



Axel Holst og Theodor Frølich – pionerer i bekjempelsen av skjørbuk

I begynnelsen av forrige århundre ble Axel Holst (1860–1931) og Theodor Frølich (1870–1947) fascinert av en sykdom som opptrådte hos skipsmannskaper, og som viste en distinktiv likhet med skjørbuk. Sykdommen ble kalt skipsberiberi. De mistenkte at den kunne skyldes ernæringsmangel og etablerte en marsvinmodell som tillot systematiske studier av sykdomsfremkallende faktorer samt stoffer i dietten som kunne ha preventiv virkning.

Deres grundige undersøkelser viste at marsvinene utviklet klare skjørbukslignende symptomer ved føring med dietter som bestod av korn og kornprodukter, og at disse symptomene ikke oppstod dersom dietten inneholdt tilskudd av kjente antiskorbutilika som ferske kålblader eller sitrønsaft. Slike kosttilskudd kunne også kurere syke dyr. De konkluderte med at sykdommen skyldtes en ernæringsmangel.

Holst & Frølichs oppdagelser ble publisert i 1907 i *Journal of Hygiene*, men møtte sterk motstand i vitenskapelige kretser, da begrepet ernæringsrelaterte mangelsykdommer var ukjent i samtiden. De mottok ingen priser for sine funn. Det tok mer enn 60 år før de fikk sin rettmessige anerkjennelse, og i dag ansees deres artikkel fra 1907 som det aller viktigste enkeltstående bidraget til oppklaringen av skjørbukens etiologi.

I tidligere tider ble sjømenn på langferd ofte syke på grunn av et ensidig eller mangelfullt kosthold. Vi kjenner dette helt i fra vikingtiden. Mannskapet kunne få en sykdom som ble kalt skirbjugr. Navnet kommer av skir, som er surmelk, bjugr betyr sykdom. Vikingene trodde nemlig at sykdommen som gjorde at bl.a. tenner løsnet og gamle arr revnet, skyldtes surmelken om bord. Den utgjorde en del av kostholdet på vikingferdene. Navnet skirbjugr har antakelig gitt opphav til det engelske navnet scurvy eller skjørbuk, som vi kaller sykdommen (1).

Dette var vanlig i eldre dager, særlig på skip som var lenge til havs, men inntraff også i krig under beleiring og med datidens

Kaare R. Norum

k.r.norum@basalmed.uio.no

Hans J. Grav

hans.grav@basalmed.uio.no

Institutt for ernæringsforskning

Universitetet i Oslo

Postboks 1046 Blindern

0316 Oslo

Norum KR, Grav HJ.

Axel Holst and Theodor Frølich – pioneers in the combat of scurvy.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1686–7

Axel Holst (1860–1931), professor of hygiene and bacteriology at the University of Oslo and paediatrician Theodor Frølich (1870–1947) became interested in a disease termed «ship beriberi» which afflicted the crews of sailing ships, and which showed an uncanny likeness to scurvy. They suspected a nutritional deficiency, and established an animal model that allowed systematic study of factors that led to disease as well as the preventive value of different substances. The choice of the guinea pig as the experimental animal for these studies was one indeed fortuitous, as that species has been shown to be among the very few mammals incapable of endogenous synthesis of ascorbic acid.

They found that the guinea pigs developed distinctly scurvy-like symptoms when fed a diet consisting of various types of grain either whole or baked into bread, and that these symptoms were prevented when the diet was supplemented with known antiscorbutics like fresh cabbage or lemon juice. Their findings were published in 1907 in the *Journal of Hygiene*, but caused scientific uproar since the concept of nutritional deficiencies was a novelty at the time. The crucial factor, Vitamin C, was discovered in 1930 by Albert Szent-Györgyi, for which he was rewarded the Nobel Prize. No prizes or proper recognition were awarded Holst and Frølich at the time. It took some 60 years before they due acclaim was given to them; the 1907 paper by Holst and Frølich is now considered the most important single contribution to elucidating the aetiology of scurvy.

krigsproviant. I Norge forekom omfattende epidemier av skjørbuk på 1500-, 1600- og 1700-tallet, særlig i innlandet. Innføring av poteter og potetdyrking fra omkring 1750 utryddet sykdommen i løpet av de første ti år på 1800-tallet (2).

Skjørbuk krevde langt flere ofre enn krig og sjøslag, og man var lenge på jakt etter årsakene. Det finnes en del sporadiske portugisiske beskrivelser om syke sjøfolk som etter landligge med tilførsel av frukt og grøn-

saker ble friske i løpet av noen få dager. Således beskrev Vasco da Gama at hans sjøfolk ble friske etter seks dagers proviantering etter at skipet hadde rundet Sør-Afrika og fikk appelsiner om bord. Men disse opplysningene ble ikke systematisk undersøkt før skipslegen James Lind (1716–94) i 1746 utførte sitt berømte eksperiment med 12 sjøfolk med skjørbuk (3). Han gav seks grupper av to syke sjømenn ulikt kosthold i 14 dager og noterte nøye sykdomsforløpet. De seks ulike diettene var satt sammen av matvarer eller remedier som man på den tiden mente helt eller delvis kunne kurere sykdommen. En av diettene inneholdt to appelsiner og en sitron. Hans konklusjon var «that oranges and lemons were the most effectual remedies for this distemper at sea» (s. 53). Linds undersøkelser førte til at det engelske admiralitet forordnet daglig utdeling av sitrusfrukter eller ekstrakter av disse til mannskaper i flåten (4). Av interesse er at den opprinnelige sitrønsaft fra *Citrus limonum* ble erstattet av saft fra lime (*Citrus limetta*) fra ca. år 1800 på grunn av pris og tilgjengelighet. Dette medførte ny oppblomstring av skjørbuk i flåten. I ettertid er det kjent at limesaft inneholder på volumbasis kun ¼ av det C-vitamin som man finner i sitrønsaft, og man har videre sluttet seg til at en del av den limesaften som ble brukt var av dårlig kvalitet. Blant sjøfolkene var ikke sitrønsaften særlig populær fordi de mente inntak av saft gikk utover potensen, og på enkelte skip måtte saften inntas under direkte påsyn av offiserer. En av Linds bøker (3) ble oversatt til dansk og har nok hatt innvirkning på skipskosten i Danmark og Norge.

Skjørbuk opptrådte bare sporadisk på norske båter på 1800-tallet. Reisene varte heller ikke lenge, og kostholdet var ganske bra. Men på slutten av 1800-tallet ble reisene lengre og det ble innført nye norske offisielle bestemmelser vedrørende skipsprovianten. Blant annet ble gjærbakt rugbrød byttet ut med loff laget med bakepulver, kjøttstrasjonene ble redusert og hermetikk erstattet mye av den salte maten. Etter dette begynte det å opptre en sykdom som ble kalt skipsberiberi.

Dyremodell

for eksperimentell skjørbuk

Professor i hygiene Axel Holst (1860–1931) interesserte seg for årsaken til skipsberiberi. Han hadde god akademisk bakgrunn for å ta opp problemstillingen. Holst hadde blant an-

net vært på studieopphold både hos Pasteur og Koch, og for å få en dyremodell for skipsberiberi dro han helt til Eijkmans laboratorium i nederlandsk Ostindia. Eijkman hadde i noen pionerstudier klart å fremkalle beriberi hos kyllinger ved hjelp av diett.

Holst startet sine forsøk i Kristiania med duer, som han synes var lettere å arbeide med og som utviklet samme type polynevritt som kyllinger på Eijkmans beriberidiett. Forsøksdietten bestod vesentlig av ulike korn typer. Men han fant ut at sykdomsbildet som ble fremkalt hos duene, var meget forskjellig fra det som sjøfolk med skipsberiberi hadde. Han betraktet pattedyr som en bedre dyremodell, og valgte marsvin som forsøksdyr. Vi kan nok undre oss over hvorfor han ikke valgte rotter eller mus, men disse gnagerne var ikke særlig vel ansett som forsøksdyr på den tiden. Rotter var assosiert med pest, og mus var skadedyr i de fleste hjem. Marsvin, derimot, var et akseptert kjæledyr. For studier av skjorbuk var det meget heldig at valget falt på marsvin, et av de meget få pattedyr som, i likhet med mennesker, ikke kan syntetisere askorbinsyre (vitamin C) (5).

Marsvinene ble føret med forskjellige kornsorter og brød. Dietten fremkalte symptomer i løpet noen få uker, og gjennomsnittlig døde dyrene etter 30 dager. Men marsvinene utviklet heller ikke skipsberiberi, men et sykdomsbilde som liknet mer på skjorbuk. Dyrene fikk blødninger i muskulatur, subkutant og i slimhud. Tennene løsnet. Mikroskopisk var det forandringer som var typiske for dem man så hos barn med skjorbuk. Holst kontaktet derfor barnelegen Theodor Frølich (1870–1947), som var spesielt interessert i skjorbuk hos barn. Deres samarbeid førte til publisering i 1907 (6). Etter manges mening (7) representerer Holst & Frølichs artikkel det aller viktigste enkeltarbeid i C-vitaminets historie.

I neste forsøksserie ble de syke marsvinene gitt ulike tillegg som de to hadde grunnlag for å tro skulle hjelpe mot skjorbuk: fersk kål, sitronsaft eller epler. Dette fjernet de typiske skjorbukssymptomene. Holst & Frølich konkluderte med at marsvinene hadde skjorbuk og at dette var en sykdom som ble fremkalt av mangelfullt kosthold. Den kunne kureres med antiskorbutiske faktorer som fantes i enkelte matvarer. De prøvde å bestemme holdbarheten av denne antiskorbutiske faktor ved å tilberede kål på ulike måter og varme opp kumelk til forskjellig temperatur. De fant i senere studier at bare litt fuktighet i tørket kål reduserte kålens antiskorbutiske effekt, og viste at kumelk oppvarmet til kokepunktet var helt uten effekt.

Valentin Fürst (1870–1961) kom med i Holst & Frølichs forskningsgruppe. Han undersøkte gjær og maltekstrakter, som viste seg å være uvirksomme overfor skjorbuk hos marsvin. Men han kunne vise at spirer av korn og erter hadde atskillig antiskorbutisk effekt. Dette hadde allerede James Lind beskrevet i

Axel Holst (1860–1931) var født i Christiania. Han tok medisinsk embetseksamen i 1884 og ble kreert til dr.med. på en avhandling om streptokokker i 1892. Holst ble utnevnt til professor i medisin i 1893, med «særlig forpliktelse til å foredrage hygiene og bakteriologi». Han var professor og bestyrer for universitetets hygieniske institutt frem til 1930. Han var rektor ved Det Kgl. Frederiks Universitet i perioden 1919–21, og var en aktiv forkjemper for nybygg på Blindern.



sin bok om kosthold til sjøs. I dag vet vi mye om stabiliteten av vitamin C, og at alt det Holst, Frølich og Fürst beskrev om faktorens holdbarhet, har vist seg å være korrekt (8).

Samtidens syn på Holst & Frølichs forsøk

Arbeidene til Holst & Frølich satte de andre teoriene for skjorbukens årsaksforhold helt til side. Det var nemlig mange som mente at sykdommen var forårsaket av en infeksjon eller av en intoksikasjon. Universitetets professor i fysiologi, Sophus Torup (1861–1937), mente det siste. Han hevdet at skjorbuk var forårsaket av en forgiftning forårsaket av bakteriell nedbrytning av kjøtt.

Holst og Frølich og deres medarbeidere var meget aktive frem til 1913. Men etter det ble det ikke noen eksperimentelle arbeider. Frølich fortalte i et minneskrift tilegnet Holst etter hans død i 1931 at Holst hadde vært bitter for at de elendige økonomiske betingelser som norsk forskning arbeidet under på den tiden (da også!), gjorde det helt umulig å fortsette forskningsprogrammet i dette meget fruktbare feltet. Men det var ikke bare økonomiske forhold som hindret Holst og Frølich i deres arbeid. Deres forskning ble aktivt motarbeidet av professor Torup. Han hadde stor innflytelse etter sine vellykkede provianteringslister for Nansen (1861–1930). Ingen av hans folk fikk skjor-

Theodor Frølich (1870–1947) var født i Christiania. Han tok medisinsk embetseksamen 1895 og ble kreert til dr.med. i 1903 på en avhandling om diabetes hos barn. Han ble som ung barnelege spesielt interessert i skjorbuk hos barn (Barlows sykdom). Frølich ble utnevnt til professor i medisin i 1921, med «særlig forpliktelse til å undervise i barnesykdommer», og samtidig ble han overlege ved Rikshospitalets barneavdeling. Han gikk av for aldersgrensen i 1940.



buk. Fridtjof Nansen skrev selv en aggressiv og ytterst nedsettende avisartikkel om Host & Frølichs arbeider (9), der han påpeker at Torups «toksin-antitoksin-teori» var basis for hans egne ekspedisjoner, med skjønnssom preparering av hermetikk osv., og at forsøk med dyr som marsvin, så fjernt fra mennesket, umulig kunne gi bidrag til forklaring på menneskenes skipsberiberi. Så feil kan man ta. Ironisk nok ble Nansen selv nøye konsultert om korrekt proviant av Robert F. Scott som forberedelse til hans sydpolekspedisjon i 1911–12. Den endte som kjent med katastrofe, blant annet på grunn av skjorbuk.

Fordi det fortsatt var diskusjon omkring Holst & Frølichs arbeider med eksperimentell skjorbuk, og fordi den påståtte antiskorbutiske faktoren ikke var isolert, ble de ikke beåret med noen internasjonale hederspris. Ingen nobelpris ble altså tildelt for oppklaring av årsaksforholdet til skjorbukssykdommen. Men hele tre nobelpriser er senere utdelt for arbeid med C-vitaminet. Albert Szent-Györgyi (1893–1987) fikk prisen i 1937 for oppdagelsen av at «hexuronic acid» var det samme som vitamin C og altså kunne helbrede eksperimentell skjorbuk. Samme året fikk W. Norman Haworth (1883–1950) en nobelpris for bestemmelse av C-vitaminets struktur. I 1950 fikk Thadeus Reichstein (1897–1996) prisen for den organisk-kjemiske syntese av askorbinsyren. Albert Szent-Györgyi ble nok overrasket over at han fikk en nobelpris. Han skriver nemlig i en selvbiografisk artikkel at «Vitamins means that one has to eat it. What one has to eat is the first concern of the chef, not the scientist» (10). Et utsagn som vel neppe har gyldighet i dag?

Litteratur

1. Nicolaysen R. Arktisk ernæring. Nord Med 1971; 85: 37–45.
2. Grøn F. Om kostholdet i Norge fra omkring 1500-tallet og op til vår tid. Skr. Det Norske Videnskapsakademi; II Hist Filos Klasse, nr. 4. Oslo: Dybwad, 1941.
3. Lind J. Et Forsøg om de allerkraftigste Midler til at bevare Søe-folkenes Helbred i den Kongelige Flaade, samt Tvende Skrivelser om Febere og Besmittelse. København: Brødrene Berling, 1768.
4. Smith AH. A historical inquiry into the efficacy of lime-juice for the prevention and cure of scurvy. J Royal Army Medical Corps 1919; 32: 93–133.
5. Grav HJ. C-vitaminets biokjemiske funksjoner. Nord Med 1971; 85: 101–8.
6. Holst A, Frølich Th. Experimental studies relating to ship-beri-beri. I. Introduction: on polyneuritis of poultry (polyneuritis gallinarum Eijkmann); II. On the etiology of scurvy. J Hygiene 1907; 7: 619–71.
7. Carpenter KJ. The history of scurvy and vitamin C. Cambridge: Cambridge University Press, 1986.
8. Nicolaysen N. Eksperimentell skorbut-oppgivelse hos marsvin i 1907 av Holst og Frølich. Nord Med 1971; 85: 69–74.
9. Nansen F. Skjorbuk og skibs-beriberi. Morgenbladet 24.12.1909.
10. Szent-Györgyi A. Lost in the twentieth century. Ann Rev Biochem 1963; 32: 1–14.

○