

Über die Wirkungsweise des Vitamin E

Von den biologisch bedeutsamen Stoffen gehören die Vitamine zu den bekanntesten Verbindungen *). Hierzu haben die aufklärenden Arbeiten von Ernährungswissenschaftlern und nicht zuletzt auch die Nahrungsmittelindustrie beigetragen. Aber nicht allein ihre Notwendigkeit als essentielle Nahrungsbestandteile war für die weite Verbreitung der Kenntnis dieser Naturstoffe maßgebend, sondern auch ihre außerordentlich hohe Wirksamkeit hat besonders beeindruckt. Das gilt zum Beispiel für die Heilung der ältesten bekannten Vitaminmangelkrankheit, des Skorbut, durch wenige Milligramm Vitamin C ebenso wie für das jüngste Glied in der Folge der Vitamine, das Kobalamin, wovon bereits wenige Millionstel Gramm genügen, um die früher unheilbare Krankheit der perniziösen Anämie zu verhüten.

Wenn man die Geschichte der Vitamine verfolgt, braucht man nicht allzuweit zurückzugehen. Noch um die Jahrhundertwende herrschte unangefochten die Auffassung der großen Ernährungswissenschaftler VOIT, PETTENKOFER und RUBNER, daß — abgesehen von den konstitutiven Mineralstoffen — nur solche Nahrungsbestandteile von Bedeutung sind, deren Nährwert sich durch Kalorien ausdrücken läßt. Obwohl bereits vor 1900 einige Befunde Zweifel an der klassischen Ernährungslehre zuließen, schienen sie noch nicht beweiskräftig genug, um besondere Beachtung zu finden oder gar den Anlaß zu geben, die damalige Theorie zu revidieren.

Der erste wirksame Anstoß zur Suche nach Vitaminen kam aus Gießen. Es war WILHELM STEPP, der als 26jähriger Assistent des Internisten FRITZ VOIT im Tierversuch einwandfrei nachweisen konnte, daß es zum Leben notwendige „akzessorische“ Nahrungsbestandteile gibt, die in kalorischer Hinsicht ohne Bedeutung sind. STEPP konnte damals schon zeigen, daß es sich um Stoffe mit fettähnlichen Eigenschaften handeln mußte.

Mit dieser revolutionären Konzeption war eine neue Entwicklung in der chemisch-physiologischen und klinischen Forschung eingeleitet, die drei Jahre später zur Beschreibung des ersten Vitamins durch CASIMIR FUNK führte, der dieser Stoffgruppe auch den Namen gab. — In der kurzen Zeitspanne von der Habilitation STEPPS im Jahre 1911 bis zu seiner Berufung nach Jena im Jahre 1924 — er war damals ao. Professor und Direktor unserer Medizinischen Poliklinik — wurden in Amerika und England die fettlöslichen Vitamine A, D und E aufgefunden.

Obwohl seit der ersten Entdeckung eines Vitamins, nämlich des Vitamin A, erst 51 Jahre vergangen sind, scheint doch die Epoche der Entdeckungen von Vitaminen vorüber zu sein. Der Grund hier-

*) Vortrag anläßlich der Rektoratsübergabe am 17. November 1964.

für ist bei der in den letzten Jahrzehnten immer weiter verfeinerten Technik zu suchen, die es erlaubte, Nahrungsbestandteile wie Kohlenhydrate, Fett und Proteine in hochgereinigter Form herzustellen. War es anfangs möglich geworden, mindestens partiell vitaminfreie Diäten herzustellen und zu verfüttern und die damit verbundenen Ausfallerscheinungen festzustellen, so sind wir heute bereits in der Lage, Versuchstiere mit analysenreinen, völlig vitaminfreien Nahrungsbestandteilen zu versorgen. Setzt man einer solchen Diät alle zur Zeit bekannten Vitamine in der erforderlichen Dosis zu, lassen sich selbst nach langer Beobachtungszeit keine Mangelerscheinungen mehr beobachten, so daß wir heute kaum noch eine Chance haben, ein neues Vitamin zu entdecken. Der Kampf gegen die Vitaminmangelkrankheiten in unserer zivilisierten Welt ist durch die Möglichkeit der großtechnischen Synthese dieser Stoffe sowie ihrer kontrollierten Zufuhr mit der Nahrung beendet. Die Vitaminforschung steht daher heute nicht mehr im Vordergrund medizinischen Interesses. Eine weitere Ursache ist auch darin zu suchen, daß die Erforschung der Wirkungsweise dieser Stoffe auf schwer überwindbare Hindernisse gestoßen ist, die zu durchbrechen für die therapeutische Anwendung der Vitamine zur Zeit nicht dringlich notwendig scheint. Im Hinblick auf ihren Wirkungsmechanismus fällt daher die Hauptlast der Probleme der physiologischen Chemie zu.

Es gehört zu den Glanzleistungen biochemischer Forschung, herausgefunden zu haben, daß die große Gruppe der wasserlöslichen Vitamine, nämlich die Vitamine der B-Gruppe, Bestandteile gewisser Enzyme sind, das heißt zum Gefüge lebenswichtiger Biokatalysatoren des Zellstoffwechsels gehören. Damit war nicht nur ihre Struktur aufgeklärt, sondern auch ihre weitreichende Bedeutung für die Lebensvorgänge verständlich geworden. Alle Anstrengungen, analoge Eigenschaften bei den fettlöslichen Vitaminen nachzuweisen, sind bis heute nicht geglückt, so daß deren Funktion vorwiegend auf nicht-enzymatischer Ebene gesucht wird.

Ein charakteristisches Beispiel hierfür ist das Vitamin E, mit dessen Wirkungsweise Arbeitsgruppen verschiedener biochemischer Forschungsrichtungen sich befassen. Die Entdeckung dieser, auch heute noch etwas rätselhaften Substanz im Jahre 1923 verdanken wir EVANS und BISHOP. Sie beobachteten bei Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Fruchtbarkeit und Ernährung, daß bei Verfütterung einer bestimmten Diät, die ranziges Fett enthielt, die Feten trächtiger Ratten abstarben. Beifütterung von Lattich hingegen verhütete die Resorptionssterilität der Rattenweibchen in auffälliger Weise. Da bei Verabreichung von Extrakten aus Lattich nur die fettlösliche Fraktion wirksam war, konnte die Vermutung, daß es sich etwa um die Wirkung des wasserlöslichen Vitamin C handeln könnte, schnell aufgegeben werden. Die gleiche günstige Wirkung wie Lattich zeigte auch Weizenkeimöl. Daß die schützende Wirkung nicht etwa von den damals schon bekannten fettlöslichen Vitaminen

A und D herrühren konnte, wies EVANS leicht nach, indem er diese Stoffe in ausreichender Menge der Nahrung zusetzte.

Er suchte sich nun chemische Hilfe und widmete sich mit einer durch das Ehepaar EMERSON verstärkten Arbeitsgruppe der Isolierung des Wirkstoffes. Unter ständiger Kontrolle mit Hilfe des biologischen Testes gelang es schließlich, aus dem Unverseifbaren des Weizenkeimöls eine hochgereinigte Substanz zu gewinnen, die im Tierversuch in geringsten Mengen die Sterilität verhütete und zur chemischen Konstitutionsermittlung geeignet war. Das neue Vitamin erhielt den Namen Tocopherol.

In der Folge wurde eine große Zahl pflanzlicher Produkte auf ihren Vitamin-E-Gehalt untersucht. Bei der Isolierung von Vitamin E aus verschiedenen Quellen ergab sich, daß es sich aber um mehrere verschiedene Verbindungen handelte, deren Struktur insbesondere von FERNHOLZ und JOHN in damals noch langwieriger und mühsamer Arbeit ermittelt wurde. Damit waren die Formeln der verschiedenen, natürlich vorkommenden Tocopherole bekannt. KARRER konnte als erstes das α -Tocopherol, das sich im Sterilitätstest unter allen anderen als am wirksamsten erwies, synthetisch herstellen. Daneben sollen die Namen EMERSON, TODD und SMITH nicht vergessen werden, die sich ebenfalls um Syntheseverfahren verdient gemacht haben.

Parallel zu den Arbeiten auf dem chemischen Sektor setzten Untersuchungen ein, die der Aufklärung der biologischen Wirkung dieses Vitamins dienten. Dabei ging man, wie allgemein bei der Untersuchung von Vitaminen, von der experimentellen Erzeugung des Vitaminmangels aus. Das Ergebnis dieser Untersuchungen unterschied sich prinzipiell nicht von den Erscheinungen, wie sie bei anderen Depletierungszuständen beobachtet werden. Es zeigte sich nämlich, daß der Vitamin-E-Mangel nicht allein durch das Symptom der Resorptionssterilität beschrieben werden kann, sondern daß auch hier eine Reihe von Mangelerscheinungen zu einem Syndrom zusammengefaßt werden müssen, wobei die einzelnen pathologisch faßbaren Veränderungen ohne offensichtlichen Zusammenhang und darüber hinaus von Tierart zu Tierart unterschiedlich sind. So beobachtete man außer den Fertilitätsstörungen bei kleinen Nagetieren, Hühnern und Schafen beiderlei Geschlechts Muskeldegenerationen, die sich als Dystrophie beim Kaninchen und Geflügel zeigten, als sogenannte Lämmerparalyse oder als White muscle disease beim Kalb und Schaf. Auch diätetische Lebernekrose beim Schwein, Encephalomalacie und exsudative Diathese beim Huhn, ferner Steatitis, Reduktion der Plasmaalbuminkonzentration und verringerte Vitamin-A-Speicherung in der Leber gehören zum Vitamin-E-Syndrom.

Auffallend ist, daß bis vor wenigen Jahren Vitamin-E-Mangelerscheinungen beim Menschen nie beobachtet wurden, so daß sich bereits Stimmen erhoben, die den Vitamincharakter der Tocopherole für den Menschen überhaupt in Frage stellten. Obwohl es zweifelhaft ist, ob unter üblichen Ernährungsbedingungen Vitamin-E-Mangel beim

Menschen eintritt, konnte HORWITT neuerdings in umfangreichen Untersuchungen bei experimentellem Vitamin-E-Mangel beim Menschen, analog zum Huhn und der Ratte, eine stark erhöhte Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen gegenüber schwachen Oxydationsmitteln feststellen. Diese Eigenschaft läßt sich in einem quantitativen Test zur Beurteilung des Grades der Verarmung an Vitamin E verwenden. Die Erythrocyten weisen außerdem eine kürzere durchschnittliche Lebensdauer auf. Kreatinausscheidung im Harn und gehäuftes Auftreten von Geschwüren im Magen-Darmtrakt verbieten jedoch eine höhergradige Vitamin-E-Verarmung beim Menschen.

Damit sind die wichtigsten chemischen und medizinischen Befunde mitgeteilt, und es soll nun auf die Forschungen eingegangen werden, die aufbauend auf den bisherigen Kenntnissen die Erklärung der physiologisch-chemischen Wirkungsweise zum Ziel haben.

Wie bereits eingangs erwähnt, vertreten die einzelnen physiologisch-chemischen Arbeitsgruppen bezüglich des Wirkungsmechanismus der Tocopherole verschiedene Meinungen, deren Pole sich wie folgt charakterisieren lassen:

Die eine Gruppe hält an der Auffassung fest, daß das Vitamin E eine hochspezifische coenzymatische Funktion ausübt, in Anlehnung an die Funktion der B-Vitamine, ohne jedoch wie in jenem Falle die endgültigen Beweise dafür zu besitzen. Die andere extreme Auffassung verneint den spezifischen Charakter der Tocopherole und stützt sich dabei auf wohl fundierte Untersuchungen, die im Jahre 1951 durch Versuche von DAM eingeleitet wurden und zeigten, daß sich das Vitamin durch körperfremde Antioxydantien, wie zum Beispiel Methylenblau, teilweise ersetzen läßt. Antioxydantien, wozu auch das Vitamin E gehört, sind Redoxsysteme, welche durch Abfangen freier Radikale Kettenreaktionen abbrechen können, wie sie bei der Bildung von körperfremden Peroxyden ablaufen.

Besonders empfindlich gegen Sauerstoff bei gleichzeitiger Neigung zur Peroxydbildung sind die ungesättigten Fettsäuren in den Fetten und Lipoiden tierischer Gewebe. Zur Erklärung des Mechanismus ihrer Entstehung sind noch eine Reihe von Fragen offen, z. B. die Bedeutung der Konzentration und des Oxydationspotentials des Substrates. Ferner wissen wir noch nicht, ob Sauerstoff, der mittels Hämoglobin an die Zellen gebracht wird, oder ob bereits andere Peroxyde aus dem Stoffwechsel für diese Reaktion verantwortlich sind. Auch fehlt uns noch die Kenntnis über die im Gewebe zur Bildung von Peroxyden wirksamen Katalysatoren, wofür Schwermetallionen, Hämoglobinderivate, Coeruloplasmin oder andere metallorganische Komplexe in Frage kommen. Zweifellos beruht jedoch ein großer Teil der Vitamin-E-Mangelschäden auf der oxydativen Zersetzung von Körperfetten bzw. auf der Giftigkeit der dabei gebildeten Fettsäureperoxyde.

Die unbestreitbare Antioxydanzwirkung der Tocopherole *in vivo* und *in vitro* ließ erwarten, daß im tierischen Organismus eine besonders enge Beziehung zu den essentiellen Fettsäuren, nament-

lich zur Linolsäure bestehen muß. Schon EVANS konnte 1927 nachweisen, daß die übliche Schutzdosis von Vitamin E nicht ausreichte, wenn seine Diäten einen hohen Anteil bestimmter Fette enthielten. HORWITT konnte diese Befunde kürzlich beim Menschen bestätigen. Mit einer gesteigerten Aufnahme von Fetten, die essentielle Fettsäuren enthalten, steigt auch der Vitamin-E-Bedarf, so daß es nicht möglich ist, eine Schutzdosis ohne Berücksichtigung des Anteils dieser Fettsäuren in der Nahrung anzugeben. Tierversuche zeigten, daß der Mehrbedarf etwa 0,5 mg Vitamin E je Gramm mit der Nahrung zugeführter Linolsäure beträgt. Dieses Ergebnis ist insofern beachtenswert, als bei stark linolsäurehaltiger Kost, wie sie heute zur Vermeidung der Erkrankung der Herzkranzgefäße und der Arteriosklerose empfohlen wird, ein nennenswerter Mehrbedarf von Tocopherol im Organismus besteht. Mit besonderer Sorgfalt wird man ebenso auf die Supplementierung mit Vitamin E bei der parenteralen Ernährung durch intravenöse Verabreichung von Fett-emulsionen achten müssen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt richten sich die experimentellen Arbeiten auf die Frage, inwieweit sich die Tocopherole gegenüber den anderen körperfremden Antioxydantien auszeichnen und welche Zusammenhänge zwischen der Wirksamkeit und der Struktur der Antioxydantien bestehen.

Wir wissen heute, daß die frühere Auffassung, wonach die Lipide und Lipoproteide der Zellorganellen ein unveränderliches, genetisch festgelegtes Fettsäuremuster haben, nicht zutrifft. Vielmehr wird, ebenso wie beim Depotfett, ihre Fettzusammensetzung durch die Kost mitbestimmt. Diese Tatsache scheint besonders beachtenswert, weil es außer den Fetten keinen Nahrungsbestandteil gibt, der eine so tiefgreifende, unmittelbare Beeinflussung diffizilster und biologisch hochbedeutsamer Zellstrukturen erlaubt. Die Bedeutung essentieller Fettsäuren für die Zellen und ihr Schutz durch Vitamine lassen gerade deshalb bestimmte Zellbausteine besonders geeignet erscheinen, die Wirkung der Antioxydantien zu studieren.

Die topochemischen Untersuchungen der Zelle erstrecken sich dabei auf die Analyse von definierten Fraktionen von Zellmaterial, wie es nach Homogenisieren von Gewebe und Aufbereitung durch Sedimentation gewonnen wird. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß wir das Trennverfahren durch Zentrifugieren in einem Konzentrationsgefälle geeigneter Medien unserem Kollegen BEHRENS in Gießen verdanken. Bei einer solchen Auftrennung erhält man wägbare Mengen von Zellkernen, Mitochondrien und Mikrosomen und außerdem eine Fraktion, welche das Zellplasma enthält. Verfüttert man nun radioaktiv markiertes Tocopherol, so läßt sich später der zeitliche Verbleib und die Verteilung dieser Substanz in den Zellfraktionen feststellen. Dabei zeigt sich, daß das Vitamin E an den Mikrosomen und den Mitochondrien angereichert wird.

Verwendet man an Stelle des Vitamin E ein unnatürliches Antioxydant, z. B. Ethoxyquin, so findet man die Aktivität vorwiegend

im Zellplasma wieder. Diese Substanz wird, obwohl sie eine etwa zehnmal stärkere Antioxydanswirkung *in vitro* zeigt, nicht von den Zellorganellen festgehalten. Verfolgt man die Eintritts- und Ausscheidungsgeschwindigkeit beider Verbindungen, z. B. am Muskel oder am Gehirn, so findet man bei Ethoxyquin eine rasche Aufnahme, aber auch eine ebenso schnelle Abwanderung aus dem Gewebe, während das Vitamin E erst nach Stunden seine höchste Konzentration in den Zellen erreicht hat, die dann aber auch tagelang konstant bleibt und zu einem Zeitpunkt kaum vermindert ist, an dem das unnatürliche Antioxydans völlig ausgeschieden ist.

Neben der Untersuchung von Zellbestandteilen auf ihren Vitamin-E-Gehalt wurde auch die Analyse von Geweben vorgenommen und die Verteilung des Tocopherols auf die verschiedenen Organe untersucht. Interessant ist, wie von WISS und Mitarbeitern festgestellt wurde, daß die Nebennieren und die Hypophyse mit Abstand die tocopherolreichsten Organe sind.

Untersuchungen über die Beziehungen des Vitamin E zu den endokrinen Drüsen wurden auf Grund klinischer Befunde schon bald nach der Entdeckung dieses Stoffes angestellt, ohne daß bis heute einwandfrei geklärte Zusammenhänge gefunden wurden. Wir wissen, daß Tocopherol bei beiden Geschlechtern eine Rolle spielt, obgleich die Beeinflussung der Sexualorgane beim weiblichen Tier ganz anders erfolgt als beim männlichen. Während es bei einem weiblichen Tier auch in den letzten Stadien der Avitaminose noch zu einer Befruchtung und einer Schwangerschaft kommen kann, wobei allerdings die Embryonen absterben und resorbiert werden, ist das männliche Tier nach einer gewissen Zeit völlig steril. Während wir beim weiblichen Tier im Ovar jede histologische Veränderung vermissen, finden wir beim männlichen Tier sehr bald faßbare Veränderungen in den Keimdrüsen. Diese Veränderungen sind therapeutisch sehr schwer oder überhaupt nicht zu beeinflussen. Unbeeinflusst bleibt bei männlichen wie auch bei weiblichen Gonaden die Hormonproduktion.

Es liegen mehrere Beobachtungen darüber vor, daß verschiedene Symptome, die während der E-Avitaminose der Ratte beobachtet werden können, mit der Hypophyse in Beziehung stehen. So hat VERZAR mitgeteilt, daß das Haarkleid E-frei-ernährter Tiere sich in derselben Weise ändert wie nach Hypophysektomie. Er hat weiter die Beobachtung gemacht, daß der Grundumsatz E-frei-ernährter Tiere gesenkt ist, und er konnte schließlich zeigen, daß beide Veränderungen durch Injektion von Hypophysenvorderlappenhormonen rückgängig gemacht werden können.

Für das Vorliegen einer Hypophysenstörung bei Vitamin-E-Mangel sprechen auch die Befunde an der Schilddrüse Vitamin-E-frei-ernährter Tiere. Die Schilddrüse zeigt einen deutlichen Ruhezustand in ähnlicher Weise wie nach Kastration. Zur Nachprüfung des Vitamin-E-Einflusses auf die Hypophyse haben wir als erstes die

Schilddrüse als eine von der Hirnanhangsdrüsenfunktion abhängige endokrine Drüse untersucht.

Die vermutete Abhängigkeit zum Vitamin-E-Status hat sich bestätigt. Das in der Schilddrüse gebildete Hormon Thyroxin ist an Eiweiß gebunden und wird durch proteolytische Vorgänge in Freiheit gesetzt, die wiederum durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse gesteuert werden. Entfernt man operativ die Hypophyse bei Versuchsratten, so kann kein Thyroxin mehr freigesetzt werden, und es kommt zu einer Funktionseinschränkung der Schilddrüse. Letztere ist mit einer Verdichtung des Schilddrüsenkolloids infolge Aufstauung verbunden. Diese Verdichtung des Kolloids in den Drüsenfollikeln läßt sich im histologischen Präparat auf interferenzmikroskopischem Wege quantitativ messen. Bei Vitamin-E-verarmten Ratten erhielten wir Meßwerte, die nahe an die hypophysenloser Ratten herankamen. Als es schließlich noch gelang, diese Veränderungen des Schilddrüsenkolloids durch Injektion von thyreotropem Hormon zum größten Teil wieder aufzuheben, durften wir schließen, daß bei der Ratte die Funktion des Hypophysenvorderlappens, nämlich die Schilddrüse zu stimulieren, bei Vitamin-E-Mangel erheblich eingeschränkt ist, wobei noch offen bleibt, wie weit der Jodstoffwechsel selbst mit dem Vitamin-E-Status in Wechselwirkung tritt. Es ist ferner noch ungeklärt, ob darüber hinaus ein seit kurzem angenommener, übergeordneter Faktor des Zwischenhirns betroffen ist.

Ein weiterer Hinweis auf die Wechselwirkung zwischen Vitamin E und den endokrinen Drüsen zeigt sich im Wachstum der Versuchstiere. Hypophysektomierte Ratten, die unter der Wirkung anaboler Hormone einen deutlichen Gewichtsanstieg zeigen, lassen diesen Effekt im Vitamin-E-Mangel vermissen. Wir konnten diese Beobachtung wiederholt anstellen. Wenn man hypophysenlose Tiere, die sich im Vitamin-E-Mangel befinden, durch tage- bis wochenlange Verabreichung von Tocopherol wieder aus dem Mangelzustand herausführt, so läßt sich bei ihnen durch anabole Hormone der Wachstumseffekt doch nicht wieder auslösen. Die gleiche Erfahrung machten wir bei Versuchen, die normale Schilddrüsenfunktion durch Vitamin-E-Zufuhr wieder herzustellen. Es hat den Anschein, daß ein manifester Vitamin-E-Mangel Schäden hinterläßt, die im Gegensatz zum Mangel an anderen Vitaminen durch Zufuhr von Tocopherol nicht kurzfristig behoben werden können.

Dem Stand der Forschung entsprechend können wir heute annehmen, daß dem Vitamin E zwar keine Spezifität im Sinne eines Coenzym zukommt, wohl aber eine selektive Wirkung. Diese ermöglicht es, daß die Mitochondrien und Mikrosomen der Zellen, die etwa zu einem Drittel aus Lipoiden bestehen, als die Träger wichtiger Enzyme durch die Tocopherole geschützt werden.

Mit dem Vitamin E, dessen Wirkungsweise in groben Zügen dargestellt wurde, ist eine einzige Substanz aus der großen Menge biologisch wichtiger Stoffe herausgegriffen. Sie steht in keinem bekannten Zusammenhang mit den aktuellen, heute viel diskutierten

und effektvollen Themen, wie z. B. der Molekularbiologie, der Proteinsynthese oder dergleichen, und doch schien sie geeignet, an den Bemühungen um die Aufklärung ihrer biologischen Funktion zu zeigen, wie Physiologie, Pathologie, Toxikologie und experimentelle Medizin herangezogen werden müssen, alle Beobachtungen über die Wirkung einer Substanz zu berücksichtigen und zu nutzen, damit sie schließlich auf die physiologisch-chemisch relevanten stofflichen Veränderungen reduziert werden kann.

Wenn am Ende solcher Arbeiten ein reproduzierbarer und definierter biochemischer Prozeß wenigstens als Teil dieser Wirkung erkannt ist, so haben wir damit noch keinesfalls die gestellte Aufgabe erfüllt. So liefert uns z. B. die Kenntnis der antioxidativen Wirkung des Vitamin E keinerlei Hinweise darauf, daß im Mangelzustand speziell Störungen der Gehirnfunktion oder der Fertilität auftreten können oder müssen. Hieraus ergibt sich zwangsläufig der nächste Schritt zur Fortführung des Problems.

Es heißt nun, an den Anfang, nämlich zur biologischen und klinischen Beobachtung zurückzukehren und unter Berücksichtigung der biochemischen Informationen neu zu beginnen, gleichsam mittels eines neuen iterativen Schrittes weitere Wechselbeziehungen aufzufinden und das solange fortzusetzen, bis es möglich ist, die Erscheinungen lebendigen Geschehens mit der Abstraktion biochemischer Reaktionen zu verknüpfen und in Einklang zu bringen.