

Aus dem Schularztamt Basel-Stadt – Leitung: Dr. G. Ritzel

Kritische Beurteilung des Vitamins C als Prophylacticum und Therapeuticum der Erkältungskrankheiten

Von G. Ritzel

Nach *Szent-Györgyi* (1) liegt zwischen manifester Avitaminose und optimaler Gesundheit ein weites Gebiet fließender Übergänge. Mannigfaltige Untersuchungen diverser Autoren haben diese Hypothese für Vitamin-C-Mangel-Zustände zu belegen versucht. *Scheunert* (2) bestätigt an Hand langfristiger Untersuchungen am Menschen das Bestehen suboptimaler Vitaminversorgung, in der wichtige Stoffwechselreaktionen gestört seien, ohne daß hypovitaminotische Zeichen manifest würden.

Die therapeutische Wirkung des Vitamins C nach Applikation sehr hoher Tagesdosen, die diejenige der Skorbutverhütung vielfach übersteigen, spricht für seine zusätzliche Wirkung als Heilstoff.

Mehrere mögliche pharmakodynamische Wirkungen der L-Ascorbinsäure werden diskutiert: Virucidie (3, 4), Verbesserung der Ausnutzung von Energiespendern der Nahrung (5), Stimulierung der Nebennierenrindenfunktion (6) mit Veränderung von Membranpermeabilität und konsekutivem antiphlogistischem, eventuell auch antitoxischem Effekt (7, 8). Je nach dem Ausmaß der Reizbelastung sei der Ascorbinsäureumsatz unterschiedlich, und demzufolge könne nicht von einer gültigen Tagesbedarfsdosis, sondern nur von einer variablen, den unterschiedlichen Bedürfnissen angepaßten optimalen Versorgung gesprochen werden.

Ein erhöhter Verbrauch bei akuten Erkrankungen insbesondere infektiöser Ursache darf heute als gesichert gelten (9, 10). Aktivierung unspezifischer Abwehrreaktionen (11), Verbesserung der Phagocytosefähigkeit der Leukocyten werden als für die günstige therapeutische Wirkung möglicherweise verantwortlich angesehen (zusammenfassende Darstellungen s. Lit. 12). Gleichfalls sollen durch große Vitamin-C-Gaben höhere Anforderungen körperlicher Art an den Organismus ermöglicht bzw. die durch die Beanspruchung ausgelösten Folgen in günstigem Sinne beeinflußt werden (13).

Dabei ist Ascorbinsäure toxikologisch sozusagen indifferent. Die von einigen Autoren beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen, wie Schlaflosigkeit, Abgeschlagenheit, intestinale und vegetative Störungen, müssen angesichts von Kontrolluntersuchungen mit viel höheren Dosen als die

Nebenwirkung « unreiner Placebos », nicht aber als die der Wirksubstanz betrachtet werden (14).

Uns bekannte bisherige Untersuchungen über die prophylaktische Wirksamkeit hoher und ohne sonstige Medikamente verabreichter Vitamin-C-Dosen bei banaler Erkältung, Grippe und körperlicher Mehrbeanspruchung lassen den in doppeltblinder Anordnung getroffenen Vergleich vermissen. Beispielsweise wurde Vitamin C als Prophylacticum von *Bessel-Lorck* (15) und *Bendel* (16) zum Teil durch Vergleich der Ergebnisse eines Behandlungsjahres mit denjenigen des Vorjahrs ohne Prophylaxe untersucht. Andere Autoren (17) beschreiben eine « wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer », die Kontrollgruppe bestand jedoch in einem unbehandelten Kollektiv.

Resultate eigener Untersuchungen

In der sich selbst kontrollierenden Anordnung des doppeltblinden therapeutischen Versuchs war uns im Winter dieses Jahres Gelegenheit geboten, an 279 Teilnehmern zweier 5- bis 7tägiger Skilager die Frage der positiven Infektprophylaxe durch Vitamin C zu prüfen. Gleiches Alter und einheitliche Ernährung der in den Lagern miteinander verglichenen Kollektive stellten günstige Ausgangsbedingungen dar. In pro Teilnehmer mit je einer Laufnummer versehenen Originalpackungen¹ wurden für jeden Probanden Vitamin-C- oder Placebo-Tabletten zu 1,0 g vorbereitet. Jeden Morgen wurde eine derartige Tablette ausgeteilt und unter Kontrolle eingenommen. Die Möglichkeit gegenseitigen Austauschs war nicht gegeben.

Versuchsteilnehmer und Lagerärzte waren in völliger Unkenntnis über die doppeltblinde Versuchsanordnung.

Jeder Teilnehmer wurde täglich einzeln nach Erkältungssymptomen befragt. Die Befunde wurden demnach überwiegend an Hand subjektiver Angaben erhoben, und nur in zweiter Linie konnten sie teilweise objektiviert werden (Temperaturmessung, Inspektion der Rachenorgane, Auskultation der Lunge usw.). Lagerteilnehmer, die bereits am ersten Tag über Erkältungssymptome klagten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Als hauptsächliche Erkältungssymptome werteten wir: Pharyngitis, Laryngitis, Tonsillitis und Halsschmerzen; Bronchitis und Husten; Fieber und Frösteln; Rhinitis; Otitis und Ohrenschmerz; Herpes labialis. Als Begleitsymptome notierten wir allgemeine Muskelschmerzen; Kopfschmerz zusammen mit anderen Symptomen; abdominelle Schmerzen und Erbrechen zusammen mit anderen Symptomen; allgemeines Krankheitsgefühl – « Abgeschlagenheit » – zusammen mit anderen Symptomen.

Entschlüsselung und statistische Auswertung erfolgten nach Versuchsabschluß durch mit der direkten Untersuchungsleitung völlig verbindungsfreie Fachleute.

In Tabelle I sind die hauptsächlichen Befunde zusammengefaßt; sie gibt die Häufigkeit der Krankheitstage und der Einzelsymptome gesamthaft wieder.

Beim mit Vitamin C behandelten Kollektiv zeigen die Ergebnisse eine Reduktion der Krankheitstage auf 39%, der Einzelsymptome auf 35%, bezogen auf die Erhebungen bei der Placebo-Gruppe. Die statistische Auswertung nach der Vierfeldertafel ergibt signifikante Unterschiede ($0,001 < P < 0,01$).

¹ Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, für Überlassung von Redoxon und Placebos.

Tabelle 1

Erkältungsprophylaxe durch Vitamin C (1,0 g täglich): Häufigkeit der Krankheitstage und Einzelsymptome im Vergleich zu einem scheinbehandelten Kollektiv

	Mit Vitamin C behandelt	Placebo verabreicht	Total
Anzahl Versuchsteilnehmer	139	140	279
Anzahl Krankheitstage	31	80	111
Anzahl Einzelsymptome	42	119	161

Tabelle 2

Erkältungsprophylaxe durch Vitamin C: Häufigkeit der hauptsächlichen und begleitenden Symptome im Vergleich zum scheinbehandelten Kollektiv

	Mit Vitamin C behandelt		Placebo verabreicht		Total	
	Anzahl Pati- en- ten	Anzahl Krank- heits- tage	Anzahl Pati- en- ten	Anzahl Krank- heits- tage	Anzahl Pati- en- ten	Anzahl Krank- heits- tage
Hauptsymptome						
Pharyngitis, Laryngitis, Tonsillitis, Halsschmerz	7	10	14	28	21	38
Bronchitis, Husten	8	14	13	23	21	37
Fieber, Frösteln	8	9	9	12	17	21
Otitis media	—	—	1	3	1	3
Rhinitis	—	—	2	2	2	2
Herpes labialis	—	—	1	3	1	3
Begleitsymptome						
Muskelschmerzen, Kopf- schmerzen, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Diarrhöe, allg. Krank- heitsgefühl	8	9	21	48	29	57

Tabelle 2 enthält die Aufgliederung in die genannten Haupt- und Begleitsymptome.

Von den ersteren zeigt das vitamin-C-behandelte Kollektiv eine auffällige Verringerung der Morbidität an Affektionen der Rachenorgane und der Luftwege. Die statistische Bearbeitung erlaubt den Schluß, daß die Abweichung der Häufigkeit der ersterwähnten Befunde (Affektionen der Rachenorgane) innerhalb der Vergleichsgruppen nicht nur zufällig ist. Nach dem gleichen Prüfverfahren wurde auch hier ein P errechnet, das kleiner ist als 0,01. Für die übrigen Hauptsymptome konnten keine statistisch gesicherten Unterschiede festgestellt werden. Es braucht nicht betont zu

werden, daß dieses Fehlen keinen negativen Aussagewert besitzt; der Fehler der kleinen Zahl an Einzelbefunden mag hieran ursächlich beteiligt sein.

Aus Tabelle 2 geht weiter hervor, daß Begleitsymptome innerhalb der vitaminbehandelten Gruppe wesentlich seltener gemeldet worden sind; auch hier ist der Unterschied statistisch gesichert. Ob dieser Befund in ursächlichem Zusammenhang mit einer vitamin-C-bewirkten Infektprophylaxe steht oder für die Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit unabhängig von jedem infektiösen Geschehen spricht, geht aus den Erhebungen nicht hervor.

Auch geben die Resultate keinen Aufschluß darüber, ob die Ascorbinsäuremedikation substituierend bei äußeren Umständen zufolge erhöhten Bedarfs oder auf eine der eingangs erwähnten Weisen pharmakodynamisch wirksam gewesen ist. Die einzige Frage, die unsere Untersuchungen mit einem Ja beantworten lassen, ist, ob Vitamin C die Resistenz gegenüber infektiösen Noxen erhöhen kann; dies kommt in der signifikanten Senkung der Morbiditätsrate gegenüber hauptsächlich Symptomen der banalen Erkältungskrankheiten zum Ausdruck.

In diesem Zusammenhang schien uns auch die Auswertung der Ergebnisse nach der therapeutischen Seite von Interesse. Dazu verglichen wir die mittlere Erkrankungsdauer beider Gruppen. Sie betrug beim vitamin-C-behandelten Kollektiv 1,8, bei den Patienten, die Placebo erhielten, hingegen 2,6 Tage. Auch diese Durchschnitte weichen statistisch wesentlich voneinander ab ($P < 0,05$; t-Verteilung).

Die Dosis von 1 g im Tag führt rasch zur Sättigung und über diese zur Überschwemmung des Organismus mit Vitamin C. Daß die positive Infektprophylaxe von anderen Untersuchern (18, 19) – wenn auch nicht im Vergleich zu Leerkontrollen – vorwiegend nach Tagesdosen dieser Größenordnung beschrieben worden ist, spricht für die Wirksamkeit des Vitamin C als Pharmakon.

Diskussion

Die exakte Wertung von Arzneimitteln, deren Wirkungsmodus wir als symptomatisch bzw. in seiner Kausalität noch nicht erkannt auffassen müssen, ist schwierig. In der Natur der uns interessierenden Wirkungen des C-Vitamins unter den waltenden Versuchsbedingungen lag es, daß wir auf direktem Weg meistens weder zu bildhaften noch zu meßbaren, also zahlenmäßigen Ergebnissen gelangen konnten. Schuld hieran trugen äußere (Skilager) wie innere Umstände (polyvalentes Präparat).

Fehlermöglichkeiten der Beurteilung des prophylaktisch-therapeutischen Effekts, die bei einfachblinder Medikamentenprüfung sowie bei gleichzeitiger Gabe mehrerer Tagesdosen an den Probanden entstehen (20), waren durch die in unserer Untersuchung beachtete Anordnung auf das mögliche Minimum reduziert. Damit hatten wir eine dem uns interessierenden therapeutischen Problem angepaßte Versuchsplanung zur Prüfung der Medika-

mentenwirkungen ausgearbeitet, weil direkt messende Verfahren nicht angewandt werden konnten.

Für die Beurteilung subjektiver Kriterien gilt der Placeboversuch in doppeltblinder Anordnung und der ebenso getroffene Vergleich mit Pharmaka ähnlicher Wirkung. (Beispielsweise steht der Beurteilung von Analgetica am Menschen kein anderer sicherer und gangbarer Weg offen.)

Ohne kontrollierende Verabreichung von Placebo erfolgende Beurteilungen, die ihren Niederschlag in Veröffentlichungen, wie «Therapeutische Erfahrungen mit ...», finden, mißachten bestehende Schwierigkeiten. Sie tragen mit die Verantwortung daran, daß die Medizin im therapeutischen Sektor dem diagnostischen gegenüber weniger erfolgreich, weil weniger glaubwürdig, ist.

Besonders vielfältig sind die Irrwege bei der Beurteilung von Arzneiwirkungen polyvalenter Präparate. Hier wird viel geschrieben und wenig gesagt. Ausdrücke wie «ich gebe gerne» sind so beliebt wie nichtssagend. Auch wird vom «glücklichen Zusammenklang der Wirkungskomponenten» gesprochen ohne Wissen, was Synergismus im pharmakologischen Sinne heißt. Hat sich ein Mittel nirgends faßbar bewährt, so wird es oft genug noch zur «Prophylaxe», «in der Rekonvaleszenz» oder «in der Geriatrie» empfohlen. Derart unkritische, Verwirrung stiftende Einstellung kann (in einem Inserat) dazu führen, daß als «Hauptdomäne einer Salbe ... die Herzneurose» proklamiert wird! Übertroffen wird diese Haltung nur noch durch Verfechter der Frischzelltherapie (21), die Injektionen von Broca-Windung als Therapie für geburtstraumatisch bewirkte Sprachstörungen empfehlen.

Der therapeutischen Forschung wäre jedoch schlecht gedient, wollte man das Interesse ausschließlich Pharmaka zuwenden, deren Wirkung im labor-diagnostisch faßlichen oder sonst leicht objektivierbaren Bereich liegt. Diese einseitige Einstellung versagt bei zahlreichen therapeutischen Fragen, ohne daß damit der Erkenntnis bereits eine Grenze gezogen wäre. Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, sind Methoden gelehrt worden (22–26), mit deren Hilfe auch Sensationen zuverlässig untersucht werden können. Nach Green (27) besteht dort, wo der Wert einer Behandlung – ob alt oder neu – zweifelhaft ist, eine höhere moralische Verpflichtung zu kritischer Überprüfung als dazu, Jahr für Jahr dasselbe zu verschreiben, weil es so Brauch oder Mode ist.

Gerade aus Kreisen der Universitätsmedizin wird also diesen dringlichen Fragen der therapeutischen Forschung Rechnung getragen und das Problem der Objektivierung subjektiver Kriterien zu lösen gesucht.

Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Infektprophylaxe durch Vitamin C wurde während einer Phase erhöhter Reizbelastung an einem mittelgroßen Kollektiv geprüft. Die Versuchsanordnung wurde so getroffen, daß Irrtumsmöglichkeiten der Beurteilung subjektiver Krankheitszeichen auszuschließen waren. Die statistische Auswertung der Ergebnisse bejaht die prophylaktische und

therapeutische Wirksamkeit des Vitamin C gegen Erkältungskrankheiten. Probleme der therapeutischen Forschung bei polyvalenten Präparaten und vorwiegend im subjektiven Bereich liegender Beurteilungsmöglichkeit werden erörtert.

Résumé

Les possibilités d'une prophylaxie des infections par la vitamine C sont examinées sur un groupe assez grand de personnes durant une période de contamination accrue. L'expérience est établie de telle manière qu'elle exclut des erreurs éventuelles dans l'appréciation des symptômes subjectifs. L'évaluation statistique des résultats confirme l'efficacité prophylactique et thérapeutique de la vitamine C dans la lutte contre les refroidissements. L'auteur discute des problèmes que pose la recherche scientifique dans le domaine de la thérapeutique par les spécialités polyvalentes. La question de savoir si un jugement objectif peut être porté sur des éléments subjectifs termine l'exposé.

Summary

The possibility of preventing infection by administration of vitamin C was investigated in a moderately large test population during a period of increased exposure. The trial was conducted in such a way as to exclude sources of error in assessing subjective symptoms. Statistical evaluation of the results confirmed the efficacy of vitamin C in the prophylaxis and treatment of colds. Problems of therapeutic trials with pluripotential preparations which have to be judged chiefly on the basis of subjective symptoms are discussed.

1. *Szent-Györgyi, A. v.*: Presse méd. **51**, 995 (1938). – *Scheunert, A.*: Int. Z. Vitaminforsch. **20**, 374 (1949). – 3. *Baur, H.*, und *Staub, H.*: Schweiz. med. Wschr. **84**, 595 (1954). – 4. *Knight, C.*, und *Stanley, W.*: J. exp. Med. **79**, 291 (1944). – 5. *Levine, S.*, *Gordon, H.*, und *Marples, E.*: J. clin. Invest. **20**, 209 (1941). – 6. *Kersten, H.*, *Kersten, W.*, und *Staudinger, H.*: Biochem. Z. **327**, 284 (1955). – 7. *King, C.*, und *Marton, M.*: J. Nutr. **10**, 129 (1935). – 8. *Long, D.*: Brit. J. exp. Path. **31**, 183 (1950). – 9. *Lachner, O.*, und *Nagler, W.*: Wien. med. Wschr. **108**, 485 (1958). – 10. *McCormick, W.*: Arch. Pediat. **68**, 1 (1951). – 11. *Jusatz, H.*: Klin. Wschr. **1934**, 727. – 12. *Stepp, W.*, *Kühnau, J.*, und *Schroeder, H.*: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, Bd. II. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1957. – 13. *Borgmann, H.*: Dtsch. Militärarzt **5**, 229 (1940). – 14. *Lowry, O.*, *Bessey, O.*, und *Burch, H.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **80**, 361 (1950). – 15. *Bessel-Lorck, Ch.*: Medizinische **1959**, 2126. – 16. *Bendel, A.*: Ther. Umsch. **12**, 87 (1955). – 17. *Miegl, H.*: Wien. med. Wschr. **108**, 859 (1958). – 18. *Fletcher, J.*, und *Fletcher, I.*: Brit. med. J. **1951**/I, 887. – 19. *Markwell, N.*: Med. J. Aust. **1947**, 777. – 20. *Dietz, N.*: Industr. Med. Surg. **26**, 229 (1957). – 21. *Niehans, P.*: Beihefte zu Med. Klin. **47**, 2 (1952). – 22. *Beecher, H. K.*: Science **116**, 157 (1952). – 23. *Beecher, H. K.*, *Keats, A.*, *Mosteller, F.*, und *Lasagna, L.*: J. Pharm. exp. Ther. **109**, 393 (1953). – 24. *Lasagna, L.*, und *Beecher, H. K.*: J. Amer. med. Ass. **156**, 230 (1954). – 25. *Beecher, H. K.*: J. Amer. med. Ass. **158**, 399 (1956). – 26. *Martini, P.*: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Springer-Verlag, Heidelberg 1953. – 27. Zitiert nach *Beecher, H. K.*: J. Amer. med. Ass. **169**, 461 (1959).