

Neuere Gesichtspunkte in der Vitamintherapie

Von

Professor Dr. F. Brücke

Wien

Man kann nach einem Einteilungsprinzip von Hickmann und Harris¹ die Tätigkeit der Vitamine etwa in folgender Weise darstellen:

1. Primäre Wirkungen: Das Vitamin wirkt selbst mit:

A. Das Vitamin ist ein Enzym.

B. Das Vitamin ist ein Teil eines Enzyms.

C. Das Vitamin wirkt an einem Enzymprozeß mit.

2. Sekundäre Wirkungen: Das Vitamin modifiziert oder wird selbst modifiziert.

A. Das Vitamin verhindert die Zerstörung eines anderen Vitamins oder eines Enzyms: Es ist ein Sparfaktor.

B. Das Vitamin beschleunigt eine abbauende Umsatzwirkung: Es ist ein Umsatzfaktor.

C. Das Vitamin ersetzt ein anderes Vitamin oder ein Antivitamin: Es ist ein Ersatzfaktor.

D. Das Bedürfnis nach einem Vitamin wird durch Ernährungsfaktoren geändert, die selbst keine Vitamine sind.

Als ein Beispiel für den ersten Wirkungstyp können wir die von Lohmann aufgeklärte Cocarboxylase erwähnen. Es ist dies die Pyrophosphatverbindung des Aneurins (Vitamin B₁) und ist an einen Eiweißträger gebunden, das Abbauferment der Brenztraubensäure, welches die Entstehung von Milchsäure und Essigsäure katalysiert. Brenztraubensäure ist insofern eine Schlüsselsubstanz beim Kohlehydratabbau, als durch seine Umwandlung in Essigsäure die Fettsynthese aus Zucker bewirkt wird. Markees und Mitarbeiter² haben kürzlich gezeigt, daß beim Diabetiker zwar der Brenztraubensäurespiegel im Plasma

gegenüber der Norm nicht erhöht ist, daß jedoch nach einer Belastung mit 15 g Natriumpyruvat der Brenztraubensäure- (BTS.-) Spiegel beim Diabetiker weit langsamer zur Norm zurückkehrt als beim Normalen. BTS. scheint auch sehr wesentlich am Entstehen der diabetischen Acidose beteiligt zu sein. Tatsächlich findet man beim diabetischen Coma stets eine starke Erhöhung des BTS.-Spiegels. Zufuhr von Aneurin allein vermag das abnorme Auftreten von BTS. nicht zu verhindern, wohl aber die intravenöse Injektion von 100 mg Cocarboxylase (Berolase von Hoffmann La Roche). Bei gleichzeitiger intramuskulärer Applikation von etwa 40 mg Vitamin B₂ (Riboflavin) kann das diabetische Coma ausgezeichnet beeinflußt werden, so daß in einzelnen Fällen der Patient schon während der Injektion erwachte. Freilich ist die gleichzeitige Behandlung mit großen Insulindosen unerlässlich. Wir sehen hier, daß unter Umständen ein Vitamin erst dann therapeutisch wirksam wird, wenn es Fermentcharakter annimmt.

Ein zweites Vitamin, welches möglicherweise Enzymcharakter hat, obwohl seine Wirkungsweise noch sehr unklar ist, ist das 1948 zugleich in England von L. Smith³ und in Amerika von R ick e s⁴ entdeckte Vitamin B₁₂. Seine Auffindung muß als der größte Fortschritt der Vitaminforschung seit langer Zeit bezeichnet werden. Dieses Vitamin hat eine Reihe von Besonderheiten: Es ist das einzige wasserlösliche Vitamin, welches in höheren Pflanzen, auch in ihren wachsenden Teilen nicht vorkommt, sondern nur von Mikroorganismen gebildet wird (besonders von *Streptomyces griseus*). Es wird ferner in ganz besonders intensiver Weise von höheren Tieren gespeichert, in deren Proteinen es spurweise vorhanden ist, wenn auch der größte Teil in der Leber zurückgehalten wird. Es hat drittens die höchste Wirksamkeit, die man überhaupt bisher von einem Vitamin beobachten konnte, da der Tagesbedarf des Menschen etwa bei 1 γ g liegt. Chemisch handelt es sich bekanntlich um eine recht kompliziert gebaute Verbindung von etwa 1300 Molekulargewicht, die ein Atom Kobalt pro Molekül enthält. Durch reduzierende Mittel geht Vitamin B₁₂ in Vitamin B_{12a} über, wobei ein Molekül Zyan frei wird. Diese Substanz ist wahrscheinlich identisch mit dem getrennt isolierten Vitamin B_{12b}, welches ebenfalls therapeutisch wirksam ist und wieder in Vitamin B₁₂ zurückverwandelt werden kann. Weitere ähnliche Komplexe, die mit den Buchstaben c und d bezeichnet wurden, hat Smith⁵ isoliert und auch sie sind therapeutisch wirksam. Da vor allem

die Pansenbakterien von Wiederkäuern solche Verbindungen bilden, hat man den Stoff auch in Kuhmist nachweisen können. Er hat sicher eine sehr allgemeine physiologische Bedeutung: Ernährt man wachsende Tiere (Ratten, Hühnchen, Schweine) ausschließlich mit pflanzlichem Eiweiß, welches kein Vitamin B_{12} enthält, so bleiben sie stark im Wachstum zurück und man kann diese Wachstumshemmung durch Vitamin B_{12} -Zulage beheben⁶. Der Stoff ist also mit dem sogenannten „Tiereiweißfaktor“ identisch. Interessant ist es auch, daß man auch die Wachstumshemmung durch Thiouracil mit B_{12} im Tierversuch aufheben kann, wobei auch die Vergrößerung der Schilddrüse zurückgeht, obwohl diese sogar weniger Jod speichert als nach Thiouracil allein.

Man hat durch Teilanalyse dieser Kobaltkomplexverbindung zeigen können, daß in ihr ähnliche Bindungsverhältnisse bestehen, wie bei anderen Vitaminen der B_2 -Gruppe: Das Vitamin enthält nämlich ein Ringsystem, das 5,6-Dimethyl-Benzimidazol, welches an Ribose und Phosphorsäure gebunden ist. Erst diese Molekulargruppe ist an den noch nicht aufgeklärten kobalthaltigen Ring gebunden. Sowohl 5,6-Dimethyl-Benzimidazol, als besonders die dem Riboflavin ähnliche Verbindung mit Ribose und Phosphorsäure können in allerdings schwachem Ausmaß das Wachstum von Tieren fördern, die nur mit Pflanzeneiweiß ernährt werden⁷.

Vitamin B_{12} oder Erythrotin wird heute ganz allgemein als der extrinsic factor von Castle angesehen, obwohl es noch nicht ganz geklärt erscheint, ob wirklich nur ein äußerer Faktor für die Verhütung der perniziösen Anämie verantwortlich ist. Die Substanz kann vom Perniciosakranken nur bei parenteraler Applikation verwertet werden, da diesem der eiweißartige intrinsic factor von Castle fehlt. Wird dieser in Form eines Magenschleimhautextraktes zugesetzt, dann verbindet er sich offenbar mit dem Vitamin B_{12} zu einer resorbierbaren Form. Da sich an manchen Testobjekten außerdem die Wirkung von Folsäure und von Vitamin B_{12} zu ergänzen scheinen, wird den peroral zu gebenden Präparaten häufig auch Folsäure oder Rohleberextrakt zugefügt. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Wirkung des Vitamins B_{12} und der Folsäurewirkung oder auch nur der Konjugasewirkung, die Folsäure aus ihren Polyglutamaten freisetzen soll, kann gegenwärtig keineswegs behauptet werden: Vielmehr ist es ganz klar geworden, daß die kombinierte Strangdegeneration des Rückenmarkes und damit die nervösen Erscheinungen der

Perniciosa nur durch Vitamin B₁₂, nicht aber durch Folsäure geheilt werden können, ähnliches gilt für die Hunterische Glossitis. Dagegen macht Folsäure auch bei der Perniciosa eine deutliche Retikuloocytenkrise. Andere hyperchrome Anämien, wie die Schwangerschaftsanämie, sowie Anämien bei Ausschaltung größerer Dünndarmteile, bei Magenresektion sowie bei schweren Darmerkrankungen können besser mit Folsäure behandelt werden. Manche, wie die Schwangerschaftsanämie, sprechen sogar auf Vitamin B₁₂ nicht an. Für die Leukopoese ist ebenfalls Folsäure von größerer Bedeutung.

Nicht weniger als sieben Vertreter der Vitamine des B-Komplexes sind trotz ihrer chemisch äußerst verschiedenen Konstitution in Bindung an Ribose als Bestandteile (Cofermente) verschiedener Enzyme festgestellt worden. Außer den beiden oben erwähnten sind dies Laktoflavin, Nikotinsäure, Pyridoxin, p-Amino-Benzoesäure, Panthotensäure. Von diesen Stoffen hat eigentlich nur die Nikotinsäure und ebenso einige ihrer Derivate, insbesondere das β -Pyridilcarbinol pharmakologische Wirkungen, die nicht mit seiner Vitaminfunktion zusammenhängen. Die beiden Stoffe führen zu einer der Nitritwirkung ähnlichen Erweiterung der Hautgefäße, besonders der oberen Körperhälfte, wobei Kopfschmerzen auftreten können. Der primäre Alkohol wird unter dem Namen Ronicol mit Erfolg bei spastischen Gefäßleiden verschiedener Art verwendet, in größeren Dosen senkt er den Blutdruck.

Ich gehe auf die Behandlung des Pellagra-Symptomenkomplexes mit Nikotinsäure nicht ein, da diese Krankheit bei uns so gut wie nie beobachtet wird, betone nur, daß es sich dabei um eine Mangelernährung mit vielen Vitaminen des B-Komplexes handelt, deren Erscheinungen auch die Anwendung von Lactoflavin, Pyridoxin sowie Vitamin B₁ erfordern. Pellagraähnliche Symptome kommen allerdings bei chronischem Alkoholismus vor, wobei die schwere Gastroenteritis offenbar ausschlaggebend ist, wobei auch die klassische Trias der Pellagra (Dermatitis, Diarrhoe, Demenz) auftreten kann. Es ist sicher unrichtig, wie es gegenwärtig häufig geschieht, bei toxischen Neuritiden stets nur an einen Mehrbedarf von Vitamin B₁ zu denken: Ueberhaupt kann man der wahllosen Anwendung dieses Vitamins bei den aus verschiedensten Aetiologien entstandenen Neuralgien und Neuritiden nicht das Wort reden. Auch ist die Anwendung sehr großer Aneurgaben auf intravenösem Wege offenbar nicht ganz so harmlos, wie meist angenommen wird: Ein

kürzlich beobachteter Todesfall nach einer lege artis durchgeführten Injektion von 100 mg Aneurin bei einem sonst gesunden 52jährigen Mann mag als Warnung dienen. Bei Schwangerschaftserbrechen wird gegenwärtig nicht mehr Aneurin, sondern Pyridoxin (Vitamin B₆) empfohlen, welches auch ein gutes Mittel zur Behandlung des Röntgenkaters sein soll. Diesem Vitamin und seinen Homologen Pyridoxal, Pyridoxamin werden beim Menschen überhaupt Wirkungen auf das Nervensystem zugeschrieben, während der Ratten-dermatitis entsprechende Mangelerscheinungen nicht bekannt wurden. Antopol empfiehlt es bei pseudohypertrophischer Muskeldystrophie, doch sind Beweise für seine Wirksamkeit hierbei und bei anderen Erkrankungen des ZNS. nicht erbracht worden. Sicher kann Pyridoxin bei manchen Formen von megalocytärer Anämie Besserung bewirken, wie in Wien Fleischhacker zeigte, doch sind die Wirkungen offenbar einem Umwandlungsprodukt, dem β -Pyracin zuzuschreiben.

Die sogenannte Ariboflavinose (Vitamin B₂-Mangel) hat auffallende Ähnlichkeit mit der Eisenmangelkrankheit: Cheilosis, Perleche (Mundwinkelfäule), eventuell Dysphagie wie bei Plummer-Vincent'schem Syndrom. Daneben treten Gärungsstühle auf sowie seborrhoische Ekzeme an den Nasolabialfalten, der Nasenöffnung, am Ohr oder Kinn. Den größten Erfolg mit Lactoflavin hat man unzweifelhaft bei Sprue und bei der schweren Coeliakie des Kindesalters. Auch die bei diesen auftretenden Anämien sowie die oft vorhandene Glossitis kann dadurch geheilt werden. Freilich gibt es, wie kürzlich Darby betonte, kein Symptom, das mit Sicherheit auf Lactoflavinmangel schließen lassen würde: Nicht einmal die oft sehr charakteristische Vaskularisation des Hornhautrandes oder die Mundwinkelerkrankung kann als sicheres Zeichen gewertet werden und erweist sich manchmal als therapeutisch resistent.

Da alle Vitamine des B-Komplexes nahe Beziehungen zur Biologie und Funktion der Darmbakterien haben, denen sie einerseits als Wachstumsstoffe dienen, während sie andererseits von ihnen gebildet werden, so ist bei allen schweren operativen Eingriffen am Darm: Magenresektion, Darmresektion, Ausschaltung längerer Darmstücke, aber auch bei Darmentzündungen sowie insbesondere bei der oralen Anwendung von Sulfonamiden oder von Antibioticis auf die genügende parenterale Zufuhr dieser Stoffe zu achten.

Die Pantholensäure scheint in neueren therapeutischen Erwägungen jene Stelle eines „Epithelschutzvitamines“ ein-

zunehmen, welche man früher dem Vitamin A zuschreiben wollte, obwohl schon Guggenheim⁸ darauf hinweist, daß alle derartigen Bezeichnungen unrichtig sind. Sie wird als Wundheilmittel, Haarwuchsmittel, gegen Dyshidrose, ferner bei Katarren der Luftwege usw. empfohlen und soll auch örtlich bei Herpes labialis, Sonnenbrand usw. günstig wirken. Im Tierexperiment fand Jürgens⁹, daß bei Mangel an diesem Stoff eitrige Bronchitis neben den seit längerer Zeit bekannten Veränderungen des Haarkleides auftreten kann.

Als mitwirkend an Enzymprozessen wird seit langer Zeit das Vitamin C, die L-Ascorbinsäure angesehen, welche reversibel in die entsprechende Dehydro-Ascorbinsäure übergehen und somit Wasserstoff abgeben oder aufnehmen kann. In letzter Zeit ist besonders die Bedeutung dieses Vitamins für die Funktion der Nebennierenrinde hervorgehoben worden, wo es bekanntlich in höchster Konzentration anzutreffen ist (wenn auch vergleichbare Mengen im Hypophysenvorderlappen, im Hoden und im Corpus luteum gefunden werden). Jede unspezifische Beanspruchung des ganzen Körpers, jeder „Stress“ wie das Selye nennt, kann zu Veränderungen in der Nebennierenrinde führen und dabei kommt es sogleich zu einer Verarmung an Ascorbinsäure. Auch bei Einwirkung des ACTH. besteht eine der ersten Wirkungen in der Ausschüttung der Ascorbinsäure. Da nun die Nebennierenrinde in besonderem Maße auch an der Reaktion auf infektiöse Krankheiten beteiligt ist, so erscheint sicher der altgeübte Brauch, gerade bei solchen Erkrankungen viel Zitronenlimonade usw. trinken zu lassen, sehr berechtigt. Heute werden oft Dosen von 1 g Ascorbinsäure und mehr pro die gegeben, wobei allerdings wohl ein großer Teil im Harn ausgeschieden werden dürfte. Scheunert¹⁰ hat 1949 über ein großes Experiment an arbeitenden Menschen berichtet, aus dem hervorzugehen scheint, daß tatsächlich Erkältungskrankheiten wie Schnupfen prophylaktisch mit Ascorbinsäure verhindert werden können. In diesem Zusammenhang ist es recht interessant, daß Versuche an Ratten eine erhöhte Kälteresistenz bei Zufuhr großer Mengen von Ascorbinsäure ergeben haben.¹¹ Der zunehmende Gebrauch von Citrusfrüchten und anderen Quellen der Ascorbinsäure in allen Schichten der Bevölkerung ist sicher zu begrüßen und vor allem in den Wintermonaten wird man in Gemeinschaftsküchen darauf achten müssen, genügend Vitamin C zuzuführen und es auch nicht durch zu langes und langsames Ueberhitzen in Nahrungsmitteln, wie Kar-

toffeln, zu zerstören. Auch wenn bei uns das Auftreten von echten skorbutischen Krankheitserscheinungen sehr selten ist, läßt sich durch derartige Maßnahmen gewiß die Leistungsfähigkeit, besonders in den Frühjahrsmonaten, steigern. Enttäuschend waren dagegen die Erfolge großer Vitamin C-Gaben bei Keuchhusten und neuerdings bei chronischem Gelenkrheumatismus. Insbesondere die Angabe, daß eine Kombination von Ascorbinsäure mit Desoxycorticosteron ähnlich wirksam sei wie Cortison, erwies sich als irrig.

Es wird auch vielfach angenommen, daß Ascorbinsäure ein Sparfaktor für Enzyme sei, welche durch diesen Stoff vor Zersetzung geschützt würden, doch besteht auch hierfür noch kein sicherer Beweis. Dagegen hat sich eine derartige Funktion für das Vitamin E (Tocopherol) zeigen lassen, welches eine deutlich schützende Wirkung für das Vitamin A hat. Insbesondere scheinen es Begleitstoffe des Vitamins E im Weizenkeimöl zu sein, die derartige Wirkungen haben. Der A-Avitaminose, deren Symptomenbild als bekannt vorausgesetzt werden muß, sollte gerade in den auch bei uns leider noch bestehenden Flüchtlingslagern und überhaupt bei der Säuglingsernährung der armen Bevölkerung mehr Aufmerksamkeit zugewendet werden, da immer noch Verlust von Augen durch Xerophthalmie vorkommt. Andererseits wird in Amerika davor gewarnt, den Hauterscheinungen bei A-Mangel zu einseitige Beachtung zu schenken, da ähnliche Erscheinungen, wie z. B. Lichen pilaris, durch Vitamin A nicht gebessert werden. Vielleicht wird der Wirkung dieses Vitamins auf das Skelettsystem zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt: Es ist aus Versuchen an Ratten bekannt, daß Hypovitaminose mit A-Vitamin zu Deformationen (Verdickungen und Raumbengungen) der Schädelhöhle und des Rückenmarkskanals führen, die ihrerseits Hernienbildungen an Hirn- und Spinalnerven bewirken und zu neurologischen Ausfallserscheinungen sowie Degeneration von Ganglienzellen führen können. Auch hat man angeborene Mißbildungen bei A-hypovitaminotischen Ratten gesehen. Allerdings ist bisher kein Zusammenhang mit Fehlernährung bei menschlichen Mißbildungen nachzuweisen.

Sehr interessante Ergebnisse haben jedoch Tierversuche mit dem jetzt synthetisch verfügbaren A-Vitamin in bezug auf Hypervitaminose ergeben¹². Bei Ratten kommt es zu Arrosionen an den Röhrenknochen und zu Spontanfrakturen. Ferner wurde ein besonderer Zellreichtum des Knochenmarks nach Ueberdosierung mit Vitamin A gesehen und im Tierversuch zeigte sich eine deutliche leukopoetische

Wirkung¹³. Die Leber ist stark vergrößert und speichert besonders in den Kupfferschen Sternzellen reichlich Vitamin A. Ferner wurde im Tierversuch und auch beim Menschen eine starke Verdickung der Haut beobachtet, die beim Menschen mit Abschilferung in der Mundgegend oder auch am ganzen Stamm einhergehen kann.

Die Frage des Antagonismus zwischen Vitaminen und Antivitaminen würde einen eigenen Vortrag rechtfertigen, sie soll hier nur am Beispiel der Folsäure kurz besprochen werden. Reine Pteroylglutaminsäure wurde bekanntlich aus Spinatblättern isoliert, während aus manchen Mikroorganismen Pteroyldi- und Pteroyltriglutamate isoliert und durch Synthese identifiziert wurden. Diese Substanzen haben als Wachstumsstoffe für *Lactobacillus casei* usw., aber auch bei menschlichen Erkrankungen, wie alimentäre makrocytäre Anämie, Schwangerschaftsanämie, Sprue, aber auch bei Perniciosa volle Vitaminwirkung, d. h. sie sind offenbar instande, sehr spezifisch die megaloblastische Reaktion des Knochenmarks zu hemmen. Nur die ursprünglich mit der Bezeichnung B-Faktor belegte Hexaglutaminatverbindung (Konjugatfaktor), die aus Hefe isoliert wurde, soll sich in manchen Fällen von perniziöser Anämie als unwirksam erwiesen haben, während in anderen Fällen die bekannte Retikuloeytenkrise eintrat, obwohl es im Harn nicht wie bei den anderen Verbindungen zu einer vermehrten Folsäureausscheidung kam. Hier wird einem eigenen Ferment, der Konjugase, die in tierischem Gewebe weitverbreitet gefunden wurde, eine Rolle zugesprochen, welche erst das wirksame Vitamin im Körper erzeugen soll. Andererseits kommen in der Leber des Menschen Hemmfaktoren dieser Konjugase vor.

Viel interessanter ist es jedoch, daß man durch Einführung von Methylgruppen an verschiedenen Stellen des Pteridinringes, vor allem aber durch Schaffung der 4.aminopteroylglutaminsäure sehr aktive Folsäureantagonisten geschaffen hat, die im Tierversuch schwere Leukopenie, sprueähnliche Syndrome usw. erzeugen. Diese Stoffe, denen sich eine Unzahl von Verbindungen mit analoger Wirkung angeschlossen haben, sind einmal deshalb interessant, weil sie es gestatten, im Versuch nahezu reine Avitaminose mit Folsäure zu erzeugen, vor allem wurde jedoch der allerdings wenig geglückte Versuch unternommen, sie in die Therapie einzuführen. Zu diesem Zweck wurde vor allem das Aminopterin verwendet. Es ist nämlich auffallend, daß besonders Tumorgewebe von allen wasserlöslichen Vitaminen am reich-

lichsten die Folsäure stapelt und insbesondere lag es nahe, bei Leukämien die Zellproduktion im Knochenmark zu beeinflussen. Gerade hiebei erwies sich jedoch Aminopterin als ein gefährlicher Stoff: Sehr bald stellen sich im Mund, im Rachen, aber auch im Magen-Darmkanal Nekrosen ein, dicke schmierige Beläge bedecken die Lippen. Die Ausreifung der Zellen des Knochenmarks wird gänzlich unterbunden und es können gefährliche Blutungen auftreten.

Die gleichen Antagonisten der Folsäure, die im Tierversuch wirksam sind, haben nun auch an Mikroorganismen, welche die Substanz in ihrem Stoffwechsel brauchen (*Lactobacillus lactis* Dorner, *Lactobacillus Leishmani*), starke wachstumshemmende Wirkung. Hiebei zeigte es sich nun, daß oft gereinigte Leberextrakte die Wachstumshemmung besser beeinflussen können als reine Folsäure. In der Leber sind nämlich zweifellos noch unbekannte Wachstumsfaktoren für verschiedene Mikroorganismen vorhanden. Unter diesen scheint ein fördernder Stoff für *Leukonostoc citrovorum* eine Rolle zu spielen, der im Harn gesunder Tiere ausgeschieden wird, die Wirkung von Aminopterin sehr spezifisch aufhebt und jedenfalls nicht mit Vitamin B₁₂ identisch ist. Wahrscheinlich handelt es sich um eine noch nicht identifizierte* Pterinverbindung, die sehr spezifisch die wachstumshemmende Wirkung von Aminopterin aufheben kann. Ein derartiger Stoff würde möglicherweise die Giftigkeit des Aminopterins für menschlich-therapeutische Zwecke herabsetzen und dadurch seine Anwendung erst ermöglichen.

Es ist an und für sich auffallend, daß die so zahlreichen Substanzen aus der Vitamingruppe, die offenbar einen großen Einfluß auf die Bildung der weißen und roten Blutkörperchen haben, ebensowenig wie ihre Antivitamine das Bild der Leukämie grundlegend verändern und die Lebensaussicht dieser Kranken verbessern konnten. Trotzdem erscheint es immer wieder möglich, daß auf diesem Wege doch noch eine Lösung dieses Problems gefunden werden wird.

Literatur: ¹ Hickmann, K. C. D. und Harris, P. L.: *Advances in Enzymol.*, 6 (1946): 470. — ² Markees, S. und Meyer, F. W.: *Experientia*, 4 (1948), 5. — Dieselben: *Schweiz. med. Wschr.*, 1949: 128, 931. — ³ Smith, E. L.: *Nature*, 161 (1948): 638. — ⁴ Rickes, E. L., Brink, N. G.,

* Inzwischen ist die Isolierung und Konstitutionsaufklärung der „Folininsäure“ gelungen. (Anmerkung bei der Korrektur.)

Koniuszy, F. R., Wood, T. R. und Folkers, K.: Science, 107 (1948): 396; 108 (1948): 135. — ⁵ Smith, L.: Brit. med. J., 27. Jan. 1951: 151. — ⁶ Zusammenfassung bei Girdwood, R. H.: Edinbgh med. J., 57 (1950): 72. — ⁷ Emerson, G., Holly, F. W., Shunk, C. H., Brink, N. G. und Folkers, K.: J. amer. chem. Soc., 73 (1951): 1069. — ⁸ Guggenheim, M.: Festschr. f. E. Barell, 1946. — ⁹ Jürgens, R. und Pfaltz, H.: Z. Vitaminforsch. (Schwz), 14 (1944): 243. — ¹⁰ Scheunert, A.: Z. Vitaminforsch. (Schwz), 20 (1949): 374. — ¹¹ Dugal, L. P. und Therien, M.: Canad. J. Res. E., 25: 111. — ¹² Studer, A.: Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakter., 13 (1950): 799. — ¹³ Derselbe: Experientia, 4 (1948): 445.