir an Skorbut. Es ist noch nicht einmal 100 Jahre her, dass Chemiker und Physiologen die molekularen Ursachen dieser furchtbaren Krankheit aufgeklärt und die Menschheit für immer davon befreit haben. Ein kleiner Rückblick voller Dankbarkeit.

Wie jedes andere Lebewesen gleichen wir mit der von uns aufgenommenen Nahrung den täglichen Energieverbrauch und Substanzverlust durch Abbau und Ausscheidung aus (Homöostase) [1]. Bleibt diese Bilanz über einen längeren Zeitraum negativ, führt die chronische Mangelernährung zu schweren Erkrankungen:

- Bei Unterernährung ist die notwendige Substanz- und Energieversorgung des Körpers nicht mehr gewährleistet und führt über Abmagerung zum Hungertod.

- Bei Fehlernährung, d.h. Aufnahme einer Nahrung ohne ausreichende Mengen von Vitaminen oder Mineralstoffen [2], kommt es zu schweren Stoffwechselerkrankungen mit letztlich tödlichem Ausgang.

Mangelernährungen haben die Menschheit schon immer begleitet, wobei Hungersnöte sicherlich die meisten Todesopfer gefordert haben und auch heute noch fordern. Von den Fehlernährungen hat der durch Vitamin-C-Mangel verursachte Skorbut in der Menschheitsgeschichte die meisten Opfer gefordert. Obwohl bereits im Alten Ägypten bekannt, gewann erst mit der Eroberung der Weltmeere der Skorbut an Aufmerksamkeit, wurde aber bis ins 19. Jahrhundert als reine Seefahrerkrankheit gesehen. Verfolgen wir den langen Weg von mittelalterlichen Segelschiffen mit ihren dahinsiechenden Mannschaften über brillante Nobelpreisgewinner bis zur modernen Vitamin-C-Tablette.

Skorbut als Krankheit auf See

Der technische Fortschritt im Schiffsbau erlaubte im späten Mittelalter erstmals mehrmonatige Schiffsfahrten über die Weltmeere. Ziele dieser Entdeckungsreisen waren zum einen die Eröffnung neuer und billigerer Handelsrouten nach Indien, Ostasien sowie Ostafrika und zum anderen die Entdeckung und Eroberung fremder Länder, um die dort



Abb. 1 Symptome des Skorbut. Die für die Diagnose wichtigen sichtbaren Symptome des Skorbut werden durch die Schwächung des Bindegewebes verursacht und können an diesem 45-jährigen Patienten aus Papua-Neuguinea demonstriert werden, der über mehrere Monate kein Obst und Gemüse zu sich genommen hatte: Schwellungen und Blutungen des Zahnfleisches (links) und kleine Blutungen unter der Haut, die als rote Hautflecken über den ganzen Körper verteilt sind (rechts) [55].

ABB. 2 | FORSCHER IM KAMPF GEGEN SKORBUS

Die Geschichte von den ersten Heilversuchen des Skorbut bis zur Isolierung des antiskorbutischen Faktors aus den Nebennieren von Schlachtrindern und der sich anschließenden Strukturaufklärung, Laborsynthese und technischer Synthese ist die Summe der Leistungen vieler Menschen, von denen hier einige vorgestellt werden.



Jacques Cartier



James Lind



Sir Gilbert Blane



James Cook



Axel Holst

Jacques Cartier (1491–1557) ist der Begründer des französischen Kolonialreiches in Kanada und wurde 1535/36 während einer Überwinterung im St. Lorenzstrom von dem ihm unbekannten Skorbut überrascht. Fast alle seine Seeleute auf den drei Schiffen erkrankten schwer. Die einheimischen Indianer übergaben ihm ein pflanzliches Heilmittel, *Thuja occidentalis*, das sofort wirkte. Leider geriet dieses Wissen in Vergessenheit.



James Lind (1716–1794) führte die erste kontrollierte medizinische Studie an 12 an Skorbut erkrankten Seeleuten durch und konnte damit die Heilwirkung von frischen Citrusfrüchten eindeutig nachweisen. Seine Ergebnisse wurden jedoch von der britischen Admiralität nicht beachtet.



Sir Gilbert Blane (1749–1834) analysierte als Schiffsarzt die Erkrankungen der Seeleute auf langen Schiffsreisen im Indischen Ozean. Er griff die Ideen von Lind auf und nach seiner Ernennung zum Leibarzt des Prince of Wales konnte er die tägliche Ration von frischem Citrussaft auf allen britischen Schiffen durchsetzen.



James Cook (1728–1779) führte das Sauerkraut als Grundnahrungsmittel auf seinen Schiffen ein. Seine Matrosen waren davon überhaupt nicht begeistert und so ließ er zunächst das Sauerkraut für eine Woche nur sich selbst und den Offizieren servieren. Dann erst bekam es die Mannschaft, „Denn“, so schrieb er am 13. April 1773, „dieses ist die Wesensart der Seeleute im allgemeinen: Es missfällt ihnen alles, ... mag es auch noch so sehr ihrem Besten dienen, und man höret von ihnen nur mürrische Worte ...; doch in dem Augenblick, da sie sehen, dass ihre Vorgesetzten Wert darauf legen, wird es das Köstlichste auf Erden“.



Axel Holst (1860–1931) entdeckte zusammen mit Theodor Frölich, dass durch eine einseitige Ernährung auch Meerschweinchen an Skorbut erkranken können. Diese Versuchstiere erlaubten die Bewertung von rohen und zubereiteten Nahrungsmitteln auf ihre anti-skorbutische Wirkung und darauf aufbauend die Isolierung von Vitamin C.

Albert Szent-Györgyi (1893–1986) isolierte als erster Hexuron-säure aus der Nebennierenrinde von Rindern und konnte später nachweisen, dass diese Verbindung mit Vitamin C identisch war. Ihm wurde der Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1937 verliehen „Für seine Untersuchungen im Bereich der biologischen Verbrennungsreaktionen unter besonderer Erwähnung von Vitamin C und der katalytischen Wirkung von Fumarsäure“. Durch diese Erläuterung wurde ausgedrückt, dass nicht nur die Isolierung von Vitamin C, sondern auch seine Untersuchungen zum Stoffwechsel der Fumarsäure gewürdigt wurde, auf denen Hans Krebs' Entdeckung des Zitronensäurezyklus aufbaute [56].



Albert Szent-Györgyi



Sir Walter Norman Haworth (1883–1950) publizierte viele grundlegende Arbeiten in der Zuckerchemie, aber vor allem gelangen ihm die Strukturaufklärung und die erste Synthese von Vitamin C. „Für seine Untersuchungen von Kohlenhydraten und Vitamin C“ wurde ihm 1937 der Nobelpreis für Chemie verliehen.



Sir Walter Norman Haworth



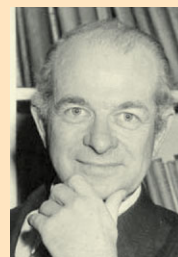
Tadeus Reichstein (1897–1996) entwickelte eine äußerst ergiebige Synthese von Ascorbinsäure, nach deren Strategie bis heute diese Verbindung großtechnisch hergestellt wird. Weiterhin konnte er erstmals Cortison isolieren und dessen enorme therapeutische Wirkung z.B. bei der Behandlung von rheumatischer Arthritis demonstrieren. Reichstein erhielt den Nobelpreis für Physiologie und Medizin im Jahre 1950.



Tadeus Reichstein



Linus Pauling (1901–1994) wird von vielen als der bedeutendste Chemiker des 20. Jahrhunderts betrachtet. Neben seinen grundlegenden Arbeiten zur Theorie der chemischen Bindung, klärte er die α -helikalen Strukturmotive in Proteinen auf, wofür er 1954 den Nobelpreis für Chemie verliehen bekam. Pauling engagierte sich für die atomare Abrüstung und wurde für seinen unermüdlischen Einsatz 1962 mit dem Friedensnobelpreis ausgezeichnet. In seinen späten Lebensjahren propagierte er die Aufnahme großer Mengen von Vitamin C als Therapie gegen den Schnupfen und andere Krankheiten einschließlich Krebs. Diese späten Studien wurden und werden sehr kritisch und kontrovers diskutiert.



Linus Pauling



ABB. 3 | PFLANZEN GEGEN SKORBUT

Löffelkraut



Zwiebel



Kartoffel



Paprika



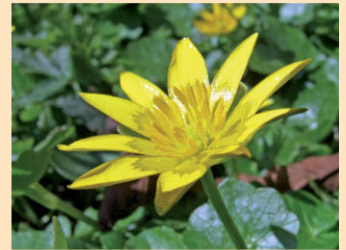
Acerola



Lebensbaum



Sauerkraut



Scharbockskraut

Der **Lebensbaum** (*Thuja occidentalis*) ist das erste überlieferte Heilmittel gegen Skorbut. Ein aus Thujazweigen bereiteter Sud wirkte bei der Mannschaft von Jacques Cartier Wunder. Daraufhin wurde mit dem Namen arbovitae oder Lebensbaum die Heilwirkung ausgedrückt, jedoch geriet die Pflanze schnell in Vergessenheit und sie wurde nie wieder eingesetzt. Das Trinken von Thuja-Sud ist aus heutiger Sicht problematisch, da der darin enthaltene Inhaltsstoff Thujon neurotoxisch ist [57]. Heute erfreut sich Thuja als Heckenpflanze großer Beliebtheit. (Stephan Momberg, www.pixelio.de)

Sauerkraut (*Brassica oleracea* var. *capitata* f. *alba*) entsteht aus feingeschnittenem Weißkohl durch eine komplexe, mehrwöchige Fermentation, wobei zunächst Hefen und Essigsäurebakterien, dann verschiedene Milchsäurebakterien dominieren. Durch den niedrigen pH-Wert bleibt ein Teil des aus dem Weißkohl stammenden Vitamin C während des Gärungsprozesses erhalten. Das besonders in Ost- und Nordeuropa populäre Sauerkraut stellte vor allem in früheren Jahren eine wesentliche winterliche Vitamin-C-Quelle dar. (Foto: wikimedia commons)

Scharbockskraut (**Feigwurz**, *Ranunculus ficaria*) gehört zu den Hahnenfußgewächsen und wächst bevorzugt auf feuchten Lehm Böden auf Wiesen und in lichten Laubwäldern. Die mehrjährige, krautige Pflanze wird nur 20 cm groß und die gelben Blüten erscheinen bereits im März. Nach der Blüte wird das toxische Protoanemonin in größeren Mengen gebildet, vom Verzehr ist dann abzuraten. (Foto: Peter Röhl, www.pixelio.de)

Löffelkraut (engl. *scurvy grass*, *Cochlearia officinalis*) wächst im salzhaltigen Marschland an praktisch allen europäischen Meeresküsten bis zur Arktik und gehört zur Familie der Kreuzblütengewächse. Die Pflanzen werden etwa 30 cm hoch und die Blätter schmecken ähnlich wie Kresse. Die Pflanze war früher fester Bestandteil jedes Kräutergarten. Als Heilmittel gegen den Skorbut wurde Löffelkraut auf langen Schiffsreisen kurz vor der Überwinterung gesammelt und dann verteilt über den Winter gegessen. (Foto: wikimedia commons)

Die **Zwiebel** (*Allium cepa*) ist ein Lauchgewächs und stammt ursprünglich aus den Steppengebieten Westasiens. Zwiebeln wurden auf langen Seereisen roh gegessen und die Seeleute mussten sich selbst damit versorgen. Da die Vitamin-C-haltigen Zwiebeln haltbar sind, war eine gewisse Versorgung der Seeleute auf mehrmonatigen Fahrten gewährleistet. (Foto: S. Dimmel, www.pixelio.de)

Die **Kartoffel** (*Solanum tuberosum*) ist ein Nachtschattengewächs und kam erstmals 1555 nach Europa und wurde zunächst als Zierpflanze genutzt. In Deutschland wird die Kartoffel erst seit Beginn des 18. Jahrhunderts als Hauptnahrungsmittel angebaut. Da sie eine vitaminreiche Knolle bildet, stellte sie die wichtigste Vitamin-C-Quelle für die arme Bevölkerung dar. Deswegen trat Skorbut seuchenartig regelmäßig nach schweren Kartoffelmissernten durch Schädlingsbefall auf. (Foto: M. Lanznaster, www.pixelio.de)

Paprika (*Capsicum annuum*) ist ein mehrjähriges Nachtschattengewächs. Die umgangssprachlich als Schote bezeichnete Frucht ist botanisch eine Beere. Die Frau des ungarischen Chemikers und späteren Nobelpreisträgers Albert Szent-Györgyi servierte ihrem Mann eines Tages frische Paprika zum Abendbrot. In seiner Autobiographie schreibt er: „Ich hatte aber keinen Appetit darauf und überlegte, was ich damit machen könnte. Plötzlich stieß mir auf, dass ich diese Pflanze noch nie untersucht hatte. Ich brachte sie sofort ins Labor und schon um Mitternacht wusste ich, es war eine Schatztruhe voll mit Vitamin C“. (Foto: nahila, www.pixelio.de)

Acerola (*Malpighia glabra*) ist als kleinwüchsiger Baum in trockenen tropischen Wäldern beheimatet. Die rote Frucht erinnert an die europäische Kirsche und der Fruchtsaft enthält bis zu gewaltige 4,5% Vitamin C, wobei der Vitamingehalt der unreifen Frucht am größten ist. Getrockneter Acerola-Fruchtsaft wird als „natürlicher Vitamin-C-reicher“ Lebensmittelzusatzstoff in Bioprodukten eingesetzt (z.B. Gummibärchen).

vermuteten Rohstoffe und Reichtümer auszubeuten. Viele Seeleute bezahlten die chronische Geldnot europäischer Adelshäuser mit ihrem Leben: So verlor Vasco da Gama bei seiner Umschiffung des Kaps der Guten Hoffnung (1497–99) über die Hälfte der Mannschaft [3]. Die Todesursache war eine rätselhafte Krankheit mit Namen Skorbut.

Doch was ist Skorbut? Die typischen Symptome sind kleine Blutergüsse unter der Haut (Abbildung 1), die als purpurne Hautflecken sichtbar sind, starke Schwellungen und Entzündungen des Zahnfleisches mit anschließendem Zahnausfall, Anämie und allgemeine Schwäche, die schließlich zum Tod führt [4]. Die Eintragungen im Logbuch von Jacques Cartier [5], der mit seinen drei Segelschiffen im Winter 1535/36 im St. Lorenzstrom in der Nähe des heutigen Quebec überwintern musste, verdeutlicht die Grausamkeit dieser Krankheit (Abbildung 1):

„Einige verloren all ihre Kraft und konnten nicht mehr auf den Füßen stehen. Dann schwellen ihre Beine. Ihre Muskeln schrumpften ein und wurden schwarz wie Kohle. Andere hatten ihre ganze Haut gefleckt mit blutigen Stellen von purpurner Farbe. Dann stieg es hinauf zu ihren Fußknöcheln, Schenkeln, Schultern, Armen und Nacken. Ihre Münder wurden stinkend. Ihr Zahnfleisch wurde so faul, dass es bis zu den Wurzeln der Zähne abfiel. Diese verloren sie beinahe alle. Mit solcher Ansteckungsgefahr breitete sich die Krankheit über unsere drei Schiffe aus, dass Mitte Februar von hundert Mann Besatzung keine zehn mehr gesund waren.“

Zum Glück für die Mannschaft erhielt Kapitän Cartier (Abbildung 2) von den Indianern ein Heilmittel gegen die unbekannte Krankheit. Es waren immergrüne Zweige des von ihnen als „*Anneda*“ bezeichneten Baums. Ein Sud wurde gekocht, den versuchsweise zwei erkrankte Seeleute trinken mussten. Das Mittel half sofort und die Behandlung wurde auf die ganze Mannschaft ausgedehnt. Tatsächlich wurden alle Kranken in wenigen Tagen vollkommen gesund.

Cartier brachte einige „*Anneda*“-Exemplare mit nach Frankreich und die Pflanze wurde wegen ihrer erwiesenen Heilkraft als Lebensbaum (*Thuja occidentalis*) bezeichnet [6] und erfreut sich bis heute als Heckenpflanze großer Beliebtheit (Abbildung 3).

Die Heilkraft des Lebensbaums geriet nach Cartiers Rückkehr sofort in Vergessenheit, denn ein zwei Jahre später wieder im St. Lorenzstrom überwinternendes französisches Schiff stand dem Skorbut hilflos gegenüber und die meisten Seeleute starben.

Einen wichtigen Fortschritt bei der Bekämpfung des Skorbutus verdanken wir dem schottischen Arzt James Lind. Er wurde im Alter von 30 Jahren Schiffsarzt auf der britischen „*HMS Salisbury*“ und musste auf einer Reise zwischen 1746 und 1747 die an Skorbut erkrankte Besatzung behandeln. Dabei führte er ein kontrolliertes Experiment durch: 12 erkrankte Seeleute wurden in sechs Paare aufgeteilt, die zur normalen Kost täglich folgende Zusatzrationen bekamen [3]:

- Paar 1 einen Liter Apfelwein
- Paar 2 dreimal täglich 25 Tropfen verdünnte Schwefelsäure
- Paar 3 dreimal täglich zwei Esslöffel Essig vor den Mahlzeiten
- Paar 4 ein Viertel Liter Seewasser
- Paar 5 zwei Orangen und eine Zitrone
- Paar 6 4 ml einer damals als medizinisches Allheilmittel geschätzten Paste aus Senfkörnern, getrockneten Meerrettichwurzeln, Knoblauch und verschiedenen Baumharzen

Das Ergebnis war eindeutig: Nur die mit Citrusfrüchten „behandelten“ Seeleute wurden umgehend gesund. Für James Lind stand damit fest: Frische Orangen und Zitronen heilen Skorbut! Nach seinen 1753 publizierten Therapieerfolgen [7] sollte der Skorbut ein für alle Mal von den Schiffen verbannt sein. Welch ein Irrtum!

Linds Untersuchungen wurden von den etablierten Medizinern schlichtweg nicht beachtet. Einige Jahrzehnte später, im Jahr 1781, analysierte der schottische Schiffsarzt Gilbert Blane die Verluste an Seeleuten während einer zehnmonatigen Seereise. Die erschreckende Bilanz: 1600 Männer starben, davon aber nur 60 von Feindeshand. Ein herber Verlust, denn die britische Flotte bestand nur aus 12 000 Seeleuten. In seinem Fazit griff er Linds Ideen wie-

DIE VITAMIN-C-TABLETTE

Die Isolierung, Strukturaufklärung und eine Synthese im Labor von Vitamin C sind Nobelpreis-gekrönte Meilensteine der chemischen Grundlagenforschung. Die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung der Bevölkerung mit Vitamin C ist jedoch erst möglich, wenn eine technische Synthese entwickelt und zu einem wirtschaftlich erfolgreichen Produkt geführt hat. Dies ist die Aufgabe der chemisch-pharmazeutischen Industrie, wobei im Fall des Vitamin C vor allem die Firmen Hoffmann-La Roche in der Schweiz und Merck in Deutschland Pionierarbeit geleistet haben. Bereits im Frühjahr 1932 beginnt Merck, Darmstadt, Vitamin C aus heimischen Pflanzen zu gewinnen, zuerst aus Weißkohl, Hagebutten, Johannisbeeren und Kohlrüben, ab Ende 1932 aus Orangen und im Juli 1933 aus Gladiolen. Bereits im September 1933 wurden die ersten Tabletten mit 10 mg Ascorbinsäure zur klinischen Prüfung abgegeben (links). Später wird Vitamin C ausschließlich aus Glucose nach der Reichstein-Synthese industriell hergestellt (rechts: Verpackung von 1938).

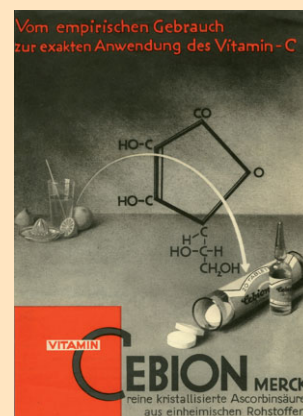




Abb. 4 Heinrich VIII. (1491–1547). Der englische König ernährte sich fast ausschließlich von Geflügel und Fleisch und vermied Früchte, von denen er glaubte, sie verursachen Hautentzündungen und Fieber. Weiterhin hielt er sich streng an das österliche Fasten, was seinen Gesundheitszustand in jedem Frühjahr stark verschlechterte. Während der letzten 10 Jahre seines Lebens wurde er extrem dick und litt unter nicht heilenden Geschwüren an den Beinen, Fieberschüben, purpurnen Körperflecken und den anderen typischen Symptomen des Skorbut. Heinrich VIII., dieses Sinnbild eines wohlgenährten und vor Kraft strotzenden Herrschers, war in Wirklichkeit ein schwer an Skorbut erkrankter Mensch. Er starb wohl nicht zufällig am 28. Januar 1547, also mitten im Winter [13].

der auf: „*Skorbut, eine der schwerwiegendsten Krankheiten, von der Seeleute betroffen sind, kann unfehlbar verhindert oder geheilt werden, durch Gemüse und Früchte, im besonderen durch Orangen, Zitronen und Limetten.*“

Trotz der erdrückenden Fakten lehnte die britische Admiralität auch Blanes Vorschläge ab und favorisierte andere Gegenmittel wie Melasse, Bier oder frisches Brot.

Ein glücklicher Zufall verhalf Blanes Vorschlägen doch noch zum Durchbruch, er wurde Hausarzt des Prince of Wales. Dank der damit verbundenen Autorität konnte er das Schiff „*HMS Suffolk*“ für eine Reise nach Ostindien mit ausreichend Zitronensaft ausstatten. Das Ergebnis war sensationell: Kein Seemann starb an Skorbut. Daraufhin erhielt ab 1795 jeder britische Matrose eine tägliche Ration Zitronensaft. Der Effekt für die britische Marine war enorm: 1780 lagen 1457 skorbutkranke Matrosen im *Royal Navy Hospital* in Portsmouth, 1806 nur noch zwei [8]!

Einige Kapitäne nutzten alternative Methoden zur Bekämpfung des Skorbut. So entdeckte Captain James Cook bei seinen Weltumsegelungen die positive Wirkung von Sauerkraut und verbannte mit einer täglichen Ration den Skorbut vollständig von seinen Schiffen [9]. Holländische Walfänger sammelten vor dem Überwintern in der Arktis große Mengen an Löffelkraut [10] (engl. *scurvy grass*, *Cochlearia officinalis*), das sie dann in kleinen Rationen täglich verzehrten. Auch das Scharbockskraut (Skorbut- oder Feigwurzkräut, *Ranunculus ficaria* L.) bewährte sich als Heilmittel gegen den Skorbut.

Trotzdem mündeten die schon seit dem 13. Jahrhundert immer wieder beschriebenen vereinzelt Heilerfolge gegen Skorbut nicht in ein therapeutisches Allgemeinwissen. Mehrere Gründe waren dafür verantwortlich:

- Ein funktionsfähiges wissenschaftliches Kommunikationssystem fehlte.
- Betroffen waren nur Seeleute, also ein kleiner Teil der Bevölkerung und nicht die Reichen und Mächtigen. Skorbut war damit für das medizinische Establishment nicht von großem Interesse.
- Die Versorgung einer Schiffsmannschaft mit Obst garantierte keine Skorbutfreiheit, denn der Vitamin-C-Gehalt von Frischobst nimmt mit der Lagerung stark ab und die üblichen Konservierungsmethoden z.B. Kochen und Eindicken zerstörten das Vitamin vollständig.
- Nach dem damaligen medizinischen Kenntnisstand war es unvorstellbar, dass einseitige Ernährung zu einer Krankheit führen kann und so wurde alles Mögliche für Skorbut verantwortlich gemacht: Nebel, gesalzenes Fleisch, ranzige Butter, kupferne Töpfe und Pfannen, Zucker, Tabak, Faulheit, die Jahreszeit und schlechte Winde.

Bei dieser verworrenen Ausgangslage ist es nicht verwunderlich, dass jeder Kapitän seine eigenen, wohlgemeinten Vorstellungen von einer wirksamen Bekämpfung des Skorbut hatte. Darüber hinaus standen die Kapitäne von Handelsschiffen unter erheblichem Druck und mussten Hafenaufenthalte mit der möglichen Aufnahme von frischem Obst

und Gemüse aus Kostengründen auf ein Minimum beschränken [11]. Erst nachdem Mitte des 19. Jahrhunderts die Versorgung der Schiffe mit Obst und Gemüse gesetzlich geregelt wurde, nahmen die Skorbutfälle auf den Weltmeeren langsam ab, zunächst in den Kriegsflotten, später auch in der kommerziellen Schifffahrt.

Skorbut als Krankheit an Land

Heute wissen wir, dass Skorbut die Menschheit in den nördlichen Teilen von Europa, Amerika und Asien seit Jahrtausenden begleitete [12]. Vor allem in den Wintermonaten herrschte chronischer Mangel an frischem Obst und Gemüse und in der österlichen Fastenzeit verschlimmerte sich die Ernährungssituation. Davon waren nicht nur die armen Leute betroffen, die Oberschicht traf es noch schlimmer, denn Aristokraten hielten Obst und Gemüse für Nahrung der niederen Klassen. Heinrich VIII. war das Paradebeispiel für einen wohl- aber gleichzeitig mangelernährten Herrscher der Renaissance [13] (Abbildung 4).

Skorbut brach auf dem Festland immer dann aus, wenn die Bevölkerung mit Nahrungsmitteln unterversorgt war, vor allem während Hungersnöten, die durch Missernten oder Kriege verursacht wurden. Dramatische Skorbutausbrüche traten z.B. während der großen irischen Kartoffelmissernten 1846/47, des Krimkriegs (1854–56) und auf dem Balkan während des 1. Weltkrieges auf.

Eine zweite tragische Seite des Skorbut entdeckte der englische Kinderarzt Thomas Barlow Ende des 19. Jahrhunderts. Er behandelte im Londoner „*Hospital for Sick Children*“ viele schwer an „akuter Rachitis“ [14] erkrankte Kinder unter 2 Jahren [15]. Er bemerkte, dass nicht alle Symptome der Rachitis entsprachen: Bei den Obduktionen der Kinder zeigten sich ausgedehnte Blutungen z.B. zwischen dem Oberschenkelknochen und den umgebenden Bindegewebsschichten [16] sowie starke Einblutungen in die tief liegenden Skelettmuskeln. Genau dies hatte James Lind schon 100 Jahre früher beschrieben und Barlow erkannte die Identität von „akuter Rachitis“ und Skorbut, wobei die für Skorbut typischen Zahnfleischentzündungen bei kleinen Kindern nur selten auftraten. Barlow erprobte erfolgreich Linds Rezepte und bei einer Diät aus Kartoffeln, frischer Milch und Orangensaft erholten sich die kleinen Patienten rasch. Barlow erkannte auch, dass der kindliche Skorbut keineswegs eine Folge von Armut, sondern einseitiger Diät aus Keksen, Haferflocken, Butter und Tee war. Gestillte oder mit frischer Kuhmilch ernährte Kinder wurden nicht krank. Leider führte die besonders in bürgerlichen Familien Ende des 19. Jahrhunderts aufgekommene Mode, Säuglinge möglichst früh abzustillen und mit gekochter Milch oder Kondensmilch aufzuziehen, zur Verbreitung des kindlichen Skorbut, der auch als Barlow's Krankheit bezeichnet wird.

Im Rückblick muss Skorbut als eine der größten, aber kaum beachteten Tragödien in der Geschichte der Menschheit bezeichnet werden, in deren Verlauf bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts über zwei Millionen Menschen starben.

Aus heutiger Sicht ist es kaum begreiflich, warum nicht schon vor Jahrhunderten die vorliegenden Fakten zu einem Gesamtbild zusammengefügt und Skorbut als eine durch einseitige Ernährung verursachte und durch ausgewogene Ernährung heilbare Krankheit erkannt wurde. Vielleicht wären wir Menschen nie darauf gekommen, wenn nicht ein uns vertrautes Haustier auf die wissenschaftlichen Sprünge geholfen hätte: das Meerschweinchen.

Die Entdeckung von Vitamin C

Dass die molekulare Ursache des Skorbuts, ein Mangel an Vitamin C, so spät erkannt wurde, lag vor allem im Fehlen eines geeigneten Versuchstieres. Ratten, Mäuse und Kaninchen können nicht an Skorbut erkranken. Es war daher ein großer Glücksfall, als 1907 Axel Holst und Theodor Frölich am Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität Oslo durch Zufall entdeckten, dass nach einer geeigneten Diät Meerschweinchen an Skorbut erkrankten [3].

Wie groß der Zufall war, zeigen die Hintergründe der Entdeckung [17]. Holst und Frölich untersuchten die Erkrankungen auf langen Reisen norwegischer Handelsschiffe. Skorbut trat dank der täglichen Ration Zitronensaft nicht auf, dafür aber die so genannte Schiffs-Beriberi. Diese Krankheit erlitten auch Tauben nach alleiniger Fütterung mit Weizenbrot, dem Hauptnahrungsmittel norwegischer Seeleute [18]. Tauben zeigten die typischen Polyneuritis-Symptome, einer entzündlichen Erkrankung der Nerven, die schnell zum Tode führte.

Zur Bestätigung ihrer Hypothese, dass Beriberi auf eine Mangelernährung zurückzuführen ist, suchten Holst und Frölich für ihre experimentellen Studien ein dem Menschen näher verwandtes Labortier. Ihre Wahl fiel auf das Meerschweinchen, aber zur großen Überraschung führte die Weizenbrot-Diät bei Meerschweinchen nicht zu Beriberi, sondern es traten die für Skorbut typischen Symptome wie Zahnfleischbluten, zerbrechliche



che Knochen und innere Blutungen auf [19]. 1907 publizierten die beiden Norweger ihre Ergebnisse. Mit Meerschweinchen als Versuchstier konnten sie zweifelsfrei nachweisen, dass Skorbut tatsächlich mit frischem Obst und Gemüse umgehend geheilt werden konnte [20].

Durch die Entdeckung eines geeigneten Versuchstieres konnten Ursachen und Therapien von Skorbut nun systematisch untersucht werden. Holst und Frölich selbst konnten z.B. nachweisen, dass frische Kartoffeln gegen Skorbut wirkten, getrocknete aber nicht.

Um 1920 waren bereits die Vitamine A und B bekannt und so wurde der anti-skorbutische Faktor, der offenbar in einigen Früchten und Pflanzen enthalten war, als Vitamin C bezeichnet. Nun begann ein Wettlauf um die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese des Vitamins C.

Besonders die Gruppen um Solomon Zilva am Lister Institut in London und Charles King in Pittsburgh arbeiteten fieberhaft an der Isolierung aus Zitronensaft. Das analytische Hauptproblem war dabei die Abtrennung des Vitamin C von den im Obstsaft enthaltenen zahlreichen Zuckerderivaten. Das Rennen um die Erstisolierung gewann schließlich ein völliger Außenseiter, der im Labor von Frederick Gowland Hopkins [21] in Cambridge arbeitende ungarische Biochemiker Albert Szent-Györgyi. Dessen ursprüngliches Forschungsinteresse hatte allerdings nichts mit Vitamin C zu tun, denn er suchte nach einem möglichen biochemischen Zusammenhang zwischen der Hautbräunung von Patienten mit der Addison-Krankheit und dem Braunwerden von frisch geschnittenen Kartoffeln und Äpfeln. Da die Addison-Krankheit durch eine Fehlfunktion der Nebennieren verursacht wird, untersuchte er die Inhaltsstoffe dieser Drüsen. Nach vielen Anstrengungen konnte er eine reduzierend wirkende Verbindung isolieren:

1. Gekühlte und fein zerhackte Nebennieren von frisch geschlachteten Rindern werden mit Methanol extrahiert, wobei Kohlendio-

Abb. 5 Tiere ohne eigene Vitamin-C-Biosynthese. An mehreren Stellen der Evolution ist die Fähigkeit verloren gegangen, eine aktive Gulo-nolakt-on-oxidase zu synthetisieren, der Rußbülbül, das Meerschweinchen, die Wüstenheuschrecke, der Gorilla und die mauritische Fruchtfledermaus müssen wie wir mit diesem genetischen Mangel zurechtkommen. (Foto: J. Reisig, www.pixelio.de; J.M. Gayr, wikimedia commons, C. Bolte, Berlin, aboutpixel.de)



- xid durch die Mischung geleitet wird, um eine Oxidation zu verhindern.
- Nach der Filtration wird Bleiacetat dem Filtrat zugefügt und der ausfallende Niederschlag abfiltriert.
 - Der Niederschlag wird mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, wobei Bleisulfat ausfällt.
 - Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockenheit eingedampft.
 - Der Feststoff wird wieder in Methanol gelöst und Schritt 2, 3 und 4 werden wiederholt.
 - Der Niederschlag wird in Aceton gelöst und die Lösung mit Leichtbenzin versetzt, worauf eine leicht gelbliche Verbindung langsam auskristallisiert.
- Aus vielen Kilogramm Rindernebennieren konnte Szent-Györgyi schließlich ein Gramm der gelblichen Verbindung isolieren, die Iod-Lösung entfärbte und deswegen als reduzierender Faktor bezeichnet wurde. Szent-Györgyi be-

stimmte das Molekulargewicht zu 180g/mol, und zusammen mit der Elementaranalyse (C: 40,7%; H: 4,7%; O: 54,6%) ergab sich daraus die Summenformel $C_6H_8O_6$.

Hopkins drängte seinen Mitarbeiter Szent-Györgyi zur schnellen Publikation seiner Ergebnisse, denn beide glaubten, ein neues Nebennierenhormon gefunden zu haben. Die Publikation im *Biochemical Journal* machte jedoch Schwierigkeiten, denn Szent-Györgyi schlug den Namen „Ignose“ vor. In diesem geistreichen englischen Wortspiel drückte Szent-Györgyi die noch unbekannte Struktur („ig“ = anti; „nose“ = Nase, aber ausgesprochen auch „knous“ = wissen) und gleichzeitig mit der gleich ausgesprochenen Endung -ose die Zuckernatur des reduzierenden Faktors aus. Die Redaktion des *Biochemical Journal* fand das überhaupt nicht lustig und wies den Namensvorschlag zurück. Nun schlug Szent-Györgyi den Namen „Godnose“ vor, woraufhin die Herausgeber androhten, die Arbeit ganz abzulehnen und schlugen den Namen Hexuronsäure vor. Szent-Györgyi gab klein bei und unter dem Titel „Hexuronic acid“ erschien die Arbeit 1928 [22]. Bereits dort wies Szent-Györgyi darauf hin, dass die reduzierende Wirkung von frisch ausgepresstem Zitronensaft auf Hexuronsäure beruhen könnte.

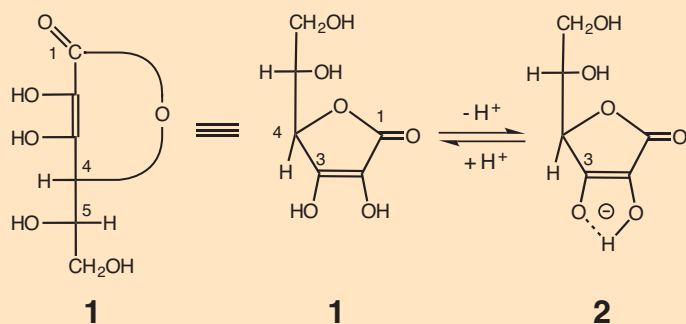
Szent-Györgyi wechselte 1929 an die Mayo Clinic in Rochester, Minnesota und dort stand ihm mit den riesigen Schlachthäusern im nahen St. Pauls eine unerschöpfliche Quelle für große Mengen frischer Nebennieren zur Verfügung. Insgesamt isolierte er 25 g Hexuronsäure und schickte die Hälfte davon zu Sir Walter Norman Haworth [23] nach Birmingham, der davon eine Strukturaufklärung durchführen wollte. Leider reichte die Menge nicht aus, um alle notwendigen Abbaureaktionen durchzuführen. Die Struktur der Hexuronsäure blieb daher weiterhin im Dunkeln.

Szent-Györgyi kehrte 1930 nach Ungarn an die Universität von Szeged zurück und kurze Zeit später stieß Joe Svirbely zu ihm. Der hatte vorher in Charles Kings Gruppe in Pittsburgh vergeblich versucht, Vitamin C aus Citrussäften zu isolieren. Szent-Györgyi schreibt [24]:

Eines Tages kam ein netter junger, in Amerika geborener Ungar, J. Svirbely, nach Szeged, um bei mir zu arbeiten. Als ich ihn fragte, was er könne, sagte er, er könne herausfinden, ob eine Substanz Vitamin C enthielte. Ich hatte noch etwa ein Gramm Hexuronsäure. Die gab ich ihm, um die Aktivität zu überprüfen. Ich sagte ihm, dass ich erwarte, dass sie mit Vitamin C identisch ist. Ich hatte immer den starken Verdacht, dass dies so sei, hatte es aber nie überprüft. Ich war mit Tierversuchen auf diesem Gebiet nicht vertraut und das ganze Problem war für mich zu glamourös. Nach meinen Vorstellungen waren Vitamine theoretisch uninteressant. „Vitamin“ heißt doch, man muss das essen, und was man essen muss, ist in erster Linie Sache eines Küchenchefs, nicht eines Wissenschaftlers.

Szent-Györgyi behielt Recht; Svirbely konnte in Tierversuchen im Frühjahr 1932 nachweisen, dass die Hexuronsäure aus den Nebennieren von Rindern mit Vitamin-C-haltigen Extrakten aus Citrusfrüchten physiologisch iden-

ABB. 6 | L-ASCORBINSÄURE



L-Ascorbinsäure (1) ist eine weiße, geruchlose Substanz mit saurem Geschmack und folgenden Eigenschaften:	
Namen	L-Ascorbinsäure bevorzugt lt. IUPAC: (5R)-5-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-on IUPAC-Kohlenhydrat: L-threo-Hex-2-enono-1,4-lacton CAS-Kohlenhydrat: L-threo-Hex-2-enonsäure-γ-lacton
Schmelzpunkt:	190–192°C (unter Zersetzung)
rel. Molmasse:	176.14
pK _A -Werte:	1. (C ₃ -OH) = 4,25, 2. (C ₂ -OH) = 11,79
	Eine wässrige Lösung mit 5g/l besitzt einen pH-Wert von 3.
Spezifische Rotation:	[α] _D ²⁰ = +23° in Wasser; [α] _D ¹⁸ = +49° in Methanol
Löslichkeit:	330 (Wasser), 30 (Ethanol) 10 (Glycerin) jeweils in g/l bei 20°C, unlöslich in Chloroform, Benzol, Ether, Benzin, Fetten und Ölen
Dichte:	1.64 g/ml

L-Ascorbinsäure ist ein Zuckerderivat und die Bezeichnung „L“ bezieht sich nach einer Festlegung von Emil Fischer auf die Konfiguration der Hydroxylgruppe an dem vom höchst oxidierten Kettenende am weitesten entfernten Kohlenstoffatom, in diesem Fall das C-5. L-Ascorbinsäure ist entgegen dem Namen keine Carbonsäure, jedoch hat das C-3 der Endiolgruppe einen mit Carbonsäuren vergleichbaren pK_A-Wert, da die negative Ladung im Ascorbat-Anion (2) über mehrere Sauerstoffatome verteilt ist.

ABB. 7 | DIE ÄSTHETIK DER L-ASCORBINSÄURE-SYNTHESE VON REICHSTEIN UND GRÜSSNER

Die Synthese komplexer organischer Moleküle, insbesondere von Naturstoffen, ist eine Kunst, die viel Kreativität bei der gedanklichen Zerlegung des Zielmoleküls, viel organisch-präparatives Wissen zur Entwicklung einer erfolgversprechenden Synthesestrategie und schließlich handwerkliches Können bei der praktischen Umsetzung erfordert. Nicht-Organikern erschließt sich die Ästhetik und Eleganz einer Synthesesequenz nur selten, da die komplexen Formelbilder den Betrachter meist völlig verwirren. Das kann eigentlich nicht verwundern, denn jedes Kunstwerk, ob ein abstraktes Bild, ein Musikstück, ein Gedicht oder eben eine organische Synthese, offenbart sich dem Laien erst nach einer fundierten und verständlichen Einführung in das Kunstwerk. Versuchen wir dies am Beispiel der Vitamin-C-Synthese von Reichstein und Grüssner aus dem Jahr 1934. Es lohnt sich, denn die dabei verwendete Schutzgruppentechnik, eine biotechnologische Reaktionsstufe und schließlich ein verblüffender stereochemischer Trick werden meisterlich genutzt. Noch heute, mehr als 70 Jahre nach der Publikation, wird diese Synthese mit einigen Variationen großtechnisch eingesetzt und liefert jährlich über 60 000 Tonnen Vitamin C. Durch vielfache Optimierungen der einzelnen Reaktionsschritte konnten die Ausbeuten jedes Schrittes auf über 90% gesteigert werden, insgesamt wird Glucose mit 50prozentiger Totalausbeute in Vitamin C umgewandelt.

Für eine chemisch-ästhetische Betrachtung genießen wir die Synthese Schritt-für-Schritt:

Syntheseschritt a: Ausgehend von Glucose (**3**) wird die Aldehydgruppe -CHO zum primären Alkohol $\text{-CH}_2\text{OH}$ reduziert. Dies kann in hohen Ausbeuten durch katalytische Reduktion mit Wasserstoff unter hohem Druck durchgeführt werden. Es entsteht der bei Diabetes verwendete Zuckeraustauschstoff Sorbit (**4**).

Syntheseschritt b: Sorbit (**4**) wird mit Hilfe von Mikroorganismen (z.B. mit *Acetobacter xylinum* oder *Gluconobacter oxydans*) mit Sauerstoff oxidiert. Dabei wird selektiv die OH-Gruppe am C-5 mit Sauerstoff zu einer Ketogruppe oxidiert. Es entsteht die Ketohexose L-Sorbose (**5**).

Nach den Regeln der Fischer-Projektion [29] muss das am höchsten oxidierte Kettenende nach oben zeigen. Dann entscheidet das davon am weitesten entfernte stereogene C-Atom über die Zuordnung zur L- oder D-Klasse. Mit anderen Worten: Die Struktur **5** muss für eine korrekte Fischer-Projektion um 180° gedreht werden, dann ergibt sich die nun vollständige Strukturbezeichnung L-Sorbose für **5**. Zur Verdeutlichung der Drehung ist das ehemalige C-1 der Glucose markiert. Mit anderen Worten: Die Struktur **5** muss für eine korrekte Fischer-Projektion um 180° gedreht werden, dann ergibt sich die nun vollständige Strukturbezeichnung L-Sorbose für **5**. Zur Verdeutlichung der Drehung ist das ehemalige C-1 der Glucose markiert.

Syntheseschritt c: Die selektive Oxidation der endständigen primären Alkoholgruppe der L-Sorbose (**5**) zur Carbonsäure (**6**) geht leider nicht, denn egal welches Oxidationsmittel man wählt, die anderen Hydroxylgruppen

würden auch oxidiert werden. Man muss also einen synthetischen Umweg machen und vier der fünf Hydroxylgruppen vor Oxidationen schützen.

Gleichgewicht d: Wie die meisten Hexosen liegt auch die L-Sorbose in wässriger Lösung im Gleichgewicht zwischen der offenkettigen Form **5** mit einer cyclischen Halbacetalform **7** vor.

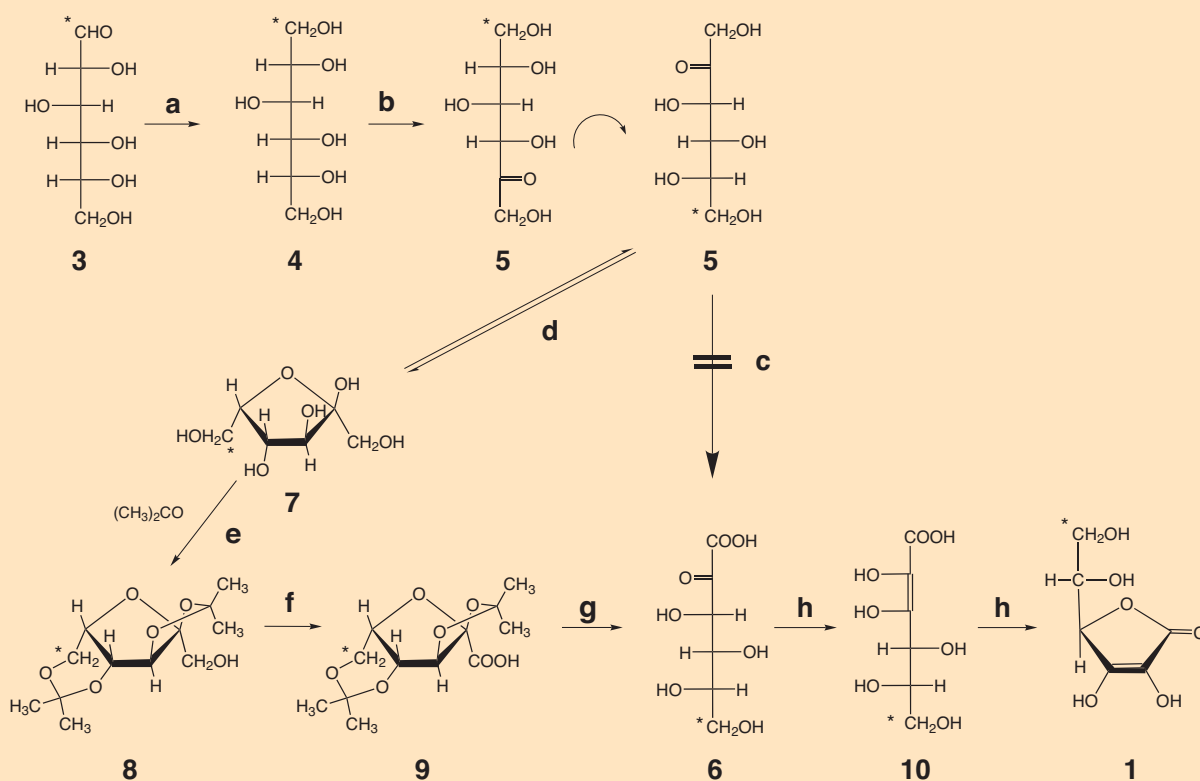
Syntheseschritt e: Jetzt erfolgt die Schützung von vier Hydroxylgruppen in einem Reaktionsschritt. Reichstein hat hier mit Aceton eine ideale, preiswerte und umweltfreundliche Schutzgruppe gefunden. Die Ketogruppe des Acetons kann mit zwei Hydroxylgruppen zu einem cyclischen Vollacetal reagieren und tatsächlich kann man bei geschickter Wahl der Reaktionsbedingungen mit zwei Molekülen Aceton die vier Hydroxylgruppen komplett gegen eine Oxidation schützen. Es entsteht das Diacetonid **8**.

Syntheseschritt f: Oxidation von **8** mit Hypochlorit oder mit Luft an Palladium oder Platin auf Kohle ergibt in guten Ausbeuten die Carbonsäure **9**.

Syntheseschritt g: Aus dem zweifachen Vollacetal wird das Aceton in Gegenwart von Säuren abgespalten, d.h. die beiden Schutzgruppen werden entfernt und es entsteht 2-Keto-L-gulonsäure (**6**) [58].

Syntheseschritt h: Schließlich erfolgt die säurekatalysierte Tautomerisierung von **6** über **10** zur gewünschten L-Ascorbinsäure (**1**).

Zugegeben, die Synthese ist für Nicht-Organiker immer noch recht verwirrend. Allerdings muss man bedenken, dass es sich bei Ascorbinsäure um einen Naturstoff handelt, der zwei stereogene Kohlenstoffatome enthält, die man aus der Glucose durch Auf-den-Kopf-stellen der Kohlenstoffkette übernimmt und heute, mit einigen Modifikationen, mit einer Gesamtausbeute von über 50% über alle Syntheseschritte großtechnisch durchführen kann. Hut ab vor Reichstein und Grüssner für die bestechende Synthesestrategie, aber auch Hut ab vor den Ingenieuren und Anlagenkonstruktoren, die Ansätze in riesigen Fermentern ermöglichen und die das Syntheseverfahren so perfektioniert haben, dass heute Vitamin C preiswert für jedermann zur Verfügung steht.





tisch waren. Um die antiskorbutische Wirkung auch im Namen auszudrücken, schlugen Haworth und Szent-Györgyi in einer der kürzesten wissenschaftlichen Publikation vor, Hexuron- in Ascorbinsäure umzubenennen.

„In view of the facts that (1) hexuronic acid is the name of a class of substances rather than that of one individual compound, and that (2) the material described as hexuronic acid isolated from adrenal cortex and now from Paprika contains a molecule of water less than is required for a hexuronic acid, we wish to ascribe the name ascorbic acid to the crystalline substance $C_6H_8O_6$ which has been the subject of earlier communications from our laboratories.“ [25].

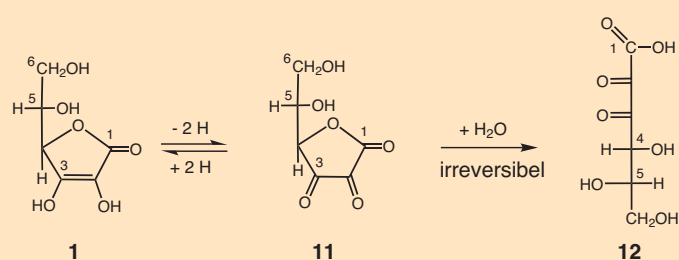
Aus Loyalität und Fairness informierte Svrbely mit Zustimmung Szent-Györgyis seinen alten Mentor King in Pittsburgh ausführlich über den schönen Erfolg und erwähnte, dass eine entsprechende Mitteilung an die englische Zeitschrift „Nature“ geplant sei. Diese Offenheit war ein Fehler, denn King schickte daraufhin umgehend eine Zuschrift

TAB. 1 | VITAMIN-C-ABHÄNGIGE BIOSYNTHESEN

Synthese von Carnitin
Hydroxylierung von Prolin zur Kollagensynthese
Synthese von Tyrosin aus Phenylalanin
Hydroxylierungen im Steroid- und Fettsäuremetabolismus
Amidierung von Peptiden
Synthese von Noradrenalin aus Dopamin
Synthese von Serotonin aus Tryptophan

zur amerikanischen Zeitschrift „Science“, in der er seinerseits mitteilte, dass er Vitamin C erstmals isoliert hatte und dies mit Hexuronsäure völlig identisch war. King zitierte zwar frühere Arbeiten von Szent-Györgyi, aber erwähnte mit keinem Wort die persönliche Mitteilung seines ehemaligen Schülers. Szent-Györgyi, ein temperamentvoller, lebenslustiger und offener Wissenschaftler, der immer sein Wissen mit anderen teilte, war verständlicherweise scho-

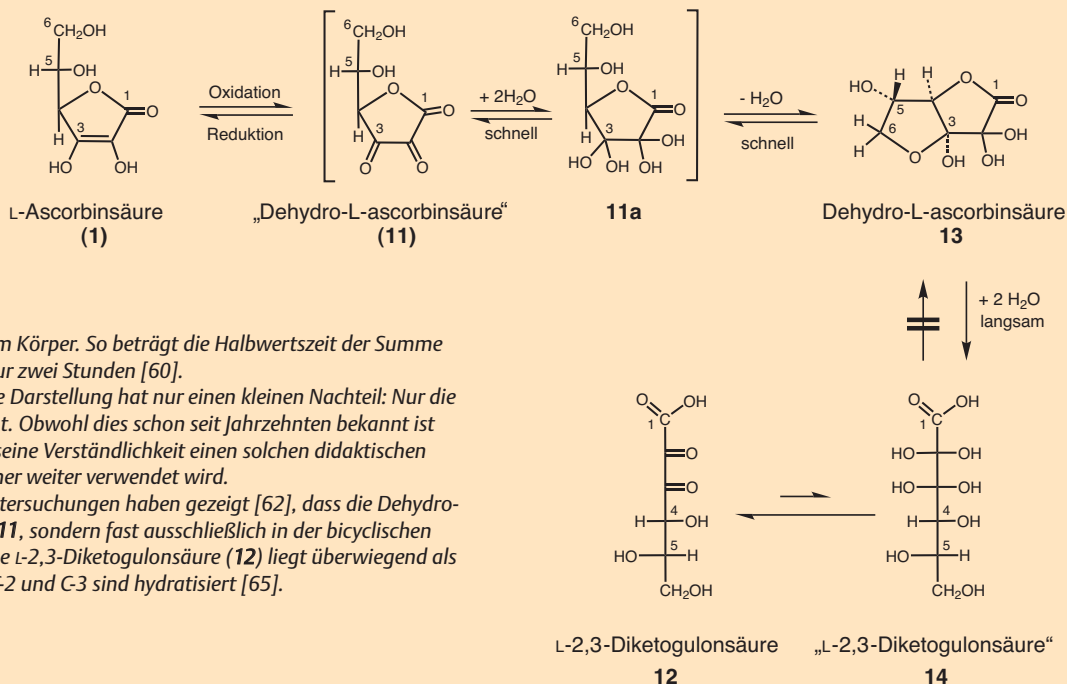
ABB. 8 | OXIDATION VON L-ASCORBINSÄURE ZU DEHYDROASCORBINSÄURE



Das Ascorbinsäure/Dehydroascorbinsäure-Redoxpaar spielt im Stoffwechsel von Pflanzen und Tieren eine prominente Rolle. Intrazellulär können beide Verbindungen durch Reduktions- und Oxidationsmittel reversibel ineinander überführt werden. Beide Verbindungen wirken deswegen anti-skorbutisch und streng genommen ist die Summe von Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure „das Vitamin C“.

Die Reaktionssequenz 1 zu 11 zu 12 fasst die chemischen Oxidationsprozesse zusammen: L-Ascorbinsäure (1) wird unter Abgabe von zwei Wasserstoffatomen zunächst zu Dehydro-L-ascorbinsäure (11) [59] oxidiert. Die langsam erfolgende irreversible (!) Umlagerung von 11 in die inaktive L-2,3-Diketogulonsäure (12) schließlich erklärt

den langsamen Verlust des Vitamin C im Körper. So beträgt die Halbwertszeit der Summe aus 1 und 11 in Blutplasma bei 25°C nur zwei Stunden [60]. Diese in vielen Lehrbüchern zu findende Darstellung hat nur einen kleinen Nachteil: Nur die Struktur der L-Ascorbinsäure (1) stimmt. Obwohl dies schon seit Jahrzehnten bekannt ist [61], strahlt das Formelschema durch seine Verständlichkeit einen solchen didaktischen Charme aus, dass es unverdrossen immer weiter verwendet wird. Schon frühe NMR-Spektroskopische Untersuchungen haben gezeigt [62], dass die Dehydroascorbinsäure nicht in der Diketoform 11, sondern fast ausschließlich in der bicyclischen Form (13) [63] vorliegt. Die offenkettige L-2,3-Diketogulonsäure (12) liegt überwiegend als 14 vor [64], aber die Ketogruppen an C-2 und C-3 sind hydratisiert [65].



ckiert und verlor vorübergehend den Glauben an die Aufrichtigkeit und Ehrlichkeit der Wissenschaftlergemeinschaft. Das Nobelkomitee in Stockholm erkannte aber Szent-Györgyis Priorität an und verlieh ihm den Nobelpreis für Physiologie und Medizin 1937.

Da Svirebely die ganze Hexuronsäure an Meerschweinchen verfüttert hatte und es in Szeged keine großen Schlachthäuser gab, suchte Szent-Györgyi eine neue Quelle. Als Ungar musste er wohl früher oder später die Paprikaschote untersuchen und mit dem Glück des Tüchtigen stellte sich heraus, dass Paprikaschoten nicht nur besonders viel Vitamin C, sondern vor allem keine die Abtrennung störenden anderen Zucker enthielten. Innerhalb einer Woche konnte er fast ein Kilogramm kristallines Vitamin C aus Paprikaschoten isolieren, und wiederum schickte er eine große Menge zu Haworth nach Birmingham, der nun die Struktur der Verbindung durch umfangreiche chemische Abbaureaktionen endgültig aufklären konnte [26] (Abbildung 6).

Die Synthese von Vitamin C

Haworth wollte seine Strukturaufklärung mit einer Synthese krönen [27], stand dabei aber im Wettbewerb mit Tadeus Reichstein und Paul Karrer in der Schweiz, die ihm dicht auf den Fersen waren. Reichstein hatte zunächst die Nase vorn, denn ihm gelang 1933 ausgehend von Galaktose die Synthese des Spiegelbildisomeren (Enantiomeren), der D-Ascorbinsäure [28]. Daraufhin trieb Haworth seine Arbeitsgruppe martialisch zu Höchstleistungen an. Es wurde bis zur Erschöpfung rund um die Uhr gearbeitet. Aus Berichten der Beteiligten wissen wir, dass in einer wichtigen Zwischenstufe Phenylhydrazin eingesetzt wurde und die Arbeitsgruppenmitglieder nicht nur unter körperlicher Erschöpfung litten, sondern auch an Hautausschlägen durch das giftige Phenylhydrazin [29].

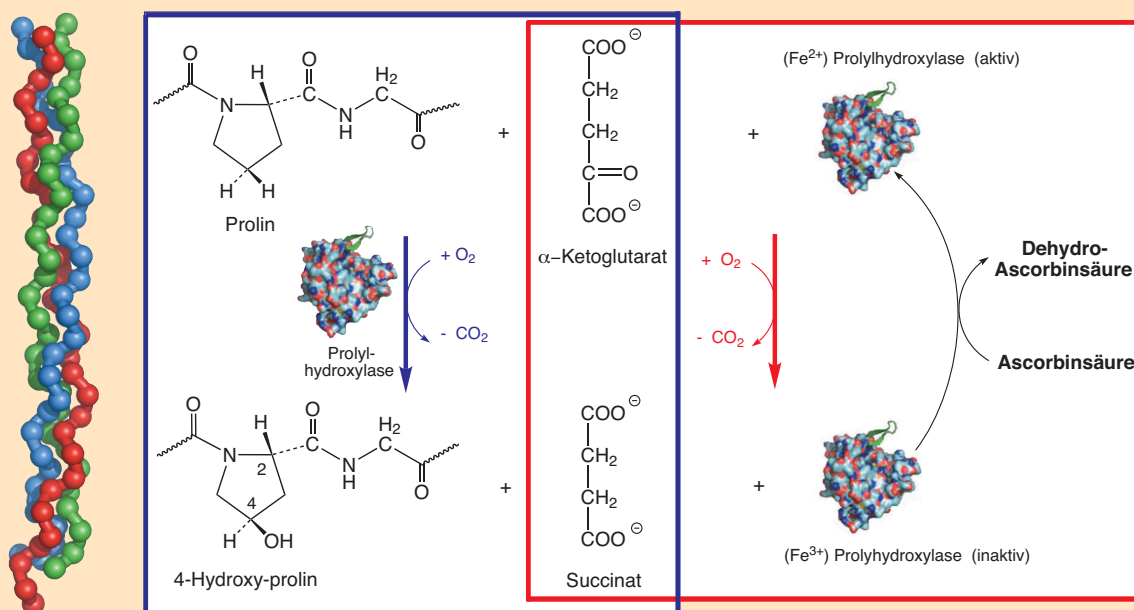
Nach Monaten harter Laborarbeit gelang endlich die Synthese einiger Milligramm L-Ascorbinsäure. Für ihre wissenschaftlichen Leistungen erhielten Norman Haworth gemeinsam mit Paul Karrer den Nobelpreis für Chemie

ABB. 9 | DIE BEDEUTUNG DER L-ASCORBINSÄURE BEIM AUFBAU VON BINDEGEWEBE

Der gesamte Halte- und Stützapparat unseres Skeletts (Sehnen, Knochen, Knorpel) besteht wesentlich aus einem faserbildenden Protein, dem Kollagen. Dessen mechanische Stabilität beruht auf einer Tripelhelix aus drei Proteinsträngen, die über Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden (links). Beim biochemischen Aufbau wird zunächst Prokollagen gebildet, das dann in einem oxidativen Reifungsprozess zu Kollagen umgewandelt wird, in dem Prolinbausteine zu einem erheblichen Teil hydroxyliert werden. In dieser vom Enzym Prolylhydroxylase katalysierten Oxidation wird von einem Sauerstoffmolekül ein Atom auf den Prolinrest und das zweite zum oxidativen Abbau (Decarboxylierung) von α -Ketoglutarat zu Succinat verwendet (blauer Rahmen). Für diese Reaktionssequenz wird ein Reduktionsmittel wie Ascorbinsäure überhaupt nicht gebraucht, allerdings läuft parallel dazu eine Nebenreaktion ab [66]. Dabei wird aus einem Sauerstoffmolekül ein Atom zum oxida-

tiven Abbau von α -Ketoglutarat zu Succinat verwendet, das zweite oxidiert das in der Prolylhydroxylase enthaltene Fe^{2+} -Ion zu Fe^{3+} -Ion (roter Rahmen).

Zwischen beiden Reaktionssequenzen besteht ein grundsätzlicher Unterschied: Bei der miteinander gekoppelten Prolin-Hydroxylierung und Succinat-Bildung (blauer Kasten) fungiert die Prolylhydroxylase als Katalysator, beim ausschließlichen Abbau von α -Ketoglutarat aber als echter Reaktionspartner, denn das aktive (Fe^{2+})-Enzym wird zum inaktiven (Fe^{3+})-Enzym oxidiert, also „verbraucht“. Und nun kommt der Auftritt der Ascorbinsäure: Dieses Reduktionsmittel wandelt das inaktive (Fe^{3+})- wieder in das aktive (Fe^{2+})-Enzym um, recycelt also das Enzym. Ascorbinsäure garantiert so für eine konstant hohe Konzentration an aktiver Prolylhydroxylase. Diese indirekte chemische Wirkungsweise ist typisch für eine ganze Reihe von Reaktionen, die von Ascorbinsäure abhängen.



Die chemischen und physiologischen Eigenschaften von Vitamin C

Chemisch gesehen ist Ascorbinsäure ein Zuckerderivat, allerdings keine Carbonsäure, wie der Name suggeriert. Die relativ hohe Acidität basiert auf der ungewöhnlichen Endiol-Struktur, aus der nach Deprotonierung der Hydroxylgruppe am C-3 ein resonanzstabilisiertes Anion gebildet wird. Dadurch wird das Dissoziations-Gleichgewicht nach rechts verschoben (Abbildung 6), so dass der pK_A -Wert durchaus mit Carbonsäuren vergleichbar ist.

Physiologisch ist die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure entscheidend. Ascorbinsäure bzw. das Ascorbat-Anion werden in zwei Schritten erst zum Ascorbat-Radikal und dann zur Dehydroascorbinsäure oxidiert (Abbildung 8). Das Redoxpaar Ascorbinsäure/Dehydroascorbinsäure greift in viele biochemische Prozesse ein und die jeweilige Hin- und Rückreaktion wird durch die Ascorbinsäure-Oxidase bzw. Dehydroascorbinsäure-Reduktase beschleunigt. Wegen dieser leichten Umwandelbarkeit zeigen beide Verbindungen eine anti-skorbutische Eigenschaft [32].

Ascorbinsäure spielt in unserem Körper eine vielfältige Rolle, wobei sie weder Ersatz für eine vom Körper nicht synthetisierbare Verbindung ist, noch wird sie überhaupt in den Stoffwechsel eingebaut. Es ist allein das Redoxpaar Ascorbinsäure/Dehydroascorbinsäure, das in vielfältiger Wei-

se chemische Stoffwechselprozesse kontrolliert bzw. überhaupt ermöglicht (Tabelle 1).

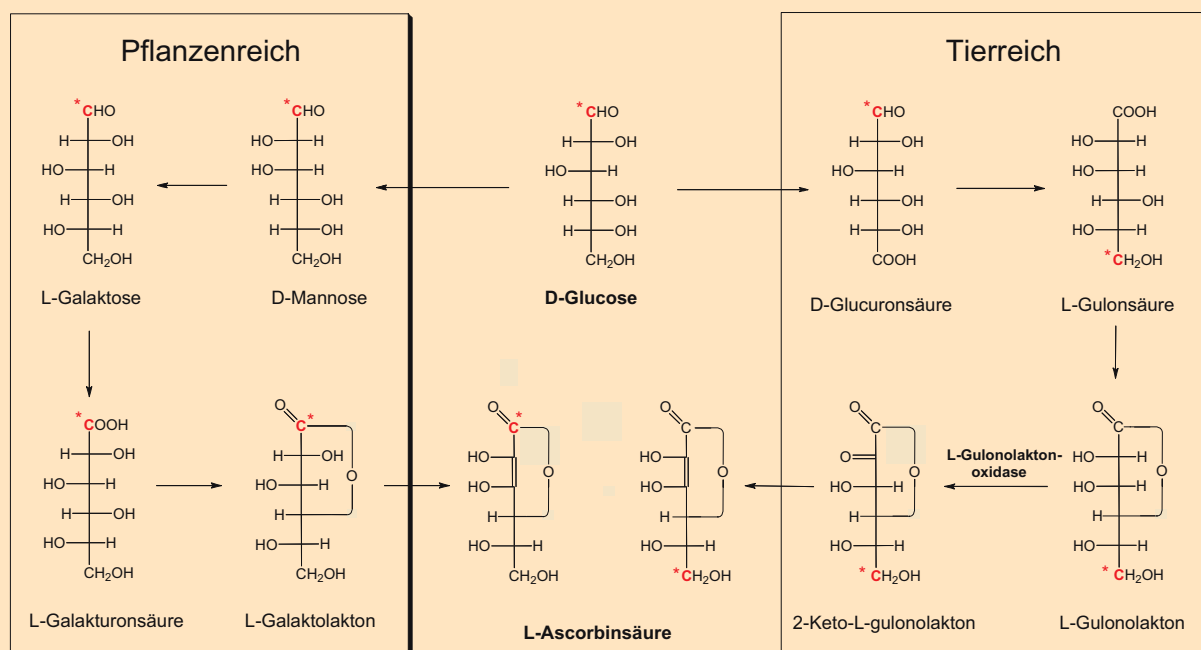
Eine besonders prominente Rolle spielt Ascorbinsäure beim Aufbau des Bindegewebes. Unter Bindegewebe verstehen wir eine heterogene Gewebegruppe unseres Halte- und Stützapparats, aus denen Sehnen, Bänder, Knorpel, Leder- und Unterhaut, aber auch Herzklappen und Bandscheiben bestehen. Dieses Gewebe ist ein ausgedehntes dreidimensionales Netzwerk faserbildender Proteine und Polysaccharide, in dem nur sporadisch Bindegewebszellen eingelagert sind. Eine zentrale Rolle spielt dabei das faserbildende Protein Kollagen, von dem in Säugetieren 27 verschiedene Typen vorkommen, die jedoch alle aus linksgängigen helikalen Proteinketten bestehen, die zu rechtsgängigen Tripelhelices von einer Länge von etwa 300 nm wie ein Zopf zusammengeflochten sind (Abbildung 9). Kollagen ist mit 25% das häufigste Protein unseres Körpers.

Die ungewöhnliche, eng gewundene Tripelhelix ist nur durch den Einbau von vielen Glycin-Bausteinen $-(NH-CH_2-CO)-$ möglich, der kleinsten, am wenigsten raumerfüllenden Aminosäure. In den einzelnen Kollagenproteinketten wiederholen sich hundertfach $-(NH-CH_2-CO)-X-Y(NH-CH_2-CO)-$ X-Y-Sequenzen, bei denen X für Prolin und Y für Hydroxyprolin steht. Zwischen den einzelnen Proteinsträngen bilden sich über die Hydroxylgruppe des Hydroxyprolins star-

ABB. 11 | BIOSYNTHESE VON ASCORBINSÄURE IM TIER- UND PFLANZENREICH

Als eines der wenigen Vitamin-C-abhängigen Lebewesen müssen wir den anderen Lebewesen danken, dass sie uns über die Nahrung mit dieser lebenswichtigen Verbindung so reichlich versorgen. Interessanterweise synthetisieren sowohl Pflanzen als auch Tiere Ascorbinsäure aus Glucose, allerdings auf

völlig unterschiedliche Weise. Während Tiere die Ketteninversion analog zur Reichstein-Synthese durchführen, invertieren Pflanzen die Konfigurationen von zwei stereogenen Kohlenstoffatomen (C-2 und C-5) [68].





ke Wasserstoffbrücken, die dem Kollagen seine mechanische Stabilität verleihen.

Beim Aufbau unseres Bindegewebes wird zunächst Prokollagen gebildet, das ausschließlich Prolin und kein Hydroxyprolin enthält. Erst in einem Reifeprozess werden anschließend die Prolinreste teilweise hydroxyliert. Dieser Oxidationsprozess wird durch Prolylhydroxylase katalysiert, die durch Ascorbinsäure regeneriert wird (Abbildung 9). Bei Ascorbinsäure-Mangel treten wegen der fehlenden aktiven Prolylhydroxylase die typischen Skorbut-Symptome auf: Schwächung der Gefäßwände mit chronischen Blutungen der feinen Kapillaren z.B. im Zahnfleisch oder in den unteren Hautschichten und stark verzögerte Wundheilung [33].

Eine zweite chemische Eigenschaft der Ascorbinsäure bzw. des Ascorbat-Anions ist die leichte Oxidierbarkeit zum Radikal unter Abgabe eines Elektrons. Dieses eine Elektron kann besonders leicht auf hochreaktive Radikale übertragen werden, wobei das entstehende Ascorbat-Radikal weniger reaktiv ist. Ascorbinsäure ist somit ein wirkungsvoller Radikalfänger und steht in vorderster Front bei der Abwehr von oxidativem Stress in der Zelle. Ein dafür typisches Beispiel ist das Recycling von Vitamin E, das in der Zellmembran ungesättigte Fettsäuren gegen Oxidation schützt (Abbildung 10).

Warum können Menschen Ascorbinsäure nicht synthetisieren?

Die Biosynthese der Ascorbinsäure in Tieren und Pflanzen (Abbildung 11) geht von Glucose aus und führt in vielstufigen Prozessen zur L-Ascorbinsäure. Für uns Menschen ist es in der Evolution schlecht gelaufen, denn uns fehlt das bei Tieren im letzten Reaktionsschritt benötigte Enzym, die L-Gulonolaktone-Oxidase. Es war wohl ein Zufall, dass vor etwa 70 Millionen Jahren bei unseren Vorfahren eine Mutation in dem entsprechenden Gen auftrat. Pointiert formuliert ist das Fehlen der L-Gulonolaktone-Oxidase die häufigste Erbkrankheit des Menschen, denn jeder ist davon betroffen.

TAB. 2 | TÄGLICHER VITAMIN-C-BEDARF DES MENSCHEN

Vitamin C [mg/Tag]		
Säuglinge	0 – 4 Monate	50
	3–12 Monate	55
Kinder	1– 4 Jahre	60
	4– 7 Jahre	70
	7–10 Jahre	80
	10–13 Jahre	90
	13–15 Jahre	100
Erwachsene	über 15 Jahre	100
	Raucher	150
Schwangere ab 4. Monat		110

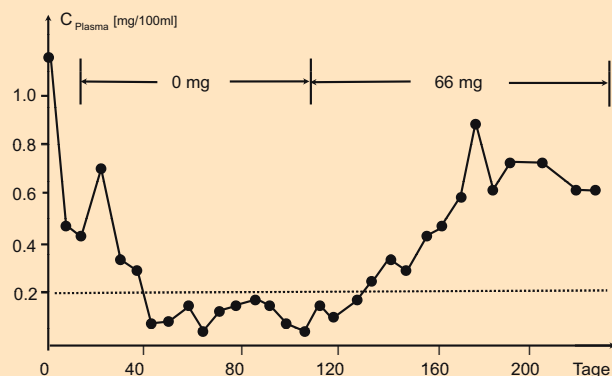
Die Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaft für Ernährung empfehlen die angegebenen täglich aufzunehmenden Vitamin-C-Mengen [48].

Diesen genetischen Verlust konnten unsere Vorfahren leicht verschmerzen, denn im tropischen Dschungel nahmen sie ausreichende Mengen an Vitamin C mit der Nahrung auf. „Nicht nur der Affe geht durch den Dschungel, sondern der Dschungel geht auch durch den Affen“ [34].

Ein Trost ist, dass wir mit der uns fehlenden L-Gulonolaktone-Oxidase nicht allein dastehen, auch die Menschenaffen, das Meerschweinchen, die Fruchtfledermaus, der Rüsselbühl, einige Fische, die Seidenraupe und die Wüstenheuschrecke müssen mit diesem genetischen Defekt leben (Abbildung 5).

Die uns fehlende Vitamin-C-Biosynthese ist mengenmäßig erheblich. So synthetisiert z.B. eine Ziege täglich eine Vitamin-C-Menge, die auf einen 70 kg Menschen bezogen über 10 g entspricht. Und das als reiner Pflanzenfresser mit der weiteren Zufuhr von Vitamin C über die Nahrung! Diese große Diskrepanz konnte erst in jüngster Zeit aufgeklärt werden. Der Mensch nutzt offenbar ein pfiffig ausgeklügeltes Recycling-Verfahren von Ascorbinsäure [35]. In der Zellmembran jedes roten Blutkörperchens sind über 200 000 Transporterproteine (GLUT1) eingelagert, mit de-

ABB. 12 | VERLAUF EINER VITAMIN-C-UNTERVERSORGUNG



In der so genannten Iowa-Studie von 1971 wurden Freiwillige aus dem Staatsgefängnis Fort Madison mit einer völlig Vitamin-C-freien Grundnahrung versorgt. Die wurde wie folgt mit Vitamin C ergänzt [69]:

Tag 1 – 13: täglich 75,0 mg Vitamin C
 Tag 14 – 110: täglich 0,0 mg Vitamin C
 Tag 110 – 227: täglich 66,5 mg Vitamin C

Nach einer zweiwöchigen Einstellung auf eine Tagesdosis von 75mg Vitamin C, beginnt die eigentliche Studie an Tag 14 mit einer Vitamin-C-freien Ernährung. Der Vitamin-C-Pool und damit auch die Plasmakonzentration sinken im Laufe des ersten Monats stetig ab. Etwa ab Tag 38 wird der für Skorbut kritische Plasmawert von 0,1 mg/100ml unterschritten und ab Tag 40 treten fleckenartige Blutungen unter der Haut auf, ab Tag 51 geschwollenes Zahnfleisch mit Blutungen, ab Tag 77 Gelenkschmerzen und ab Tag 97 schließlich Blutungen im Auge. Nach Gabe von täglich 66,5 mg Vitamin C am Tag 110 wird der Vitamin-C-Pool langsam aufgefüllt und der Plasmaspiegel erreicht nach etwa einem Monat normale Werte.

nen normalerweise Glucose aufgenommen wird. Durch ein in der Zellmembran integriertes Protein, Stomatin, kann bei Bedarf GLUT1 so umprogrammiert werden, dass anstelle von Glucose Dehydroascorbinsäure in die roten Blutkörperchen eingeschleust, dort zu Ascorbinsäure reduziert und dann mit einem anderen Transporter wieder ausgeschleust wird. Auf diese Weise wird Dehydroascorbinsäure, das Oxidationsprodukt von Ascorbinsäure, sehr effektiv zurückgewonnen, bevor ein irreversibler Abbau erfolgen kann. Die roten Blutkörperchen z.B. der Maus beherrschen diesen Transportertrick nicht, bei ihnen kann Dehydroascorbinsäure nicht aufgenommen werden, so dass die durch Abbau der Dehydroascorbinsäure bedingten Verluste durch eine hohe Ascorbinsäuresynthese kompensiert werden müssen. Dies legt nahe, dass wir Menschen, und wahrscheinlich unsere Leidensgenossen, den unglücklichen genetischen Defekt der fehlenden L-Gulonolaktone-Oxidase durch einen schonenden Umgang mit der aufgenommenen Ascorbinsäure wirkungsvoll kompensiert haben.

Wieviel Vitamin C braucht der Mensch?

Diese Frage ist Gegenstand langjähriger und teilweise heftiger Diskussionen. Ein erwachsener Mensch besitzt ein Vitamin-C-Reservoir von etwa 2 g. Sinkt dieser Wert unter 300 mg, treten nach einiger Zeit die typischen Skorbut-symptome auf (Abbildung 12).

Skorbut kann mit täglichen 10 mg Vitamin C verhindert werden, ein Wert, der mit jeder gesunden Mischkost weit übertroffen wird [36]. Vereinzelte Skorbutfälle treten deswegen nur bei Menschen auf, die kein Obst und Gemüse essen, entweder durch schlechte Essgewohnheiten z.B. bei allein lebenden, älteren Menschen oder bei Extrem- und Modedäten.

Der Vitamin-C-Bedarf eines gesunden Menschen hängt vom Alter ab und die entsprechenden Empfehlungen der Gesundheitsbehörden in den verschiedenen Ländern differieren nur geringfügig (Tabelle 2). Diese Werte erhöhen sich bei einigen Risikogruppen:

- Schwangere und stillende Frauen benötigen etwa 110 mg/Tag. Wegen des hohen Vitamin-C-Gehalts der Muttermilch tritt ein Mangel bei gestillten Säuglingen nicht auf.
- Bei Rauchern nimmt der Plasmagehalt von Vitamin C mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten ab [37], da wegen der erhöhten Konzentration an freien Radikalen und der erhöhten oxidativen Belastung der Vitamin-C-Bedarf höher liegt. Bei mehr als 20 Zigaretten am Tag verdoppelt sich der Vitamin-C-Bedarf. Die deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesundheitsbehörden empfehlen daher Rauchern die tägliche Aufnahme von 150 mg.

Linus Pauling und seine Megadosen

Unstrittig ist, dass bereits bei einer täglichen Aufnahme von 10 mg Ascorbinsäure *kein* Skorbut auftritt. Linus Pauling [38] warf aber eine andere Frage auf: „Welche Menge Vita-

min C müssen wir täglich aufnehmen, um bei bester Gesundheit zu bleiben, um den größtmöglichen Schutz gegen Krankheiten und eine optimale Unterstützung bei konventionellen therapeutischen Maßnahmen zu haben?“

Um diese optimale tägliche Vitamin-C-Menge wird seit Jahrzehnten mit großer Leidenschaft und teilweise auch unter der wissenschaftlichen Gürtellinie mit Beteiligung der Boulevardpresse und wunderlicher Medizinpropheten gestritten.

Zunächst ist die Frage einer optimalen Versorgung des Körpers mit einer bestimmten Verbindung schwierig zu messen, denn der Bereich zwischen der geringsten wirksamen Dosis einerseits und der geringsten toxischen Dosis andererseits ist experimentell nur schwierig zu definieren, zu-

TAB. 3 | VITAMIN-C-GEHALT EINIGER PFLANZEN UND TIERISCHER NAHRUNGSMITTEL

Obst und Gemüse		Kräuter und Gehölze	
Acerola	4000	Faulbaum	937
Camu-camu [50]	1500	Walnuss	925
Hagebutte	1000	Brennnessel [51]	870
Sanddorn	400	Giersch [51]	830
Guave	250	Kissenprimel	804
schwarze Johannisbeeren	230	Wald-Bingelkraut	598
Grünkohl	200	Frühlings Schlüsselblume	590
Paprika	130	Löwenzahn [51]	490
Meerrettich	120	Vogelmiere [51]	460
Broccoli	113	Hängebirke	415
Rosenkohl	109	Schlehe (Schwarzdorn)	403
Blumenkohl	60–80	Moor-Glockenheide	394
Erdbeeren	40–90	Schneebeere	349
Spinat	50–90	Wiesenschaukraut	333
Zitronen	50–80	Schwarzer Holunder	299
Orangen	46–60	Hopfenklee	291
Weißkohl	47	Steingarteniris	225
rohe Zwiebeln	5–32	Scharbockskraut [51]	176
frische Kartoffeln	30	Lebensbaum	150–200
Erbsen	25	Petersilie	140
Limette [52]	10	Feld-Ehrenpreis	121
Sauerkraut	10	Kletten-Labkraut	84
länger gelagerte Kartoffeln	8	Löffelkraut (scurvy grass)	83
Mohrrüben	6	Brunnenkresse	83
Äpfel	6	Gänseblümchen	73
Tierische Nahrungsmittel			
Milch (Kuh)	1–2	Milch (Mensch)	3–6
Fleisch	2	Rinderleber	33

Die Angaben sind Richtwerte in mg/100g [27], da der Gehalt an Vitamin C dieser Naturprodukte von vielen Einflüssen abhängt, z.B. von der jeweiligen Sorte, der geographischen Herkunft, dem Klima, der Bodenbeschaffenheit, dem Erntezeitpunkt, den Lagerungsbedingungen etc. Die im Laufe der Jahrhunderte als Heilmittel gegen Skorbut empfohlenen Pflanzen sind hervorgehoben. Einige als Zierpflanzen bekannte Kräuter wären ergiebige Vitamin-C-Quellen, jedoch spielen sie in unserer Ernährung keine Rolle. So enthalten Primeln mehr Vitamin C als schwarze Johannisbeeren [49], die meist als ultimative Vitamin-C-Quelle angesehen werden.



mal Tierversuche gerade bei Vitamin C nur sehr bedingt auf den Menschen übertragbar sind. Zwei Strategien zur Suchen der optimalen Dosis wurden genutzt:

- Experimentelle Studien zeigen, dass bei einer täglichen Vitamin-C-Aufnahme von 200 mg die intrazelluläre, also die tatsächlich physiologisch wirksame Vitamin-C-Konzentration 80% ihres Maximalwertes erreicht. Bei weiterer Vitamin-C-Aufnahme steigt die intrazelluläre Konzentration nur noch wenig an und das überschüssige Vitamin C wird fast vollständig ausgeschieden und ist damit nutzlos [39]. Die maximale Tagesdosis Vitamin C ergibt sich somit auf dieser Grundlage zu 200 mg [40].
- Da Vitamin C auch in größeren Mengen toxisch unbedenklich ist [41], wurden von einigen Wissenschaftlern weitaus höhere Tagesdosen erprobt und ihre gesundheitsfördernde Wirkung propagiert.

Ob der von Linus Pauling gemachte und popularisierte Vorschlag, täglich ein Gramm und mehr Vitamin C aufzunehmen [42], tatsächlich gesundheitsfördernd war, musste erst klinisch nachgewiesen werden. Dies ist einfacher als es klingt, denn um zuverlässige Aussagen machen zu können, mussten viele Patienten an einer kontrollierten Studie teil-

nehmen. Pauling fokussierte sein Interesse auf den Schnupfen. Heute nach 60 Jahren heftiger Diskussionen darüber, ob Vitamin C prophylaktisch gegen Erkältungskrankheiten hilft, ist die Bilanz ernüchternd, wie eine kürzlich publizierte kritische Metaanalyse zeigt [43]:

- Die Häufigkeit von Erkältungskrankheiten wird durch prophylaktische Dosen bis zu 2 g nicht verändert. Lediglich bei Marathonläufern, Skiläufern und Soldaten unter erheblichem Kälte- und körperlichem Stress reduziert sich die Erkrankungshäufigkeit auf bis zu 50%.
- Die Krankheitsdauer war bei prophylaktischer Aufnahme von Vitamin C nur geringfügig verkürzt (Erwachsene -8%, Kinder -14%).

Pauling und seine Schüler gingen noch weiter und schrieben dem Vitamin C zusätzliche gesundheitsfördernde Eigenschaften zu: Entgiftung, Verbesserung des Fettmetabolismus und letztlich eine Verlängerung der Lebenszeit. Ein zweifelsfreier klinischer Nachweis konnte jedoch nicht erbracht werden. Allerdings erfreute sich Pauling selbst bester Gesundheit, arbeitet bis wenige Tage vor seinem Tode und starb erst im 93. Lebensjahr.

Von allen Behauptungen Paulings über die gesundheitsfördernde Wirkung von Vitamin C wurde der Einsatz von Megadosen in der Krebstherapie besonders kontrovers diskutiert. Pauling behauptete jedoch nicht, dass Vitamin C allein Krebs heilen könne, sondern er empfahl eine tägliche Aufnahme von 10 g Vitamin C als Ergänzung einer konventionellen Krebstherapie [38]. In einer klinischen Studie zeigten Pauling und der schottische Chirurg Ewan Cameron, dass sich die Überlebenszeit von Krebskranken im Endstadium bei Megadosen von täglich 10 g Vitamin C vervierfachen lässt. Diese Studie wurde heftig kritisiert und die Ergebnisse ließen sich in einer großen Studie an der Mayo-Klinik nicht reproduzieren. Pauling zweifelte seinerseits die Seriosität der Mayo-Studie an und der Streit hält bis heute an, wie ein Artikel aus jüngster Zeit, der dazugehörige Kommentar und die teilweise bissigen Leserbriefe zeigen [44].

TAB. 4 | VITAMIN-C-VERLUSTE BEIM ZERKLEINERN VERSCHIEDENER FRÜCHTE [53] UND GAREN VERSCHIEDENER GEMÜSE [54]

	Vitamin-C-Verlust in % nach zwei Stunden			
	frisch	stehen lassen	+ Essig	+ Zitronensaft
pürierte Banane	2	19	12	3
pürierte Tomate	3	9	6	3
geraspelte Äpfel	2	26	16	2
	Vitamin- C-Gehalt mg/100g	Vitamin-C-Verlust in %		
		Dünsten	Kochen	
Kartoffeln	21 mg	7	27	
Sellerie	5 mg	25	51	
Spinat	34 mg	18	66	
Rosenkohl	99 mg	9	26	
Blumenkohl	74 mg	7	35	
Kohlrabi	44 mg	26	46	

oben: Das Zerkleinern von frischem Obst führt zunächst nur zu geringen Vitamin-C-Verlusten (2. Spalte). Bereits nach zweistündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur sind die Verluste sehr groß (3. Spalte). Durch eine Erniedrigung des pH-Wertes mit Essig kann der Oxidationsprozess teilweise verlangsamt werden (4. Spalte). Bei Zugabe von Zitronensaft sind die Verluste noch geringer (5. Spalte), allerdings wird mit Zitronensaft frisches Vitamin C zugefügt.

unten: Durch die thermische Belastung beim Garen nimmt der Vitamin-C-Gehalt durch Oxidationsprozesse unvermeidbar ab. Dünsten und Kochen unterscheiden sich vor allem durch die Menge des verwendeten Wassers. Da Vitamin C in Wasser sehr leicht löslich ist (330 g/L) entstehen die größten Verluste beim Kochen durch einfaches Herauslösen.

Vitamin C in unserer Ernährung

Nur wenige tierische Nahrungsbestandteile (Leber, Muskelfleisch und Milch) enthalten Vitamin C, so dass wir über 90% des notwendigen Vitamin C über Früchte und Gemüse aufnehmen müssen [45]. Aber nicht nur Früchte, sondern fast alle Pflanzenteile enthalten Vitamin C (Tabelle 3). Aus heutiger Sicht kann es nur als große Tragödie bezeichnet werden, dass unsere Vorfahren aus Unwissenheit Thujabäume, Scharbocks- und Löffelkraut zur Heilung des Skorbutus verwendeten. Täglich ein Blatt einer gewöhnlichen Primel und kein Seemann hätte jemals Skorbut bekommen.

Vitamin C aus Pflanzen können wir optimal nutzen, wenn wir sie frisch und roh verzehren. Bei längerer Lagerung, bei Zerkleinerung und bei thermischer Behandlung (Kochen, Braten, Dämpfen etc.) nimmt der Vitamin-C-Gehalt stetig ab (Tabelle 4), da Ascorbinsäure in Gegenwart von Luftsauerstoff nur wenig stabil ist. Hinzu kommt, dass Vitamin-C-reiches Pflanzenmaterial leider meist große Men-

gen Ascorbinsäure-oxidase enthält, die genau diese Oxidation noch beschleunigt.

Deswegen sollte besonders die thermische Behandlung auf ein Minimum reduziert werden. Allerdings ist zu beachten, dass beim Kochen der wohl größte Vitamin-C-Verlust über das Wegschütten des Kochwassers entsteht. Weiterhin wird ein Vitamin-C-bewusster Koch kupferne Kochtöpfe vermeiden, denn Kupfer-Ionen katalysieren die Vitamin-C-Oxidation.

Bei der industriellen Verarbeitung von Nahrungsmitteln spielt Ascorbinsäure als zugelassener Lebensmittelzusatzstoff eine große Bedeutung [46]. Diese Zusätze sind meist nicht als wertvolle Vitaminzusätze gedacht, sondern sie verbessern aufgrund der reduzierenden Wirkung die Haltbarkeit des Produkts. Über das breite Einsatzgebiet von Ascorbinsäure ist an dieser Stelle bereits ausführlich berichtet worden [47].

Es dauerte viele Jahrhunderte, bis der Skorbut in seinen verschiedenen Formen als eine durch einseitige Ernährung verursachte Krankheit erkannt wurde und Dank der Leistungen vieler Wissenschaftler, allen voran der Chemiker, aus unserer Lebenswelt verschwunden ist. Mit den Erkenntnissen der modernen Agrar- und Ernährungswissenschaften können wir heute eine ausgewogene, gesunde Kost nach eigenem Geschmack zusammenstellen. Vielleicht sollten wir es uns öfter bewusst machen, dass wir heute das gesündeste Essen seit Menschengedenken auf dem Tisch steht. Und wir sollten dies genießen.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. P. Heinzerling, Hannover für die Übersendung von Literatur, Dr. V. Ho, Cairns, Australien für die Überlassung von Bildmaterial, Dr. G. Penzlin, Salutas Pharma, Barleben, für seine Hilfe bei kniffligen Nomenklaturfragen, der Firma Merck, Darmstadt für die Überlassung von Bildmaterial und Dr. P. Winchester für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Zusammenfassung

Obwohl der Skorbut die Menschheit von Anbeginn begleitet hat, wurde er erst im 16. Jahrhundert als Krankheit erkannt und es schloss sich eine Jahrhunderte andauernde Aneinanderreihung von kleinen Fortschritten und verpassten Chancen an. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts identifizierten Wissenschaftler mit Hilfe von Meerschweinchen als Versuchstieren den Skorbut als eine Form von Mangelernährung. Dann begann ein spannender Wettlauf um die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese des Vitamin C. Heute ermöglicht die industrielle Vitamin-C-Synthese eine preiswerte Versorgung von jedermann. Diese Erfolgsgeschichte der modernen Chemie hat dafür gesorgt, dass der Skorbut aus unserem Leben nahezu vollständig verschwunden ist.

Summary

Although scurvy has been around since the beginning of mankind, it was not until the 16th century that it was recog-

nized as a disease. It took hundreds of years and a long sequence of small advances and missed opportunities to discover its cause. Finally at the beginning of the 20th century and with the help of guinea pigs for testing the experiments, scurvy was identified as a form of malnutrition. This started an exciting race for the isolation, structure determination, and synthesis of vitamin C. As a result, modern industrial synthesis now allows an affordable Vitamin C supply for everyone. This success story due to modern chemistry has made scurvy one of the many diseases that have almost entirely disappeared from our lives.

Literatur und Anmerkungen

- [1] Dies gilt für Erwachsene. Säuglinge, Heranwachsende und Schwangere müssen den zum Wachstum notwendigen zusätzlichen Substanz- und Energiebedarf durch erhöhte Nahrungsaufnahme decken.
- [2] Neben Sauerstoff und Wasser müssen wir ausreichende Mengen an essentiellen Fettsäuren und essentiellen Aminosäuren zu uns nehmen. Einige biochemische Syntheseschritte, z.B. bei der Bildung von Vitamin D, werden in der Haut durchgeführt und benötigen geringe Mengen Licht.
- [3] Einen sehr kompetenten und gut lesbaren Einblick in die Geschichte des Skorbut und des Vitamins C gibt: *The History of Scurvy and Vitamin C*, K.J. Carpenter, **1988**, Cambridge University Press, Cambridge, England. Ein dazu passendes Schulprojekt: *Das Vitamin C Projekt*, H.-P. Haseloff und U. Mauch, **1989**, Verlag Moritz Diesterweg, Frankfurt/M.
- [4] Je nach Verpflegungssituation litten die Seeleute an vielen Mangel-erkrankungen. Der sogenannte feuchte Skorbut war wahrscheinlich auf einen Vitamin-B-Mangel zurückzuführen.
- [5] *The Voyages of Jacques Cartier*, H.P. Biggar, **1924**, F.A. Acland, Ottawa
- [6] J. Rousseau, *Proc. XIX Congr.Int.Physiol., Montreal*, **1953**, Seite 117, *loc. cit.* in [3]
- [7] Die Ursache des Skorbut führte Lind dem damaligen medizinischen Kenntnisstand entsprechend auf eine Verstopfung der Hautporen zurück, die dadurch keine schlechten „Gerüche“ und „Körpersäfte“ abgeben konnten.
- [8] Britische Matrosen bekamen deswegen den Spitznamen „limeys“. In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde Zitronensaft durch den Vitamin-C-ärmeren Limettensaft ersetzt. Zusätzlich beschleunigte die Verwendung von Kupferrohren bei der industriellen Saftproduktion den oxidativen Abbau des Vitamins, so dass Skorbutfälle auf englischen Schiffen wieder vereinzelt auftraten. Auch Scotts tragische Südpolexpedition war mit Limettensaft ausgestattet, so dass nach mehreren Wochen deutliche Skorbutsymptome auftraten. Dies hat sicherlich zum verfrühten Tod der Expeditionsteilnehmer beigetragen.
- [9] „*Sour Kraut can never be enough recommend[ed], it is not only a Wholesome Vegetable diet but highly Antiscorbutic & spoils not by keeping.*“
- [10] H. Blankesteyn et al. *New Scientist*, **1993**, April 3, 38
- [11] Da Zitronensaft teuer war, ersetzte man die Citrusfrüchte durch verdünnte Schwefelsäure, da der saure Charakter fälschlich als Ursache der Heilwirkung angesehen wurde.
- [12] Als typische Weichteilerkrankung lässt sich Skorbut an prähistorischen Skelettfunden nur bedingt nachweisen. Starke Blutungen unter der Knochenhaut induzieren lokale Neubildungen von Knochengewebe, die zumindest in einigen Fällen nachgewiesen werden konnten, z.B. am Schädel eines 4-jährigen Kindes in England aus dem 1. Jahrhundert v.Chr. *The Archaeology of Disease*, C. Roberts und K. Manchester, **1997**, Cornell University Press, Ithaca, New York.
- [13] M. Kybett, *History Today*, **1989**, 39 (9), 19.



- [14] Rachitis ist eine Vitamin-D-Mangelkrankheit, die zu einem gestörten Knochenwachstum führt und vor allem bei Kindern beobachtet wird.
- [15] P.R. Evans, *Br. Med. J.* **1983**, 287, 1862.
- [16] C.R. Paterson, *Endeavour*, **1988**, 12, 56.
- [17] L.G. Wilson, *J. Hist. Med.* **1975**, 30, 40.
- [18] Heute wissen wir, dass Beriberi durch einen Mangel an Vitamin B verursacht wird.
- [19] Tauben können nicht an Skorbut erkranken, da sie, wie die meisten Vögel, Vitamin C selbst bilden können.
- [20] A. Holst und T. Frölich, *J. Hyg.* **1907**, 7, 634.
- [21] Sir Frederick Hopkins, Nobelpreis 1929 „for his discovery of the growth-stimulating vitamins“, http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1929/hopkins-lecture.html
- [22] A. Szent-Györgyi, *Biochem. J.* **1928**, 22, 1387.
- [23] Walter Norman Haworth, Nobelpreis 1937 „for his investigations in carbohydrates and vitamin C“, http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1937/haworth-lecture.html
- [24] A. Szent-Györgyi, *Ann. Rev. Biochem.* **1963**, 32, 1.
- [25] W.N. Haworth und A. Szent-Györgyi, *Nature*, **1933**, 131, 24. Der Name Ascorbinsäure wird im Folgenden nur dann mit dem an sich notwendigen Stereodeskriptor „(L)“ versehen, wenn dies im jeweiligen Zusammenhang von Bedeutung ist.
- [26] W.N. Haworth und E.L. Hirst, *Chem. Ind. (London)*, **1933**, 645; R.G. Ault et al., *J. Chem. Soc.* **1933**, 1419.
- [27] *Vitamin C*, M.B. Davies et al., **1991**, Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- [28] T. Reichstein et al., *Helv. Chim. Acta*, **1933**, 16, 561.
- [29] K. Roth, *Chemie Unserer Zeit*, **2002**, 36, 390.
- [30] T. Reichstein und A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta*, **1934**, 17, 311.
- [31] W. Kuhn, *PdN-ChiS*, **2008**, 57(7), 6; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, **2005**, Wiley-VCH Verlag, Weinheim. doi.wiley.com/10.1002/14356007.a27_443.
- [32] Streng genommen müssten sowohl L-Ascorbin- als auch L-Dehydroascorbinsäure und auch Mischungen beider Substanzen als „Vitamin C“ bezeichnet werden. Umgangssprachlich werden die Begriffe Vitamin C und L-Ascorbinsäure jedoch meist synonym verwendet.
- [33] Die häufig auftretenden Knochenbrüche bei Skorbut-Patienten sind auch auf Kollagenschäden zurückzuführen, da Knochen zu 30% aus Kollagen bestehen (siehe [16]).
- [34] G. Banhegyi et al., *Free Rad. Biol. Med.* **1997**, 23, 793.
- [35] N. Taylor et al., *Cell*, **2008**, 132, 1039.
- [36] *Vitaminversorgung in Deutschland*, Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, **2003**, www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=344. Dort wird auch darauf hingewiesen, dass die in der Boulevardpresse immer wieder vorgebrachte Behauptung falsch ist, dass Lebensmittel auf Grund der in der Landwirtschaft vorherrschenden Anbau- und Aufzuchtmethoden arm an Vitaminen und Mineralstoffen seien.
- [37] C.E. Cross und B. Halliwell, *Lancet*, **1993**, 341, 1091.
- [38] L. Pauling, *Chem. Brit.*, **1985** (1), 27; *Vitamin C and the Common Cold*, L. Pauling, W.H. Freeman, **1970**, San Francisco; *How to live longer and feel better*, L. Pauling, **1986**, Avon Books, New York.
- [39] Bei Harnwegsinfektionen werden gelegentlich große Mengen an Vitamin C therapeutisch verabreicht, um den pH-Wert des Harns soweit zu erniedrigen, bis ein Bakterienwachstum unterdrückt wird.
- [40] M. Levine et al., *Methods Enzymol.* **1997**, 281, 425; M. Levine *J. Am. Med. Assoc.* **1999**, 281, 1415.
- [41] S.H. Lee et al., *Science*, **2001**, 292, 2083. Darauf folgten heftige Leserreaktionen: *Science*, **2001**, 293, 1993 ff.
- [42] Solch große Mengen können nur als Reinsubstanz in Tablettenform aufgenommen werden.
- [43] R.M. Douglas et al., *PLoS Med.* **2005**, 2(6): e168.
- [44] Q. Chen et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105, 11105; B. Frei et al. *ibid.*, 11037; P. Borst, *ibid.* E95; B. Frei et al. *ibid.* E96.
- [45] Eskimos können ihren Vitamin-C-Bedarf nicht durch Obst oder Gemüse abdecken, sondern verzehren dafür uns fremde Leckerbissen, wie rohe Robbenleber (18–35mg/100g Vitamin C), rohe Walhaut (35mg/100g) und rohe Dorschleber (44mg/100g) [3].
- [46] Nach europäischem Lebensmittelrecht müssen diese Zugaben deklariert werden: wasserlösliche Ascorbinsäure (E 300), Natriumascorbat (E 301) und Calciumascorbat (E 302), sowie die fettlöslichen Palmitinsäureascorbylester (E304a) und Stearinsäureascorbylester (E304b).
- [47] A. Deifel, *Chemie Unserer Zeit*, **1993**, 27, 198; Ascorbinsäure als Backhilfsmittel: K. Roth, *Chemie Unserer Zeit*, **2007**, 41, 30.
- [48] *Reference Values for Nutrient Intake*, **2002**: www.dge.de/pdf/ws/ReferenceValues.pdf.
- [49] E. Jones et al., *Phytochemistry*, **1983**, 22, 2493 und **1984**, 23, 2366.
- [50] Camu-camu (*Myrciaria dubia*) ist ein im Amazonas Regenwald wachsender Busch mit hellroten Früchten von Zitronengröße.
- [51] R. Westermeier: www.ogv-waldgirmes.de/Daten/Tips%20001_23012006.pdf; Scharbockskraut sollte nur vor der Blüte gegessen werden, da die Pflanze ab der Blüte einen toxischen Inhaltsstoff (Protoanemonin) bildet.
- [52] *Scurvy*, S.R. Brown, **2003**, Thomson Dunne Books, New York.
- [53] *Naturwissenschaftliche Grundlagen der Lebensmittelzubereitung*, W. Ternes, **2008**, Behr's Verlag, Hamburg.
- [54] J.C. Somogyi, *Ernährungs-Umschau*, **1975**, 22, 42; A. Meier-Ploeger et al., *Ernährungsumschau*, **1981**, 28, 389.
- [55] V. Ho et al., *New Zealand J. Med. Ass.*, **2007**, 120, 2729.
- [56] K. Roth, *Chemie Unserer Zeit*, **2008**, 42, 346.
- [57] K. Roth, *Chemie Unserer Zeit*, **2005**, 39, 130.
- [58] Dieser Name ist regelwidrig, die CAS-Bezeichnung wäre L-threo-2,3-Hexodiulosonsäure und der rationale IUPAC Name: (4R,5S)-4,5,6-Trihydroxy-2,3-dioxohexansäure.
- [59] nach CAS: L-threo-2,3-Hexodiulosonsäure-γ-lacton.
- [60] W. Lee et al., *Am. J. Clin. Nutr.* **1988**, 48, 286.
- [61] B.M. Tolbert und J.B. Ward, *Adv. Chem. Ser.*, **1982**, 200, 101.
- [62] S. Berger, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 1587. J. Hvorslef et al., *Acta Chim. Scand.* **1979**, B33, 503.
- [63] nach CAS: (3S)-L-threo-Hexo-2,3-diulo-3,6-furanosono-1,4-lacton-2-hydrat.
- [64] nach CAS: L-threo-2,3-Hexodiulosonsäure-γ-lacton-2,3-dihydrat.
- [65] R.C. Kerber, *J. Chem. Educ.* **2008**, 85, 1232.
- [66] H. Padh, *Biochem. Cell Biol.* **1990**, 68, 1166.
- [67] W. Gosch, *Chemie Unserer Zeit*, **1970**, 4, 21.
- [68] L.Jaenicke, *Chemie Unserer Zeit*, **1998**, 32, 278; G.L. Wheeler et al., *Nature*, **1998**, 398, 365.
- [69] R.E. Hodges et al., *Am. J. Clin. Nutr.* **1971**, 24, 432.

Die Autoren



Sabine Steller, Jahrgang 1974, hat nach der Ausbildung zur Chemielaborantin das Lehramt für die Fächer Chemie und Biologie an der Humboldt-Universität zu Berlin studiert. Nach dem Referendariat war sie an einem Cottbuser Gymnasium tätig, bevor sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in die Abteilung Didaktik der Chemie der Freien Universität Berlin wechselte. Seit 2004 ist sie maßgeblich an der Entwicklung, Durchführung und Evaluation von außerschulischen Bildungsangeboten beteiligt.



Professor Klaus Roth von der Freien Universität Berlin ist ständiger Autor dieser Rubrik.
E-Mail: klaroth@chemie.fu-berlin.de