

Vitamine und Vitaminkrankheiten.

Von

Hans Zellweger und William H. Adolph.

Mit 8 Abbildungen.

Einleitung.

„Vitamine sind lebenswichtig, sie wirken in sehr geringen Mengen und kommen weder als Energielieferanten noch als Bausteine für den Organismus und seine Zellen in Betracht“; so lautet nach ABDERHALDEN (1948) die Definition für die Vitamine. In früheren Definitionen wurde noch beigefügt, daß diese Stoffe dem menschlichen Organismus zugeführt werden müssen, da er nicht imstande sei, diese selbst zu bilden. Wir wissen heute, daß dies nicht durchwegs zutrifft. Der Mensch besitzt die Fähigkeit, Provitamine wie z. B. die Provitamine der Vitamine A und D in das wirksame Vitamin überzuführen. Andere Vitamine (K, B₁₂ usw.) können ferner durch Darmbakterien synthetisiert werden; so kann der Organismus, abgesehen von der Neugeborenenperiode und bestimmten pathologischen Bedingungen, ohne Zufuhr von Vitamin K auskommen. Gleiches soll gelegentlich für Vitamin B₁₂ zutreffen. Es ist heute üblich geworden, zwischen den fettlöslichen Vitaminen A, D, K, E und den wasserlöslichen Vitaminen der B-Gruppe und C zu unterscheiden. Hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung lassen sich 2 Gruppen von Vitaminen unterscheiden: Die Vitamine der einen Gruppe, B-Vitamine im allgemeinen, gliedern sich als prothetische Substanzen in Fermentsysteme ein und erfüllen wichtige Funktionen im intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße. Die Vitamine der 2. Gruppe, die Vitamine A, C, D, E, haben in höher differenzierten Organismen gewisse begrenzte Spezialfunktionen zu erfüllen; ihre Wirkung ist im einzelnen jedoch noch nicht völlig geklärt (KUEHNAU).

Ungenügende Vitaminzufuhr (Exokarenz) führt nach einer gewissen Latenzzeit, deren Länge durch die Größe der vorher angelegten Reserven und des momentanen Defizits bestimmt wird, zu Vitaminmangelsymptomen, zu Hypo- und A-Vitaminosen. Neben diesen sog. primären Avitaminosen kommen auch sekundäre Avitaminosen vor, die durch mangelhafte Resorption (Enterokarenz) oder mangelhafte Verwertung (Endokarenz) der zugeführten Vitamine entstehen. Eine Avitaminose infolge Enterokarenz kann z. B. bei chronischen Diarrhoen, bei Sprue, nach ausgedehnten Darmresektionen usw. vorkommen. Als erläuterndes Beispiel sei das Auftreten von Osteomalacie bei Sprue erwähnt. Seltener kommen Avitaminosen infolge mangelhafter Verwertung des in normaler Weise zugeführten und resorbierten Vitamins vor. Bei Hypothyreose kann gelegentlich eine A-avitaminotische Phrynodermie beobachtet werden, die dadurch entsteht, daß bei Schilddrüsenmangel die Konversion von Carotin zu Vitamin A darniederliegt. Etwas komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Hypoprothrombinämie infolge schwerer Leberschädigung, die trotz normaler oder excessiver Zufuhr von Vitamin K nicht immer gebessert werden kann. Bei Besprechung der einzelnen Vitamine werden wir zwischen primären und sekundären Avitaminosen unterscheiden.

Neben der Behandlung der spezifischen Avitaminosen hat die Vitamintherapie ein weites Indikationsgebiet bei zahlreichen Krankheiten, die nicht als Vitaminmangelkrankheiten bezeichnet werden können, gefunden. Eine therapeutische Wirkung ist bei diesen Krankheiten gelegentlich nur dann zu verzeichnen, wenn exzessive, weit über den täglichen Normalbedarf liegende Dosen appliziert werden. Es liegt nahe, hier von einer pharmakologischen Wirkung, die von der eigentlichen Vitaminwirkung unabhängig ist, zu sprechen. Auch diese pharmakologische Wirkung der Vitamine wird in den einzelnen Kapiteln kurz berücksichtigt werden.

In letzter Zeit ist verschiedentlich über Schädigungen infolge Applikation zu großer Vitamindosen berichtet worden. Solche Hypervitaminosen sind zur Zeit mit Sicherheit für die Vitamine A (s. S. 701) und D (s. S. 734) bekanntgeworden. Auch die Problematik der Antivitamine wird kurz gestreift werden; im allgemeinen sei diesbezüglich auf die zusammenfassende Darstellung von MEUNIER verwiesen.

Die Zahl der bisher bekannt gewordenen Vitamine kann nicht mit Bestimmtheit angegeben werden. Immer wieder werden neue „Vitamine“ entdeckt, während andererseits der Vitamincharakter früher entdeckter „Vitamine“ bezweifelt wird oder der endgültigen Erforschung harrt. In den folgenden Kapiteln werden nur jene Substanzen besprochen, die zur Zeit unbestritten als Vitamine gelten und deren Fehlen in der menschlichen Ernährung zu wohldefinierten Mangelsymptomen und Avitaminosen führt. Raummangel verunmöglicht es, andere sog. „Vitamine“ zu besprechen. Es sei diesbezüglich auf die Spezialliteratur verwiesen.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen über Vitamine.

- I. ABDEBHALDEN, E., u. G. MOURIQUAND: Vitamine und Vitamintherapie. Bern: Huber 1948.
- II. BICKNELL, F., and F. PRESCOTT: The vitamins in medicine, 2. Aufl. London: Heinemann 1946.
- III. GSTIRNER, F.: Chemisch-physikalische Vitaminbestimmungsmethoden. Stuttgart: Ferdinand Enke 1951.
- IV. GYORGY, P.: Vitamin methods. New York: Academic Press 1950/51.
- V. Handbook of nutrition. A.M.A. Philadelphia: P. Blakiston Son & Co. 1951.
- VI. JOLLIFFE, N., F. F. TISDALL and P. R. CANNON: Clinical nutrition. New York: Paul B. Hoeber 1950.
- VII. LANG, K., u. R. SCHOEN: Die Ernährung. Berlin: Springer 1952.
- VIII. ROSENBERG, H. P.: Chemistry and physiology of the vitamins. New York: Interscience Publishers 1952.
- IX. STEPP, W., J. KUEHNAU, H. SCHROEDER: Die Vitamine. Stuttgart: Ferdinand Enke 1952.
- X. VOGEL, H., u. H. KNOBLAUCH: Chemie und Technik der Vitamine, 3. Aufl., Bd. 1: Die fettlöslichen Vitamine. Stuttgart: Ferdinand Enke 1950.
- XI. WINKELMANN, W. F.: Die Vitamine. Basel: Apollonia Verlag 1951.
- XII. MEUNIER, P.: Les antivitaminés. Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 9, 88 (1952).

Anmerkung: In den folgenden Kapiteln werden diese Arbeiten stets mit den entsprechenden römischen Zahlen zitiert.

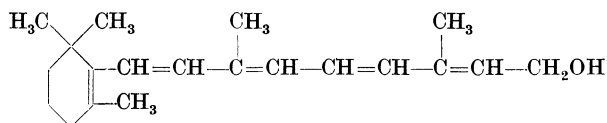
I. Vitamin A.

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Kurze Zeit, nachdem die Hypothese von der Existenz der Vitamine aufgestellt (1912) und der heute als Vitamin B₁ bekannte akzessorische Nährstoff entdeckt worden war, erkannte man, daß es noch andere in Beziehung zu Mangel-

krankheiten stehende vitaminartige Substanzen gebe. Zunächst wurde eine fettlösliche Substanz mit Beziehungen zur Xerophthalmie gefunden. Sie wurde „fettlösliches Vitamin A“, später kurz Vitamin A genannt. Vitamin A hat eine Epithelschutzfunktion und ermöglicht das Dämmersehen. Unser gegenwärtiges Wissen über Vitamin A hat KREHL (1) in einem Übersichtsreferat zusammengefaßt.

Chemie der Vitamine A. Vitamin A, auch Axerophthol genannt, ist ein Alkohol, $C_{20}H_{29}OH$, welcher in der nichtverseifbaren Fraktion der Fette gefunden wird. Es ist ein Derivat des β -Ionons und weist folgende Strukturformel auf:



Strukturformel des Vitamin A-Alkohols.

Es kann durch molekulare Destillierung gereinigt werden und ist nunmehr für experimentelle Zwecke sowohl in Alkoholform als auch als Acetat vorhanden. Seine Synthese gelang MILAS und Mitarbeitern (2) im Jahre 1946. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Vitamin A sind von HELBRON, JONES und BACHARACH (3) kritisch gesichtet worden. Vitamin A ist hitzestabil und wird durch Einwirkung von Sauerstoff bei höheren Temperaturen zerstört. Seine Stabilität kann jedoch durch gewisse antioxydative Mittel, so besonders durch Tocopherole oder durch Einbetten von synthetischem Vitamin A in Gelatine [LUTHER und Mitarbeiter (4)] erhöht werden.

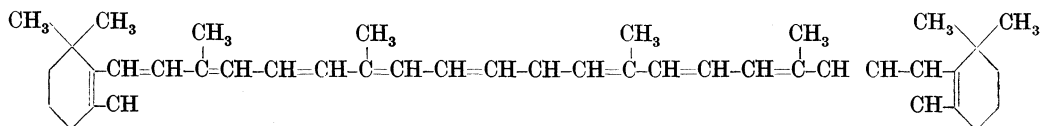
Neben dem Vitamin A in Alkoholform sind nunmehr eine Reihe von verwandten Substanzen bekannt, so dessen Aldehyd (Retinen), dessen Säure, dessen Ester und verschiedene Salze, die alle ebenfalls Vitamin A-Wirkung aufweisen. Man faßt sie daher auch unter dem Sammelnamen Vitamin A-aktive Substanzen zusammen.

Die oben angegebene Strukturformel bezieht sich auf das sog. Vitamin A_1 , welches in der Leber und anderen Geweben der Meerfische gefunden wird, während in Süßwasserfischen eine andere, als Vitamin A_2 bezeichnete Substanz überwiegt. Die chemische Konstitution von Vitamin A_2 ist noch nicht bekannt. SHANTZ und Mitarbeiter (5) konnten im Tierversuch nachweisen, daß Vitamin A_1 sowohl im Sehpurpur als auch im Blute und in den Leberreserven durch Vitamin A_2 ersetzt werden kann; seine Aktivität ist jedoch geringer als diejenige von Vitamin A_1 [SHANTZ und BRINKMAN (6)]. Übersichten über die Chemie Vitamin A-aktiver Substanzen sind von GOODWIN (7) veröffentlicht worden. Strukturchemisch gleiche Vitamin A- und Provitamin A-Verbindungen unterscheiden sich in ihrem Absorptionsspektrum. ZECHMEISTER (9) hält 4 Stereoisomere des Vitamin A für theoretisch möglich. Vitamin A_1 besitzt die trans-trans-Konfiguration, während das von ROBESON und BAXTER (10) isolierte Neovitamin A die Formel 3-trans-5-cis hat. HARRIS und Mitarbeiter (11) konnten nachweisen, daß Neovitamin A ungefähr 80% der Wirkung des trans-trans-Vitamin A hat, und daß Ratten imstande sind, trans-trans Vitamin A in Neovitamin A umzuwandeln und umgekehrt. Diese Autoren vermuten, daß die Speicherung der beiden Vitamine in der Leber in einem Gleichgewicht steht.

Chemie der Carotinoide (Provitamin A). Kurz nach der Entdeckung des fettlöslichen Vitamin A wurde festgestellt, daß in gelben Vegetabilien und auch in

Grüngemüse Substanzen mit Vitamin A-Aktivität enthalten sind. Diese Substanzen können in kristallinischer Form isoliert werden und werden gemeinsam als Carotinoide oder Provitamine A bezeichnet. Gewisse Carotinoide werden im Tierorganismus zu Vitamin A umgewandelt, ja der Mensch deckt einen großen Teil seines Vitamin A-Bedarfes mit Carotinoiden. Sie sind wenig widerstandsfähig gegen Licht und Sauerstoff, sind in Öl löslich und bilden im Wasser eine Dispersion.

Die Strukturformel des von KARRER und EUGSTER (12) synthetisierten β -Carotins, dem wichtigsten Carotinoid, ist nachfolgend dargestellt.



Strukturformel von β -Carotin.

Diese Formel läßt vermuten, daß aus β -Carotin 2 Moleküle Vitamin A entstehen, jedoch ist dies noch nicht völlig erwiesen; der Mechanismus der Konversion von β -Carotin zu Vitamin A ist noch nicht bekannt. HUNTER und WILLIAMS (13) ist es jedoch gelungen, *in vitro* β -Carotin in Vitamin A umzuwandeln. Andere wichtige Provitamine sind α -Carotin, γ -Carotin und Cryptoxanthin. Jedes dieser Provitamine besitzt eine Anzahl von Stereoisomeren, so daß die Zahl der Provitamine möglicherweise ziemlich groß ist. Zahlreiche Carotinoide, speziell die Xanthophylle, haben keine Provitamin A-Wirkung. Die Aktivität des α und γ -Carotins und des Cryptoxanthins ist nur etwa halb so groß wie diejenige des β -Carotins. Vermutlich ist der β -Iononring verantwortlich für ihre physiologische Aktivität. Zusammenfassende Arbeiten über die Chemie der Carotinoide stammen von KARRER und JUCKER (14), ZECHMEISTER (15) und GOODWIN (16).

Natürliches Vorkommen von Vitamin A und Carotinoiden. Manche Tiere decken ihren Vitamin A-Bedarf mit Vitamin A, andere mit Carotinoiden. Letzten Endes entsteht jedoch alles Vitamin A aus Carotinoiden. Über die Biogenese der Carotinoide in Vegetabilien ist nicht mehr bekannt, als daß sie dem Chlorophyll nahestehen. Der Vitamin A- bzw. Carotingehalt einzelner Nahrungsmittel ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Frauenmilch enthält 5—10mal mehr Vitamin A als Kuhmilch; Colostralmilch ist 2—3mal reicher an Vitamin A als gewöhnliche Frauenmilch. Milch eignet sich gut als Vitamin A-Träger und wird daher gelegentlich künstlich mit Vitamin A angereichert, wobei sich der direkte Zusatz des Vitamins zur Milch besser bewährt hat als die Verfütterung von Vitamin A an die Kuh.

Durch Kochen erleiden Milch und Fleischprodukte keine wesentlichen Verluste an Vitamin A, während 10—30% des Carotins durch den Kochprozeß verlorengehen. Wenn zum Verlust durch Kochen die weiter unten zu erwähnende unvollständige Resorption von Carotin addiert wird, ergibt sich ein Carotinverlust von etwa 50—70% bzw. ein Nutzeffekt von nur 30—50%. Dies muß bei der Auswertung der in Tabelle 1 erwähnten Zahlen berücksichtigt werden, sofern hieraus der Nutzeffekt der täglichen Vitamin A-Zufuhr berechnet wird. Durch Aufbewahren der Vegetabilien geht ebenfalls Carotin verloren.

Standardisierung von Vitamin A und Carotinen. Für manche Jahre wurde die Aktivität von 0,6 γ reinen β -Carotins als eine internationale Einheit bezeichnet. Neuerdings (1950) hat die Weltgesundheitsorganisation eine neue Definition vor-

geschlagen: Eine IE entspricht nunmehr 0,344 γ von kristallinischem Vitamin A-Acetat oder 0,3 γ Vitamin A-Alkohol. Für das Provitamin A gilt immer noch die alte Definition: Eine IE. gleich 0,6 γ reinen β -Carotins.

Tabelle 1. *Vitamin A-Gehalt von Nahrungsmitteln und Fischleberölen*
[Modifiziert nach SHERMAN und LANFORD (17).]

	Internationale Einheiten (IE) per 100 g
<i>Nahrungsmittel tierischen Ursprungs (als Vitamin A)</i>	
Muskelfleisch	0—50
Leber	10 000—40 000
Kuhmilch	160—225
Butter	3300—4000
Eier	1000—2000
Eidotter	3000—4000
<i>Früchte und Gemüse (als Carotin)¹</i>	
Äpfel	40—100
Spargeln	300—1000
Bananen	300—430
Bohnen	30—70
Karotten	4000—12 000
Grünes Blattgemüse	3000—20 000
Erbsen	680—1300
Kartoffeln	20—50
Batate	2000—7700
Tomaten	4000—5000
<i>Fischleberöle (als Vitamin A)</i>	
Dorschlebertran	850
Dorschlebertrankonzentrat	50 000—60 000
Heilbuttlebertran	60 000
Ol. percomorphum	60 000

Resorption. Die Ausnutzung von Vitamin A und Provitamin A wurde von MELNICK und OSER (18) erörtert. Vitamin A soll leicht resorbiert werden, jedoch wissen wir nur wenig darüber, wieviel oral zugeführtes Vitamin A unter normalen Bedingungen im Magen-Darmkanal zerstört wird. Im Stuhl wird nur wenig Vitamin A gefunden. In Anbetracht der Fettlöslichkeit des Vitamin A ist angenommen worden, daß die Vitamin A-Resorption durch gleichzeitige Fettzufuhr und Fettresorption gefördert werde; es ist jedoch zweifelhaft, ob dies immer zutrifft. In der Klinik dient der Anstieg des Vitamin A-Spiegels im Blut nach Verfütterung des Vitamins dazu, Einblicke in das Verhalten der intestinalen Resorption, besonders der Fettresorption, zu bekommen. BARNES u. a. (19) haben darauf hingewiesen, daß der Vitamin A-Spiegel im Plasma nur dann Schlüsse erlaubt, wenn durch vorgängige Vitamin A-Resorption genügende Vitamin A-Reserven angelegt worden sind, und wenn gleichzeitig der Vitamin A-Verlust im Stuhl berücksichtigt wird. Nach Applikation großer oraler Dosen steigt der Blutspiegel an, erreicht nach 4 Std ein Maximum und kehrt nach 24 Std zum Ausgangswert zurück. Bei Tieren wird fernerhin die Beeinflussung des Wachstums und die Bestimmung der Leberreserven berücksichtigt.

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Vitamin A in wäßriger Lösung besser resorbiert wird als in ölgiger Lösung; dies gilt besonders für Fälle mit gestörter Fettresorption. Zur Herstellung wäßriger Lösungen eignet sich Tween 40

¹ Umgerechnet auf Vitamin A-Einheiten.

(Polyoxyäthylensorbitanmonopalmitat) als emulgierendes Agens [Fox (117)]. Galle ist wahrscheinlich nicht unerlässlich für die Resorption von Vitamin A. Neuerdings konnten BERNHARD und RITZEL (192) zeigen, daß Gallenfarbstoffe im Sinne von Antioxydantien die Haltbarkeit des Vitamins A verbessern. Nach LEMLEY u. a. (20) soll bei Ratten peroral gegebenes Vitamin A in größerer Menge gespeichert werden als parenteral injiziertes Vitamin. Im Verlaufe des Resorptionsprozesses wird Vitamin A in der Darmwand in seinen Ester umgewandelt, und in dieser Form zur Leber transportiert, um dort in den KUPFFERschen Sternzellen [LASCH und ROLLER (21)] gespeichert zu werden. Dort wird der Ester unter dem Einfluß einer Esterase in Vitamin A-Alkohol umgewandelt; im Plasma liegt es hauptsächlich in Form seines Alkoholes vor.

β -Carotin wird weniger rasch und weniger vollständig resorbiert als Vitamin A (193). Einwandfreie Resorption von Carotin ist an die Gegenwart von Galle im Darm gebunden. Aus Karotten stammendes Carotin wird weniger gut resorbiert als Carotin aus Butterfett (KREULA und VIRTANEN (22)). Da Carotin nicht stabil ist, ist es wahrscheinlich, daß beträchtliche Mengen im Darmtrakt zerstört werden und somit verloren gehen. Mineralöl vermindert die β -Carotinresorption [BURNS u. a. (24)].

Blutspiegel und Speicherung von Vitamin A und Carotin. Im Blute kommt sowohl Vitamin A als auch Carotin vor. Der Provitaminspiegel variiert unabhängig von den Schwankungen des Vitaminspiegels und umgekehrt. Schon bei geringer Carotinzufuhr steigt der Carotinspiegel an, während sich der Vitamin A-Spiegel nur ändert, wenn massive Dosen Vitamin A zugeführt werden. Die quantitative Bestimmung des Vitamin- und Provitaminspiegels im Blute hat sich für die Diagnostik von Mangelzuständen als nützlich erwiesen, obwohl noch nicht völlige Übereinstimmung herrscht über die Höhe der Normalwerte. Der Normalspiegel für Vitamin A mag zwischen 75 und 100 IE je 100 cm³ Serum liegen. Nach HUME und KREBS (25) sollen Werte unter 50 IE auf einen Vitamin A-Mangel hindeuten. Alkoholgenuß erhöht den Vitamin A-Spiegel [CLAUSEN u. a. (27)].

Nach POPPER und STEIGMANN (26) ist der Vitamin A-Blutspiegel bei Leberkrankheiten erniedrigt, bei Nierenkrankheiten erhöht, ein niedriger Blutspiegel spricht infolgedessen nicht unbedingt für einen A-Mangel. POPPER u. a. (28) untersuchten die Alkohol- und Esterfraktion im Blute und fanden, daß der Alkoholspiegel das Vorliegen eines A-Mangels besser erkennen lasse als die Höhe der Esterfraktion. Das Verhalten des Vitamin A-Blutspiegels beim Gesunden und beim Kranken ist von MOORE und SHARMAN (29) bearbeitet und zusammengestellt worden.

Vitamin A wird in der Leber gespeichert, jedoch variiert das Ausmaß der Speicherung von Mensch zu Mensch und bei bestimmten Krankheiten. Bei Verunfallten fand MOORE (30) durchschnittlich 220 IE je Gramm Lebergewebe, d. h. bei einem durchschnittlichen Lebergewicht von 1500 g würde dies einer Speicherung von 330 000 IE entsprechen. Nach den Untersuchungen von HUME und KREBS (25) sind die Vitamin A-Reserven des Körpers so beträchtlich, daß selbst eine Vitamin A-Mangelkost von mehreren Monaten keine auffallenden klinischen Mangelsymptome verursacht, ausgenommen bei Säuglingen, wo die Vitamin A-Reserven in der Leber sehr niedrig sind.

Der Carotinspiegel schwankt bei gesunden Erwachsenen zwischen 100 und 150 γ je 100 cm³. Niedrige Werte weisen auf eine geringe Carotinzufuhr oder eine ungenügende Resorption hin. Bei Säuglingen ist der Carotinspiegel gewöhnlich um Null und steigt erst an, wenn carotinhaltige Vegetabilien verfüttert werden.

Die hauptsächlichlichen Vitamin A-Reserven werden in der Regel in der Leber gefunden. Eine geringe Vitamin A-Zufuhr mag genügen, um normales Wachstum zu sichern, nicht aber um Reserven anzulegen. Gewisse Carotinreserven werden auch in der Niere gefunden [JOHNSON und BAUMANN (33)]. Die Größe der Reserven variiert bei den einzelnen Tiergattungen erheblich. Während die Meer-schweinchenleber 10 IE je Gramm enthält, finden sich beim Polarbären 20000 IE je Gramm Lebergewebe [MOORE und SHARMANN (29)]. Unter gleichen diäteti-schen Bedingungen soll die weibliche Ratte größere Leberreserven anlegen als das männliche Tier. Der Vitamin A-Spiegel im Blut ist bei Männern, der Carotin-spiegel bei Frauen höher (190)¹. Im Urin wird normalerweise kein Vitamin A ausgeschieden, wohl aber bei gewissen Krankheiten (BOLLER und BRUNNER (38)]. Über das Verhalten von Vitamin A und Carotin im Stoffwechsel ist so gut wie nichts bekannt.

Ort der Konversion von Carotin zu Vitamin A. Ursprünglich wurde ange-nommen, daß der Umwandlungsprozeß von Carotin zu Vitamin A in der Leber stattfinde. Zweifel an dieser Auffassung entstand, als SEXTON u. a. (31) fest-stellten, daß parenteral appliziertes Carotin bei Vitamin A-defizienten Ratten keine Besserung der Mangelsymptome bewirkte. Eine Reihe von Tierexperi-menten [KON und THOMPSON (32)] führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Nach einer Carotinmahlzeit kann in der Darmwand Vitamin A nachgewiesen werden.
2. Nach einer Carotinmahlzeit zeigt der Vitamin A-Spiegel bei Tieren, deren Leberkreislauf ausgeschaltet worden war, den gleichen Anstieg wie bei Normal-tieren.

3. Endlich konnten THOMPSON u. a. (23) zeigen, daß nach Caro-tinverfütterung Vitamin A zuerst in der Lymphe erscheint, bevor es in Blut und Leber nachge-wiesen werden kann. Daß die Konversion von Carotin zu Vit-amin A in der Darmwand statt-findet, geht auch aus Rattenver-suchen BERNHARDS (8) hervor.

Vitamin A-Bedarf des Men-schen. Genaue Werte für den minimalen Vitamin A-Bedarf des Menschen sind immer noch nicht bekannt. Die Errechnung des

Tabelle 2. *Täglicher Vitamin A-Bedarf.*

	Vitamin A IE per Tag
Gesunde Erwachsene	5000
Schwangerschaft (2. Hälfte) . . .	6000
Lactation	8000
Kinder:	
unter 1 Jahr	1500
1—3 Jahre	2000
4—6 Jahre	2500
7—9 Jahre	3500
10—12 Jahre	4500
13—15 Jahre	5000
Jünglinge 16—20 Jahre	6000

Minimumbedarfes wird erschwert durch die Tatsache, daß in einer durchschnitt-lichen Ernährung das Vitamin A-Bedürfnis sowohl durch die Zufuhr von Vit-amin A als auch seiner Provitamine gedeckt wird. Wie schon erwähnt wurde, ist aber die Ausnützung von peroral zugeführtem Carotin unvollständig und bedeutend schlechter als diejenige von Vitamin A, so daß bedeutend größere Carotin-mengen gegeben werden müssen, um den gleichen Vitamin A-Effekt im Körper zu erzielen. Zahlreiche Angaben sind gemacht worden über den schätzungsweisen täglichen Vitamin A-Bedarf. Wir geben in Tabelle 2 die vom USA. National Research Council empfohlenen Tagesdosen wieder.

¹ Nachtblindheit scheint beim männlichen Geschlecht häufiger aufzutreten als beim weiblichen. Offenbar bestehen Beziehungen zwischen den Oestrushormonen und Vitamin A; so konnte HOHLWEG (191) die durch Oestrogene verursachte Keratinisierung der Vaginal-schleimhaut durch Applikation von Vitamin A aufheben.

Wahrscheinlich kann der Mensch auch mit etwas geringeren Dosen auskommen; britische Forscher, die während des Krieges Untersuchungen an menschlichen Freiwilligen anstellten, haben 2500 IE Vitamin A, bzw. 7500 IE Carotin als tägliche Minimalzufuhr empfohlen [HUME und KREBS (25)]. Andererseits benötigen junge, fettarm ernährte Säuglinge und vor allem Frühgeburten größere Mengen von Vitamin A, da namentlich bei Frühgeburten, abgesehen von den fehlenden Reserven, die Vitamin A-Resorption ungenügend ist [HENLEY u. a. (34)]. DAVISON (35), WARKANY (36) u. a. empfehlen daher während der ersten Monate beträchtlich größere, zwischen 20000 und 50000 E liegende Tagesdosen. Vitamin A in wäßriger Lösung wird auch von Frühgeburten besser resorbiert [CLIFFORD und WALLER (37)].

Bestimmungsmethoden für Vitamin A und Carotin. Der Vitamin A-Gehalt in Nahrungsstoffen und animalischen Geweben wird gewöhnlich nach der Methode von CARR-PRICE bestimmt, wobei unter Zusatz von Antimonchlorid eine Blaufärbung auftritt, die im photoelektrischen Colorimeter gemessen wird. Die Methode erfordert eine einwandfreie Technik. Technische Fehler und ungenügende Methodik sind wohl verantwortlich, daß namentlich in früheren Jahren recht unterschiedliche Resultate erhalten wurden. Der Vitamin A-Gehalt von Fischölen und Konzentraten wird mit dem Spektrophotometer durch Bestimmung des Absorptionskoeffizienten erhalten. Für gewisse Zwecke eignet sich der Tierversuch, wobei unter sorgfältigen Bedingungen der Wachstumseffekt des Vitamin A auf die Ratte bestimmt wird. Die Provitamine werden colorimetrisch gemessen.

Für den Kliniker stehen zur Erkennung eines Vitamin A-Mangels 3 Untersuchungsmethoden zur Verfügung:

1. Bestimmung des Carotin- und Vitamin A-Spiegels im Blute;
2. Bestimmung der Dunkeladaptation;
3. Nachweis von Verhornungsprozessen im Abstrichpräparat von epithelialen Oberflächen.

Antivitamin A. MEUNIER (39) hat kürzlich über ein Antivitamin A berichtet, das bei der Oxydation von β -Carotin entstehen soll. Wird Ratten je Tag eine Dosis von 12 γ dieses Antivitamins, auch Substanz „Z“ genannt, gegeben, so kommt es zur A-Avitaminose mit Entleerung der Leberreserven.

B. Avitaminosis A.

1. Primäre und sekundäre Avitaminosen.

Vitamin A-Mangelsymptome können auftreten, wenn das Vitamin oder sein Provitamin in ungenügender Menge zugeführt wird (primäre Avitaminose) oder wenn in normaler Menge zugeführtes Vitamin oder Provitamin nicht genügend ausgenützt wird (sekundäre Avitaminose). Eine sekundäre Vitaminverarmung kann auf folgende Weisen entstehen:

1. Mangelhafte intestinale Resorption bei Resorptionsstörungen wie Cöliakie und Sprue, Pankreasfibrose und anderen Pankreasaffektionen (s. S. 702), bei Leberkrankheiten und Obstruktionsikterus (s. S. 703).
2. Bei mangelhafter Konversion von Carotin zu Vitamin A (Diabetes, s. S. 705; Hypothyreoidismus, s. S. 704).
3. Bei erhöhtem Verbrauch von Vitamin A während fieberhaften Krankheiten (Pneumonie, Scharlach).
4. Bei Störung der Abgabe von Vitamin A aus den Leberreserven bei Leberkrankheiten und Nephrosen (s. S. 703).

5. Bei vermehrtem Verlust von Vitamin A.

Nur der erste und eventuell der zweite Mechanismus spielt in der Humanpathologie für die Entstehung einer klinisch manifesten Avitaminose eine Rolle. Die drei letztgenannten Mechanismen können wohl einen Vitaminverlust bewirken, führen jedoch selten zur manifesten Avitaminose.

2. Historischer Überblick.

Das Vorkommen von Nachtblindheit wird auf einem ägyptischen Papyrus aus dem 15. Jahrhundert v. Chr. erwähnt und schon Paul von Aegina kannte die heilende Wirkung von Leber. Die frühesten Beschreibungen keratomalacischer Veränderungen stammen von BROWN 1827 (40), FISCHER 1846 (41) und ARLT 1854 (42). BITOT 1862 (43) faßte Nachtblindheit und Xerosis als Symptome ein und derselben Krankheit auf, aber erst im Jahre 1924 wurden diese Symptome ätiologisch richtig als A-Avitaminose gedeutet [BLOCH (44)]. A-avitaminotische Haut- und Schleimhautveränderungen wurden erst in den 30er Jahren dieses Jahrhunderts als Manifestationen des A-Mangels erkannt [FRAZIER, WOLBACH u. a. (45)].

3. Vorkommen und Häufigkeit der A- und Hypo-Vitaminosen.

Leichtere oder subklinische A-Hypovitaminosen, erkennbar an verlängerter Dunkeladaptation oder erniedrigtem Blutspiegel, sind nicht so gar selten, wie die folgenden Beispiele erläutern: MAITRA und HARRIS 1937 (46) fanden auf Grund von serienmäßigen Untersuchungen der Dunkeladaptation in öffentlichen Schulen Englands, daß nahezu 50% der Schüler eine mehr oder weniger gestörte Dunkeladaptation aufwiesen, während in Privatschulen nur 10% leicht verminderte Dunkeladaptation zeigten. JEGHERS (47) untersuchte 160 Medizinstudenten und fand bei 35% gestörte Dunkeladaptation, und zwar häufiger bei Studenten, die sich unregelmäßig und billig ernährten.

YOUMANS und Mitarbeiter (48) untersuchten den Vitamin A-Spiegel der ruralen Bevölkerung von Tennessee und fanden in 11 von 450 Examinanden Werte unter 30 IE (davon 8 Kinder) und bei 45 Erwachsenen Werte unter 70 IE. Nach BESSEY und LOWRY (49) weist 1% der Schulkinder aus dem Staate New York Serumspiegelwerte unter 70 IE Vitamin A auf.

Schwere primäre A-Avitaminosen kommen jedoch hauptsächlich in Ländern mit ungenügender und einseitiger Ernährung (China, Indien) vor, während sie in Ländern mit mittlerem bis hohem Lebensstandard in geordneten Zeiten selten sind. Kinder erkranken leichter als Erwachsene, da ihre Leberreserven geringer sind.

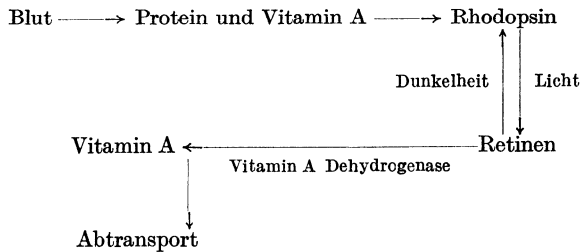
Das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Vitamin A-armen Mangelkost und dem Auftreten von A-Mangelsymptomen hängt wesentlich von den Leberreserven ab. Diese sind beim Erwachsenen bedeutend größer als beim Kinde und können das Auftreten von Symptomen für Monate hintanhaltend. So fanden BRENNER und ROBERTS (50) nach einer 20—31 Wochen dauernden Vitamin A-Karenz normale Serumwerte für Vitamin A und normale Dunkeladaptation, andererseits trat bei einem Vitamin A frei ernährten Säugling schon nach 6 Wochen eine schwere Keratomalacie auf.

4. Symptomatologie.

Die Klinik der A-Avitaminose ist gekennzeichnet durch Symptome, die hauptsächlich auf 2 pathologische Vorgänge zurückgeführt werden können: Ungenügende Bildung von Sehpurpur und epitheliale Metaplasie in der Haut und

in den Schleimhäuten. Während die Wirkungsweise des Vitamin A für den Aufbau des Sehpurpurs weitgehend, wenn auch nicht vollends geklärt ist [MORTON (51)], ist der Mechanismus der Epithelschutzfunktion noch nicht im geringsten bekannt, zumal weder beim gesunden noch beim A-insuffizienten Menschen Vitamin A oder sein Provitamin in den Epithelien nachgewiesen werden konnte [fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von CORNBLEET und POPPER (52)].

Nachtblindheit, Hemeralopie, Dunkeladaptationsstörungen. Eines der ersten Zeichen der A-Hypovitaminose ist die Verlangsamung der Dunkeladaptation. Dies hängt mit einem Mangel des für das Dunkelsehen wichtigen Sehpurpurs in den Stäbchenzellen zusammen. Wie WALD 1935 (53) gezeigt hat, ist Vitamin A von wesentlicher Bedeutung für die Synthese und Resynthese des Sehpurpurs oder Rhodopsins. Vitamin A ist als prosthetische Gruppe in den hochmolekularen Eiweißkörper Rhodopsin eingebaut. Auf die Netzhaut einfallendes Licht spaltet Rhodopsin in ein Protein und Retinen oder Sehgelb, ein Aldehyd des Vitamins A. In der Dunkelheit wird das Retinen wiederum zu Rhodopsin aufgebaut. Wie das folgende Schema zeigt, ist eine direkte Resynthese möglich oder aber das Retinen wird weiter abgebaut zu Vitamin A. Dieses kann dann wieder zur initialen Synthese des Sehpurpurs verwendet werden oder es wird weiter abgebaut und geht für den Wiederaufbau verloren. Nach neueren Untersuchungen von WALD (54) spielen Nicotinamid und Vitamin E-Phosphat beim Umbau des Retinens zu Vitamin A eine Rolle.



Synthese und Resynthese des Sehpurpurs (WALD).

Besteht ein Vitamin A-Mangel, kommt es mit anderen Worten nicht zum Ersatz des abgebauten Vitamin A, so verarmt die Retina (vor allem die Stäbchenzellen) an Vitamin A.

Nach HECHT und MANDELBAUM (55) spielt das Vitamin A auch eine Rolle in der Regeneration des Sehvioletts in den Zapfenzellen.

Die Nachtblindheit entwickelt sich allmählich und wird von den Betroffenen erst nach längerer Zeit oder mehrheitlich überhaupt nicht registriert [SWEET und K'ANG (56)]. Als erstes beobachten die Patienten, daß sie sich in der Dämmerung oder in der Dunkelheit nicht zurechtfinden, besonders wenn sie aus einem hellen Raum plötzlich ins Dunkle geraten. Autofahrer, die nachts von einem entgegenkommenden Scheinwerfer geblendet werden, benötigen längere Zeit, um sich vom Blendeffekt zu erholen. Daß sich hieraus ein Gefahrenmoment für nachtsfahrende Automobilisten ergibt, liegt auf der Hand. Andere Patienten beobachten zuerst, daß sie in der Dämmerung nur mit Mühe lesen und nähern können [FRANSDEN (57)].

Nachtblindheit ist nicht pathognomonisch für Vitamin A-Mangel. Sie kommt auch vor bei Retinitis pigmentosa, Neuritis nervi optici, Glaukom, Ablatio retinae. Ferner sind Fälle mit hereditärer, familiärer Hemeralopie mit teils

recessivem, teils dominantem, teils recessiv-geschlechtsgebundenem Erbgang bekannt.

Es gibt verschiedene Methoden und Apparate, um die Dunkeladaptation zu testen (s. hierüber in der Spezialliteratur). Für den Kliniker ist wichtig, zu wissen, daß allen Methoden eine subjektive Fehlerquelle anhaftet. Manche Patienten zeigen nach wiederholter Testung bessere Resultate, auch wenn die A-Avitaminose unverändert fortbesteht. Fernerhin unterliegt die Dunkeladaptation Schwankungen unbekannter Ursache, so konnten HUME und KREBS (25) zeigen, daß bei experimenteller Vitamin A-Karenz der Dunkeladaptationstest in den Sommermonaten besser ausfiel als in den vorangehenden und nachfolgenden Wintermonaten, obwohl während der ganzen Periode die gleiche Vitamin A-freie Kost gegeben worden war. Bei nicht Vitamin A-verarmten Kontrollpersonen konnten diese Saisonschwankungen allerdings nicht festgestellt werden.

Therapeutisch ist die A-avitaminotische Hemeralopie sehr leicht zu beeinflussen. Tritt die Besserung nicht wenige Tage nach Einsetzen normaler Vitamin A-Zufuhr ein, dann liegt der Hemeralopie mit größter Wahrscheinlichkeit eine andere Ursache zugrunde.

Störungen der Epithelschutzfunktion. Der an Vitamin A verarmte Organismus verliert die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung seiner verschiedenen in Form und Funktion differenzierten Epithelien. Das normale Epithel atrophiert und wird stellenweise ersetzt durch ein verhornendes Plattenepithel. Solche Metaplasien treten auch in den verschiedensten Drüsen auf, führen zur Atrophie derselben und beeinträchtigen ihre Funktion aufs schwerste. Nicht alle Drüsenepithelien werden jedoch in gleicher Weise befallen. Höher differenzierte Epithelien, Nieren- und Leberparenchym, sezernierende Epithelzellen des Verdauungstraktes werden nicht betroffen [CLAUSEN (58)].

Hautveränderungen, Phrynoderma. Die typischen Hautveränderungen, von NICHOLLS (59) erstmals Phrynoderm genannt, treten vor oder nach dem Erscheinen von Hornhaut- und Conjunctivaveränderungen oder ohne dieselben auf. Vorerst wird die Haut, selbst in den Gelenksfalten, trocken, rissig, schuppig (Xerose). Dann treten im Bereiche der Haarfollikel kleinere und größere Papeln von schiefergrauer, silbriger oder rötlicher Farbe auf, die einen Durchmesser bis zu 5 mm erreichen können und zuweilen von einem Pigmentsaum umgeben sind. Histologisch bestehen diese Papeln aus zusammengeballten, konzentrisch geschichteten, verhornten Epithelzellen. Auf der schwarzen Haut der Neger erscheinen die Efflorescenzen silbergrau und heller als die Umgebung [LEHMANN und RAPOPORT (60)]. Werden die Hornperlen ausgedrückt, so bleibt eine feine, kraterförmige Vertiefung zurück, ähnlich wie nach Ausdrücken eines Commedo. Befallen werden in erster Linie die Streckseiten der Arme, der Oberschenkel und die Schultern [FRAZIER und Mitarbeiter (45)], sowie die obere Hälfte des Rückens und erwecken den Eindruck von auf diese Stellen lokalisierter Gänsehaut [YOUNG (61)]. Später treten ähnliche Veränderungen auch an anderen Stellen auf. Im Gesicht erwecken sie den Eindruck von Comedonen ähnlich wie bei der Acne juvenilis. Während aber bei der Acne die Haut fettig, salbenartig glänzt, ist die Haut beim A-Mangel trocken. Die Schweiß- und Talgdrüsen, sowie deren Ausführgänge weisen wechselnde Grade metaplastischer Verhornung auf und veröden zum Teil. Bei Kindern ist die follikuläre Hyperkeratose nicht so ausgesprochen, wie bei Erwachsenen, wohl ist die Haut atrophisch und schuppig, jedoch ist die Verhornung in den Haarfollikeln und die Atrophie der Hautanhangsdrüsen geringer als beim Erwachsenen. LEHMANN und RAPOPORT (60), LOEWENTHAL (62), AYKROYD und Mitarbeiter (63) sahen bei Kindern allerdings ähnliche Hautläsionen wie bei Erwachsenen. Nach WHITE (64) kommen bei der A-Avit-

aminose auch longitudinale Rillen, Querstreifen und punktförmige Vertiefungen an den Nägeln vor.

Frühere Autoren (45, 59) hegten keinen Zweifel an der A-avitaminotischen Genese der Phrynodermie, obwohl sie sich nicht in allen Fällen mit Nachtblindheit und Xerophthalmie kombinierte. AYKROYD und Mitarbeiter (63) sowie SALZMANN und HOTTINGER (66) vermuten, daß neben dem A-Mangel ungenügende Fettzufuhr, mangelhaftes Einölen der Haut, Kälte und schlechte Kleidung eine Rolle spielen, da nicht alle mit der gleichen Mangelkost ernährten Patienten gleiche Hautveränderungen aufweisen. McCANCE und BARRETT (65) fanden bei ihren Untersuchungen über Unterernährung in Wuppertal 1946—1949 phrynodermische Veränderungen, lehnen jedoch deren avitaminotische Genese ab, da der Carotin- und Vitamin A-Spiegel im Blute normal war. Vollends in Frage gestellt wurde das Vorkommen der A-avitaminotischen Phrynodermie durch STANNUS (188). Bei Skorbut, Hypothyreoidismus, Niacinmangel, bei Keratosis follicularis und Pityriasis rubra pilaris kommen ähnliche Veränderungen vor.

Beim Versuchstier gelingt es relativ leicht, durch Vitamin A-freie Kost die beschriebenen Hautveränderungen zu produzieren, nicht aber beim Menschen (25). Einzig STEFFENS und Mitarbeiter (187) konnten bei einer Versuchsperson nach 190 Tagen Vitamin A-Karenz eine Phrynodermie erzeugen, die wenige Wochen nach Einsetzen der Vitamin A-Therapie abheilte. Bei anderen Versuchspersonen traten keine Hautläsionen, aber auch keine Dunkeladaptationsstörungen auf.

Den heutigen Stand der Forschung zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Phrynodermie keinesfalls pathognomonisch für Vitamin A-Mangel ist. Tritt sie zusammen mit anderen A-Mangelsymptomen, vor allem mit Xerophthalmie auf, dann spricht dies wohl für die A-avitaminotische Genese. Tritt die Phrynodermie ohne andere A-Mangelsymptome auf, dann kann es sich um eine A-Avitaminose mit besonderer Anfälligkeit der Haut, oder um eine Dermatose anderer Genese handeln. Es ist jedoch nicht zu übersehen, daß gelegentlich auch bei Keratosis follicularis und Pityriasis rubra Störungen der Dunkeladaptation und niedrige Blutwerte für Vitamin A und Carotin, nicht aber Xerophthalmie oder Keratomalacie gefunden werden (s. S. 706). In diesem Falle entscheidet unter Umständen die Anamnese und vor allem die rasche Besserung nach Vitamin A-Zufuhr über die Ätiologie der Dermatose (58).

Nach FRAZIER u. a. (45) wird nach täglicher Zufuhr von etwa 30 cm³ Lebertran die Haut innerhalb 14 Tagen zart, weich und feucht: Hornperlen sind noch nach längerer Zeit festzustellen, nach 3—4 Monaten tritt jedoch völlige Heilung ein. LEHMANN und RAPOPORT (60) empfehlen täglich 100000—200000 IE Vitamin A zu geben. Nach YOUMANS (61) wird die Heilung nicht beschleunigt, wenn Tagesdosen über 40000 IE gegeben werden.

Veränderungen am äußeren Auge, Xerophthalmie, Keratomalacie. Pathologisch-anatomisch handelt es sich hier um den gleichen Vorgang epithelialer Metaplasie wie bei der Phrynodermie. Befallen werden vor allem die Epithelien der Cornea, der Sklera, der Tränendrüsen und Tränenkanäle, in geringerem Grade der Drüsen der Conjunctiva palpebrarum. Die Symptome treten nach einer gewissen Latenzzeit ziemlich plötzlich auf (56). Zuerst erscheinen Photophobie, Tränenfluß, Rötung der Conjunctiva und juckende Schmerzen. Dies wird verursacht durch Abschilferung verhornter Epithelien. Die Augenlider sind geschwollen, es besteht eine folliculäre Conjunctivitis. Die verhornende Metaplasie an der Oberfläche der Sklera beginnt in Äquatorhöhe des Limbus corneae, die Oberfläche der Sklera wird uneben, unregelmäßig mit kleinen rundlichen oder dreieckigen, perlmutterglänzenden Erhöhungen (sog. BITORSche Flecke). Der Tränenfluß versiegt, das Auge wird trocken. Die Cornea wird trübe (Xerophthalmie) und atrophisch

(Keratomalacie), kann einreißen, so daß das Kammerwasser ausfließt. Sekundäre Infektionen, vor allem mit Xerosebacillen, und Panophthalmie kommen vor.

KRUSE (67) führt geringe, nur mit der Spaltlampe sichtbare Trübungen in den subepithelialen Schichten der Conjunctiva auch auf Vitamin A-Mangel zurück. BERLINER (68) u. a. konnten jedoch zeigen, daß es sich dabei um unspezifische, teils durch Wind und Staub, teils durch das Alter des Patienten



Abb. 1 a.



Abb. 1 b.

Abb. 1 a. Bitrotsche Flecken.

Abb. 1 b. Bitrotsche Flecken bei einem 4jährigen Knaben mit Hypothyreose. Nach Zufuhr von 40000 E Vitamin A und Thyreoidintherapie Heilung der A-avitaminotischen Hornhauterscheinungen und ebenso der vor Beginn der Therapie vorhandenen Phrynodermie.

bedingte Veränderungen handelt, die durch Vitamin A-Zufuhr nicht gebessert werden. DE HAAS und MEULEMANS (69) untersuchten den Vitamin A-Spiegel im Blute von 27 xerophthalmischen und keratomalacischen Säuglingen und Kindern und fanden bei 19 überhaupt kein Vitamin A im Blute, bei den übrigen Werte unter 38 IE, während der Carotinspiegel zwischen 8 und 56 γ schwankte.

Vitamin A-Zufuhr heilt die Xerophthalmie in kurzer Zeit; sind jedoch keratomalacische Veränderungen vorhanden, so kommt es zur Narbenbildung im Bereich der Cornea.

Veränderungen an verschiedenen Schleimhautsystemen. Während im Tierversuch Veränderungen an zahlreichen Schleimhautsystemen und Drüsen beobachtet wurden, sind unsere klinischen Kenntnisse über ähnliche Veränderungen lückenhaft, so daß wir diesbezüglich auf pathologisch-anatomische Befunde bei menschlicher A-Avitaminose angewiesen sind [LEBER (70), WILSON und DUBOIS (71), THATCHER und SURE (72), BLACKFAN und WOLBACH (73), SWEET und K'ANG (56)]. Größere und kleinere Herde epithelialer Metaplasie mit Verhornung wurden in Trachea, Larynx, in den Bronchien, in den Ausführungen des Pankreas

und der Speicheldrüsen, im Nierenbecken, in der Prostata und in der Uterusmucosa gefunden. Sie sind jedoch keineswegs konstant und fehlten in manchen Autopsien vollständig. Intra vitam wurden bei den erwähnten Fällen keine entsprechenden Symptome festgestellt. Klinischerseits erwähnen EDDY und DALLDORF Heiserkeit und trockenen Husten infolge verminderter Schleimsekretion in den Atemwegen. Ob die von diesen Autoren beobachteten Diarrhoen wirklich avitaminotischer Natur sind, ist nicht bewiesen. Wir fanden bei Flüchtlingskindern aus Palästina schwere A-Avitaminosen mit Diarrhoen. Regelmäßig bestand jedoch eine intestinale Infektion als Ursache der letzteren Veränderungen der Darmmucosa sind bisher bei menschlicher Avitaminose nicht gefunden worden; immerhin fand PILLAT (74) in 40% seiner Fälle Hypoacidität im Magensaft. STAHEL (75) erzielte in einem Fall von SJÖGRENSchem Syndrom erhebliche Besserung durch die Behandlung mit täglich 16000 IE Vitamin A und betrachtet dieses Syndrom als A-Hypovitaminose, während RIVA (76) das SJÖGRENSche Syndrom von der reinen A-Avitaminose trennt.

Ebensowenig konnte bisher der Kausalzusammenhang zwischen A-Avitaminose und Nieren- und Uretersteinen beim Menschen mit Sicherheit nachgewiesen werden, während im Tierexperiment seit den Untersuchungen von LEERSUM (77) mehrfach Steinbildung bei Avitaminose erzeugt werden konnte, wobei die metaplastischen, abgeschilferten Epithelien als Kondensationskern für die Steinablagerung wirkten. EZICKSON und FELDMAN (78) fanden zwar in der Mehrzahl ihrer Fälle von Nephrolithiasis verminderte Dunkeladaptation. Sie glauben auch, daß durch Zufuhr von hohen Dosen Vitamin A erneute Steinbildung bei Patienten mit operierter Nephrolithiasis verhütet werden könne. Auch BROWN und BROWN (79) vermuten, daß das häufige Vorkommen von Blasensteinen bei arabischen Kindern mit der Vitamin A-armen Kost derselben zusammenhänge. Spätere Untersucher (80) fanden jedoch normale Dunkeladaptation und normalen Vitamin A-Gehalt im Serum all ihrer Patienten mit Urolithiasis.

Beziehungen zwischen Cholelithiasis und Vitamin A wurden beim Menschen bisher nicht festgestellt, während ERSPAMER (81) und LORIZIO (82) beim Meerschweinchen durch Verabfolgung Vitamin A-armer Kost Gallensteine erzeugen konnten.

KING (83) und MELLANBY (84) machten genaue histologische Studien über die Zahn- und Zahnfleischentwicklung bei Vitamin A-defizienten Ratten und fanden, daß A-Mangel eine Disposition zur Parodontose schaffte. RIECKE (1943) und STUTZ (1944) (85) behandelten Parodontopathien (Zahnfleischentzündung, Zahnfleischblutungen, Zahnsteinbildung) beim Menschen mit Vitamin A und berichten über günstige Erfolge.

Körpergewicht. Beim Menschen konnte einzig WAGNER (86) Gewichtsveränderungen bei Vitamin A-freier Ernährung feststellen. 10 Freiwillige wurden 6 Monate A-frei ernährt bei sonst vollwertiger, calorienreicher Ernährung. Anfänglicher Gewichtsanstieg war von einem Gewichtsverlust von 5—10% des initialen Körpergewichtes gefolgt. Andererseits stellte BRUSA (87) bei 12 Säuglingen, die monatlich 125000 E Vitamin A erhielten, größere Gewichtszunahme und stärkeres Längenwachstum als bei Kontrollsäuglingen fest.

Blutbefunde. Nach den Untersuchungen von GLANZMANN (88), ABBOTT und AHMANN (89) geht der experimentelle Vitamin A-Mangel bei Laboratoriumstieren mit Erythrocytopenie, Leukopenie und Thrombopenie einher; Befunde, die von LORENZ (90) im Meerschweinchenversuch nicht ganz bestätigt werden konnten. ABBOTT, AHMANN und OVERSTREET (91) fanden bei 157 Patienten mit Vitamin A-Mangel regelmäßig Leukopenie, Neutropenie und eine Vermehrung jugendlicher Lymphocyten im Differentialblutbild. Sehr genau wurde das Blut-

bild von WAGNER (86) an 10 menschlichen Freiwilligen studiert, die während 188 Tagen Vitamin A-frei ernährt worden waren. Bei allen beobachtete er Rückgang der Erythrocytenzahl, Aniso- und Poikilocytose, hyperchromen Färbeindex, Leukopenie mit myeloischer Reaktion und vor allem einen Abfall der Thrombocyten bis zu 30000 in einzelnen Fällen. Neuerdings berichtete DAINOW (92) über günstige Beeinflussung von Leukopenien und Anämien durch hochdosierte Vitamin A-Therapie. Während SCHIFF und HIRSCHBERGER (93) mit Vitamin A die Thrombocytenzahl beim gesunden Kind steigern konnten, sahen LORENZ und QUASER (94) beim Morbus Werlhof keine Beeinflussung der Thrombopenie durch Vitamin A-Zufuhr.

5. Therapie.

Bei täglicher Zufuhr von 25000 IE Vitamin A heilen alle reversiblen Symptome der A-Avitaminose innerhalb 4 Monaten völlig aus. Größere Dosen erübrigen sich [CLAUSEN (58)]. Tritt nach dieser Behandlungsdauer keine Besserung ein, dann handelt es sich entweder um irreversible Vitamin A-Mangelsymptome (Blindheit durch Keratomalacie), um sekundäre Avitaminosen oder um nicht rein A-avitaminotisch bedingte Manifestationen.

C. Hypervitaminosis A.

Die Hypervitaminosis A bei Versuchstieren ist schon seit mehr als 20 Jahren bekannt. Werden Ratten täglich 40000 IE Vitamin A gegeben, dann entwickelt sich in wenigen Tagen eine schwere, oft tödliche Krankheit [DRIGALSKI (95), COLLAZO (96) u. a.]. Das Fell wird struppig, die Tiere magern ab; Conjunctivitis, blutige Rhinitis und Durchfälle treten auf. Ferner kommt es zu Skeletveränderungen, Wachstumsstörungen und Frakturen, die von WOLBACH (127) sehr genau analysiert wurden.

Beim Menschen ist ein Fall einer akuten Vitamin A-Vergiftung bekannt bei einem Kleinkind, das auf einmal etwa 2 Mill. IE zu sich nahm. Es kam zu vorübergehender Nausea und Erbrechen, hierauf trat ein schuppender Ausschlag auf, der nach wenigen Tagen abheilte. Bei Eskimos, die die außerordentlich Vitamin A-reiche Leber des Polarbären verzehren, ist eine Vitamin A-Vergiftung mit ähnlichen Symptomen bekannt; auch Todesfälle sind dabei vorgekommen [CAFFEY (98)].

Seit dem Jahre 1944 sind namentlich im amerikanischen Schrifttum etwa 17 Fälle von chronischer Vitamin A-Vergiftung beschrieben worden [JOSEPHS (99), TOOMEY und MORISSETTE (100), ROTHMAN und LEON (101), CAFFEY (102), DICKEY und BRADLEY (103), FRIED und GRAND (104), GRIBETZ und Mitarbeiter (105), RINEBERG und GROSS (106)]. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 12 und 37 Monaten, alle hatten seit mehreren Monaten, einige sogar seit über einem Jahr täglich mindestens 100000 bis 500000 IE Vitamin A erhalten. Folgende Symptome wurden beobachtet: Anorexie, Gewichtsverlust, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, zum Teil subfebrile Temperaturen, schuppende Hautausschläge mit Pruritus. In mehreren Fällen wurde eine Hepatomegalie beobachtet. Charakteristisch waren Schwellungen über den Knochen, die äußerst schmerzhaft waren und die Kinder sogar gehunfähig machten. Röntgenologisch wurde in allen Fällen eine erhebliche Periostverdickung, vor allem im Bereiche der Diaphysen von Ulna, Rippen, Radius, Tibia, Fibula und Clavicula gefunden. Eine Biopsie wurde nur in einem Falle (106) vorgenommen, und ergab eine produktive Periostitis mit neugeformiertem, aber schlecht verkalktem Knochen und zahlreichen Osteoblasten. In einigen Fällen CAFFEYS (98) wurden auch schmerzhaft Schwellungen im Bereiche des Schädeldaches festgestellt.

Blutchemisch wurden in allen Fällen normale Calcium- und Phosphatwerte gefunden, die alkalische Phosphatase war in 8 von 14 Fällen erhöht bis maximal 35 Bodansky-Einheiten. Der Vitamin A-Spiegel im Serum war in allen Fällen, wo daraufhin untersucht wurde, stark erhöht bis maximal 800 γ -%. In einem Falle wurde die Alkohol- und Esterfraktion des Vitamin A bestimmt, 67,3% des Gesamtspiegels bestand aus Vitamin A-Alkohol, was nach GRIBETZ (105) für eine echte Hypervitaminose spricht. Der Serum-Carotinspiegel war normal. Sobald die excessive Vitamin A-Zufuhr aufhört, verschwinden die subjektiven Symptome, während die röntgenologische Heilung mehrere Monate in Anspruch nimmt.

Eine andersgeartete A-Hypervitaminose hat FRONTALI (107) bei einem 4jährigen Kinde, das längere Zeit durchschnittlich 200000 IE Vitamin je Tag erhielt, beschrieben. Die corticale Hyperostose fehlte in diesem Falle, dafür bestand eine generalisierte Osteosklerose, die an den langen Röhrenknochen hauptsächlich in der Diaphyse lokalisiert und an Hand- und Fußwurzelknochen von einer porotischen Zone umgeben war. Nach Absetzen der Vitamin A-Zufuhr verschwanden die osteosklerotischen Veränderungen nahezu vollständig.

Wenn bei Durchsicht der Literatur gesehen wird, wie enorm hohe Dosen Vitamin A (bis zu 200000 IE und mehr pro Tag) z. B. bei Hypertension, bei verschiedenen Hautkrankheiten usw. verabfolgt werden, so ist man erstaunt, daß nicht häufiger Hypervitaminosen auftreten. Man fragt sich daher, ob nicht in gewissen seltenen Fällen eine individuelle, vorläufig noch nicht näher determinierte Disposition das Auftreten der Hypervitaminose begünstigt. Sicher steht fest, daß bei denjenigen Vitamin A-Mengen, die mit der normalen Kost aufgenommen werden, keine toxischen Erscheinungen zu befürchten sind; eher möglich ist dies bei hochkonzentrierten industriellen Präparaten.

Sehr hohe Carotinwerte im Blut (Hypercarotinämie) werden beobachtet nach Genuß von großen Mengen von carotinreichem Gemüse. Die Hypercarotinämie geht einher mit einem Ikterus, der hauptsächlich in den Handflächen stark ausgesprochen ist und die Skleren freiläßt. Toxische Symptome mit Abmagerung, Ermüdbarkeit, Akroparästhesien, Anämie und Hepatosplenomegalie sind sehr selten (99). Über einen einschlägigen Fall hat HENSCHEN (108) berichtet; es handelte sich um eine 49jährige Frau, die während 6 Monaten täglich ungefähr 900 g Karotten zu sich nahm.

D. Das Verhalten von Vitamin A und seine therapeutische Anwendung bei nicht durch primären Vitamin A-Mangel bedingten Krankheiten.

Neben seiner Vitaminfunktion kommt dem Vitamin A noch eine pharmakologische Wirkung zu, die allerdings erst bei Anwendung sehr hoher Dosen in Erscheinung tritt. So hat sich Vitamin A in hohen Dosen bei der Behandlung gewisser Dermatosen (s. S. 706) und nach einigen Autoren auch bei essentieller, nicht aber bei maligner Hypertension (189) bewährt. Bei verschiedenen Stoffwechsel-, Nieren-, Leber-, Infektions-, Nerven- und Hautkrankheiten (109, 110), sowie bei endokrinen Erkrankungen findet man Störungen des Vitamin A-Haushaltes, die im folgenden kurz erörtert werden sollen.

1. Darmkrankheiten und Störung der intestinalen Resorption.

Sekundäre Avitaminosen können auftreten, wenn die intestinale Resorption von Carotin und Vitamin A gestört ist, so vor allem bei Sprue, Cöliakie, Pankreasfibrose und anderen Pankreasaffektionen, bei chronischen Darminfektionen wie

Giardiasis, Darmtuberkulose, weniger bei Gallengangsatresie und anderen Formen von Obstruktionsikterus. Carotin und Vitamin A-Spiegel im Blute sind erniedrigt und die Vitamin A-Belastungskurven sind ausgesprochen flach [ANDERSEN (111), MAY und McCREARY (112), ADLERSBERG (113)]. Vitamin A in wäßriger Lösung wird jedoch bedeutend besser resorbiert [KRAMER (114), MAY und McCREARY (112), DANIELSON und Mitarbeiter (115), McCOORD und Mitarbeiter (116)]. DARBY und Mitarbeiter (118) konnten die bei der Sprue gestörte Vitamin A-Resorption durch Applikation von Pteroylglutaminsäure erhöhen, bei cystischer Pankreasfibrose kann die Vitamin A-Resorption durch Pankreasextrakte gebessert werden.

2. Leberkrankheiten.

Akute und chronische Leberkrankheiten (Hepatitis epidemica, Cirrhose, Cholelithiasis, Cholecystitis, Lebercarcinom) gehen in der Regel mit einem niedrigen Vitamin A- und Carotinspiegel im Serum einher [WENDT (119), HARRIS und MOORE (120), HAIG und PATT (121)], ADLERSBERG und Mitarbeiter (122), POPPER und SCHAFFER (123). Manchmal findet sich als Zeichen einer leichten Hypovitaminose eine gestörte Dunkeladaptation (120, 124). Die Hypovitaminämie und Hypocarotinämie ist einerseits bedingt durch eine verminderte intestinale Resorption infolge gestörter Gallensekretion. Dies konnte durch den niedrigen Ausfall der Belastungskurven belegt werden (120, 122). Ferner fanden POPPER und Mitarbeiter (28), trotzdem der Gesamtgehalt an Vitamin A im Blute erniedrigt war, eine auffallend hohe Esterfraktion (bis zu 60% des Gesamtgehaltes an Vitamin A bei Lebercirrhose). Dies kann gedeutet werden als Unfähigkeit der kranken Leber, Vitamin A-Ester zu speichern, bzw. in die Form zu konvertieren, in welcher das Vitamin A in der Leber gespeichert werden kann. Fernerhin ist die kranke Leber nicht imstande, Vitamin aus ihren Reserven abzugeben. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen bei Leberkrankheiten ergaben, daß gespeichertes Vitamin A in der Leberzelle umgelagert wird (125, 126). LASCH und KALOUD (127) empfehlen den Dunkeladaptationstest als Leberfunktionsprüfung und stellten fest, daß eine Verschlechterung desselben trotz Zufuhr von Vitamin oder Provitamin A oft als erstes Symptom einen zunehmenden Leberparenchymschaden vermuten lasse.

Nach Besserung der Leberkrankheit kehrt der Serumspiegel von Vitamin A und Carotin zur Norm zurück; die Belastungskurve wird wiederum normal oder übersteigt den Normalverlauf sogar in der Rekonvaleszenz.

3. Nephrose und Nephritis.

KAGAN und Mitarbeiter (128) fanden bei der genuinen Lipoidnephrose einen beträchtlich erhöhten Vitamin A-Spiegel im Serum, während derselbe nach den Untersuchungen von GOTTFRIED u. a. (129), POPPER u. a. (28) leicht erhöht ist, wobei die Esterfraktion relativ stärker erhöht ist als der Gesamt-Vitamin A-Spiegel. Der Carotinspiegel ist ebenfalls erhöht und verläuft parallel mit den Serumlipiden. In der Belastungskurve steigt das Vitamin A stärker an und kehrt später zum Ausgangswert zurück als bei Normalen. KAGAN und Mitarbeiter (128) glauben, daß diese Veränderungen auf eine verminderte Vitamin A-Speicherung in der Leber zurückzuführen seien, denn normalerweise wird das in der Leber gespeicherte Vitamin A wahrscheinlich an ein bei der Nephrose fehlendes Protein gebunden.

Ein erhöhter Vitamin A-Spiegel wird auch im Serum von Patienten mit akuter glomerulärer Nephritis und Glomerulosklerose gefunden [POPPER u. a. (130)], die Esterfraktion liegt jedoch im Gegensatz zur Nephrose im Normalbereich.

Die Leberreserven sind bei chronischer Nephritis nach MOORE und SHERMAN (29) auffallend niedrig. Ähnlich wie bei der Nephrose steigt der Vitamin A-Spiegel im Blute nach Belastung excessiv und langdauernd an. Während im Urin des Gesunden und des Nephrotikers kein Vitamin A gefunden wird, scheidet der Nephritiker oft erhebliche Mengen von Vitamin A im Urin aus, die Nieren selbst weisen gegenüber der Norm verminderte Vitamin A-Reserven auf (131).

4. Infektionskrankheiten.

Viel experimentelle und klinische Arbeit wurde getan, um die antiinfektiöse Wirkung des Vitamin A zu studieren. Die bis 1933 erschienenen Arbeiten wurden von ROBERTSON (133) kritisch zusammengestellt. Die Autorin kam zum Schluß, daß Vitamin A per se keine antiinfektiöse Wirkung habe, daß jedoch bei Bestehen einer Hypovitaminose der Infektionsverlauf durch zusätzliche Gaben von Vitamin A gemildert werden könne. Vitamin A-Mangel scheint die Bereitschaft zu Infektionskrankheiten zu erhöhen, fand doch JEGHERS (47), daß Menschen mit verminderter Dunkeladaptation häufiger an Infektionen der oberen Luftwege erkranken. GARDNER und GARDNER (134) konnten durch prophylaktische Verabfolgung von Vitamin A die Häufigkeit von Erkältungskrankheiten herabsetzen, während SPIESMAN (135) nur durch kombinierte Vitamin A- und D-Prophylaxe, nicht aber mit Vitamin A allein das gehäufte Auftreten von Erkältungskrankheiten verhüten konnte. Endlich fand GERIE (136), daß chronische Sinusitiden auf monatelange Vitamin A-Behandlung gut ansprachen.

Bei zahlreichen Infektionskrankheiten sinkt der Vitamin A-Spiegel im Blute, ganz besonders gilt dies für Scharlach und Pneumonien. Bei der Pneumonie ist auch der Vitamin A-Gehalt in der Leber erniedrigt (29); Vitamin A wird in der Niere ausgeschieden, gelegentlich sogar bis zu 3000 IE (131) je Tag, während im Urin Gesunder selbst nach Belastung mit 100000 IE kein Vitamin A ausgeschieden wird [KAUFFMAN (140)]. Nach Abheilung der Infektion normalisiert sich der Serumspiegel und die Ausscheidung im Urin verschwindet.

Sehr niedrige Vitamin A- und Carotin-Spiegel wurden beim Rheumatismus verus gefunden; nach LEITNER, MOORE und SHARMAN (138) sind diese Spiegel um so niedriger, je höher Temperatur und Senkungsreaktion sind. SHANK und Mitarbeiter (139) fanden bei Rheumatikern, die mit 200000 IE Vitamin A belastet wurden, auffallend niedrige Belastungskurven; bei rheumatischen Endokarditiden sind die Leberreserven sehr niedrig (138). LEITNER (140) empfiehlt, daher die Therapie des Rheumatismus verus mit 40000—50000 IE Vitamin A zu ergänzen, und WENDT (141) vermutet, daß dem Auftreten rheumatischer Krankheiten durch die Applikation von 1—2mal wöchentlich 50000 IE vorgebeugt werden könne.

5. Thyreoidea und Vitamin A.

Die Ergebnisse der zahlreichen, tierexperimentellen Untersuchungen über die Wechselwirkung zwischen Thyroxin und Vitamin A lassen sich folgendermaßen zusammenfassen [s. Übersichtsreferat von DRILL (142)]:

Vitamin A vermindert den Thyroxineffekt (Verlangsamung der Metamorphose der Kaulquappen, Entwicklungsverlangsamung anderer Tiere wie Axolotl usw., Herabsetzung des Grundumsatzes). Demzufolge wirkt es günstig bei experimenteller Hyperthyreose, senkt den Grundumsatz und soll nach einigen Autoren den Glykogenverlust der Leber und den Kreatinverlust der Muskulatur verhindern; letzteres konnte allerdings nicht von allen Autoren bestätigt werden. Vitamin A-Mangel verlangsamt die Konversion des anorganischen Jods in organische Jodverbindungen, führt mit anderen Worten zur Hypoproduktion von Thyroxin und bewirkt degenerative Veränderungen in der Schilddrüse.

Thyroxin andererseits beeinflußt den Vitamin A-Stoffwechsel insofern, als es die Resorption von Carotin oder seine Umwandlung zu Vitamin A in der Darmwand stimuliert. Dementsprechend kann durch ausschließliche Carotinzufuhr eine A-Avitaminose bei hypothyreotischen Tieren nicht gebessert werden. Kretinen haben niedrige Carotinwerte im Blute (119, 143). Hyperthyreotische Tiere legen bei normaler Carotin- und Vitamin A-Zufuhr größere Leberreserven an als normale Tiere, jedoch führt die Hyperthyreose auch zum rascheren Abbau des Vitamin A, so daß es bei reduzierter Zufuhr von Vitamin oder Provitamin rascher zur Verarmung der Vitamin A-Reserven in der Leber kommt [JOHNSON und BAUMANN (144)].

WENDT (119), CLAUSEN und McCOORD (143) fanden bei hyperthyreotischen Patienten niedrige Serumwerte für Carotin und Vitamin A. DIETRICH (145) und PINNA (146) berichteten über günstige Beeinflussung der Hyperthyreose durch Vitamin A-Zufuhr, während CATEL (147) sowie JACOBI und POMP (148) diese Erfolge nicht bestätigen konnten. Seitdem die Klinik über Thiouracil und ähnliche Präparate verfügt, erübrigt sich die Vitamin A-Therapie der Hyperthyreose (149).

Phrynodermische Hautveränderungen werden sehr oft bei der Hypothyreose gefunden. Wir konnten diese durch Verabfolgung von Thyroxin nur unwesentlich beeinflussen und nach monatelanger Behandlung war die Dunkeladaptation immer noch verzögert, obwohl die Hypothyreose im übrigen recht gut auf die Thyroxintherapie ansprach. In einem anderen Falle von Hypothyreose wurde die Phrynodermie innerhalb 14 Tagen durch tägliche Zufuhr von 24000 IE Vitamin A (plus Thyroxin) ganz erheblich gebessert.

Die Vitamin A-Mangelstruma ist schon seit langem bekannt. 1789 beschrieb der französische Militärarzt VALENTIN gleichzeitiges Auftreten von Struma und Nachtblindheit (150). Die nach dem ersten Weltkrieg in Österreich auftretende Kropfwelle wurde von WAGNER VON JAUREGG auf Vitamin A-Mangel zurückgeführt; gehäuft auftretende Struma in österreichischen Gefangenenlagern während des 2. Weltkrieges konnte durch größere Gaben von Carotin, Fleisch und Fett gebessert werden (151). Endlich fand HAUBOLD (152) bei 95% von frischen Strumaträgern herabgesetzte Dunkeladaptation und häufig niedrige Serumwerte für Vitamin A und Carotin. Die Zunahme der Kropfhäufigkeit in gewissen Bezirken Oberbayerns wird vom gleichen Autor ebenfalls auf Vitamin A-Mangel zurückgeführt.

6. Diabetes mellitus und Vitamin A.

Viel spekuliert wurde über die bei Diabetikern häufig von der Norm abweichenden Carotin- und Vitamin A-Serumwerte. Meist wurde eine Hypercarotinämie [HEYMANN (153)] festgestellt, während der Vitamin A-Spiegel häufig erniedrigt [MOSENTHAL (154)], gelegentlich auch erhöht [WENDT (119)] gefunden wurde. Im Coma diabeticum fand auch WENDT erniedrigte Vitamin A-Werte im Serum. BRAZER und CURTIS (155) fanden bei Diabetikern häufig gestörte Dunkeladaptation, vereinzelt sogar A-avitaminotische Hautveränderungen. Die A-Mangelsymptome ließen sich durch Carotinzufuhr nicht beheben, besserten sich jedoch, wenn Vitamin A gegeben wurde. Es wurde hierauf angenommen, daß beim Diabetes die Umwandlung des Carotins in Vitamin A gestört sei. Auffallenderweise fanden jedoch MOORE und SHARMAN (29) auffallend große Vitamin A-Reserven in der Leber von Diabetikern. In einer neueren Arbeit fand MOSENTHAL (155), daß der Carotin- und Vitamin A-Spiegel in der Mehrzahl der untersuchten Diabetiker normal war und KIMBLE (156) schließt, daß die von früheren Autoren gefundenen, von der Norm abweichenden Carotin- und Vitamin A-Werte im Blute nicht Folge einer diabetischen Stoffwechselstörung, sondern wohl eher die Folge einer namentlich in früheren Jahren stattgehabten Fehldiät gewesen sei.

7. Hautkrankheiten und Vitamin A.

Die umfangreiche Literatur über die Bedeutung des Vitamins A für verschiedene Hautkrankheiten wurde 1946 und 1951 von LEITNER und Mitarbeitern (140, 157) zusammengefaßt.

Ekzem. Während LEITNER und MOORE (157) bei 26 Fällen von Ekzem normale Werte für Vitamin A im Blut (durchschnittlich 126 IE je 100 cm³ Serum) feststellten, fanden andere Autoren erniedrigten Serumspiegel und führten dies auf eine Beeinträchtigung der intestinalen Resorption zurück (158—160). GROSS (161) berichtete über günstige Beeinflussung von Ekzemen durch hochdosierte Vitamin A-Therapie.

Keratosis follicularis (DARIERSche Krankheit) und Lichen ruber acuminatus (Pityriasis rubra pilaris). Viel diskutiert wurde in den letzten Jahren die Beziehung des Vitamins A zu diesen beiden Krankheiten, die morphologisch nicht von der A-avitaminotischen Phrynodermie unterschieden werden können. Interessanterweise wurden in zahlreichen, jedoch keineswegs in allen Fällen erniedrigte Serumwerte für Vitamin A und Carotin, zuweilen sogar eine herabgesetzte Dunkeladaptation festgestellt. Daß es sich nicht um reine Vitamin A-Mangelkrankheiten handelt, geht aus dem Fehlen xerophthalmischer Veränderungen hervor, sowie aus der Tatsache, daß, wenn auch in gewissen, durchaus nicht allen Fällen eine Besserung oder sogar Heilung der Dermatose durch Vitamin A erzielt werden kann, dazu sehr hohe Dosen (täglich 100000—400000 IE Vitamin A) über längere Zeit erforderlich sind. Heilung der Dermatose und Normalisierung des Vitamin A-Blutspiegels gehen dabei keineswegs parallel; in manchen Fällen besteht die Dermatose unverändert fort, trotzdem ein sehr hoher Vitamin A-Spiegel im Blute erzielt werden konnte. Der Lichen ruber acuminatus kann überdies als Erbkrankheit vorkommen (162). Um die Beziehung des Vitamins A zu diesen Dermatosen zu erklären, wurde die Hypothese aufgestellt, daß die epithelialen Zellen die Fähigkeit verloren hätten, Vitamin A in normaler Weise auszunützen [BRUNAUER und PORTER (163)]. Möglicherweise sind auch andere Gewebe gegenüber Vitamin A refraktär, daher die gelegentlich beobachtete Verminderung der Dunkeladaptation [SULZBERGER und BAER (146)]. Bei beiden Affektionen wurden gelegentlich Leberfunktionsstörungen, z. B. Erniedrigung des Hippursäuretestes, positive Takatareaktion, pathologische Thymol-turbidität oder pathologische Galaktosetoleranz [LEITNER und Mitarbeiter, PORTER und Mitarbeiter (165—168)] festgestellt, was eventuell für eine mangelhafte Anlegung oder Ausnützung der Vitamin A-Reserven in der Leber sprechen könnte; eine schwerwiegende Leberschädigung kann freilich nicht vorliegen, da andere Funktionsprüfungen normal ausfielen (163).

Ichthyosis. Niedrige Vitamin A-Werte im Serum und gestörte Dunkeladaptation wurden auch in manchen Fällen von Ichthyosis gefunden [PECK und Mitarbeiter (169), LEITNER (140)]. Gelegentlich konnte durch eine längere Behandlung mit täglich 60000—450000 IE Vitamin A eine Besserung erzielt werden [RAPOPORT und Mitarbeiter (170), VELTMANN (171)].

Wundheilung. Vitamin A per os oder in Salbenform wurde eine Zeitlang zur Beschleunigung der Wundheilung empfohlen. Tierexperimentelle Untersuchungen von LAUBER und ROCHOLL (172) zeigten jedoch, daß die Heilung steriler Wunden durch Vitamin A nicht wesentlich beschleunigt wurde, während DANN, GLUECKSMANN und TANSLEY (173) durch lokale Applikation von Vitamin A auf experimentelle Wunden bei Ratten die Kollagenbildung, nicht aber die Epithelisierung stimulieren konnten.

8. Antitoxische Eigenschaften des Vitamin A.

Vitamin A zur Verhütung von Streptomycinschäden. Von klinischer Seite wurde mehrfach empfohlen bei langdauernder Streptomycinthherapie die toxischen Nebenerscheinungen des Streptomycin durch gleichzeitige Gaben von Vitamin A zu verhüten [GLANZMANN (174)]. Kürzlich konnten TSCHIRREN (175), ESCHER und ROOST (176) im Tierversuch eindeutig zeigen, daß Vitamin A die Toxizität des Streptomycins herabsetzt und daß bei gleichzeitiger Anwendung von Vitamin A annähernd doppelte Streptomycindosen notwendig sind, um Vestibularis- und Acusticusschädigungen zu erzeugen.

9. Vitamin A-Mangel intra graviditatem und Mißbildungen.

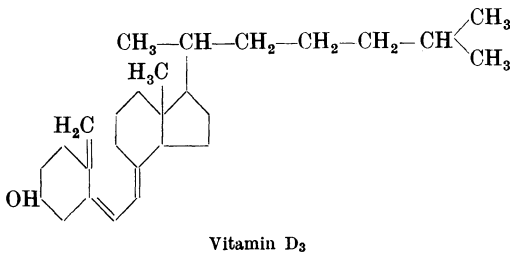
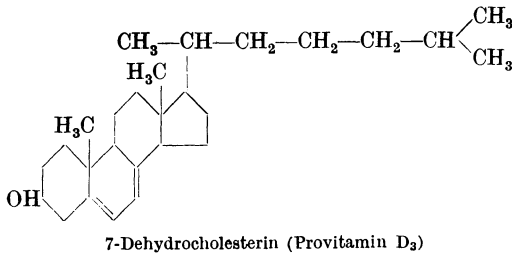
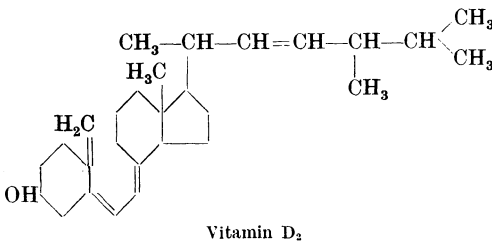
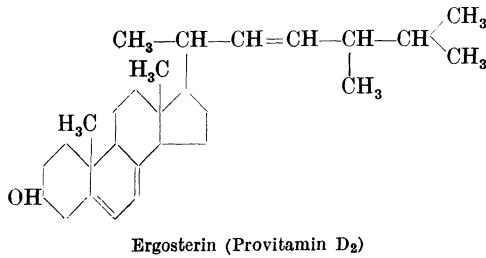
In den letzten Jahren wurde der Wirkung von Vitamin A-Mangel schwangerer Tiere auf den Fetus vermehrte Beachtung geschenkt. Vitamin A-Mangel geschlechtsreifer Tiere kann zur Sterilität, zum intrauterinen Fruchttod oder zu Mißbildungen der Frucht führen [EVANS (177), WARKANY und NELSON (178)]. Die Früchte zeigen vor allem Augenmißbildungen: Anophthalmie, Mikrophthalmie bei Ferkeln [HALE (179)], Blindheit infolge unproportionier-tem Wachstum des Nervensystems und sekundärer Kompression des Opticusnerven durch das im Wachstum nicht Schritt haltende Schädel skelet bei Kälbern [MOORE (180)] oder infolge Entwicklung einer retrolentalen bindegewebigen Membran im Bereiche der Arteria hyaloidea bei Ratten [WARKANY und SCHRAFFENBERGER (181)]. Ferner kommen Ohrmißbildungen, Palatocheilognathoschisis (179), Herzmißbildungen, Mißbildungen des Urogenitalapparates, Klumpfüße, Hernia diaphragmatica (153) sowie Mißbildungen der Haut vor. Beim Menschen sind bisher keine Mißbildungen, bedingt durch A-Avitaminose der Mutter, bekannt geworden. Der Zusammenhang zwischen der retrolentalen Fibroplasie menschlicher Frühgeburten und Vitamin A-Störungen bei der Mutter konnte bisher nicht bewiesen werden. OWENS (185) vermutet vielmehr, daß die retrolentale Fibroplasie bei Frühgeburten in einem gewissen Zusammenhang stehe mit postnataler Vitamin E-Karenz, fand er doch dieses Augenleiden in nur 4,4% der Frühgeburten, die einen Zusatz von Vitamin E erhielten, während die Fibroplasie in 21,8% der Säuglinge ohne Vitamin E-Zufuhr auftrat. Ein Fall von fetaler Keratomalacie, bedingt durch Vitamin A-Mangel der schwangeren Mutter, wurde von BOUMAN und VAN CREVELD (86) mitgeteilt.

II. Vitamin D.

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Im Jahre 1918 gelang es MELLANBY (1), bei jungen Hunden auf experimentellem Wege eine Rachitis zu erzeugen und diese als Vitaminmangelkrankheit zu deuten. Vorerst wurde zwar das antirachitische Vitamin noch mit dem antixerophthalmischen Vitamin identifiziert. McCOLLUM und Mitarbeiter (2) trennten jedoch die beiden Vitamine voneinander und belegten das antirachitische Vitamin mit dem Namen Vitamin D. STEENBOCK (3) und auch HESS (4) fanden, daß zahlreiche Nährstoffe durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht antirachitische Aktivität erhielten. WINDAUS und HESS (5) führten dies auf die Gegenwart von Ergosterin zurück; Ergosterin ist ein Provitamin, das durch Bestrahlung in das aktive Vitamin D, später Vitamin D₂ genannt, übergeführt wird. Inzwischen hatten die Kinderärzte erkannt, daß Rachitis durch Sonnen- oder Ultraviolettbestrahlung des Organismus geheilt werden kann (6). SHIPLEY (7) zeigte, daß die Sommersonne das Auftreten von Rachitis bei Ratten verhütet. Analog zur Aktivierung des Ergosterins in Nährstoffen durch Ultraviolettstrahlen kann offenbar auch im Körper durch Bestrahlung eine antirachitische Substanz entstehen. Es wurde angenommen, daß ein in der Haut vorhandenes Provitamin zu Vitamin D aktiviert werde. Später zeigte es sich, daß die bei Bestrahlung der Haut entstehende Substanz identisch ist mit dem in Tierfetten und Lebertran gefundenen Vitamin D. Es wurde Vitamin D₃ genannt.

Chemie. Vitamin D ist nicht eine einzelne chemische Verbindung, vielmehr existieren eine Anzahl chemisch ähnlicher Verbindungen aus der Sterolreihe mit Vitamin D-Wirkung, die in der nicht-verseifbaren Fraktion von Fetten und Ölen gefunden werden. Die zwei wichtigsten Sterole dieser Gruppe sind das natürlich vorkommende, durch Ultraviolettbestrahlung von 7-Dehydrocholesterin



Strukturformel von Vitamin D₂ und D₃ und ihren Provitaminen.

entstehende Vitamin D₃ und das künstlich aus bestrahltem Ergosterin hergestellte Vitamin D₂. Bestrahltes Ergosterin wird auch Calciferol, seine Lösung in Öl (im amerikanischen Schrifttum) Vioosterol genannt. Bisher sind etwa 12 Provitamine und 5 Vitamine, die Vitamine D₁ bis D₅, aufgedeckt worden, jedoch sind nur die Vitamine D₂ und D₃ klinisch von Bedeutung; der antirachitische Effekt der übrigen D-Vitamine ist gering.

Die chemische Struktur von Vitamin D₃ wurde von WINDAUS und Mitarbeitern (8) aufgeklärt; diese Autoren synthetisierten das Provitamin 7-Dehydrocholesterin aus Cholesterin (1935) und isolierten diese Substanz später aus der Haut des Schweines. SCHENK (9) erhielt Vitamin D₃ in kristalliner Form durch Aktivierung von 7-Dehydrocholesterin.

Vitamin D, besonders das kristallinische Vitamin, ist hitzestabil und widerstandsfähiger gegenüber Oxydation als Vitamin A. Vitamin D behält seine Wirksamkeit bei, wenn es in vegetabilischen Ölen oder Propylenglykol aufbewahrt wird und auch Vitaminzusätze zur Milch gehen durch das übliche Aufbewahren und Kochen der Milch nicht verloren.

Konversion von Provitamin D zu Vitamin D. Die Konversion von Provitamin zu Vitamin D ist ein komplizierter, über verschiedene Zwischenprodukte gehender,

irreversibler Prozeß, der durch Zufuhr von Elektronenenergie, durch Kathodenstrahlen, Radiumemanation, sowie durch Röntgenstrahlen und üblicherweise durch Ultraviolettstrahlen von einer Wellenlänge von 315—235 $\mu\mu$ bewerkstelligt werden kann. Diese antirachitisch wirksamen Wellenlängen entsprechen dem Absorptionsspektrum der Provitamine, daß bei den verschiedenen Provitaminen

gleich ist, obwohl sie sich hinsichtlich Schmelzpunkt und anderer physikalischer Eigenschaften unterscheiden (11). Das Sonnenspektrum erstreckt sich unter günstigen Bedingungen nicht weiter hinunter als bis zu einer Wellenlänge von etwa $290 \mu\mu$ und im Winter, besonders in Nordeuropa, gelangen sozusagen keine Ultraviolettstrahlen auf die Erde. Aus dieser Tatsache erklärt sich der Wintergipfel der Rachitismorbidität in äquatorfernen Regionen [ANDERSON u. a. (10)]. In tropischen Breiten, wo die Ultraviolettstrahlen fast unbehindert die Erdoberfläche erreichen, ist die Rachitis seltener. In Polargebieten würde der Vitamin D-Mangel ein ernstes Problem darstellen, wenn die dortigen Bewohner nur auf die Ultraviolettbestrahlung angewiesen wären. Glücklicherweise verzehren die Bewohner der Arktis jedoch große Mengen von D-reicher Fischleber und Fischlebertran.

Fensterglas ist für Ultraviolettstrahlen undurchlässig. Besonnung hinter geschlossenen Fenstern hat daher keine antirachitische Wirkung. Ultraviolettlampen, sowohl die Quecksilberquarzlampe als auch die Kohlenstoffbogenlampe haben Wellenlängen, die das ganze Absorptionsspektrum des Provitamin D decken. Für die Rachitisprophylaxe und -therapie sind diese Lampen daher sehr geeignet. Die dunkle Haut absorbiert Ultraviolettstrahlen schlechter; hieraus erklärt sich, daß dunkelhäutige Rassen, wenn unter gleichen Bedingungen lebend, leichter an Rachitis erkranken als Weiße. Die von Rauch und Staub erfüllte Luft der Großstädte absorbiert viel Ultraviolettstrahlen, wodurch ein Teil ihrer antirachitischen Wirkung verlorenght.

Vorkommen. Vitamin D kommt in großen Mengen in Fischlebertran — besonders in *Oleum percomorphum* — und im Körperfett von verschiedenen Fischen vor, während in den meisten übrigen Nahrungsmitteln nur wenig, in Vegetabilien sozusagen kein Vitamin D gefunden wird. Im Fischlebertran ist Vitamin D_2 und D_3 enthalten. Thunfischtran enthält mehr D_2 , Dorschlebertran mehr D_3 .

Da Vitamin D nur in einer beschränkten Anzahl von Nahrungsmitteln vorkommt, und da die Ultraviolettbestrahlung namentlich in den Wintermonaten ungenügend ist, muß der Vitamin D-Bedarf oft durch künstliche Präparate, bzw. durch Anreicherung gewisser Nahrungsmittel mit D — am besten eignet sich hierfür Milch — gedeckt werden.

Über die Biogenese des Vitamin D ist so gut wie nichts bekannt; es wurde vermutet, daß das Vitamin D unter dem Einfluß der Sonnenbestrahlung im Plankton entstehe und daß infolgedessen der bestrahlte Plankton die Vitamin D-Quelle der Fische darstelle.

Standardisierung und Vitamin D Bedarf. Die neuerdings eingeführte internationale Vitamin D-Einheit entspricht der Aktivität von $0,025 \gamma$ kristallinischem Vitamin D_3 . Da über den Vitamin D-Stoffwechsel sehr wenig bekannt ist, bestehen fast nur aus klinischen Beobachtungen abgeleitete Berechnungen über den Vitamin D-Bedarf. Für Säuglinge und Kinder werden 800—2000 IE je Tag empfohlen. Nach histologischen Untersuchungen von FOLLIS, JACKSON und PARK (12) ist die Rachitis auch bei älteren Kindern weit verbreitet, weswegen diese Autoren prophylaktische Vitamin D-Zufuhr bis hinauf in das Pubertätsalter empfehlen. Nach Abschluß des Wachstums geht der Vitamin D-Bedarf zurück. MCKAY u. a. (13) fanden, daß bei gesunden Erwachsenen die Calciumretention durch zusätzliche Vitamin D-Zufuhr nicht erhöht wird. Abgesehen von Perioden erhöhten Vitamin D-Bedarfes, wie z. B. Schwangerschaft und Lactation, kommt der Organismus des Erwachsenen mit dem Vitamin D, welches sich in der täglichen Nahrung findet und durch Sonnenbestrahlung entsteht, aus.

Gewöhnlich wird eine Tageszufuhr von 400 IE für den Erwachsenen als genügend betrachtet. Es ist klar, daß Vitamin D bei ungenügender Calcium- und Phosphorzufuhr wertlos ist; obige Angaben über den Vitaminbedarf gelten daher nur dann, wenn Calcium und Phosphor zugeführt wird und normale Resorptionsverhältnisse vorliegen.

Methoden zur Bestimmung des Vitamin D. Die Standardmethode für Vitamin D-Bestimmungen besteht darin, daß bei Ratten oder Hühnchen durch Verabfolgung einer rachitogenen Diät eine Rachitis erzeugt wird. Dann werden abgewogene Mengen der auf ihren Vitamin D-Gehalt zu untersuchenden Substanz zugeführt und der rachitisheilende Effekt gemessen. Diese Methode ist sehr zeitraubend. SNYDER, EISNER und STEENBOCK (14) schlagen daher eine Methode vor, wobei nach intraperitonealer Injektion von radioaktivem Phosphor die Radioaktivität in den Pfoten der Ratten gemessen wird. MIGICOWSKY und NIELSON (15) haben eine neue Methode entwickelt, bei welcher die Tibiaimplantation beim Hühnchen verfolgt wird. Physikalisch-chemische Methoden, die in den letzten Jahren ausgebaut wurden, eignen sich zur Messung von Vitamin D-Konzentraten.

Physiologie. Über den Ursprung und die Entstehung des 7-Dehydrocholesterins im Körper ist nichts bekannt. Für die Konversion von Provitamin zu Vitamin bestehen 2 Erklärungsmöglichkeiten. Entweder entsteht das Vitamin D in der Haut selber, wenn dieselbe bestrahlt wird, oder aber das Provitamin wird von den Talgdrüsen sezerniert, auf der Hautoberfläche unter der Einwirkung von Ultraviolettstrahlen in Vitamin D umgewandelt und dann von der Haut rückresorbiert. Für die zweite Möglichkeit sprechen Beobachtungen von HOU (16), wonach sich Ultraviolettstrahlen als unwirksam erweisen, wenn die Haut und die Haare des Kaninchens vor der Bestrahlung mit Äther gereinigt werden. Die percutane Absorption von Vitamin D ist jedoch gering. Nach FODOR (17) wirkt peroral gegebenes Vitamin D 10mal stärker als das in gleicher Menge cutan applizierte Vitamin.

Die intestinale Resorption des natürlichen, in der Nahrung vorhandenen, fettlöslichen Vitamin D geht parallel der Resorption des Nahrungsfettes. Mangelnde Gallensekretion in den Darm (Obstruktion der Gallenwege durch Tumoren usw., Gallengangsatresie), ungenügende Sekretion von Pankreasfermenten (chronische Pankreatitis, Pankreasfibrose usw.) und Fettresorptionsstörungen (Cöliakie, idiopathische Steatorrhoe, Sprue) führen zu verminderter Resorption von Vitamin D und unter Umständen zu Vitamin D-Mangelsymptomen. Nach HOUET (18) wird bei Gallengangsatresie mehr als 80% des eingenommenen Vitamin D im Stuhl ausgeschieden. DALY (19) vermutet, daß bei der Rachitis die Vitamin D-Resorption ungenügend sei. Es wird nämlich bei Rachitikern kein Vitamin D im Urin, wohl aber manchmal Vitamin D im Stuhl gefunden. HEYMANN (20) fand, daß Rachitiker nach intramuskulärer Injektion von Vitamin D dasselbe durch die Darmwand ausscheiden.

Wo wird das Vitamin D gespeichert? Die Tatsache, daß eine einmalige Dosis von 15 mg Vitamin D eine antirachitische Wirkung über mehrere Monate entfaltet, berechtigt zur Vermutung, daß der Körper imstande ist, Vitamin D zu speichern; es ist zur Zeit jedoch nicht bekannt, wo und in welcher Form diese Speicherung stattfindet. Sowohl im Tierversuch [McCHESNEY (21), HEYMANN (20)] als auch beim Menschen [WINDORFER (22), WARKANY (23), HOUET (24)] wurden nur Bruchteile des zugeführten Vitamin D gefunden. So fand z. B. HOUET (24) bei einem 4 Monate alten Knaben, dem 4 Tage ante mortem 51 mg Vitamin D₂ intramuskulär appliziert worden war, 0,64 mg in den Nieren, 1,6 mg

im Gehirn, 0,04 mg in der Leber und 3,8 mg an der Injektionsstelle, während die übrige Muskulatur, das Herz und die Lunge kein Vitamin D aufwiesen. Möglicherweise wird ein Teil des Vitamins D im Körper inaktiviert oder zerstört (230). HEYMANN (25) weist auf die Bedeutung der Leber im Vitamin D-Stoffwechsel hin; wird die Leber bei Ratten experimentell geschädigt, dann sinkt der antirachitische Effekt des Vitamin D. WARKANY (26) fand mit der auf S. 710 angegebenen Standardmethode bei Schulkindern und Erwachsenen einen Vitamin D-Gehalt von 50—135 IE je 100 cm³ Blutserum. Wird einem Kaninchen 100000 IE Vitamin D per os gegeben, so steigt der Vitamin D-Spiegel innerhalb von 6 Std an, erreicht ein Maximum nach 24 Std und kehrt nach 4—6 Wochen zum Ursprungswert zurück. Während bei gewissen Tieren, speziell bei Hühnchen, die antirachitische Wirkung von peroral gegebenem Vitamin D₃ größer ist als die von Vitamin D₂, konnte beim Menschen bei peroraler Applikation kein Unterschied in der Wirkungsweise festgestellt werden [JEANS (29), GLASER und Mitarbeiter (30), HOUET (31)]. Einzig GERSTENBERGER (32) fand auch beim Menschen, daß die antirachitische Wirkung des Vitamin D₃ derjenigen des D₂ überlegen sei. Bei intravenöser Injektion sind die Wirkungen von D₃ und D₂ identisch, während intramuskulär gespritztes Vitamin D₂ bedeutend langsamer, dafür jedoch anhaltender wirkt [HARNAPP (33)], ja, nach JESSERER (34) soll intramuskulär injiziertes D₂ im Gegensatz zu Vitamin D₃ nicht imstande sein, eine hypoparathyreotische Hypocalcämie zu korrigieren, wohl aber den durch D₃ normalisierten Serulkalkspiegel aufrechtzuerhalten. Demgegenüber haben Bilanzuntersuchungen von HOUET (31) bei normalen und rachitischen Säuglingen keine Wirkungsunterschiede zwischen peroraler und intramuskulärer Applikation von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ ergeben. Nicht zu übersehen ist die Bedeutung normaler Vitamin D-Zufuhr während der Schwangerschaft. WARKANY (27) gab trächtigen Ratten eine rachitogene Diät und konnte auf diese Weise bei 45% der Embryonen Skelettmißbildungen erzeugen. POLSKIN u. a. (28) gaben stillenden Müttern eine Vitamin D-reiche Diät und fanden, daß nur geringe Mengen Vitamin D davon in die Brustmilch übergingen. Sie schlossen hieraus, daß diese Methode zur D-Anreicherung der Brustmilch nicht zu empfehlen sei.

Der Wirkungsmechanismus des Vitamin D ist in den letzten Jahren von ALBRIGHT und seiner Schule (35), von MACH (36), von BRULL (37), HOUET (38a und 38b), ROMINGER (39) u. a. sehr genau studiert worden. Obwohl derselbe nicht restlos geklärt ist, sind 3 Funktionen des Vitamin D mit Sicherheit bekannt.

1. Vitamin D steigert die intestinale Calciumresorption. BAUER, MARBLE und CHAFLIN (40) fanden schon im Jahre 1932, daß in einem Falle von Steatorrhoe durch Vitamin D-Gaben die Calciumausscheidung im Stuhl von 80—90% auf 30% des per os zugeführten Calciums reduziert werden konnte. In den letzten Jahren wurde dies durch zahlreiche Bilanzuntersuchungen bestätigt. Daß es sich dabei um vermehrte Resorption und nicht um verminderte Exkretion von Calcium in den Darm handelt, konnten ALBRIGHT und REIFENSTEIN (35) feststellen: Intravenös gespritztes Calcium veränderte die Menge des Stuhlcalciums nicht, während ein peroral gegebener Zusatz von Calcium prompt die Menge des Stuhlcalciums erhöhte; wurde dann Vitamin D gegeben, so nahm bei gleichbleibender peroraler Calciumzufuhr das Stuhlcalcium ab. Gleiche Resultate erzielte GREENBERG (41) mit markiertem Calcium bei rachitischen Ratten: Ohne Vitamin D betrug das Stuhlcalcium 60% der peroralen Zufuhr, Vitamin D senkte das Stuhlcalcium auf 35% der peroralen Zufuhr. Wird Calcium parenteral injiziert, so bleibt das Stuhlcalcium mit und ohne Vitamin D-Zufuhr gleich. MACH, FABRE und DELLA SANTA (42) fanden bei mehreren Fällen von Osteomalacie nach Vitamin D-Gaben eine erhebliche Abnahme des Stuhlcalciums.

Diese war jedoch keineswegs konstant bei Fällen mit lokalisierten Skeletaffektionen und bei Patienten ohne Skeleterkrankungen; trotz Vitamin D-Zufuhr wurde die Calciumbilanz in einigen Fällen negativ. In gleicher Weise fand HOUET (38b) bei nichtrachitischen Säuglingen keine Verbesserung der intestinalen Calcium- und Phosphorresorption durch Vitamin D. HOUET (38b) schließt daraus, daß bei idealen Verhältnissen eine optimale Resorption von Calcium und Phosphor stattfindet, die durch Steigerung der Vitamin D-Zufuhr nicht verbessert werden könne.

Nach Auffassung der amerikanischen Autoren [ALBRIGHT (43), GARGILL u. a. (44)] hat Vitamin D keinen direkten Einfluß auf die Phosphorresorption. Der Phosphorgehalt im Stuhl geht zwar ebenfalls nach Vitamin D-Gaben zurück, jedoch ist dies die Folge der vermehrten Phosphor mit sich ziehenden Calciumresorption. Einzig ZETTERSTROEM (45) glaubt, daß Vitamin D die Phosphorresorption primär erhöhe (s. S. 713).

Die vermehrte Calciumresorption führt zum Anstieg des Serumcalciums. Bei intakten Nebenschilddrüsen bewirkt die Erhöhung des Serum-Calciumspiegels eine Verminderung der Nebenschilddrüsenaktivität. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Phosphorexkretion in der Niere und infolgedessen zur Erhöhung der Serumphosphate. Nach ALBRIGHT und Mitarbeitern (35) ist dieser Mechanismus für die Normalisierung der Serumphosphate wichtiger als die mit der erhöhten Calciumresorption einhergehende Vermehrung der intestinalen Phosphatresorption.

2. Einen zweiten Angriffspunkt hat Vitamin D in den Nieren, wo es die Phosphatexkretion steigert, wie BRULL (37) im Tierexperiment, ALBRIGHT u. a. (46), HOUET (38) beim Menschen zeigen konnten. Diese zweite Wirkung wird bei Applikation niedriger Vitamin D-Dosen überdeckt und kompensiert durch die vorher erwähnte, infolge sekundärer Parathyreoideahypofunktion zustande kommende Hypophosphaturie. Im Gegensatz zu dieser Auffassung steht die Feststellung HARRISONs und HARRISONs (47), wonach bei rachitischen Hunden Vitamin D die tubuläre Rückresorption aus dem Glomerulumfiltrat steigert. Alle Autoren sind sich indessen einig, daß bei Anwendung sehr hoher Vitamingaben (z. B. 400 000 IE je Tag) die Phosphorausscheidung im Urin ansteigt und eine negative Phosphorbilanz entsteht, etwas später steigt auch die renale Calciumexkretion an; trotz vermehrter intestinaler Calciumresorption kommt es dann zur negativen Calciumbilanz. Hohe Dosen Vitamin D haben also eine ähnliche Wirkung wie das Parathyreoideahormon.

3. Bilanzstudien am Menschen geben uns keinen Aufschluß über eine direkte Vitamin D-Wirkung auf den Knochen, jedoch ist eine solche anzunehmen. Sollte eine Rachitis nur deswegen zustande kommen, weil bei Vitamin D-Mangel die intestinale Calciumresorption darniederliegt, dann sollte es möglich sein, eine Rachitis durch parenterale Calciumzufuhr zu heilen. Dies ist aber nicht der Fall. Für eine direkte Aktion des Vitamin D am Knochen sprechen die Versuche von SHIMOTORI und MORGAN (48). Diese Forscher gaben Hunden gleichzeitig Vitamin D und radioaktiven Phosphor und fanden, daß mehr Phosphor im Knochen angelagert wurde als bei den Kontrolltieren, während der Phosphorgehalt der Weichteile gegenüber demjenigen bei nicht mit Vitamin D behandelten Tieren unter der Vitamin D-Wirkung abnahm, mit anderen Worten verschiebt sich der Phosphor unter dem Einfluß des Vitamin D von den Weichteilen zum Knochen, wobei nicht so sehr der markierte, kürzlich zugeführte Phosphor an dieser Verschiebung beteiligt ist, als vielmehr der schon vorher in den Weichteilen vorhandene Phosphor. Neuere Experimente von MIGICOVSKY und EMSLIE (49) ergaben, daß Vitamin D in erster Linie die Calciumretention im Knochen fördert und daß die

Vermehrung der Calciumresorption ein sekundärer Effekt sei. Mit sehr hohen Vitamin D-Dosen kann allerdings der Mineralgehalt des Knochens reduziert werden [FREEMAN (50)].

Eine andere Konzeption über die Vitamin D-Wirkung haben ZETTERSTROEM und LJUNGGREN (45). Das Vitamin D aktiviert nach diesen Autoren die alkalische Phosphatase in Nieren, Darm und Knochen. Schon minimale Mengen von Vitamin D spalten organische Phosphate in anorganische und fördern so die intestinale Resorption und den Einbau anorganischer Phosphate in den Knochen. Bei der Rachitis besteht eine verminderte intestinale Phosphorresorption, eine erhöhte renale Phosphorexkretion und eine herabgesetzte Ossifikation, mit anderen Worten eine Phosphatasehemmung, die durch Vitamin D-Zufuhr behoben werden kann. Nach diesen Untersuchungen würde Vitamin D zu jener Gruppe

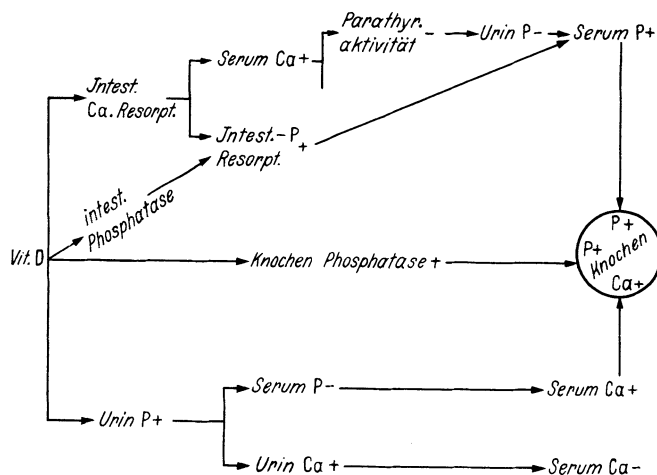


Abb. 2. Wirkungsschema des Vitamin D.
(Modifiziert nach ALBRIGHT unter Berücksichtigung der neueren Auffassung von ZETTERSTROEM.)

von Vitaminen gehören, die einen aktiven Bestandteil in bestimmten Fermentsystemen darstellen. Vitamin D soll auch die Phosphorylierung der Glucose aktivieren [ZETTERSTROEM (51)].

Im Anschluß an die Forschungen McCOLLUMS über die phosphorarmer Rattenrachitis hatte für viele Jahre die Auffassung bestanden, daß das Vitamin D eine primäre Wirkung auf den Phosphorstoffwechsel ausübe. ALBRIGHT und seine Schule fanden dann — und dies wird heute allgemein angenommen — daß Vitamin D in erster Linie auf den Calciumstoffwechsel wirkt. Sollten sich die Untersuchungen von ZETTERSTROEM (45) bestätigen, dann würde der Hauptakzent der Vitamin D-Wirkung erneut auf den Phosphorhaushalt verschoben werden.

Fernerhin soll Vitamin D eine Wirkung auf den Citratstoffwechsel ausüben, wie FREUDENBERG (52) schon 1939 vermutete. DICKENS (53), NICHOLAYSEN und Mitarbeiter (54) fanden einen verminderten Citratgehalt im rachitischen Knochen. HARRISON und HARRISON (55) fanden bei rachitischen Kindern einen verminderten Citratspiegel im Serum (etwa 1,5 mg-% gegenüber 2,5 mg-% bei Normalkindern). Ebenso war die Citratausscheidung im Urin vermindert. Nach Injektion von 600 000 IE Vitamin D steigt der Citratspiegel im Serum und ebenso die Citratausscheidung im Urin. Die Autoren glauben, daß diese Änderungen im Citratstoffwechsel weniger eine Folge der Besserung des Calcium- und Phosphor-

stoffwechsels, als vielmehr auf eine direkte Wirkung des Vitamin D auf den Citrathaushalt zurückzuführen sei. Dies scheint auch aus den Rattenversuchen von BELLIN und STEENBOCK (56) hervorzugehen, wonach Vitamin D eine Erhöhung der Citratausscheidung im Urin bei jugendlichen und erwachsenen Ratten, ebenso bei Ratten mit Phosphatmangelrachitis und bei Normaltieren nach Ansäuerung und nach Alkalinisierung des Stoffwechsels bewirkt. Umgekehrt hat Citrat auch eine heilende Wirkung auf die Rachitis, was nach HURNI (57) auf der Bildung eines nicht-ionisierten Calciumcitrates beruht, das leicht resorbiert, aber nur in geringen Mengen im Urin ausgeschieden wird. Sie verbessert also die Resorption des Calciums im Darm, ermöglicht den ungehinderten Transport des Calciums im Blute und die rasche Ablagerung dieses Minerals an den Knochenbaustätten [ROMINGER (85)]. Versuche von GORDONOFF und MINDER (88) mit dem Calciumisotop Ca^{45} an rachitischen Ratten zeigten allerdings, daß Citronensäure, trotzdem sie die Rachitis röntgenologisch heilt, den Calciumumsatz in Zähnen und Knochen keineswegs fördert, während die Rachitisheilung durch Vitamin D mit einer erheblichen Steigerung des Calciumumsatzes in Knochen und Zähnen einhergeht.

Phytin und Phytinsäure stehen ebenfalls in Beziehung zu Vitamin D. Phytin vermindert die Resorption von Calcium und prädisponiert daher zu Rachitis. Nach neueren Versuchen an Hunden [MELLANBY (58)] läßt sich die kalkverarmende Wirkung des Phytins durch Zufuhr von Vitamin D nicht beheben. Phytine wirken also in gewissem Sinne als Antivitamine, jedoch kann der Phytineffekt durch Zusatz von Calcium korrigiert werden.

Der Blutcalciumspiegel wird unter anderem auch durch das Parathyreoidea-hormon reguliert. TAYLOR und Mitarbeiter (59) beobachteten, daß Vitamin D Hunde nicht vor parathyreopriver Tetanie schützt und glauben daher, daß Vitamin D zum mindesten in massiven Dosen die Parathyreoidea stimuliert. Dihydrotachosterin oder A.T. 10 zeigt eine stärkere antitetanische und eine geringere antirachitische Wirkung als Vitamin D [HOLTZ u. a. (60)]. Calcium- und Phosphorbilanzstudien beim Menschen mit Vitamin D, A.T. 10 und Parathyreoidea-hormon wurden von ALBRIGHT u. a. (46) durchgeführt. Die A.T. 10-Wirkung ist derjenigen des Parathyreoidea-hormons näher verwandt als der Vitamin D-Wirkung; beide fördern indessen die intestinale Calciumresorption.

B. Vitamin D-Mangelkrankheiten.

Vitamin D-Mangelkrankheiten sind die Rachitis, die Osteomalacie und die im Verlaufe dieser beiden Krankheiten auftretende Spasmophilie. Allen diesen 3 Krankheiten liegt eine Störung des Calciumphosphorstoffwechsels zugrunde, die aber allerdings auch auf anderen Ursachen beruhen kann. Rachitis, Osteomalacie und Spasmophilie können also mit anderen Worten auch Manifestationen einer nicht durch Vitamin D-Mangel (z. B. renale Rachitis, Phosphat- und Aminosäurediabetes) oder nicht durch ausschließlichen Vitamin D-Mangel (manche Formen der Vitamin D-resistenten Rachitis) bedingten Calciumphosphorstoffwechselstörung sein. Für das Auftreten einer Vitamin D-Mangelspasmophilie ist nicht nur der Vitamin D-Mangel die alleinige Ursache, sondern, wie wir später ausführen werden, sind hier stets zusätzliche Momente wie Infekte, Nebenschilddrüsen- und zentralnervöse Störungen mitverantwortlich; andere speziell normocalcämische Formen der Tetanie können, soweit unsere heutigen Kenntnisse nicht trügen, sogar ohne jegliche faßbare Calciumphosphorstoffwechselstörungen zustande kommen, so z. B. die normocalcämische Tetanie zentralnervösen Ursprungs, während bei der Hyperventilationstetanie der Calciumstoffwechsel

höchstens insofern involviert ist, als die Hyperventilationsalkalose zur Hypoionisation des Calciums führt.

Wir haben versucht, die verschiedenen ätiopathogenetischen Mechanismen, welche zur Rachitis und Osteomalacie führen können und die entsprechenden Krankheiten in der folgenden Tabelle darzustellen:

Tabelle 3. *Versuch einer Einteilung der Osteomalacie und Rachitis nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten.* [Modifiziert und erweitert nach REIFENSTEIN (61).]

- I. Ungenügende Calcium- und/oder Vitamin D-Resorption.
 - A. Vermindertem Angebot von Vitamin D und/oder Calcium.
 - Gewöhnliche Vitamin D-Mangelrachitis im Säuglingsalter
 - Hungerosteomalacie
 - Klosterosteomalacie.
 - B. Ungenügende Resorption von Vitamin D und/oder Calcium infolge gastrointestinaler Erkrankungen.
 - Osteomalacie oder Rachitis bei:
 - Cöliakie
 - Nicht-tropische Sprue
 - Steatorrhoe
 - Magenresektion
 - Exkretorische Pankreasinsuffizienz
 - Leberparenchymerkrankungen
 - Gallengangsatresie und andere Formen des Obstruktionsikterus.
- II. Erhöhter Mineralverlust und/oder Vitamin D-Bedarf.
 - A. Mineralverlust durch die Nieren.
 - 1. Primärer Calciumverlust.
 - Osteomalacie oder Rachitis bei:
 - Renale Acidosis
 - Nephrocalcinosis Albright-Lightwood
 - Renale Rachitis bei glomerulärer Insuffizienz (besser genannt renale Ostitis fibrosa generalisata)
 - Idiopathische Hypercalciurie.
 - 2. Primärer Phosphatverlust, infolge Insuffizienz der tubulären Rückresorption (?).
 - Osteomalacie oder Rachitis bei:
 - Phosphatdiabetes mit Vitamin D-resistenter Rachitis
 - Aminosäurediabetes, Cystinspeicherkrankheit.
 - B. Erhöhter Calciumverlust durch Brustmilch.
 - Puerperale Osteomalacie bei längerer Lactationszeit.
 - C. Erhöhter Calciumverlust durch die Placenta.
 - Graviditätsosteomalacie.
 - D. Erhöhter Bedarf und Verbrauch von Vitamin D und Calcium.
 - Bei heilender Ostitis fibrosa generalisata
 - Hyperthyreose.
 - III. Ungenügende Ansprechbarkeit des Organismus auf Vitamin D.
 - Vitamin D-resistente Rachitis (manche Formen)
 - Osteomalacie bei Neurofibromatose Recklinghausen [HERNBERG u. a. (229)].
 - IV. Osteomalacien ungeklärter Pathogenese.
 - Cadmium-Intoxikation.

Im Einzelfalle wird es nicht immer möglich sein, eine Rachitis oder eine Osteomalacie auf eine einzige der in Tabelle 3 aufgeführten Ursachen zurückzuführen. In der Mehrzahl der Fälle ist die Krankheit das Resultat eines Zusammenwirkens mehrerer Faktoren. Es würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen, wenn alle in Tabelle 3 aufgezählten Krankheiten diskutiert würden. Wir werden uns daher in der Besprechung auf jene Formen beschränken, bei denen der Vitamin D-Mangel im Vordergrund steht und andere Manifestations-

formen von Rachitis und Osteomalacie nur insofern berücksichtigen, als sie auf eine mehr oder weniger intensive Vitamin D-Therapie ansprechen. Wahrscheinlich können auch endokrine Faktoren bei der Genese der Rachitis und Osteomalacie mitspielen. Es sei hier auf die Monographie von WERNLY (99) und zwei von ZEISEL an der 53. Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde demonstrierte Fälle verwiesen.

1. Vitamin D-Mangelrachitis.

Die Vitamin D-Mangelrachitis tritt hauptsächlich im Säuglingsalter, namentlich im 2.—4. Trimenon, etwas weniger häufig im 2. Lebensjahr auf. In den ersten 3 Lebensmonaten ist sie sehr selten und läßt — wenn vorhanden — auf einen Vitamin D-Mangel bei der Mutter während der Schwangerschaft schließen (SWANSON und JOB (62), CLEMENTS (63), ELIOTT und PARK (64)). Kinder von schwangeren Frauen mit Osteomalacie weisen schon in der Neugeborenenperiode Rachitis auf [CHU (65)]. Vor der Entdeckung des Vitamin D fand SCHMORL (66) bei 14% der 4—5jährigen Kinder Zeichen florider Rachitis. Seit Einführung eines extensiven Freiluftlebens und der Vitamin D-Prophylaxe ist die reine

Tabelle 4. Calcium- und Phosphorgehalt in Frauenmilch und Kuhmilch.

	Calcium	Phosphor
Brustmilch . .	320 mg/Liter	130 mg/Liter
Kuhmilch . .	1180 mg/Liter	930 mg/Liter

[Nach JEANS und MARRIOTT (70).]

Vitamin D-Mangelrachitis nach dem 2.—3. Lebensjahr seltener geworden. Zeichen florider Rachitis nach dem 3. Lebensjahr sind verdächtig auf eine Rachitis anderer Genese [GLANZMANN (67)] (siehe jedoch S. 709).

Das häufige Vorkommen der Rachitis im Säuglingsalter und besonders bei Frühgeburten hängt einerseits mit dem erhöhten Vitamin D-Bedarf in dieser Periode erhöhten Wachstums, andererseits damit zusammen, daß die gewöhnliche Säuglingsernährung den Vitamin D-Bedarf nicht vollständig deckt, und die körpereigene Herstellung von Vitamin D aus Provitamin infolge Mangels an Licht und Sonne ungenügend sein kann.

Brustmilchkinder erkranken aus bisher nicht genau geklärten Gründen (s. MOURIQUAND (68)) seltener an Rachitis als Kuhmilchkinder, obwohl der Gehalt an Vitamin D, Calcium und Phosphor in der Kuhmilch höher ist als in der Frauenmilch, und der Calcium/Phosphorquotient in der Kuhmilch mit etwa 1,3 niedriger ist als derjenige der Frauenmilch mit etwa 2,5. Demgegenüber vermuten YLLPOE und VON SYDOW (69), daß die Frauenmilch das Auftreten von Rachitis bei Frühgeburten mehr begünstige als die mineralreichere Kuhmilch. v. SYDOW konnte zeigen, daß bei ausschließlich Brustmilch ernährten Frühgeburten die Serumphosphatase höher, die anorganischen Serumphosphate niedriger sind als bei mit Kuhmilch ernährten Frühgeburten, während das Serumcalcium bei beiden Ernährungsarten ungefähr gleich hoch ist.

a) **Pathologische Anatomie der Rachitis.** Normales enchondrales Wachstum resultiert aus dem folgenden Ablauf der Vorgänge in der Epiphysenzone: Wucherung des ruhenden Knorpels und Bildung der Knorpelzellsäulen, zwischen welche sich Knorpelgrundsubstanz einlagert. Die gewucherten Knorpelzellen vergrößern sich, werden metaphysenwärts zu Knorpelzellriesen, welche degenerieren und zerfallen. Dadurch entstehen parallel der Längsachse des Knochens verlaufende Lücken, in welche Capillaren aus dem Markraum einwachsen; mit diesen Capillaren werden auch die Osteoblasten herangebracht, die Knorpelgrundsubstanz verkalkt auf der Höhe der degenerierenden Knorpelzellen (provisorische Verkalkungszone im

Röntgenbild erkennbar an der kalkdichten, metaphysenwärts von der Epiphysenfuge gelegenen Abschlußplatte). Anschließend wird die provisorische Verkalkungszone in Knochen umgebaut.

Bei der Rachitis ist dieser normale Ablauf der enchondralen Ossifikation gestört.

1. Die Degeneration und der Untergang der Knorpelzellriesen ist verzögert und unregelmäßig. Dadurch wird die Knorpelwucherungszone höher und breiter und läßt sich stellenweise bis tief in die Metaphyse hinein verfolgen. Klinisch äußert sich dies in Auftreibung der Epiphysengegend, röntgenologisch in einer Verbreiterung des Weichteilschattens zwischen der knöchernen Epiphyse und Metaphyse.

2. Die Verkalkung der Knorpelmatrix unterbleibt. (Im Röntgenbild fehlt daher die intensiv verkalkte Abschlußplatte oder provisorische Verkalkungszone.)

3. Infolge des unregelmäßigen Zerfalls der Säulenknorpelzellen wuchern Capillarsprossen völlig unregelmäßig in den Säulenknorpel ein, demzufolge ist die Bildung des primordiales Knochens unregelmäßig.

4. Die Osteoblasten bilden nicht kalkhaltigen Knochen, sondern kalklose Osteoidsubstanz. Röntgenologisch sind die unter 3. und 4. genannten Vorgänge an der ausgefranzten, aufgefaserten, ausgekämmt Epiphysenlinie erkennbar. Aus 1.—4. resultiert die sog. rachitische Intermediärzone, die abgesehen von den genannten Veränderungen reich an fibrösem Gewebe ist.

Neben den Veränderungen in der Wachstumszone kommen noch andere Störungen vor:

5. Im bereits gebildeten Knochen, der sich ja auch normalerweise in stetem Umbau befindet, wird ebenfalls an Stelle von Knochen Osteoid gebildet. Sobald der Knochen mehr als 30% seines normalen Kalkgehaltes verloren hat, wird dies röntgenologisch erkennbar. Auch in den Belegknochen wird Osteoid gebildet (Craniotabes).

6. Vermehrte subperiostale Osteoblastentätigkeit führt zu vermehrter Osteoidbildung unter dem Periost (Osteophytenbildung, Stirnhöcker).

7. Bei der Rachitis werden oft leicht vergrößerte Nebenschilddrüsen mit manchmal abnorm großen Zellen gefunden [ROMINGER (39)]; in der Muskulatur findet sich Fibrose und Muskelatrophie, jedoch sind diese Veränderungen nicht spezifisch.

8. In der Heilungsphase kommt es zur Reorganisation und Normalisierung der verworrenen Verhältnisse.

b) Klinik der Rachitis. Das klinische Bild der Rachitis ist wohlbekannt, es sollen daher hier nur die wichtigsten Symptome stichwortartig erwähnt werden.

Als erstes Zeichen, fast ausschließlich im 2. und im 3. Trimenon vorkommend, wird Craniotabes, namentlich im Bereiche der λ -Naht und an den Rändern der großen Fontanelle (verspäteter Fontanellenschluß) gefunden. In ausgeprägten Fällen sind große Teile der Schädelknochen erweicht, bei leichtem Druck auf diese erweichten Partien wird ein eigenartiges Knittern, sog. Pergamentknittern, wahrgenommen. Nach dem 3. Trimenon verschwindet die Craniotabes, auch wenn die Rachitis im übrigen fortbesteht.

Mit fortschreitender Rachitis tritt die Auftreibung der Epiphysenlinie in Erscheinung: Rachitischer Rosenkranz, Manschettenbildung an den distalen Enden der Vorderarme, Doppelhöcker am Malleolus externus, Perlschnurfinger usw. Als Folge der subperiostalen Osteoidwucherung kommt es zur Bildung von Stirn- und Parietalhöckern.

Die Belastung des infolge seiner Kalkarmut für die Stützfunktion ungenügend gewordenen Skelets führt zu zahlreichen Verbiegungen und Verkrümmungen des

Skelets: HARRISONsche Furche, Hühnerbrust, Keilbrust, Kyphose, Kyphoskoliose, Kartenherzbecken, Coxa vara, Genua vara et valga, Verbiegungen der langen Röhrenknochen usw. (Es soll hier nicht weiter auf die in jedem Lehrbuch der Kinderheilkunde in extenso behandelte Vielfalt der Knochensymptome eingegangen werden.)

Die Wirbelsäulenverbiegungen sind übrigens mehr eine Folge der Bänder- und Muskelschlaffheit als rachitischer Wirbelveränderungen. Neben den Knochensymptomen sind ja auch die Weichteile betroffen. Die Muskelhypotonie (Froschbauch) kann so hochgradig sein, daß erlernte statische Funktionen wie Gehen und Sitzen verlorengehen, was den ungenauen Beobachter gelegentlich an das Vorliegen eines neurologischen Leidens denken läßt.

Während die Kinder vorher eine altersadäquate Freude an körperlicher Bewegung zeigten, liegen sie nun ruhig und bewegungsarm im Bett; häufig besteht ein rhythmisches Kopfwackeln (*Jactatio capitis*), das so stark werden kann, daß die Haare des Hinterkopfes abgewetzt werden und eine Glatze entsteht. Angeregt und unterstützt wird dieses Kopfwackeln durch starkes Schwitzen am Hinterkopf.

Auch psychische Veränderungen werden gelegentlich beobachtet: Schreckhaftigkeit, Unruhe, Maßlosigkeit und Schlaflosigkeit. ROMINGER (39) spricht sogar von einer „cerebralen Rachitis“, deren Kardinalsymptom eine merkwürdige, bis zur Katalapsie sich steigernde Apathie ist. Auch nach Abheilung der Rachitis kann eine gewisse verminderte geistige Regsamkeit über Jahre hinaus beobachtet werden. Ein rachitogener Hydrocephalus kommt nach unserer Erfahrung nicht vor.

Rachitische Kinder zeigen eine erhöhte Neigung zu Infekten, namentlich im Bereiche des Respirationstraktes. Die natürliche Immunität ist herabgesetzt, so daß sich relativ banale Infekte lebensbedrohend auswirken können. Die durch die Thoraxweichheit verursachte Hypoventilation der Lungen kann den Verlauf einer Pneumonie oder einer Pertussis aggravieren.

Der Durchbruch der Milchzähne kann während der floriden Rachitis verzögert sein. Schmelzhypoplasien, namentlich solche von bandförmigem Aussehen an den bleibenden Zähnen (Schneidezähne und 6-Jahrmolar) deuten auf eine rachitogene Schädigung der Dentifikation hin.

Schwere Rachitiker weisen gelegentlich einen erheblichen Kleinwuchs auf, der verschiedene Ursachen haben kann. Einerseits können die rachitischen Skeletverbiegungen zur Verkürzung der Körperachse führen, ferner wird der weiche Knochen im Bereiche der Wachstumszone durch Belastung abgeflacht und beeinträchtigt so die Körperlänge [PARK (71)]. Weiterhin scheint das Vitamin D einen direkten Einfluß auf das Längenwachstum zu haben: SLYKES und Mitarbeiter (72) konnten bei einer gruppenmedizinischen Untersuchung zeigen, daß das durchschnittliche Längenwachstum bei mit Vitamin D ernährten Säuglingen nach einem Jahr um 1—2 cm größer war als bei Vitamin D-arm ernährten Säuglingen, wobei nicht etwa vereinzelte in der 2. Gruppe aufgetretene Rachitisfälle allein für diese Differenz verantwortlich waren.

c) Röntgenologische Veränderungen bei Rachitis. Als röntgenologisches Frühzeichen verschwindet der scharfe Kontur der ulnaren Seite der distalen Ulna-metaphyse und der radialen Seite des proximalen Ulnaendes. Die Corticalisdicke ist an dieser Stelle deutlich vermindert [ELLIOT und PARK (64)]. Bei florider Rachitis ist der Abstand zwischen dem knöchernen Epiphysenkern und der Metaphyse vergrößert. Gegen die Wachstumszone zu ist der Knochen unscharf und unregelmäßig begrenzt wie ausgefranst, in der Mitte eingesunken, während die Ränder lateral- und epiphysenwärts ausladen. Diese sog. Becherung tritt am frühesten an beiden Fibulaenden und am distalen Ulnaende, später auch an

anderen Metaphysen in Erscheinung. Die Verkalkung der Epiphysenkerne bleibt zurück, ja in schweren Fällen kann der kalkdichte Epiphysenschatten vollständig verschwinden. Ebenso kann der Knochenschatten der Meta- und Diaphysen bedeutend weniger intensiv sein, die Bälkchenstruktur ist — und gleiches gilt auch für die Osteomalacie — unscharf und verschwommen, gleichsam wie ausradiert. Dies ist von differentialdiagnostischer Wichtigkeit gegenüber der



Abb. 3. Floride Rachitis.



Abb. 4. Schwere Rachitis
mit LOOSERSchen Umbauzonen.

Wir verdanken Abb. 4 Dr. MAJAJ, Viktoriahospital, Jerusalem.

Osteoporose, wo bei gleicher Verminderung des Mineralgehaltes die einzelnen rarefizierten Bälkchen sehr gut erkannt werden können. Dieser Unterschied läßt sich aus der verschiedenen pathologisch-anatomischen Struktur von Osteoporose und Osteomalacie erklären. Bei der Osteoporose verminderte Zahl von dünnen Knochenbälkchen, die scharf von der umgebenden Markhöhle abgegrenzt sind; bei der Osteomalacie und Rachitis reichliche Osteoidbildung um die vor der Krankheit angebauten und noch nicht zu Osteoid umgebauten Knochenbälkchen. Diese sind manchmal von einem fibrös entarteten Knochenmark umgeben. Nicht selten kommt es bei schwerer Rachitis zu LOOSERSchen Umbauzonen [KOSENOW (73), KIRCHHOFF (73a)]. Die periostale Begrenzung der

Knochenschatten ist oft in ähnlicher, wenn auch nicht so intensiver Weise ausgefranst wie die Epiphysenlinie.

Geht die Rachitis in Heilung über, so kommt es zuerst zur Verkalkung an der Basis der provisorischen Verkalkungszone. Etwa 1—2 Wochen nach Applikation eines Vitamin D-Stoßes kann man dort eine intensiv verkalkte Linie feststellen (Line-test) (Abb. 5). Später verkalkt auch die im Übermaß gebildete subperiostale Osteoidsubstanz, wobei die für die heilende Rachitis charakteristischen Perioststreifen entstehen. Endlich erfolgt im Verlauf mehrerer Monate die normale Mineral-einlagerung in den kalkverarmten Knochen, die osteomalacischen Veränderungen und die LOOSERSchen Umbauzonen verschwinden. Schwere Verbiegungen des Skelets können freilich zeitlebens bestehen bleiben, sind aber nicht als Zeichen florider Rachitis aufzufassen und benötigen daher keine Vitamin D-Therapie.

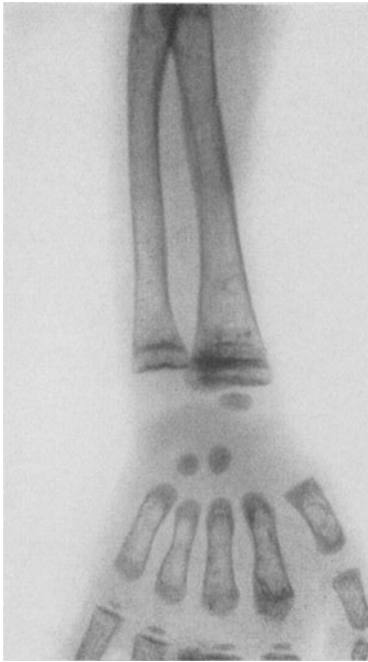


Abb. 5. Rachitis in Heilung (Linetest).

d) Stoffwechselstörungen bei Rachitis. Ein untrügliches, jedoch nicht pathognomonisches Zeichen der reinen Vitamin D-Mangelrachitis ist die Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Normalerweise beträgt sie 4 bis 10 Bodansky-Einheiten (beim Erwachsenen etwas niedriger), bei florider Rachitis kann sie bis auf 20 — 60 Bodansky-Einheiten erhöht sein und bleibt noch nach klinischer Abheilung und Normalisierung des Ca-P-Stoffwechsels während mehrerer Wochen erhöht [KLASMER (74)]. Auch die alkalische Phosphatase im Knochen ist erhöht [HENNIG (175)].

Die anorganischen Serumphosphate sind bei florider Rachitis meist jedoch nicht ausnahmslos erniedrigt, und steigen mit fortschreitender Heilung zum Normalbereich an. Bei reiner, unkomplizierter Rachitis ist der Calciumspiegel im Serum normal oder höchstens leicht erniedrigt, treten jedoch infektiöse Zustände, katarrhalische Infekte und vor allem dyspeptische Erscheinungen auf, dann sinkt der Calciumspiegel oft erheblich (s. Tabelle 6).

Tabelle 5. *Blutchemismus bei Rachitis ohne begleitende Infekte.*

Stadium der Rachitis (röntgenologisch)	Durchschnittswerte		Grenzwerte		Zahl der Fälle
	Calcium mg-%	anorg. Phosphor mg-%	Calcium mg-%	anorg. Phosphor mg-%	
Florid	9,9	2,5	8,9—11,0	1,8—3,1	19
Beginnende Heilung	10,0	4,0	9,2—11,3	3,4—4,9	30
Fortgeschrittene Heilung	10,1	5,3	8,9—11,6	4,3—6,0	30

Eine Erklärung für die wechselnden Serumphosphatwerte hat ALBRIGHT (35) und seine Schule gegeben. Aus der Inversion der schematischen Darstellung in Abb. 2 folgt, daß die rachitische Verminderung des Serumcalciums die Nebenschilddrüsen zu erhöhter Tätigkeit anspornt. Je nach dem Grade von kompen-

satorischer Hyperfunktion, zu welcher die Nebenschilddrüsen fähig sind, kann man mit ALBRIGHT und REIFENSTEIN (35) hinsichtlich Serumchemismus 3 Rachitisformen unterscheiden (s. Tabelle 7).

Tabelle 6. *Blutchemismus bei Rachitis und gleichzeitig bestehenden Infekten der oberen Luftwege oder Dyspepsien.*

Stadium der Rachitis (röntgenologisch)	Durchschnittswerte		Grenzwerte		Zahl der Fälle
	Calcium mg-%	anorg. Phosphor mg-%	Calcium mg-%	anorg. Phosphor mg-%	
Florid	7,9	2,3	6,7—9,6	1,8—2,8	13
Beginnende Heilung	8,1	3,5	7,0—9,4	3,2—3,8	4
Fortgeschrittene Heilung	8,4	4,7	7,4—9,0	4,1—5,0	7

Ist die kompensatorische Nebenschilddrüsenhyperfunktion genügend, dann kommt es zur erhöhten Phosphatexkretion im Urin, die ihrerseits eine Hypophosphatämie nach sich zieht. Durch die Hypophosphatämie werden Phosphate aus den Knochen mobilisiert. Mit der Mobilisierung der Phosphate wird gleichzeitig auch Calcium aus dem Knochen in das Blut gebracht, der Serumcalciumspiegel steigt an und kann selbst bei schwerer Rachitis im tiefen Normalbereich sein.

Bei allen 3 serumchemischen Typen ist das Produkt $\text{Ca} \times \text{P}$ niedrig. Nach HOWLAND und KRAMER

Tabelle 7. *Serumchemismus bei der floriden Rachitis. (Nach ALBRIGHT und REIFENSTEIN.)*

Typ	Serum-calcium	Serum-phosphor	Kompensatorische Parathyreoidea Hyperfunktion
1	tief	normal	keine
2	tief	tief	ungenügend
3	normal	tief	genügend

(76) liegt keine Rachitis vor, wenn das Produkt über 40 ist, während Werte unter 30 für Rachitis typisch sind. Bei Werten zwischen 30 und 40 ist das Vorliegen einer Rachitis fakultativ. Nach ELLIOT und PARK (64) stimmt diese Regel freilich nicht immer. So fanden sie z. B. bei Fällen von Frühgeburtensrachitis $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkte, die weit über 40 waren, während SHOHL und BUTLER (77) Fälle von geheilter Rachitis feststellen konnten mit einem $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt unter 30.

Während gesunde brustmilchernährte Säuglinge 50—60% und künstlich ernährte Säuglinge 30—50% des mit der Nahrung aufgenommenen Ca und P resorbieren, ist die Ca- und P-Resorption bei Rachitikern sehr stark vermindert. Die Phosphatexkretion im Urin kann erhöht sein, die Ca-Exkretion im Urin ist vermindert bis aufgehoben. Die Ca-P-Bilanz ist jedoch trotz Vitamin D-Mangels selten negativ, meist positiv, jedoch ist die positive Bilanz bedeutend niedriger als bei Gesunden. Sobald durch genügende Vitamin D-Zufuhr die Ca-P-Stoffwechselstörung behoben ist, mit anderen Worten die intestinale Ca- und P-Resorption ansteigt, wird die Ca-P-Bilanz stärker positiv. Die Phosphaturie bleibt ungefähr gleich [BARNES (78)], oder sinkt ab [CHU (65), ROBERTSON (79)]. Sehr genaue Untersuchungen des Ca-P-Stoffwechsels bei Rachitis wurden von BARNES und Mitarbeitern (78), von ALBRIGHT und Mitarbeitern (35) und HOUEY (38), bei Osteomalacie von ALBRIGHT (35), MACH (36), von CHU und Mitarbeitern (65) gemacht. Als Beispiel seien die Untersuchungen von BARNES u. a. an rachitischen Kindern erwähnt.

In früheren Jahren wurde dem Säure-Basengleichgewicht — Acidosis bei Rachitis, Alkalose bei Vitamin D-Mangel tetanie — große Bedeutung beigemessen.

Tabelle 8. *Calcium- und Phosphorstoffwechsel bei Rachitis.*
[Nach BARNES und Mitarbeitern (78).]

	Stuhl- calcium	Urin- calcium	Bilanz	Stuhl- phosphor	Urin- phosphor	Bilanz
Vor Vitamin D-Therapie	121	2,5	+ 20,4	39	55,8	+ 16
Nach Vitamin D-Therapie	88	3,9	+ 73	25	55,4	+ 20,5

Alle Werte in Milligramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag berechnet.

MORRIS, FORD und GRAHAM (80) konnten bei sorgfältigen Untersuchungen an rachitischen und tetanischen Kindern zeigen, daß zwar die Ammoniakausscheidung bei florider Rachitis stark erhöht ist. Gleichzeitig ist jedoch die titrierbare Acidität vermindert, was eher gegen das Vorliegen einer Acidose spricht. Geht die Rachitis in Heilung über, so steigt die titrierbare Acidität an, während die Ammoniakausscheidung zurückgeht. Die gleichen Veränderungen werden bei Vitamin D-Mangel tetanie gefunden, was eher gegen die Annahme spricht, daß eine p_H -Änderung für das Auftreten der spasmophilen Symptome von Bedeutung ist.

e) **Rachitisprophylaxe.** Zur Rachitisprophylaxe stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, von denen wohl die wichtigste die Vitamin D-Zufuhr ist.

1. ROMINGER (39) betont mit Recht die Bedeutung einer guten gemischten Kost der werdenden Mutter und weist speziell auf eine genügende Zufuhr von Milch, Butter, Schmalz und Margarine hin, damit der Mutter genügend Vitamin D und Mineralien angeboten werden.

2. Ebenso wichtig ist nach Auffassung vieler Autoren die natürliche Ernährung der Säuglinge in den ersten Monaten, obwohl die früher erwähnten Arbeiten SYDOWS (69) und die Untersuchungen von STEARNS (81) BENJAMIN (82) u. a., wonach mit unverdünnter Kuhmilch ernährte Säuglinge einen höheren Ca-Gehalt im Körper aufweisen als Brustkinder, eine Bresche in diese sacrosankte Auffassung geschlagen haben.

3. Fernerhin soll das Kind schon in den ersten Lebenswochen ins Freie gebracht werden. Genügende Besonnung verhütet namentlich in den Sommermonaten das Auftreten von Rachitis, während der Ultraviolettgehalt der Winter- sonne in gemäßigten und antarktischen Klima zur Rachitisprophylaxe ungenügend ist. In diesen Monaten mag die Anwendung der Ultraviolettlampe, die schon 1919 vom Berliner Kinderarzt HULDSCHINSKY empfohlen wurde, von Nutzen sein.

4. Die verschiedentlich empfohlene Ultraviolettbestrahlung der Milch als antirachitische Präventivmaßnahme hat sich nicht durchgesetzt, da hierzu kostspielige Apparaturen erforderlich sind. Neuerdings hat sich der Zusatz von Vitamin D zur Frischmilch oder auch zur Pulvermilch für die Rachitisprophylaxe sehr bewährt [SIMON (83), ILGNER (84)].

5. Die im Tierexperiment sicher festgestellte antirachitische Wirkung der Citronensäure ist nach ROMINGER (85) beim Menschen in einer geschmacklich verträglichen Dosis noch keineswegs so erwiesen, daß sie heute schon als Rachitisprophylacticum und -therapeuticum empfohlen werden könnte [Dosierung der Citronensäure bei menschlicher Rachitis s. GLANZMANN (67), HAMILTON (86), SHOHL (87)].

6. Am wichtigsten ist die heute übliche Rachitisprophylaxe mit Vitamin D in Form von Lebertran, Vitamin D-Präparaten oder hochkonzentrierten Vitamin D-Lösungen. Nicht angereicherter Lebertran wird zwar heute in der Prophylaxe der Säuglingsrachitis seltener angewendet, weil 10—20 cm³ notwendig sind, um

den Tagesbedarf an Vitamin D zu decken. Der prophylaktische Tagesbedarf wird von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben und schwankt zwischen 800 und 2000 IE (0,02—0,05 mg Vitamin D) je Tag für normale Säuglinge, zwischen 5000 und 10000 IE (0,125—0,25 mg Vitamin D) je Tag für Frühgeburten [DAVIDSON (89), WOODS (90)]. In den üblichen Präparaten, z. B. ViDe Wander (alkoholische und ölige Lösungen) und Vigantol Merck (ölige Lösung) sind 20000 IE gleich 0,5 mg kristallisiertes Vitamin D₂ je cm³ enthalten. Die Prophylaxe sollte in den 6 Wintermonaten Oktober—März durchgeführt werden.

In Mütterberatungsstellen und auch sonst vielerorts hat sich die Stoßprophylaxe eingebürgert, wobei freilich, um den gleichen Effekt zu erzielen, bedeutend größere Mengen Vitamin D benötigt werden als mit wiederholten kleinen Einzeldosen (91a). Je 300000—600000 IE gleich 7,5—15 mg Vitamin D werden zweimal im Verlauf der ersten 6 Lebensmonate verabfolgt mit einem Abstand von 3—4 Monaten zwischen den beiden Vitamin D-Stößen [HARNAPP (91), SCHIRMER (92), OPITZ (93)]. Bei Frühgeburten wird ein erster Vitamin D-Stoß von 7,5—10 mg im Alter von 3—4 Wochen, ein zweiter gleicher Stoß 4 Wochen später gegeben. WINDORFER (94), TUERK (95), STOECKLI (96) u. a. zeigten, daß ein einzelner Stoß von 6—8 mg nicht bei allen Frühgeburten das Auftreten von Rachitis verhütet. Während des 2. Weltkrieges und in den Nachkriegsjahren hat es sich jedoch gezeigt, daß selbst Dosen von 3mal 15 mg D₂ nicht immer genügen, um das Auftreten von Rachitis zu verhüten, während bei Anreicherung der Milch mit Vitamin D₂ in alkoholischer Lösung schon mit relativ kleinen Dosen von 15000 IE (etwa 0,38 mg) je Monat in der Mehrzahl der Fälle eine genügende Rachitisprophylaxe erzielt wurde (237). Warum mit in Milch suspendiertem Vitamin D₂ eine erhöhte antirachitische Wirksamkeit erzielt wird, ist zur Zeit nicht restlos erforscht; möglicherweise erleichtert die Bindung des Vitamins D an Milcheiweiß die Resorption.

f) Therapie der Rachitis. Die Sommersonne ist imstande, eine Rachitis zu heilen, ebenso eine Behandlung mit der Ultraviolettlampe. Die Rachistherapie in Form von Lebertran oder von mit Vitamin D angereichertem Lebertran ist nicht bei allen Säuglingen ratsam, da namentlich vom nicht angereicherten Lebertran täglich 3—6 Teelöffel gegeben werden müssen, also eine Menge, die bei darmempfindlichen Säuglingen eventuell dyspeptogen wirken könnte. Bei älteren Säuglingen kann nach PARK (71) mit einer täglichen Dosis von 3 Teelöffel Lebertran (1200 IE) eine gewöhnliche Rachitis geheilt werden, eine Erfahrung die während der Kriegsjahre in Deutschland mehrfach bestätigt werden konnte. Die zur Heilung erforderliche tägliche Vitamin D-Dosis wird von den verschiedenen Autoren sehr verschieden (5000—20000 IE) angegeben.

HOFMEIER (97) hat kürzlich über ein leichtverträgliches, leicht resorbierbares, wasserlösliches Vitamin D-Präparat berichtet, bei welchem das Vitamin D an Milcheiweiß gebunden und zur Erhöhung der Verträglichkeit etwas Citronensäure zugesetzt wird.

Sehr eingebürgert hat sich die Stoßtherapie, 600000 IE = 15 mg Vitamin D per os oder per injectionem genügen, um eine gewöhnliche Rachitis zur Abheilung zu bringen. Nach unserer Erfahrung bestehen — normale Resorptionsverhältnisse im Darm vorausgesetzt — keine Unterschiede zwischen intramuskulärer und peroraler Applikation. Gelegentlich konnten wir jedoch bei peroraler Verabfolgung des Vitamin D-Stoßes in öliger Lösung dyspeptische Stühle beobachten, namentlich wenn die ganze Dosis von 24 Tropfen auf einmal gegeben wird. Es empfiehlt sich daher, bei darmempfindlichen Säuglingen die Stoßdosis auf mehrere Tage zu verteilen, oder ein alkohollösliches Vitamin D-Konzentrat, wie z. B. ViDe Wander, in alkoholischer Lösung (600000 IE in 2,5 cm³) zu verwenden.

Mit dem Vitamin D-Stoß kann die rachitische Stoffwechselstörung innerhalb 24 Std annähernd normalisiert werden, d. h. Ca und P kehren zum Normalbereich zurück, während die alkalische Phosphatase noch während mehrerer Wochen erhöht bleiben kann. Die Muskelhypotonie verschwindet in wenigen Tagen, das vorher maßleidige Kind wird wieder munter und wohlgenut, die Schweißdrüsen verschwinden, im Röntgenbild können nach etwa 14 Tagen Zeichen der Heilung (Linetest, Perioststreifen) festgestellt werden.

Neuerdings haben GERSTENBERGER (98) u. a. viel kleinere Stoßdosen (25 000 bis 50 000 IE) für präventive und kurative Zwecke angegeben. Mit diesen kleinen Dosen soll die Heilung etwas später eintreten.

2. Osteomalacie.

Der Osteomalacie liegen gleiche pathogenetische Vorgänge zugrunde wie der Rachitis. Auch hier liegt eine generelle Verkalkungsstörung des Skelets mit breiten Osteoidsäumen vor. Die klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Symptomatologie differiert in sofern von der Rachitis als die Störung nicht den jugendlichen, wachsenden Knochen, sondern den im Wachstum abgeschlossenen Knochen befällt. Die Osteomalacie ist die Rachitis der Erwachsenen, die Rachitis die Osteomalacie des wachsenden Organismus. Frauen werden vielfach häufiger vom Osteomalacie befallen als Männer.

a) Pathologische Anatomie der Osteomalacie. Makroskopisch findet man in ausgeprägten Fällen eine dünne, atrophische Corticalis und ein ziemlich einförmiges Mark mit manchmal durch fibröse Wucherungen verschmälerten, manchmal durch Bälkchenatrophie erweiterten Markräumen. Mikroskopisch ist die Osteomalacie charakterisiert durch mehr oder weniger breite Osteoidsäume um die Knochenbälkchen und auch um die HAVERSschen Kanäle in der Corticalis.

Nach WERNLY (99) ist die bioptische Feststellung von Osteoid das sicherste Kriterium für die Diagnose Osteomalacie. Die Nebenschilddrüsen sind in der Regel vergrößert und zeigen gegenüber der Norm eine Vermehrung der aktiven, wasserhellen Zellen und eine Verminderung der ruhenden Hauptzellen [WERNLY und BARDJIS (100)].

b) Symptomatologie. In leichten Fällen klagen die Patienten beim Gehen und Stehen über Schwäche und Schmerzen in den Beinen und im Rücken. Oft wird Watschelgang beobachtet. Die Knochen sind druck- und klopfempfindlich; werden die Beckenschaufeln sachte komprimiert und dann plötzlich entlastet, so empfinden die Patienten einen heftigen Schmerz [Entlastungsschmerz (99)]. Rheumatoide Schmerzen und Adductorenspasmen können während vieler Jahre bestehen, im Winter verstärkt in Erscheinung treten und im Sommer mehr oder weniger verschwinden. Bei Frauen exacerbieren die Symptome in der Schwangerschaft und während der Stillperiode. Die Körperlänge der Patienten nimmt oft im Laufe der Krankheit um mehrere Zentimeter ab; speziell der Rumpf wird kürzer, es entstehen Hautfalten am Rumpf; die gestreckten Arme können dann bis fast zu den Knien hinunterreichen. In der Wirbelsäule auftretende Spontanfrakturen werden oft als plötzliche, heftige Schmerzen mit dem Gefühl, wie wenn etwas innerlich entzwei ginge, empfunden [MEULENGRACHT (10)].

Nr. 56 663/74, Badriet A. Sh., 38 Jahre. Vor 8 Jahren verspürte die Frau während des 3. Monats ihrer Schwangerschaft erstmals dumpfe Schmerzen in der Kreuzgegend. Einige Tage später intermittierende Schmerzen in den Beinen; kurze Zeit darauf abortierte sie und die Schmerzen verschwanden. Drei Jahre später, eine Woche nach einer normalen Entbindung neuerdings Schmerzen in den Beinen, diesmal von lanzinierendem Charakter. Zunehmendes Schwächegefühl in den Beinen, so daß sie bald nur noch an Krücken gehen konnte. Trotz Calciuminjektionen und Thermalbädern Verschlechterung des Zustandes. In den Wintermonaten war die Frau fast völlig ans Bett gefesselt, in den Sommermonaten verspürte

sie jeweils eine leichte Besserung. Einige Monate vor Spitaleintritt traten schwere Schmerzen in den Beinen und im Rücken auf. Nach 8jährigem Krankheitsverlauf Spitalaufnahme. Beine und Rücken waren auf Druck und Beklopfen extrem schmerzempfindlich. Blutchemisch und röntgenologisch wurde eine schwere Osteomalacie festgestellt.

c) Röntgenologische Veränderungen. In ausgeprägten Fällen besteht eine hochgradige Kalkarmut des Skeletes. Die Corticalis ist verdünnt, die Spongiosa zeigt eine verminderte Röntgendichte, das spongiöse Netzwerk erscheint wie verschmiert oder ausradiert [BABAIANTZ (102)]. Gelegentlich ist die Kalkarmut des Knochens so groß, daß der Knochenschatten kaum mehr vom umgebenden Weichteilschatten abgegrenzt werden kann. Erhebliche Verbiegungen am Knochen, Kartenherzbecken, Glockenform des Thorax, Wirbelsäulenverkrümmungen, Fischwirbelbildung, Platyspondylie usw. können festgestellt werden. Häufiger als bei der Rachitis werden LOOSERSche Umbauzonen oder sog. Milkmanfrakturen, die sehr oft symmetrisch angeordnet sind, beobachtet. Hierbei treten bandförmige, den Knochen ganz oder nur teilweise durchziehende Aufhellungen auf, oft, jedoch nicht ausschließlich an Stellen erhöhter mechanischer Beanspruchung des Skeletes. Milkmanfrakturen finden sich an häufigsten an den oberen und unteren Schambeinästen, am axillären Rande des Schulterblattes gerade unterhalb des Collum Scapulae, am Schenkelhals, unterhalb des Trochanter minor, an den Rippen und Metatarsalia. Seltener finden sie sich in Ulna, Radius, Tibia, Fibula, Femurdiaphyse, Calcaneus, Schlüsselbein, in Wirbel und Wirbeldornen. Histologisch bestehen sie aus osteoidem Gewebe. Gelegentlich sind Milkmanfrakturen das einzige röntgenologische Zeichen der Osteomalacie, während die Kalkverarmung des übrigen Skeletes röntgenologisch noch nicht erkennbar ist. CAMP und McCULLOUGH (103) fanden Milkmanfrakturen bei Osteomalacien verschiedenster Genese, ferner bei verschiedenen anderen Knochenkrankungen, wie Osteogenesis imperfecta, Morbus Paget, kongenitaler Syphilis, Osteomyelitis, adreno-hypophysären Knochenstörungen, Osteopetrosis usw. HEROLD (104) hat in einer sehr gründlichen Studie Materialerschöpfungsbrüche (KÜNTSCHERS Dauerbruch), Überlastungsschäden, Pseudoumbauzonen (Frakturen in verändertem Knochengewebe) und Milkmanfrakturen differenziert und hält die letzteren als pathognomonisch für Osteomalacie, welcher Ursache dies auch immer sei. Gleicher Auffassung sind auch ALBRIGHT und REIFENSTEIN. Das Fehlen von Trümmerzonen, Hämorrhagien und Narbengewebe erlaubt eine klare Differenzierung der Milkmanfrakturen von röntgenologisch ähnlichen Bildern anderer Genese.

d) Stoffwechselstörungen bei Osteomalacie. Der Stoffwechsel bei der Osteomalacie ist nahezu identisch mit demselben bei der Rachitis (s. S. 720). ALBRIGHT und Mitarbeiter (35) unterscheiden 4 Schweregrade der Osteomalacie:

1. Chemische Osteomalacie mit normaler Phosphatase, ohne Milkmanfrakturen und ohne Entkalkung des Skeletes. Unter dieser wohl mehr nur akademisches Interesse beanspruchenden Form verstehen die Autoren das Vorliegen einer Disproportion zwischen Serumcalcium und Serumphosphor, so daß Calcium nicht in der neugebildeten Osteoidsubstanz niedergelegt werden kann. Die Stoffwechselstörung ist jedoch nicht so ausgeprägt, daß es schon zur Schwächung des Skeletes und zu einer Erhöhung der Osteoblastentätigkeit und damit auch zu einer Erhöhung der Serumphosphatase käme.

2. Chemische Osteomalacie mit erhöhter Serumphosphatase ohne Skeletveränderungen.

3. Milkmansyndrom mit erhöhter Serumphosphatase, aber ohne andere röntgenologisch sichtbare Verkalkungsstörung.

4. Schwere Osteomalacie mit genereller Kalkverarmung des Knochens und mit oder ohne Milkmanfrakturen.

Diese Einteilung ALBRIGHTS gibt uns eine lebhaftere Vorstellung von der Mannigfaltigkeit osteomalacischer Krankheitsbilder. WERNLY (99) betont jedoch mit Recht, daß Abweichungen von der Regel, wie z. B. Milkmanfrakturen und schwere Osteomalacien ohne Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase, vorkommen.

Sehr genaue Beschreibungen eingehender Stoffwechseluntersuchungen verdanken wir CHU und seinen Mitarbeitern (65). Sie fanden eine negative Ca- und P-Bilanz und leicht erniedrigte Serum-Ca- und -P-Werte bei erhöhter Phosphatase.

e) **Vitamin D-Mangel-Osteomalacie, Hungerosteomalacie und Klosterosteomalacie.** In geordneten Zeiten dürften diese Osteomalacieformen im Gegensatz zur Vitamin D-Mangelrachitis in unseren Gegenden selten sein. Verschiedene dänische Autoren (s. 101) haben allerdings festgestellt, daß die tägliche Ca- und P-Zufuhr bei dänischen Arbeitern und Erwerbslosen oft sehr nahe oder sogar unterhalb des täglichen Mineralbedarfs liegt. SHERMAN (105) setzt den physiologischen Minimalbedarf auf 0,68 mg Ca und 1,32 mg P je Tag fest, während HELLNER (zit. 106) ein Calciumminimum von 1—2 mg angibt, vorausgesetzt, daß genügend Vitamin D zugeführt wird. Nach BARTELSHEIMER (106) sind in 1000 Calorien animalischer Kost 0,7 mg Calcium, in der gleichen Menge vegetabiler Kost nur 0,2 mg Calcium enthalten. Es ist anzunehmen, daß die untercalorische, vorwiegend vegetabile Ernährung während der Kriegs- und Nachkriegsjahre zum Calcium- und eventuell auch Phosphordefizit führte. Es ist daher erstaunlich, daß in diesen Jahren nicht mehr Osteomalacien zur Beobachtung kamen. BARTELSHEIMER nimmt an, daß zum Auftreten der Hungerosteomalacie eine zusätzliche, endogene Störung oder aber eine jahrelang dauernde Ca-, P- und Vitamin D-arme Nahrung notwendig sei, wofür letzteres in den chronischen Hungergebieten Chinas und Indiens zutrifft. MAXWELL (107) schätzt die Zahl der Osteomalaciefälle in China auf über 100000. In das Gebiet der Vitamin D-Mangel-Osteomalacie gehört auch die Klosterosteomalacie, die Osteomalacie bei Irrenhaus- und Gefängnisinsassen, wo Licht- und Sonnenmangel, eventuell auch chronische Unterernährung mitspielen. Die reine Vitamin D-Mangel-Osteomalacie ist durch Vitamin D leicht zu heilen. Nach CHU genügt eine tägliche Zufuhr von 400 E Vitamin D um eine positive Bilanz herzustellen, während die von WERNLY beobachteten Fälle erst nach mehreren Vitamin D-Stößen besserten.

f) **Osteomalacie bei Erkrankungen des Intestinaltraktes.** Intestinale Erkrankungen sind wohl die häufigste Ursache der Osteomalacie in zivilisierten Ländern, so z. B. Cöliakie beim Kinde (108), Sprue, Steatorrhoe beim Erwachsenen (109—111), Magenresektionen (112), Achylie und jahrelanger Abusus von Laxantien (101), Pankreasinsuffizienz (113), Verschuß der Gallenwege, usw. Bei all diesen Erkrankungen liegt die Resorption von Vitamin D und der knochenbildenden Mineralien darnieder, während bei Leberparenchymerkrankungen (114) die Verwertung des Vitamin D gestört ist (s. S. 710). Die Osteomalacie bei gastrointestinalen Erkrankungen zeigt die gleichen blutchemischen Veränderungen wie die übrigen Osteomalacieformen. Häufig werden tiefe Calciumwerte im Serum gefunden. Daher ist die Osteomalacie in diesen Fällen oft von Tetanie begleitet. Die Osteomalacie bei Sprue und Steatorrhoe reagiert günstig auf parenteral zugeführtes Vitamin D, jedoch trifft dies nicht in allen Fällen zu (115). Nach WERNLY (116) sollen sogar die intestinalen Spruesymptome durch eine intensive Stoßbehandlung (wöchentlich 1,2 Mill. IE während mehrerer Wochen) geheilt werden können. Jedoch kommen auch hier Versager vor.

g) **Puerperale und Schwangerschaftsosteomalacie.** Zweifellos ist der Calciumverlust in den letzten Schwangerschaftsmonaten und während der Lactation sehr hoch. Ob dies die alleinige Ursache der Osteomalacie ist, ist jedoch noch nicht

entschieden. Wahrscheinlich sind zusätzliche, hormonelle Faktoren im Spiele, zum mindesten lassen die in früheren Jahren mit Ovariectomie erzielten Heilerfolge eine endogene Komponente vermuten. WERNLY (99) bezeichnet die Hormonwirkung der endokrinen Drüsen als wichtigsten, zusätzlichen Faktor für die Entstehung der Osteomalacie. (Dies gilt auch für die Osteomalacie im Klimakterium.) Die Hauptursache ist jedoch auch bei diesen Osteomalacieformen in einer relativen oder absoluten D-Hypovitaminose zu suchen. Dementsprechend ist auch hier die Vitamin D-Therapie erfolgreich.

3. Vitamin D-resistente Rachitis.

Das Vorkommen einer Vitamin D-resistenten Rachitis konnte erst nach Einführung der hochkonzentrierten Vitamin D-Präparate erfaßt werden. Bis 1949 sind nach McCUNE (117) ungefähr 30 Fälle beschrieben worden. Seither häufen sich die Fälle (118—122). PEDERSON und McCARROLL (123) fanden im SHRINERS-Spital für infirme Kinder in St. Louis in kurzer Zeit 25 Fälle. Häufig tritt das Leiden familiär, bei mehreren Geschwistern auf. In einer Familie [PEDERSENS (123)] waren Großvater, Mutter, 3 Tanten und 3 Vettern des Patienten von der Krankheit betroffen. Oft wird die Rachitis schon im Säuglingsalter festgestellt, die trotz Vitamin D-Therapie fortbesteht und im Erwachsenenalter in Osteomalacie übergeht oder gelegentlich mit Abschluß des Wachstums zum Stillstand kommt. Die Krankheit kann aber auch erst nach dem Säuglingsalter (129, 130), im frühen Schulalter (131) oder erst in der Pubertät (132, 133) oder noch später beginnen.

Die klinischen und röntgenologischen Symptome entsprechen denjenigen bei der gewöhnlichen Rachitis und Osteomalacie. Hochgradige Knochenverbiegungen, schwere O- und X-Beine usw. und vor allem ausgesprochener Kleinwuchs sind die Regel. Im Röntgenbild des späten Kindes- und Erwachsenenalters fallen neben den rachitischen Zeichen, der Osteomalacie und den häufig vorkommenden Milkmanfrakturen, kurze, plumpe Knochen auf, die oft der Chondrydystrophie [McCANCE (132)] und der MORQUIOSCHEN Krankheit ähnlich sehen.

Pathologisch-anatomisch liegt das Bild der Rachitis oder Osteomalacie vor, im Falle von FANCONI und GIRARDET (122) konnten am Knochen keine wesentlichen pathologischen Veränderungen festgestellt werden. ALBRIGHT u. a. (134) fanden eine Parathyreoideahyperplasie, LINDER und VADAS (133) ein kleines Nebenschilddrüsenadenom, dessen operative Entfernung die Osteomalacie jedoch nicht besserte.

Im Serum wird meistens eine erhöhte Phosphatase, ein normales oder höchstens leicht erniedrigtes Serumcalcium, selten eine stärkere Hypocalcämie [6,5 mg-% in einem Falle von JAMPOLIS (125), 7,7 mg-% im Falle ALBRIGHTS (134)], fast ausnahmslos jedoch eine ausgesprochene Hypophosphatämie gefunden.

Genaue Bilanz- und Stoffwechseluntersuchungen wurden von FREEMAN (118), ALBRIGHT (134), McCANCE (132), FANCONI und GIRARDET (122) durchgeführt. Die Ca- und P-Bilanz war negativ im Falle von McCANCE, schwach positiv (d. h. gleich wie bei gewöhnlicher florider Rachitis) in den Fällen FREEMANS und ALBRIGHTS. Eine tägliche Zufuhr von 5000 IE Vitamin D per os und von 20000 bis 30000 Vitamin D intravenös vermochte die Bilanz nicht zu bessern, während eine tägliche Zufuhr zwischen 100000 [FREEMAN (118)] und 1500000 IE Vitamin D (134) die Bilanz zu normalisieren vermochte. Das Stuhlcalcium betrug 82—106% der Ca-Zufuhr; der Urinphosphor 42—56% der Phosphorzufuhr, während bei gewöhnlicher Rachitis der Urinphosphor etwa 35% (ALBRIGHT)

ausmacht. Im Falle von LINDER und VADAS (133) war die P-Ausscheidung im Urin trotz eines sehr niedrigen Serum P von nur 1 mg-% um ein vielfaches über den Normalwert erhöht. Nach Applikation der oben erwähnten großen Vitamin D-Dosen sank das Stuhlcalcium auf 13% (MCCANCE), 22% (ALBRIGHT), 48% (FREEMAN), während sich die Phosphorausscheidung im Urin nicht wesentlich veränderte. Die Phosphatclearance betrug vor der Behandlung ein vielfaches derjenigen bei Normalkindern, ging jedoch nach adäquater Vitamin D-Therapie im Falle FANCONI erheblich zurück. Charakteristisch für die Vitamin D-resistente Rachitis ist ferner, daß pathologische Symptome von seiten des Intestinaltraktes fehlen; ebenso fehlen Zeichen einer renalen Acidose oder eines FANCONI-Syndroms, einzig im Falle FANCONI und in einem von uns beobachteten Falle wurde eine leichte Aminoacidurie gefunden (Eine vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren fand sich jedoch auch in einigen unserer Fälle mit gewöhnlicher Vitamin D-Mangelrachitis.) Die Pathogenese der Vitamin D-resistenten Rachitis ist noch keineswegs abgeklärt. Sicher liegt keine Verminderung der intestinalen Resorption von Vitamin D vor, denn im Falle von ELIOT und PARK (64) war der Vitamin D-Gehalt im Blut auf das Doppelte des Normalbereiches angestiegen, ohne daß klinische Zeichen der Heilung festgestellt wurden, und als diese auftraten — nach Applikation von täglich 350000 E Vitamin D betrug der Vitamin D-Spiegel im Serum das 40fache des Normalbereiches. ALBRIGHT, BUTLER und BLOOMBERG (134) nehmen eine „intrinsic Vitamin D-resistance“ an und BAKWIN glaubt, daß Vitamin D nach der Resorption zuerst in eine aktiv wirksame Substanz übergeführt werden müsse, bevor eine antirachitische Wirkung erwartet werden könne und daß bei der Vitamin D-resistenten Rachitis diese Umwandlung gestört sei. FANCONI und GIRARDET vermuten, daß eine Störung der Phosphatrückresorption im proximalen Abschnitt des Tubulusapparates vorliege, wie aus der Verminderung der Phosphatclearance nach Vitamin D-Therapie erhellt. Sie sprechen daher auch von Phosphatdiabetes.

Zur Heilung einer Vitamin D-resistenten Rachitis ist eine tägliche Zufuhr von sehr hohen Dosen Vitamin D erforderlich. Die Angaben der Autoren variieren von Fall zu Fall zwischen 100000 IE und 1,5 Mill. IE je Tag und können auch im Einzelfalle in verschiedenen Perioden variieren. GLANZMANN (67), KAJDI u. a. (135) empfehlen zusätzlich Citrattherapie. Bemerkenswerterweise ist die therapeutische Breite der hochdosierten Vitamin D-Therapie bei der Vitamin D-resistenten Rachitis eher gering, es kann leicht zu Überdosierungserscheinungen kommen, namentlich bei völliger Bettruhe (123, 135). Oft kann die Krankheit klinisch gebessert werden, ohne daß die Serumphosphatase zum Normalbereich ansteigt. Wird die Vitamin D-Zufuhr gesteigert bis zur Normalisierung der Serumphosphate, dann resultiert gelegentlich eine Hypercalcämie und Hypercalciurie. Verschiedene Autoren empfehlen daher mit der Therapie auszusetzen, sobald der Serumcalciumspiegel den Normalbereich übersteigt und der SULKOVITCH-Test stark positiv wird.

Nach Absetzen der Vitamin D-Therapie kann die Krankheit rezidivieren, so daß in manchen Fällen erneute und andauernde Vitamin D-Zufuhr erforderlich ist.

4. Aminosäurediabetes und Cystinspeicherkrankheit.

Rachitis ist ein recht häufiges Symptom des Aminosäurediabetes und der Cystinosis. FANCONI (136) hat daher auch in seiner ersten Publikation von glykcosurisch-hypophosphatämischer Rachitis gesprochen. McCUNE, MASON und CLARKE (137) haben in 34 von 40 bis 1943 beschriebenen Fällen Zeichen von Rachitis gefunden. Dementsprechend fand sich auch eine Osteomalacie in

den wenigen Fällen von FANCONI-Syndrom oder Aminosäurediabetes beim Erwachsenen [STOWERS und DENT (138)].

In neueren Arbeiten FANCONI's (139, 140), HOTTINGERS u. a. (141, 142) wird eine für den Aminosäurediabetes typische Osteodysplasie mit Osteoporose, pilzförmiger Auftreibung der Metaphysen und Honigscheibenepiphysen von der sekundär aufgepropften, mit Zunahme der renalen Insuffizienz sich verstärkenden Rachitis deutlich unterschieden. Histologisch fehlten z. B. Zeichen von Rachitis in dem von WASER (143) autoptisch untersuchten Fall, während LOOSER u. a. (144, 145) zusätzlich zur Osteodysplasie floride Rachitis fanden. Daß die Rachitis nicht die alleinige Ursache der Skeletstörung ist, zeigt auch das folgende Röntgenbild eines von uns in Beirut beobachteten Falles von Cystinspeicherkrankheit mit Aminosäurediabetes, wo der gesamte Knochen einschließlich Diaphyse eine plumpe Form zeigt ähnlich wie bei der HURLERSchen Krankheit. Die für Aminosäurediabetes spezifische Osteodysplasie wird von FANCONI (140) als direkte Folge der hereditären Eiweißstoffwechselstörung betrachtet.

Die sekundäre Rachitis und Osteomalacie kann auf folgende Weise entstehen: Beim Aminosäurediabetes ist nicht nur die tubuläre Rückresorption der Aminosäuren gestört, es kann auch diejenige der Glucose und der Phosphate herabgesetzt sein. Dadurch erklärt sich auch die gelegentlich nachweisbare Glykosurie und Hyperphosphaturie. Der renale P-Verlust führt zur Mobilisierung von Phosphor aus dem Knochen. Dementsprechend fanden FANCONI u. a. (140) eine negative P-Bilanz. Gleichzeitig wird auch Calcium aus dem Knochen mobilisiert und in vermehrtem Maße im Urin ausgeschieden. Deshalb kann es auch zur negativen Ca-Bilanz kommen [GITTLEMAN und PINKUS (146)]. Dieser Mechanismus führt zur Mineralverarmung des Knochens und zu Osteomalacie und Rachitis. Im Serum findet sich dementsprechend ein erniedrigter P-Spiegel, während der Ca-Spiegel infolge einer kompensatorischen Nebenschilddrüsenhyperfunktion meist im niedrigen Normalbereich liegt [ALBRIGHT (35)]. Eine histologische Erklärung für die mangelhafte tubuläre Phosphatrückresorption konnten STOWERS und DENT (138) erbringen. Diese Autoren wiesen mit Hilfe der Phosphatasefärbung nach GOMORI ein völliges Fehlen der Phosphatase in den proximalen Tubulusabschnitten nach. Zweifellos wird der Phosphatverlust durch die beim Aminosäurediabetes regelmäßig anzutreffende intermediäre Acidose noch erhöht. Hyperphosphatämische Serumwerte finden sich erst in den terminalen Stadien des Aminosäurediabetes, wenn Zeichen glomerulärer Insuffizienz auftreten. In diesem Stadium kann es dann zur Hypocalcämie kommen.

Die übrigen klinischen Symptome des Aminosäurediabetes und der Cystinose: Zwergwuchs, Thermolabilität, Intoxikationsbereitschaft, Appetitlosigkeit,



Abb. 6. Osteodysplasie bei Aminosäurediabetes mit florider Rachitis.

Erbrechen, Verstopfung und die dabei vorkommenden Serum- und Urinveränderungen: Normo- bis Hypoglykämie, erniedrigte Alkalireserve und Serumchloride, Vermehrung der organischen Säuren bei normalem oder erniedrigtem Aminosäurenspiegel im Blute, Polyurie, Glykosurie, enorme Vermehrung von organischen Säuren, Aminosäuren, Aminen und Ammoniak im Urin und der mehrheitlich, jedoch nicht konstant alkalische Urin-p_H sollen hier nicht weiter diskutiert werden.

Die rachitischen und osteomalacischen Symptome können anfänglich, wenn auch temporär, gebessert werden durch Vitamin D-Zufuhr, wobei allerdings meist höhere Dosen notwendig sind als bei gewöhnlicher Rachitis. Mit Fortschreiten der Krankheit nimmt die Wirksamkeit des Vitamin D zunehmend ab [FREUDENBERG (147)].

5. Renale Acidosis mit Rachitis oder Osteomalacie (LIGHTWOOD-ALBRIGHT-Syndrom).

Die klinischen Symptome der renalen Acidose im Säuglingsalter bestehen in hartnäckiger Anorexie, Erbrechen, Obstipation und mangelhafter Gewichtszunahme. Knochensymptome sind bisher beim Säugling nicht beobachtet worden und auch autoptisch fehlen Zeichen von Rachitis [HUTCHISON und McDONALD (148)]. Beim Erwachsenen kann sich das Leiden in Ermüdbarkeit, Schwäche, Erbrechen, Anorexie, Gewichtsverlust [FERRIS und ODELL (149)] äußern. Seltener stehen Symptome von seiten der Nieren [PAYNE (150), PINES (151)] oder Polydipsie und Polyurie [BAINES (152)] im Vordergrund des klinischen Bildes. Recht häufig jedoch verläuft das Leiden stumm bis zum Zeitpunkt, wo Zeichen von Rachitis oder Osteomalacie auftreten.

Fälle von Spätrachitis bei renaler Acidose wurden von ALBRIGHT und Mitarbeitern (153), PAYNES (154), BOYD und STEARNS (155), RULE und GROLLMAN (156) beschrieben. Von 17 bis 1951 in der Literatur mitgeteilten und von PINES und MUDGE (151) zusammengestellten Fällen wiesen 11 eine starke Kalkverarmung im Skelet und 10 Milkmanfrakturen auf. Bei 9 derselben deuteten auch spontane Knochenschmerzen auf das Vorliegen einer Osteomalacie hin. Fast in allen Fällen werden Zylinder, Eiweiß, Leukocyten und Erythrocyten im Urin gefunden. Der p_H des Urins liegt meist, jedoch nicht ausnahmslos, zwischen 6 und 8, die titrierbare Acidität ist vermindert; in der Mehrzahl der Fälle besteht eine Konzentrationsschwäche im Urin, die bis zur Isostenurie gehen kann. Der Phenol-sulphonphthaleintest ist erniedrigt, ebenso die Paraminohippuratclearance. Häufig wird Pyelitis, Pyelonephritis, manchmal Hydronephrose gefunden.

Bei der renalen Acidose liegt eine Störung der renalen Baseneinsparung vor. Alle Autoren sind sich einig, daß die im distalen Tubulusabschnitt statthabende Bicarbonatrückresorption darnieder liegt, während Unfähigkeit zur Ammoniakbildung nicht konstant gefunden wird. In den Fällen von PINES und MUDGE bestand sogar eine submaximale Ammoniakausscheidung, während in den Fällen von ALBRIGHT (35) die Ammoniakausscheidung vermindert war. Um nun die im Urin zur Ausscheidung gelangenden Säureäquivalente abzusättigen, werden einerseits Phosphate [FANCONI (157)], andererseits vermehrt Basen wie Calcium, Kalium und Natrium in den Urin dirigiert. Die erhöhte Bicarbonatausscheidung führt zur Senkung der Alkalireserve, die ihrerseits auf bisher nicht völlig erklärte Weise eine Hyperchlorämie nach sich zieht [PRITS u. a. (158)]. Dies zusammen mit dem Basenverlust führt zur Chloracidose. In den bisher beschriebenen Fällen schwankte die Alkalireserve zwischen 11 und 20 Milliäquivalenten (MAE), das Serumchlor zwischen 107 und 126 MAE; die Serumphosphorwerte lagen zwischen 1,3 und 3,4 mg-%, nur selten [HADORN (159)] mehr, das Serumcalcium zwischen 7,6 und 11 mg-%.

Die vermehrte Kaliumausscheidung kann zu periodischen, hypokaliämischen Lähmungen [HADORN (159), ALBRIGHT (35)] führen; die Hypercalciurie einerseits zur Nephrocalcinosis [LIGHTWOOD (160)] und Nephrolithiasis, andererseits zur negativen Calciumbilanz, zur Hypocalcämie, wodurch der gleiche zur Rachitis, bzw. Osteomalacie führende Mechanismus ausgelöst wird wie bei der gewöhnlichen Rachitis/Osteomalacie, d. h. infolge der Hypocalcämie werden die Nebenschilddrüsen stimuliert, was zu erhöhter Phosphaturie und Hypophosphatämie und zur Mobilisation von Phosphor und auch Calcium aus dem Knochen führt. In einigen Fällen wurde dementsprechend auch eine Parathyreoideahyperplasie gefunden (161, 162).

Bei vereinzelten autoptischen Untersuchungen wurden degenerative Veränderungen (vacuolige Degeneration) in den Tubuli contorti, ferner Verkalkungen in den Sammelröhrchen, Pyramiden und im Nierenbecken gefunden, während die Glomerula relativ intakt waren.

Die Ätiologie der renalen Rachitis ist unklar. Manche Autoren nehmen einen kongenitalen Funktionsdefekt des Tubulusapparates an, andere vermuten die Ursachen in einer chronischen Infektion (Pyelonephritis). GRENSPAN (162) vermutet, daß Sulfonamide durch Blockierung der renalen Anhydrase das Leiden auslösen können. FERRIS und ODELL (149) fanden in der Mehrzahl der Fälle mit Ureterosigmoidostomie Zeichen renaler Acidose und führen dieselbe auf rectale Chlorresorption zurück, während LAPIDES (219) auch hier Symptome tubulärer Schädigung fand. Durch Alkalizufuhr (mehrere Gramm Citrat, Bicarbonat je Tag) kann die Hypercalciurie und Hyperphosphaturie wesentlich, die Kaliurie in erheblichem Ausmaße korrigiert werden; die Alkalireserve im Blut geht zur Norm zurück, die Serumchloride normalisieren sich, während der Kalium-, Calcium- und Phosphatspiegel nicht wesentlich beeinflußt wird. Die Phosphor- und Calciumbilanz kann etwas gebessert werden, jedoch genügt dies nicht, um den vorausgegangenen Mineralverlust zu ersetzen. Dazu ist die Steigerung der intestinalen Calciumresorption durch Zufuhr von Vitamin D notwendig. Wenn durch zusätzliche Vitamin D-Therapie die Osteomalacie bzw. Rachitis geheilt worden ist, genügt nach ALBRIGHT (35) die Alkalitherapie allein zur Aufrechterhaltung der normalen Mineralbilanz.

6. Idiopathische Hypercalciurie.

Die idiopathische Hypercalciurie unbekannter Genese, häufig kombiniert mit Pyelonephritis und Nephrolithiasis, führt selten zu schwerer Osteomalacie, jedoch verfügt ALBRIGHT (35) über einen ausgeprägten Fall von Osteomalacie. Kombinierte Calcium- und Vitamin D-Therapie vermag die Osteomalacie zu bessern, jedoch ist Vorsicht am Platze wegen der Gefahr der Steinbildung.

7. Renale Osteodystrophie bei glomerulärer Insuffizienz.

Bei glomerulärer Insuffizienz mit Hyperphosphatämie und Hypocalcämie kann es zu einer Skeletstörung kommen, die früher irrthümlicherweise als renale Rachitis bzw. Osteomalacie bezeichnet wurde. Eingehende Untersuchungen von ALBRIGHT, DRAKE und SULKOWITZ (164) haben jedoch klar gezeigt, daß es sich hier um eine Ostitis fibrosa generalisata infolge sekundärer, durch die Hyperphosphatämie verursachte Parathyreoideahyperfunktion handelt. Nach MACH, RUTISHAUSER (165), BERNER (166) bestehen jedoch häufig neben den fibroosteoclastischen Veränderungen auch mehr oder weniger ausgedehnte Osteoidsäume, so daß man eine Kombination von renaler Osteodystrophie mit Osteomalacie annehmen muß. BERNER führt das Auftreten osteomalacischer

Symptome auf das Bestehen eines erhöhten Vitamin D-Bedarfes bei gestörtem Mineralhaushalt zurück. Nach WARKANY (167) ist die Vitamin D-Therapie in diesen Fällen wertlos, während ALBRIGHT Vitamin D zusammen mit Calcium- und Alkalitherapie bei jenen Fällen für indiziert erachtet, wo sich das Leiden durch eine hypocalcämische Tetanie kompliziert.

C. Tetanie.

Zeichen latenter oder manifester Tetanie oder Spasmophilie kommen bei zahlreichen pathologischen Zuständen von Übererregbarkeit des neuralen Apparates vor. Es handelt sich dabei nicht nur um eine Übererregbarkeit der peripheren neuro-muskulären Synapse, sondern wie HADORN (168) zeigen konnte, um eine Übererregbarkeit von gewissen Partien des Zentralnervensystems (Zwischenhirn, Mittelhirn, Rückenmark) und des ganzen peripheren Nerven.

Jede Osteomalacie und jede Rachitis kann sich mit spasmophilen Symptomen komplizieren, wenn das Serumcalcium oder vor allem dessen ionisierte Fraktion sinkt, oder wenn die Rachitis bzw. Osteomalacie ein Individuum mit vorbestehender tetanigener Krampfbereitschaft befällt. In diesem Kapitel werden wir uns auf die Besprechung der Tetanie bei Vitamin D-Mangelzuständen beschränken.

Das Serumcalcium besteht aus 3 Fraktionen: An Eiweiß gebundenes kolloidales Calcium, nicht ultrafiltrabel, etwa 5 mg-%, nicht-ionisiertes Calciumkomplexsalz, 0,5—2 mg-% [MCLEAN (169), HARNAPP (170)] und endlich ionisiertes Calcium etwa 4 mg-%; die beiden letzten Fraktionen sind ultrafiltrabel. Die neurale Erregbarkeit wird unter anderem bestimmt durch den Gehalt des Serums an ionisiertem Calcium. Sinkt das ionisierte Calcium unter 2,5 mg-% dann treten nach MCLEAN tetanische Symptome auf. Der ionisierte Anteil des Calciums reguliert sich nach folgenden Formeln [FANCONI (157)]:

$$\begin{aligned} \text{I.} & \quad K_1 = \frac{(\text{Ca}^{++}) (\text{Protein}^{-})}{\text{Ca-Proteinat}} \\ \text{II.} & \quad K_2 = \frac{(\text{Ca}^{++}) (\text{HPO}_4^{-}) (\text{HCO}_3^{-})}{\text{H}^+} \\ \text{III.} & \quad \text{Neuromuskuläre Erregbarkeit } K_3 = \frac{(\text{Na}^+) + (\text{K}^+)}{(\text{Ca}^{++}) + (\text{Mg}^+) + (\text{H}^+)} \end{aligned}$$

Phosphat- und Bicarbonatzufuhr kann eine Tetanie auslösen; Alkalose vermindert, Acidose erhöht die Ionisation des Calciums. Selbst bei einer Acidose (z. B. FANCONI-Syndrom, Lipoidnephrose) kann es jedoch zur Tetanie kommen, wenn das Serumcalcium und damit auch dessen ionisierte Fraktion genügend erniedrigt ist.

Eine allgemein anerkannte Methode (Froschherzmethode) zur Bestimmung der ionisierten Fraktion des Serumcalciums besteht noch nicht. Das MCLEAN-HASTINGS (169)-Nomogramm gibt bei einer konstanten Wasserstoffionenkonzentration von 7,35 einen gewissen Anhaltspunkt für die Größe der ionisierten Calciumfraktion; jedoch waren wir oft überrascht, Tetanien zu finden in Fällen, wo die nach MCLEAN und HASTINGS bestimmten Werte der Calciumionen bedeutend höher waren als 2,5 mg-% [FANCONI (171)]. Nach dem heutigen Stand der Forschung sind wir daher noch von der Bestimmung des Gesamtcalciums abhängig. Bei exzessiver Hypocalcämie kann es zur Tetanie kommen, jedoch schwankt die Höhe der kritischen Schwelle von Individuum zu Individuum. Wir haben schwere Rachitiden beobachtet mit einem Serumcalcium von 7 mg-% ohne

spasmophile Symptome, und andererseits gelegentlich bei Normocalcämie latente und ausnahmsweise auch manifeste Spasmophilie gefunden. Im allgemeinen ist jedoch das Serumcalcium bei der Rachitis mit Tetanie niedriger als bei gewöhnlicher Rachitis.

Tabelle 9. *Serumcalcium- und Phosphorwerte bei Rachitis und Spasmophilie.*
(Durchschnittswerte in mg-%.)

	Serum- calcium	Anorganische Serum- phosphate	Grenzwerte der Serum- phosphate
<i>Röntgenologische Zeichen florider Rachitis:</i>			
Rachitis ohne Spasmophilie	8,92	2,42	2,1—5,9
Rachitis mit manifester Spasmophilie	6,58	4,34	
<i>Röntgenologische Zeichen heilender Rachitis:</i>			
Rachitis ohne Spasmophilie	9,75	3,97	3,3—7,5
Rachitis mit manifester Spasmophilie	6,22	4,52	

Freilich besteht bei der Spasmophilie, wie Tabelle 9 zeigt, auch ein höherer Phosphatspiegel als bei der unkomplizierten Rachitis, was von manchen Autoren als bedeutungsvoll für das Zustandekommen der Spasmophilie betrachtet wird. Neuerdings wird jedoch mehr und mehr der Hauptakzent auf den niedrigen Calciumspiegel verlegt. Wie kommt es zur Hypocalcämie? Hyporesorption, Hyperexkretion, reaktive Hypocalcämie infolge Hyperphosphatämie, Hypocalcämie infolge von Infekten (s. Tabelle 6) mögen von Bedeutung sein. Immer wieder wurde beobachtet, daß die Vitamin D-Mangelspasmophilie hauptsächlich in den Monaten Januar—April auftritt. Die Saisonbedingtheit wird darauf zurückgeführt, daß in diesen Monaten infolge vermehrter Ultraviolettzufuhr die Rachitis in Heilung übergeht [ROMINGER u. a. (172)]. Im Frühstadium der heilenden Rachitis kommt es zum Anstieg der anorganischen Serumphosphate und zur Mineraleinlagerung in den Knochen. Calcium wird dabei aus dem Serum zum Knochen transportiert, was ein temporäres Absinken des Serumcalciums zur Folge haben kann [JEANS (1), YOUMANS (145) u. a.]. Befinden sich die Nebenschilddrüsen in einem guten Funktionszustand, dann kann die Tendenz zur Hypocalcämie in diesem frühen Heilungsstadium überwunden werden; versagt die hormonelle Gegenregulation, so kommt es zur Hypocalcämie und Tetanie. Fernerhin wurde schon erwähnt, daß konkommittierende Infekte eine calciumsenkende Wirkung haben. In der Tat konnten wir bei 88% von 126 Fällen, die mit spasmophilen Symptomen ins Kinderspital Zürich eingewiesen wurden, einen Infekt feststellen (infektiöse Dyspepsie, Infekte der oberen Atemwege, Pertussis, usw.). Die Bedeutung des Infektes für die Auslösung der Tetanie beim Rachitiker ist nicht zu unterschätzen und gibt uns auch eine Erklärung dafür, daß nicht selten Spasmophilien bei florider Rachitis in fortschreitender Heilung, also in einer Phase, wo die initiale Hypocalcämie nicht mehr von kausaler Bedeutung sein kann, beobachtet werden [VOLLENWEIDER (174), ZELLWEGER und GIRARDET (175)]. NITSCHKE lehnt die frühere Annahme, daß das Auftreten der Spasmophilie an die Heilungsphase der Rachitis gebunden sei, ab. Die Tatsache, daß rachitogene Spasmophilien bei einem annähernd normalen Calciumspiegel auftreten, daß andererseits bei tiefem Serumcalcium gelegentlich spasmophile Symptome fehlen, deutet ferner darauf hin, daß noch andere, außerhalb der Calciumstoffwechselstörung liegende, möglicherweise konstitutionelle Faktoren mitbestimmend für das Auftreten einer Spasmophilie sein können. So wurde in mehr als einem Drittel unserer Fälle mit rachitogener Spasmophilie eine familiäre Belastung mit Psychopathien, Geisteskrankheiten, Oligophrenie und Epilepsie

gefunden, während bei unkomplizierter Rachitis nur 13% der Fälle eine ähnliche familiäre Belastung aufwiesen. Nachuntersuchungen bei Kindern, die im Säuglingsalter eine rachitogene Spasmophilie durchgemacht hatten, ergaben in $\frac{2}{3}$ der Fälle das Vorliegen von Psychopathie, Oligophrenie oder Neurasthenie, in einigen Fällen traten andere Krampfleiden, unter anderen Epilepsie, Fieberkrämpfe, zentralnervöse Tetanie auf. Ähnliche katamnestiche Befunde wurden von BIRK (176) erhoben.

Bei der latenten Spasmophilie bestehen Zeichen mechanischer Übererregbarkeit der Nerven: positives Facialis-, Peronaeus-, Radialis-, Ulnarisphänomen. Bei Anämisierung des Armes für 3 min entsteht ein tonischer Krampf (Geburtshelferstellung) in der Hand (Trousseau-Reflex). Ein empfindlicher, aber nicht ganz so spezifischer Test ist das O'DONOVANSche Zeichen, wobei im Anschluß an eine 4 min dauernde Anämisierung während 75 sec hyperventiliert wird; dabei stellt sich ebenfalls eine Geburtshelferstellung ein. Wichtig ist die Prüfung der galvanischen Erregbarkeit der peripheren Nerven (Medianus). Minimale Normalwerte sind: Kathodenschließungszuckung (KSZ) 1,5 mA, Anodenschließungszuckung (ASZ) 2,5 mA, Anodenöffnungszuckung (AOZ) 3,5 mA, Kathodenöffnungszuckung (KOZ) über 5 mA. Bei der Spasmophilie sind die Werte niedriger. Die KOZ erfolgt unter 5 mA (ERBSches Zeichen); die AOZ ist niedriger als die ASZ. Diese sog. Umkehr der Anodenzuckungen ist jedoch nicht pathognomonisch für Spasmophilie. Im EKG kann je nach dem Grade der Hypocalcämie eine mehr oder weniger ausgesprochene Verlängerung der Q-T-Strecke festgestellt werden. Gelegentlich bestehen leichte Ödeme. Das Serumcalcium schwankte in 25 Fällen von latenter Spasmophilie zwischen 4,6 und 11,2 mg-% mit einem Durchschnittswert von 8,2 mg-%, die anorganischen Serumphosphate zwischen 1,5 und 5,9 mg-% (Durchschnittswert 3,3 mg-%), die alkalische Phosphatase war in jenen Fällen, wo die latente Spasmophilie während der floriden Rachitis festgestellt worden war, erhöht; in Fällen wo die Symptome latenter Tetanie zu einem Zeitpunkt festgestellt worden waren, wo röntgenologisch bereits Zeichen heilender Rachitis bestanden, war sie normal.

Die Symptome der latenten Tetanie müssen gesucht werden, diejenigen der manifesten Tetanie: Carpopedalspasmus, Laryngospasmus, generalisierte tonisch-klonische Konvulsionen, drängen sich auf. Bei 40 Fällen von manifester Tetanie schwankte das Serumcalcium zwischen 3,9 und 9,7 mg-% (Durchschnittswert 6,4 mg-%), die anorganischen Serumphosphate zwischen 2,1 und 7,5 mg-% (Durchschnittswert 4,4 mg-%).

Die Therapie bei manifester Vitamin D-Mangeltetanie besteht in sofortiger Applikation eines antikonvulsiven Mittels, am besten Chloralhydrat oder Luminal. Bei latenter und manifester Tetanie wird hierauf ein Vitamin D-Stoß von 600000 IE appliziert, ferner wird manchmal während einiger Tage (d. h. bis mit Sicherheit die Normalisierung des Serumchemismus erwartet werden darf) Calcium gegeben, z. B. 6×5 —10 cm³ einer 10%igen Calciumchloridlösung). Manche Autoren glauben, daß die frühzeitige Applikation von Vitamin D eine transitorische Senkung des Serumcalciums und damit Verschlimmerung der Tetanie verursachen könnte. Übereinstimmend mit HARNAPP (170) sind wir bisher dieser Gefahr noch nicht begegnet.

D. Vitamin D-Intoxikation; Hypervitaminosis D.

Intoxikationserscheinungen verursacht durch bestrahltes Ergosterin wurden schon in der Frühzeit der Vitamin D-Therapie (um 1930) sowohl beim Menschen (177—179) als auch beim Tier (180) beobachtet. Man glaubte damals, daß bei

der Bestrahlung des Ergosterins entstehende toxische Nebenprodukte für die Intoxikationserscheinungen verantwortlich seien. Schwere, ja sogar tödlich verlaufende Hypervitaminosen konnten jedoch auch beobachtet werden, nachdem es gelang, gereinigte Vitamin D-Präparate herzustellen und namentlich seit der Anwendung hochkonzentrierter Vitamin D-Präparate bei Lupus vulgaris und anderen Tuberkulosen, bei chronischen Arthritiden, bei aseptischen Knochennekrosen und zur Rachitistherapie und -prophylaxe.

Bei welcher Dosierung treten toxische Symptome auf? REED, STRUCK und STECK (181), die sich schon seit Jahren experimentell und klinisch mit der Hypervitaminose beschäftigten, betrachten eine tägliche Zufuhr von 20000 IE je Kilogramm Körpergewicht als untere Grenze der toxischen Dosis. Spätere Autoren fanden jedoch, daß schon bedeutend niedrigere Dosen genügen, um bei manchen Menschen eine Hypervitaminose zu erzeugen, z. B. 375—1500 IE je Kilogramm während weniger Wochen (182—183), während von anderen Menschen vielfach höhere Dosen über Jahre hinaus ohne die geringste toxische Schädigung vertragen werden. HARNAPP (170) betrachtet z. B. die CHARPYSche Dosierung des Vitamin D bei Hauttuberkulose als über der toxischen Grenze liegend, trotzdem sie von vielen Patienten anstandslos ertragen wird. TOBLER (184) konnte andererseits bei jungen Säuglingen schon nach einem einmaligen Vitamin D-Stoß von 600000 IE nephrocalcinotische Veränderungen feststellen. Die toxische Schwelle schwankt also hinsichtlich der Höhe der Einzeldosis als auch der Zeitdauer der Medikation ganz erheblich. Gleichzeitige Verabfolgung von Calcium (185), Schilddrüsenhypofunktion (186), Hypoparathyreoidismus (185), Hypovitaminosis A und B₁ (187) und Nierenerkrankungen (188) setzen die Toleranz für Vitamin D herab.

Die ersten Symptome, die schon wenige Wochen, aber auch erst Jahre nach Beginn der hochdosierten Vitamin D-Therapie auftreten können, sind hartnäckige Anorexie, Nausea, eventuell Erbrechen, Müdigkeit, Blässe; ferner Gewichtsverlust, Kachexie, subfebrile Temperaturen, manchmal Durchfälle oder hartnäckige Obstipation, Schmerzen im Epigastrium und vor allem heftige Schmerzen und Spannungsgefühl in der Occipital- und Nackenregion (181); aber auch generalisierte Schmerzen und Parästhesien kommen vor, ja sogar polyneuritis-ähnliche (189, 190) und zentralnervöse Symptome wie Koma, Meningismus, Konvulsionen (191, 192), Apoplexien und spastische Paresen.

Häufig besteht Polydipsie und Polyurie, namentlich bei Kindern; bei Erwachsenen wird gelegentlich Oligurie gefunden. Der Blutdruck ist oft erhöht. Oft, jedoch nicht immer, wird eine Hypercalcämie gefunden. Nach ANNING (182) u. a. sollen die toxischen Symptome parallel dem Anstieg der ultrafiltrierbaren Fraktion des Serumcalciums gehen. Entsprechend der Hypercalcämie bestehen EKG-Veränderungen: Verkürzung der Q-T-Strecke, abnorme T-Wellen usw. (193—195). Die Serumphosphate und die alkalische Serumphosphatase sind normal oder erniedrigt; die Serumeiweiße normal oder erhöht.

Bestehen Zeichen von Niereninsuffizienz, dann findet man Rest-N- und Harnstoffserumkonzentrationserhöhung, Verminderung der Ureaclearance und der PSP-Ausscheidung. Polyurie und Konzentrationsschwäche deuten auf eine Störung der tubulären Rückresorption hin. Im Urin werden gelegentlich Eiweiß, Zylinder, Leuko- und Erythrocyten, ferner vermehrte Phosphat- und Calciumausscheidung (SULKOWITZ-Test stark positiv) gefunden. Eine histaminrefraktäre Achylie wurde von DEBRE (192) festgestellt.

Häufig besteht eine Anämie mit neutrophiler Leukocytose und Linksverschiebung. Die Blutsenkungsreaktion ist gelegentlich erhöht. Am Knochen

kommen im Anfangsstadium intensive Verkalkungsprozesse vor, später ausgesprochene Osteoporose mit einer verbreiterten provisorischen Verkalkungszone bei Jugendlichen. Andererseits kommt es zur Kalkablagerung in den Weichteilen, namentlich an Orten, wo ein intensives Säuregefälle besteht, d. h. in den Nieren, Lungen und im Magen; Verkalkungen kommen aber auch in den Blutgefäßen, Muskeln, Gelenkskapseln (196—198) und nur mit Spaltlampenmikroskopie sichtbar in der Conjunctiva und Cornea (192, 199—201) vor.

Wird die Vitamin D-Intoxikation früh genug erkannt, dann ist eine restitutio ad integrum möglich. In leichten Fällen verschwinden die toxischen Symptome kurze Zeit nach Absetzen der Vitamin D-Therapie; in schweren Fällen können die Störungen, namentlich die Arteriosklerose und die interstitielle Calcinose irreversibel sein. Kürzlich hat RUZICZKA (231) über 23 Fälle von D-Hypervitaminose berichtet. Infolge eines Dosierungsfehlers erhielten schwächliche Kinder in einigen österreichischen Landgemeinden exzessive Mengen von 20 bis 95 mg Vitamin D₂ je Tag. Bei jüngeren Kindern traten die Intoxikationserscheinungen schon 3—9 Tage, bei älteren Kindern 2—3 Wochen nach Beginn der Verabreichung auf. 3 Kinder starben im Alter von 6, 21 und 51 Monaten 2—6 Wochen nach Einsetzen der Vitamin D-Behandlung unter Krämpfen.

Bisher sind etwa 15 Fälle von letal verlaufender D-Hypervitaminose beschrieben worden (182, 192, 202—204). Summarisch zusammengefaßt ergaben die autoptischen Untersuchungen folgende Befunde: Mehr oder weniger ausgedehnte Arteriosklerose, Calcinosi interstitialis, Verkalkungen in den Lungen, Magenwand, Nieren, speziell in den Tubuli, wo auch nephrotische Veränderungen gefunden werden. Ferner wurden Degenerationsherde im Herzmuskel und Osteoporose beobachtet.

Hinsichtlich Pathogenese stehen sich 2 Meinungen gegenüber. Manche Autoren vermuten, daß die großen Vitamin D-Dosen als gewebsektisierende Gifte wirken, wobei es sekundär zur Calcinosis kommt; andere glauben, daß die Hypervitaminose aus der erhöhten, intestinalen Calciumresorption und vor allem aus den vermehrten, renalen Phosphat- und Calciumverlusten resultieren [WAGNER (204), FANCONI und DE CHASTONAY (186)].

Die Behandlung besteht in erster Linie in Sistierung der Vitamin D-Zufuhr. Von der Annahme ausgehend, daß bei der D-Hypervitaminose eine acidotische Stoffwechsellage bestehe, werden Natriumbicarbonat oder intravenöse Infusionen von Citratlösung (205) empfohlen. JAMAR u. a. (206) säuern zur Verhütung von Steinbildung den Urin mit Ammoniumchlorid an. Andere geben physiologische Kochsalzlösung, da Natrium als Calciumantagonist wirkt, oder empfehlen Vitamin A und B₁.

Bei jeder langdauernden Therapie mit hohen Vitamindosen soll der Blutharnstoff, das Serumcalcium, der Urin einschließlich Calciumausscheidung (SULKOWITZ-Test) laufend kontrolliert werden. Von anderer Seite wird empfohlen, die sehr früh in Erscheinung tretenden Kalkniederschläge in der Cornea durch wiederholte Spaltlampenuntersuchung zu überwachen. Sobald einschlägige Veränderungen beobachtet werden, soll mit der Therapie vorübergehend oder ganz ausgesetzt werden.

E. Unspezifische Vitamin D-Therapie.

Vitamin D und Tuberkulose. Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der hochdosierten Vitamin D-Therapie bei *Lupus vulgaris*, die 1941 von CHARPY (209) wiederentdeckt wurde, nachdem schon in früheren Jahrhunderten (DARBEY 1766 in England, EMERY 1849 in Paris) Lebertran zur Behandlung von Tuber-

kulose verwendet wurde. Die CHARPY-Behandlung besteht in 1,2 Mill. Vitamin D je Woche während der ersten 4 Wochen und 600000 IE in den folgenden Wochen. Diese Therapie kann bis zu einem Jahr oder länger fortgesetzt werden. Vielen Berichten über begeisternde Heilerfolge stehen kühlere Beurteilungen gegenüber, die wohl die Einfachheit dieser Behandlungsmethode anerkennen, nicht aber bessere Heilerfolge als mit früher angewandten Behandlungsmethoden sehen (210). Histologische Untersuchungen (210, 211) ergaben, daß die tuberkulösen Veränderungen trotz klinischer Heilung fortbestehen und daß das Auftreten von Rezidiven begünstigt wird. Überdies kommen doch nicht selten Überdosierungsschäden vor (s. S. 734). Obwohl die hochdosierte Vitamin D-Therapie heute vielerorts angewendet wird, kann zur Zeit noch kein abschließendes Werturteil über dieselbe gegeben werden.

Günstig beeinflusst von der Vitamin D-Therapie wird die Tuberculosis cutis verrucosa [MIESCHER (210)] und das Scrofuloderm, während das Erythema induratum Bazin, das Erythema nodosum und die Tuberkulide auf Vitamin D nicht oder nur wenig reagieren [LOMHOLT (212), ZELLER u. a. (213)].

Tuberkulöse Drüenschwellungen gehen unter Vitamin D-Therapie zurück und werden somit für eine eventuelle chirurgische Intervention zugänglicher [GAUVAIN (214)]. Nach RIEHL (215) eignet sich die colliquative Halsdrüsentuberkulose sehr für die Vitamin D-Therapie. Die Wirkung des Vitamin D auf die Knochen- und Gelenktuberkulose (namentlich kleine Gelenke) sowie die Tuberkulose der serösen Höhlen soll gut sein [RIEHL (215), MACRAE (216)]. RAAB erzielte gute Resultate mit lokaler Applikation von wöchentlich 1,1 Mill. IE bei einem tuberkulösen Empyem. Abschließendes kann aber auch hierüber noch nicht gesagt werden (214). Sehr zweifelhaft ist die Wirkung der Vitamin D-Therapie bei der Lungentuberkulose; während einige Autoren (s. 217) eine Besserung von tuberkulösen Lungenherden und Miliartuberkulose sahen, beobachteten zahlreiche Autoren, daß es während der Vitamin D-Behandlung zu exsudativen Schüben, zur Reaktivierung und Verschlimmerung von Lungenherden und sogar zum Auftreten von Kavernen kam [MARX (217), LENGGENHAGER (218)].

Über Vitamin D-Erfolge bei der Nieren- und Blasentuberkulose haben GOUVERNEUR und GIRARD (219) (zit. 220) berichtet, während SECRETAN (188) in der Hälfte seiner Fälle nach kurzer Zeit, in einigen Fällen schon nach 1,8—3,6 Mill. IE Intoxikationserscheinungen, vor allem Rest-N-Erhöhungen feststellen konnte. Nach den Beobachtungen von DAENZER (220) reagieren akut verlaufende Blasen- und Nierentuberkulosen besser auf Streptomycin und andere antituberkulöse Antibiotica, während bei chronischen Fällen ohne makroskopische Zeichen anatomischen Zerfalls ein Versuch mit Vitamin D gewagt werden kann.

Der Wirkungsmechanismus der hochdosierten Vitamin D-Therapie bei der Tuberkulose ist noch keineswegs abgeklärt. Die im Anschluß an Versuche von RAAB postulierte bactericide Wirkung des Vitamin D auf den Tuberkelbacillus wurde durch spätere Untersuchungen von WETHERBY-MEIN (zit. 221) widerlegt. Für die Heilerfolge bei Lupus vulgaris hat CHARPY die Hypothese aufgestellt, daß Vitamin D durch Befreiung von Phosphationen einen Fermentmechanismus aktiviere, durch welchen die Tuberkelbacillen aufgelöst würden. Möglicherweise ist auch eine durch die hohen Vitamin D-Gaben verursachte Funktionssteigerung der Nebennieren von Bedeutung (91a.)

Vitamin D und Psoriasis. Hohe Vitamindosen (ungefähr in der Größenordnung der CHARPY-Therapie) wurden auch in die Therapie der Psoriasis eingeführt. Die Therapie muß manchmal über Monate hinaus fortgesetzt werden. In etwa 10 [CLARKE (222)] bis 60% [BENZINGER (223)] der Fälle konnte eine Dauerheilung erzielt werden.

Vitamin D und chronische Polyarthritis. Tagesdosen von 100 000—300 000 IE und mehr über lange Zeit wurden zur Behandlung der chronischen Polyarthritis empfohlen. Vereinzelt Berichten über gute Resultate (224) stehen zahlreiche Berichte über geringe bis mäßige Erfolge [TRAEGER (225) und SLOCUMB (226)] und Überdosierungsschäden gegenüber [COVEY (227), KAUFMAN (228), ANNING (182)], ja, manche Autoren, unter anderem auch die amerikanische Rheumakommission warnen vor der hochdosierten Vitamin D-Therapie bei chronischer Polyarthritis.

III. Vitamin E.

Chemie. Vitamin E wurde im Jahre 1925 als ein für die Fortpflanzung der Ratte notwendiger Stoff entdeckt. In der Pflanzenwelt kommen 4 Vitamin E-aktive Verbindungen vor. Drei derselben, das α -, β - und γ -Tokopherol sind wohlbekannt; die vierte, das δ -Tokopherol, wurde kürzlich von STERN (1) identifiziert. Die chemische Struktur der Tokopherole wurde von FERNHOLZ (2) aufgedeckt und seine Synthese von KARRER u. a. (3) vollzogen. Alle diese Tokopherole zeigen gleiche Eigenschaften. Sie sind fettlöslich, hitzestabil und verlieren ihre Aktivität in Gegenwart von Oxydantien und Ultraviolettlicht. Sie haben ein charakteristisches Absorptionsspektrum und sind imstande, Ester zu bilden. Unter denselben haben die Tokopherylphosphate eine gewisse Bedeutung erreicht, da sie wasserlöslich sind und im allgemeinen den anderen Vitaminphosphaten gleichen.

Die 4 Tokopherole unterscheiden sich in ihrer biologischen Wirkung. Wird die sterilitätverhütende Fähigkeit bei Ratten als Maßstab gewählt, dann entspricht die Wirkung des α -Tokopherols 100, diejenige des β -Tokopherols 40, des γ -Tokopherols 4 und diejenige des δ -Tokopherols 1. Umgekehrt verhalten sie sich hinsichtlich ihrer antioxydativen Wirkung. Wird dieselbe für α -Tokopherol wiederum als 100 eingesetzt, so ist der antioxydative Effekt von β -Tokopherol 130, von γ -Tokopherol 180 und von δ -Tokopherol 270 [STERN (1)].

Zur Bestimmung des Tokopherolgehaltes wurde eine chemische Methode entwickelt, jedoch gilt der Rattenversuch immer noch als Standardverfahren. Eine internationale Einheit entspricht der Aktivität von 1,0 mg synthetischem α -Tokopherolacetat in Olivenöl. Dies ist die Menge, die durchschnittlich benötigt wird, um bei E-frei ernährten trächtigen Ratten die Resorption der Embryonen zu verhüten.

Vitamin E-Quellen und Bedarf. In der Natur kommt Vitamin E in der Regel als ein Gemisch der verschiedenen freien Tokopherole vor; Pflanzen, besonders Pflanzenöle und Blattgemüse, enthalten große Mengen Vitamin E [s. EMMERIE und ENGEL (4)]. Die reichste Vitamin E-Quelle ist Weizenkeimöl. 100 g Frauenmilch enthalten etwa 0,24 mg Tokopherol. Durch Pasteurisierung geht kein Vitamin E verloren. Die im Handel befindlichen Vitamin E-Präparate sind synthetisch hergestellt.

Über den Vitamin E-Bedarf des Menschen ist praktisch nichts bekannt. Infolge der weiten Verbreitung des Tokopherols ist eine Vitamin E-Mangelernährung beim Menschen so gut wie unbekannt. Mit der hierzulande üblichen durchschnittlichen Nahrung wird je Tag ungefähr 25—30 mg Tokopherol zugeführt.

Physiologie. Übersichtsarbeiten über Vitamin E stammen von JÜRGENS (5), HICKMAN und HARRIS (6), AMES u. a. (7) und MARKEES (8). Die E-Vitamine und ihre Ester werden im Darmkanal ohne Schwierigkeit resorbiert und finden sich in den verschiedensten Organen, so im Herzmuskel, in der Leber, in den Lungen, in der Milz und am ausgiebigsten im Körperfett [QUAIFE und DJU (9)].

Fehlen von Galle im Darmtrakt vermindert die Resorption von Tokopherol. Tokopherole werden im Stuhl, aber nicht mit dem Urin ausgeschieden [HINES, MATTILI (10)].

Der Tokopherolspiegel im Plasma Erwachsener beträgt ungefähr 1 mg-% und ist höher während der Schwangerschaft [STRAUMFJORD und QUALFE (11)]; das neugeborene Kind ist schlecht mit Vitamin E ausgestattet, jedoch steigt der Plasmaspiegel, wenn Brustmilch gefüttert wird [WRIGHT u. a. (12)]. Bei Spruepatienten fanden DARBY u. a. (13) einen niedrigen Tokopherolgehalt im Plasma.

Die wichtigste physiologisch-chemische Eigenschaft der E-Vitamine ist ihre antioxydative Wirkung. Die Tokopherole schützen leicht oxydable Substanzen wie z. B. das Vitamin A und die Carotine vor oxydativen Einflüssen; diese antioxydative Schutzwirkung ist besonders ausgesprochen in Gegenwart von Fetten, sie vollzieht sich sowohl in den Zellen als auch im Verdauungstrakt [HICKMAN u. a. (14)]. Nach CHIPAULT u. a. (15) verhüten die Tokopherole die Oxydation des Körperfettes beim Schwein. Bei E-Mangeltieren kommt es zur Ablagerung von Ceroidpigmenten in der Leber [MASON und EMMEL (16)] und im Depotfett, welche sich mit einer Anhäufung von Peroxyden kombiniert [DAM u. a. (17)]. Nach HOTTINGER (18) setzt Vitamin E den Grundumsatz herab.

Vitamin E greift auch in gewisse Enzymreaktionen ein; so fördert es die Phosphorylierung [WEISSBERGER u. a. (19)] und hat Anteil am Kohlenhydratstoffwechsel [BUTTERINI (20)]. Nach den Untersuchungen von AMES (21) mit α -Tokopherylphosphaten hemmt Vitamin E gewisse Fermentsysteme (Papain, Hyaluronidase). Es könnte ferner gezeigt werden, daß Vitamin E die Ausscheidung von Allantoin erhöht, was zur Vermutung führte, daß es auch in den Purinstoffwechsel eingreife. Die Rolle des Vitamin E im Lipoidstoffwechsel ist noch nicht klar. Nach MENSCHIK-SZCZESNIAK (22) soll es von Bedeutung sein für die Synthese von Fetten und Lipoiden in der Leber; es verhindert auch die bei Hunden durch Cholesterinfütterung entstehende Atheromatose. Zweifellos beeinflußt Vitamin E auch den Eiweißstoffwechsel, wird doch das Auftreten von Eiweißmangelstörungen durch Vitamin E-Gaben hinausgeschoben (37). Noch andere Funktionen werden dem Vitamin E zugeschrieben, jedoch sei diesbezüglich auf das von MASON (23) zusammengestellte Symposium und die Arbeit von MARKEES (8) verwiesen.

Eingehend untersucht wurde der Einfluß von Vitamin E auf die Fortpflanzung. Bei der männlichen Ratte führt Vitamin E-Mangel zur Degeneration der samenbildenden Epithelien und zu irreversibler Sterilität. Bei der schwangeren Ratte bewirkt Vitamin E-Mangel intrauterinen Fruchttod. Diese Beobachtungen bei der Ratte führten dazu, das Vitamin E auch als Antisterilitätsvitamin zu bezeichnen, eine Bezeichnung, die nicht gerechtfertigt ist, da beim Menschen ähnliche Wirkungen nicht beobachtet werden konnten.

Ferner führt Vitamin E-Mangel beim Tier zu Lähmungen der Skelettmuskulatur (Muskeldystrophie), welche relativ leicht erzeugt werden können, wenn das Vitamin E in der Nahrung durch Zugabe von Eisenchlorid zerstört wird. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Lähmungen kommt es zur Abnahme des Muskelkreatins und zu erheblicher Kreatinurie. Nach BLOCK (24) sinkt auch die Gewebscholesterinase ab, während der Sauerstoffverbrauch im Muskel bis auf das Doppelte des Normalverbrauches [HUMMEL und BABINSKI (25)] ansteigt. Durch orale Gaben von Tokopherol können diese Veränderungen behoben werden, während nach MILHORAT und BARTELS (26) parenteral appliziertes Tokopherol ohne Effekt ist.

Antivitamin E. Lebertran senkt den Tokopherolspiegel im Blut von Lamm und Kuh, hat somit eine gewisse Antivitaminwirkung; ebenso kommt dem

Triorthokresylphosphat und dem Diorthokresylsuccinat Anti-E-Vitamincharakter zu. Mit diesen Substanzen kann eine Senkung des Tokopherolspiegels im Blute, Gewichtsverlust und Muskeldystrophie erzeugt werden (XII).

Klinische Aspekte. Eine eigentliche E-Hypovitaminose oder -Hypervitaminose ist bisher beim Menschen nicht beobachtet worden. Mehrere Hundert Publikationen (28) zeugen jedoch dafür, daß die Vitamin E-Therapie auch in der Humanmedizin Eingang gefunden hat. Trotzdem hat sie noch nicht das Stadium der Versuche und Irrtümer überschritten (29).

Die Hauptanwendungsgebiete für die Vitamin E-Therapie sind: In der inneren Medizin Fibrositis und Kollagenkrankheiten, Herz- und Gefäßkrankheiten und heredo-degenerative Erkrankungen des Nervensystems; in Geburtshilfe und Gynäkologie: Amenorrhöen (30, 31), habituelle Aborte und klimakterische Störungen usw.; in der Pädiatrie ist Vitamin E verwendet worden zur Beseitigung von Sklerödem (32) bei Neugeborenen und zur Erhöhung der Capillarresistenz bei Frühgeburten (33), wodurch die Zahl intrakranieller Hämorrhagien vermindert werden konnte.

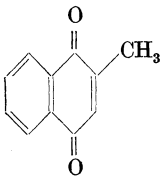
Da bei E-avitaminotischen Tieren ähnliche histologische Veränderungen gefunden werden wie bei den sog. Kollagenkrankheiten (34) oder besser Erkrankungen des Mesenchyms (35) und da Vitamin E eine gewisse hyaluronidasehemmende Wirkung hat, wurde Vitamin E bei Lupus erythematodes, Sklerodermie, chronischer Polyarthrit, Rheumatismus verus usw. angewendet. Die Resultate — bei Verwendung hoher Dosen (100—400 mg je Tag) über längere Zeit — sind widersprechend. Verschiedene Arbeiten berichten über teils gute therapeutische Beeinflussung von Fibrositis (Muskelrheumatismus, Torticollis, Lumbago) und auch von lokalen Prozessen, wie z. B. DUPUYTRENSchen Kontrakturen.

Mehrheitlich ohne Erfolg ist die Vitamin E-Therapie bei cardiovasculären Störungen und heredodegenerativen Nervenkrankheiten wie progressiver Muskeldystrophie, amyotrophischer Lateralsklerose u. a. (8, 23, 28).

IV. Vitamin K.

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Die Entdeckung des Vitamin K durch DAM (1) im Jahre 1935 war das Ergebnis von Untersuchungen an jüngeren Hühnchen, welche nach Verfütterung einer bestimmten künstlichen Diät eine Tendenz zu Hämorrhagien bekamen. Man führte diese auf das Fehlen eines bisher unbekanntes Vitamins zurück und bezeichnete dasselbe als Vitamin K (Koagulationsvitamin). Kurze Zeit darauf erkannte man, daß Vitamin K auch für den Menschen unerläßlich ist. 1939 isolierten DAM, KARRER u. a. (2) das Vitamin K₁ (2-Methyl-3-phytyl-4-naphthochinon) aus dem Alfalfagrass. Wenig später gelang auch seine Synthese. DOISY u. a. (3) isolierten das Vitamin K₂ (2-Methyl-3-difarnesyl-1,4-naphthochinon) aus faulendem Fischmehl. Übersichtsarbeiten über Vitamin K stammen von DAM (4, 5), MAC CORQUODALE (6), WILLI (7), KÜHNAU (8) und KOLLER (9).



Strukturformel
des Menadiols.

Chemie. Als Vitamine K oder Phyllochinone bezeichnet man eine Gruppe von synthetischen und natürlich vorkommenden Substanzen, die alle einen Chinonkern und antihämorrhagische Eigenschaft besitzen. Letztere ist am stärksten im 2-Methyl-1,4-naphthochinon, auch Menadion genannt, das obenstehende Strukturformel aufweist:

Menadion findet in der Klinik weitverbreitete Anwendung; es wirkt 3mal stärker als Vitamin K₁ und ungefähr 4mal stärker als Vitamin K₂. Es ist denkbar, daß die K-Vitamine im Körper in eine aktive Substanz von ähnlicher Zusammensetzung wie das Menadion umgebaut werden. Sollte dies zutreffen — der experimentelle Beweis hierfür steht freilich noch aus — dann könnte man die Vitamin K aktiven Verbindungen als eine Art Provitamine betrachten. Nach SHEMLIAKIN u. a. (10) werden die K-Vitamine im Körper zu Phthalsäure abgebaut, welche letztere Substanz biologisch aktiv ist.

Die Vitamine K₁ und K₂ können in Fett und organischen Lösungsmitteln gelöst werden. Aus dem Bedürfnis der Klinik, wasserlösliche Menadionderivate zu verwenden, stammt die Herstellung wasserlöslicher Präparate, wie z. B. das 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon und der Diphosphorsäureester des 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (Synkavit). Neuerdings werden auch Emulsionen von Vitamin K₁ mit Erfolg verwendet [WATKIN u. a. (11)]. Die K-Vitamine werden durch Sonnenbelichtung zerstört; sie weisen charakteristische Absorptionsspektren auf.

Vorkommen in der Natur. Vitamin K ist weitverbreitet in der Natur; Vitamin K₁ findet sich in großer Menge in grünen Blättern, besonders in Alfalfa, Spinat, Kohl, Blumenkohl usw. Tierische Produkte sind arm an K-Vitaminen; Hefe enthält kein Vitamin K. Bakterien, so z. B. die Darmbakterien haben die Fähigkeit zur Vitamin K-Synthese [ALMQUIST und STOKSTAD (12)]. Über die Biogenese des Vitamin K ist nur soviel bekannt, daß das Vitamin K₁ dem Chlorophyll nahe steht. DAM (13) u. a. fanden, daß Vitamin K in den Chloroplasten der Pflanzenzelle gebildet wird.

Vitamin K-Bedarf. Der Vitamin K₁ Bedarf des Menschen ist nicht genau bekannt; eine tägliche Zufuhr von 1 mg wird indessen für den gesunden Menschen, abgesehen von der Neugeborenenperiode, als genügend erachtet. Dementsprechend wird bei einer durchschnittlichen Ernährungsweise genügend Vitamin K aufgenommen, und zusätzliche Vitamin K-Gaben können reserviert werden für Fälle mit gestörter intestinaler Resorption, wie z. B. Verschlukterus, langdauernde Diarrhoen usw.

Zur Bestimmung des Vitamin K-Gehaltes dienen junge Hühner, wobei entweder die therapeutische Wirkung der zu untersuchenden Substanz auf K-avitaminotische Tiere oder deren präventive Wirkung untersucht wird. Ratten und Kaninchen mit ihrem bedeutend längeren Darm und stärker entwickelter Darmflora produzieren und resorbieren mehr Vitamin K und sind als Testtiere weniger geeignet, da es schwieriger ist, bei ihnen eine K-Avitaminose zu erzeugen als bei Hühnern. Zur Messung der Vitamin K-Aktivität sind verschiedene Einheiten angegeben worden. Da die einzelnen K-Vitamine in ihrer Wirkungsintensität differieren, empfiehlt es sich für die Praxis, den Vitamin K-Gehalt eines bestimmten Präparates auf die Menadiongewichtseinheit umzurechnen.

Stoffwechsel und Physiologie. Zur einwandfreien Resorption von peroral gegebenem Vitamin K ist die Gegenwart von gallensauren Salzen im Darmlumen erforderlich. Große Mengen Paraffinöl vermindern die Resorption von Vitamin K [ELLIOT u. a. (14)]. Bei parenteraler Applikation ist keine Galle nötig. Vitamin K soll bei peroraler Applikation wirksamer sein als bei parenteraler Injektion. Nach Untersuchungen von MANN u. a. (15) an Ratten gelangt das Vitamin K nach der Resorption via Lymphe in das Blut. Im Körper findet sozusagen keine Speicherung statt. Es scheint demnach, daß das im Überschuß resorbierte Vitamin K verlorengelassen oder zerstört wird. Mit dem Urin wird kein Vitamin K ausgeschieden, jedoch finden sich große Mengen im Stuhl, auch nach Vitamin K-freier Ernährung fanden DAM und GLAVIND (16) sehr viel Vitamin K im Stuhl des

Menschen. Obwohl die intestinalbakterielle Synthese von Vitamin K wohlbekannt ist, steht noch nicht einwandfrei fest, ob der Organismus regelmäßig damit seinen Vitamin K-Bedarf zu decken vermag. CLAVIND u. a. (17) haben Vitamin K auch im Mundspeichel gefunden. Über den Vitamin K-Spiegel im Blute ist nur wenig bekannt.

Die Hauptfunktion des Vitamins K besteht nach DAM und Mitarbeitern (18) in der Produktion von Prothrombin, jedoch ist es noch nicht klar, in welcher Weise dies geschieht. Möglicherweise katalysiert Vitamin K die Prothrombinbildung in der Leber. WARNER (19) konnte zeigen, daß der Prothrombinspiegel nach Entfernung der Leber sinkt und durch Zufuhr von Vitamin K nicht gebessert werden kann. Calcium-, Fibrinogen- und Thromboplastinspiegel werden bei der experimentellen K-Avitaminose nicht beeinflusst [SCHOENHEYDER (20)]. Neuerdings konnten KOLLER u. a. (21) zeigen, daß Vitamin K auch für die Bildung von Faktor VII, eines der verschiedenen an der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin beteiligten Faktoren, verantwortlich ist, ja dessen Konzentration sogar bedeutend stärker beeinflusst als die Prothrombinbildung. Auch Faktor VII entsteht in der Leber.

Eingehend studiert wurden in den letzten Jahren Hypoprothrombinämien nicht K-hypovitaminotischen Ursprungs, wie z. B. die durch Dicumarol verursachte Hypoprothrombinämie. Dicumarol ist ein Anticoagulans und wird auch als Antivitamin K bezeichnet. Seine gerinnungshemmende Wirkung ist jedoch recht kompliziert und beruht wahrscheinlich nicht auf einem reinen Vitamin K-Antagonismus (77). So fanden DAM und SOENDERGARD (22) Unterschiede in den Plasmaeigenschaften von K-avitaminotischen und dicumarolisierten Hühnchen [s. auch SMITH (23)]. Vorausgesetzt, daß nicht ein Überschuß von Antithrombin oder Heparin oder eine Hypoprothrombinämie anderer Genese, z. B. eine Salicylat- oder Dicumarolhypoprothrombinämie vorliegt, kann ein Vitamin K-Mangel am besten durch die von KOLLER angegebene Prothrombin-Faktor VII-Bestimmung, bei der alle anderen Gerinnungsfaktoren (Thrombokinase, Calcium, Fibrinogen, Faktor V) konstant und nur die beiden durch Vitamin K beeinflussten Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII variabel sind, erfaßt werden.

B. Hypervitaminosis K.

Eine Zeitlang glaubte man vermuten zu dürfen, daß ein Schutzmechanismus den Anstieg des Prothrombinspiegels im Körper auf übernormale Werte verhüte. UNGER und SHAPIRO (24) konnten dann zeigen, daß nach großen Dosen Vitamin K der Prothrombinspiegel erheblich ansteigt, nach 24 Std jedoch wieder zur Norm zurückkehrt. Vitamin K₁ führt, wenn im Übermaß gegeben nicht zu toxischen Erscheinungen [MOLITOR u. a. (25)], während Nausea, Erbrechen und Porphyrinurie auftreten kann, wenn je Kilogramm Körpergewicht mehr als 3 mg Menadion gegeben werden [BUTT (26)].

C. Klinik der Hypoprothrombinämien unter spezieller Berücksichtigung ihrer Beeinflussbarkeit durch Vitamin K.

In Anbetracht des weitverbreiteten Vorkommens von Vitamin K und des durch Bakterien — speziell Coliwirkung — im Darm entstehenden Vitamin K kommt eine primäre K-Avitaminose kaum je vor. Einzig beim Morbus hämorrhagicus neonatorum spielt ungenügende Vitamin K-Zufuhr eine gewisse, mitauslösende Rolle. Sekundäre K-Avitaminosen können infolge mangelhafter

Resorption (Verschlußikterus, Steatorrhoe, Sprue, Coeliakie, abusivem Gebrauch von Abführmitteln) entstehen. Primärer oder sekundärer Vitamin K-Mangel äußern sich in einer Verminderung des Gehaltes von Prothrombin und Faktor VII und gelegentlich in Form einer dadurch verursachten hämorrhagischen Diathese.

Nicht jede Verlängerung der Prothrombinzeit ist durch Vitamin K-Mangel bedingt, wie namentlich aus der Forschung der letzten Jahre über verschiedene die erste Phase der Gerinnung beeinflussende Faktoren erhellt. Es ist nicht die Aufgabe dieses Kapitels, diese Gerinnungsstörungen zu besprechen. Wir werden uns auf jene Hypoprothrombinämien beschränken, wo Vitamin K kausal oder therapeutisch von Bedeutung ist.

Die Lehre von den Gerinnungsstörungen hat in letzter Zeit wesentliche Erweiterungen erfahren; es ist daher möglich, daß manche in diesem Kapitel niedergelegten Erfahrungen in naher Zukunft einer Ergänzung bedürfen.

Nach dem heutigen Stande der Forschung können wir unterscheiden zwischen Hypoprothrombinämien, die durch Vitamin K in üblicher Dosis geheilt oder gebessert werden können, solche, die große Mengen Vitamin K zur Besserung benötigen und Vitamin K refraktären Hypoprothrombinämien. Zu letzteren gehören gewisse Formen der idiopathischen Hypoprothrombinämie; Hypoprothrombinämie bei schweren Leberparenchymschäden und die sozusagen physiologische Hypoprothrombinämie der Neugeborenen, während der Morbus haemorrhagicus neonatorum, andere Formen von idiopathischer Hypoprothrombinämie und die durch Salicylate verursachte Hypoprothrombinämie durch kleine Dosen Vitamin K in kurzer Zeit behoben werden können. Dasselbe gilt für die Hypoprothrombinämie bei Verschlußikterus, Sprue, Coeliakie und nach abusivem Gebrauch von Abführmitteln, während gewisse Formen von Hypoprothrombinämie bei Leberschäden und die Dicumarol-H. nur auf größere Dosen von Vitamin K reagieren.

1. Die Hypoprothrombinämie im Säuglingsalter und der Morbus haemorrhagicus neonatorum.

Daß in der Neugeborenenperiode eine Gerinnungsstörung vorliegt, wurde schon vor rund 30 Jahren von RODDA (32) festgestellt, und seit der Entdeckung des Vitamin K durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. Neuerdings haben DAM, DYGGVE, PLUM (33, 34, 49) u. a. über große Untersuchungsreihen berichtet und die modernen Kenntnisse über den Morbus haemorrhagicus neonatorum zusammengefaßt.

Unmittelbar nach der Geburt (Nabelschnurblut) wird eine verlängerte Prothrombinzeit gefunden mit einem zwischen 20 und 65% schwankenden Gehalt von Prothrombin, während der Prothrombingehalt des mütterlichen Blutes in der Regel normal ist. Nach KOLLER ist auch der Faktor VII vermindert. Am stärksten ausgeprägt ist die Neugeborenen-Hypoprothrombinämie bei asphyktischen Kindern und kann hier sogar unter der kritischen Schwelle der Blutungsgefahr liegen. Diese neonatale Hypoprothrombinämie ist Vitamin K-refraktär und wird nach Auffassung der meisten Autoren durch während der Geburt verabfolgtes Vitamin K nicht korrigiert [FIECHTER (35), WESPI (36), GASSER (37), DAM (33)].

Nach der Geburt sinkt der Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt weiter ab und erreicht am 2.—4. Lebenstag ein Minimum; dann erfolgt auch ohne Vitamin K-Behandlung ein Wiederanstieg, so daß am Ende der ersten Lebenswoche die ungefähre Höhe des Geburtsspiegels wieder erreicht ist. Bei asphyktischen Kindern, bei stärkerem, physiologischem Gewichtsverlust nach der Geburt, bei Kindern, deren Mütter an Schwangerschaftsalbuminurie litten, und bei Fällen,

wo ein protrahierter Geburtsverlauf voranging oder intra partum Narkotica gegeben wurden, ist der Prothrombinabfall stärker ausgeprägt. Künstlich ernährte Kinder zeigen einen geringeren oder gar keinen Prothrombinsturz. Kuhmilch enthält etwa 4mal mehr Vitamin K als Frauenmilch (0,015 γ je cm^3); es wird angenommen, daß die bei Kuhmilchernährung verfütterte Vitamin K-Menge genügt, um den Prothrombinabfall zu vermeiden; den bei Kuhmilchernährung den Darm besiedelnden Colibakterien wird neuerdings geringere Bedeutung für den Vitamin K-Haushalt der ersten Lebensstage beigemessen als früher.

Durch orale oder parenterale Applikation von 10—20 mg Vitamin K an die kreißende Mutter oder an das Neugeborene kann der Prothrombinsturz verhütet werden, jedoch gelingt es nicht, den Prothrombinspiegel über eine gewisse von Fall zu Fall variierende Höhe zu bringen. Ein normaler Prothrombingehalt wird erst gegen Ende des 1. Lebensjahres erreicht.

Die Analyse dieser Befunde zeigt, daß die Hypoprothrombinämie des Säuglingsalters aus 2 Komponenten besteht: Einerseits besteht im Neugeborenen- und Säuglingsalter eine noch nicht abgeklärte Vitamin K-refraktäre Hypoprothrombinämie Ob diese auf einer Adaptationsstörung der Leber [FANCONI (38)] oder auf einem Mangel von Konversionsfaktoren beruht, ist zur Zeit noch nicht bekannt. Gegen letztere Hypothese spricht die Auffassung von ZIFFREN u. a. (39), wonach zur Kompensation des erniedrigten Prothrombingehaltes die Konversion von Prothrombin zu Thrombin im Säuglingsalter sogar beschleunigt vor sich geht. Nach der Geburt erfolgt andererseits wahrscheinlich infolge mangelhafter Zufuhr von Vitamin K ein weiterer Prothrombinsturz, der durch Vitamin K-Gaben korrigiert werden kann.

In ungefähr 1% der Neugeborenen kommt es zu Hämorrhagien [0,68% bei SALOMONSEN (40), 0,77% bei JAVERT (41)]. Die hypoprothrombinämischen Blutungen treten meistens am 2.—4. Lebensstage, selten später auf, und zeigen

Tabelle 10. Häufigkeit von Hämorrhagien in der Neugeborenenperiode mit und ohne Vitamin K-Propylaxe. [Nach DYGGVE, (34).]

Art der Hämorrhagie	Zahl der Fälle auf 10000 Geburten berechnet	
	a) Bei Vitamin K Propylaxe	b) Ohne Vitamin K Propylaxe
Meläna	6	16
Nabel	5	9
Nebennieren	5	15
Leberkapsel	12	18
Intraperitoneal	2	8
Haut	20	23
Kephalhämatom	105	111
Intrakraniell	123	163

Die Untersuchungen umfassen 10867 Neugeborene, deren Mütter in den letzten 24 Std ante partum Vitamin K erhalten hatten und 22371 Neugeborene ohne K-Propylaxe.

Da diese verschiedenen Blutungskrankheiten nicht immer auseinander gehalten wurden, findet man widersprechende Erfolgstatistiken über Vitamin K-Therapie und Propylaxe. Aus Tabelle 10 geht deutlich hervor, daß die Zahl intraperitonealer Blutungen, von Melaena, Nebennieren- und Nabelblutungen durch Vitamin K-Propylaxe deutlich verringert werden kann, was kürzlich

folgende Lokalisationen: Verdauungskanal (Melaena und Hämatemesis), Nabel, Haut- und Subcutangewebe, Urogenitaltrakt, Respirationstrakt, innere Organe, Periost, Schädelhöhle. Nicht alle Blutungen der Neugeborenenperiode sind indessen durch Hypothrombinämie bedingt. Erstens spielt das Geburtstrauma eine große Rolle, dann die verminderte Capillarresistenz der Neugeborenen, und ferner kommen auch in dieser Altersgruppe andere Blutungskrankheiten vor, so z. B. die kongenitale Fibrinopenie, die kongenitale Thrombocytopenie, die Thrombasthenie [GLANZMANN (42)], das Neugeborenenhämophiloid usw.

auch von MICHELS (44) und WILLI (7) bestätigt wurde. Das große Kontingent intrakranieller und subperiostaler Blutungen wird jedoch durch die K-Prophylaxe nicht wesentlich beeinflusst.

Während früher das gehäufte Auftreten von M. h. n. im Winter und im Frühjahr einem saisonbedingten Vitamin K-Mangel zur Last gelegt wurde, konnte DYGGVE bei Kindern mit und bei Kindern ohne K-Prophylaxe die gleichen saisonbedingten Schwankungen feststellen. Daraus geht hervor, daß diesen Schwankungen andere Ursachen, so z. B. saisonbedingte Schwankungen der Kapillarresistenz (45) usw. zu Grunde liegen müssen.

Therapie und Prophylaxe des hypoprothrombinämischen Morbus haemorrhagicus neonatorum: Liegt einer Hämorrhagie im Neugeborenenalter ein Mangel an Prothrombin und Faktor VII zu Grunde, dann kann sie durch Vitamin K in jeder Applikationsform sehr gut beeinflusst werden. 10—20 mg eines wirksamen Vitamin K-Präparates genügen um die Prothrombinzeit innerhalb weniger Stunden zu normalisieren.

20 mg eines wirksamen Vitamin K-Präparates der Mutter 4—24 Std antepartum verabfolgt oder 5—10 mg dem Kind am 1. Lebenstage gegeben beugt, dem zum Morbus haemorrhagicus neonatorum führenden Prothrombinsturz vor [SALOMONSEN (46)]. Ob es sich lohnt diese Prophylaxe routinemäßig bei jedem Neugeborenen anzuwenden, ist zur Zeit noch nicht entschieden; zweifellos indiziert ist sie bei asphyktischen Kindern, Frühgeburten, nach schwerer und langdauernder Geburt und nach Schwangerschaftstoxikose.

2. Idiopathische, durch Vitamin K heilbare Hypoprothrombinämien.

Idiopathische Hypoprothrombinämien im Kindes- [FANCONI (38)] und im Erwachsenenalter sind sehr selten und nicht immer durch Vitamin K heilbar (s. S. 746). 1947 beschrieb QUICK (47) eine Familie, wo 2 Söhne seit Geburt an hämorrhagischer Diathese durch Hypoprothrombinämie litten, die durch Vitamin K korrigiert wurde. Ein einschlägiger Fall wurde auch von GOPALAN (48) mitgeteilt. Jedoch ist die genauere Natur dieser auf Vitamin K reagierenden Hypoprothrombinämie noch nicht erforscht.

3. Hypoprothrombinämie durch Salicylate.

Eine Verlängerung der Prothrombinzeit durch Salicylsäure und Salicylsäurederivate z. B. p-Aminosalicylsäure, konnte sowohl beim Versuchstier [LINK (50)] als auch beim Menschen [MEYER (51), SHAPIRO u. a. (52)] festgestellt werden, jedoch tritt diese nur auf, wenn die Salicylate per os gegeben werden, und selbst dann konnte durch gleichzeitige Verabfolgung von Sulfasuccidin die Verlängerung der Prothrombinzeit verhütet werden [JAQUES und LEPP (53)]. Über die Wirkungsweise der Salicylate auf den Prothrombinhaushalt und ihre Beziehung zur Dicumarolwirkung gehen die Aussichten noch auseinander. Nach KOLLER hemmt die Salicylsäure die Bildung von Prothrombin und Faktor VII in der Leberzelle. Die Mehrzahl der Autoren konnte die Salicylat-Hypoprothrombinämie durch kleine Dosen Vitamin K beseitigen oder verhüten. RAPP (54) führt das häufige Auftreten von Blutungen nach Zahnextraktion in USA. auf die Verwendung von Aspirin als Analgeticum zurück und konnte durch Verabfolgung von 6 mg Menadion die Zahl der Nachblutungen von 13,6% auf 1,6% senken. LIVINGSTONE und NEARY (55), die ähnliche Untersuchungen an Tonsillektomierten durchführten, konnten jedoch diese Erfolge nicht bestätigen. BUTT u. a. (56) sahen, daß selbst hohe Dosen — 10 g Na-Salicyl je Tag — nur in einzelnen

Fällen zur Hypoprothrombinämie führten. Nach dem heutigen Stande der Forschung kann man also sagen, daß Salicylate gelegentlich eine leichte Hypoprothrombinämie verursachen können, die durch kleine Dosen Vitamin K beseitigt werden. Es wäre aber noch verfrüht, heute schon eine generelle Vitamin K-Prophylaxe bei Salicylatmedikation zu postulieren.

4. Hypoprothrombinämien bei Obstruktionsikterus und Fettresorptionsstörungen.

Es wurde schon früher erwähnt, daß die Resorption von Vitamin K von der Gegenwart von Gallensäuren im Darmkanal abhängig ist. Fehlen dieselben im Darmkanal, z. B. bei Verschlußikterus und Gallenfisteln, dann kann es trotz genügender Vitamin K-Zufuhr zur K-Avitaminose und folglich zum Mangel an Prothrombin und Faktor VII kommen. Zufuhr von wasserlöslichem Vitamin K (Synkavit) per os oder per injectionem normalisiert die Prothrombinzeit innerhalb von Stunden. Tritt diese Normalisierung nicht ein, dann muß eine Leberschädigung angenommen werden. Von besonderer Bedeutung ist die Vitamin K-Behandlung einschlägiger Fälle vor und nach chirurgischen Interventionen. Es sollten keine chirurgischen Eingriffe bei mechanischem Ikterus vorgenommen werden, ohne vorgängige Normalisierung der Prothrombinzeit und auch postoperativ ist die Vitamin K-Therapie während einiger Tage fortzusetzen.

Seltener kommt die K-Avitaminose mit hypoprothrombinämischen Blutungen bei Fettresorptionsstörungen — Sprue, Cöliakie, Steatorrhoe, ausgedehnten Darmresektionen — vor. Das Ausmaß der Fettresorptionsstörung ist von Fall zu Fall verschieden und auch im Einzelfalle Schwankungen unterworfen, so daß bei reichlichem Vitamin K-Angebot häufig eine genügende Menge resorbiert wird, um eine ausreichende Bildung von Prothrombin und Faktor VII zu gewährleisten.

5. Hypoprothrombinämien bei Leberparenchymschädigungen.

Bei Leberparenchymschädigungen kann die Bildung von Prothrombin und Faktor VII darniederliegen, trotz normaler Vitamin K-Zufuhr. Bei leichteren Parenchymschäden, wie z. B. bei leichteren Fällen von Hepatitis, kann durch Vitamin K-Therapie die Prothrombinzeit normalisiert werden. Bei schweren Parenchymschäden — dekompensierte Cirrhose, akute gelbe Leberatrophie, Cirrhose cardiaque, Stauungsleber — ist der verminderte Gehalt von Prothrombin und Faktor VII durch Vitamin K nicht zu beheben [JURGENS (57)].

Die Beeinflussbarkeit der Hypoprothrombinämie durch Vitamin K wird auch als Leberfunktionsprüfung angewendet. Liegt bei einer Leberstörung eine Hypoprothrombinämie vor, dann wird 30 mg Vitamin K verabfolgt. Normalisiert sich die Prothrombinzeit innerhalb 24 Std, dann kann nach KOLLER eine schwere, schon fortgeschrittene Leberparenchymerkrankung ausgeschlossen werden. POPPER und SCHAFFNER (58), welche übrigens den Vitamin K-Test als nicht sehr empfindliche Leberfunktionsprobe bezeichnen, sprechen von einem schweren Leberschaden, wenn die Prothrombinzeit nach der Vitamin K-Applikation um weniger als 15% ansteigt. Zugleich betonen sie, daß bei Parenchymschäden einem anfänglichen Anstieg des Prothrombingehaltes ein erneuter Abfall folgen kann, weswegen sie es für notwendig erachten, eine nochmalige Prothrombinbestimmung nach 48 Std vorzunehmen. Neuerdings hat KOLLER (79) den sog. Vitamin K-Test auf Grund der neueren Erkenntnisse modifiziert: „Es wird zunächst — nach Feststellung einer verminderten Prothrombin- und Faktor VII-Konzentration — 1 mg Synkavit parenteral (intramuskulär oder intravenös) verabreicht. Kommt dadurch bereits eine Normalisierung der beiden Gerinnungs-

faktoren zustande, so ist die Leberzelle funktionell als intakt zu betrachten. Die verminderte Prothrombin- und Faktor VII-Konzentration muß in diesem Falle auf einer Störung der Resorption des Vitamin K aus dem Darne beruhen. Hat 1 mg Synkavit keine Wirkung, dann werden 50 mg Vitamin K₁ per os gegeben. Steigt nun mehr der Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt an, so kann auf eine Leberschädigung leichteren Grades geschlossen werden; bleibt dagegen auch das Vitamin K₁ ohne Effekt, so muß eine schwere prognostisch ernst zu beurteilende Leberparenchymaffektion angenommen werden. Wenn die gesonderte Bestimmung von Faktor VII und Prothrombin nicht möglich ist, so kann auch die QUICKSche Prothrombinzeit für den Test verwendet werden.

6. Dicumarol-Hypoprothrombinämie und Vitamin K.

Trotz der weitverbreiteten Anwendung von Antikoagulantien — wir beschränken uns in diesem Zusammenhang auf die Besprechung des Dicumarols — in der Medizin (Thrombose, Thrombophlebitis, Embolie, Myokardinfarkte, postoperativ, post partum usw.) ist die Wirkungsweise des Dicumarols und von Vitamin K als sog. Dicumarolantidot noch nicht restlos abgeklärt. Nach STEFANINI (59), ROBESON und KEELE (60), DEUTSCH (61), KOLLER (62) soll Dicumarol u. a. die Bildung von Prothrombin [nach KOLLER (21) auch von Faktor VII] in der Leber verhindern, mit anderen Worten genau gleichwirken wie der Vitamin K-Mangel. Demgegenüber konnten MANN und Mitarbeiter (63), SHINOWARA (64), FELIX (65) u. a. sowohl bei Versuchstieren als auch beim Menschen feststellen, daß Dicumarol die Co-Thromboplastinaktivität (Faktor B von QUICK) hemmt oder zum mindesten die Co-Thromboplastinaktivität namentlich in den ersten Tagen stärker beeinträchtigt als die Prothrombinbildung. Nach KOLLER (21), DE NICOLA (66) fällt bei Dicumarolverabreichung in erster Linie der Faktor VII ab. Bei Ratten hat Vitamin K [BOYD und WARNER (67)] keinen Einfluß auf die Dicumarol-Hypoprothrombinämie und auch in der Humanmedizin konnten im Anschluß an Dicumarol aufgetretene Blutungen selbst durch große Dosen von Vitamin K nicht immer gebessert werden [WRIGHT und FOLEY (68), POWERS (69)]. Allerdings ist die Antidicumarolwirkung verschiedener Vitamin K-Präparate verschieden. Nach JAMES und Mitarbeitern (70), DOUGLAS (71) u. a. wird die Dicumarol-Hypoprothrombinämie einzig durch Vitamin K₁ und sein Oxyd in hohen Dosen (mehrere 100 mg) gebessert. Demgegenüber bezeichnet KOLLER das Vitamin K₁ als das eigentliche Dicumarol-Antidot. Nach ihm gelingt es mit 5—50 mg Vitamin K₁ den Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt in 4—24 Std zu normalisieren.

7. Vitamin K-refraktäre Hypoprothrombinämie.

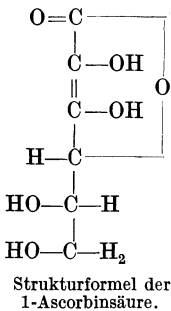
Die gelegentlich familiär auftretende idiopathische Vitamin K-refraktäre Hypoprothrombinämie [QUICK, HAUSER (72), OWREN (73), BILHAN und Mitarbeiter (74), CROCKETT (75)] soll hier nicht besprochen werden, da das Vitamin K für die Genese dieser Krankheitsgruppe keine Rolle spielt.

V. Vitamin C.

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Die Vermutung, daß der Skorbut eine Mangelkrankheit sei, wurde erstmals von HOPKINS (1) im Jahre 1906 ausgesprochen. Kurz darauf gelang es HOLST und FROELICH (2), experimentell durch Entzug des Grünfutters beim Meerschweinchen Skorbut zu erzeugen. FUNK (3) nannte die beim Skorbut

fehlende Substanz Antiskorbutvitamin; später wurde die Bezeichnung Vitamin C gewählt [DRUMMOND (16)]. Im Jahre 1932 isolierten WAUGH und KING (4) das Vitamin in kristallinischer Form aus Citronensaft. Diese Autoren stellten ferner-



hin fest, daß die von ihnen gefundene Verbindung identisch war mit der von SZENT-GYÖRGY (5) aus Kohlisolierten Hexuronsäure. Bald darauf wurde das Vitamin von REICHSTEIN u. a. (6) synthetisiert und Ascorbinsäure genannt. Beide Bezeichnungen, Vitamin C und Ascorbinsäure, finden heute in der Ernährungslehre Anwendung.

Chemie. Die Strukturformel der Ascorbinsäure ist nebenstehend dargestellt; die Verwandtschaft zu den Monosacchariden ist augenfällig. Die im Handel befindlichen Präparate rate sind synthetischen Ursprungs.

Ascorbinsäure ist eine kristallinische Substanz, löslich in Wasser und unbeständig in gelöstem Zustande. Die trockene, kristallinische Substanz ist jedoch beständig. Ascorbinsäure hat stark reduzierende Eigenschaften, die auf ihrer Tendenz zur reversiblen Oxydation zu Dehydroascorbinsäure beruhen. Verschiedene Gewebeskatalysatoren, einschließlich Ascorbinsäureoxydase, sind an diesem Oxydoreduktionsprozeß beteiligt. Das Endprodukt des Ascorbinsäurestoffwechsels in vivo ist noch nicht bekannt. Dehydroascorbinsäure verhütet den Meerschweinchenskorbut praktisch ebensogut wie Ascorbinsäure. In Pflanzen entsteht Ascorbinsäure aus Glucose. Manche Tiere sind imstande, Vitamin C zu synthetisieren. Die einzelnen Stufen der Ascorbinsäuresynthese im Körper sind jedoch noch nicht bekannt; eine Reihe von Substanzen, unter anderen auch Chlorbutanol und Barbiturate, fördern die Synthese.

Tabelle 11. Vitamin C-Gehalt in verschiedenen Früchten und Gemüsen.

	mg je 100 g
<i>Frische Früchte:</i>	
Orangensaft, Citronensaft	40—60
Tomatensaft	10—20
Grapefruits	40—55
Äpfel, Birnen	2—5
Pflaumen	3—6
Erdbeeren	40—100
Himbeeren, Johannisbeeren	20—40
Hagebutten	250—1500
<i>Frisches Grüngemüse:</i>	
Grünkohl	110—130
Blumenkohl	60—80
Rosenkohl	15—115
Salat	7—15
Spinat	20—70
Bohnen	5—35
Erbsen	12—50
Kresse	15—60
Gurken	3—6
<i>Andere Gemüse:</i>	
Neue Kartoffeln	20—30
Kohlrabi	20—30
Knoblauch	20
Zwiebeln	6—9
Radieschen	25
Meerrettich	50—100
Paprika, rot	150—200
Petersilie	100—185

Dehydroascorbinsäure beruhen. Verschiedene Gewebeskatalysatoren, einschließlich Ascorbinsäureoxydase, sind an diesem Oxydoreduktionsprozeß beteiligt. Das Endprodukt des Ascorbinsäurestoffwechsels in vivo ist noch nicht bekannt. Dehydroascorbinsäure verhütet den Meerschweinchenskorbut praktisch ebensogut wie Ascorbinsäure. In Pflanzen entsteht Ascorbinsäure aus Glucose. Manche Tiere sind imstande, Vitamin C zu synthetisieren. Die einzelnen Stufen der Ascorbinsäuresynthese im Körper sind jedoch noch nicht bekannt; eine Reihe von Substanzen, unter anderen auch Chlorbutanol und Barbiturate, fördern die Synthese.

Vitamin C-Bestimmungsmethoden.

Allgemein gebraucht wird die Titrationmethode mit einem Farbstoff, dessen Farbe unter dem Einfluß der reduzierenden Wirkung des Vitamin C umschlägt. Die Resultate dieser Methoden sind jedoch ungenau, da andere reduzierende Substanzen den Farbumschlag beschleunigen können. Für exakte Untersuchungen werden daher immer noch Tierversuche angewendet, wobei skorbutischen Meerschweinchen

eine abgemessene Menge der auf ihren Vitamin C-Gehalt zu untersuchenden Substanz gegeben und das Wachstum der Tiere gemessen wird. Bei einer neuerdings von CRAMPTON (7) entwickelten Methode wird beim Meerschweinchen das unter dem Einfluß der Ascorbinsäurezufuhr erfolgte Wachstum der Odontoblasten gemessen.

Vorkommen in der Natur. Die reichsten Quellen für Ascorbinsäure sind frische Früchte und Gemüse, besonders grünes Gemüse.

Es darf nicht übersehen werden, daß der Ascorbinsäuregehalt je nach Varietät und Reife der Früchte und Gemüse sehr stark ändert. Die in Ernährungstabellen angegebenen Zahlen über den Vitamin C-Gehalt müssen daher mit aller Vorsicht angewendet werden. Kartoffeln haben einen eher geringen Vitamin C-Gehalt; da sie aber vielfach die Hauptnahrung darstellen, bedeuten sie für viele Menschen eine wesentliche Vitamin C-Quelle. Die in Tabelle 11 erwähnten Zahlen beziehen sich auf frischgepflückte Früchte und Gemüse. Verstreicht eine gewisse Zeit, bis sie in die Hand des Konsumenten kommen, so weisen sie einen bedeutend niedrigeren Ascorbinsäuregehalt auf, besonders wenn Früchte und Gemüse in zerkleinertem Zustande aufbewahrt werden. Beim Dörrprozeß geht sehr viel Vitamin C verloren, ebenso beim Kochen. So verliert z. B. Tomatensaft 50% seines Vitamin C-Gehaltes, wenn er während einer Stunde auf 100° erhitzt wird. Diese Verluste sind vornehmlich durch Oxydation der Ascorbinsäure bedingt und können reduziert werden, wenn Früchte und Gemüse nicht gekocht, sondern für kurze Zeit in nicht zerkleinerter Form unter Luftabschluß gedämpft werden. Durch Tiefkühlung geht kein Vitamin C verloren. In manchen pflanzlichen Produkten finden sich ascorbinsäureoxydierende Enzyme, so die Ascorbasen, Polyphenolasen und Peroxydasen. Die beiden letzteren greifen die Ascorbinsäure nicht direkt an; sie führen vielmehr zur Bildung von Chinonen, die ihrerseits die Ascorbinsäure in Dehydroascorbinsäure überführen. Ferner kann zweiwertiges Kupfer in kleinsten Mengen die Ascorbinsäureoxydation katalysieren. Beide Oxydationsprozesse gehen bei niedrigem p_H (Zusatz von Zitronensaft) verlangsamt vor sich. Überdies kann die Ascorbinsäure durch verschiedene sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Produkten enthaltene Schutzstoffe vor der enzymatischen, vor allem aber vor der katalytischen Oxydation (Glutathion) geschützt werden (136).

Ascorbinsäurebedarf. Es ist bisher noch nicht gelungen, den Tagesbedarf des Menschen genau zu bestimmen, zumal derselbe gewissen endogenen Schwankungen unterliegt, so z. B. während des weiblichen Cyclus (123). Bei Hypothyreose ist das Vitamin C-Bedürfnis vermindert [MORELLI (8)], während Schilddrüsenverfütterung bei ascorbinsäurefrei ernährten Meerschweinchen das Auftreten von Skorbut beschleunigt. Infektionen, Kälteschäden und intensive körperliche Betätigung erhöhen den Vitamin C-Verbrauch. Bekannt ist das klassische Beispiel von HESS (9), der die Säuglinge seiner beiden Säuglingsabteilungen mit sterilisierter Milch ernährte. Als in einer Abteilung eine Grippeepidemie auftrat, traten unter den Insassen dieser Abteilung explosionsartig zahlreiche Skorbutfälle auf.

Der National Resarch Council (USA.) empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 75 mg für Erwachsene, 80–100 mg für Kinder im Wachstum und 100 mg für Frauen während der Schwangerschafts- und Lactationsperiode. Von der UNO. wurde der Vitamin C-Bedarf auf 30 mg je Tag festgesetzt. Aus Versuchen an menschlichen Freiwilligen in England geht hervor, daß selbst mit einer Tageszufuhr von 10 mg das Auftreten von Skorbut verhütet werden kann. Es ist sehr wahrscheinlich, daß 30 mg als ein zur Aufrechterhaltung der Gesundheit notwendiges Tagesminimum betrachtet werden dürfen.

Stoffwechsel und Physiologie der Ascorbinsäure. Während die meisten Säugetiere fähig sind, Ascorbinsäure zu synthetisieren, muß dem Menschen und dem Meerschweinchen Ascorbinsäure zugeführt werden. Vereinzelt Autoren nehmen allerdings an, daß auch der Mensch kleine Mengen von Vitamin C bilden kann. Alle Tiere einschließlich der Mensch, vermögen Ascorbinsäure zu speichern,

dauert es doch vom Beginn der Ascorbinsäurekarenz angerechnet mehrere Monate, bis beim Menschen Skorbutsymptome auftreten.

Ascorbinsäure wird leicht aus dem Darmlumen resorbiert. Infolge der Wirkung von Ascorbinsäureoxydase wird die Ascorbinsäure *in vitro* rasch zerstört, nicht aber im Darmtrakt [HOCHBERG u. a. (22)]. Offenbar wird die Ascorbinsäureoxydase der Früchte und Gemüse im Darmtrakt zerstört oder gehemmt. CRAMP-TON und BURTON (23) stellten sogar fest, daß die aus dem Orangensaft stammende Ascorbinsäure im Darmtrakt in erhöhtem Maße ausgenützt werden könne. Ascorbinsäure wird im Urin ausgeschieden. Menschliche Faeces enthalten normalerweise selbst bei Zufuhr von großen Mengen nur Spuren oder keine Ascorbinsäure. Diese wird von der Dickdarmflora zerstört (41).

Der Ascorbinsäurespiegel im Plasma kann leicht bestimmt werden und gibt bis zu einem gewissen Grade Aufschluß über den Vitaminhaushalt; allerdings werden zuverlässigere Resultate erzielt, wenn der bedeutend höhere Vitamin C-Gehalt in den Leukocyten bestimmt wird (s. S. 755). Der Plasmaspiegel geht einigermaßen parallel der Ascorbinsäurezufuhr. Er variiert bei normalen Individuen zwischen 0,7 und 1,5 mg-%, jedoch kommen auch beim Gesunden bedeutend niedrigere Werte vor; namentlich im Winter, wenn die Zufuhr von frischen Früchten und Gemüsen aufhört, sind Plasmawerte um Null nicht ungewöhnlich.

Es wird heute allgemein angenommen, daß das Vitamin C für Aufbau und Funktion der Intercellulärsubstanz notwendig sei [WOLBACH und HOWE (26)]. Beim Skorbut wird ungenügend Intercellulärsubstanz gebildet, was zu einer Schwächung der Stützgewebe in den Zähnen, im Knochen, im Knorpel und im Bindegewebe führt. So beruhen die capillären Blutungen, das Lockerwerden der Zähne, die skorbutischen Epiphysenstörungen usw. auf einer Schädigung der Intercellulärsubstanz (s. S. 753). Die Dentinbildung in den Zähnen des Meerschweinchens geht nach den Untersuchungen von BOYLE, BESSEY und HOWE (27) der Ascorbinsäurezufuhr parallel.

Im Knochen hört beim Vitamin C-Mangel die Osteoidbildung auf und die Osteoblasten nehmen die Form von Fibroblasten an [GLASUNOW (28)]. Es ist jedoch noch nicht bekannt, in welcher Weise Vitamin C die Bildung von Intercellulärsubstanz und speziell auch von Kollagen beeinflusst. PIRANI und CATCHPOLE (29) fanden, daß bei skorbutischen Meerschweinchen ein höherer Glucoproteinspiegel im Serum gefunden wird als bei Normaltieren und vermuten, daß dies irgendwie in Zusammenhang stehe mit der skorbutischen Störung in den Stützgeweben. ROBERTSON und GROSS (30) bestimmen den Kollagengehalt im subcutanen Bindegewebe und halten dies für einen empfindlichen Test zur Beurteilung der Ascorbinsäuresättigung beim Meerschweinchen.

Ascorbinsäure hat noch zahlreiche andere Funktionen. Gewisse Untersuchungen deuten darauf hin, daß beim Ascorbinsäuremangel der Sauerstoffverbrauch und der Glucosestoffwechsel herabgesetzt sind; fernerhin ist der Milchsäureabtransport [CRANDON (31)] aus dem Blute verzögert. (Möglicherweise hängt damit die günstige Beeinflussung des Muskelkaters durch Vitamin C-Zufuhr zusammen.)

Der Phosphorgehalt des Muskels ist beim Vitamin C-Mangel erniedrigt, das Phosphokreatin jedoch relativ erhöht. Nach PERKINS und ZILVA (34) führt Ascorbinsäuremangel zu einer Verminderung der Phosphataseaktivität im Serum und im Knochen. Verschiedene Enzymsysteme werden durch Zufuhr von Ascorbinsäure aktiviert, wobei nach Ansicht einiger Autoren Ascorbinsäure als Co-Enzym wirkt, während KÜHNAU (132) dem Vitamin C jegliche Coenzymwirkung abspricht. Neuerdings haben LAN und SEALOCK (35) darauf hingewiesen, daß Ascorbinsäure *in vitro* die Oxydation von Tyrosin und Phenylalanin katalysiere (124—127). So

ist z. B. beim Meerschweinchen der normale Ablauf des Tyrosinstoffwechsels an eine genügende Ascorbinsäurezufuhr gebunden [RIENITS (36)].

Nach WOODRUFF und DARBY (37) soll nicht nur Ascorbinsäure, sondern auch Folsäure in den Tyrosinstoffwechsel des Meerschweinchens eingreifen. LEVINE und Mitarbeiter (38) fanden, daß bei Frühgeburten die Ausscheidung von Tyrosin und Phenylalanin im Urin durch Vitamin C-Zufuhr verhindert werden kann, daß also mit anderen Worten Vitamin C dem unreifen Organismus hilft, aromatische Aminosäuren zu verwerten. KIRBERGER u. a. (39) fanden, daß Vitamin C auch die Oxyphenylbrenztraubensäureausscheidung im Urin herabsetzt.

Große Mengen von Ascorbinsäure — nach GIROUD u. a. (10) 100—300 mg je 100 g Gewebe — finden sich in den Nebennieren der Säugetiere, während in der Leber, in Nieren und im Muskel viel geringere Mengen gespeichert werden. Der Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere hängt vom Funktionszustand der Nebennierenrinde ab. Beim Skorbut nehmen die Nebennieren an Masse und Gewicht zu. Der Adrenalingehalt in den Nebennieren ist bei Ascorbinsäuremangel erhöht [BANERJEE (11)]. Wahrscheinlich besteht ein Synergismus zwischen Adrenalin und Vitamin C. Neuerdings haben DUMM und RALLI (12) darauf hingewiesen, daß die Ascorbinsäure in den Nebennieren gebildet werden könne.

Beim Meerschweinchen kann durch Cortison oder ACTH bei Vitamin C-freier Ernährung das Auftreten skorbutischer Veränderungen verhindert oder verzögert werden [HERRICK u. a. (13)]. Cortison erhöht den Ascorbinsäuregehalt speziell in den Nebennieren [BOOKER (14)]. Andererseits sinkt beim Stress gleichzeitig mit der Cortisonausschüttung der Ascorbinsäuregehalt in den Nebennieren [MORGAN (15)] und im Blute [SAYERS u. a. (17), SCHROEDER (18)]. Die beim Stress auftretenden Schädigungen können durch Vitamin C-Zufuhr verhütet werden; werden z. B. Ratten einer langen Kälteschädigung ausgesetzt, so kann durch große Dosen Vitamin C die Überlebensdauer derselben verlängert und die sonst beim Stress erfolgende Vergrößerung der Nebenniere verhütet werden [DUGAL und THERIEN (19,33)]. Vor und nach chirurgischen Interventionen gegebenes Vitamin C vermag die Nebennierenrindenfunktion während des operativen Stress zu verbessern [DAO, zit. nach HENCH (21)]. Die biochemischen Hintergründe der Beziehungen zwischen Vitamin C und Nebennierenrinde sind noch nicht erforscht. Möglicherweise ist die Ascorbinsäure von Bedeutung für die Synthese der Nebennierenrindensteroiden, speziell des Cortisons und der 11-Oxycorticosteroide [HALLBERG (20)]. Hieraus ergeben sich Erklärungsmethoden für die infektiionsverhütende Wirkung des Vitamin C sowie für die Vitamin C-Therapie bei der Diphtherie (42) und bei rheumatischen Erkrankungen.

Vitamin C steht in enger Beziehung zum Vitamin A. MAYER und KREHL (40) fanden, daß eines der ersten Symptome des Vitamin A-Mangels in einer Entleerung der Vitamin C-Reserven besteht. Diese Autoren fanden ferner, daß die Nebennieren beim Vitamin A-Mangel in gleicher Weise wie beim Skorbut vergrößert sind.

Übersichten über die Physiologie des Vitamin C sind von KÜHNAU (132), WOLBACH und BESSEY (24) sowie von PIJOAN und LOZNER (25) geschrieben worden.

B. Vitamin C-Mangelkrankheiten.

1. Skorbut.

Geschichte. Der Skorbut war wahrscheinlich, wie aus Knochenfunden ersichtbar ist, schon im Altertum bekannt. Die erste Beschreibung skorbutischer Erkrankungen stammt von DE JOINVILLE, einem Kreuzritter aus dem 13. Jahr-

hundert. Bis in die Neuzeit kam es zu gehäuftem Auftreten von Skorbut, sei es in Kriegszeiten, so z. B. noch im Weltkrieg 1914—1918, sei es in Armenhäusern und Korrekptionsanstalten. Als man anfang, über die Meere zu segeln, wurde der Skorbut zur „Pest der Meere und zum Verderben der Seefahrer“. Um nur einige Beispiele zu nennen: Vasco di Gama verlor bei der Umsegelung des Kap der guten Hoffnung 100 von 166 Mann seiner Besatzung. Lord Anson, der um 1740 mit 6 Schiffen und 961 Mann nach Südamerika segelte, hatte nach 9 Monaten zwei Drittel seiner Mannschaft verloren und sah sich infolgedessen gezwungen, die Hälfte seiner Schiffe aufzugeben. Man lernte jedoch auch, dem Skorbut zu begegnen. Als erster hat wohl JAUQUES CARTIER (1536) von Indianern gelernt, den Skorbut durch einen Extrakt von Tannennadeln zu heilen; im 1753 erschienenen „Treatise of the Scurvy“ wurde von JAMES LIND (43) der Mangel an frischem Gemüse für die Krankheit verantwortlich erklärt. 40 Jahre später ordnete die Admiralität der britischen Marine an, daß jeder Matrose täglich eine Unze Citronensaft bekommen sollte. Heute ist der Skorbut kein Problem mehr für Seefahrer und auch bei Landbewohnern ist der „epidemische“ Skorbut seltener geworden. Im 2. Weltkrieg 1939—1945 sind nur wenige Fälle von Skorbut beobachtet worden, so z. B. unter den von den Japanern gefangengehaltenen Engländern in Hong Kong [SMITH und WOODRUFF (44)].

Demgegenüber kommt der sporadische Skorbut immer noch vor und findet sich im Erwachsenenalter am häufigsten bei einzelstehenden Männern, die sich ihre Mahlzeiten aus Brot, Fett, Kaffee oder Konserven selbst bereiten und dabei aus Bequemlichkeit, Armut oder diätetischen Gründen (Milchkur bei Magengeschwür) einer genügenden Vitamin C-Zufuhr nicht Rechnung tragen [sog. „bachelor scurvy“, BÜRGER, McMILLAN u. a. (45, 46)].

Über die Häufigkeit des Skorbutus bestehen nur vereinzelte Angaben, so kamen in Glasgow und Edinburgh zwischen 1937 und 1943 je Jahr etwa 2—10 Skorbutfälle auf 100000 Einwohner vor.

Sekundäre Avitaminosen können bei Resorptionsstörungen, Sprue, Cöliakie, sowie bei chronischen Durchfallstörungen auftreten (Enterokarenz).

Symptomatologie. Bei Vorliegen eines Mangelzustandes ist es oft schwierig zu entscheiden, welche Symptome durch den C-Mangel, welche durch den Mangel an anderen Nährstoffen verursacht sind. Immerhin kennen wir heute auf Grund experimentell induzierter Mangelzustände bei Tier und Mensch [CRANDON (31), Vitamin C-Subkommission des Brit. Med. Research Councils (47)] Symptome, die mit Sicherheit dem C-Mangel zur Last gelegt werden können, während die Beziehung anderer Symptome wie z. B. blutmorphologischer Veränderungen zum Skorbut noch weiter erforscht werden muß.

Das Zeitintervall zwischen Einsetzen der Vitamin C-freien Kost und dem Auftreten skorbutischer Symptome dauert mehrere Monate, wie sich einwandfrei aus den Experimenten an C-frei ernährten Freiwilligen ergibt. Gleiche Erfahrungen konnten beim Seefahrerskorbut gemacht werden.

Mit Sicherheit steht fest, daß beim Vitamin C-Mangel das Stützgewebe erkrankt, wobei speziell die Bildung von Intercellularsubstanz beeinträchtigt ist (s. S. 750). Dies äußert sich unter anderem in verzögerter oder gar fehlender *Wundheilung* (111, 112). In den beiden oben erwähnten Experimenten mit Freiwilligen als auch in Untersuchungen von WOLFER u. a. (32) wurden die Heilungsvorgänge studiert: Im 3. Karenzmonat gesetzte Wunden heilten einwandfrei aus. Wunden, die im 6. Karenzmonat erzeugt wurden, zeigten wohl Fibroblasten in normaler Zahl und von normalem Aussehen jedoch fehlte die Intercellularsubstanz vollständig. In CRANDONs (31) Experiment zeigte eine

am 182. Karenztage gesetzte Wunde nach 10 Tagen nicht die geringste Heilungstendenz. Hierauf wurde der Patient mit Vitamin C abgesättigt, worauf die Wundheilung ihren normalen Verlauf nahm. Bei unvollständigem C-Mangel soll nach DANIELLI u. a. (48) zwar ausgiebig Reticulin gebildet werden, jedoch fehlt dessen Ausreifung zu Kollagen. Die Zug- und Reißfestigkeit von Wunden bei C-hypovitaminotischen Patienten war in den ersten Tagen gegenüber gesunden Kontrollen vermindert [WOLFER (32)].

Eines der ersten Symptome des Skorbut sind *Hautveränderungen*. Die Hautfarbe wird blaß-gelblich oder schmutzig-graugelblich und ist manchmal geradezu von leichenhaftem Aussehen. In den Karenzversuchen beim Menschen trat nach 17—21 Wochen eine folliculäre Hyperkeratose mit brüchigen, teils eingewachsenen Haaren auf, die sich in den folgenden Wochen verstärkte und an die A-avitaminotische Phrynodermie erinnerte; bei einzelnen Individuen kam es überdies zur Exacerbation einer in leichtem Grade vorbestehenden Acne. Dann stellten sich in und um die hyperkeratotischen Veränderungen petechiale *Blutungen* ein. Bei ausgeprägten Skorbut kommt es zu schweren Blutungen in die Haut und in die Weichteile. Besonders charakteristisch sind die *Zahnfleischblutungen* und Blutungen in die Muskulatur und unter das Periost. Diese sind auch für die heftigen Gliederschmerzen der Skorbutpatienten, welche oft in wenigen Stunden auftreten, verantwortlich. Blutungen in die Nerven können zu schwersten Neuralgien führen. Aber auch Blutungen in die serösen Höhlen, in die Gelenke, in die inneren Organe, Darmblutungen und Hämaturie kommen vor. Die Blutungstendenz beim Skorbut wird auf eine ungenügende Bildung von Zementsubstanz in den Capillaren und eine dadurch bedingte erhöhte Capillarpermeabilität zurückgeführt [YOUMANS u. a. (49)], jedoch ist diese Auffassung noch nicht restlos gesichert. Von manchen Autoren wird das beim Skorbutpatienten häufig auftretende Fieber als Resorptionsfieber gedeutet. Nach FÄHNDRICH (133) werden beim Skorbut ohne Komplikationen nur selten Temperatursteigerungen beobachtet. Normale Gerinnungszeit, Blutungszeit, normale Prothrombinämie, Plättchenzahl und Retraktion lassen eine hämorrhagische Diathese anderen Ursprungs ausschließen und deuten auf einen vasculären Ursprung des Blutungsübels, obwohl das RUMPEL-LEEDESche Phänomen oft negativ und die Capillarresistenz häufig normal gefunden wird. Die erhöhte Capillarpermeabilität mag auch für die skorbutischen Ödeme und die selteneren Ergüsse in die serösen Höhlen verantwortlich sein, jedoch müssen andere Mangelfaktoren, wie z. B. B₁-Mangel, Hypoproteinämie und anderes zuerst ausgeschlossen werden.

Das *Zahnfleisch* ist geschwollen und blaurot, von zahlreichen Blutungen durchsetzt, gelegentlich bedeckt es auch die Kaufläche der Zähne, was den Kauakt äußerst schmerzhaft macht und eine operative Entfernung dieser Wucherungen erfordert. Gelegentlich kommt es zu sekundären Infektionen und Nekrosen. Die Zähne sind gelockert, jedoch kommt es in der Regel nicht zu Zahnausfall. Auffallenderweise traten bei CRANDON (31) trotz 180tägiger C-Karenz keine Zahnfleischveränderungen auf, ebenso bei den Versuchspersonen RIETSCHELS (113), die 100 und 160 Tage C-frei ernährt wurden, während die englischen Versuchspersonen nach der 26. Karenzwoche an skorbutischen Zahnfleischveränderungen erkrankten.

In den Bereich der C-avitaminotischen Schädigung der Stützgewebe gehören auch die skorbutischen Veränderungen an den *Zähnen*: Die Odontoblasten degenerieren und werden durch eine Schicht flüssiger Intercellularsubstanz vom Prädentin getrennt. Dentin kann sich in der Folge nicht mehr richtig bilden und das vorhandene Dentin wird teilweise resorbiert. Auch der Zahnzement ist minderwertig; die Zahnpulpa wird ödematös und kann Hämorrhagien aufweisen.

Bei den Karenzversuchen CRANDONS (31) und der englischen Vitamin C-Subkommission (47) traten schon in den ersten Monaten Zeichen leichter *Ermüdbarkeit* und *Schwäche* auf. Nach 6 Monaten C-freier Ernährung entsprach die Leistung einer jugendlichen Testperson derjenigen eines 80jährigen Greises. Die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit kann auch im Tierversuch festgestellt werden. Die Marschleistung eines Meerschweinchens betrug nach 27tägiger Vitamin C-Karenz $\frac{1}{10}$ der ursprünglichen Marschleistung bei normaler Ernährung (ABDERHALDEN, I). Umgekehrt betonen zahlreiche Arbeiten die leistungssteigernde Wirkung vermehrter Vitamin C-Zufuhr bei Sportsleuten. Nach HOITINK (50) hat Vitamin C den gleichen Effekt wie vermehrtes Training. Bei vollentwickeltem Skorbut besteht eine schwere allgemeine Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Schwindel [OEHNELL (51), VILTER (52)], Antriebsschwäche, Hypotension, ein Bild, das weitgehend der Adynamie des Addison-Kranken gleicht. Die Ursache der skorbutischen Willensschwäche und Kraftlosigkeit ist noch nicht restlos geklärt. Es sei in diesem Zusammenhang jedoch nochmals auf die Beziehungen zwischen Vitamin C und Nebenniere und die Beeinflussung enzymatischer Prozesse durch Vitamin C verwiesen (s. S. 750, 751).

Eine *Gewichtsabnahme* konnte bei den Skorbutpatienten der englischen Versuchsreihe nicht festgestellt werden, während CRANDON nach 180tägiger Vitamin C-Karenz 27 Pfund an Körpergewicht eingebüßt hatte. Er führt jedoch diesen Gewichtsverlust auf die eintönige Kost und nicht auf den C-Mangelzustand zurück. Immerhin ist es möglich, daß die skorbutische Anorexie für die beim nicht experimentellen Skorbut gelegentlich vorhandene Gewichtsabnahme mitverantwortlich ist; oft befinden sich Skorbutpatienten in einem guten Ernährungszustand.

Zahlreiche Skorbutpatienten leiden an einer mehr oder weniger schweren, teils hypochromen [McINTOSH (53)], teils normocytär-normochromen, teils sogar makro-megalocytären Anämie (114—118). Die Megaloblastose war in den Fällen von McMILLAN (46) meist mit Achylie kombiniert. In den von VILTER (52) untersuchten Fällen von Skorbutanämie bestand sogar eine hämolytische Komponente mit vermehrter Urobilinogenkörperausscheidung, positivem direktem und indirektem Van den Bergh, jedoch ohne erhebliche Reticulocytose und ohne Erhöhung des Serumeisens. (Die Resistenz der Erythrocyten wurde nicht geprüft.) Ebenso mannigfaltig wie die Veränderungen im peripheren Blute ist das Ergebnis der Knochenmarkuntersuchung. Angaben über hyperplastische Markbilder (54) wechseln mit solchen über hypoplastische Befunde ab. JENNING (55), VILTER u. a. (52) fanden Megaloblasten im Knochenmark. Nach VILTER besteht beim Skorbut eine verminderte Erythropoese, das Zellmark wird verdrängt durch Fett- und embryonales Stützgewebe; trotzdem können bei der Differenzierung die Normoblasten relativ vermehrt sein.

Auffallenderweise wurde bei experimentell erzeugtem Skorbut keine Anämie gefunden. In Anbetracht der Mannigfaltigkeit der gefundenen Anämieformen darf wohl angenommen werden, daß noch andere Mangelfaktoren für das Zustandekommen dieser Anämien mitverantwortlich sind. VILTER, WOOLFORD und SPIES (52) geben an, daß in der Mehrzahl ihrer Fälle neben dem Skorbut noch Symptome eines B-Mangelzustandes (Thiamin, Niacin, Riboflavin) vorlagen. Dementsprechend konnte in einigen Fällen eine Besserung der Anämie festgestellt werden durch Besserung der Ernährungsbedingungen ohne Erhöhung der Vitamin C-Zufuhr, während in anderen Fällen erst die zusätzliche Vitamin C-Medikation die Anämie zu beseitigen vermochte. Es scheint daher möglich zu sein, daß der Vitamin C-Mangel eine durch irgendeinen anderen Mangelzustand verursachte Anämie zu verschlimmern oder auszulösen vermag. MAY u. a. (56a)

fanden bei Vitamin C-verarmten Affen eine megaloblastäre Anämie, die jedoch erst dann auftrat, wenn der Ascorbinmangel zu manifestem Skorbut geführt hatte. Dementsprechend konnte auch die Anämie durch Vitamin C-Zufuhr gebessert werden, wenn auch etwas langsamer als bei genügender Folsäuretherapie. Vitamin C fördert offenbar die Überführung von Folsäure in seine aktive Form, den Citrovorumfaktor nicht nur in vitro [NICHOL (58)], sondern auch in vivo, zum mindesten deutet die Erhöhung der Ausscheidung von Citrovorumfaktor im Urin nach Vitamin C-Therapie in diesem Sinne, jedoch findet die Konversion von Folsäure zu Citrovorumfaktor, wenn auch in bescheidenerem Ausmaße, auch bei C-Mangel statt. Die Aufspaltung der Folsäurekonjugate zu Folsäure wird durch Vitamin C nicht beeinflußt; es scheint aber im C-Mangelzustand, speziell beim Skorbut, der Bedarf an Folsäureverbindungen erhöht zu sein (56b).

Laboratoriumsmethoden zur Erfassung von Vitamin C-Mangelzuständen. Eine große Zahl von Arbeiten beschäftigt sich mit der Erfassung von Vitamin C-Mangelzuständen mittels Laboratoriumsmethoden (83). Von vornherein muß jedoch festgestellt werden, daß es bisher noch nicht gelungen ist, einen Test auszuarbeiten, der mit Sicherheit erlauben würde, einen Skorbut von einem sog. „Vitamin C-Mangel“ ohne Skorbut zu differenzieren. Das Prinzip dieser Methoden soll im folgenden einer kurzen und kritischen Sichtung unterzogen werden.

1. Die Untersuchung der Capillarbrüchigkeit (Rumpel-Leede-Phänomen, Prüfung der Capillarresistenz) wurde eine Zeitlang angewendet [GÖTHLIN (70, 71)], jedoch erwies sich die Methode als wenig spezifisch, da einerseits zahlreiche andere Faktoren und Krankheitszustände (Gifte, Toxine, hormonelle Faktoren wie Menstruation, Hyperthyreose, Erkrankungen des Blutes und des Reticuloendothels) die Capillarresistenz herabsetzen [DALLDORF (72), LIEBMAN u. a. (129)], andererseits diese Methoden beim Skorbut nicht konstant pathologisch ausfallen (CRANDON, BÜRGER u. a.). Dementsprechend konnte auch gezeigt werden, daß Vitamin C-Gehalt im Blute und Capillarbrüchigkeit keineswegs parallel gehen. Die Methode wird daher heute kaum mehr angewendet.

2. Ebenfalls enttäuscht hat der Hauttest nach ROTTER (73), wobei Dichlorphenolindophenol intracutan injiziert wird und die Zeit bis zur Entfärbung der Injektionsstelle gemessen wird. Bei normalem Vitamin C-Gehalt soll die Entfärbung in wenigen Minuten erfolgen, bei C-Mangelzuständen dauert dies bedeutend länger. PORTNOY und WILKINSON (74) fanden ungenügende Übereinstimmung zwischen der Entfärbungszeit und dem Vitamin C-Gehalt im Plasma.

3. Genauere Resultate liefert die Untersuchung des Ascorbinsäurespiegels im Plasma und in den weißen Blutkörperchen (81, 82, 84). Die Normalwerte für Plasma werden zwischen 0,7 mg-% und 1,5 mg-% angegeben. Beim klinisch manifesten Skorbut liegen Werte unter 0,3 mg-% vor, jedoch können ebenso niedrige Werte bei Gesunden gefunden werden. Bei einer Zufuhr von 10 mg Vitamin C je Tag, sinkt der Ascorbinsäurespiegel im Blut innerhalb 2—3 Wochen auf Werte um 0, trotzdem klinisch noch während Monaten nicht die geringsten Anzeichen von Vitamin C-Mangel festgestellt werden können. Etwas bessere Übereinstimmung besteht zwischen dem Ascorbinsäuregehalt der Leukothrombocyten-schicht, der normalerweise etwa 20—40 mg-% beträgt und klinischem Skorbut. Bei völliger Vitamin C-Karenz sank der Ascorbinsäurespiegel in dieser Schicht erst wenige Wochen vor Ausbruch der klinischen Symptome auf pathologische Werte unter 2 mg-%; allerdings sank bei einer täglichen Zufuhr von 10 mg Vitamin C der Ascorbinsäurespiegel in der Leukothrombocyten-schicht nach etwa 3 $\frac{1}{2}$ Monaten auf Werte um 1 mg-%, obwohl noch 10 Monate später (bei Abbruch des Versuches) klinisch kein Skorbut bestand (47). LOWRY und

Mitarbeiter (75, 76) konnten feststellen, daß der Ascorbinsäurespiegel in der Leukothrombocytenschicht ein recht guter Index für die Vitamin C-Reserven des Körpers ist.

4. Häufig wird die Ascorbinsäureausscheidung im Urin bestimmt mit und ohne vorgängige Vitamin C-Zulage. Nach ABBASY u. a. (77) soll ein Defizit vorliegen, wenn in 24 Std weniger als 10—15 mg im Urin ausgeschieden wird. Freilich hängt die Ausscheidung stark von der momentanen Zufuhr ab. Zahlreiche Methoden beschäftigen sich daher mit der Ascorbinsäureausscheidung nach vorangegangener Belastung, wird doch bei einem Vitamin C-verarmten Organismus Ascorbinsäure retiniert, während bei Sättigung der Überschuß im Urin ausgeschieden wird. Wird ein Großteil der Belastungsdosis retiniert, dann wird so lange weiter belastet, bis die Ascorbinsäureausscheidung im Urin einen der jeweiligen Zufuhr entsprechenden konstanten Wert erreicht hat. Auf diese Weise kann dann das Defizit quantitativ berechnet werden [RALLI u. a. (57, 78, 79)]. Diese Autoren haben das Verfahren abgekürzt. Sie injizieren 100 mg Vitamin C intravenös; bei normaler Sättigung wird innerhalb 3 Std 40 mg, bei latentem Mangelzustand durchschnittlich etwa 10 mg, bei Skorbut etwa 2,5 mg im Urin ausgeschieden, JOHNSON ist vorsichtiger und spricht erst dann von chemischem Mangelzustand, wenn innerhalb 4 Std nach intravenöser Injektion von 500 mg weniger als 3 mg ausgeschieden wird.

5. Endlich kann der Anstieg des Serumspiegels nach Belastung verfolgt werden. Steigt z. B. der Serumspiegel innerhalb 2—5 Std nach peroraler Applikation von 15 mg Ascorbinsäure je Kilogramm Körpergewicht an, so spricht dies für Sättigung, während bei Skorbut selten ein Anstieg über 0,4 mg-% erfolgt [DARBY (80)].

Bei der klinischen Interpretation all dieser quantitativen Methoden ist jedoch größte Vorsicht am Platze. Gruppenmedizinische Untersuchungen in Armeen und bei der Zivilbevölkerung [Zusammenstellung s. bei WINKELMANN (38)] ergaben, daß so viele klinische gesunde Menschen „Vitamin C-Defizite“ aufweisen, daß die pathologisch-physiologische Bedeutung eines chemischen C-Mangels zum mindesten fraglich erscheint und noch weiter erforscht werden muß (130, 131).

Therapie. Die Behandlung des Skorbutus ist dankbar. Bei genügender Zufuhr von Vitamin C, z. B. 200—1000 mg je Tag peroral oder parenteral, bessert sich der Zustand in wenigen Tagen. Beim experimentellen Skorbut CRANDONS (31), wo täglich 1000 mg intravenös gegeben wurden, waren die subjektiven Symptome (Müdigkeit, Anorexie usw.) schon nach 24 Std weitgehend verschwunden, die Hautkeratose besserte in wenigen Tagen, die Hautblutungen waren nach 2 Wochen abgeblaßt. Der Heilungsprozeß in den Knochen beim infantilen Skorbut setzt sofort ein und kann nach 2—3 Wochen im Röntgenbild gesehen werden. Der Ascorbinsäurespiegel im Blute und in der Leukocytenplättchenschicht kehrt in wenigen Tagen zur Norm zurück.

2. Der Säuglingsskorbut.

Der Säuglingsskorbut oder die MÖLLER-BARLOWSche Krankheit wurde erstmals von JULIUS MÖLLER (1859) in Königsberg beschrieben, aber erst 1883 von THOMAS BARLOW in London genauer erforscht und von der Rachitis getrennt. Um die Jahrhundertwende, als die Bakterienfurcht Anlaß zu übertriebener Milchsterilisation gab, waren Fälle von MÖLLER-BARLOWScher Krankheit an der Tagesordnung. Doch seit die Zufuhr von Vitamin C, sei es in Form von Präparaten oder Fruchtsäften, ein integrierender Bestandteil der Säuglingsernährung geworden ist und schon frühzeitig Gemüse und Kartoffeln verabfolgt werden, ist

der Skorbut seltener geworden. Immerhin haben DOGRAMACI (59) aus Boston und MCINTOSH (53) aus New York noch kürzlich über eine größere Zahl von Fällen berichtet. Ferner sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß FOLLIS, PARK und JACKSON (60) in 69 von 1300 Säuglingsautopsien (0—24 Monate) skorbutische Knochenveränderungen fanden, obwohl nur bei 7 derselben die Diagnose intra vitam gestellt worden war. Leichtere Skorbutfälle scheinen somit doch nicht all zu selten zu sein. Das Prädilektionsalter liegt zwischen 5 und 12 Monaten, früheres Auftreten ist selten, kongenitaler Skorbut eine Ausnahme [JACKSON und PARK (61)], selbst wenn bei der Mutter ein Vitamin C-Defizit während der Schwangerschaft besteht, konnte doch festgestellt werden, daß der Ascorbinsäuregehalt des fetalen Blutes höher ist als derjenige des mütterlichen Blutes und daß die Placenta selektiv Vitamin C aus dem Blute der Mutter entnehmen kann [NEUWEILER (62)]. Natürlich ernährte Säuglinge erkranken seltener als künstlich ernährte, da der Ascorbinsäuregehalt der Brustmilch mit etwa 5 mg-% bedeutend höher ist als derjenige ungekochter Kuhmilch (etwa 2 mg-%) oder gar von Kondensmilch (0,7 mg-%). Frühgeburten erkranken nicht häufiger an Skorbut als normal geborene Kinder.

Als erste Symptome treten Blässe, Maßleidigkeit und Anorexie auf, die Kinder werden auffallend bewegungsarm, so daß man an das Vorliegen einer Lähmung denken könne. Infolge der starken Schmerzhaftigkeit fahren die Säuglinge jedoch bei der leisesten Berührung zusammen (Hampelmannphänomen). Die Manifestationen sind identisch mit denjenigen des Skorbut bei Erwachsenen. Zahnfleischveränderungen treten jedoch nur auf, wenn schon Zähne durchgebrochen sind. Oft bestehen als Folge subperiostaler Hämatome erhebliche Schwellungen an den Extremitäten, die Epimetaphysen sind aufgetrieben, am besten sichtbar am skorbutischen Rosenkranz. Die Verdickung kann jedoch an der Knorpelknochengrenze jäh aufhören, wodurch eine eigenartige Abknickung entsteht.

Pathognomonisch sind die Knochenveränderungen, die in gleicher Weise wie früher beschriebene Symptome auf der fehlerhaften Bildung von Intercellularsubstanz beruhen (119—122). Am stärksten ausgeprägt sind diese Knochenveränderungen an den Stellen vermehrten Knochenwachstums, an den Knochenknorpelgrenzen der Rippen, des distalen Endes von Femur, Radius und Ulna, sowie dem proximalen Ende von Humerus, Fibula und Tibia. Das enchondrale Wachstum ist verlangsamt und kann bei schweren Skorbutfällen aufhören. Die Struktur der Knorpelwucherungszone wird unregelmäßig, zwischen den aus kleinen Knorpelzellen bestehenden Zellsäulen liegen unregelmäßig geformte Massen von Knorpelgrundsubstanz. Dies ist besonders ausgeprägt in der provisorischen Verkalkungszone, die aus ganz groben Schollen verkalkter Knorpelgrundsubstanz besteht. Da nur spärliche Capillaren in diese Zone eindringen, geht der Abbau der provisorischen Verkalkungszone verlangsamt vor sich; hieraus resultiert eine Verbreiterung derselben in der Längsachse, die gelegentlich das 5—10fache der Norm beträgt [röntgenologisch ist dies erkennbar an der Verbreiterung der Abschlußplatten und an den WIMBERGERSchen Ringen (63) um die Epiphysen]. Die unregelmäßig strukturierte provisorische Verkalkungszone ist mechanisch geschwächt, gibt dem axialen Druck nach und ladet seitlich aus, überdies kommt es bei geringer mechanischer Beanspruchung, selbst beim gewöhnlichen Muskelzug zu Einrissen und Infraktionen mit kleinen konsekutiven Hämorrhagien, ja, bei schwerem Skorbut kann es infolgedessen zur völligen Desorganisation des Knorpelgerüsts kommen. Diaphysenwärts von der provisorischen Verkalkungszone werden an Stelle von Osteoblasten fibroblastenähnliche Zellen gefunden, die anstatt Knochenbälkchen eine dem embryonalen Stütz-

gewebe ähnliche Intercellularsubstanz produzieren, die den mechanischen Ansprüchen, die an den Knochen gestellt werden, ebenfalls nicht gewachsen ist, zumal die Osteoclastentätigkeit und die Knochenresorption uneingeschränkt vor sich geht. Diaphysenwärts von der provisorischen Verkalkungszone kommt es somit zur Verarmung an Knochensubstanz [Gerüstmark von SCHOEDEL und NAUWERCK (64)]. Auch hier treten zahlreiche kleine Frakturen und Infraktionen (Trümmerfeldzone) auf, ja es kann sogar zur völligen Kontinuitätstrennung mit Verschiebung der Fragmente kommen. Auch im übrigen Knochen führt diese Gleichgewichtsstörung zwischen Osteoblasten- und Osteoclastentätigkeit zur Osteoporose und Atrophie. Infolge Mangel an kollagener Zwischensubstanz kann das Periost leicht von der Corticalis abgehoben werden, subperiostale Hämatomate von kleinerem und größerem Ausmaße sind die Regel.

Röntgenologisch erkennt man den Skorbut an folgenden Veränderungen (66):

1. Verdickte provisorische Verkalkungszone und WIMBERGERSche Ringe (die Peripherie der knöchernen Epiphysen ist schattendichter als das Zentrum).
2. Diaphysenwärts von der Abschlußplatte liegt eine wenig röntgenopake Aufhellungszone (entsprechend dem Gerüstmark und der Trümmerfeldzone). In Frühfällen ist diese Aufhellung nur am Rande zu sehen, es kommt dort zu spaltförmigen, dreieckigen oder rundlichen Aufhellungen [Corner-sign von PARK (65)].
3. Diffuse Osteoporose mit stark verdünnter Corticalis, die in der Metaphyse sogar völlig fehlen kann.
4. Subperiostale Hämorrhagien, die naturgemäß röntgenologisch erst sichtbar werden, wenn Verkalkungen aufgetreten sind.
5. Frakturen, Infraktionen, Kontinuitätstrennung im Bereiche der Gerüstmarkzone mit Dislokation der Fragmente.

Im Gegensatz zur Rachitis ist die alkalische Serumphosphatase beim infantilen Skorbut erniedrigt [DOGRAMACI (59), SCHWACHMAN (135)].

3. Präskorbut, latenter und atypischer Skorbut.

Oft beginnt der Skorbut abrupt ohne prämonitorische Symptome, in anderen Fällen gehen Anorexie, Müdigkeit, rasche Ermüdbarkeit, eventuell erhöhte Neigung zu Infektionen und bei Kindern ungenügende Gewichtszunahme dem Auftreten der typischen Skorbutsymptome voraus. Die sog. Frühjahrmüdigkeit bei Kindern und Erwachsenen wird gelegentlich auf einen Vitamin C-Mangel zurückgeführt (WINKELMANN, XI). In solchen Fällen kann man einen erniedrigten Ascorbinsäurespiegel im Blute und eine verminderte Ascorbinsäureausscheidung in Urin finden, was jedoch, wie auf S. 755 ausgeführt wurde, durchaus nicht pathognomonisch für Skorbut ist. Vitamin C-Zufuhr mag in solchen Fällen heilend wirken. Trotzdem ist es im Einzelfall sehr schwierig, das Vorliegen eines Präskorbut zu beweisen.

MOURIQUAND (67) hat schon vor 20 Jahren darauf aufmerksam gemacht, daß zwar typische Skorbutsymptome auftreten, wenn sich der Vitamin C-Mangel mit reichlicher Calorienzufuhr kombiniere, während bei geringer Calorienzufuhr (plus Vitamin C-Mangel) lediglich eine unspezifische Dystrophie (atypischer Skorbut) auftritt. Über gleiche Erfahrungen berichtet YOKOYAMA (68). WACHHOLDER (69) hat den Skorbut bei Meerschweinchen, die zu vermehrter Arbeitsleistung angetrieben wurden, mit den C-Mangelerscheinungen bei ruhenden Tieren verglichen. Ruhetiere entwickelten typische Skorbutsymptome, während bei den Arbeitstieren lediglich atypische Erscheinungen auftraten: Verminderung der Leistungsfähigkeit, der Wärmeregulation, der Widerstandsfähigkeit gegenüber bakteriellen Infektionen. Sowohl bei Arbeits- als auch bei Ruhetieren trat jedoch der Tod nach gleich langer Dauer des C-Mangels ein, bei den Ruhetieren an typischem

Skorbut, bei den Arbeitstieren an Dystrophie, Kachexie. Zweifellos bedarf das Krankheitsbild des atypischen Skorbutus noch weiterer Abklärung, bevor endgültiges über dasselbe ausgesagt werden kann.

C. Vitamin C-Therapie und -Prophylaxe bei nicht skorbutischen Krankheiten.

In weit größerem Ausmaß als zur Bekämpfung des Skorbutus wird Vitamin C heutzutage zur Prophylaxe und adjuvanten Therapie zahlreicher Krankheiten, namentlich Infektionskrankheiten, verwendet. Es werden dabei meistens bedeutend größere Dosen — mehrere hundert bis tausend Milligramm je Tag — als zur Erhaltung des Sättigungszustandes notwendig sind, appliziert. In welcher Weise das Vitamin in diesen großen Dosen wirkt, ist in keiner Weise abgeklärt, zumal ja, wie in zahllosen Bilanzuntersuchungen gezeigt wurde, im Überschuß zugeführte Ascorbinsäure prompt im Urin ausgeschieden wird. Es soll hier auch nicht verschwiegen werden, daß die Ansichten der Forschung über den Effekt der unspezifischen Vitamin C-Therapie ganz erheblich auseinandergehen. Zur Illustration mögen zwei einander diametral gegenüberstehende Ansichten angeführt werden. ZEDERBAUER (85) beschreibt in einem kürzlich erschienenen Aufsatz über die Anwendung der Vitamine: „Obwohl in jedem fieberhaften Zustand eine negative C-Bilanz besteht, haben wir durch Ausgleich dieser Bilanz noch nie einen therapeutischen Effekt gesehen.“ Demgegenüber berichtet McCORMICK (86) über spektakuläre Heilerfolge bei Tuberkulose, Scharlach, Sepsis, Viruskrankheiten, wenn täglich mehrere intravenöse Dosen von 500—1000 mg gegeben werden; er geht sogar so weit, die antiinfektiöse Wirkung des Vitamin C derjenigen der Chemotherapeutica und Antibiotica gleichzusetzen.

Im folgenden sollen nur einige der wichtigsten Indikationen erwähnt werden; im übrigen sei auf die Zusammenstellungen von THOMANN (87), MOURIQUAND (1) und GOLDSMITH u. a. (88) verwiesen.

1. Vitamin C zur Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten.

Verschiedene Versuche, durch Vitamin C-Zulagen Infektionskrankheiten und speziell Erkältungskrankheiten zu verhüten, verliefen erfolglos, weil zu niedrige Dosen angewendet wurden. SCHEUNERT (89) stellte an der Belegschaft eines Leipziger Großbetriebes entsprechende Untersuchungen an, wobei die krankheits halber erfolgten Arbeitsausfälle berechnet wurden. Die Untersuchung erstreckte sich über 8 Monate. Bei einer täglichen Zulage von 100 und 300 mg Vitamin C konnten die Arbeitsausfälle, namentlich infolge Erkältungskrankheiten, aber auch infolge Magen-Darmkrankheiten gegenüber den Versuchsgruppen, die eine Zulage von 50 oder 20 mg oder keine Zulage erhielten, ganz erheblich herabgesetzt werden. In 3 Schweizer Berggemeinden erhielt ein Teil der Einwohner während der Wintermonate eine Vitamin C-Zulage (Erwachsene 150 mg, Kinder unter 10 Jahren 100 mg je Tag). Bronchitiden traten bei den behandelten Personen bedeutend seltener auf als bei den unbehandelten, bei denen überdies verschiedene Fälle von Pneumonie, Angina, Tonsillarabsceß beobachtet wurden [CUENDET (92)]. MARKSVELL (90) konnte durch eine, bisweilen mehrere Dosen Vitamin C von 500—1000 mg einen Schnupfen im Anfangsstadium coupieren oder zumindestens ähnlich wie FLETCHER und FLETCHER (91) [letztere Autoren mit kleineren Dosen] das Auftreten von Komplikationen verhüten.

Der Wert der von GLANZMANN (93) angegebenen Vitamin C-Therapie der Pertussis, welche auf der Beobachtung OTANIS' beruht, daß Vitamin C in vitro einen bakteriostatischen Effekt auf die Keuchhustenbacillen ausübt, ist immer

noch umstritten. GLANZMANN empfiehlt täglich eine Injektion von 500 mg während mehreren Tagen, dann absteigende Mengen per os bis zur völligen Beschwerdefreiheit. Schon nach der zweiten bis dritten Stoßdosis tritt nach diesem Autor eine ganz auffällige Besserung des Allgemeinbefindens und erstaunliche Abnahme der Hustenanfälle nach Zahl und Intensität, rascher Rückgang des Fiebers und der Komplikationen auf. Über gute Erfolge berichtete auch MEIER (94) und DE WIT (95), während FANCONI (96), PFEIFFER (97) u. a. keine überzeugenden Resultate feststellen konnten.

Die vor der Entdeckung der Sulfonamide und Antibiotica bei Pneumonien in hohen Dosen mit Erfolg angewendete Vitamin C-Therapie ist heute wohl überholt. Bei Anwendung von Sulfonamiden soll jedoch gleichzeitige Verabfolgung von Vitamin C (50 mg je 0,5 g Sulfonamid) die Toxizität dieses Mittels herabsetzen [MOURIQAND (134)].

2. Vitamin C und rheumatische Erkrankungen.

Schon ausgangs der dreißiger Jahre fand Vitamin C Anwendung in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen, nachdem RINEHART (101) sowohl beim Rheumatismus verus als auch bei der Polyarthritus chronica einen erniedrigten Ascorbinsäurespiegel im Blutplasma festgestellt hatte. Bei der damaligen Dosierung von 100—400 mg erwies sich jedoch diese Behandlung als nicht sehr wirksam, so daß sie wieder in Vergessenheit geriet. 1949 berichteten dann WASSEN und LEWIN (102) über gute therapeutische Erfolge bei chronischer Polyarthritus mit einer kombinierten Behandlung von Desoxycorticosteron (5 mg intramuskulär) und gleichzeitiger intravenöser Injektion von 1000 mg Vitamin C. Kurz nach der Injektion ließen die Gelenkschmerzen nach und wurden die Gelenke beweglicher. Dieser Effekt hielt wenige Stunden an, verlängerte sich jedoch im weiteren Verlauf der Behandlung. Ähnlich wie die Cortisontherapie erhielt auch diese Behandlung Rückschläge, und zahlreiche Arbeiten berichten über teilweise oder völlige Versager [MCLEAN (99), MARGOLIS (100)]. Wieweit sich die von BERG (103) und MASSELL (104) an je einigen Fällen von Rheumatismus verus beobachteten Therapieerfolge mit Vitamin C in täglichen Dosen von 4—6 gm bestätigen werden, bleibt noch abzuwarten.

3. Vitamin C bei Gingivaerkrankungen, Parodontopathien und Zahncaries.

Ein ausführliches Schrifttum (106, 107, 110) beschäftigt sich mit der Frage der Beziehung zwischen Vitamin C und gingivalen Erkrankungen, Gingivitis und Parodontopathien, die heute wohl folgendermaßen zusammengefaßt werden kann: Bei weitem nicht jede Gingivitis und Parodontopathie ist C-hypovitaminotischer Genese; hingegen kann in recht vielen Fällen durch Vitamin C-Therapie eine Besserung erzielt werden, wobei allerdings größere Dosen (durchschnittlich 200 bis 300 mg je Tag) erforderlich sind als zur C-Absättigung des Organismus. In diesem Sinne ist wohl auch heute noch die von WACHHOLDER (109) 1938 aufgestellte These berechtigt, wonach Vitamin C bei diesen Erkrankungen nicht als Vitamin, sondern als Medikament (Reizkörper) wirksam ist.

Zur Prophylaxe der Caries scheint Vitamin C manchmal recht günstig zu wirken. 264 Kinder wurden 1 Jahr ohne Vitamin C-Zulage, 1 Jahr mit einer Zulage von 250 mg je Tag behandelt. Dabei sank die Zahl der Cariesträger von 78% auf 33%; als im 3. Jahre nur 50 mg Vitamin C zugeführt wurde, schnellte die Cariesfrequenz wieder auf 83% hinauf (WINKELMANN, XI). Über gute Erfolge bei der Cariesprophylaxe berichtet auch PORT (108), der neben oraler und parenteraler C-Medikation die lokale Einreibung von C-haltigen Salben empfiehlt.

VI. B-Vitamine.

Reine Mangelzustände eines einzelnen der B-Vitamine kommen vor; wie jedoch schon aus dem gemeinsamen Vorkommen der Vitamine Aneurin, Lactoflavin und Nicotinsäure bzw. Nicotinsäureamid erhellt, finden sich nicht selten Mischformen, z. B. bei einem Beriberi auch Lactoflavin- oder Nicotinsäuremangelsymptome und umgekehrt.

Es können aber auch Interferenzerscheinungen zwischen den einzelnen B-Vitaminen entstehen. So wurde das Auftreten von Pellagrasymptomen nach Applikation hoher Vitamin B₁-Dosen (LEHMAN und NIELSEN, zit. 1) oder nach Lactoflavintherapie (2, 3) beobachtet. Hochdosierte parenterale Aneurintherapie kann Lactoflavinmangelercheinungen hervorrufen. Interferenzerscheinungen konnte RICHARDS (4) auch beim Versuchstier erzeugen.

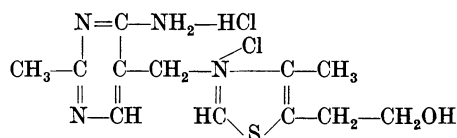
Fernerhin kombiniert sich die B-Hypovitaminose recht häufig mit einer generellen Unterernährung, wobei es schwierig sein kann zu entscheiden, welche Symptome B-hypovitaminotischer Natur sind, und welche Symptome der generellen Unterernährung zur Last fallen. Es bestehen freilich einzelne Mangelversuche beim Menschen, wo nur eines der B-Vitamine bei sonst vollwertiger Kost fehlte. Diese Versuche sind jedoch selten bis zur Entwicklung des Vollbildes des resp. Mangelzustandes durchgeführt worden. Trotzdem erlauben sie uns, zusammen mit experimentell erzeugten Mangelzuständen beim Versuchstier ein einigermaßen klares Bild der einzelnen Vitamin B-Mangelzustände zu umreißen.

Vitamin B₁.

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Die experimentelle Geflügelberiberi wurde erstmals im Jahre 1897 von EIJKMAN (1) erzeugt; durch Verfütterung von Reiskleie konnte dieselbe geheilt werden. Später, als die Vitaminlehre aufkam, wurde das Antiberiberivitamin wasserlösliches Vitamin B, später Vitamin B₁ genannt. JANSSEN und DONATH (2) isolierten im Jahre 1926 das Vitamin aus Reiskleie. GREWE (3) sowie auch WILLIAMS (4) klärten seine chemische Struktur ab. Vitamin B₁ wird in Europa auch Aneurin, in Amerika mehrheitlich Thiamin genannt. Die frühere Literatur über Aneurin wurde von HARRIS (5) zusammengefaßt.

Chemie. Vitamin B₁ ist üblicherweise in Form von Aneurinhydrochlorid im Handel.



Strukturformel von Aneurinhydrochlorid.

Aneurinhydrochlorid ist eine farblose, kristallinische, in Wasser und Alkohol lösliche Substanz. In wäßriger Lösung ist sie hitzeempfindlich, besonders bei neutraler oder alkalischer Reaktion. In getrockneter Form ist sie stabiler. Nahrungsmittel verlieren beim Kochen 25—50% ihres Aneurin Gehaltes. Durch moderne Konservierungsmethoden wie Tiefkühlprozesse wird der Aneurin Gehalt wenig verändert. Frühere Vitamin B₁-Präparate waren aus Reiskleie hergestellt worden. Seit die Synthese des Aneurins durch WILLIAMS und CLINE (6) vollzogen wurde, sind hauptsächlich synthetische Präparate im Handel.

Das Verständnis der Chemie und Physiologie des Aneurins wurde wesentlich gefördert durch die Feststellung von LOHMANN und SCHUSTER (7), daß Aneurin in der Bierhefe als Aneurinpyrophosphat vorkommt und daß dieses mit der Co-Carboxylase identisch ist. Durch Phosphorylierung kann Aneurin auch in vitro in Co-Carboxylase übergeführt werden. Aneurinmonophosphat hat keine Co-Fermentwirkung.

Vorkommen in der Natur. Aneurin wurde in Pflanzen synthetisiert und hat ein weit verbreitetes Vorkommen in der Pflanzenwelt. Die reichsten Quellen stellen Reis- und Weizenkeimlinge, sowie Hefe, dar. Nach KINGLEY und PARSON (8) kann das Aneurin der Hefe nur schwer verwertet werden. Fein ausgemahlenes Getreide ist praktisch aneurinfrei. Der Aneurinegehalt verschiedener Nahrungsmittel ist in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12. *Aneurin- und Riboflavingehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln*
(in μg je 100 g).

	Aneurin	Riboflavin
Rindfleisch	160	150
Schweinefleisch	1100	200
Kuhmilch	40	150
Eier	150	400
Orangen	70	40
Erdnüsse	350	250
Erbsen, frisch	350	150
Runkelrüben	50	60
Kartoffeln	150	50
Reis, poliert	50	50
Weizenkorn	200—700	20—800
Weizenkeim, frisch	1200—3700	500—1500
Weizenkeim, getrocknet	etwa 2000	etwa 530
Weizenkleie	500—600	etwa 350
Weizenvollkornmehl	etwa 450	etwa 200
Weizenmehl, 94—60% Ausmahlung	360—70	230—80
Hefe	3000	3000

In Pflanzen kommt das Vitamin B₁ hauptsächlich als freies Aneurin vor, während in tierischem Gewebe Aneurin mehrheitlich als Co-Carboxylase gefunden wird.

Um eine genügende Zufuhr von Vitamin B₁ sicherzustellen, wird vielerorts das Vollkornmehl dem Weißmehl vorgezogen. In Ländern, wo ungeschälter Reis (Südostasien) oder das ganze Weizenkorn (Vorderer Orient) konsumiert wird, kann durch „Halbkochen“ (parboiling) von Reis und Weizen der Aneurinverlust wesentlich verhindert werden. In neuester Zeit wird Feinmehl oft künstlich mit Aneurin angereichert (Vitaminisierung).

Bestimmung des Vitamin B₁. Von früheren Untersuchern wurde der Heileffekt abgewogener Mengen von Aneurin bei Beriberitauen bestimmt. Diese Methode und auch die Bradykardiemethode, welche bei der B₁-Avitaminose der Ratten die Pulsverlangsamung mißt, wird heute kaum mehr gebraucht. Bei der heute gebräuchlichen biologischen Standardmethode wird das durch Aneurinzufuhr verursachte Wachstum jugendlicher Ratten gemessen. Daneben finden auch chemische (Thiochrommethode) und mikrobiologische (Hefefermentierung, Wachstum des Schimmelpilzes *Phycomyces*) Methoden Anwendung. Im Blute, wo fast das gesamte Vitamin B₁ in Form von Co-Carboxylase vorhanden ist, kann deren Fermentaktivität gemessen werden.

Stoffwechsel. Aneurin wird im Darm leicht resorbiert. Es wird im Darm (9), in der Leber und in anderen Geweben zu Co-Carboxylase phosphoryliert. Im Blut wird der größte Teil des Aneurins in phosphorylierter Form in den Blutkörperchen gefunden. Nach TAYLOR u. a. (10) enthalten alle Gewebe Aneurin, ungefähr 1—4 µg je 100 g Gewebe. Bei genügender, normaler Aneurinzufuhr wird dasselbe bei den Stoffwechselfvorgängen verbraucht, es findet sozusagen keine Speicherung von Vitamin B₁ statt. BORSOOK u. a. (11) konnten bei Anwendung von markierten Isotopen zeigen, daß Aneurin im Körper rasch in Co-Carboxylase umgewandelt wird. Bei einer Tageszufuhr von 1—2 mg Aneurin wird etwa 10—20% der zugeführten Mengen nach Dephosphorylierung in den Nieren mit dem Urin ausgeschieden. Im Stuhl werden nur geringe Mengen gefunden. Werden jedoch große Mengen Vitamin B₁ zugeführt, dann steigt auch die Aneurinausscheidung im Stuhl an [KIRK u. a. (12)]. Offenbar ist der Darm nicht imstande, exzessive Mengen zu resorbieren.

Die Darmflora, besonders diejenige der Wiederkäuer, ist fähig, Aneurin zu synthetisieren; bei gewissen Tieren sogar so viel, daß die Eigenproduktion — auch „refection“ genannt — den Tagesverbrauch deckt. Die meisten Tiere und auch der Mensch müssen ihren Aneurinbedarf durch von außen zugeführtes Vitamin B₁ decken. NAJJAR und HOLT (13), ebenso wie DENKO u. a. (14) konnten jedoch zeigen, daß bei ungenügender Vitamin B₁-Zufuhr auch beim Menschen durch die Darmflora gewisse Mengen Aneurin synthetisiert werden können [s. auch NAJJAR und BARRETT (15)].

Aneurinbedarf. Auf Grund einer Reihe von Untersuchungen stellten HORWITT u. a. (16) fest, daß eine Tagesmenge von 0,4 mg für den Menschen ungenügend ist. COWGILL (17) konnte zeigen, daß der Aneurinbedarf proportional ist der Zahl der zugeführten Nichtfettcalorien. 0,5 mg Aneurin je 1000 Calorien hat sich nach MELNICK (18) als optimal erwiesen. Der National Research Council (USA.) empfiehlt für den Erwachsenen ein Minimum von 1,2—1,8 mg je Tag. Bei hohen Außentemperaturen ist der Aneurinbedarf vermindert [KLINE u. a. (19)]. Bei fettreicher Kost wird weniger Vitamin B₁ gebraucht, höchstwahrscheinlich deswegen, weil Co-Carboxylase nicht in den Fettstoffwechsel eingreift. Konsumierende Krankheiten, Fieber, maligne Tumoren und Hyperthyreosen können den Aneurinverbrauch bis auf das Doppelte und mehr steigern.

Physiologie. Aneurinfreie Ernährung führt bei Ratten zur Verminderung der Nahrungsaufnahme und zu Gewichtsverlust. Kleinste Mengen Vitamin B₁ stellen den verlorengegangenen Appetit wieder her und bewirken Gewichtsanstieg. Vitamin B₁ scheint für den Zellstoffwechsel unentbehrlich zu sein. Bei in vitro-Untersuchungen über die Sauerstoffaufnahme von Gehirnbrei polyneuritischer Tauben konnte PETERS (20) zeigen, daß Vitamin B₁ von Bedeutung ist für den Kohlenhydrat- und Brenztraubensäure (BTS)-Stoffwechsel, wobei die Wirkung des Vitamin B₁ an das Vorhandensein der Co-Carboxylase gebunden ist [BANGA u. a. (21)]. Bei Aneurinmangelzuständen steigt als Folge der Kohlenhydratstoffwechselstörung der BTS-Spiegel im Blute an. Co-Carboxylase fördert die Oxydation und De-Carboxylierung der BTS [s. STOTZ (22)]. Freilich sind neben der Co-Carboxylase noch andere Stoffe notwendig für den normalen Ablauf des BTS-Stoffwechsels.

Die Co-Carboxylase ist ein sehr wirksamer Katalysator. 1 Mol Co-Carboxylase katalysiert 1500 Mol Sauerstoff je Minute [BANGA (21)]. Eine lange Liste von Reaktionen, welche durch die Co-Carboxylase katalysiert werden, könnte hier angeführt werden, jedoch sei diesbezüglich auf die zusammenfassenden Arbeiten von JANSEN (23), WILLIAMS u. a. (24) und STEPP und KÜHNAU (IX) verwiesen.

In der Hefe katalysiert die Co-Carboxylase die Wirkung der Carboxylase, während in tierischen Geweben die Wirkung der BTS-Dehydrogenase katalysiert wird; Co-Carboxylase katalysiert somit oxydative und nichtoxydative Reaktionen.

Die Antianeurinfaktoren.

Zunehmendes Interesse kommt den sog. Antianeurinfaktoren zu. Die Entdeckung und Erforschung dieser Faktoren geht auf die Beobachtung der sog. Chastek-Paralyse bei Füchsen einer Silberfuchsfarm in Minnesota (1932) zurück¹. Trotz genügenden Aneurin gehaltes in der Nahrung erkrankten diese Tiere an einem nervösen Leiden, mit Anorexie, allgemeiner Schwäche, Ataxie, Paraplegie und nervösen Krisen. Der Tod trat nach 48—72 Std ein. Pathologisch-anatomisch wurden degenerative Veränderungen in der Leber und ähnliche Gehirnläsionen wie bei der WERNICKESchen Krankheit gefunden. Die Krankheit trat jedoch nur bei jenen Tieren auf, die vorwiegend mit rohen Karpfen gefüttert worden waren. Die Krankheit blieb aus, wenn weniger als 10% der Gesamtnahrung aus Karpfen bestand, wenn nur Karpfenfilets ohne Karpfeneingeweide gegeben wurde oder wenn die Karpfeneingeweide, die offenbar den krankmachenden Stoff enthielten, gekocht wurden. Die Beobachtung der Chastek-Paralyse mit den Symptomen einer B₁-Mangelkrankheit trotz genügender Aneurinzufuhr veranlaßte zahlreiche Forscher zu eingehenden Untersuchungen über die diese Krankheit verursachenden Stoffe, die auch als Antivitamine bezeichnet werden können. Zur Zeit sind 2 Gruppen von Antianeurinfaktoren bekannt:

1. Verbindungen, deren chemische Struktur dem Aneurin ähnlich sind. Als wirksamster Stoff dieser Gruppe ist das Pyrithiamin zu nennen, bei welchem der Thiazolanteil des Aneurins durch einen Pyridinring substituiert ist [WOOLLEY und WHITE (25)]. Zwischen Pyrithiamin und Aneurin besteht wahrscheinlich eine ähnliche funktionelle Beziehung wie zwischen den Sulfonamiden und der Par-amino-benzoessäure, d. h. die erste Substanz verhindert und verdrängt als Antimetabolit die zweite Substanz von ihrem natürlichen Platz im Stoffwechselgeschehen. Wie dies im einzelnen vor sich geht, ist noch nicht bekannt.

Neuere Untersuchungen über die B₁-Antivitamine stammen von FROHMAN und DAY (26) und SCHOPFER und BEIN (27).

2. Verbindungen, welche die Struktur des Aneurins ändern und durch Aufspaltung desselben in Thiazol und Pyrimidin inaktivieren. Die wichtigsten zu dieser Gruppe gehörenden Antianeurinfaktoren befinden sich in Extrakten von Karpfeneingeweide (auch Forelleneingeweide), Warmblüterorganen (Kaninchen, Hühner) und Farnkraut. SEALOCK und Mitarbeiter (28) betrachten diese Substanzen als Fermente, während v. MURALT (29) und SOMOGYI (30) zeigen konnten, daß diese Extrakte verschiedene Antianeurinwirkstoffe enthalten, von denen nicht alle Fermentcharakter haben.

In der Humanpathologie sind bisher keine durch Antianeurinfaktoren verursachte Erkrankungen bekannt geworden, weswegen hier auf eine eingehende Besprechung dieser Substanzen verzichtet und auf die Arbeiten von HARRIS (31) und SOMOGYI (30) verwiesen werden kann.

B. Aneurinmangelkrankheiten.

Im Fernen Osten ist die Beriberikrankheit schon seit Jahrhunderten bekannt; die Zahl der Beriberikranken nahm erheblich zu, als in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Bevölkerung dazu überging, geschälten oder sog. polierten

¹ Der Name Chastek-Paralyse stammt vom Besitzer Chastek jener Silberfuchsfarm in Minnesota, wo die Krankheit zuerst beobachtet wurde.

Reis zu gebrauchen. Auch jetzt noch gehört die Beriberi zu den häufigsten Erkrankungen im fernen Orient, was besonders aus Berichten von den fernöstlichen Kriegsgefangenenlagern im 2. Weltkrieg [SMITH and WOODRUFF (35)] und den neuesten erfolgreichen Bestrebungen die Beriberi durch Verfütterung von aneurinhaltigem Reis zu bekämpfen [SALCEDO (37)] hervorgeht. Die orientalische Beriberi ist weitgehend die Folge ungenügender Aneurinzufuhr; allerdings kann der Aneurinmangelzustand während längerer Zeit latent bleiben und erst durch eine zusätzliche, den Aneurinbedarf steigernde Noxe — Infektionskrankheiten, besonders Malaria, Dysenterie — oder infolge einer physiologischen Bedarfssteigerung, wie z. B. Schwangerschaft und Lactation, manifest werden.

Aneurinmangelzustände leichten Grades, aber auch ausgesprochene Beriberi, kommt auch in unseren Gegenden vor. Mit der Verfeinerung und Raffinierung der Ernährungsweise ist der Aneurin Gehalt unserer Ernährung im Verlaufe der letzten Jahrhunderte wesentlich zurückgegangen, so enthielt z. B. die Tageskost eines englischen Bauern im 15. Jahrhundert ungefähr 4,2 mg Aneurin, während im 20. Jahrhundert die Tageskost der unteren Klasse in England nur etwa 0,8 mg Aneurin enthält (XI). Zu manifesten Mangelsymptomen kommt es bei uns besonders, wenn über längere Zeit eine einseitige Ernährung aufrecht erhalten wird, sei es z. B. aus medizinisch-diätetischen Gründen, oder infolge schrullenhafter Nährstoffphobien. Am häufigsten wird Beriberi bei Alkoholikern und Toxikomanen gefunden.

Aneurinmangelzustände können fernerhin entstehen bei chronischen Darm-erkrankungen, chronischen Durchfällen, Steatorrhoe, Cholera nostras, Sprue und Cöliakie (mangelhafte Resorption, Enterokarenz), endlich bei Diabetes mellitus, Leberparenchymstörungen, Thyreotoxikosen, chronischen Infektionskrankheiten usw.

1. Experimentelle Aneurinmangelzustände.

Verschiedene Autoren [HORWITT und Mitarbeiter (38), KEYS und Mitarbeiter (39), WILLIAMS und Mitarbeiter (41)] haben bei freiwilligen Versuchspersonen Aneurinmangelzustände erzeugt. Schon nach wenigen Wochen traten Mangelsymptome von seiten des Nervensystems auf, die weitgehend identisch waren mit neurasthenischen Beschwerden. Die Patienten zeigten auffallende Müdigkeit, Interesselosigkeit, Antriebschwäche, Unfähigkeit zu konzentrierter Arbeit, Herabsetzung des Erinnerungsvermögens, Befangenheit in Gegenwart anderer Menschen. Bei anderen Patienten wurden Störungen des emotionalen Gleichgewichtes, Depressionen, Verdrießlichkeit, Reizbarkeit, erhöhte Streitsucht, Angstzustände und Phobien beobachtet. Die Patienten wurden ungenau in ihrer Arbeit und legten eine ausgesprochene Ungeschicklichkeit zutage; Näherinnen ließen ständig ihre Nadeln fallen, Geschirrwäscher zerbrachen übermäßig viel Geschirr usw. Es trat eine ausgesprochene Anorexie auf, manchmal Erbrechen und Konstipation. Wegen unstillbarem Erbrechen mußte in einigen Fällen WILLIAMS (49) der Aneurinmangelversuch unterbrochen werden. Die Salzsäuresekretion im Magen war bis zur Anacidität herabgesetzt; die Magenentleerung war in einigen Fällen verlangsamt; in anderen Fällen wurde eine normale Magen-Darmpassage gefunden. Pseudoanginöse Beschwerden mit Präkordialangst, Palpitationen, Hypotension wurden verschiedentlich registriert. Es bestand eine Bradykardie, die bei leichten Anstrengungen in eine exzessive Tachykardie überging. Während KEYS und Mitarbeiter (39) EKG-Veränderungen vermißten, wurde in einigen Fällen von WILLIAMS u. a. eine Erniedrigung oder Umkehr der T-Wellen festgestellt. Von seiten des peripheren Nervensystems wurden Parästhesien, häufiges Einschlafen der Beine, verminderte Vibrationsempfindung, wechselnde

Wärme- und Kältesensationen, Abschwächung oder Verlust der Sehnenreflexe beobachtet; in einem Falle trat nach 4monatiger B₁-Karenz (0,2 mg Aneurin je Tag) eine Parese der Beine auf. Der Grundumsatz wurde stets um 10 bis 30% niedriger als vor Beginn der Aneurinmangelkost gefunden. Die Zuckerbelastungskurve zeigte in manchen Fällen einen diabetischen Kurvenlauf. Alle diese Veränderungen konnten durch Aneurinzufuhr oft schlagartig behoben werden. Ferner stehen verschiedene Laboratoriumsmethoden zur Verfügung, welche erlauben, diese Symptome als Aneurinmangel zu erkennen und von neurosthenischen Beschwerden zu differenzieren.

2. Laboratoriumsmethoden zur Erkennung des Aneurinmangels.

Verschiedene Methoden sind angegeben worden, um den Aneurinspiegel im Blute und die Aneurinausscheidung im Urin mit oder ohne vorangehende Aneurinbelastung auszuwerten. Ein Aneurindefizit wird angenommen, wenn der Blutspiegel unter 4—6 γ -% [OLDHAM (44), BURCH (45)] sinkt, jedoch fanden SALCEDO u. a. (46) 1948 keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Aneurinblutspiegel bei Beriberikranken und demselben bei Normalen. Leukocyten und kernhaltige Rote enthalten etwa 20—200mal mehr Aneurinpyrophosphat als nicht kernhaltige Erythrocyten (101). Beträgt die Aneurinausscheidung im 24 Std-Urin weniger als 90—100 γ bei Männern, weniger als 60 γ bei Frauen, so wird von manchen Autoren ein Aneurinmangel angenommen. Nach anderen Forschern sollte die tägliche Aneurinausscheidung nicht unter 300 γ sinken, oder mindestens 20% der Zufuhr betragen [PAPAGEORGE und LEWIS (47)]. Wird z. B. nach Zufuhr von 1 mg Aneurin 200 γ innerhalb 24 Std im Urin ausgeschieden, so deutet dies auf einen normalen Aneurin Gehalt des Körpers hin, während eine 24 Std-Ausscheidung von 100 γ auf einen bedingten, von 50 γ auf einen sicheren Aneurinmangel hinweist [WILLIAMS, DARBY (48)]. Nach HOLT, NAJJAR (49), DROESE (50) ist der Aneurinspiegel in Blut und Urin so stark von der momentanen Zufuhr abhängig, daß eine Verminderung dieser Werte nicht ohne weiteres mit einem Aneurindefizit identifiziert werden darf.

Besser bewährt haben sich jene Methoden, bei welchem die beim Aneurinmangel erhöhte BTS und Milchsäure im Blut oder im Urin bestimmt wird; man spricht auch von Bestimmung der bisulfide binding substances (BBS), wobei ebenfalls hauptsächlich BTS, aber auch einige andere Ketoverbindungen bestimmt werden. Eine Erhöhung der BTS kann jedoch auch nach Nahrungsaufnahme, körperlicher Bewegung, psychischer Erregung, bei Diabetes, Herz- und Nierenerkrankungen beobachtet werden. Man ist daher dazu übergegangen, das Verhalten des BTS-Spiegels nach Belastung mit körperlicher Arbeit oder nach Zufuhr von Glucose zu studieren; bei Aneurinmangel kann ein erheblicher Anstieg der BTS im Blute und ein verzögerter Abfall des BTS-Spiegels zum Anfangswert festgestellt werden [DROESE (50)]. Bei menschlichen Aneurinmangelversuchen wurde verschiedentlich auch eine Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blute beobachtet. Jedoch erfolgt dieser Anstieg mit der gleichen Konstanz wie der BTS-Anstieg. GOLDSMITH (51) bestimmte den BTS-Lactatkoeffizienten im Blute und fand bei Normalen Werte um 9; bei Aneurinmangel Werte unter 9.

HOWITT und KREISLER (33) bestimmen den CMI (carbohydrate metabolism Index) nach folgender Formel:

$$\frac{L + 15P}{2} - \frac{G}{10} = \text{CMI.}$$

L = Blutmilchsäure in Milligrammprozent,

P = Blutbrenztraubensäure in Milligrammprozent,

G = Blutzucker in Milligrammprozent.

Normalerweise soll der CMI nicht höher sein als 15.

Für wissenschaftliche Zwecke hat DROESE (50) eine Probe an Fahrradergometer angegeben. Es wird die Größe der Arbeit gemessen, welche geleistet werden kann, bevor die kritische Pulszahl WENCKEBACHS auftritt (180 Schläge je Minute). Diese Arbeitsleistung kann wesentlich erhöht werden, wenn vor dem Versuch 50 g Traubenzucker oder Traubenzucker plus Aneurin gegeben wird, und zwar ist die Leistungssteigerung nach Traubenzucker und nach Traubenzucker-Aneurinangaben bei Menschen mit normalem Aneurinhaushalt nahezu gleich, während bei B₁-Hypovitaminosen eine Differenz von mindestens 20% zwischen den beiden Werten besteht. Nach DROESE erfaßt diese Methode subklinische Mangelzustände sehr gut, ist aber für klinische Untersuchungen wegen der starken körperlichen Beanspruchung und der langen Versuchsdauer wenig geeignet.

3. Klinik der Beriberi.

Die Symptomatologie des künstlich induzierten Aneurinmangels differiert wesentlich von den Beschreibungen der klassischen Beriberikrankheit. Diese Diskrepanz veranlaßte WILLIAMS u. a. (41) zur Frage, ob beim echten Beriberi nicht noch andere auslösende Faktoren neben dem Aneurinmangel mitverantwortlich seien. Mittlerweile sind jedoch während des letzten Weltkrieges Fälle von Präberiberi beobachtet worden, deren Symptomatologie mit derjenigen beim experimentellen Aneurinmangel weitgehend übereinstimmte [SMITH und WOODRUFF (35), HIBBS u. a. (55)]. Bei der klassischen Beriberi können zwei große Symptomengruppen unterschieden werden: Kardiovaskuläre und nervöse Symptome.

Kardiovaskuläre Symptome. Der Aneurinmangel wirkt sich einerseits am peripheren Kreislaufsystem, andererseits an Herzmuskel aus. In der Peripherie kommt es zur Erweiterung der Arteriolen und Präcapillaren. Sehr wahrscheinlich ist dies die Ursache für die typischen Ödeme der sog. feuchten Beriberi. Zuerst treten die Ödeme in der Knöchelgegend in Erscheinung, in ausgesprochenen Fällen dehnen sie sich aus. Beinödeme, Ödeme des Scrotums und der Bauchwand, Anasarka und Ergüsse in den serösen Höhlen sind nicht selten. Bei Bettruhe nehmen die Ödeme an den Beinen ab, dafür können aber Gesichtsoödeme auftreten. Die Ödeme sind vorwiegend mechanisch bedingt (erhöhte Permeabilität der dilatierten Arteriolen und Präcapillaren). Kochsalzretention infolge Beeinträchtigung der Nierendurchblutung (mangelhafte Filtration) mag beim Zustandekommen der Ödeme eine Rolle spielen. SHIMAZONO (56) konnte durch tägliche Zulage von 6 g Kochsalz Ödeme bei bisher trockenem Beriberi hervorrufen. Wieweit Eiweißmangel für die Genese der Aneurinmangelödeme eine Rolle spielt, ist noch nicht ganz abgeklärt. Reine Beriberiödeme gehen nicht oder höchstens mit leichter Hypoproteinämie einher [WEISS und WILKINS (58)]. Es muß heutzutage zwischen hypoproteinämischen Ödemen, normoproteinämischen Hungerödemen mit manchmal niedrigen Albumin-Globulinquotienten und Beriberiödemen unterschieden werden; jene, wenn in reiner Form vorhanden, werden durch Vitamin B₁-Zufuhr nicht beeinflusst. Wie die Erfahrungen der Nachkriegsjahre zeigten, liegen sehr oft Mischformen vor, wobei bei genereller Unterernährung ein relatives Aneurindefizit um so leichter entstehen kann, als sich der Aneurinbedarf bei der kriegsbedingten eiweißarmen Kohlenhydratkost steigert [HEILMEYER (57)]. Bei Mischformen von Beriberiödem mit Hungerödemkrankheit kann durch Aneurinzufuhr eine gewisse Besserung, jedoch keine vollständige Heilung erzielt werden.

Neben der Ödembildung hat die periphere Vasodilatation Rückwirkungen auf die Zirkulation. Es werden ähnliche Kreislaufverhältnisse gefunden wie bei einer arteriovenösen Shuntbildung, bei arteriovenösen Fisteln. Die Zirkulations-

zeit ist verkürzt; die Extremitäten fühlen sich warm an, die Venen sind gefüllt, der Venendruck ist erhöht; die Differenz der Sauerstoff- und Kohlensäurespannung zwischen arteriellem und venösem Blut ist herabgesetzt. Infolge des erhöhten Refluxes zum Herzen kommt es zur Dilatation des rechten Herzens und, falls dieses den Reflux nicht ganz bewältigen kann, zur Lebervergrößerung, während Zeichen der Lungenstauung bei kompensiertem Herzen vermißt werden. Das Schlagvolumen ist erhöht, ebenso der systolische Blutdruck der Arterien; Arteriengeräusche, manchmal in Form der sog. „Pistol shot sounds“ und Venengeräusche (Nonnensausen) können wahrgenommen werden; der Puls kann celer und altus sein.

Ein zweiter Angriffspunkt des Aneurinmangels liegt am Herzen selber, wo folgende pathologisch-anatomische Veränderungen gefunden werden können: Interstitielles Ödem und hydropische Degeneration der Muskelfasern; in schweren Fällen verschwindet die Längs- und Querstreifung der Muskelfasern; bei B₁-verarmten Tieren kommt es zum Zerfall der Muskelfibrillen (Sarkolyse); histologisch findet man dabei leere Sarkolemmschläuche [VALLOTON (59)]. Es ist leicht verständlich, daß diese Veränderungen zur Verminderung von Tonus und Kraft des Herzmuskels führen. Klinisch und röntgenologisch findet man dementsprechend meist eine Herzdilatation, wobei nach WENCKEBACH das rechte Herz und besonders der Conus pulmonalis erweitert ist, während nach anderen Autoren [BLANKENHORN (60)] auch eine Linksdilatation vorkommen kann. Am Thorax sind deutlich sichtbare und tastbare, wogende Pulsationen der Herzvorderfläche vorhanden; der Spitzenstoß kann verbreitert und verstärkt sein; systolische, aber auch präsysstolische Geräusche begleiten den paukenden ersten Ton. Eine Tricuspidalinsuffizienz ist in Anbetracht, daß diese Klappe bei Rechtsüberlastung leicht insuffizient wird, nicht selten. Meist besteht in Ruhe eine Bradykardie, die jedoch bei geringen Anstrengungen in eine ausgesprochene Tachykardie übergehen kann. Eine auch in der Ruhe gelegentlich vorhandene Tachykardie wird von manchen Autoren auf Vagushypofunktion infolge degenerativer Veränderungen des Vagusnerven zurückgeführt. Im EKG findet sich infolge der Ödembildung häufig low voltage; die T-Wellen sind häufig flach oder negativ; gelegentlich findet man eine verlängerte Überleitungszeit, Verlängerung der QRS und QT-Strecke [HOLZMANN (62)], Hebung der ST-Strecke, Schenkelblock, Vorhofflimmern [GRIFFITH (63)]. AALSMEER (61) sah in seinen in Java untersuchten Fällen von Beriberi lediglich Veränderungen der T-Wellen und glaubt, daß geringe EKG-Veränderungen ein Charakteristikum des orientalischen Beriberi sei, während nach ihm stärkere EKG-Veränderungen nur beim okzidentalen Beriberi vorkommen sollen. Eine Trennung dieser beiden Beriberiformen nimmt auch HOLZMANN (62) an, wenn er schreibt, daß bei der fernöstlichen B₁-Avitaminose die elektive Schädigung des rechten Herzens häufiger sei als bei europäischen und amerikanischen Beriberifällen. Andere Autoren machen keine Unterschiede zwischen orientalischem und okzidentalem Beriberi.

Es ist leicht einsehbar, daß aus der Kombination der peripheren Gefäßveränderungen und der B₁-hypovitaminotischen Herzmuskelschädigung ein Circulus vitiosus resultiert. Der geschädigte Herzmuskel wird durch den vermehrten Blutreflux zum rechten Herzen zu vermehrter Arbeitsleistung gezwungen, wozu er nicht in gleicher Weise fähig ist wie ein normales Herz. Eine Zeitlang mag das Herz damit fertig werden, namentlich, wenn völlige Bettruhe eingehalten wird; kleinste Anstrengungen, die zu einer weiteren Steigerung des Minutenvolumens führen, bewirken schwerste Atemnot, Beklemmungsgefühle, ja sogar Herzinsuffizienz und plötzlichen Tod (Beriberiherztod oder Shoshin). Bei der

Herzinsuffizienz besteht keine eigentliche kardiale Dyspnoe, sondern eine schwere Hemmung der Atembewegungen; das Herz und die Leber sind enorm vergrößert, Leberpulsationen können gefühlt werden, Hals- und Armvenen sind strotzend gefüllt, der Patient klagt über Schmerzen im Oberbauch und Luftmangel, die auch in orthopnoischer Haltung nicht vermindert werden. Der Tod erfolgt an Erschöpfung [WENCKEBACH (64)]. Die kardiale Beriberi ist bei Kindern häufiger als die neuritische Form und plötzliche Herztodesfälle sind namentlich beim Säuglingsberiberi nicht selten.

Kreislaufmittel vermögen die kardiovaskuläre Beriberi nicht zu bessern; Adrenalin als peripheres Vasodilatans verschlimmert den Zustand und kann bei schwerem Beriberi sogar zur Dekompensation (backward failure) führen. Umgekehrt kann mit Pitressin in kleinen Dosen eine Besserung erzielt werden, weil Pitressin die Arteriolen verengt. WENCKEBACH hat hieraus einen diagnostischen Test zur Abgrenzung der kardiovaskulären Beriberi von anderen Herzleiden ausgearbeitet. Die Therapie der Wahl besteht in Zufuhr von Vitamin B₁, welches oft schlagartig, oft nach einer gewissen Latenzzeit zur Heilung führt. Übersteht der Patient seine akute kardiovaskuläre Beriberi, so erfolgt völlige Heilung. GRIFFITH (63) konnte über 100 ehemalige Beriberipatienten 1—6 Jahre nach der Heilung des akuten Krankheitszustandes nachuntersuchen und fand bei keinem irgendeine Restzustände des Vitamin B₁-avitaminotischen Herzleidens. Ebenso konnte er zeigen, daß die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen anderer Genese bei geheilten Beriberikranken nicht größer ist als bei der Durchschnittsbevölkerung.

Nervöse Symptome der Beriberi (trockene Form der Beriberi). Leichtere Symptome, welche auf eine Läsion des peripheren Nervensystems beim Aneurinmangel hindeuten, sind schon bei Besprechung des experimentellen Aneurinmangels beim Menschen erwähnt worden (s. S. 765). Hält der Aneurinmangel genügend lange an — bei stärkerem Aneurindefizit in der Nahrung dauert es etwa 3 Monate, bis neuritische Erscheinungen auftreten — dann kommt es zur Demyelinisation der peripheren Nerven und zur Fragmentierung der Achsenzylinder. Zuerst werden gewöhnlich die Nervenstämmen der unteren Extremitäten, später der Arme und des Zwerchfells betroffen. Ähnliche Veränderungen können jedoch auch in den Hirnnerven und im Grenzstrang gefunden werden. Parästhesien, Hypo- und Hyperästhesien, seltener Störungen der Tiefensensibilität, Druckempfindlichkeit der Muskeln und Nervenstämmen kommen vor; später treten dann symmetrische Ausfallserscheinungen der peripheren Motorik mit Verlust der Sehnenreflexe, schlaffen Lähmungen und fortschreitender Muskelatrophie auf. Die Entwicklung des vollen Krankheitsbildes kann mehrere Monate in Anspruch nehmen. Gelegentlich sind nur einzelne Muskeln gelähmt, recht häufig z. B. die Fuß- und Zehenstrecker. Heiserkeit oder Aphonie infolge Lähmung der Kehlkopfmuskulatur, paralytisches Doppelsehen, Opticusneuritis, Miktionsbeschwerden, incontinentia alvi et urinae werden gelegentlich beobachtet. Bei längerer Dauer der Lähmungen können Kontrakturen entstehen. Die nervöse Beriberi kann klinisch von anderen Formen der Polyneuritis nicht unterschieden werden. Eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich Ernährung und Vitaminzufuhr, das eventuell gleichzeitige Vorhandensein kardiovaskulärer Störungen, die Erhöhung der BTS in Blut und Urin und nicht zuletzt der Erfolg der Therapie erlaubt im Einzelfall die ätiologische Klärung. Normale Liquorbefunde sind typisch für die Beriberineuropathie.

Die Therapie besteht in der Zufuhr von Vitamin B₁. Perorale Dosen von 2—3mal 5 mg je Tag sind indiziert; größere perorale Dosen erübrigen sich, da sie nicht resorbiert werden können. Hingegen kann bei parenteraler Applikation

die Dosis gesteigert werden bis zu 25—100 mg je Tag; der intramuskulären Therapie ist gegenüber der intravenösen der Vorzug zu geben (vgl. S. 769). Vitamin B₁-Zufuhr führt oft zu schlagartiger Besserung des subjektiven Befindens, jedoch mögen Wochen verstreichen, bis sämtliche Symptome verschwunden sind, und in Fällen, wo die Behandlung erst nach langer Krankheitsdauer einsetzt, kann unter Umständen eine völlige Heilung ausbleiben.

4. Polioencephalitis WERNICKE.

Während in früheren Jahren die Polioencephalitis haemorrhagica superior Wernicke als ein durch Alkoholismus verursachtes Syndrom betrachtet wurde, mehren sich in letzter Zeit Berichte, welche diese Krankheit als eine B₁-Avitaminose (cerebrale Beriberi) betrachten. ALEXANDER (65) konnte bei Tauben mit B₁-armer Kost ein Krankheitsbild erzeugen, dessen pathologisch-anatomische Befunde weitgehend mit der Polioencephalitis haemorrhagica superior übereinstimmt: Variöse Gefäßveränderungen mit kleinen Blutextravasaten, Degenerationsherde und Parenchymnekrosen in den um den 3. und 4. Ventrikel und um den Aquaeductus Sylvii gelegenen Hirnabschnitten und in den Corpora mammillaria.

1941 berichteten CAMPBELL und RUSSELL (66) über einen Fall, wo sich das WERNICKESCHE Syndrom mit kardialer und neuritischer Beriberi kombinierte, und durch Aneurin eine rasche und völlige Heilung erzielt werden konnte. Ungefähr gleichzeitig berichteten JOLLIFFE (68) und WORTIS (67) über Aneurinmangel-Wernicke, jedoch sollen nach diesen Autoren noch andere B-Vitamine mitbeteiligt sein. JOLLIFFE konnte mit Aneurin das WERNICKESCHE Syndrom (Ophthalmoplegie, Ataxie und Bewußtseinstörung) zum Verschwinden bringen, nicht aber das konsequente Auftreten einer KORSAKOFFSchen Psychose verhindern. WORTIS (67) konnte bei seinen WERNICKE-Fällen die für Aneurinmangel charakteristischen Störungen im BTS-Stoffwechsel feststellen und durch eine länger dauernde B-Vitamintherapie Heilung erzeugen. Über 2 Fälle von WERNICKE bei Säuglingen, die beide auf Aneurin gut ansprachen, hat kürzlich GUERRERO (69) berichtet. Den Schlußstrich unter die Diskussion über die WERNICKESCHE Krankheit als B₁-Hypovitaminose setzten die Untersuchungen von DE WARDENER und LENNOX (70) an 52 WERNICKE-Fällen in japanischen Kriegsgefangenenlagern in Singapore (1942/43). Die ersten Fälle traten ungefähr 2 Monate nach Beginn der Gefangenschaft (und somit der Mangelernährung) gleichzeitig mit einem epidemischen Auftreten anderer Beriberifälle auf, und in 79% derselben waren gleichzeitig neuritische und/oder kardiovaskuläre Symptome vorhanden. In der Mehrzahl der Fälle hatten vorangehende dysenterische Erkrankungen das Auftreten der Beriberi beschleunigt. Als erstes Symptom wurde in der Regel eine persistierende Anorexie gefunden, zu welcher sich später Erbrechen, Nystagmus sowie psychische Störungen: Interesselosigkeit, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Desorientiertheit, Apathie bis zum Semikoma, gesellten. Weiterhin wurden Augenmuskelparesen, völlige Ophthalmoplegie, Seh- und Hörstörungen, Trigeminus-, Facialis-, Glossopharyngicuslähmungen mit Aphonie und Dysphagie und in einigen Fällen auch Pyramidensymptome, Ataxie, Blasen- und Mastdarmlähmung u. a. bei der neuritischen Beriberi erwähnte Symptome gefunden. Der Liquor war in allen Fällen völlig normal. 21 Fälle verliefen letal, zum Teil trotz Vitamin B₁-Zufuhr, jedoch waren mehrheitlich andere Krankheitszustände für den Exitus verantwortlich. In den meisten anderen Fällen konnte in kurzer Zeit völlige Heilung erzielt werden, in einigen Fällen sogar nach Applikation erstaunlich kleiner Dosen (wenige Milligramm) Aneurin. Nach PHILIPPS u. a. (100) verschwinden die Augenmuskelparesen

pareesen wenige Stunden nach Beginn der Aneurinzufuhr, während Nystagmus und Ataxie erst nach einiger Zeit verschwinden.

Die Symptomatik dieser sicheren B₁-Avitaminose zeigt erstaunliche Ähnlichkeit mit derjenigen experimentell erzeugter B₁-Avitaminosen (s. S. 765), so daß die Frage durchaus berechtigt ist, ob nicht auch jene Fälle als cerebrale Beriberi aufgefaßt werden dürfen.

C. Aneurintherapie bei nicht oder nicht ausschließlich durch Aneurinmangel bedingten Krankheiten.

Die eingehenden Untersuchungen von v. MURALT (71) und seiner Schule haben gezeigt, daß Aneurin eine wichtige Rolle im Ablauf nervöser Funktionen spielt. Es ist jedoch zur Zeit noch nicht möglich die Forschungsergebnisse der experimentellen Physiologie mit der Klinik zu korrelieren. Es gibt wohl kaum ein Leiden des zentralen und peripheren Nervensystems, sei es organischen oder funktionellen Ursprungs, bei welchem nicht Vitamin B₁ therapeutisch, manchmal mit, manchmal ohne Erfolg versucht wurde. Es sei diesbezüglich auf die ausführliche Zusammenstellung von STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER (IX) verwiesen. Wir beschränken uns hier auf die Erwähnung einiger Krankheitsbilder des peripheren Nervensystems, bei welchem gewisse Hinweise für das Vorliegen eines mehr oder weniger ausgeprägten Aneurinmangels bestehen.

1. Alkoholpolyneuritis.

Neuritische Symptome bei Alkoholismus wurden bis vor etwa 20 Jahren einer toxischen Wirkung des Alkohols auf den Nerven zugeschrieben. 1933 berichteten MINOT, STRAUSS und COBB [zit. MCLESTER (72)] über gute Heilerfolge mit Hefeprodukten und machten vor allem einen Aneurinmangel für die Alkoholpolyneuritis verantwortlich. Der Aneurinbedarf sinkt zwar, wenn Kohlenhydratcalorien durch Alkohol ersetzt werden [BUTLER und SARETT (72)]. Aneurin-arm ernährte Ratten erkranken später an Beriberi, wenn an Stelle von Wasser Whisky gegeben wird [LOWRY (74)]. Wenn trotzdem Beriberisymptome, speziell Polyneuritis bei Alkoholikern beobachtet werden, so beruht dies darauf, daß sich manche schwere Alkoholiker ungenügend ernähren und auf diese Weise in den Aneurinmangelzustand gelangen. Alkoholiker, die sich neben dem Alkoholgenuß vollwertig ernähren, erkranken nicht an Polyneuritis [JOLLIFFE (75)]. Die Entstehung des Aneurinmangels wird fernerhin gefördert durch die häufig bestehende alkoholische Gastroenteritis und Achylie. WORTIS u. a. (76) fanden bei alkoholischer Polyneuritis die für Aneurinmangel typischen Veränderungen des BTS-Stoffwechsels. Daß nicht der Alkoholgenuß die Polyneuritis bedingt, erhellt auch die Tatsache, daß Aneurinzufuhr die Polyneuritis zur Abheilung bringen kann, selbst wenn weiterhin Alkohol konsumiert wird [STRAUSS (77)]. Die Vitamin B₁-Therapie hilft jedoch nicht in allen Fällen [BROWN (78)], jedoch spricht dies nicht unbedingt gegen die Aneurinmangelgenese, da auch manche chronische Fälle von nervöser Beriberi nur sehr langsam auf die Therapie ansprechen. Nach MCLESTER sollen auch ein Mangel anderer B-Vitamine die Entstehung einer Alkoholpolyneuritis fördern.

2. Schwangerschaftspolyneuritis.

Zweifellos kann Aneurinmangel auch für die Pathogenese der Polyneuritis in der Schwangerschaft von Bedeutung sein. Wie schon erwähnt, ist der Vitamin B₁-Bedarf in der Schwangerschaft erhöht. Nicht zuletzt deswegen, weil

der Fetus imstande ist, selektiv Aneurin aus dem Blute der Mutter zu entnehmen; wurde doch festgestellt, daß der Aneurinspiegel im fetalen Blute höher ist als im Blute der Mutter [SLOBODY u. a. (79)]. Fernerhin kann der Vitamin B₁-Bedarf in der Schwangerschaft gesteigert sein infolge der bei Hyperemesis häufig verordneten Kohlenhydratdiät. Endlich führt das häufige Erbrechen zu einer Verminderung der Aneurinresorption. NEUWEILER (80) konnte zeigen, daß bei Schwangerschaftsneuropathie die Aneurinausscheidung häufig vermindert und andererseits die BTS im Urin erhöht ist. Aneurintherapie normalisiert die BTS-Ausscheidung und bessert die neuritischen Beschwerden (NEUWEILER, STEFF).

3. Diabetische Polyneuritis.

Den neuritischen Komplikationen des Diabetes mellitus liegen verschiedene Ursachen zugrunde, so vor allem Ischämie infolge Arteriosklerosis [KAUVAR (81)] und schlecht eingestellter Diabetes (JOSLIN). Es kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden, daß nicht auch ein Vitamin B₁-Mangel pathogenetisch von Bedeutung sein kann. Die Diabetesdiät ist nicht selten arm an Aneurin, fernerhin soll infolge der diabetischen Polyurie Aneurin in vermehrtem Maße ausgeschieden werden [COWGILL (82)]. ODEN (83) fand einen erniedrigten Aneurinspiegel im Blute von diabetischen Polyneuritispatienten. Ebenso hat NEEDLES ein Vitamin B₁-Defizit bei diesen Patienten nachgewiesen. Es ist daher wohl verständlich, wenn Aneurin in die Therapie der neuritischen Komplikationen des Diabetes eingeführt wurde. Jedoch berichten nicht alle Autoren über schlagende Erfolge. BROCH und KLÖVSTAD (84) konnten z. B. in 36% ihrer 63 mit Vitamin B₁ (2—3 Injektionen wöchentlich von 25—50 mg) behandelten Fällen eine wesentliche Besserung oder Heilung erzielen, während ohne Vitamin B₁-Behandlung bei 16% der Polyneuritispatienten die gleichen Heilerfolge verzeichnet wurden.

4. Neuritiden anderer Genese.

Berichte über Behandlungsergebnisse bei zahlreichen Polyneuritiden, Neuritiden und Neuralgien verschiedenster Ätiologie sind widersprechend. Häufig wird jedoch durch Aneurin eine Linderung neuritischer und neuralgischer Schmerzen erzielt. Zahlreiche Autoren berichten über die schmerzstillende Wirkung von Vitamin B₁ bei Herpes zoster [SCHUPPLI (85)]. COLARIZI u. a. (86) gaben bei akuter Diphtherie am 1. oder 2. und am 10. Krankheitstage 100 bis 200 mg Aneurin. Mit dieser prophylaktischen Behandlung konnten sie die Häufigkeit polyneuritischer Spätkomplikationen bei Diphtherie wesentlich vermindern.

D. Aneurinschäden.

Eine eigentliche B₁-Hypervitaminose ist beim Menschen bisher nicht beobachtet worden, obwohl beim Laboratoriumstier durch hohe Dosen toxische Erscheinungen erzeugt werden können. Die Toxizität bei intravenöser Applikation ist 50mal größer als bei peroraler Verfütterung [MOLITOR (87)]. Beim Menschen sind allergische Symptome nach wiederholter Vitamin B₁-Injektion beobachtet worden, so z. B. Asthmaanfalle, Urticaria [SEUSING (88)], ekzematöse Hautveränderungen [LEITNER (89)], Eosinophilie; ja vereinzelt kam es sogar zum anaphylaktischen Schock [LAWS (90)] mit tödlichem Ausgang [MILLS (91), REINGOLD (92), DOTY (93), RIETTI (94)]. Bei keinem dieser Fälle wurden Dosen über 100 mg verwendet, jedoch traten die Symptome erst nach wiederholter Injektion auf. WEIGAND (95) empfiehlt daher bei vorausgegangenem und durch

längere Pausen unterbrochener parenteraler Vitamin B₁-Behandlung die Wiederaufnahme der Therapie zunächst mit sehr geringen intramuskulären Dosen zu beginnen. Hautteste zur Erfassung vorangegangener Sensibilisierung sind unsicher, da Aneurin eine quaddelerzeugende Substanz ist.

VALERI und Mitarbeiter (96) fanden eine Erhöhung des Grundumsatzes um 10–33%, wenn an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 100 mg Aneurin injiziert wurde. Verschiedentlich wurden thyreotoxische Erscheinungen beobachtet: Tremor, Schwäche, Tachykardie, Schweiß, Kopfweh, Nervosität [MILLS (97), LEITNER (98)], die nach Absetzen des Aneurins verschwanden und in einem Falle erneut auftraten, als wiederum einige Milligramm Vitamin B₁ gegeben wurden. Auch hier scheint es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion zu handeln, traten doch die toxischen Symptome schon bei parenteralen Dosen von 10–25 mg auf. Perorale Aneurinmedikation scheint keine Überempfindlichkeitsreaktionen zu verursachen.

Vitamin B₂ (Lactoflavin, Riboflavin).

A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Schon in den ersten Arbeiten über das wasserlösliche Vitamin B wurde darauf hingewiesen, daß dieses Vitamin möglicherweise aus 2 Fraktionen bestehe. EMMETT und LUROS (1) konnten dann im Jahre 1920 einen durch Hitze zerstörbaren Faktor von einer hitzestabilen Fraktion trennen. Der hitzelabile Faktor wurde Vitamin B₁, der andere Vitamin B₂ (auch Vitamin G) genannt. Schon viel früher jedoch — im Jahre 1879 — hatte BLYTHE (2) ein grünliches, fluoreszierendes Pigment in der Molke entdeckt. Dieses Pigment wurde weiter erforscht (3) und 1933 von BOOHER (4) mit dem Vitamin B₂ identifiziert. Die Untersuchungen von KUHN u. a. (5) über die Chemie der Pigmente in der Milch und in anderen Nahrungsmitteln bestätigten diese Beobachtung und führten zur Bezeichnung Lactoflavin (auch Riboflavin). Inzwischen hatten auch WARBURG und CHRISTIAN (6) ein Oxydationsenzym aus der Hefe isoliert, das in gelöstem Zustand gelbe Farbe und grünliche Fluoreszenz aufwies. Der chemisch aktive Anteil dieses gelben Enzyms ist nach THEORELL (7) Lactoflavinphosphat. Die Synthese des Lactoflavins erfolgte durch KUHN u. a. (8) und KARRER u. a. (9).

Chemie. Lactoflavin ist ein gelbes Pigment von der Formel 6,7-Dimethyl-9-(d-1'-ribityl)-isoalloxazin. Es hat also einerseits Beziehungen zu Pentosen, andererseits zu Azofarbstoffen und Pyrimidinen. Lactoflavin ist löslich in Wasser und Alkohol und gegenüber Hitze und Oxydation widerstandsfähig, zersetzt sich aber unter Lichteinfluß und zeigt eine grüne Fluoreszenz. Lactoflavin stellt als prosthetische Gruppe einen Bestandteil verschiedener Fermentsysteme dar, so z. B. der Aminosäureoxydase, der Xanthinoxidase und der Cytochromreduktase. Um physiologisch aktiv zu werden, muß es in sein Mononucleotid (Lactoflavinphosphat) oder in Lactoflavin-Adenin-Dinucleotid umgewandelt werden. Die Phosphorylierung kann auch *in vitro* durchgeführt werden.

Vorkommen. Lactoflavin ist weitverbreitet in der Tier- und Pflanzenwelt (s. Tabelle 12). Seine wichtigsten Quellen sind Milch, Leber und Niere; Cerealien enthalten im allgemeinen wenig Lactoflavin, jedoch ist ihr Lactoflavinegehalt während des Keimprozesses stark erhöht. Das im Handel befindliche Lactoflavin ist synthetischer Herkunft.

In Nahrungsmitteln kommt das Vitamin B₂ als freies Lactoflavin, als sein Phosphatester oder als Dinucleotid vor. Durch Kochen geht nur wenig Lactoflavin verloren, so enthält z. B. gebratenes oder grilliertes Fleisch immer noch

mindestens 70—85% seines ursprünglichen Vitamin B₂-Gehaltes; hingegen kommt es zu erheblichen Verlusten, wenn es auch nur für kurze Zeit dem Licht ausgesetzt wird. Milchbestrahlung (zur Erhöhung des Vitamin D-Gehaltes), Pasteurisieren, Trocknen und Verdampfen erzeugt keine wesentlichen Verluste.

Zur Bestimmung des Lactoflavingehaltes in Nährstoffen sind verschiedene Methoden angegeben worden. Bei der biologischen Methode wird der Wachstumseffekt auf junge Ratten oder Hühnchen bestimmt; neuerdings sind verschiedene mikrobiologische Methoden ausgearbeitet worden.

Stoffwechsel. Freies Lactoflavin wird im Dünndarm leicht resorbiert und in der Darmschleimhaut phosphoryliert. Der Grad der Lactoflavinresorption hängt allerdings vom Nahrungsmittel ab, in welchem es dem Organismus präsentiert wird. So nützt der Körper z. B. nur 42% des in grünen Erbsen enthaltenen Lactoflavins aus, während 90% des Lactoflavins in Icecream vom Körper verwertet wird (11). Dementsprechend fanden auch HATHAWAY und LOBB (12), daß der Lactoflavingehalt im Stuhl variiert, je nach dem Nahrungsmittel, in welchem das Vitamin eingenommen wird. Lactoflavin wird in allen menschlichen Geweben, besonders aber in der Leber und in den Nieren, und zwar hauptsächlich in Form seines Dinucleotids (10) gefunden. Peroral und parenteral zugeführtes Lactoflavin wird durch die Nieren, weniger durch den Darm ausgeschieden. Im Urin wird etwa 10—70% des zugeführten Lactoflavins gefunden. Bilanzstudien stoßen insofern auf Schwierigkeiten, als im menschlichen Darm vermutlich unter dem Einfluß der Darmbakterien Lactoflavin synthetisiert werden kann (13). NAJJAR u. a. (13) zeigten, daß im Stuhl oft mehr Lactoflavin ausgeschieden wird, als der per os gegebenen Menge entspricht. Ob das im Darm synthetisierte Lactoflavin resorbiert wird, ist zur Zeit noch nicht entschieden. Im Blute findet man Lactoflavin im Serum — 2—4 g-% (14) — und in ganz geringer Menge in den Blutkörperchen. Im Serum kommt es hauptsächlich als Dinucleotid vor. Bei Mangelzuständen ändert sich der Blutspiegel nur wenig.

Vitamin B₂-Bedarf. Die Bestimmung des Vitamin B₂-Bedarfes ist dadurch erschwert, weil einerseits eine Alactoflavinose beim Menschen nicht immer leicht zu erkennen ist, weil das Vitamin im Darm synthetisiert wird und weil Blutspiegel und Lactoflavinausscheidung im Urin relativ unabhängig vom Lactoflavinhaushalt sind. Neuere Untersuchungen ergaben, daß der Bedarf ziemlich unabhängig von Calorienzufuhr und -verbrauch ist, jedoch nach Größe und Körpergewicht variiert. Eine reichliche Zufuhr ist jedoch ratsam, da leichte Mangelzustände nicht sofort manifest werden. Als Minimumbedarf sind 1,0 bis 1,6 mg je Tag angegeben worden (16, 17). Der National Research Council (USA.) empfiehlt je Tag 1,8 mg für einen Menschen von 70 kg Körpergewicht. Starke Belichtung, schwere körperliche Arbeit, konsumierende Krankheiten, sowie tiefe Außentemperaturen (18) erhöhen den Vitamin B₂-Bedarf.

Physiologie. Lactoflavin bzw. seine aktiven Funktionsformen greifen in zahlreiche Fermentsysteme ein. Im allgemeinen wirken diese Enzyme als Wasserstoffacceptoren und fördern so die Oxydation von verschiedenen Substanzen des Intermediärstoffwechsels. Ferner ist Lactoflavin von Bedeutung für zahlreiche Phosphorylierungsreaktionen; so wird z. B. unter der Einwirkung des Lactoflavins die Glucose phosphoryliert und somit sowohl die intestinale Resorption als auch die tubuläre Rückresorption der Glucose in den Nieren gefördert. Trotzdem auf diesem Gebiete eine riesige Forschungsarbeit geleistet wurde, ist es noch nicht möglich irgendeine dieser Enzymreaktionen mit den klinischen Symptomen der Alactoflavinose zu korrelieren. AXELROD und ELVEHJEM (19) konnten allerdings zeigen, daß im Lactoflavinmangel die Xanthinoxidase in den Geweben der Ratte zurückgeht. Endlich ist Lactoflavin am Aufbau der

Eisenporphyrine beteiligt. Wahrscheinlich ist die bei der Alactoflavinose auftretende Anämie mit diesem Funktionsausfall in Zusammenhang zu bringen (VANNOTTI). Bei Ratten führt Lactoflavinmangel zur Wachstumsverzögerung, wird ja andererseits durch Lactoflavin der Eiweißstoffwechsel gefördert (22). SURE und DICHEK (21) fanden, daß Lactoflavin die Ausnützung der zugeführten Nahrung begünstige.

Lactoflavinmangel beim Tier. Mannigfache Mangelerscheinungen sind bei Versuchstieren beobachtet worden. Ratten zeigen eine verminderte Widerstandskraft gegenüber Typhus und Kälte (23); Mäuse haben eine verminderte Resistenz gegenüber Pneumokokken. Bei Ratten kommt es zur Kataraktbildung. Nach HARRIS (21) verzögert Lactoflavin die Carcinogenese. Auf der Haut und in den Schleimhäuten treten bei alactoflavinotischen Hunden, Hühnern, Ratten und Schweinen ähnliche Veränderungen wie beim Menschen auf, jedoch in stärkerer Ausprägung. Beim Hund entwickelt sich nach mehreren Wochen Vitamin B₂-Karenc Muskelschwäche und Ataxie, später kommt es zu spastischen Paresen, zur Anämie und nach etwa 100 Tagen stirbt das Tier im Kollaps, offenbar infolge Darniederliegens verschiedener enzymatischer und oxydativer Reaktionen. Autoptisch findet man toxische Verfettung in Leber, Nieren und Knochenmark, Nekroseherde in der Leber und ausgedehnte Demyelinisation in Rückenmark, Gehirn und in den peripheren Nerven. Ähnliche Veränderungen werden beim Huhn gefunden. Junge Hühnchen bleiben im Wachstum zurück, bei ausgewachsenen Hühnern ist die Lege- und Brutfähigkeit herabgesetzt. Gelegentlich werden in den Eiern von Vitamin B₂-frei ernährten Hühnern mißbildete Embryonen gefunden. Bei Ratten führt der Lactoflavinmangel der Mutter zu recht charakteristischen Mißbildungen der Frucht: Die distalen Extremitätenknochen sowie die Mandibula sind auffallend kurz und dysplastisch; Syndaktylien und Gaumenspalten sind häufig. Histologische Untersuchungen ergaben Störungen im Aufbau von Knorpel und Knochen. Alle diese Mißbildungen können verhütet werden, wenn der Lactoflavinmangel spätestens am 13. Tage der Schwangerschaft behoben wird (25). Bei Ratten führt Lactoflavinmangel zu Leukopenie, Granulocytopenie und gelegentlich zu Anämie [ENDICOTT (26), KORNBURG (27)]. Im Knochenmark findet sich eine Depression der Myelopoese und eine hyperplastische Erythropoese. Durch Folsäure kann eine rasche Heilung erzielt werden, während Lactoflavin nur die Anämie zu heilen imstande ist.

B. Alactoflavinose.

Die Erfahrungen der Kriegsjahre in Europa und Übersee, sowie Beobachtungen in Ländern, wo eine qualitativ und quantitativ unzureichende Ernährung beinahe die Regel ist, haben gezeigt, daß primärer Lactoflavinmangel nicht selten ist. In geordneten Zeiten dürfte in Mitteleuropa ein primärer Lactoflavinmangel allerdings selten sein. Häufiger sind hier sekundäre Mangelzustände infolge Erkrankungen des Intestinaltraktes, Resorptionsstörungen wie Sprue und Cöliakie, chronische Durchfälle usw. Andererseits hat DELACHAUX (29) darauf hingewiesen, daß primärer Lactoflavinmangel zu sprueartigen Erkrankungen führen kann, daß also gelegentlich der Lactoflavinmangel die Sprue verursacht und nicht umgekehrt. Dementsprechend sind auch gelegentlich durch parenterale Lactoflavintherapie Heilungen bei Sprue erzeugt worden [DELACHAUX, AYREY (28)]. Auch bei Leberparenchymerkrankungen können Lactoflavinmangelsymptome auftreten, was auf eine ungenügende Phosphorylierung des Lactoflavins in der Leber zurückzuführen ist.

Symptomatologie. Das Zeitintervall bis zum Auftreten der Mangelsymptome wird wechselnd angegeben. WILLIAMS u. a. konnten keine Zeichen von Alactoflavinoase feststellen, nachdem während einer Periode von mehr als 9 Monaten täglich nur 0,35 mg je 1000 Calorien gegeben worden war. Völliger Lactoflavinmangel in der Nahrung führte in 94—130 Tagen, eine tägliche Zufuhr von 0,5 mg in 4—8 Monaten zur Cheilosis [SEBRELL (30)]. Nach den Erfahrungen von SMITH und WOODRUFF (31) genügt eine Reduktion der Lactoflavinzufuhr auf 0,2—0,25 mg je 1000 Calorien während 80 Tagen, um eine Alactoflavinoase manifest werden zu lassen.

Prodromi. Allgemeine Niedergeschlagenheit, Müdigkeit, Arbeitsunlust, Appetitlosigkeit, Sensibilitätsstörungen, dyspeptische Beschwerden können dem Auf-



Abb. 7. Lactoflavinmangel bei einem Kinde mit schwerster Unterernährung.

treten der typischen Alactoflavinoase Wochen und Monate vorangehen oder für längere Zeit die einzigen uncharakteristischen Symptome des Lactoflavinmangels darstellen.

Cheilosis. Als erstes Zeichen tritt eine circumscribte Blässe der Lippenschleimhaut in beiden Mundwinkeln auf; hierauf entwickelt sich dort eine transversale Fissur, die in vielen Fällen den Lippenrand überragt und von einer gelblichen Borke bedeckt ist. In ausgeprägten Fällen kann es auch an anderen Stellen der Lippen zu Fissuren kommen. Infolge partieller Epithelabschilferung sind die Lippen fleckförmig gerötet.

Mundschleimhaut- und Zungenveränderungen. An der Wangenschleimhaut treten leukoplakieähnliche Veränderungen auf; auch hier kommt es zu umschriebenen Epitheldesquamationen, die von einem dünnen, weißlichen Belag bedeckt sind, der sich leicht abwischen läßt, worauf eine flache, nichtblutende, gerötete Geschwürsbasis zurückbleibt. Die Zunge ist leicht geschwollen und rot, oft sogar weinrot (Magentazunge). Ihre Oberfläche ist glatt, die Papillen sind abgeflacht und werden später atrophisch.

Veränderungen am Darmtrakt. Gelegentlich klagten die Patienten über Deglutitionsbeschwerden, Schmerzen und Brennen beim Schlucken. Als deren Ursache

kann eine circumscriphte oder diffuse Atrophie der Oesophagus Schleimhaut gefunden werden. Ähnliche Veränderungen wurden auch in der Magenschleimhaut gefunden. Die HCl-Sekretion im Magen ist herabgesetzt, wird jedoch durch Lactoflavintherapie prompt gebessert. Im Stuhl werden nicht selten vermehrte Fette und Fettsäuren ausgeschieden; offenbar liegt auch eine Störung der Darmschleimhaut vor, die Phosphorylierungsvorgänge sind herabgesetzt; dementsprechend wird auch eine abgeflachte Zuckertoleranzkurve gefunden.

Hornhautveränderungen. Subjektiv empfinden die Patienten juckende und brennende Schmerzen in beiden, manchmal nur in einem Auge. Die Augen sind gerötet, die Gefäße am Limbus corneae sind strotzend mit Blut gefüllt. Von den Limbusschlingen dringen Capillaren in zentripetaler Richtung in die Cornea ein; oft läßt sich jedoch die Vascularisation der Cornea nur mit der Spaltlampe erkennen. Manchmal sind Hornhautinfiltrate, fleckförmige oder konfluierende Corneatrübungen vorhanden.

Hautveränderungen. Gleichzeitig mit der angulären Stomatitis treten seborrhische Veränderungen mit Rhagadenbildung an der Nase, speziell in den Nasolabialfalten, ferner in den Augenwinkeln, an den Ohrmuscheln und im äußeren Gehörgang auf. In manchen Fällen kommt es zu seborrhischen oder ekzematoiden Veränderungen am Scrotum, an der Peniswurzel oder an den großen Labien. Zahlreiche einschlägige Fälle wurden von SMITH und WOODRUFF in den japanischen Kriegsgefangenenlagern in Singapore beobachtet. In leichteren Fällen bestanden schuppige Erytheme am Scrotum, zu welchen sich bei Verschlimmerungen Ödeme und nässende Ekzeme, welche auf die Oberschenkelinnenfläche übergingen. Bei Frauen kommt es zur Atrophie der Vaginalschleimhaut mit Pruritus.

Vereinzelte Mitteilungen über das Auftreten von mikrocytär-hypochromen Anämien, Wachstumsstörungen und sprueähnlichen Symptomen bedürfen noch weiterer Abklärung, bevor sie endgültig dem Lactoflavinmangel zugerechnet werden dürfen.

Diagnose. Keine der erwähnten Veränderungen ist pathognomonisch für einen Vitamin B₂-Mangel. Anguläre Stomatitis, auch Perlèche genannt, tritt auch bei Infektionskrankheiten, so z. B. bei Scharlach und Typhus, vor allem aber bei Zahnstellungsanomalien und schlecht sitzenden Zahnprothesen auf (32). Die Zungenveränderungen sind von der Pellagrazunge, welche letztere eine flammende Röte aufweist, und auch von der HUNTERSchen Zunge bei Perniciosa zu unterscheiden (33—39). Ähnliche Schleimhautveränderungen kommen beim PLUMMER-VINSON-Syndrom vor. Dessen Beziehungen zur Alactoflavinose sind von VANOTTI (40) und HOFF (50) diskutiert worden. Liegt keine Perniciosa und keine Eisenmangelanämie vor, dann muß an eine B₂-Hypovitaminose oder auch an einen kombinierten B₂ und Nicotinsäuremangel gedacht werden. Die alactoflavinotischen Hautveränderungen sind von der seborrhischen Dermatitis, der Hautmoniliasis und der pluriorifizierten Ektodermose abzugrenzen.

Verschiedene Laboratoriumsmethoden sind angegeben worden, um die Zugehörigkeit der beschriebenen Symptome zur Alactoflavinose zu beweisen: so die Bestimmung des Lactoflavingehaltes im 24-Std-Urin, im Nüchternurin und die Bestimmung der Lactoflavinausscheidung im Urin nach intravenöser Lactoflavinbelastung. Der Lactoflavingehalt des Tagesurins variiert je nach Zufuhr ziemlich erheblich. Bei völlig lactoflavinfreier Kost sinkt der Lactoflavingehalt im Tagesurin innerhalb 2—3 Wochen auf Null, ohne daß klinische Mangelsymptome festgestellt werden könnten [NAJJAR und HOLT (41)]. Nach COPPING spricht eine Ausscheidung von weniger als 0,2 mg für ungenügende Zufuhr (42). Um den durch die tägliche Zufuhr verursachten Schwankungen auszuweichen,

bestimmen HOLT und NAJJAR (43) die Lactoflavinmenge im während einer Stunde gesammelten Nüchternurin. Wird kein Lactoflavin in dieser Urinportion gefunden, so deutet dies darauf hin, daß die Lactoflavinreserven des Organismus erschöpft sind und derselbe sich an der Grenze der Avitaminose befindet. Über den Grad der Alactoflavinose sagt diese Methode nichts aus. Hierzu eignen sich Belastungsproben besser. Es wird dabei 1 mg Lactoflavin intravenös gespritzt und der Lactoflavingehalt des Urins der nächsten 4 Std gemessen. Beim gesättigten Individuum wird zwischen 0,25—0,7 mg, bei B₂-Mangel weniger als 0,2 mg [WILLIAMS (44)], nach anderen Autoren [HORWITT (17)] sogar weniger als 0,05 mg ausgeschieden. MAGYAR (33) hat eine fraktionierte Belastungsprobe angegeben, wobei in zweistündigen Abständen gleiche Dosen Lactoflavin injiziert werden; steigt die Lactoflavinausscheidung in konsekutiven Urinproben an oder wird insgesamt weniger als 20% der zugeführten Menge ausgeschieden, so spricht dies für das Vorliegen einer Alactoflavinose. Bei allen diesen Methoden beeinträchtigen individuelle Schwankungen die klinische Auswertung der Ergebnisse.

Therapie. Die Alactoflavinose kann durch eine tägliche Zufuhr von 15 mg Lactoflavin in wenigen Tagen geheilt werden. HORWITT gibt täglich 6 mg Lactoflavin und kann damit selbst bei völligem B₂-Mangel die Vitaminreserven in 14 Tagen wieder auffüllen. Liegen intestinale Symptome vor, so empfiehlt es sich, das Lactoflavin parenteral zu geben. Die rasche Besserung der Mangelsymptome erlaubt geradezu ihre Spezifität gegenüber ähnlichen Symptomen anderer Genese festzulegen. Da jedoch die Alactoflavinose nicht selten mit anderen Vitamin B-Mangelzuständen kombiniert ist, empfiehlt sich eine kombinierte Therapie mit den verschiedenen B-Vitaminen.

C. Unspezifische Lactoflavintherapie.

Gelegentlich erzielte Heilerfolge mit Lactoflavin bei Sprue und Cöliakie wurden bereits erwähnt (s. S.775). Basierend auf der Erfahrung, daß Lactoflavin auch an der Porphyrinsynthese beteiligt ist, wurde Lactoflavin in Tagesdosen von 20—40 mg bei menschlichen Porphyrien angewendet. Während der Dauer der Medikation konnte eine fast vollständige Normalisierung des pathologischen Porphyrinstoffwechsels erzielt werden [STICH (45)]. Von Interesse ist eine Beobachtung von MARCHESANI und SCHÖBER (48), wonach intravenöse Lactoflavingaben eine Steigerung des Farbempfindens bewirken, kann es doch heute als erwiesen gelten, daß Lactoflavin sowohl das Farb- als auch das Dämmerungssehen beeinflußt. Mit wechselndem Erfolg wurde Vitamin B₂ bei verschiedenen Hautaffektionen: Dermatitis seborrhoides, Erythrodermia desquamativa, Prurigo, Psoriasis usw. angewendet (46).

Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Antipellagravitamin.

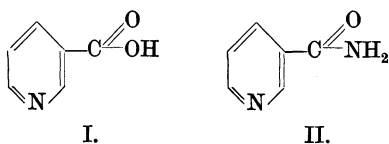
A. Chemie und Physiologie.

Einleitung. Nicotinsäure wurde zum erstenmal im Jahre 1913 von FUNK (1) aus Reiskleie isoliert, damals allerdings noch nicht als Vitamin erkannt. 1915 zeigten GOLDBERGER u. a. (2), daß die Pellagra eine durch Mangelerkrankung bedingte Krankheit sei; als Ursache wurde das Fehlen eines damals noch nicht identifizierten PP (Pellagra preventing) Faktors angeschuldigt. Erst viel später fanden ELVEHJEM u. a. (3), daß die Schwarzzungkrankheit (black tongue) der Hunde und ebenso eine pellagraähnliche Krankheit bei Ratten durch Nicotin-

säure geheilt werden kann. Ungefähr gleichzeitig gelang es FOUTS u. a. (4), auch die Pellagra des Menschen durch Nicotinsäure zu heilen, während WARBURG und CHRISTIAN (5) zeigen konnten, daß Nicotinsäure ein wesentlicher Baustein von an Oxydoreduktionsprozessen beteiligten Co-Enzymen ist. Zusammenfassende Übersichten über Nicotinsäure wurden von HANDLER (6) und KÜHNAU (7) veröffentlicht.

Chemie. Die Strukturformel von Nicotinsäure (3-Pyridincarbonsäure) und ihres Amins (Nicotinsäureamid) ist unten dargestellt. Die im Handel erhältlichen Präparate sind synthetisch hergestellt. Nicotinsäure ist eine weiße, kristallinische Substanz. Sowohl Nicotinsäure als auch Nicotinsäureamid haben gleichen Vitamineffekt; die physiologisch aktive Form ist jedoch das Nicotinsäureamid. Es bildet einen wesentlichen Bestandteil zweier wichtiger Co-Enzyme, des Co-Enzyms I, Diphosphorpyridinnucleotid (DPN) oder Co-Zymase und des Co-Enzyms II, Triphosphorpyridinnucleotid (TPN), welches als prosthetische Gruppe für verschiedene Enzymsysteme von Bedeutung ist. Beide Co-Enzyme sind wasserlöslich; ihre Synthese ist bisher nicht gelungen; sie sind jedoch reichlich in Hefe enthalten, aus welcher sie für experimentelle Zwecke extrahiert werden können. Einige Derivate der Nicotinsäure, so das Nicotinsäuremethylamid und das Nicotinsäurediäthylamid (Coramin) haben einen ähnlichen Effekt wie das Nicotinsäureamid, wahrscheinlich weil sie im Körper in dasselbe umgewandelt werden. Der Vitamineffekt des N'-Methylnicotinsäureamids ist allerdings, zum mindesten bei Hunden, geringer als derjenige der Nicotinsäure [NAJJAR und DEAL (8)].

Vorkommen. Nicotinsäure, gewöhnlich in Form seines Amins und der Co-Enzyme I und II ist weitverbreitet in der Tier- und Pflanzenwelt. Leber, Niere, Magerfleisch und Gemüse enthalten viel, Milch und Eier eher wenig Nicotinsäure. Bei der Anreicherung der Mehle mit Vitaminen (Vitaminisierung) wird üblicherweise auch Nicotinsäure zugesetzt. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid sind ziemlich beständig; beim Kochprozeß gehen nur unbedeutende Mengen verloren. Zur Bestimmung des Vitamingehaltes in Nahrungsmitteln stehen verschiedene biologische, chemische und — heutzutage am gebräuchlichsten — mikrobiologische Methoden zur Verfügung.



Strukturformel von Nicotinsäure (I) und Nicotinsäureamid (II).

Bedarf. Die Bestimmung des Nicotinsäurebedarfes des Menschen auf Grund von Bilanzuntersuchungen ist nicht so einfach, nicht nur deswegen, weil das Vitamin in verschiedenen Verbindungen im Urin ausgeschieden wird, sondern auch weil die Zufuhr nur für einen Teil des im Urin ausgeschiedenen Vitamins verantwortlich ist. Daneben wird Nicotinsäure im Darm synthetisiert und aus Tryptophan gebildet (s. S. 780). Es ist auch nicht möglich, einen Nicotinsäuremangel durch Bestimmung des Blutspiegels oder der quantitativen Urinausscheidung zu erfassen. Andererseits kann untersucht werden, wieviel Nicotinsäure zugeführt werden muß, um das Auftreten von Pellagrasympptomen zu verhüten. Aus solchen Untersuchungen ergab sich ein täglicher Nicotinsäurebedarf von 5—12 mg. Im allgemeinen wird 10 mg als Tagesminimum betrachtet.

Stoffwechsel und Physiologie. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid werden im Darm leicht resorbiert; ihre Nucleotide werden vor der Resorption im Darmtrakt hydrolysiert, im Blute dann zu Nicotinsäureamid und schließlich zu Co-Enzym I und II umgewandelt. In den Blutkörperchen werden hauptsächlich Co-Enzyme, im Serum wird mehrheitlich Nicotinsäureamid gefunden. Alle Gewebe enthalten geringe Mengen von Co-Enzymen; es findet jedoch keine erhebliche Speicherung statt. Der Nicotinsäurespiegel des Blutes schwankt zwischen 0,6 und 0,7 mg-%: neun Zehntel davon befinden sich in den Erythrocyten. Nach GOUNELLE (10) soll der Blutspiegel variieren je nach der Zusammensetzung der Nahrung. Nicotinsäure wird durch die Niere und den Darm ausgeschieden. Die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse beim gesunden Menschen sind von DENKO u. a. (11) untersucht worden. Nicotinsäure wird im Organismus in eine Reihe von Derivaten umgewandelt, die im Urin in von Species zu Species wechselnder Menge und Verteilung ausgeschieden werden. Wird dem Menschen Nicotinsäure im Überschuß zugeführt, dann werden 30—40% methyliert und als N'-Methylnicotinamid ausgeschieden [PERLZWEIG u. a. (12)], während 35—45% im Urin als N-Methyl-6-pyridon-3-carboxylamid erscheinen. Nach OLDHAM u. a. (13) ist die intestinale und renale Nicotinsäureausscheidung unabhängig von der Zufuhr. Neben den schon erwähnten Substanzen wird auch Nicotinursäure, Trigonellin und Chinolinsäure im Urin gefunden.

Nicotinsäure kann auch im Darmtrakt des Menschen entstehen, ja nach ELLINGER u. a. (14) kann bis zu 80% der Tagesmenge intestinalen Ursprungs sein. Nach DE und DATTA (15) wird die im Darm synthetisierte Nicotinsäure vom Körper verwertet. So fanden NAJJAR u. a. (16) bei 4 nicotinsäurefrei ernährten Versuchspersonen selbst nach 3 Monaten keine Abnahme der Exkretion von Nicotinsäure und ihren Derivaten. Sulfapräparate beeinträchtigen die intestinale Synthese in keiner Weise.

Die Biosynthese der Nicotinsäure ist noch nicht bekannt; es wurde jedoch festgestellt, daß die Nicotinsäure bei höheren Lebewesen durch Tryptophan ersetzt werden kann. Ursprünglich wurde die bei vorwiegender Maisernährung auftretende Pellagra auf eine im Mais enthaltene giftige Substanz zurückgeführt. Erst später wurde erkannt, daß nicht so sehr ein Nicotinsäuremangel — finden sich doch geringe Mengen Nicotinsäure im Mais —, als vielmehr das völlige Fehlen von Tryptophan im Mais für die Pellagra verantwortlich ist. KREHL u. a. (17) konnten zeigen, daß mit Tryptophan das Wachstum von Nicotinsäuremangelratten in gleicher Weise gefördert werden kann wie mit Nicotinsäure. Bei Ratten [ROSEN u. a. (18)] und auch beim Menschen [SARRETT und GOLD-SMITH (19)] werden nach Verfütterung von Tryptophan die gleichen Substanzen im Urin ausgeschieden wie nach Applikation von Nicotinsäure. HENDERSON und HANKE (20) injizierten enterektomierten Ratten Tryptophan und fanden hierauf Nicotinsäure und deren Derivate im Urin. HEIDELBERGER u. a. konnten bei Anwendung markierter Isotopen zeigen, daß Tryptophan im Körper in Nicotinsäure transformiert wird. Tryptophan stellt eine Vorstufe der Nicotinsäure dar [BONNER (23), HANKE (22)]. Der Co-Enzymgehalt der Leber geht nach ungenügender Zufuhr von Tryptophan zurück; umgekehrt kann mit Tryptophan der Co-Enzymgehalt der Leber in gleicher Weise erhöht werden wie mit Nicotinsäure. Untersuchungen von HANKE u. a. (22) ergaben, daß auch andere Aminosäuren in den Nicotinsäurestoffwechsel eingreifen. Beim Tier, nicht jedoch beim Menschen, kann durch ungenügende Pyridoxinzufuhr die Konversion von Tryptophan zu Nicotinsäure gestört werden [SCHWEIGERT und

PEARSON (24)]. Die gegenwärtigen Kenntnisse über die Beziehungen zwischen Tryptophan und Nicotinsäure wurden von KREHL (25) und ELVEHJEM (26) zusammengestellt.

Obwohl unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel und die Physiologie der Nicotinsäure noch große Lücken aufweisen, wird heute allgemein angenommen, daß ihre Hauptfunktion in ihren Co-Enzymwirkungen besteht. Die mit Beteiligung der Co-Enzyme I und II entstehenden Fermentsysteme erleichtern die Umlagerung von Wasserstoff an Atmungskatalysatoren wie z. B. Cytochrom und ermöglichen somit den Abbau mancher Metabolite zu CO₂. Bei Nicotinsäuremangel sind diese fermentativen Prozesse gestört. Warum es dabei zu den dem Kliniker bekannten Pellagrasymptomen kommt, ist noch keineswegs klar.

Antivitamine. Einige der Nicotinsäure nahestehende Verbindungen, so z. B. das 3-Pyridinsulfonamid [McILWAIN (28)] und das 3-Acetylpyridin [WOLLEY (29)] hemmen die Co-Enzymaktivität der Nicotinsäure und können somit als Antivitamine angesprochen werden. 3-Acetylpyridin führt bei der Maus zur Pellagra (62).

B. Pellagra.

Die Pellagra war schon im Mittelalter bekannt; ihr Name, welcher auf die Hautveränderungen (Pelle agra) Bezug nimmt, stammt von einem italienischen Arzt aus dem 18. Jahrhundert, FRANCESCO FRAPOLLI. Die Krankheit ist weitverbreitet, namentlich in Ländern, wo Mais die Hauptnahrung der Bevölkerung darstellt; gehäuftes Auftreten wurde in Italien, Spanien, Südfrankreich, Rumänien, Arabien und in den Südstaaten Amerikas beobachtet. Besonders hoch ist die Pellagramorbidität in Kriegszeiten, bei Belagerungszuständen (spanischer Bürgerkrieg 1937—1939) und in Kriegsgefangenenlagern z. B. in den fernöstlichen Lagern während des 2. Weltkrieges. In zivilisierten Ländern und unter geordneten Verhältnissen scheint jedoch die Pellagrahäufigkeit in den letzten Jahren zurückgegangen zu sein, so fanden BEAN u. a. (30) in den 1940er Jahren in einigen amerikanischen Spitälern fast keine Pellagra mehr, während noch einige Jahre früher 1% der hospitalisierten Patienten an Pellagra litt. Pellagra als primäre Mangelkrankheit wird ferner gelegentlich bei nahrungsverweigernden Geisteskranken beobachtet [BISAZ (31)]. Sekundäre Pellagra als Ausdruck einer Enterokarenz kommt vor bei intestinalen Erkrankungen, chronischen Diarrhoen, Sprue, Cöliakie, nach ausgedehnten Darmresektionen und bei intestinalem Parasitismus. Da Durchfall ein Symptom der Pellagra sein kann, fällt es manchmal schwer zu entscheiden, ob er die Ursache oder ein Symptom des Vitaminmangels ist.

1. Klinik der Pellagra.

Bei der Pellagra sind 3 wesentliche Symptomgruppen zu unterscheiden: Hautveränderungen, orogastrointestinale und nervöse Symptome; jedoch sind nicht in allen Fällen alle 3 Symptomgruppen vorhanden: jede kann isoliert oder in freier Kombination mit einer der beiden anderen Symptomgruppen auftreten. Oft dauert es mehrere Wochen, bis die charakteristischen Pellagrasymptome in Erscheinung treten. Prodromalsymptome wie Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, wunde Zunge, Durchfälle, brennende Schmerzen in den Extremitäten oder anderswo, sowie Zeichen von Nervosität, rascher Ermüdbarkeit, Vergeßlichkeit und sogar Ideenflucht sollen den Arzt veranlassen an das Vorliegen einer beginnenden Pellagra zu denken [SPIES (32)], sofern eine entsprechende Ernährungsanamnese erhoben werden kann.

Hautveränderungen. Als erste Veränderung tritt ein scharf begrenztes Erythem auf, vorwiegend an den unbedeckten, der Sonne ausgesetzten Körperpartien: Hand- und Fußrücken, Gesicht, Nacken oder an Stellen, die vermehrter mechanischer Reizung durch anliegende Körperpartien oder bedeckende Kleidungsstücke ausgesetzt sind: Ellbogen, Achsel-, Genitocruralfalten, Kniekehlen, unter den Brüsten usw. Die Läsionen sind von symmetrischer Lokalisation und erinnern am Anfang an Sonnenbrand, zeigen gelegentlich Blasenbildung und bereiten brennende oder juckende Schmerzen. Die Haut ist an diesen Stellen deutlich verdickt; bräunliche, später braunschwarze Pigmentierung, speziell an den Rändern der Dermatose und um die Follikel fehlt in ausgesprochenen Fällen selten. Die Kontinuität des Integumentes ist durch Rhagaden unterbrochen. Die Dermatose tritt mit Vorliebe in den Frühjahrs- und Sommermonaten auf, kann im Spätherbst wieder verschwinden, abgesehen von schweren chronischen Fällen, wo die Haut atrophisch wird und sekundär infizierte Geschwüre auftreten. SARGENT u. a. (33) führen die Saisonbedingtheit der Pellagra eher auf eine saisonbedingte Stoffwechseländerung als auf eine Änderung der Nicotinsäure- und Tryptophanzufuhr zurück. Histologisch findet man in schweren Fällen eine atrophische Epidermis mit ödematösen, hyperämischen Papillen; das subepitheliale Kollagen degeneriert und zeigt Fragmentierung. Die Natur des in der pellagrösen Haut vorhandenen Pigmentes ist unbekannt.

Orogastrointestinale Veränderungen. Im Munde tritt zuerst eine Schwellung und Rötung der Zungenspitze und der Zungenränder auf; später wird die ganze Zunge befallen. Die Zunge ist hochrot mit geschwollenen Papillen (Himbeerzunge). An den Zungenrändern und an der Unterfläche der Zunge können flache Geschwüre mit hypästhetischem Geschwürsgrund auftreten, welche häufig eine PLAUT-VINCENT-Flora aufweisen. Im weiteren Verlauf treten Veränderungen an der übrigen Mundschleimhaut, im Pharynx und im Oesophagus auf. An der Wangenschleimhaut und der Innenseite der Unterlippe können ebenfalls flache blaßgraue Geschwüre beobachtet werden, die manchmal sogar vor den Zungenveränderungen vorhanden sind. Infolge all dieser Veränderungen kann der Schluckakt und die Nahrungsaufnahme qualvoll sein; manchmal besteht Nausea und Speichelfluß. Im Magensaft wird eine histaminrefraktäre Achylie, im Duodenalsaft eine Verminderung der Pankreasenzyme gefunden. Wäßrig-schleimige Durchfälle, manchmal mit Blutbeimengungen, sind die Regel. Die Darmwand, vor allem des Colons, ist verdickt, hyperämisch und stellenweise mit Pseudomembranen bedeckt. Cystische Veränderungen in den LIEBERKÜHNschen Drüsen sind typisch für Pellagra [HERZENBERG (34)].

Nicotinsäuremangel-Encephalopathie. Verschiedene Autoren [JOLLIFFE u. a. (35), GOTTLIEB (36)] haben über mehr oder weniger akut auftretende Zustände von Apathie, Stupor, Koma, Verwirrung mit oder ohne Halluzinationen berichtet, die durch hohe Dosen von mehreren 100 mg Nicotinsäure oft schlagartig in wenigen Stunden bis Tagen gebessert werden können. In der Mehrzahl der Fälle bestand Alkoholismus, bei anderen, speziell bei in Kriegsgefangenenlagern aufgetretenen Fällen, bestand eine lang dauernde, vitaminarme Unterernährung. Häufig werden extrapyramidaler Hypertonus und Rigor, Wiederauftreten von Saug- und Greifreflex, fehlende oder gesteigerte Sehnenreflexe, positive Pyramidenzeichen und spastische Paresen festgestellt. Im Beobachtungsgut von SMITH und WOODRUFF wurde verschiedentlich eine spastische Diplegie festgestellt. GRAVES (37) obduzierte verschiedene in den Lagern von Singapore verstorbene Fälle und fand im weißen Mark verstreute 2—3 mm große Herde von sagokornartigem Aussehen. Histologische Untersuchungen konnten leider

nicht durchgeführt werden. Im Liquor cerebrospinalis werden keine pathologischen Veränderungen gefunden. In einigen Fällen bestanden Anzeichen pellagröser Zungen- und Mundschleimhautveränderungen; in den meisten Fällen fehlten jedoch andere Pellagrasympptome. Wenn die Autoren trotzdem an der Nicotinsäuremangelgenese dieser Encephalopathie festhalten, so beruht dies auf der oben erwähnten schlagartigen Heilung durch Zufuhr von Nicotinsäure, obwohl nicht übersehen werden darf, daß außerordentlich hohe, weit über dem Tagesbedarf liegende Dosen notwendig waren, um eine Besserung zu erzielen.

Andere Symptome. LEWIS u. a. (38) fanden bei pellagrösen Lagerinsassen auf den Philippinen Polyurie und Dysurie, gelegentlich sogar Hämaturie und führen diese Symptome auf durch den Vitaminmangel bedingte Blasenläsionen zurück. Vereinzelt Autoren berichten über degenerative Leberverfettung bei Pellagra, die durch Vitaminzufuhr nicht gebessert werden konnte [GILLMAN u. a. (39)]. In diesen Fällen bestanden noch andere Hypovitaminosen, manchmal ein Kwashiorkor ähnliches Bild, so daß es durchaus möglich ist, daß die Leberverfettung nicht durch den Nicotinsäuremangel allein verursacht wurde. Verschiedentlich wurden auch Herzsymptome, vor allem Dyspnoe und Palpitationen bei Anstrengungen gesehen: die Symptome waren jedoch nicht so ausgesprochen wie beim kardialen Beriberi. Im EKG fand sich eine Senkung oder Umkehr der T-Welle, die durch Nicotinsäure prompt korrigiert wurde [RACHMILEWITZ (40)].

2. Diagnose.

Trotzdem das klinische Bild der Hautveränderungen sehr wechselnd sein kann, sind dieselben doch so typisch, daß ihre Zugehörigkeit zur Pellagra nicht übersehen werden kann. Schwieriger ist es in manchen Fällen die intestinalen Veränderungen richtig zu deuten, zumal in fortgeschrittenen Fällen infolge irreversibler Darmveränderungen (Atrophie der Darmschleimhaut) selbst parenterale Nicotinsäuretherapie nicht zur Heilung führt.

Verschiedene Laboratoriumsmethoden sind zur Bestimmung eines Nicotinsäuredefizites angegeben worden. Nicotinsäure, Nicotinsäureamid und verschiedene Abbauprodukte sind im Urin bestimmt worden mit und ohne vorangehende Nicotinsäurebelastung (41, 56). Die Resultate bei Pellagra differieren nicht wesentlich von denjenigen bei Normalpersonen. Der Co-Enzymgehalt in den Erythrocyten ist beim Nicotinsäuremangel nicht wesentlich vermindert [AXELROD u. a. (9)]. Diese Methoden haben sich daher in der Klinik bisher nicht eingebürgert. Porphyrinurie ist weder pathognomonisch noch charakteristisch für Pellagra [RIMINGTON (42)].

3. Prognose und Therapie.

Die Prognose hängt von der Schwere des Krankheitsbildes ab. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ist eine völlige Heilung zu erwarten. In schweren Fällen, wo bereits irreversible Schädigungen eingetreten sind, ist keine völlige Heilung möglich; ja gelegentlich, namentlich bei Encephalopathien ist der letale Ausgang unvermeidlich.

Zur Behandlung der Pellagra eignet sich sowohl Nicotinsäure als auch Nicotinsäureamid. Bei intravenöser Injektion bewirkt Nicotinsäure oft unangenehme Nebenerscheinungen, Wallungen usw., nicht aber Nicotinsäureamid. Mit einer täglichen Zufuhr von 50—200 mg Nicotinsäureamid können die Pellagrasympptome in wenigen Tagen verschwinden. Liegen schwere intestinale Störungen vor, dann empfiehlt sich die parenterale Zufuhr des Vitamins.

C. Nicotinsäure und Nicotinsäureamid bei nichtpellagrösen Erkrankungen.

Sowohl Nicotinsäure als auch Nicotinsäureamid wird bei zahlreichen Krankheiten und pathologischen Zuständen angewendet. Wir beschränken uns hier auf die Besprechung ihrer Wirkung bei Leberkrankheiten, Diabetes mellitus und Allergosen.

1. Nicotinsäure und -amid bei Leberkrankheiten.

STEFANINI u. a. (43—45) konnten zeigen, daß Nicotinsäure bei Gesunden und bei Leberparenchym Schäden einen cholagogischen und choleretischen Effekt hat. Die Gallensekretion wird durch eine intravenöse Injektion von 30 mg ganz erheblich gesteigert. Sehr wahrscheinlich hat das Nicotinsäureamid auch eine therapeutische Wirkung auf die Leberzelle (59—61). Bei Leberparenchym Schäden bewirkt die gleiche Dosis einen anfänglichen Anstieg, dann aber einen deutlichen Abfall des Serumbilirubinspiegels. Beim Verschlusikterus steigt das Serumbilirubin nach Nicotinsäureinjektion während mindestens 8 Std an. Bei hepatocellulärem Ikterus führt Nicotinsäure (während mehreren Tagen täglich 100 mg) überdies zur Besserung des Galaktoseprobe, der Prothrombinzeit und der Zuckertoleranzkurve [GEHER (46)]. Durch wiederholte Leberpunktionen konnte bei Parenchymikterus nicht nur ein Stillstand, sondern sogar eine rasche Ausheilung des Prozesses festgestellt werden, wenn täglich mehrere 100 mg Nicotinsäureamid gegeben wurden [BEIGLBOECK und SPIESS (47)]. Nicotinsäureamid erhöht bei Leberstörungen die Diurese und den Gehalt an Leberglykogen; der hierbei involvierte Mechanismus ist jedoch noch nicht völlig abgeklärt.

2. Nicotinsäure und -amid bei Diabetes mellitus.

Nicotinsäure und seine Derivate greifen an verschiedenen Stellen des Kohlenhydratstoffwechsels ein, fördern unter anderem die Glykogenbildung in der Leber (57) und sind daher auch in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt worden. Hohe Dosen von Nicotinsäureamid (400 bis 1200 mg täglich) senken den Blutzucker beim Diabetiker [GORDON (48)] und erlauben in leichten Fällen das Insulin abzusetzen, bei schwerem Diabetes die Insulinmenge zu reduzieren [TALAAT (49)].

3. Nicotinsäure und -amid bei allergischen Erkrankungen.

Nicotinsäure und sein -amid in großen Dosen sind auch bei allergischen Erkrankungen angewendet worden. Sie wirken sehr wahrscheinlich als Antihistamine, jedoch ist ihr Antihistamineffekt weniger ausgesprochen als derjenige der synthetischen Antihistaminica. MAISEL und SOMKIN (50) konnten durch intravenöse Injektionen von 100 mg Nicotinsäure bei 76% ihrer Fälle von Asthma bronchiale eine Besserung, jedoch nicht völlige Heilung erzielen. Etwas weniger wirksam war die perorale Applikation von 200 mg Nicotinsäure. Bei Urticaria soll die Kombination von Nicotinsäure mit Calciumlactat recht gut sein [CHAMBERS u. a. (51)]. Vereinzelt wurde das Mittel auch bei Heufieber [DAINOW (52)] und Serumkrankheit (53, 58) angewendet.

4. Anhang: Pharmakologische Wirkung der Nicotinsäure.

Eine rein pharmakologische Wirkung, die nur der Nicotinsäure, nicht aber seinen Derivaten zukommt, besteht in ihrem gefäßerweiternden Effekt. Peroral und parenteral applizierte Nicotinsäure bewirkt eine sofort eintretende und rasch

vorübergehende Gefäßerweiterung in den Extremitäten, im Kopf und im Coronargebiet. Die Hauttemperatur kann bis um 1,5 Centigrade ansteigen (54), oft ist die Vasodilatation von einer unangenehmen Wallung in Hals, Kopf und Armen begleitet. Dieser vasodilatatorische Effekt hat der Nicotinsäure ein weites Indikationsgebiet eröffnet. Bei Migräne, Kopfschmerzen nach Lumbalpunktionen und Lufteinblasungen, beim MENIÈRE-Syndrom, bei Angina pectoris, Frostschäden, Pernionen, aber auch bei angiospastischen und endarteriitischen Prozessen, beim Ergotismus (55) ist dieses Mittel mit teils gutem Erfolg angewendet worden (IX).

Das *Hydrazin* der Nicotinsäure hat einen bakteriostatischen Effekt auf den Tuberkelbacillus und entbehrt der Vitamineigenschaften der Nicotinsäure. Seine klinische Anwendung und Wirkung soll daher in diesem Zusammenhang nicht besprochen werden.

Die hämopoetischen Vitamine Folsäure, Citrovorum Factor und Vitamin B₁₂.

A. Chemie und Physiologie der Folsäure und des Citrovorum Factor.

Einleitung. Die neuere Forschung über Wuchsstoffe bei verschiedenen Tierarten und Mikroorganismen, so z. B. über den hämopoetischen Faktor bei Affen (Vitamin M), einen Faktor U, einen Wachstumsfaktor des Hühnchens (Vitamin B_c), einen Wachstumsfaktor R für gewisse Bakterien und den *Lactobacillus casei*-Faktor führte zur Entdeckung der Folsäure. MITCHELL u. a. (1) bezeichneten im Jahre 1941 den Bakterienwuchsstoff R als Folsäure. Versuche wurden unternommen, um die verschiedenen Wuchsstoffe zu isolieren; dabei wurde erkannt, daß sie im wesentlichen identisch sind. Die Aufklärung der chemischen Struktur der Folsäure und ihre Synthese gelang ANGIER und Mitarbeiter (2) im Jahre 1946. Jedoch schon 1 Jahr früher hatten SPIES u. a. (3) beobachtet, daß die Folsäure ein ausgezeichnetes Mittel zur Behandlung der perniziösen Anämie ist. Zusammenfassende Arbeiten über Folsäure sind in den letzten Jahren von JUKES und STOKSTAD (4) und von JUKES (5) verfaßt worden.

Chemie. Pteroylglutaminsäure oder Folsäure (Folacin) ist eine gelbe, kristallinische, wasserlösliche Substanz, welche durch Licht und Hitze zerstört wird. Sie besteht aus je einem Molekül Paraminobenzoessäure, Pteridin und Glutaminsäure. Neben der Folsäure kommen in der Natur hauptsächlich ihre Conjugate mit 3 und 7 an die Pteroylsäure gebundenen Glutaminsäureradikalen (Pteroylglutamate) vor. Zwei weitere Pteroylglutamate mit 2 bzw. 6 Glutaminsäureresten sind synthetisch hergestellt worden. Alle diese Stoffe haben einen gewissen Einfluß auf die Hämopoese beim Menschen, jedoch zeigt die Folsäure die stärkste hämopoetische Wirkung.

Vorkommen. Folsäure und vor allem deren Conjugate sind weit verbreitet in der Natur. Nach SREENIVASAN u. a. (6) kommt häufig ein Conjugaseinhibitor gemeinsam mit den natürlichen Pteroylglutamaten vor. Grünes Blattgemüse und Leber stellen die reichsten Quellen dar, während andere Gemüse wenig, Milch und Milchprodukte fast keine Folsäure enthalten. Der Folsäuregehalt einzelner Nahrungsmittel wurde von OLSON u. a. (7) zusammengestellt. Durch Kochen und Aufbewahren bei Raumtemperatur gehen beträchtliche Mengen

Folsäure verloren. Zur Bestimmung des Folsäuregehaltes sind verschiedene mikrobiologische Testmethoden ausgearbeitet worden. Pteroylconjugate werden vorerst in Folsäure übergeführt. Für experimentelle und therapeutische Zwecke stehen verschiedene synthetische Präparate zur Verfügung.

Stoffwechsel und Physiologie. Normalerweise kann der Mensch sowohl freie Folsäure als auch ihre natürlich vorkommenden Conjugate, nicht aber Pteroylsäure [SPIES und STONE (24)] verwerten. Die Conjugate werden durch Conjugase, welche aus den Darmsekreten und der Darmflora stammt und sehr wahrscheinlich auch durch Vitamin B₁₂ [GIRDWOOD (8)] in Folsäure gespalten. Nach der Resorption wird dieselbe auf dem Blutwege zur Leber transportiert und dort gespeichert. Im Körper wird die Folsäure in verschiedene Verbindungen umgebaut; deren wichtigste ist wohl der 1948 von SAUBERLICH und BAUMANN entdeckte Citrovorum Factor (Leukovorin). Vitamin C [GABUZDA u. a. (10), NICHOL u. a. (15)] und peroral gegebenes Vitamin B₁₂ [DIETRICH u. a. (11)] fördern die Leukovorinsynthese. Der Citrovorum Factor, ein Wuchsstoff für den Mikroorganismus *Leuconostoc citrovorum*, wird in Leberextrakten gefunden und ist wahrscheinlich identisch mit der ebenfalls aus Leberextrakten isolierten folic acid. Seine chemische Zusammensetzung ist 5-Formyl-5,6,7,8-Tetrahydropterinylglutaminsäure [COSULICH u. a. (12)]. Es darf heute wohl als erwiesen gelten, daß der Citrovorum Factor die enzymatisch aktive Substanz der Folsäure, zum mindesten hinsichtlich der Erythropoese darstellt.

Unter normalen Verhältnissen wird etwa 1% der in durchschnittlicher Menge zugeführten Folsäure im Urin [MITCHELL und ISBELL (13)], hauptsächlich als Leukovorin ausgeschieden. Bei Steigerung der Zufuhr zu 5—30 mg Folsäure je Tag steigt die Ausscheidung im Urin bis zu 30% der Zufuhr und mehr an, wobei jedoch der Leukovorinanteil zurückgeht [BROQUIST u. a. (14)]. Erheblich größere Mengen Folsäure werden mit dem Stuhl ausgeschieden, wobei zweifellos ein großer Teil auf Konto der bakteriellen Folsäuresynthese im Darm zu buchen ist. Folsäure oder dessen aktive Substanz scheint auch mit der Muttermilch ausgeschieden zu werden, zum mindesten zeigte der von einer Mutter mit makrocytärer Anämie gestillte, ebenfalls anämische Säugling eine ausgesprochene Reticulocytenkrise mit Hämoglobin- und Erythrocytenanstieg, nachdem die Mutter mit Folsäure behandelt worden war [SPIES u. a. (16)]. Unsere Kenntnisse über den Stoffwechsel der Folsäure und ihrer Derivate entstammen zu einem großen Teil Untersuchungen über deren Einfluß auf das Bakterienwachstum. Ähnlich wie anderen B-Vitaminen kommt der Folsäure bzw. dem Citrovorum Factor als prosthetische Gruppe eine enzymatische Wirkung zu. So katalysiert sie die Synthese von Purinbasen, besonders Thymin und ist so wesentlich am Aufbau der Nucleinsäuren und des Zellkernes beteiligt [GIRDWOOD (17), STOKES (25)]. Nach SHIVE (18) und BROQUIST (19) sollen unter dem Einfluß der Folsäure verschiedene Aminosäuren, so z. B. Serin, Methionin und Histidin gebildet werden. Trotzdem in den letzten Jahren eine riesige Forschungsarbeit geleistet wurde und zahlreiche Ergebnisse zusammengetragen wurden, hat unser Verständnis des Folsäurestoffwechsels noch sehr große Lücken. Sicher ist jedoch, daß bei einem Folsäuredefizit, was auch immer dessen Ursache sein möge, eine Reifungsstörung der Erythropoese mit Megaloblastose im Knochenmark und Makrocytose im peripheren Blute auftritt. BETHELL u. a. (20a) kamen beim Studium von Patienten mit makrocytärer Anämie zum Schluß, daß der Organismus in solchen Fällen Folsäureconjugate nicht verwerten kann. Dies führte zur Annahme, daß der perniziösen Anämie die Unfähigkeit Folsäure aus seinen Conjugaten abzuspalten, zugrunde liege. Nach WILKINSON und ISRAELS (20b) trifft dies jedoch nicht immer zu. Vielmehr liegt bei der perniziösen Anämie

die Nucleosid-, speziell die Thymidinsynthese darnieder [WRIGHT, SKEGGS und HUFF (26)]. Über die Bedeutung des Vitamin B₁₂ siehe später.

Folsäure ist von Bedeutung für eine normale Funktion der Magen-Darm-schleimhaut. Folsäuremangel geht z. B. mit einer ungenügenden Resorption von Vitamin A einher und kann zu Diarrhoen und sprueähnlichen Krankheitsbildern führen.

Folsäure ist nicht nur ein Wachstoffsstoff für Bakterien und niedrige Organismen; nach DOAN (21) beeinflußt sie alle jungen und wachsenden Zellen. Junge Hühner benötigen Folsäure für ein normales Wachstum und für die Entwicklung ihres Federkleides. Folsäuremangel führt bei Ratten zu Wachstumsstörungen. In letzter Zeit ist auch die Beziehung zwischen Folsäure und Tumorstadium Gegenstand eingehenden Studiums geworden. Nach LEUCHTENBERGER u. a. (22) geht der Brustkrebs bei Mäusen nach Folsäure und besonders nach Pteroylglutaminsäure erheblich zurück, jedoch konnte dies von anderen Autoren (s. IX) nicht bestätigt werden.

Bedarf. Der Folsäurebedarf, d. h. die notwendige Folsäurezufuhr von außen schwankt bei den einzelnen Tierarten erheblich, was zum Teil mit der verschiedenen Fähigkeit zur intestinalen Folsäureproduktion zusammenhängt. Wachstum und Hämoese junger Hühner ist von der von außen zugeführten Folsäure abhängig, während bei anderen Tieren, z. B. bei Ratten, die bakterielle Folsäureproduktion genügt, um den Bedarf zu decken. Diese Tiere benötigen nur dann Folsäure von außen, wenn die bakterielle Synthese im Darm gehemmt wird [NIELSEN und ELVEHJEM (2, 3)]. Beim Menschen liegen ähnliche Bedingungen vor. Abgesehen von gewissen pathologischen Zuständen deckt die bakterielle, intestinale Synthese den Eigenbedarf. Unter diesen Umständen ist es wohl verständlich, wenn wir zur Zeit noch nichts Genaueres über den Folsäurebedarf des Menschen wissen. Auch Versuche bei menschlichen Freiwilligen, die Folsäurereserven zu entleeren und durch künstliche Erzeugung eines Mangelzustandes den Bedarf zu errechnen, schlugen fehl. Basierend auf Tierversuchen wurde der approximative Bedarf des Menschen auf 0,1—0,2 mg je Tag festgesetzt. Obwohl es noch nicht völlig erwiesen ist, daß Folsäure für eine normale Ernährung des Menschen unentbehrlich ist, nehmen Ernährungsforscher heute allgemein ihren Vitamincharakter und somit ihre Unentbehrlichkeit an.

Folsäureantagonisten. Zahlreiche Folsäurederivate haben eine der Folsäure antagonistische Wirkung. Einige derselben hemmen lediglich das Wachstum von Mikroorganismen, andere wirken auch bei Laboratoriumstieren und beim Menschen. Folsäureantagonisten sind von großer Bedeutung für die Erforschung der verschiedenen Funktionen der Folsäure, gelingt es doch mit ihrer Hilfe auf experimentellem Wege einen Folsäuremangel mit Megaloblastose im Knochenmark und anderen Perniciosasymptomen zu erzeugen. Interessanterweise blockieren die Folsäureantagonisten beim Perniciosakranken auch die Wirkung des Vitamin B₁₂.

Der bisher wirksamste Folsäureantagonist ist das 4-Aminopterin oder 4-Amino-pteroylglutaminsäure, welche von SEEGER u. a. (27) synthetisiert wurde. Nach NICHOL und WELCH (28) hemmt Aminopterin die Konversion von Folsäure zu *Citrovorum Factor*; umgekehrt neutralisiert der *Citrovorum Factor* die Wirkung der Folsäureantagonisten.

Wie schon erwähnt, kann mit den Folsäureantagonisten bei Hunden, Affen und Schweinen eine makrocytäre Anämie erzeugt werden [THIERSCH u. a. (30)]. Größere Dosen führen zur allgemeinen Knochenmarkshemmung mit konsekutiver Anämie, Leukopenie und Thrombopenie [INNES u. a. (31)]. Folsäureantagonisten blockieren verschiedene enzymatische Reaktionen, an welchen die

Folsäure beteiligt ist. Vor allem haben sich diese Stoffe als wirksame Mitosegifte erwiesen. Im Tierversuch hemmen sie das Wachstum experimenteller Tumoren. In der Klinik haben die Folsäureantagonisten Eingang in die Behandlung der Leukämien, namentlich bei Kindern, gefunden, wo sie zwar nicht lebensrettend, aber zum mindesten lebensverlängernd wirken. Die neueren Forschungsergebnisse über die Folsäureantagonisten sind von PETERING (29) zusammengefaßt worden.

B. Chemie und Physiologie des Vitamin B₁₂.

Einleitung. Im Jahre 1926 fanden MINOT und MURPHY (32), daß durch Verfütterung von großen Mengen Leber die perniziöse Anämie gebessert werden konnte. Diese Feststellung bedeutete den Auftakt zu einem jahrelangen, intensiven Forschen nach dem wirksamen Leberprinzip, das erst 22 Jahre durch die Isolierung des kristallinen Vitamin B₁₂ durch RICKES u. a. (33) in Amerika und durch SMITH und PARKER (34) in England gekrönt wurde. Die amerikanische Forschergruppe isolierte das Vitamin aus einem Mikroorganismus, *Streptomyces griseus*, während SMITH und PARKER dasselbe mittels chromatographischer Methoden aus der Ochsenleber extrahierten und seine Wirkung am klinischen Krankengut kontrollierten. Die hämopoetische Wirkung des Vitamin B₁₂ wurde von WEST u. a. bestätigt. Übersichtsarbeiten über Vitamin B₁₂ sind von JUKES und STOKSTAD (36), SMITH (37), UNGLEY (38), WELCH und HEINLE (39) verfaßt worden.

Chemie. Vitamin B₁₂ ist eine rote, kristallinische Verbindung oder wahrscheinlicher eine Gruppe von Verbindungen, deren Strukturformel noch nicht ganz geklärt ist, welche jedoch — als einziger lebenswichtiger Stoff — Kobalt (etwa 4,5%) enthält. Man bezeichnet das Vitamin B₁₂ deshalb auch als Cobalamin oder, wenn es noch eine Cyangruppe enthält, als Cyanocobalamin. Vitamin B₁₂ ist wasserlöslich und ziemlich hitzestabil. Mit Hilfe der Papierchromatographie gelang es mehrere sich durch ihre chemische Zusammensetzung unterscheidende Substanzen, die alle die gleichen physiologischen Wirkungen besitzen, aufzudecken, so z. B. das Vitamin B_{12b} (Hydroxycobalamin) und das Vitamin B_{12c}, welches eine Nitritgruppe enthält. LEWIS u. a. (40) haben kürzlich noch eine neue Vitamin B₁₂-Verbindung angegeben.

Vorkommen. Vitamin B₁₂ findet sich in geringer Menge in tierischen Geweben und fehlt fast vollständig in Vegetabilien. Rindsleber enthält etwa 50 γ Vitamin B₁₂ je 100 g Trockensubstanz; etwa 5 γ je 100 g Trockensubstanz sind im Rindfleisch und anderen animalischen Produkten enthalten. In der Milch verschiedener Tierarten schwankt der Vitamin B₁₂-Gehalt zwischen 0,12 und 6,6 γ je Liter [COLLINS u. a. (41)]. Hefe, welche sonst allgemein als ein guter Vitamin B-Spender betrachtet wird, ist arm an Vitamin B₁₂. Das fabrikmäßig hergestellte Vitamin B₁₂ wird durch Fermentation von *Streptomyces griseus* gewonnen. In dieser Weise hergestelltes Vitamin B₁₂ befindet sich in gebundener Form und ist mikrobiologisch inaktiv, bevor es durch Kochen oder Proteolyse gespalten wird. Neuerdings wurde festgestellt, daß im Aureomycinrückstand und auch im Aureomycin selber ein Stoff mit B₁₂-ähnlicher Wirkung (animal protein factor) enthalten ist [ZINK (42)].

Zur Bestimmung des Vitamin B₁₂-Gehaltes stehen 2 Methoden zur Verfügung: eine mikrobiologische Methode und eine Methode, bei welcher der Wachstumseffekt des zu untersuchenden Stoffes auf Vitamin B₁₂-frei ernährten Ratten gemessen wird. Eine chemische Bestimmungsmethode wurde von BOXER und RICKARDS (43) in Aussicht gestellt.

Stoffwechsel. Parenteral appliziertes Vitamin B₁₂ wird beim Menschen prompt im Urin ausgeschieden [CHOW (44)]; Patienten mit perniziöser Anämie scheiden weniger aus als Gesunde [CHESTERMANN (45)]. Wird das Vitamin per os gegeben, dann finden sich sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Perniciosa nur geringe Mengen im Urin. CHOW u. a. (46) verfütterten Ratten markiertes Vitamin B₁₂ und fanden, daß der größte Teil desselben mit dem Stuhl ausgeschieden wurde; kleine Mengen werden jedoch resorbiert und in Leber und Nieren gespeichert [MEYER u. a. (47)]. Peroral gegebenes Vitamin B₁₂ kann nur dann resorbiert werden, wenn es sich mit dem intrinsic factor [BERK u. a. (50)], Aporythein [TERNBERG und EAKIN (48)] oder mit einer anderen Substanz zu einem gebundenen B₁₂-Komplex vereinigt. Durch die Bildung dieser Komplexverbindung wird die Resorption ermöglicht oder aber die Zerstörung bzw. Verwertung von Vitamin B₁₂ durch intestinale Bakterien verhütet.

CALLENDER und LAJTHA (49) konnten nun auf Grund von Untersuchungen mit Knochenmarksgewebekulturen (Megaloblastenzüchtung) feststellen, daß neben dem gastrischen intrinsic factor noch ein extragastrischer, im Serum befindlicher intrinsic factor vorkommt. Der gastrische intrinsic factor fehlt bekanntlich bei Perniciosapatienten, der extragastrische intrinsic factor ist bei Perniciosa vorhanden.

Wie schon erwähnt wird nach Injektion von ungebundenem Vitamin B₁₂ ziemlich viel Vitamin B₁₂ im Urin ausgeschieden. Dies gilt namentlich für die ersten 8 Std nach der Injektion. Nach dieser Zeit liegt offenbar der größte Teil des Vitamins in gebundener Form vor und die Urinausscheidung von freiem Vitamin B₁₂ wird minimal. Ein Teil des gebundenen Vitamins wird verbraucht, ein anderer Teil wird wahrscheinlich im Körper gespeichert. Wie diese Speicherung im einzelnen vor sich geht, ist noch nicht bekannt. Da jedoch bei Perniciosakranken nach Aufhören der B₁₂-Therapie längere Zeit verstreichen kann, bis ein Rückfall auftritt, deutet darauf hin, daß der Organismus imstande ist, ziemlich viel Vitamin B₁₂ zu speichern.

Vitamin B₁₂ kann von der Dickdarmflora synthetisiert werden, jedoch wird das so entstandene Vitamin wahrscheinlich nicht oder nur ausnahmsweise resorbiert. Kobalt ist unerläßlich für die B₁₂-Synthese; die hierfür notwendigen Mengen werden mit der normalen Ernährung geliefert. Sehr viel Vitamin B₁₂ findet sich im Rumen und im Stuhl der Wiederkäuer.

Physiologie. Vitamin B₁₂ hat 3 Hauptfunktionen: 1. Beseitigung der megaloblastären Reifungsstörung im Knochenmark; 2. wichtiges Wachstumsstimulans für gewisse Tiere; 3. Wuchsstoff gewisser Mikroorganismen.

Es wird nun allgemein anerkannt, daß das Vitamin B₁₂ identisch ist mit dem extrinsic factor CASTLES (51). Orale Zufuhr von Vitamin B₁₂ ohne gleichzeitiges Vorhandensein von intrinsic factor ist ineffektiv, ausgenommen, wenn sehr große Dosen, ungefähr das Hundertfache der parenteral wirksamen Dosis gegeben wird. Vitamin B₁₂ und Folsäure beeinflussen sich gegenseitig in ihrer therapeutischen Wirkung auf makrocytäre Anämien, jedoch ist der genaue Mechanismus dieser Wechselwirkung noch nicht bekannt. Manche Autoren vermuten, daß Folsäure die Synthese oder zum mindesten die Verwertung des Vitamin B₁₂ steigert. Andere betonen, daß der Vitamin B₁₂-Bedarf in Gegenwart von Folsäure vermindert sei. Andererseits wird vermutet, daß Vitamin B₁₂ die Aufspaltung der Folsäureconjugate zu Folsäure und eventuell die Konversion von Folsäure zu Citrovorum Factor begünstigt [GIRDWOOD (17)].

Die Feststellung des Kobaltgehaltes im Vitamin B₁₂ veranlaßte erneute Studien über die Kobaltmangelkrankheit der Wiederkäuer, welche ja mit einer erheblichen Anämie einhergeht. MARSTON und LEE (53) konnten jedoch weder

mit peroraler noch parenteraler B₁₂-Therapie die Kobaltmangelkrankheit der Lämmer beeinflussen. Ebenso steht die Kobalttherapie hypochromer Anämien und speziell der Thalassämie beim Menschen in keiner Beziehung zum Vitamin B₁₂ [HEILMEYER (54), WEISSEBACHER (55)].

Vitamin B₁₂ soll nach SHIVES (56) Vermutung die Methioninsynthese im Organismus katalysieren. DUBNOFF (57) glaubt, daß dies durch Reduktion der S-S-Gruppe im Homocystein geschehe. Ferner deuten gewisse Untersuchungen darauf hin, daß Vitamin B₁₂ an der Neubildung labiler Methylgruppen und an der Synthese von Nucleinsäuren, speziell auch von Thymidin beteiligt sei. So ist z. B. der Nucleinsäuregehalt der Leber von B₁₂-arm ernährten Ratten gegen-

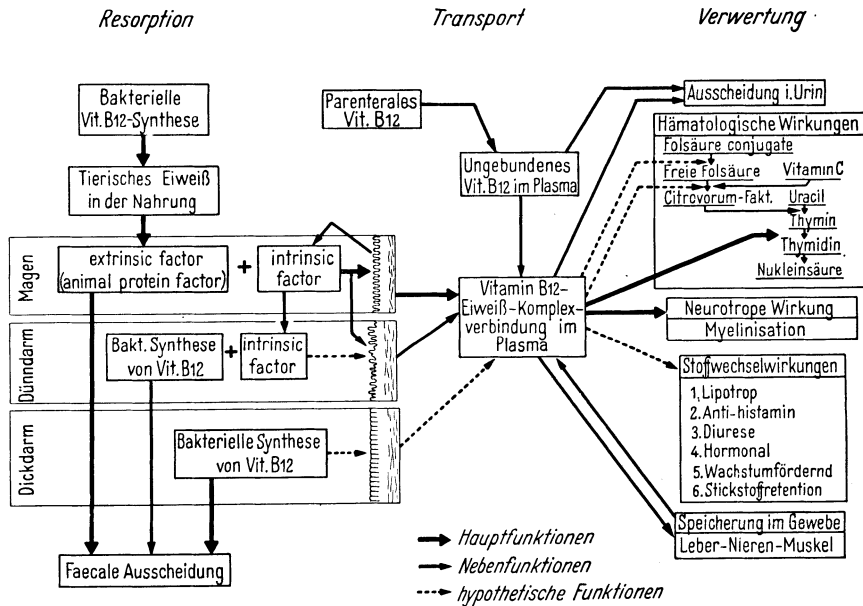


Abb. 8. Schematische Darstellung von Stoffwechsel und Physiologie des Vitamin B₁₂. [Nach FINCH (86).]

über demjenigen in der Leber von normal ernährten Kontrolltieren vermindert [ROSE (58)]. Ferner soll Vitamin B₁₂ unerlässlich sein für die normale Funktion markhaltiger Nervenfasern in Gehirn und Rückenmark [BERK u. a. (59)]. Vereinzelt Autoren sprechen auch von einem antiallergischen [TRAINA (60)] und einem diuretischen Effekt [BARNARD u. a. (61)] des Vitamin B₁₂. Besser fundiert ist die Wirkung des Vitamin B₁₂ als Wachstumsfaktor (s. S. 794). Stoffwechsel und Physiologie von Vitamin B₁₂ sind von FINCH (86) in obigem Schema zusammengefaßt worden. Obwohl hierin noch manches unbewiesen und pure Hypothese ist, geben wir dieses Schema wieder, da es die Problematik des Vitamin B₁₂ zum mindesten, soweit sie den Menschen und die Säugetiere betrifft, enthält.

Animal protein factor. Es war schon seit einiger Zeit bekannt, daß ein physiologisch aktiver Stoff in gewissen animalischen Produkten wie Leber, Fisch und Casein das Wachstum und die Reproduktion von mit rein vegetabilischem Eiweiß ernährten Ratten fördert. Dieser anfänglich als „Cow manure“-Faktor bezeichnete Stoff wurde später animal protein factor genannt. Mäuse, Ratten, Hühner und Schweine benötigen den animal protein factor zur vollen Eiweißausnutzung [ZINK (42)]. Versuche an Ratten und Hühnern [SCHULTZE (62)]

führten zum Schluß, daß dieser Stoff mit dem Vitamin B₁₂ identisch sei; nach STOKSTAD u. a. (63) ist dieses Vitamin jedoch nur ein — allerdings der wichtigste — von mehreren in animal protein factor enthaltenen Stoffen. Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über den animal protein factor wurden von ZUCKER und ZUCKER (64) eingehend zusammengestellt.

C. Klinische Anwendung der Folsäure, des Citrovorum Factor und des Vitamin B₁₂.

Eine reine Folsäure-Avitaminose vergleichbar der gewöhnlichen Vitamin D-Mangelrachitis kommt wohl nicht oder höchstens äußerst selten vor, was schon aus der oben erwähnten Tatsache erhellt, daß die im Darm synthetisierte Folsäure normalerweise den Bedarf des Menschen deckt. Damit ein Folsäuremangel entstehen kann, muß daher vorerst die intestinale Synthese (protrahierter Gebrauch von Antibiotica?) oder die Folsäureresorption (Sprue, Cöliakie) darniederliegen, der Folsäurebedarf erhöht (Schwangerschaft und frühes Säuglingsalter) oder die Umwandlung von Folsäure zu Citrovorum Factor (Vitamin B₁₂-Mangel, Skorbut) gestört sein. Folsäuremangel tritt, mit anderen Worten meist als ein Symptom eines anderen pathologischen Zustandes, einer anderen Krankheit auf.

In gleicher Weise ist wahrscheinlich auch ein exogener Vitamin B₁₂-Mangel äußerst selten (Exokarenz). Eine Enterokarenz liegt wohl der megaloblastären Bandwurmanämie zugrunde, konnte doch v. BORNSDORFF (65, 66) zeigen, daß der Parasit große Mengen Vitamin B₁₂ absorbiert und so seinen Wirt dieses Vitamins beraubt. Zusätzliche Zufuhr von Vitamin B₁₂ oder Abtreiben des Bandwurmes bessert die Anämie. Bei der BIERMERSCHEN Anämie und wohl ebenso bei der megaloblastären Anämie nach Gastrektomie liegt das Grundübel im Fehlen des gastrischen intrinsic factors LAJTHA (67) und THOMPSON (68) konnten bei der Perniciosa eine toxische, die Hämopoese hemmende Substanz nachweisen, welche auch im Tierversuch nach Abschnürung einer Darmschlinge oder Bildung eines Blindsackes erzeugt werden kann. Vitamin B₁₂ soll nach UNGLEY (69) imstande sein dieses freilich noch hypothetische Toxin zu entgiften. Kompliziert und nicht restlos geklärt ist die Pathogenese der makrocytären Anämie bei Sprue, Steatorrhoe und anderen intestinalen Erkrankungen, sowie bei der alimentären makrocytären Anämie, die gelegentlich durch Vitamin B₁₂, in anderen Fällen durch Folsäure behoben werden kann. Um Wiederholungen zu vermeiden, wird die klinische Anwendung von Folsäure und Vitamin B₁₂ gemeinsam besprochen. Es ist nicht möglich in diesem Rahmen alle Probleme, die ja auch an anderen Stellen dieses Handbuchs bearbeitet werden, in extenso zu besprechen.

1. Folsäure, Citrovorum Factor und Vitamin B₁₂ bei der BIERMERSCHEN perniziösen Anämie.

Im Jahre 1945 berichteten SPIES u. a. (3) erstmals über günstige Erfolge mit Folsäure bei perniziöser Anämie und 1946 wurde Folsäure als das Wundermittel des Jahres bezeichnet [DAMASHEK (70)], gelang es doch mit einer Tagesdosis von 10—75 mg Folsäure (peroral oder parenteral) in wenigen Tagen eine völlige hämatologische Remission mit Verschwinden der Megaloblasten im Knochenmark und der Makrocyten im peripheren Blute, ausgesprochener Reticulocytenkrise, Zunahme der Erythrocytenzahl, Normalisierung des Serumeisens, des Serumbilirubins, der Leukocyten- und Thrombocytenzahl und in der Mehrzahl

der Fälle Besserung der HUNTERSchen Glossitis zu erreichen. Bald wurde jedoch erkannt, daß Folsäure nicht das ideale Heilmittel der perniziösen Anämie ist. Die antiperniziöse Wirkung der Folsäure nimmt im Laufe der Behandlung ab [LÜDIN (71)]; bei einer Unterhaltungsdosis von täglich 2—5 mg können sogar neue Schübe auftreten [MOLLIN (72), HEINLE u. a. (73)]. Vor allem aber erwies sich die Folsäuretherapie als unwirksam gegenüber den gastrointestinalen und neurologischen Symptomen der perniziösen Anämie, ja es wurde sogar behauptet, daß die Folsäure das Auftreten der Funikulose begünstige [HEINLE u. a. (74), ISRAELS u. a. (75), SCHWARZ u. a. (76), CHODOS und ROSS (77)]. So berichten CONLEY und KREVANS (78) über das Auftreten von Funikulosen bei Patienten, denen als Roborans ein Multivitaminpräparat gegeben worden war, dessen Folsäuregehalt genügt hatte, um eine vorher nicht erkannte perniziöse Anämie hämatologisch zu heilen. DAVIDSON und GIRDWOOD (79) nehmen an, daß durch die Folsäurezufuhr der Bedarf an Vitamin B₁₂ gesteigert werde und somit die B₁₂-Reserven rascher aufgebraucht würden, was dem Auftreten einer B₁₂-avitaminotischen Strangerkrankung Vorschub leistet.

In den letzten Jahren wurde verschiedentlich versucht die perniziöse Anämie mit Citrovorum Factor zu behandeln. Mit Tagesdosen von 1,5—15 mg Citrovorum factor konnten gleiche Heilerfolge wie mit den oben erwähnten Folsäuredosen erzielt werden [HAUSMANN u. a. (80), JARROLD u. a. (81), DAVIDSON u. a. (82)]. Geringere Dosen waren nicht immer von Erfolg begleitet [ELLISON u. a. (83)]. Ob sich der Citrovorum Factor für die Dauerbehandlung der perniziösen Anämie eignet, ist zur Zeit noch nicht entschieden. JARROLD u. a. (81) berichten über einen Fall von perniziöser Anämie, wo weder Folsäure noch Citrovorum Factor, wohl aber Vitamin B₁₂ einen Rückfall zu bessern vermochte. Nach MEYER (84) kann der Citrovorum Factor das Auftreten von funikulären Symptomen nicht verhüten.

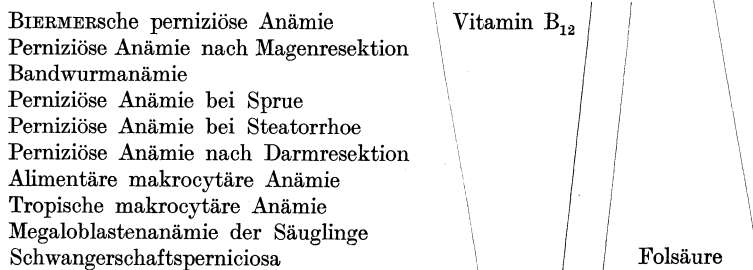
Als Mittel der Wahl zur Heilung der hämatologischen und der neurologischen Symptome der perniziösen Anämie ist das parenteral applizierte Vitamin B₁₂ zu betrachten. Die Methode wiederholter Injektionen von minimalen Tagesdosen (1—5 γ) ist heute wohl als überholt zu betrachten und durch die Applikation von parenteralen Einzeldosen von 20—60 γ verdrängt worden [UNGLEY (38), PETRIDES u. a. (85), FINCH (86)]. REIMER (52) empfiehlt zur Anfangsbehandlung 30 γ je Tag an 4—6 aufeinander folgenden Tagen. Größere Einzeldosen sind unzweckmäßig, da zuviel davon im Urin ausgeschieden wird. Unter dieser Therapie normalisiert sich das Knochenmark innerhalb 72 Std; nach 5—7 Tagen tritt eine — in der Regel genügende — Reticulocytenkrise auf, in 7—10 Tagen regeneriert sich die Zungenschleimhaut und in spätestens 3 Wochen ist das Blutbild und die Erythrocytenzahl normal. Die Achylie wird auch durch Vitamin B₁₂ nicht beeinflußt. Als Erhaltungsdosis haben sich Injektionen von 5—50 γ in 2—4wöchigen Abständen bewährt. Rückfälle und das Auftreten von Strangsymptomen können damit verhütet werden [BLACKBURN u. a. (87)]. Zur Festlegung der Erhaltungsdosis im einzelnen Falle sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, wobei neben dem Blutbild auch der Gesamtzustand des Patienten zu berücksichtigen ist. Auf keinen Fall darf die Therapie unterbrochen werden [GODECK und REMY (88)]. Zur Heilung der Funikulose sind etwas größere Dosen über längere Zeit erforderlich. FINCH (86) empfiehlt nach initialen großen Dosen wöchentlich während eines Jahres 15—30 γ .

Die perorale B₁₂-Therapie ist noch im Versuchsstadium. Obige Dosen haben sich bei peroraler Applikation als unwirksam erwiesen, sofern nicht gleichzeitig Magenextrakte oder eine den intrinsic factor enthaltende Fraktion desselben wie z. B. das von GLASS (89) angegebene Mucoprotein gegeben wird. Mit dem

mehrhundertfachen der parenteralen Dosis kann gelegentlich [UNGLEY (69)] ohne intrinsic factor eine Reticulocytenkrise erzeugt werden. Dies hat jedoch zur Zeit vornehmlich theoretisches Interesse. Die perorale Behandlung mit Vitamin B₁₂ plus intrinsic factor ist nur dann indiziert, wenn normale Resorptionsverhältnisse vorliegen. Bei Durchfallstörungen, interkurrenten Infekten und bei Bestehen funikulärer Störungen soll Vitamin B₁₂ parenteral gegeben werden. REIMER (52), SANNEMANN u. a. (90) empfehlen eine kombinierte Folsäure-Vitamin B₁₂-Behandlung der perniziösen Anämie.

2. Folsäure, Citrovorum Factor und Vitamin B₁₂ bei anderen makrocytären Anämien.

Verwirrende und zum Teil sich widersprechende Berichte liegen über die therapeutische Wirkung dieser Vitamine bei anderen makrocytären Anämien vor. Bei manchen soll Vitamin B₁₂, bei anderen Folsäure oder Citrovorum Factor bessere Resultate geben. Gelegentlich wird eine Kombination von beiden Vitaminen empfohlen. In schematischer Weise ist der therapeutische Wirkungsbereich von Folsäure und Vitamin B₁₂ bei den einzelnen makrocytären Anämien nachfolgend dargestellt.



Wirkungsbereich von Vitamin B₁₂ und Folsäure bei makrocytären Anämien.
[Nach WINTROBE (91).]

Bei der nach Magenresektion auftretenden Anämie, sowie bei der Bandwurmanämie ist das Vitamin B₁₂ der Folsäure eindeutig überlegen. Die in den untersten Rubriken des WINTROBESchen Schemas angegebenen Anämien, so vor allem die Schwangerschaftsperniciosa [THOMPSON u. a. (92), DAY u. a. (93), BETHELL (94)], die Sprueanämie [NIEWEG (95)] und manche Fälle von megaloblastären Anämien im Säuglingsalter [WOODRUFF (96)] reagieren nach der Mehrzahl der Autoren besser auf Folsäure. Auch der Citrovorum factor hat sich bei der Sprue- und Schwangerschaftsperniciosa [DAVIDSON (82), SPIES (98)] und bei megaloblastären Anämien im Säuglingsalter [WOODRUFF (96)] als wirksam erwiesen. Andererseits haben CHAUDHURI (99), PATEL und KOCH (100) Schwangerschaftsanämien mit Vitamin B₁₂, HOLLY (103) mit B₁₂ plus Vitamin C geheilt. Bei den Anämien der mittleren Gruppe reagieren einzelne Fälle besser auf Vitamin B₁₂, andere auf Folsäure und Citrovorum Factor; Einzelheiten siehe bei UNGLEY (102) und HEILMEYER (101).

3. Folsäure bei nicht makrocytären Anämien.

Bei hypochrom-mikrocytären, sekundären, aplastischen, sowie hämolytischen Anämien ist Folsäure abgesehen von vereinzelten Ausnahmen [HÄHNER (105), STRUPPLER (106)] wirkungslos. Über Erfolge der Folsäuretherapie bei Bleivergiftung haben HESSE und FLÖTER (122) berichtet.

4. Folsäure und Vitamin B₁₂ bei chronischen, intestinalen Erkrankungen, vor allem bei Sprue.

Schon 1947 berichteten SUAREZ u. a. (107) über gute Erfolge mit Folsäure bei Sprue; mit einer täglichen Dosis von 5—20 mg konnte innerhalb 3 Wochen eine Besserung der Stühle und der Zungenveränderungen sowie eine erhebliche Gewichts- und Appetitzunahme erzielt werden; FOX (108), DAVIDSON u. a. (109) und STRUPPLER und v. UEXKÜLL (106) berichteten über ähnliche Erfahrungen. Es kommen jedoch auch Versager vor, zum mindesten vermag die Folsäuretherapie die Diätbehandlung nicht zu ersetzen [FOX (108)]. Neuerdings wurde bei tropischer Sprue mit einer Kombination von 25 γ B₁₂ und weniger als 2 mg Folsäure in wenigen Tagen eine sehr gute klinische Besserung mit Appetitzunahme, Gewichtsverbesserung und Normalisierung der Stühle erzielt [DIÉZ-RIVAS u. a. (113)].

5. Vitamin B₁₂ und Wachstum.

Bei Ratten, Ferkel und Kücken hat sich Vitamin B₁₂ als ein für das normale Wachstum unentbehrlicher Stoff erwiesen. Es lag daher auf der Hand, auch dessen Wirkung auf das Wachstum des Menschen zu untersuchen. Weder bei Frühgeburten (114), noch bei normalen Neugeborenen (115, 116) konnte mit peroraler oder parenteraler Zufuhr von 5—10 γ je Tag eine Steigerung von Wachstum und Körperlänge gegenüber unbehandelten Kontrollen festgestellt werden. Hingegen wollen WETZEL (117) und CHOW (118) mit gleichen Dosen bei im Wachstum zurückgebliebenen und unterernährten Kindern eine gewisse Wachstumsbeschleunigung erzielt haben.

6. Klinische Anwendung von Vitamin B₁₂ bei verschiedenen Affektionen.

Vereinzelt wurde Vitamin B₁₂ mit Erfolg bei Herpes zoster, bei Neuralgien, diabetischen Neuropathien, bei Lupus erythematosus, sowie bei Allergosen und Colitis ulcerosa angewendet. Die Erfahrungen sind jedoch noch zu wenig zahlreich, um Abschließendes sagen zu können (s. 86, 119 und 120). Nach CAMPBELL (121) beschleunigt das Vitamin B₁₂ (30 γ je Tag) die Heilung der Virushepatitis und vermindert die Rückfälle.

VII. Andere Vitamine.

Neben den bisher besprochenen Vitaminen, deren Mangel beim Menschen mit spezifischen Avitaminosen einhergeht, sind heute noch andere Vitamine bekannt, die wohl für gewisse Tierarten lebensnotwendig sein mögen, deren Mangel beim Menschen jedoch nicht zu einer wohl determinierten Mangelkrankheit führt, obwohl sie unter Umständen bestimmte Funktionen im Stoffwechsel zu erfüllen haben. Folgende Substanzen sind hier zu erwähnen.

1. Vitamin F.

Verschiedene ungesättigte Fettsäuren werden als wesentliche Ernährungsfaktoren betrachtet, die dem Körper von außen zugeführt werden müssen. Gelegentlich werden diese Stoffe als Vitamine charakterisiert und mit der Bezeichnung Vitamin F belegt.

2. Vitamin P.

Als Vitamin P wird eine Mischung von in Früchten vorhandenen Glucosiden bezeichnet. Sie sollen eine Wirkung auf die Capillarpermeabilität ausüben und werden mit gewissen Skorbutsymptomen in Zusammenhang gebracht. Ihr Vitamincharakter ist jedoch angezweifelt worden; ihre Bedeutung ist noch nicht endgültig festgelegt.

3. Pyridoxin (Vitamin B₆).

Unter der Bezeichnung Vitamin B₆ werden eine Anzahl Substanzen zusammengefaßt: Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin und β -Pyracine. Vitamin B₆ ist ein lebenswichtiger Stoff für Ratten, junge Hühner, Hunde und andere Tiere. Es ist als Coenzym an der Transaminierung und Decarboxylierung von Aminosäuren sowie an der Synthese und am Abbau des Tryptophans beteiligt. Bei Tieren führt der B₆-Mangel zur Rötung, zu Ödem, Schuppung und Haarverlust an den Pfoten, Nase und Mund, ferner zu mikrocytärer Anämie und Hämolyse, sowie gelegentlich zu epileptiformen Krämpfen und Ataxie (1), bei jungen Tieren erfolgt Wachstumsstillstand.

Eine eigentliche Vitamin B₆-Mangelkrankheit ist bisher beim Menschen nicht beschrieben worden, jedoch gelang es SNYDERMAN u. a. (2) bei einem Idioten, welcher während 130 Tagen B₆ frei ernährt worden war, eine hypochrome Anämie zu erzeugen. Durch Injektion des Antivitamins Desoxyypyridoxin konnte beim Menschen eine anguläre Stomatitis mit Läsionen um Mund, Nase und Augenwinkeln erzielt werden (3). WACHSTEIN u. a. (4) fanden bei schwangeren Frauen, die mit Tryptophan belastet wurden, ähnlich wie bei Vitamin B₆-Mangeltieren eine erhöhte Xanthurensäureausscheidung im Urin. Bei Schwangerschaftstoxikosen war diese besonders hoch, konnte jedoch durch Vitamin B₆-Zufuhr zur Norm zurückgeführt werden. Nach manchen Autoren (1) soll die Hyperemesis gravidarum — und ebenso der Röntgenkater — durch Pyridoxin günstig beeinflußt werden. Der Tagesbedarf des Menschen wird auf ungefähr 1,5 mg je Tag angesetzt.

4. Pantothersäure.

Ungenügende Zufuhr von Pantothersäure führt bei Tieren zu charakteristischen Symptomen, beim Menschen ist jedoch noch keine typische Mangelkrankheit bekannt geworden; neuerdings wird zwar das in den fernöstlichen Kriegsgefangenenlagern beobachtete burningsyndrom und das während des spanischen Bürgerkrieges in Madrid aufgetretene parästhetisch-kausalgische Syndrom (5, 6, 7) auf einen Pantothersäuremangel zurückgeführt. Pantothersäure ist in der Natur weitverbreitet, der Tagesbedarf des Menschen wurde auf 5 mg anberaumt.

5. Cholin.

Cholin ist von Bedeutung für den Fettstoffwechsel und ist an biologischen Transmethylierungsprozessen beteiligt. Cholinmangel bei Tieren ist ausgiebig untersucht worden. Beim Menschen kommt keine Cholinavitaminose vor. Der Tagesbedarf des Menschen ist noch nicht genau festgelegt worden; es scheint jedoch, daß die durchschnittliche Ernährungsweise den Cholinbedarf zu decken imstande ist.

6. Biotin, Inositol, Paraaminobenzoesäure.

Experimente, die mit Laboratoriumstieren und Mikroorganismen durchgeführt wurden, ergaben, daß diesen Substanzen Vitamincharakter zukommt. Bis jetzt liegen jedoch keine Hinweise vor, daß sie auch vom Menschen benötigt werden.

Literatur.

Vitamin A.

1. KREHL, W. A.: Vitamin A. *Bordens Rev. Nutr. Res.* **13**, 49, 61 (1952).
2. MILAS, N. A.: Synthesis of biologically active vitamin A substances. *Science (Lancaster, Pa.)* **103**, 581 (1946).
3. HEILBRON, I. M., W. E. JONES and A. L. BACHARACH: The chemistry and physiology of vitamin A. *Vitamins a. Hormones* **2**, 155 (1944).
4. LUTHER, H. G., J. GOETTE and G. O. CRAGWALL: Recent developments in Vitamin A: Availability and stability. *Z. Vitaminforsch.* **23**, 362 (1952).
5. SHANTZ, E. M., N. D. EMBREE, H. C. HODGE and J. H. WILLS: The replacement of vitamin A₁ by vitamin A₂ in the retina of the rat. *J. of Biol. Chem.* **163**, 455 (1946).
6. SHANTZ, E. M., and J. H. BRINKMAN: Biological activity of pure vitamin A₂. *J. of Biol. Chem.* **183**, 467 (1950).
7. GOODWIN, T. W.: Vitamin A-active substances. *Brit. J. Nutrit.* **5**, 94 (1951).
8. BERNHARD, K.: Über die Resorption aliphatischer Kohlenwasserstoffe, der Carotine und des Vitamins A bei der Ratte. *Fette u. Seifen* **55**, 160 (1953).
9. ZECHMEISTER, L.: Cis-trans isomerization and stereochemistry of carotenoids and diphenylpolyenes. *Chem. Rev.* **34**, 267 (1944).
10. ROBESON, C. D., and J. G. BAXTER: Neovitamin A. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 136 (1947).
11. HARRIS, P. L., S. R. AMES and J. H. BRINKMAN: Biochemical studies on vitamin A. IX. Biopotency of neovitamin A in the rat. *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 1252 (1951).

12. KARRER, P., u. C. H. EUGSTER: Synthese von Carotinoiden. *Helvet. chim. Acta* **33**, 1172 (1950).
13. HUNTER, R. F., and N. E. WILLIAM: Chemical conversion of β -carotene into vitamin A. *J. Chem. Soc. (Lond.)* **1945**, 554.
14. KARRER, P., u. E. JUCKER: Carotenoide, S. 388. Basel: Birkhäuser 1948.
15. ZECHMEISTER, L.: Stereoisomeric provitamins A. *Vitamins a. Hormones* **7**, 57 (1949).
16. GOODWIN, T. W.: The biochemistry of the carotenoids, S. 356. London: Chapman & Hall 1952.
17. SHERMAN, H. C., and C. S. LANFORD: Essentials of nutrition, 3. Aufl., S. 268. New York: Macmillan & Co. 1951.
18. MELNICK, D., and B. L. OSER: Physiological availability of the vitamins. *Vitamins a. Hormones* **5**, 39 (1947).
19. BARNES, B. C., E. E. WOLLAEGER and H. L. MASON: The comparative absorption of Vitamin A from a water-miscible and an oily preparation by normal adults and patients with steatorrhea. *J. Clin. Invest.* **29**, 982 (1950).
20. LEMLEY, J. M., R. A. BROWN, O. D. BIRD and A. D. EMMETT: Absorption and storage of vitamin A in the liver of the rat. *J. Nutrit.* **33**, 53 (1947).
21. LASCH, F., u. D. ROLLER: Über die Beeinflussung des Vitamin A-Stoffwechsels der Leber durch Blockade des Reticuloendothels. *Klin. Wschr.* **1936**, 1636.
22. KREULA, M., and A. I. VIRTANEN: Absorption of carotene from carrots in human subjects. *Uppsala Läk.för. Förh.* **45**, 355 (1939).
23. THOMPSON, S. Y., E. BRAUDE, M. E. COATES, A. T. COWIE, J. GANGULY and S. K. KON: Further studies of the conversion of β -carotene to vitamin A in the intestine. *Brit. J. Nutrit.* **4**, 398 (1950).
24. BURNS, M. J., S. M. HAUGE and F. W. QUACKENBUSH: Utilization of vitamin A and carotene by the rat. *Arch. of Biochem.* **30**, 347 (1951).
25. HUME, E. M., and H. A. KREBS: Vitamin A requirement of human adults. *Med. Res. Council., Spec. Rep. Ser. No 264*. London 1949.
26. POPPER, H., and F. STEIGMANN: The clinical significance of the plasma vitamin A level. *J. Amer. Med. Assoc.* **123**, 1108 (1943).
27. CLAUSEN, S. W., W. S. BRAUM, A. B. MCCOORD, J. O. RYDEEN and B. B. BREESE: Mobilization of vitamin A from its stores in the tissue by ethyl alcohol. *Science (Lancaster, Pa.)* **91**, 318 (1940).
28. POPPER, H., F. STEIGMAN, A. DUBIN, H. A. DYNIEWICZ and F. P. HESSER: Significance of vitamin A alcohol and ester partitioning under normal and pathologic circumstances. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **68**, 676 (1948).
29. MOORE, T., and I. M. SHARMAN: Vitamin A levels in health and disease. *Brit. J. Nutrit.* **5**, 119 (1951).
30. MOORE, T.: The Vitamin A reserve of the adult human being in health and disease. *Biochemic. J.* **31**, 155 (1937).
31. SEXTON, E. L., J. W. MEHL and H. J. DEUEL: The relative provitamin A activity of carotene when introduced orally and parenterally in the rat. *J. Nutrit.* **31**, 299 (1946).
32. KON, S. K., and S. Y. THOMPSON: Site of conversion of carotene to vitamin A. *Brit. J. Nutrit.* **5**, 114 (1951).
33. JOHNSON, R. M., and C. A. BAUMANN: Storage and distribution of vitamin A in rats fed certain isomers of carotene. *Arch. of Biochem.* **14**, 361 (1947).
34. HENLEY, T. H., M. DANN and W. R. C. GOLDEN: Reserves, absorption and plasma levels of vitamin A in premature infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **68**, 257 (1944).
35. DAVISON, W.: The complete pediatrician. Durham, N. C.: Duke Univ. Press 1946.
36. WARKANY, J.: In MITCHELL-NELSON, Textbook of pediatrics, S. 385. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1950.
37. CLIFFORD, S. H., and K. F. WELLER: The vitamin A absorption in prematurely born infants. *Pediatrics* **1**, 505 (1948).
38. BOLLER, R., u. O. BRUNNER: Über die Ausscheidung von Vitamin A im Harn. *Klin. Wschr.* **1936**, 1106.
39. MEUNIER, P., J. JOUANNETEAU et R. FERRANDO: Sur la toxicité pour le rat blanc d'un nouveau dérivé d'oxydation de la vitamine A. *C. r. Acad. Sci. Paris* **230**, 140 (1950).
40. BROWN: Zit. H. M. M. MACKAY, *Arch. Dis. Childh.* **9**, 65 (1934).
41. FISCHER: Zit. O. BLEGVAD, *Amer. J. Ophthalm.* **7**, 89 (1924).
42. ARLT, C. F.: Die Krankheiten des Auges. Prag: Credner u. Kleinbueb 1854.
43. BITOT: *Bull. Acad. Méd. Paris* **28**, 619 (1862).
44. BLOCH, C. E.: Blindness and other diseases in children arising from deficient nutrition. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 139 (1924).
- 45a. FRAZIER, C. N., and CH'UAN-K'UEI HU: Cutaneous lesions associated with a deficiency in vitamin A in man. *Arch. Int. Med.* **48**, 507 (1931).

- 45b. FRAZIER, C. N., and CH'UAN-K'UEI HU: Nature and distribution according to age of cutaneous manifestations of vitamin A deficiency. *Arch. of Dermat.* **33**, 825 (1936).
46. MAITRA, M. K., and J. J. HARRIS: Vitamin A deficiency among school children. *Lancet* **1937 II**, 1009.
47. JEGHERS, H.: The degree and prevalence of vitamin A deficiency in adults. *J. Amer. Med. Assoc.* **109**, 756 (1937).
48. YOUMANS, J. B., E. W. PATTON, W. R. SUTTON, R. KERN and R. STEINKAMP: Surveys of the nutrition of populations. III. The vitamin A nutrition of a rural population in middle Tennessee. *Amer. J. Publ. Health* **34**, 368 (1944).
49. BESSEY, O. A., u. O. H. LOWRY: *Zit. YOUMANS.*
50. BRENNER, S., and L. J. ROBERTS: Effect of vitamin A depletion in young adults. *Arch. Int. Med.* **71**, 474 (1943).
51. MORTON, R. A.: Vitamin A and vision. *Brit. J. Nutrit.* **5**, 100 (1951).
52. CORNBLEET, T., and H. POPPER: Properties of human skin revealed by fluorescence microscopy. *Arch. of Dermat.* **46**, 59 (1942).
53. WALD, G.: Vitamin A in the eye tissues. *J. Gen. Physiol.* **18**, 905 (1935).
- 54a. WALD, G., and A. B. CLARK: Sensory adaptation and chemistry of the retinal rods. *Amer. J. Physiol.* **116**, 157 (1936).
- 54b. WALD, G.: The enzymatic reduction of the retinenes to the vitamin A. *Science (Lancaster, Pa.)* **109**, 482 (1949).
- 54c. WALD, G., J. DURELL and R. C. C. ST. GEORGE: The light reaction in the bleaching of rhodopsin. *Science (Lancaster, Pa.)* **111**, 179 (1950).
55. HECHT, S., and J. MANDELBAUM: Dark adaptation and experimental human vitamin A deficiency. *Amer. J. Physiol.* **130**, 651 (1940).
56. SWEET, L. K., and H. J. K'ANG: Clinical and anatomical study of Avitaminosis A among the chineses. *Amer. J. Dis. Childr.* **50**, 699 (1935).
57. FRANSDEN, H.: *Acta ophthalm.* (Stockh.) suppl. **4** (1935).
58. CLAUSEN, S. W.: Vitamin A malnutrition in clinical nutrition, S. 427. New York: Hoeber 1950.
- 59a. NICHOLLS, L.: Phrynoderma: A condition due to vitamin deficiency. *Indian Med. Gaz.* **68**, 681 (1933).
- 59b. NICHOLLS, L.: A study of vitamin A deficiency in Ceylon with special reference to the statistical incidence of phrynoderma and "sore mouth". *Indian Med. Gaz.* **69**, 241 (1934).
60. LEHMANN, E., and G. A. RAPAPORT: Cutaneous manifestations of vitamin A deficiency in children. *J. Amer. Med. Assoc.* **114**, 386 (1940).
61. YOUMANS, J. B.: Deficiencies of water-soluble vitamins. In *Handbook of Nutrition*, S. 533. New York: P. Blackiston 1951.
62. LOEWENTHAL, L. J. A.: An inquiry into vitamin A deficiency among the population of Teso Uganda with special reference to school children. *Ann. Trop. Med.* **29**, 349 (1935).
- 63a. AYKROYD, W. R., and K. RAJAGEPAL: The state of nutrition of school children in South India. Part I. *Indian J. Med. Res.* **24**, 419 (1936).
- 63b. AYKROYD, W. R., and B. G. KRISHNAN: The state of nutrition of school children in South India. Part II. *Indian J. Med. Res.* **24**, 707 (1937).
64. WHITE, C.: Onychia due to chronic hypovitaminosis. *J. Amer. Med. Assoc.* **102**, 2178 (1934).
65. McCANCE, R. A., and M. A. BARRETT: Studies of undernutrition in Wuppertal 1946—1949. *Med. Res. Council, Spec. Rep. No 275*. London 1951.
66. SALZMANN, C., u. A. HOTTINGER: In A. HOTTINGER, O. GSELL, E. UEHLINGER, C. SALZMANN u. A. LABHART, *Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose*. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948.
67. KRUSE, H. D.: Medical evaluation of nutritional status. IV. The ocular manifestations of avitaminosis A, with special consideration of the detection of early changes by biomicroscopy. *Publ. Health Rep.* **56**, 1301 (1941).
68. BERLINER, M. L.: Regarding the early detection of avitaminosis A by gross or biomicroscopic examination of the conjunctiva. *Amer. J. Ophthalm.* **25**, 302 (1942).
69. HAAS, J. H. DE, and O. MEULEMANS: Vitamin A and carotinoids in blood: Deficiencies in children suffering from xerophthalmia. *Lancet* **1938 I**, 1110.
70. LEBER, T.: *Arch. f. Ophthalm.* **29**, 225 (1883).
71. WILSON, J. R., and R. O. DUBOIS: Report of a fatal case of keratomalacia in an infant, with postmortem examination. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 431 (1923).
72. THATCHER, H. S., and B. SURE: Avitaminosis. III. Pathological changes in tissues of the albino rat during early stages of vitamin A deficiency. *Arch. of Path.* **13**, 756 (1932).
73. BLACKFAN, K. D., and S. B. WOLBACH: *J. of Pediatr.* **3**, 678 (1933).
74. PILLAT: *Zit. STEPP.*
75. STAHEL, W.: Das SJÖGRENsche Syndrom, eine A-Hypovitaminose. *Klin. Wschr.* **1938**, 1692.

76. RIVA: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 376.
77. LEERSUM, E. C. VAN: Vitamin A deficiency and urolithiasis. *J. of Biol. Chem.* **76**, 137 (1928).
78. EZICKSON, W. J., and J. B. FELDMAN: Signs of vitamin A deficiency in the eye correlated with urinary lithiasis. *J. Amer. Med. Assoc.* **109**, 1706 (1937).
79. BROWN, R. K., and E. C. BROWN: Urinary stones. *Surgery* **9**, 415 (1941).
80. JEWETT, H. J., L. L. SLOAN and G. H. STRONG: Does Vitamin A deficiency exist in clinical urolithiasis? *J. Amer. Med. Assoc.* **121**, 566 (1943).
81. ERSPAMER, V.: Über die Erzeugung von Gallensteinen durch Vitamin A-Mangel beim Meerschweinchen. *Virchows Arch.* **302**, 766 (1938).
82. LORIZIO, V., e E. LUSO: *Clinica* **8**, 457 (1942).
83. KING, J. D.: Abnormalities in the gingival and sub-gingival tissues due to diets deficient in vitamin A and carotene. *Brit. Dent. J.* **68**, 349 (1940).
84. MELLANBY, H.: A preliminary note on defective tooth structure in young albino rats as a result of vitamin A deficiency in the maternal diet. *Brit. Dent. J.* **67**, 187 (1939).
85. Zit. *Die Vitamine* 1951, S. 31.
86. WAGNER, K. L.: Die experimentelle Avitaminose A beim Menschen. *Hoppe-Seylers Z.* **264**, 153 (1940).
87. BRUSA, P.: *Lattante* **19**, 635 (1948).
88. GLANZMANN, E.: *Jb. Kinderheilk.* **133**, 122 (1931).
89. ABBOTT, O. D., and C. F. AHMANN: Effect of avitaminosis A on the blood picture of albino rats. *Amer. J. Physiol.* **122**, 589 (1938).
90. LORENZ, E.: A-Vitaminmangel und Plättchenreaktion. *Klin. Wschr.* **1938**, 1498.
91. ABBOTT, O. D., C. F. AHMANN and M. D. OVERSTREET: Effect of avitaminosis A on the human blood picture. *Amer. J. Physiol.* **126**, 254 (1939).
92. DAINOW, I.: Un nouveau médicament antianémique la vitamine A. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **21**, 438 (1950).
93. SCHIFF u. HIRSCHBERGER: *Jb. Kinderheilk.* **146**, 181 (1936).
94. LORENZ, E., u. K. QUASER: Zur Therapie des Morbus Werlhof beim Kinde. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 8.
95. DRIGALSKI, W. v.: Über Schädigung durch Vitamin A. *Wien. klin. Wschr.* **1933**, 308.
96. COLLAZO, J. A., u. S. RODRIQUEZ: Hypervitaminose A. I. u. II. *Klin. Wschr.* **1933**, 1732, 1768.
97. WOLBACH, S. B.: Vitamin A deficiency and excess in relation to skeletal growth. *J. Bone Surg.* **29**, 171 (1947).
98. CAFFEY, J.: Chronic poisoning due to excess of vitamin A. *Amer. J. Roentgenol.* **65**, 12 (1951).
99. JOSEPHS, H. W.: Hypervitaminosis A and carotenemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **67**, 33 (1944).
100. TOOMEY, J. A., and R. A. MORISSETTE: Hypervitaminosis A. *Amer. J. Dis. Childr.* **73**, 473 (1947).
101. ROTHMANN, P. E., and E. E. LEON: Hypervitaminosis A. *Radiology* **51**, 368 (1948).
102. CAFFEY, J.: Chronic poisoning due to excess of Vitamin A. *Pediatrics* **5**, 672 (1950).
103. DICKEY, L. B., and E. J. BRADLEY: *Stanford Med. J.* **6**, 345 (1950).
104. FRIED, C. T., and M. J. H. GRAND: Hypervitaminosis A. *Amer. J. Dis. Childr.* **79**, 475 (1950).
105. GRIBETZ, D., S. H. SILVERMAN and A. E. SOBEL: Vitamin A poisoning. *Pediatrics* **7**, 372 (1951).
106. RINEBERG, I., and R. GROSS: Hypervitaminosis A with infantile cortical hyperostosis. *J. Amer. Med. Assoc.* **146**, 1222 (1951).
107. FRONTALI, G.: Syndrome ostéosclérotique et sur dosage de vitamins A et D. *Schweiz. med. Wschr.* **1952**, 430.
108. HENSCHEN, C.: A-Hypervitaminose des Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 331.
109. HUSZÁK, ST., u. T. GEREB: Der Vitamin A- und Carotingehalt des Bluteserums bei den verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **19**, 330 (1947).
110. SCHNEIDER, E., u. M. WIDDER: Das Verhalten des Vitamin A und des Carotinspiegels im menschlichen Bluteserum bei verschiedenen Hautkrankheiten. *Arch. f. Dermat.* **178**, 168 (1938).
111. ANDERSON, D.: Therapy and prognosis of fibrocystic disease of the pancreas. *Pediatrics* **3**, 406 (1949).
112. MAY, CH. D., and J. F. MCCREAY: The absorption of vitamin A in celiac disease. *J. of Pediatr.* **18**, 200 (1941).
113. ADLERSBERG, D.: *N. Y. State J. Med.* **44**, 606 (1944).
114. KRAMER, B., A. E. SOBEL and S. P. GOTTFRIED: Serum levels of vitamin A in children. *Amer. J. Dis. Childr.* **73**, 543 (1947).

115. DANIELSEN, W. H., E. L. BINKLEY and H. D. PALMER: Intestinal absorption of vitamin A from oily and aqueous media in patients with the celiac syndrome. *Pediatrics* **3**, 645 (1949).
116. MCCOORD, A. B., CH. P. KATSAMPES, C. F. LAVENDER, F. I. MARTIN, R. A. ULSTROM, R. H. TULLY and A. J. KEENAN: The absorption of oily and aqueous preparations of ester and alcohol vitamin A by normal children and children with various diseases. *Pediatrics* **2**, 652 (1948).
117. FOX, H. J.: Absorption of unemulsified vitamin A in sprue. *J. Labor. a. Clin. Med.* **34**, 1140 (1949).
118. DARBY, W. J., M. M. KASER and G. JONES: The influence of pteroylglutamic acid (a member of the vitamin M group) on the absorption of vitamin A-carotene by patients with sprue. *J. Nutrit.* **33**, 243 (1947).
- 119a. WENDT, H.: Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin A-Stoffwechsels. *Klin. Wschr.* **1935**, 9.
- 119b. WENDT, H.: *Münch. med. Wschr.* **1935**, 1160.
120. HARRIS, A. D., and T. MOORE: Vitamin A in infective hepatitis. *Brit. Med. J.* **1947 I**, 553.
121. HAIG, CH., and A. J. PATT: Vitamin A deficiency in Laennec's cirrhosis. The relative significance of the plasma vitamin A and carotenoid levels and the dark adaptation time. *J. Clin. Invest.* **21**, 309 (1942).
122. ADLERSBERG, D., H. JOBOTKA and B. BOGATIN: Effect of liver disease on vitamin A metabolism. *Gastroenterology* **4**, 164 (1945).
123. POPPER, H., and F. SCHAFFER: *Adv. Int. Med.* **4**, 396 (1950).
124. KLAES, A., u. H. RIEGEL: Die Nyktometerprüfung nach W. COMBERG als Leberfunktionsprüfung. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 570.
125. POPPER, H., F. STEIGMANN and S. ZEVIN: On the variations of the plasma vitamin A level after the administration of large doses of vitamin A in liver disease. *J. Clin. Invest.* **22**, 775 (1943).
126. POPPER, H., F. STEIGMAN and H. DYNIEWICZ: Treatment of endogenous hypovitaminemia A in liver disease. *J. Labor. a. Clin. Med.* **32**, 1403 (1947).
127. LASCH, F., u. H. KALOUD: Die Bestimmung des Vitamin A-Gehaltes an Hand der vergleichenden Adaptometrie. *Wien. klin. Wschr.* **1950**, 67.
128. KAGAN, B. M., E. THOMAS, D. A. JORDAN and A. F. ABT: Serum vitamin A and total plasma lipid concentrations as influenced by the oral administration of vitamin A to children with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* **29**, 141 (1950).
129. GOTTFRIED, S. P., J. F. STEINMAN and B. KRAMER: Clinical studies in children with the nephrotic syndrome. *Amer. J. Dis. Childr.* **74**, 283 (1947).
130. POPPER, H., F. STEIGMAN and H. DYNIEWICZ: Plasma vitamin A level in renal diseases. *Amer. J. Clin. Path.* **15**, 272 (1945).
131. LAWRIE, N. R., T. MOORE and K. R. RAJAGOPAL: The excretion of vitamin A in urine. *Biochemic. J.* **35**, 825 (1941).
132. OLDENBERG, F.: Vitamin A und Hypertension. *Ther. Umschau* **1948**, H. 6.
133. ROBERTSON, E. CH.: The vitamins and resistance to infection. *Medicine (Baltimore)* **13**, 123 (1934).
134. GARDNER, E. L., and F. W. GARDNER: Vitamin A in colds. *Amer. J. Dis. Childr.* **47**, 1261 (1934).
135. SPIESMAN, I. G.: Massive doses of vitamin A and D in the prevention of the common cold. *Arch. of Otolaryng.* **34**, 787 (1941).
136. GERRIE, J.: Signs and symptoms of deficiency diseases. *Lancet* **1942 II**, 350.
137. KAUFMANN, F., u. W. v. DRIGALSKI: Untersuchungen über Carotin-Vitamin A im menschlichen Organismus. *Klin. Wschr.* **1933**, 306.
138. LEITNER, Z. A., T. MOORE and I. M. SHARMAN: Vitamin A in rheumatic fever. *Brit. J. Nutrit.* **1**, 5 (1947).
139. SHANK, R. E., A. F. COBURN, L. V. MOORE and C. L. HOOGLAND: The level of vitamin A and carotene in the plasma of rheumatic subjects. *J. clin. Invest.* **23**, 289 (1944).
140. LEITNER, Z. A.: Pathology of vitamin A deficiency and its clinical significance. *Brit. J. Nutrit.* **5**, 130 (1951).
141. WENDT, G.: *Z. inn. Med.* **4**, 571 (1949).
142. DRILL, V. A.: Interrelations between thyroid function and vitamin metabolism. *Physiologic. Rev.* **23**, 355 (1943) (Übersichtsreferat).
143. CLAUSEN, S. W., and A. B. MCCOORD: The carotinoids and vitamin A of the blood. *J. of Pediatr.* **13**, 635 (1938).
144. JOHNSON, R. M., and C. A. BAUMANN: The effect of thyroid on the conversion of carotene into vitamin A. *J. of Biol. Chem.* **171**, 513 (1947).
- 145a. DIETRICH, H. E.: *Münch. med. Wschr.* **1936**, 1679.

- 145b. DIETRICH, H. E.: Münch. med. Wschr. **1936**, 808.
146. PINNA, P.: Ann. ital. Pediatr. **1950**, 531.
147. CATEL, W.: Klinische und tierexperimentelle Studien über die normale und pathologische Physiologie des A-Vitamins. Klin. Wschr. **1938**, 574.
148. JACOBI, J., u. H. POMP: Zur Behandlung der Hyperthyreosen mit Vitamin A und Vitamin B₁. Klin. Wschr. **1938**, 873.
149. VRHOVAC, V. V.: Die Rolle der Vitamine in der Behandlung endokriner Störungen. Wien. klin. Wschr. **1951**, 977.
150. RICHARD, M.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 869.
151. HOLLER, G., u. F. SCHOLL: Ernährungsbedingte Schilddrüsenstörungen beim Menschen. Wien. klin. Wschr. **1947**, 321.
152. HAUBOLD, H.: Die Bedeutung des Karotinoidmangels für die Entstehung der neuen Kropfwelle. Münch. med. Wschr. **1950**, 429.
153. HEYMAN, W.: Carotenemia in diabetes. J. Amer. Med. Assoc. **106**, 2050 (1936).
154. MOSENTHAL, H. O., and W. C. LOUGHLIN: Vitamins A, B and C in diabetic children. Arch. Int. Med. **73**, 391 (1944).
- 155a. BRAZER, J. G., and A. C. CURTIS: Vitamin A deficiency in diabetes mellitus. Arch. Int. Med. **65**, 90 (1940).
- 155b. MOSENTHAL, H. O., and W. C. LOUGHLIN: J. Mt. Sinai Hosp. **12**, 523 (1945).
156. KIMBLE, M. S., O. A. GERMIC and E. L. LEVRINGHAW: Vitamin A and carotene metabolism in the diabetic as reflected by blood levels. Amer. J. Med. Sci. **212**, 574 (1946).
157. LEITNER, Z. A., and T. MOORE: Vitamin A and skin disease. Lancet **1946 I**, 262.
158. MARCHIONINI, A., u. C. PATEL: Arch. f. Dermat. **175**, 419 (1937).
159. SANT'AGNESE, P. A. DI, and V. LARKIN: Vitamin A absorption in infantile eczema. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **52**, 343 (1943).
160. SPECTOR, S., C. F. MCKHANN and E. R. MESERVE: Effects of disease on nutrition. Amer. J. Dis. Childr. **66**, 376 (1943).
161. GROSS, P.: Nummular eczema, its clinical picture and successful therapy. Arch. of dermat. **44**, 1060 (1941).
162. FORD, E. B.: The genetics of pityriasis rubra pilaris. Brit. J. Dermat. **59**, 424 (1947).
163. PORTER, A. D., and S. R. BRUNAUER: Liver function in Darier's disease and pityriasis rubra pilaris. Brit. J. Dermat. **61**, 277 (1949).
164. SULZBERGER, M. F., and R. L. BAER: In the 1943 yearbook of dermat. and syph., S. 193. Chicago: Yearbook publ. 1944.
165. LEITNER, Z. A.: Discussion on pityriasis rubra pilaris. Proc. Roy. Soc. Med. **39**, 244 (1946).
- 166a. LEITNER, Z. A., and T. MOORE: Three cases of dyskeratosis follicularis and two cases of pityriasis rubra pilaris. Brit. J. Dermat. **58**, 11 (1946).
- 166b. LEITNER, Z. A., and T. MOORE: Vitamin A in Darier's disease. Brit. J. Dermat. **60**, 41 (1948).
167. PORTER, A. D., E. W. GODDING and S. R. BRUNAUER: Vitamin A in Darier's disease. Arch. of Dermat. **56**, 306 (1947).
168. LEITNER, Z. A.: Vitamin A and pityriasis rubra pilaris. Brit. J. Dermat. **59**, 407 (1947).
169. PECK, S. M., A. W. GLICK and L. CHARGIN: Vitamin A studies in cases of ichthyosis. Arch. of Dermat. **48**, 32 (1943).
170. RAPOPORT, H. G., H. HERMAN and E. LEHMANN: The treatment of ichthyosis with vitamin A. J. of Pediatr. **21**, 733 (1942).
171. VELTMANN, G.: Hautarzt **1**, 495 (1950).
172. LAUBER, H. J., u. H. ROCHOLL: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung vitaminhaltiger Salben auf die Wundheilung. Klin. Wschr. **1935**, 1143.
173. DANN, L., A. GLUCKSMANN and K. TANSLEY: Experimental wounds treated with cod liver oil. Lancet **1942 I**, 95.
174. GLANZMANN, E.: Ärztl. Mh. **3**, 877 (1947).
175. TSCHIRREN, B.: Die Wirkung von Vitamin A bei der Streptomycinvergiftung des Gehörorgans. Helvet. physiol. Acta **9** (1951) (Verhandlungen).
176. ESCHER, F., u. H. P. ROOST: Pract. otol. etc. (Basel) **13**, 300 (1951).
177. EVANS, H. M.: The effect of inadequate vitamin A on the sexual physiology of the female. J. of Biol. Chem. **77**, 651 (1928).
178. WARKANY, J., and R. C. NELSON: Skeletal abnormalities induced in rats by maternal nutritional deficiency. Arch. of Path. **34**, 375 (1942).
179. HALE, F.: The relation of vitamin A to anophthalmos in pigs. Amer. J. Ophthalm. **18**, 1087 (1935).
180. MOORE, L. A.: Relationship between carotene blindness due to constriction of the optic nerve papillary edema and nyctalopia in calves. J. Nutrit. **17**, 443 (1939).

181. WARKANY, J., and SCHRAFFENBERGER: Congenital malformations induced in rats by maternal vitamin A deficiency. *Arch. of Ophthalm.* **35**, 150 (1946).
182. WARKANY, J.: Etiology of congenital malformations. *Adv. Pediatr.* **2**, 1 (1947).
183. WILSON, J. G., and S. BARCH: Fetal death and maldevelopment resulting from maternal vitamin A deficiency in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **72**, 687 (1949).
- 184a. WILSON, J. G., and J. WARKANY: Malformations in the Genito-urinary tract induced by maternal vitamin A deficiency in the rat. *Amer. J. Anat.* **83**, 357 (1948).
- 184b. WILSON, J. G., and J. WARKANY: Aortic arch and cardiac anomalies in the offspring of vitamin A deficient rats. *Amer. J. Anat.* **85**, 113 (1949).
185. OWENS, W. C., and U. OWENS: Retiolar fibroplasia in premature infants. *Amer. J. Ophthalm.* **32**, 1631 (1949).
186. BOUMAN, H. D., and S. VAN CREVELD: Fetal keratomalacia. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **10**, 192 (1940).
187. STEFFENS, L. F., H. L. BAIR and CH. SHEARD: Photometric measurements on visual adaptation in normal adults on diets deficient in vitamin A. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **14**, 698 (1939).
188. STANNUS, H. S.: Vitamin A and the skin. *Proc. Roy. Soc. Med.* **38**, 337 (1945).
189. OLDENBERG, F.: Vitamin A und Hypertension. *Ther. Umschau* **1948**, H. 6.
190. MOORE, I., I. M. SHARMAN and R. I. WARD: *Biochemic. J.* **52**, XII (1952).
191. HOHLWEG, W.: *Klin. Wschr.* **1951**, 193.
192. BERNHARD, K., u. G. RITZEL: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Gallenfunktion. *Helvet. physiol. Acta* **11**, C 12 (1953).
193. BERNHARD, K., E. SCHEITLIN u. G. RITZEL: Die Umwandlung von α - und β -Carotin in Vitamin A im Rattendarm. *Helvet. chim. Acta* **35**, 1914 (1952).

Vitamin D.

1. MELLANBY, E.: The part played by an „Accessory factor“ in the produktion of rickets. *J. of Physiol.* **52**, 11 (1918).
2. MCCOLLUM, E. V., N. SIMMONDS, P. G. SHIPLEY and E. A. PARK: Codliver oil as contrasted with butter fat in the protection against the effects of insufficient calcium in the diet. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **18**, 275 (1921).
3. STEENBOCK, H.: *Science (Lancaster, Pa.)* **60**, 274 (1920).
4. HESS, A. F.: Experiments on the action of light in relation to rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **28**, 517 (1924).
5. WINDAUS, A., u. A. HESS: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl.* **3**, 175 (1926).
6. HULDSCHINSKY, K. C. L.: *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, 712.
7. SHIPLEY, P. G., E. A. PARK, G. F. POWERS, E. V. MCCOLLUM and N. SIMMONDS: The prevention of the development of rickets in rats by sunlight. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **19**, 43 (1921).
- 8a WINDAUS, A., H. LETTRE u. F. SCHENK: Über das 7-Dehydrocholesterin. *Liebigs Ann.* **520**, 98 (1935).
- 8b WINDAUS, A., u. F. BOCK: Über das Provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Z. physiol. Chem.* **245**, 168 (1937).
9. SCHENK, F.: Über das kristallisierte Vitamin D₃. *Naturwiss.* **25**, 159 (1937).
10. ANDERSON, O., A. ROTHE MEYER and F. TUDVAD: The incidence of rickets and cranio-tabes in Denmark during the first year of life. *Acta paediatr. (Stockh.) Suppl.* **77**, 263 (1949).
11. HUBER, W., and O. W. BARLOW: Chemical and biological stability of crystalline vitamins D₂ and D₃ and their derivatives. *J. of Biol. Chem.* **149**, 125 (1943).
- 12a. FOLLIS, R. H., D. A. JACKSON and E. A. PARK: The problem of the association of rickets and scurvy. *Amer. J. Dis. Childr.* **60**, 745 (1940).
- 12b. FOLLIS, R. H., D. A. JACKSON, M. M. ELIOT and E. A. PARK: Prevalence of rickets in children between 2—14 years. *Amer. J. Dis. Childr.* **66**, 1 (1943).
13. MCKAY, H., M. B. PATTON, M. S. PITTMAN, G. STEARNS and N. EDELBLUTE: Effect of vitamin D on calcium retention. *J. Nutrit.* **26**, 153 (1943).
14. SNYDER, R. H., H. J. EISNER and H. STEENBOCK: Determination of vitamin D activity in the rat by means of radioactive phosphorus. *Federat. Proc.* **8**, 397 (1949).
15. MIGICOVSKY, B. B., and A. M. NIELSON: Bone implantation as a means of studying vitamin D action. *Science (Lancaster, Pa.)* **115**, 354 (1952).
16. HOU, H. C.: *Chin. J. Physiol.* **4**, 345 (1930).
17. FODOR: *Internat. Z. Vitaminforsch.* **3**, 241 (1934).
18. HOUET, R.: Recherches sur le métabolisme de la vitamin D. — Recherches sur la pathogénie du soit-disant rachitisme hépatique. *Ann. paediatr. (Basel)* **170**, 236 (1948).

19. DALY, C.: On the mode of action and administration of vitamin D. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **31**, 368 (1933).
20. HEYMANN, W.: Metabolism and mode of action of vitamin D. *J. of Biol. Chem.* **118**, 371 (1937).
21. MCCHESENEY, E. W.: Metabolism of vitamin D in the chick. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **58**, 300 (1945).
22. WINDORFER, A.: Über die Vitamin D-Resorption bei Verabreichung hoher Dosen (Vitamin D-Stoß). *Klin. Wschr.* **1938**, 228.
23. WARKANY, J., and H. E. MABON: Estimation of vitamin D in blood serum. *Amer. J. Dis. Childr.* **60**, 606 (1940).
24. HOUET, W.: Retention et distribution de la vitamin D dans les tissus. *Ann. paediatr. (Basel)* **166**, 170 (1946).
- 25a. HEYMAN, W.: Metabolism and mode of action of vitamin D. (Importance of liver.) *Amer. J. Dis. Childr.* **55**, 913 (1938).
- 25b. THEOBOLD: Leberfunktion und D-Vitaminwirkung. *M Schr. Kinderheilk.* **101**, 178 (1953).
26. WARKANY, J.: Estimation of vitamin D in blood serum. *Amer. J. Dis. Childr.* **52**, 831 (1936).
27. WARKANY, J.: Effect of maternal rachitogenic diet on skeletal development of young rat. *Amer. J. Dis. Childr.* **66**, 511 (1943).
28. POLSKIN, L. J., B. KRAMER and A. E. SOBEL: Secretion of vitamin D in the milks of women fed fish liver oil. *J. Nutr.* **30**, 451 (1945).
29. JEANS, P. C.: In *Handbook of Nutrition*, S. 209. Philadelphia: Blakiston Son & Co. 1951.
30. GLASER, K., A. H. PARMELLE and W. S. HOFFMAN: Comparative efficiency of vitamin D preparation in prophylactic treatment of premature infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **77**, 1 (1949).
31. HOUET, R.: Recherches sur le métabolisme du calcium et du phosphore dans l'enfance. III. *Ann. paediatr. (Basel)* **167**, 128 (1946).
32. GERSTENBERGER: *M Schr. Kinderheilk.* **56**, 217 (1933).
33. HARNAPP, G. O.: Die Pharmakologie des Vitamin D. *Schweiz. med. Wschr.* **1950**, 765.
34. JESSERER, H.: Neuere Gesichtspunkte der hochdosierten Vitamin D-Behandlung. *Wien. klin. Wschr.* **1950**, 129.
35. ALBRIGHT, F., and C. REIFENSTEIN: Parathyroid glands and metabolic disease. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1948.
36. MACH, R. S.: La vitamine D et les facteurs hypercalcémians. Skira, Genève 1948.
37. BRULL, L., et P. CLEMANS: Mécanisme d'action de la vitamine D. Action renale de la vitamine D administrée en surdosage. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **71**, 343 (1945).
- 38a. HOUET, R.: Recherches sur le métabolisme de la vitamine D. *Ann. paediatr. (Basel)* **167**, 114 (1946).
- 38b. HOUET, R.: Recherches sur le métabolisme de la vitamine D. *Ann. paediatr. (Basel)* **172**, 28 (1949).
39. ROMINGER, E.: Die Avitaminosen und Hypovitaminosen im Kindesalter. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 4./5. Aufl. Berlin: Springer 1950.
40. BAUER, W., A. MARBLE and D. CHAFLIN: Studies on the mode of action of irradiated ergosterol. *J. Clin. Invest.* **11**, 1 (1932).
41. GREENBERG, D. M.: Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. *J. of Biol. Chem.* **157**, 99 (1945).
42. MACH, R. S., J. FABRE et R. DELLA SANTE: L'action de la Vitamine D sur le bilan calcique. *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 19.
43. ALBRIGHT, F., C. H. BURNETT, W. PARSONS, E. C. REIFENSTEIN and A. ROOS: Osteomalacie and late rickets. *Medicine* **25**, 399 (1946).
44. GARGILL, S. L., D. R. GILLIGAN and H. L. BLUMGART: Metabolism and treatment of osteomalacia. *Arch. Int. Med.* **45**, 879 (1930).
45. ZETTERSTROEM, R., u. M. LJUNGGREN: *Acta chem. scand. (Københ.)* **5**, 283 (1951).
46. ALBRIGHT, F., E. BLOOMBERG, T. DRAKE and H. W. SULKOWITZ: A comparison of A.T. 10 and vitamin D on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* **17**, 317 (1938).
47. HARRISON, H. E., and H. C. HARRISON: Renal excretion of inorganic phosphates in relation to action of vitamin D and parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* **20**, 407 (1941).
48. SHIMOTORI, N., and A. F. MORGAN: Mechanism of vitamin D action in dogs shown by radioactive phosphorus. *J. of Biol. Chem.* **147**, 201 (1943).
49. MIGICOVSKY, B. B., and A. R. G. EMSLIE: Study of mode of action of vitamin D using Ca⁴⁵. *Arch. of Biochem.* **20**, 325 (1949).

50. FREEMAN, S.: Correlated studies of calcium, inorganic phosphorus and serum phosphatase in normal animals. Thesis Northwestern University 1933.
- 51a. ZETTERSTROEM, R.: Phosphorylation of vitamin D₂ and the action of phosphorylated compound on alkaline kidney phosphatase. *Nature (Lond.)* **167**, 409 (1951).
- 51b. ZETTERSTROEM, R.: *Acta chem. scand. (Københ.)* **5**, 343 (1951).
52. FREUDENBERG, E.: Die Stoffwechselwirkung des Vitamin D-Stoßes bei Rachitis und Tetanie. *Ann. paediatr. (Basel)* **153**, 233 (1939).
53. DICKENS, F.: The citric acid content of animal tissues with reference to its occurrence in bone and tumor. *Biochemic. J.* **35**, 1011 (1941).
54. NICHOLAYSEN, R., and R. NORDBO: Calcium metabolism and citric acid. *Acta physiol. scand (Stockh.)* **5**, 212 (1943).
55. HARRISON, H. E., and H. C. HARRISON: Vitamin D and citrate metabolism. *Yale J. Biol. a. Med.* **24**, 273 (1952).
56. BELLIN, S. A., and H. STEENBOCK: Vitamin D and citruria. *J. of Biol. Chem.* **194**, 311 (1952).
57. HURNI, H.: Vergleichende Untersuchungen über die antirachitische Wirksamkeit von Vitamin D und Zitronensäure auf die experimentelle Rattenrachitis. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **20**, 216 (1948).
58. MELLANBY, E.: The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J. of Physiol.* **109**, 388 (1949).
59. TAYLOR, N. B., C. B. WELD and J. F. SYKES: The relation of the parathyroid glands to the action of irradiated ergosterol. *Proc. Roy. Soc. Med.* **116**, 10 (1934).
60. HOLTZ, GISEL u. ROSSMAN: *Dtsch. Z. Chir.* **242**, 34 (1934).
61. REIFENSTEIN, E. C.: Osteomalacie and rickets. In T. R. HARRISON, Principles of internal medicine, S. 664. New York: P. Blakiston Son & Co. 1951.
62. SWANSON, W. A., and L. V. IOB: Calcium and phosphorus content of the offspring after feeding vitamin D to the mother rat. *Amer. Dis. Childr.* **49**, 43 (1935).
63. CLEMENTS, E. W.: *Med. J. Austral.* **11**, 336 (1942).
64. ELIOT, M. A., and E. A. PARK: In BRENNEMANN'S Practice of pediatrics, Bd. 1, Kap. 36. Hagerstown: Prior 1948.
65. CHU, H. I., S. H. LIU, T. F. YU, H. C. HSU, T. Y. CHENG and A. C. CHAO: Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. *J. Clin. Invest.* **19**, 349 (1940).
66. SCHMORL, G.: *Erg. inn. Med.* **4**, 403 (1909).
67. GLANZMANN, E.: In FANCONI u. WALLGREN, Lehrbuch der Pädiatrie. Basel: Benno Schwabe & Co. 1950.
68. ABDERHALDEN, E., u. G. MOURIQUAND: Vitamine und Vitamintherapie. Bern: Huber 1948.
69. SYDOW, G. v.: Development of rickets in premature infants. *Acta paediatr. (Stockh.)* **35**, 170 (1948).
70. JEANS, P. C., and W. MARRIOTT: Infant nutrition, 4. Aufl., S. 158. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1947.
71. PARK, E. A.: In clinical Nutrition, S. 454. New York: Halber-Harper 1950.
72. SLYKES, F., B. N. HARMIL, M. W. POOLE, T. B. COOLEY and I. G. MACY: Relationship between vitamin D intake and linear growth in children. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **37**, 499 (1937).
- 73a. KOSENOW, W.: Symmetrische Umbauzonen bei Säuglingsrachitis. *Z. Kinderheilk.* **69**, 191 (1951).
- 73b. KIRCHHOFF, W.: Über das sogenannte „Milkman-Syndrom“ im frühen Säuglingsalter. *Fortschr. Röntgenstr.* **76**, 90 (1952).
74. KLASMER, R.: Serum phosphatase activity and clinical rickets in children in Jerusalem. *Amer. J. Dis. Childr.* **67**, 348 (1944).
75. HENNIG, W.: Über einige Änderungen der Phosphataseaktivität des Knochens bei experimenteller Rachitis. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **212**, 102 (1950).
76. HOWLAND, J., and B. KRAMER: Factors concerned in the calcification of bone. *Trans. Amer. Pediatr. Soc.* **34**, 204 (1922).
77. SHOHL, A. T., and A. M. BUTLER: Citrates in the treatment of infantile rickets. *New England J. Med.* **220**, 515 (1939).
78. BARNES, D. J., M. KAUCHER and B. MUNKS: Metabolic studies on rachitic infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **71**, 52 (1946).
79. ROBERTSON, B. R., R. C. HARRIS and D. J. McCUNE: Refractory rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **64**, 948 (1942).
80. MORRIS, N., F. J. FORD and S. GRAHAM: The role of acidosis in the pathogenesis of rickets and rachitic tetany of infants. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, 50 (1936).
81. STEARNS, G.: Mineral metabolism of infants. *Physiologic. Rev.* **19**, 415 (1939).

82. BENJAMIN, H. R., H. H. GORDON and E. MARPLES: Calcium and phosphorus requirements of premature infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **65**, 412 (1943).
83. SIMON: Rachitis-Prophylaxe durch Zusatzvitaminierung der gesamten Trinkmilch einer Stadt. *M Schr. Kinderheilk.* **100**, 196 (1952).
84. ILGNER, G., u. R. THURAU: Homogenisierte und D-vitaminisierte Milch in der Säuglingsernährung. *M Schr. Kinderheilk.* **99**, 218 (1951).
85. HEINZ, E., E. MILLER u. E. ROMINGER: Citronensäure und Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **65**, 101, 637 (1948).
86. HAMILTON, B., and M. M. DEWAR: Effect of citrate and tartrate on experimental rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 548 (1937).
87. SHOHL, A. T.: The effect of the acid-base content of the diet upon the production and cure of rickets with special reference to citrates. *J. Nutrit.* **14**, 69 (1937).
88. GORDONOFF, T., and W. MINDER: Versuche mit dem Calciumisotop Ca^{45} an rachitischen und mit Citronensäure geheilten Ratten. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **23**, 16 (1951).
89. DAVIDSON, L. T., and K. K. MERRITT: Viosterol in the prophylaxis of rickets in premature infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **48**, 218 (1943).
90. WOODS, R.: The mineral and vitamin requirements in premature infants. *Bordens Rev. Nutr. Res.* **9**, 103 (1950).
91. HARNAPP, S. O.: *M Schr. Kinderheilk.* **66**, 318 (1936).
- 91a. GRAB, W.: Pharmakologie des Vitamin D. *M Schr. Kinderheilk.* **101**, 163 (1953).
92. SCHIRMER, R.: *M Schr. Kinderheilk.* **68**, 269 (1937).
93. OPTZ, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, 1213.
94. WINDORFER, A.: *Münch. med. Wschr.* **1938**, 163.
95. TUERK, E.: Zur intramuskulären Stoßanwendung bei Rachitis. *Arch. Kinderheilk.* **121**, 46 (1940).
96. STOECKLI BAY, V.: Zur Rachitisprophylaxe mit dem Vitamin D-Stoß bei Frühgeburten. *Diss. Basel* 1949.
97. HOFMEYER, K.: Über eine wasserlösliche Vitamin D₂-Milcheiweißverbindung. *Dtsch. med. Wschr.* **1949**, 1245.
98. GERSTENBERGER: Zit. bei H. ROOS. *M Schr. Kinderheilk.* **98**, 457 (1950).
99. WERNLY, M.: Die Osteomalazie. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
100. WERNLY, M., et CH. BERDJIS: Les parathyroids humaines. Basel: Benno Schwabe & Co. 1946.
101. MEULENDRACHT, E.: Osteomalacia columnae in Dänemark. *Wien. klin. Wschr.* **1939**, 725.
102. BABAIANTZ, L.: Les ostéopathies atrophiques. *J. Radiol. et Electrol.* **29**, Nr. 7/8 (1948).
103. CAMP, J. B., and J. A. L. McCULLOUGH: Pseudofractures in diseases affecting the Skeletal system. *Radiology* **36**, 51 (1941).
104. HEROLD, J.: Symmetrische schleichende Spontanfrakturen: MILKMANsche Krankheit und MILKMANsches Syndrom. *Helv. et med. Acta Suppl.* **13**, 11 (1944).
105. SHERMAN, H. C.: Chemistry of food and nutrition, 3. Aufl. New York: MacMillan & Co.
106. BARTELSHEIMER, H.: Klinisches Bild, Entstehung und heutige Bedeutung der universellen calcipriven Osteopathien. *Klin. Wschr.* **1949**, 521.
107. MAXWELL, J. P., and L. M. MILES: Osteomalacia in China. *J. Obstetr.* **32**, 433 (1925).
108. FANCONI, G.: Der intestinale Infantilismus. *Z. Kinderheilk.* (Beih. 21) **1928**.
109. FROEHNER, M.: Osteomalacie durch einheimische Sprue. *Fortschr. Röntgenstr.* **57**, 575 (1936).
110. ROHR, K.: *Helvet. med. Acta* **3**, 677 (1936).
111. MARKOFF, N.: Weitere Beobachtungen zur Pathogenese und Symptomatologie der einheimischen Sprue. *Schweiz. med. Wschr.* **1940**, 48.
112. SARASIN, CHR.: *Gastroenterologica* (Basel) **66**, 182.
113. RUTISHAUSER, E.: *Helvet. med. Acta* **4**, 423 (1937).
114. MAYOR, G.: Les Ostéodystrophies hépatogènes. *Schweiz. med. Wschr.* **1942**, 1042.
115. ZELLWEGER, H., u. P. LÄUCHLI: HERTERScher Infantilismus und Sprue. *Helvet. paediatr. Acta* **5**, 330 (1950).
116. WERNLY, M.: Zur Vitamin D-Therapie der einheimischen Sprue. *Helvet. med. Acta* **13**, H. 3/4 (1946).
117. McCUNE, D. S.: Refractory rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **77**, 112 (1949).
118. FREEMAN, S., and I. DUNSKY: Resistant rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **79**, 409 (1950).
119. CARLGREN, L. E.: A case of Vitamin D resistant rickets. *Acta paediatr.* (Stockh.) **35**, 367 (1948).
120. ENGLESON, G.: Refractory rickets. *Acta paediatr.* (Stockh.) **38**, 135 (1949).
121. IMERSLUND, O.: Craniostenosis and vitamin D resistant rickets. *Acta paediatr.* (Stockh.) **40**, 449 (1951).

122. FANGONI, G., u. P. GIRARDET: Familiärer persistierender Phosphatdiabetes mit Vitamin D-resistenter Rachitis. *Helvet. paediatr. Acta* **7**, 14 (1952).
123. PEDERSEN, H. E., and A. R. McCARROL: Vitamin D resistant rickets. *J. Bone Surg. A* **33**, 203 (1951).
124. CHRISTENSEN, J. F.: Three familiar cases of late rickets. *Acta paediatr. (Stockh.)* **28**, 247 (1941).
125. JAMPOLIS, M., and S. LONDE: The need of large doses of Viosterol in severe rickets. *J. Amer. Med. Assoc.* **98**, 1637 (1932).
126. LIGHTWOOD, R., and I. J. WOOD: Familial rickets with obscure etiology. *Proc. Roy. Soc. Med.* **26**, 277 (1933).
127. McCUNE, D. S.: Refractory rickets in identical twins. *Amer. J. Dis. Childr.* **63**, 1009 (1942).
128. CAMERER, J. W.: Vitamin D-resistente Rachitis. *M Schr. Kinderheilk.* **96**, 68 (1948).
129. NADRAI, A.: *Z. Kinderheilk.* **60**, 590 (1938).
130. HIGHMAN, W. J., and B. HAMILTON: Calcium and phosphorus metabolism in a case of intractable rickets. *J. of Pediatr.* **9**, 56 (1936).
131. BAKWIN, H., O. BODANSKY and R. SCHORR: Refractory rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **59**, 560 (1940).
132. McCANCE, R. A.: Osteomalacia with Looser's nodes due to a raised resistance to vitamin D. *Quart. J. Med.* **16**, 33 (1947).
133. LINDER, G. C., and D. G. M. VADAS: Calcium and phosphorus metabolism in late rickets. *Lancet* **1931 II**, 1124.
134. ALBRIGHT, F., A. M. BUTLER and F. BLOOMBERG: Rickets resistant to vitamin D therapy. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 529 (1937).
135. KAJDI, L.: Comparison of the effect of vitamin D and citrates on mineral metabolism in late rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **68**, 352 (1944).
136. FANCONI, G.: Der frühinfantile nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* **147**, 299 (1936).
137. McCUNE, D. M., H. H. MASON and H. J. CLARKE: Intractable Hypophosphatemic rickets with renal glycosuria and acidosis. *Amer. J. Dis. Childr.* **65**, 80 (1943).
138. STOWERS, J. M., and C. E. DENTS: Studies on the mechanism of the FANCONI syndrome. *Quart. J. Med.* **16**, 275 (1947).
139. FANCONI, G.: Weitere Beiträge zu Cystinkrankheit. *Helvet. paediatr. Acta* **1**, 183 (1946).
140. FANCONI, G., u. H. BICKEL: Die chronische Aminoacidurie bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. *Helvet. paediatr. Acta* **4**, 359 (1949).
141. HOTTINGER, A.: Über Cystindiathese. *Ann. paediatr. (Basel)* **156**, 257 (1941).
142. HOTTINGER, A.: Zur Cystindiathese. *Ann. paediatr. (Basel)* **169**, 277 (1947).
143. WASER, P.: Pathologische Anatomie der Cystinspeicherkkrankheit. *Helvet. paediatr. Acta* **1**, 206 (1946).
144. LOOSER, R.: Ein Fall von Cystinspeicherung mit renalem Zwergwuchs und Rachitis. *Ann. paediatr. (Basel)* **163**, 251 (1944).
145. ROULET, F.: Das anatomische Bild der Cystinkrankheit mit Zwergwuchs. *Ann. paediatr. (Basel)* **156**, 284 (1941).
146. GITTLEMAN, I. F., and J. B. PINCUS: Rickets associated with dwarfism, glycosuria, ketonuria and albuminuria. *Amer. J. Dis. Childr.* **60**, 1351 (1940).
147. FREUDENBERG, E.: Cystinosis. *Adv. Pediatr.* **2**, 265 (1949).
148. HUTCHISON, J. H., and A. M. MACDONALD: Chronic acidosis in infants due to renal tubular deficiency. *Acta paediatr. (Stockh.)* **40**, 371 (1951).
149. FERRIS, D. O., and H. M. ODELL: Electrolyte pattern of the blood after bilateral uetero-
sigmoidostomy. *J. Amer. Med. Assor.* **142**, 634 (1950).
150. PAYNE, W. W.: Nephrocalcinosis associated with hyperchloraemia. *Proc. Roy. Soc. Med.* **39**, 133 (1946).
151. PINES, K. L., and S. L. MUDGE: Renal tubular acidosis with osteomalacia. *Amer. J. Med.* **11**, 302 (1951).
152. BAINES, G. H., J. A. BARCLAY and W. T. COOKS: Nephrocalcinosis associated with hyperchloraemia and low plasmabarbonate. *Quart. J. Med.* **14**, 113 (1945).
153. ALBRIGHT, F., W. V. CONSOLAZIO, F. S. COMBS, A. W. SULKOWITZ and J. H. TALBOTT: Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull. Hopkins Hosp.* **66**, 7 (1940).
154. PAYNE, W. W.: Persistent acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childr.* **23**, 145 (1948).
155. BOYD, J. D., and G. STEARNS: Concomitance of chronic acidosis with late rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **64**, 594 (1942).
156. RULE, C., and A. GROLLMAN: Osteonephropathy. *Arch. Int. Med.* **20**, 63 (1941).
157. FANCONI, G.: Über chronische Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels im Kindesalter. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 908.

158. PITTS, R. F., J. L. AYER and W. A. SCHEISS: Renal regulation of acid-base balance in man. *J. Clin. Invest.* **28**, 35 (1949).
159. HADORN, W.: Osteomalacie mit paroxysmaler Muskellähmung. *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 1238.
160. LIGHTWOOD, R.: Calciuminfarction of renal tubules in infancy. *Proc. Roy. Soc. Med.* **39**, 595 (1946).
161. PETERMAN, M. G.: Chronic pyelonephritis with renal acidosis. *Amer. J. Dis. Childr.* **69**, 291 (1945).
162. GREENSPAN, E. M.: Hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis. *Arch. Int. Med.* **83**, 271 (1949).
163. LAPIDES, J.: Mechanism of electrolyte imbalance following meterosigmoid transplantation. *Surg. etc.* **93**, 691 (1951).
164. ALBRIGHT, F., G. D. DRAKE and H. H. SULKOWITZ: Renal osteitis fibrosa cystica. *Bull. Hopkins Hosp.* **60**, 377 (1937).
165. MACH, R. S., u. E. RUTISHAUSER: Les ostéodystrophies rénales. *Helvet. med. Acta* **4**, 423 (1937).
166. BERNER, A.: Les ostéodystrophies d'origine rénale. *Helvet. med. Acta* **11**, 741 (1944).
167. WARKANY, J.: In *Textbook of pediatrics*, S. 431. Mitchel-Nelson 1951.
168. HADORN, W.: Ausstellung am 6. Internat. Congr. Paediatr., Zürich 1950.
169. MCLEAN, F. C., and A. B. HASTINGS: Clinical estimation and significance of calcium ion concentration in the blood. *Amer. J. Med. Sci.* **189**, 601 (1935).
170. HARNAPP, G. A.: Zur Pharmakologie der Vitamine D. *Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh.* **11**, H. 2/3 (1951).
171. FANCONI, G.: Kasuistischer Beitrag zu den Kalkstoffwechselstörungen. *Helvet. paediatr. Acta* **1**, 85 (1945).
172. ROMINGER, E., H. MEYER u. C. BOMSKOW: Über die Entstehung der Tetanie im Kindesalter. *Klin. Wschr.* **1931**, 1342.
173. YOUNG, S.: *Handbook of nutrition*, S. 499. Philadelphia: P. Blakiston Son & Co. 1951.
174. VOLLENWEIDER, G.: Über die Spasmophilie bei Rachitis. *Diss. Zürich* 1947.
175. ZELLWEGER, H., et P. GIRARDET: Les états spasmophiles de l'enfance. *Médecin franç.* **11**, 111 (1951).
176. BIRK, W.: *Kinderkrämpfe. Monographie.* Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.
177. PUTSCHAR: Über Vigantolschädigungen der Niere beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1929**, 858.
178. THATCHER, L.: Hypervitaminosis D. *Lancet* **1936**, 20.
179. GERLACH: *Münch. med. Wschr.* **1936**, 49.
180. KREITMAIR u. MOLL: *Münch. med. Wschr.* **1928**, 637.
181. REED, C. I., H. C. STRUCK and I. E. STECK: *Vitamin D.* Chicago, Ill.: University of Chicago Press 1939.
182. ANNING, S. T., J. DAWSON, D. E. DOLBY and T. INGRAM: The toxic effects of calciferol. *Quart. J. Med.* **17**, 203 (1949).
183. FEENEY, P. J., E. L. SANDILAND and L. M. FRANKLIN: Calciferol in tuberculosis. *Lancet* **1947 I**, 438.
184. TOBLER, W.: Zur Vitamin D-Stoßprophylaxe. *Schweiz. med. Wschr.* **1945**, 1067.
185. JELKE, H.: Vitamin D intoxication in a case of parathyroprival tetany. *Acta med. scand. (Stockh.)* **122**, 339 (1949).
186. FANCONI, G., u. DE CHASTONAY, E.: Die D-Hypervitaminose im Säuglingsalter. *Helvet. paediatr. Acta, Beih. z.* **5** (1950).
187. JUNG, A.: Zur Toxizität der Vitamine D₂ und D₃. *Schweiz. med. Wschr.* **1943**, 17.
188. SECRETAN, M.: Des accidents de la vitaminothérapie D₂ à fortes doses, en particulier dans la tuberculose rénale. *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 49.
189. CLARKE, G. H.: Polyneuritis as an apparent complication of calciferol treatment. *Brit. J. Dermat.* **61**, 409 (1949).
190. MACRAE, D. E.: The use of calciferol in tuberculous conditions. *Lancet* **1947 I**, 135.
191. BELL, H.: Occurrence of convulsions during treatment with calciferol. *Brit. Med. J.* **1949 I**, 139.
192. DEBRE, R.: Overdosage of vitamin D₂. *Amer. J. Dis. Childr.* **75**, 787 (1948).
193. JELKE, H.: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **170**, 345.
194. WENDT, R.: Untersuchungen über Stoffwechselstörungen und ihre Therapie bei schwerer Calciferolvergiftung. *Ther. Gegenw.* **89**, 13 (1950).
195. SKATVEDT, M.: *Ann. paediatr. (Basel)* **168**, 148 (1947).
196. DANOWSKI, T. S., A. W. WINKLER and I. P. PETERS: Tissue calcification and renal failure produced by massive dose vitamin D therapie of arthritis. *Ann. Int. Med.* **23**, 22 (1945).

197. FREEMAN, S., P. S. RHOADS and L. B. YEAGER: Toxic manifestations associated with prolonged ertron ingestion. *J. Amer. Med. Assoc.* **130**, 197 (1946).
198. CHRISTENSEN, W. R., CH. LIEBARM and M. C. SOSMAN: Skeletal and periarticular manifestations of hypervitaminosis. *Amer. J. Röntgenol.* **65**, 27 (1951).
199. FROST, J. W., F. W. SUNDERMAN and I. S. LEOPOLD: Prolonged hypercalcaemia and metastatic calcification of the sclera following the use of vitamin D. *Amer. J. Med. Sci.* **241**, 639 (1947).
200. HOWARD, J. E., and R. J. MEYER: Intoxication with vitamin D. *J. Clin. Endocrin.* **8**, 895 (1948).
201. HYDE, J. S., and J. B. RICHMOND: Vitamin D intoxication. *Amer. J. Dis. Childr.* **80**, 378 (1950).
202. BEVANS, M., and A. K. TAYLOR: Lesions following the use of ertron. *Amer. J. Path.* **23**, 367 (1947).
203. KLINGE: *Dtsch. med. Wschr.* **1948**, 136.
204. WAGNER, H.: Vigantolvergiftung bei Erwachsenen. *Virchows Arch.* **316**, 666 (1949).
205. HERRMAN, J. B., E. KIRSTEN and J. S. KRAKAUER: Hypercalcemie syndrome with androgenic and estrogenic therapy. *J. Clin. Endocrin.* **9**, 1 (1949).
206. JAMAR et J. VANDENBROUCKE: *Acta clin. belg.* **4**, 547 (1949).
207. ADDIS, H. St. C.: Hypercalcaemia during vitamin D treatment. *Brit. Med. J.* **1950 I**, 877.
208. MEYER, I., u. Mitarb.: Abus de la vitamine D chez les lupiques. *Presse méd.* **57**, 313 (1949).
209. CHARPY, J.: Vitamin D in treatment of cutaneous tuberculosis. *Brit. J. Dermat.* **60**, 121 (1948).
210. MIESCHER, G.: Die Behandlung des Lupus vulgaris mit Vitamin D₂ (Calciferol). *Schweiz. med. Wschr.* **1949**, 1119.
211. INGRAM, J. T., and S. T. ANNINGS: The treatment of lupus vulgaris with large doses of vitamin D. *Brit. J. Dermat.* **60**, 159 (1948).
212. LOMHOLT, S.: Vitamin D therapie in cutaneous tuberculosis. *Brit. J. Dermat.* **60**, 132 (1948).
- 213 a. ZELLER, FR.: Die Behandlung der Hauttuberkulose mit hohen Dosen Vitamin D⁵. *Dtsch. med. Wschr.* **1948**, 133.
- 213 b. ZELLER, FR.: Über die Verträglichkeit und die Gefahren der Behandlung der Hauttuberkulose mit hohen Dosen Vitamin D₂. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 237.
214. GAUVAIN, G.: Calciferol in the treatment of tuberculosis. *Brit. J. Dermat.* **60**, 174 (1948).
215. RIEHL, G.: Die Vitamin D₂-Behandlung der Hauttuberkulose. *Wien. klin. Wschr.* **1948**, 525.
216. MACRAE, D. E.: Calciferol for lupus vulgaris. *Brit. J. Dermat.* **60**, 168 (1948).
217. MARX: Zur Behandlung der Lungentuberkulose mit hohen Dosen Vitamin D₂. *Tuberkulosearzt* **3**, 457 (1949).
218. LENGGENHAGER, R.: Erfahrungen über die Lupusbehandlung mit Vitamin D. *Dermatologica (Basel)* **97**, 40 (1948).
219. GOUVERNEUR et GIRARD: Premier résultats obtenu par le traitement de Charpy de la tuberculose urinaire. *J. d'Urol.* **53**, 153 (1947).
220. DÄNZER, R.: Die Behandlung der Nieren- und Blasen-tuberkulose mit Vitamin D-Hochkonzentrat. *Schweiz. Z. Tbk.* **7**, 27 (1950).
221. DOWLING, G. B.: Vitamin D in the treatment of cutaneous Tbc. *Brit. J. Dermat.* **60**, 127 (1948).
222. CLARKE, G. E.: Treatment of psoriasis with concentrated visosterol. *Arch. of Dermat.* **41**, 664 (1940).
223. BENZIGER, A.: Über Stoßtherapie mit ViDe hochkonzentriert bei Psoriasis. *Praxis (Bern)* **1945**, Nr 45.
224. SNYDER, R. G. u. Mitarb.: Treatment of two hundred cases of chronic arthritis with massive doses of vitamin D prepared by the whitier method. *Ann. Int. Med.* **19**, 125 (1943).
225. TRAEGER, C. H.: The use of vitamins in the treatment of chronic arthritis. *Med. Clin. N. Amer.* **30**, 616 (1946).
226. SLOCUMB, CH. H., and H. F. POLLEY: Advances in the study and treatment of rheumatoid arthritis. *Med. Clin. N. Amer.* **28**, 309 (1944).
227. COVEY, G. W., and H. H. WHITLOCK: Intoxication resulting from the administration of massive doses of vitamin D with report of five cases. *Ann. Int. Med.* **25**, 508 (1946).
228. KAUFMAN, P., R. D. BECK and R. D. WISEMAN: Vitamin D in arthritis. *J. Amer. Med. Assoc.* **134**, 688 (1947).
229. HERNBERG, C. A., and W. EDGREN: LOOSER-MILKMAN syndrome with neurofibromatosis Recklinghausen. *Acta med. scand. (Stockh.)* **136**, 26 (1949).

230. WARKANY, I., G. M. GUEST and F. I. GRABILL: *J. Labor. a. Clin. Med.* **27**, 557 (1942).
 231. RUZICZKA, O.: Beobachtungen bei gehäuft auftretender D-Hypervitaminose. *Mtschr. Kinderheilk.* **101**, 175 (1953).
 232. UFLACKER, H.: Weitere Beobachtungen bei der Rachitisprophylaxe mit einer Vigantolmilch. *Mtschr. Kinderheilk.* **101**, 38 (1953).

Vitamin E.

1. STERN, M. H., C. D. ROBESON, L. WEISLER and J. G. BAXTER: δ -Tocopherol. I. Isolation from soybean oil and properties. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 869 (1947).
2. FRENHOLZ, E.: On the constitution of α -Tocopherol. *J. Amer. Chem. Soc.* **60**, 700 (1938).
3. KARRER, P., H. FRITSCHKE, B. H. RINGIER and H. SALOMON: Synthese des α -Tocopherols. *Helvet. chim. Acta* **21**, 820 (1938).
4. EMMERIE, A., and C. ENGEL: Tocopherol content of foods and its chemical determination. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **13**, 259 (1942).
5. JÜRGENS, R.: Symptomatologie und Therapie der E-Avitaminose. In K. LANG u. R. SCHOEN: *Die Ernährung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
6. HICKMAN, K. C. D., and P. L. HARRIS: Tocopherol interrelationships. *Adv. Enzymol.* **6**, 469 (1946).
7. AMES, S. R., and P. L. HARRIS: Recent developments in the chemistry and metabolism of Vitamin E. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **22**, 26 (1950).
8. MARKEES, S.: Über Vitamin E. Experimentelle Ergebnisse und therapeutische Erfahrungen. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **22**, 335 (1950).
9. QUAIFFE, M. L., and M. Y. DJU: The tocopherol content of some normal human tissues. *J. of Biol. Chem.* **180**, 263 (1949).
10. HINES, L. R., and H. A. MATTILL: Tocopherol in urine and feces. *J. of Biol. Chem.* **149**, 549 (1943).
11. STRAUMFJORD, J. V., and M. L. QUAIFFE: Vitamin E levels in maternal and fetal blood plasma. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **61**, 369 (1946).
12. WRIGHT, S. W., L. J. FILER and K. E. MASON: Vitamin E blood levels in premature and full term infants. *Pediatrics* **7**, 386 (1951).
13. DARBY, W. J., M. E. CHERRINGTON and J. M. RUFFIN: Plasma tocopherol levels in sprue. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **63**, 310 (1946).
14. HICKMAN, K. C. D., M. W. KALEY and P. L. HARRIS: The sparing equivalence of the tocopherols and mode of action. *J. of Biol. Chem.* **152**, 321 (1944).
15. CHIPAULT, J. R., W. O. LUNDBERG and G. O. BURR: Chemical determination of tocopherols in animal fats. *Arch. of Biochem.* **8**, 321 (1945).
16. MASON, K. E., and A. F. EMMEL: Vitamin E and muscle pigment in the rat. *Anat. Rec.* **92**, 33 (1945).
17. DAM, u. a.: In K. LANG u. R. SCHOEN, *Die Ernährung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
18. HOTTINGER, A.: *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, 167.
19. WEISSBERGER, L. H., and B. H. HARRIS: Effect of tocopherols on phosphorus metabolism. *J. of Biol. Chem.* **151**, 543 (1943).
20. BUTTURINI: *Clin. med. ital.* **26**, 90 (1945).
21. AMES, S. R.: Effect of calcium on the inhibition of the succinic oxidase system by d- α -tocopherol. *J. of Biol. Chem.* **169**, 503 (1947).
22. MENSCHIK-SZCZESNIAK: Zit. in K. LANG u. R. SCHOEN, *Die Ernährung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
23. MASON, K. E.: Vitamin E. *Ann. New York Acad. Sci.* **52**, 63 (1949).
24. BLOCK, H.: *Helvet. chim. Acta* **25**, 793 (1942).
25. HUMMEL, J. P., and D. H. BASINSKI: In vitro effect of tocopherol phosphate on respiration of muscle from normal and dystrophic rabbits. *J. of Biol. Chem.* **172**, 417 (1948).
26. MILHORAT, A. T., and W. E. BARTELS: The defect in utilization of tocopherol in progressive muscular dystrophy. *Science (Lancaster, Pa.)* **101**, 93 (1945).
27. HARRIS, P. L., M. L. QUAIFFE and P. O'GRADY: Tocopherol content of human milk and cows milk products. *J. Nutrit.* **46**, 459 (1952).
28. HARRIS, P. L., and W. KUJAWSKI: Annotated bibliography of vitamin E 1940—1950. The National Vitamin Foundation. New York 1950.
29. GOODHART, R. S.: *Ann. New York Acad. Sci.* **52**, 341 (1949).
30. HEINSEN, H. A.: Über die Behandlung der Amenorrhoe bei diencephalo-hypophysärer Insuffizienz. *Klin. Wschr.* **1949**, 126.
31. MASSENBACH, W. v., u. A. A. HEINSEN: Weitere Ergebnisse bei der Behandlung zentralbedingter Amenorrhoe. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **10**, 521 (1950).

32. GERLOCZY, F.: Ann. paediatr. (Basel) **173**, 170 (1940).
33. MINKOWSKI, A.: Le traitement préventif des hémorragies intracranienues du nouveau-né. C. r. 6. Congr. internat. Pédiatrie 1951, S. 84.
34. KLEMPERER, P.: Collagen diseases. Bull. New York Acad. Med. **23**, 581 (1947).
35. ARGERTEN, E., and J. H. LOUGS: Amer. J. Med. Sci. **218**, 324 (1948).
36. MOORE, T.: The fat soluble vitamins in metabolic processes. Proc. Nutrit. Soc., Cambridge **12**, 121 (1953).

Vitamin K.

1. DAM, H.: The anti-haemorrhagic vitamin of the chick. Biochemic. J. **29**, 1273 (1935).
2. DAM, H., A. GEIGER, J. GLAVIND, P. KARRER, W. KARRER, E. ROTHSCILD u. H. SALOMON: Isolierung des Vitamins K in hochgereinigter Form. Helvet. chim. Acta **22**, 310 (1939).
3. MCKEE, R. W., S. B. BENKLEY, D. W. MACCORQUODALE, S. A. THAYER and E. A. DOISY: Isolation of vitamins K₁ and K₂. J. Amer. Chem. Soc. **61**, 1295 (1939).
4. DAM, H.: Vitamin K. Adv. Enzymol. **2**, 285 (1942).
5. DAM, H.: Vitamin K. Vitamins a. Hormones **6**, 28 (1948).
7. MACCORQUODALE, D. W.: Vitamin K. In E. A. EVANS, The biological action of the vitamins, S. 202. 1942.
7. WILLI, H.: Die Blutungskrankheiten des Neugeborenen. Erg. inn. Med., N.F. **2** (1950).
8. KÜHNAU, J.: In K. LANG u. R. SCHOEN, Die Ernährung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
9. KOLLER, F.: In K. LANG u. R. SCHOEN, Die Ernährung. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
10. SHEMIKIN, M. M., L. A. SCHUKINA and J. B. SHVEZOV: Mechanism of biological action of vitamin K and its Synthetic analogs. J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2164 (1943).
11. WATKIN, D. M., T. B. VAN ITALLIE, W. B. LOGAN, R. P. GEYER, C. S. DAVIDSON and F. J. STARE: The treatment of dicumarol-induced hypothermiblenemia in man with emulsified vitamin K₁ administered intravenously. J. Labor. a. Clin. Med. **37**, 269 (1951).
12. ALMQUIST, H. J., and E. L. R. STOKSTAD: Factors influencing the incidence of dietary hemorrhagic disease in chicks. J. Nutrit. **12**, 329 (1936).
13. DAM, H., J. GLAVIND u. N. NIELSEN: Weitere Untersuchungen über die Bildung und Bedeutung des Vitamin K im Pflanzenorganismus. Z. physiol. Chem. **265**, 80 (1940).
14. ELLIOT, M. C., B. ISAACS and A. C. IVY: Production of „prothrombin deficiency“ and response to vitamins A, D and K. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **43**, 240 (1940).
15. MANN, F. D., J. D. MANN and J. L. BOLLMANN: The coagulation defect of vitamin K deficiency compared with that caused by dicumarol. J. Labor. Clin. Med. **36**, 234 (1950).
16. DAM, H., u. J. GLAVIND: Acta med. scand. (Stockh.) **96**, 108 (1938).
17. GLAVIND, J. u. a.: The presence of vitamins in the saliva. Internat. Z. Vitaminforsch. **20**, 234 (1948).
18. DAM, H., F. SCHOENHEYDER and E. TAGE-HANSEN: Studies in the mode of action of vitamin K. Biochemic. J. **30**, 1075 (1936).
19. WARNER, E. D.: Plasma prothrombin: effect of partial hepatectomy. J. of Exper. Med. **68**, 831 (1938).
20. SCHOENHAYDER, F.: Nature (Lond.) **135**, 653 (1935).
21. KOLLER, F., A. LOELIGER, F. DUCKERT u. H. HU-WANG: Über einen neuen Gerinnungsfaktor (Faktor VII) und seine klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **1952**, 528.
22. DAM, H., and E. SOENDERGAARD: Observations on the coagulation anomaly in vitamin K-deficiency and dicumarol poisoning. Biochim. et Biophysica Acta **2**, 409 (1948).
23. SMITH, C. C.: Absence of hemorrhage inducing activity in phthiocol derivatives with a basic nitrogen in side chain. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73**, 562 (1950).
24. UNGER, P. N., and S. SHAPIRO: Hyperprothrombinemia induced by vitamin K in human subjects with normal liver function. Blood **3**, 137 (1948).
25. MOLITOR, H., and H. J. ROBINSON: Oral and parenteral toxicity of vitamin K₁, phthiocol and 2-methyl-1,4-naphthoquinone. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **43**, 125 (1940).
26. BUTT, H. R.: In V. Handbook of Nutrition. A.M.A. Philadelphia: Blakiston Son & Co. 1951.
27. KOLLER, F.: Das Vitamin K. Leipzig: Georg Thieme 1940.
28. HARTMANN, F., u. H. LANGER: Untersuchungen über den Prothrombin- und Ac-Globulin-gehalt des Blutes bei Leberschäden. Dtsch. Arch. klin. Med. **197**, 438 (1950).
29. PERLICK, E.: Prothrombinbestimmungsverfahren als Leberfunktionsprüfung. Klin. Wschr. **1951**, 577.

30. WARNER, E. D.: Vitamin K malnutrition. In N. JOLLIFFE, F. F. TISDALL and P. R. CANNON, *Clinical Nutrition*. New York: Paul B. Hoeber 1950.
31. RIEBEN, W. K.: Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Basel: Benno Schwabe & Co. 1947.
32. RODDA, F. C.: The coagulation time of the blood in the newborn. *J. Amer. Med. Assoc.* **75**, 452 (1920).
33. DAM, H., H. DRYGGVE, H. LARSEN and P. PLUM: Vitamin K and hemorrhagic diseases of newborn. *Adv. Pediatr.* **5**, 129 (1952).
34. DRYGGVE, H.: Prophylactic treatment with vitamin K of 11000 newborn infants compared with 22000 untreated infants. *Trans. 6. Internat. Congr. Pediatr.* **83** (1950).
35. FIECHTER, N.: Hypoprothrombinämie und hämorrhagische Diathese des Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Vitamin K. *Mscr. Geburtsh.* **111**, 1 (1940).
36. WESPI, H. J.: Die Beeinflussung der Hypoprothrombinämie des Neugeborenen durch Verabreichung von Vitamin K bei der Mutter sub partu. *Zbl. Gynäk.* **66**, 130 (1942).
37. GASSER, E.: Die Hypoprothrombinaemie neonatorum und die K-Vitaminprophylaxe. *Arch. Kinderheilk.* **129**, 161 (1943).
38. FANCONI, G.: Blutgerinnung beim Kinde. Leipzig: Georg Thieme 1941.
39. ZIFFREN, S. E., C. A. OWEN, G. R. HOFFMAN and H. P. SMITH: Control of vitamin K therapy. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **40**, 595 (1939).
40. SALOMONSEN, L.: Morbus hemorrhagicus neonatorum. *Acta paediatr. (Stockh.)* **22**, Suppl. 1 (1939).
41. JAVERT, C. T.: Hemorrhagic disease of the newborn. *Amer. J. Obstetr.* **35**, 200 (1938).
42. GLANZMANN, E.: Trombopathien in der ersten Lebenszeit. *Ann. paediatr. (Basel)* **178**, 349 (1952).
43. WILLI, H.: Das Haemophiloid des Neugeborenen. *Ann. paediatr. (Basel)* **171**, 320 (1948).
44. MICHELS, B.: Der Einfluß des Vitamin K auf die okkulten Darmblutungen beim Neugeborenen. *Zbl. Gyn.* **71**, 1102 (1949).
45. SALOMONSEN: In FANCONI u. WALLGREN, *Lehrbuch der Paediatric*. Basel: Benno Schwabe & Co. 1952.
46. KERPEL-FRONIUS, E., F. VARGA and E. K. PAL: Seasonal variation in the haemorrhagic tendency in the newborn. *Arch. Dis. Child.* **23**, 87 (1948).
47. QUICK, A. J.: Components of prothrombincomplex. *Amer. J. Physiol.* **151**, 63 (1947).
48. GOPALAN, C., and VENKATACHALAM: An unusual case of hypoprothrombinaemia hemorrhagica. *Brit. Med. J.* **1951 II**, 892.
49. PLUM, P.: Factors influencing the prothrombin contents of the blood of newborn. *Trans. Internat. Congr. Pediatr.* 1950, S. 82.
50. LINK, K. P., R. S. OBERMAN, W. R. SULLIVAN, C. F. HUEBNER and L. D. SCHEEL: Hypoprothrombinemia in the rat induced by salicylic acid. *J. of Biol. Chem.* **147**, 463 (1943).
51. MEYER, O. O., and B. HOWARD: Production of hypoprothrombinemia and hypocoagulability of the blood with Salicylates. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **53**, 234 (1943).
52. SHAPIRO, S., M. H. REDISH and H. A. CAMPBELL: The prothrombopenic effect of salicylate in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **53**, 251 (1943).
53. JAUQUES, L. B., and E. LEPP: Actitons of sodium salicylate on prothrombin time in rabbits. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **66**, 178 (1947).
54. RAPP, G. W.: A cause of delayed hemorrhage after tooth extraction. *J. Amer. Dent. Assoc.* **34**, 484 (1947).
55. LIVINGSTON, G. S., and E. R. NEARY: The questin of prothrombopenic hemorrhage from posttonsillectomy use of acetylsalicylic acid. *Arch. of Otolaryng.* **47**, 1 (1948).
56. BUTT, H. R. u. Mitarb.: Studies on rheumatic fever. *J. Amer. Med. Assoc.* **128**, 1195 (1945).
57. JUERGENS, F.: Kreislaufdynamik, Gerinnungspotential und Thrombose. *Klin. Wschr.* **1952**, 483.
58. POPPER, H., and F. SCHAFFNER: Hepatic tests. *Adv. Int. Med.* **4**, 391 (1950).
59. STEFANINI, M.: New one-stage procedures for the quantitative determination of prothrombin and labile factor. *Amer. J. Clin. Path.* **20**, 233 (1950).
60. ROBSON, J. M., and C. A. KEELE: Recent advances in pharmacology. London: Churchill 1951.
61. DEUTSCH, E.: Erfahrungen mit Tromexan. *Schweiz. med. Wschr.* **1949**, 1010.
62. KOLLER, F.: Diskussionsvotum. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 1244.
63. MANN, F. D., and M. M. HURN: The complex mechanism of the quick prothrombintest and the effect dicumarol. *Amer. J. Clin. Path.* **20**, 225 (1950).
64. SHINOWARA, G. Y., and W. BROWN SMITH: Enzyme studiess on human-blood. VII. *Amer. J. Clin. Path.* **20**, 341 (1950).
65. FELIX, K., I. PENDLE, P. PIN and L. ROKA: *Z. physiol. Chem.* **284**, 185 (1949).

66. NICOLA, P. DE: Zur Kontrolle der Anticoagulantientherapie. *Klin. Wschr.* **1952**, 512.
67. BOYD, E. F., and E. D. WARNER: Effect of vitamin K on dicumarol, induced hypoprothrombinemia in rats. *J. Labor. a. Clin. Med.* **33**, 1651 (1948).
68. WRIGHT, I. S., and W. T. FOLEY: Use of anti-coagulants in the treatment of heart disease. *Amer. J. Med.* **3**, 718 (1947).
69. POWERS, J. S.: Toxicity of dicumarol. *Ann. Int. Med.* **32**, 146 (1950).
70. JAMES, D. F. u. Mitarb.: Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparates. *Arch. Int. Med.* **83**, 632 (1949).
71. DOUGLAS, A. S., and A. BROWN: Effect of vitamin K preparations on hypoprothrombinemia induced by dicumarol and tromexan. *Brit. Med. J.* **1952 I**, 412.
72. PLUM, P.: Relation between prothrombinconc, and clotting time. *Acta med. scand.* (Stockh.) **115**, 41 (1943).
- 72a. HAUSER, F.: Idiopathische Hypoprothrombinaemie versus Mangel an Faktor. V. *Ann. paediatr. (Basel)* **147**, 19 (1950).
- 72b. HAUSER, F.: Familiäre Vitamin K-refraktäre Hypoprothrombinämie. *Ann. paediatr. (Basel)* **165**, 3 (1945).
- 72c. HAUSER, F.: Idiopathische Hypoprothrombinämie und hämorrhagische Diathese. *Schweiz. med. Wschr.* **1946**, 324.
73. OWREN, P. A.: Parahaemophilia. *Lancet* **1947 I**, 446.
74. BLHAN, E. F., and H. EKREN: Parahaemophilia. *Acta haematol. (Basel)* **5**, 68 (1950).
75. CROCKETT, CH. L., D. SHOTTON and CH. G. CRADDOCK: Hypoprothrombinemia. *Blood.* **4**, 1298 (1949).
76. PLUM, P.: The prothrombin content of the blood during the first years of life. *Acta paediatr. (Stockh.)* **38**, 526 (1949).
77. MORAUX, J.: Observations sur le mécanisme d'action de quelques antivitaminés K (dicumarol, phenylindanedione, diphthiocol). *C. r. Acad. Sci. Paris* **233**, 711 (1951).
78. DAM, H.: Recent studies on Vitamin K. *Proc. Nutrit. Soc., Cambridge* **12**, 114 (1953).
79. KOLLER, F.: Die hämorrhagischen Diathesen. *Praxis (Bern)* **1953**, 49.

Vitamin C.

1. HOPKINS, F. G.: The analyst and the medical man. *Analyst* **31**, 395 (1906).
2. HOLST, A., and T. FROELICH: Experimental studies relating to ship beri-beri and scurvy. *J. of Hyg.* **7**, 634 (1907).
3. FUNK, C.: Die Vitamine. Wiesbaden 1940.
4. WAUGH, W. A., and C. G. KING: Isolation and identification of vitamin C. *J. of Biol. Chem.* **97**, 325 (1932).
5. SZENT-GYÖERGI, A.: Observations on the function of peroxidase systems. *Biochemic. J.* **22**, 1387 (1928).
6. REICHSTEIN, T., A. GRUSSNER u. R. OPPENAUER: Synthese der d- und l-Ascorbinsäure. *Helvet. chim. Acta* **16**, 1019 (1933).
7. CRAMPTON, E. W.: The growth of the odontoblasts of the incisor tooth as a criterion of the vitamin C intake of the guinea pig. *J. Nutrit.* **33**, 491 (1947).
8. MORELLI, GRONCHI e BOLLAFI: *Sperimentale* **82**, 187 (1928).
9. HESS, A. F.: Scurvy, past and present. Philadelphia u. London: J. B. Lippincott Company 1920.
10. GIROUD, A., C. P. LEBLOND, R. RATSIMAMANGA and E. GERO: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **20**, 1079 (1938).
11. BANERJEE, S.: Relation of scurvy to the adrenalin content of the adrenal glands of guinea pigs. *J. of Biol. Chem.* **159**, 327 (1945).
12. DUMM, M. E., and E. P. RALLI: *Endocrinology* **45**, 188 (1949).
13. HERRICK, E. H., R. MEAD, B. W. EGERTON and J. S. HUGHES: Some effects of cortisone on vitamin C deficient guinea pigs. *Endocrinology* **50**, 259 (1952).
14. BOOKER, W. M., F. M. DENT, R. L. HAYER, W. HARRIS and S. GREENE: *Amer. J. Physiol.* **163**, 700 (1950).
15. MORGAN, A. F.: The effect of vitamin deficiencies on adrenocortical function. *Vitamins a. Hormones* **9**, 161 (1951).
16. DRUMMOND, J. C.: The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). *Biochemic. J.* **14**, 660 (1920).
17. SAYERS, G., M. SAYERS and C. N. H. LONG: *Endocrinology* **48**, 1 (1951).
18. SCHROEDER, H.: Vitamin C-Mangel durch Stress bzw. nach ACTH und Cortisonarreichung. *Münch. med. Wschr.* **1952**, 339.
19. DUGALL, L. P., and M. THERIEN: The influence of ascorbic acid on the adrenal weight during exposure to cold. *Endocrinology* **44**, 420 (1949).

20. HALLBERG, L.: Effects of deoxycortone and methylene blue in rheumatoid arthritis. *Lancet* **1950 I**, 351.
21. HENCH, PH. S.: The effects of hormones and vitamins on rheumatoid arthritis. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **23**, 259 (1952).
22. HOCHBERG, M., D. MELNICK and B. L. OSER: Physiological availability of the vitamins. III. The effect of dietary ascorbic acid oxydase. *J. Nutrit.* **30**, 193 (1945).
23. CRAMPTON, E. W., and B. W. BURTON: The biologically determined vitamin C potency of orange juice. *Federat. Proc.* **5**, 230 (1946).
24. WOLBACH, S. B., and O. A. BESSEY: Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiologic. Rev.* **22**, 233 (1942).
25. PIJOUAN, M., and E. L. LOZNER: Physiological significance of vitamin C in man. *New England J. Med.* **231**, 14 (1944).
26. WOLBACH, S. B., and P. R. HOWE: Intercellular substances in experimental scorbutus. *Arch. of Path.* **1**, 1 (1926).
27. BOYLE, P. E., O. A. BESSEY and P. R. HOWE: Rate of dentin formation in incisor-teeth of guinea pigs on normal and on ascorbic acid deficient diets. *Arch. of Path.* **30**, 90 (1940).
28. GLASUNOW, M.: Experimentelle Untersuchungen über den Skorbut des Meerschweinchens. *Virchows Arch.* **299**, 120 (1937).
29. PIRANI, C. L., and H. R. CATCHPOLE: Serum glycoproteins in experimental surgery. *Arch. of Path.* **51**, 597 (1951).
30. ROBERTSON, W. v. B., and V. CROSS: Collagen formation in vitamin A deficient rats. *Federat. Proc.* **11**, 454 (1952).
31. CRANDON, J. H., C. C. LUND and D. B. DILL: Experimental human scurvy. *New England J. Med.* **223**, 353 (1940).
32. WOLFER, J. A., C. J. FARMER, W. M. CARROL and D. O. MANSHARDT: An experimental study in wound healing in vitamin C depleted human subjects. *Surg. etc.* **84**, 1 (1947).
33. DUGAL, L. P., and M. THERIEN: *Canad. J. Res., Sect. E* **24**, 111 (1947).
34. PERKINS, H. R., and S. S. ZILVA: The influence of scurvy and fall in weight in young guinea pigs on the alkaline phosphatase content of the serum and the zones of provisional calcification. *Biochemic. J.* **47**, 306 (1950).
35. LAN, T. H., and R. R. SEALOCK: The metabolism in vitro of tyrosine by liver and kidney tissues of normal and vitamin C deficient guinea pigs. *J. of biol. Chem.* **155**, 483 (1944).
36. RIENITS, K. G.: Metabolism of l-ascorbic acid and l-tyrosine in guinea pig liver. *J. of Biol. Chem.* **182**, 11 (1950).
37. WOODRUFF, C. W., and W. J. DARBY: An in vivo effect of pteroylglutamic acid upon tyrosine metabolism in the scorbutic guinea pig. *J. of Biol. Chem.* **172**, 851 (1948).
38. LEVINE, S. Z., H. H. GORDON and E. MARPLES: Defect in metabolism of tyrosine an phenylalanine in premature infants: Spontaneous occurrence and eradication Vitamin C. *J. Clin. Invest.* **20**, 209 (1941).
39. KIRBERGER, E., u. TH. BUCHER: Über die Beeinflussung der p-Oxyphenylbrenztraubensäureausscheidung. *Klin. Wschr.* **1951**, 784.
- 40a. MAYER, J., and W. A. KREHL: Relation of diet composition and vitamin C to vitamin A deficiency. *J. Nutrit.* **35**, 523 (1948).
- 40b. MAYER, J., and W. A. KREHL: Scorbutic symptoms in vitamin A deficient rats. *Arch. of Biochem.* **16**, 313 (1948).
41. YOUNG, R. M., and L. F. RETTGER: Decomposition of vitamin C by bacteria. *J. Bacter.* **46**, 351 (1943).
42. KING, C. G., and M. L. MENTEN: Influence of vitamin C upon resistance to diphtheria toxin. *J. Nutrit.* **10**, 129 (1935).
43. LIND, J.: *Treatise on the scurvy*. London: A. Millar 1757.
44. SMITH, D. A., and M. F. A. WOODRUFF: Deficiency diseases in Japanese prison camps. *Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. No 274*. London 1951.
45. BÜRGER, M.: Die C-Hypovitaminose. In *Handbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl., Bd. VI/2, S. 766. 1944.
46. McMILLAN, R. R., and J. C. INGLIS: Scurvy: A survey of 53 cases. *Brit. Med. J.* **1944 II**, 233.
47. Editorial: Vit. C. Subcommittee: Vit. C. Requirement of human adults. *Lancet* **1948 I**, 853.
48. DANIELLI, J. F., H. B. FELL and E. KODICEK: The enzymes of healing wounds. II. The effect of different degrees of vitamin C deficiency on the phosphatase activity in experimental wounds in the guinea pig. *Brit. J. Exper. Path.* **26**, 367 (1948).
49. YOUMANS, J. B.: *Zit. V.*
50. HOTTINK, J. H.: Vitamin C und Arbeit. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1951**, 291.
51. OEHNELL, H.: *Zbl. Hals- usw. Heilk.* **39**, 440 (1950).

52. VILTER, R. W., E. M. WOOLFORD and T. D. SPIES: Severe scurvy, a clinical and hematologic study. *J. Labor. a. Clin. Med.* **31**, 609 (1946).
53. MCINTOSH, R.: Infantile scurvy. In BRENNEMAN'S *Practice of Pediatrics*, Kap. 35. Hagerstown, Md.: Prior & Co 1948.
54. METTIER, S. R., G. R. MINOT and W. C. TOWNSEND: Scurvy in adults. *J. Amer. Med. Assoc.* **95**, 1089 (1930).
55. JENNINGS, G. A., and A. J. GLAZEBROOK: Comparison of the clinical and blood pictures in adult scurvy. *Brit. Med. J.* **1938 II**, 784.
- 56a. MAY, CH. D., E. N. NELSON, C. U. LOWE and R. J. SALMON: Pathogenesis of megaloblastic anemia in infancy. Interrelation between pteroylglutamic acid and ascorbic acid. *Amer. J. Dis. Childr.* **80**, 191 (1950).
- 56b. MAY, CH. D., AGNES HAMILTON and CH. T. STEWART: Experimental megaloblastic anemia and scurvy in the monkey. *J. Nutr.* **49**, 121 (1953).
57. RALLI, E. P., and S. SHERRY: Adult scurvy and the metabolism of vitamin C. *Medicine* **20**, 251 (1941).
- 58a. NICHOL, C. A., and A. D. WELCH: On the mechanism of action of aminopterin. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 403 (1950).
- 58b. WELCH, A. D., C. A. NICHOL, R. M. ANKER and J. W. BOEHNE: *J. of Pharmacol.* **103**, 403 (1951).
59. DOGRAMACI, I.: Scurvy. A survey of 241 cases. *New England J. Med.* **235**, 185 (1946).
60. FOLLIS, R. H., E. A. PARK and D. JACKSON: The prevalence of scurvy at autopsy during the first two years of age. *Bull. Hopkins. Hosp.* **87**, 569 (1950).
61. JACKSON, D., and E. A. PARK: Congenital scurvy. *J. of Pediatr.* **7**, 3 (1935).
62. NEUWEILER, W.: Über die Vitamin C-Resorption aus der Placenta. *Klin. Wschr.* **1938**, 1650.
63. WIMBERGER, H.: Studies on rickets in vienna. *Med. Res. Council, Spec. Rep. Ser. No 77*, 15. London 1923.
64. SCHÖDEL, J., u. C. NAUWERCK: Untersuchungen über die MOELLER-BARLOWSche Krankheit. Jena: Gustav Fischer 1900.
65. PARK, E. A., and COW: The recognition of scurvy with especial reference to early X-ray changes. *Arch. Dis. Childh.* **10**, 265 (1935).
66. BROMER, R. S.: Roentgen ray diagnosis of infantile scurvy. *Amer. J. Roentgenol.* **19**, 112 (1928); **49**, 575 (1943).
67. MOURIQUAND, G.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* **1**, 38 (1932).
68. YOKOYAMA: *Zit. bei WACHHOLDER.*
- 69a. WACHHOLDER, K.: *Dtsch. Gesundheitswesen* **1**, 68 (1946).
- 69b. WACHHOLDER, K.: Über das Bedürfnis nach einer reichlichen Versorgung mit Vitamin C unter den heutigen Ernährungsverhältnissen und über die Frage einer Verwöhnung durch eine hohe Vitamin C-Zufuhr. *Klin. Wschr.* **1946**, 806.
70. GOETHLIN, G. F.: Methode zur Bestimmung der Festigkeit der Hautcapillaren und der indirekten Bestimmung des individuellen C-Vitamin-Standards. *Klin. Wschr.* **1932**, 1469.
71. GOETHLIN, G. F.: When is capillary fragility a sign of Vitamin C subnutrition in man? *Lancet* **1937 II**, 703.
72. DALLDORF, G.: A sensitive test for subclinical scurvy in man. *Amer. J. Dis. Childr.* **46**, 794 (1933).
73. ROTTER, H.: Determination of vitamin C in the living organism. *Nature (Lond.)* **139**, 717 (1937).
74. PORTNOY, B., and J. F. WILKINSON: Intradermal test for vitamin C deficiency. *Brit. Med. J.* **1938 I**, 328.
75. LOWRY, O. H., J. A. LOPEZ and O. A. BESSEY: Determination of ascorbic acid in small amounts of blood serum. *J. of Biol. Chem.* **160**, 609 (1945).
76. LOWRY, O. H., O. A. BESSEY, M. J. BROCK and J. A. LOPEZ: The interrelationship of dietary, serum, white blood cell and total body ascorbic acid. *J. of Biol. Chem.* **166**, 111 (1946).
77. ABBASY, M. A., L. J. HARRIS, S. N. RAY and J. R. MARRACK: Diagnosis of vitamin C subnutrition by urine analysis. *Lancet* **1935 II**, 1399.
78. RALLI, E. P., G. J. FRIEDMAN and S. SHERRY: The vitamin C requirement of man. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **40**, 604 (1939).
79. RALLI, E. P., G. J. FRIEDMAN and S. SHERRY: The vitamin C requirement in man. *J. Clin. Invest.* **18**, 705 (1939).
80. DARBY, W. J.: Ascorbic acid deficiency in Harrison: Principles of internal medicine. New York: P. Blakiston Son & Co. 1951.

81. BESSEY, O. A., O. H. LOWRY and M. J. BROCK: A quantitative determination of ascorbic acid in small amount of white blood cells and platelets. *J. of Biol. Chem.* **168**, 197 (1947).
82. LUBSCHEZ, R.: Studies in ascorbic acid with special reference to white layer. *J. Clin. Invest.* **24**, 573 (1945).
83. YOUMANS, J. B., and E. W. PATTON: The laboratory diagnosis of nutritional deficiencies. *Clinics* **1**, 303 (1942).
84. BUTLER, A. M., and M. CUSHMAN: Distribution of ascorbic acid in the blood and its Nutritional significance. *J. Clin. Invest.* **19**, 459 (1940).
85. ZEDERBAUER, G.: Die Anwendung der Vitamine in der Kinderheilkunde. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 54.
86. McCORMICK, W. J.: Vitamin C in the prophylaxis and therapy of infectious diseases. *Arch. of Pediatr.* **68**, 1 (1951).
87. THOMANN, H. E.: Massive Vitamindosen als therapeutische Maßnahme. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 15.
88. GOLDSMITH, G. A., and J. GIBBEN: Recent advances in nutrition. *Arch. Int. Med.* **88**, 93 (1951).
89. SCHEUNERT, A.: Der Tagesbedarf des Erwachsenen an Vitamin C. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **20**, 374 (1949).
90. MARKSVELL, N. W.: *Med. J. Austral.* **1947**.
91. FLETCHER, J. M., and I. C. FLETCHER: Vitamin C and the common cold. *Brit. Med. J.* **1951 I**, 887.
92. CUENDET, O.: Ernährungs- und Vitaminfragen in Saastal. *Praxis (Bern)* **1949**, 378.
93. GLANZMANN, E.: Einführung in die Kinderheilkunde, Bd. 2, S. 230. Wien: Springer 1943.
94. MEIER, K.: Vitamin C-Behandlung bei Pertussis. *Ann. paediatr. (Basel)* **164**, 50 (1945).
95. WIT, J. C. DE: *Mschr. Kindergenesk.* **17**, 367 (1950).
96. FANCONI, G.: Diskussionsvotum. *Ann. paediatr. (Basel)* **164**, 52 (1945).
97. PFEIFFER, L.: Untersuchungen über die Redoxtherapie bei Pertussis. *Helvet. paediatr. Acta* **2**, 106 (1947).
98. GANDER, J., u. W. NIEDERBERGER: Vitamin C in der Pneumoniebehandlung. *Münch. med. Wschr.* **1936**, 2047.
99. MACLEAN, K. S.: Deoxycortone acetate and ascorbic acid in rheumatoid arthritis. *Lancet* **1951 I**, 444.
100. MARGOLIS, H. M., and P. S. CAPLAN: Effect of some steroids in rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* **34**, 61 (1951).
101. RINEHART, J. F.: Studies relating vitamin C. Deficiency to rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* **9**, 671 (1935).
102. LEWIN, E., and E. WASSEN: Effect of combined injections of deoxycortons acetate and ascorbic acid on rheumatoid arthritis. *Lancet* **1949 II**, 993.
103. BERG, G.: *Svenska Läkartidn.* **47**, 388 (1950).
104. MASSELL, B. F., J. E. WARREN, P. R. PATTERSON and H. J. LEHMUS: Antirheumatic activity of ascorbic acid in large doses. *New England J. Med.* **242**, 614 (1950).
105. LEVAY, D., and G. E. LOXTON: Clinical observations with deoxycortone and ascorbic acid. *Lancet* **1950 I**, 209.
106. Editorial: Vitamin C-Behandlung von Parodontopathien (143 Literaturangaben). *Die Vitamine*, 3. Beilage zu H. 4. Basel 1951.
107. *Etiticrial*: Ascorbic acid and the health of the gums. *Nutrit. Rev.* **3**, 44 (1945).
108. PORT, TH.: *Zahnärztl. Welt* **1950**, 431.
109. WACHHOLDER, K., A. HOLZ u. H. J. BRIEM: Parodontose und Vitamin C. *Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **1938**, 625.
110. LINGHORNE, W. J. u. Mitarb.: The relation of ascorbic acid intake to gingivitis. *Canad. Med. Assoc. J.* **54**, 106 (1946).
111. BARTELL, M. K., C. M. JONES and A. E. RYAN: Vitamin C studies on surgical patients *Ann. Surgery* **111**, 1 (1940).
112. CARNEY, H. M.: Wound healing with low vitamin C level. *Ann. Surg.* **123**, 1111 (1946).
113. RIETSCHEL: *Klin. Wschr.* **1939**, 1285.
114. GOTTLIEB, B.: High color index anaemia due to vitamin C deficiency. *Brit. Med. J.* **1945 II**, 119.
115. DYKE, S. C., B. L. DELLA VIDA and E. DELIKAT: Vitamin C deficiency in irresponsive pernicious anemia. *Lancet* **1942 II**, 278.
116. PARSONS, L. G., and W. C. SMALLWOOD: Studies in the anemia of infancy and early childhood; Anemia of infantile scurvy. *Arch. Dis. Childh.* **1**, 327 (1935).
117. ISRAELS, M. C. G.: Erythropoiesis in scurvy. *Lancet* **1943 I**, 170.

118. LOZNER, E. L.: Studies in the hemoglobin regeneration in patients with vitamin C deficiency. *New England J. Med.* **224**, 265 (1941).
119. MURRAY, D. P. F., and E. DODICEK: Bones, muscle and vitamin C. *J. of Anat.* **83**, 158 (1949).
120. HARRIS, H. A.: The histological and radiographic appearance of infantile scurvy (BARLOWS disease). *Quart. J. Med.* **21**, 490 (1928).
121. ASCHOFF, L., u. W. KOCH: Skorbut, eine pathologisch-anatomische Studie. Jena: Gustav Fischer 1919.
122. WOLBACH, S. B.: Pathologic changes resulting from vitamin C deficiency. *J. Amer. Med. Assoc.* **108**, 7 (1937).
123. FELKEL, R. K.: Vitamin C-Bedarf im Verlauf des menstruellen Cyclus. *Wien. klin. Wschr.* **1952**, 327.
124. BABINSKY, D. H., and R. R. SEALOCK: Structural specificity of tyrosine in relation to the metabolic action of ascorbic acid. *J. of Biol. Chem.* **166**, 7 (1946).
125. SEALOCK, R. R., J. D. PARKINSON jr. and D. H. BABINSKY: Further analysis of the role of ascorbic acid in phenylalanine and thyrosin metabolism. *J. of Biol. Chem.* **140**, 151 (1941).
126. WOODRUFF, C. W.: Tyrosine metabolism in infantile scurvy. *J. Labor. Clin. a. Med.* **36**, 640 (1950).
127. ROGERS, W. F., and F. GORDON: Tyrosin metabolism in human scurvy. *J. Clin. Invest.* **28**, 806 (1949).
128. BARBIER, H.: Vitamin C und Blut mit spezieller Berücksichtigung der Reticulocyten und des weißen Blutbildes. *Klin. Wschr.* **1938**, 928.
129. LIEBMAN, J., H. WORTIS and E. WORTIS: Note on lack of correlation of capillary fragility with vitamin C content of blood, spinal fluid and urine. *Amer. J. Med. Sci.* **196**, 388 (1938).
130. YOUNG, J. B. u. Mitarb.: Surveys of nutrition of populations. *J. of Hyg.* **42**, 254 (1945).
131. DARBY, W. J., and D. F. MILAM: Field study on the prevalence of clinical manifestations of dietary inadequacy. *Amer. J. Publ. Health* **35**, 1014 (1945).
132. KÜHNAU, J.: Zit. in K. LANG u. R. SCHOEN, *Die Ernährung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
133. FÄHNDRICH, W. H.: Zit. in K. LANG u. R. SCHOEN, *Die Ernährung*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
134. MOURIQUAND, G.: Zit. in E. ABDERHALDEN u. G. MOURIQUAND, *Vitamine und Vitamintherapie*. Bern: Huber 1948.
135. SCHWACHMAN, H.: *J. of Pediatr.* **10**, 577 (1937).
136. HELLSTRÖM, V.: Die Haltbarkeit des Vitamin C bei der Zerkleinerung von rohen Vegetabilien. *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* **5**, 98 (1953).

B-Vitamine.

1. LEITNER, Z. A.: Aetiology, diagnosis and treatment of early vitamin deficiency state. *Brit. Med. J.* **1948 I**, 917.
2. BICHEL, J., u. E. MEULENGRACHT: Pellagra entstanden nach Behandlung des Plummer-Vinson-Syndroms mit Riboflavin. *Klin. Wschr.* **1941**, 913.
3. LEITNER, Z. A.: Imbalance of vitamin B-factors. *Brit. Med. J.* **1945 I**, 609.
4. RICHARDS, M. B.: Imbalance of vitamin B-factors. *Brit. Med.* **1945 I**, 433.

Vitamin B₁.

1. ELJKMAN, C.: Eine beriberiähnliche Krankheit der Hühner. *Arch. path. Anat.* **148**, 523 (1897).
2. JANSEN, B. C. P., and W. F. DONATH: Isolation of antiberiberi vitamin. *Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië* **1**, 190 (1927).
3. GREWE, R.: Über das antineuritische Vitamin. *Z. physiol. Chem.* **242**, 89 (1936).
4. WILLIAMS, R. R.: Structure of vitamin B₁. *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 1063 (1936).
5. HARRIS, L. J.: *Vitamins and vitamin deficiencies*, Bd. 1, S. 204. Philadelphia: P. Blakiston Son & Co. 1938.
6. WILLIAMS, R. R., and J. K. CLINE: Synthesis of vitamin B₁. *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 1504 (1936).
7. LOHMANN, K., u. P. SCHUSTER: Untersuchungen über die Carboxylase. *Biochem. Z.* **294**, 188 (1937).
8. KINGSLEY, H. N., and H. T. PARSONS: The availability of vitamins from yeast. *J. Nutrit.* **34**, 321 (1947).

9. TAUBER: Zit. in IX, 135.
10. TAYLOR, A., M. A. POLLACK and R. J. WILLIAMS: B-vitamins in normal human tissues. Univ. Texas Publ. **1942**, No 4237,41
11. BORSOOK, H., E. R. BUCHMAN, J. B. HATCHER, D. M. YOST and McMILLANDE: The course of thiamine metabolism in man as indicated by the use of radioactive sulfur. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. **26**, 412 (1940).
12. KIRK, J. E., and M. CHIEFFI: Effect of oral thiamine administration on thiamine content of stool. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 464 (1951).
13. NAJJAR, V. A., and L. E. HOLT: The biosynthesis of thiamine in man. J. Amer. Med. Assoc. **123**, 683 (1943).
14. DENKO, C. W., W. E. GRUNDY, N. C. WHEELER, C. R. HENDERSON and G. H. BERRYMAN: The excretion of B-complex vitamins by normal adults on a restricted diet. Arch. Biochemic. **11**, 109 (1946).
15. NAJJAR, V. A., and R. BARRETT: Synthesis of B-vitamins by intestinal bacteria. Vitamins a. Hormones **3**, 23 (1945).
16. HORWITT, M. K., E. LIEBERT, O. KREISLER and P. WITTMAN: Investigations of human requirement for B complex vitamins. Bull. Nat. Res. Council **1948**, No 116.
17. COWGILL, G. R.: The vitamin B₁ requirement of man, S. 265. Yale Univ. Press 1934.
18. MELNICK, D.: Vitamin B₁ requirement of man. J. Nutrit. **24**, 139 (1942).
19. KLINE, O. L., L. FRIEDMAN and E. M. NELSON: Effect of environmental temperature on thiamine requirement of the rat. J. Nutrit. **29**, 35 (1945).
20. PETERS, R. A.: The biochemical lesion in vitamin B₁ deficiency. Lancet **1936 I**, 1161.
21. BANGA, I., S. OCHOA and R. A. PETERS: The active form of Vitamin B₁. Biochemic. J. **33**, 1109 (1939).
22. STOTZ, E.: Pyruvate metabolism. Adv. Enzymol. **5**, 129 (1945).
23. JANSSEN, B. C. P.: The physiology of thiamine. Vitamins a. Hormones **7**, 83 (1949).
24. WILLIAMS, R. J., R. E. EAKIN, E. BEERSTECHE and W. SHIVE: The biochemistry of B-vitamins, S. 741. New York: Reinhold Publ. Co. 1950.
25. WOOLLEY, D. M., and A. G. C. WHITE: Selective reversible inhibition of microbial growth with pyrithiamine. J. of Exper. Med. **78**, 489 (1943).
26. FROHMAN, C. E., and H. G. DAY: Effect of oxythiamine on blood pyruvate-lactate relationships and the excretion of thiamine in rats. J. of Biol. Chem. **180**, 93 (1949).
27. SCHOPPER, W. H., u. M. L. BEIN: L'homothiamine-glycol, antivitamin B₁. Internat. Z. Vitaminforsch. **23**, 47 (1951).
28. SEALOCK, R. R., A. H. LIVERMORE and C. A. EVANS: Thiamine inactivation by the fresh fish or chastek paralysis factor. J. Amer. Chem. Soc. **65**, 935 (1943).
29. MURALT, A. v.: Die Anti-Aneurin-Faktoren. Festschrift Casparis. Bern 1949.
30. SOMOGYI, J. C.: Die Anti-Aneurin-Faktoren. Beih. 6, Internat. Z. Vitaminforsch. **1952**.
31. HARRIS, R. S.: Thiaminase. The enzymes, Bd. 1/2, S. 1186 (J. B. SUMNER u. K. MYRBÄCK). Academic Press 1951.
32. WILLIAMS, R. D., H. L. MASON and B. M. WILDER: The minimum daily requirement of thiamine of man. J. Nutrit. **25**, 71 (1943).
33. HORWITT, M. K., and O. KREISLER: The determination of early thiamine deficient states. J. Nutrit. **37**, 411 (1949).
34. SALCEDO, J., V. A. NAJJAR, L. E. HOLT and E. W. HUTZLER: The relation between urinary excretion and tissue concentration of thiamine in rats. J. Nutrit. **36**, 307 (1948).
35. SMITH, D. A., and M. A. WOODRUFF: Deficiency diseases in japanese prison camps. Med. Res. Council Spec. Rep., Ser. **274**, 1951.
36. RAOULF, A.: Le Bériberi. Med. Trop. **10**, 737 (1950).
37. SALCEDO, J., u. a.: Artificial enrichment of white rice as a solution to endemic beriberi. J. Nutrit. **42**, 501 (1950).
38. HORWITT, M. K., E. LIEBERT, O. KREISLER and P. WITTMAN: Studies of vitamin deficiency. Science (Lancaster, Pa.) **104**, 407 (1946).
39. KEYS, A., A. HERRSCHEL, N. L. TAYLOR, O. MICHELSEN and J. BROSEK: Experimental studies on man with a restricted intake of the B-vitamins. Amer. J. Physiol. **144**, 5 (1945).
40. HULSON, M. C., N. WEISSMAN, E. STOTZ, M. CLINTON and J. W. FERREBEE: Subclinical vitamin deficiency. Ann. Int. Med. **21**, 440 (1940).
41. WILLIAMS, R. D., H. L. MASON, R. M. WILDER and B. F. SMITH: Observations on induced thiamin deficiency in man. Arch. Int. Med. **66**, 785 (1940).
42. WILLIAMS, R. D., H. L. MASON, M. H. POWER and R. M. WILDER: Induced thiamin deficiency in man. Arch. Int. Med. **71**, 38 (1943).
43. WILLIAMS, R. D., H. L. MASON, B. F. SMITH and R. M. WILDER: Induced thiamin deficiency and the thiamin requirement in man. Arch. Int. Med. **69**, 721 (1942).

44. OLDHAM, H. S., M. V. DAVIS and L. J. ROBERTS: Thiamin excretions and blood levels of young women on diets containing varying levels of B-vitamins. *J. Nutrit.* **32**, 613 (1946).
45. BURCH, H. B., J. SALCEDO u. Mitarb.: Nutrition survey and tests in bataan. *J. Nutrit.* **42**, 9 (1950).
46. SALCEDO, J. M., E. O. CARRASCO, R. F. JOSE and R. C. VALENZUELA: Studies on beriberi in an endemic subtropical area. *J. Nutrit.* **36**, 561 (1948).
47. PAPAGEORGE, E., and G. I. LEWIS: A study of the fasting hours excretion of thiamine in the urine of normal subjects. *J. Nutrit.* **34**, 301 (1947).
48. DARBY, W. J.: Thiamin deficiency. In HARRISON, Principles of internal medicine. New York: P. Blakiston Son & Co. 1951.
49. HOLT, jr. L. E., and NAJJAR, V. A.: A simple method for the laboratory diagnosis of subclinical deficiencies of thiamine, riboflavin and nicotinic acid. *Bull. Hopkins Hosp.* **70** 329 (1942).
50. DROESE, W.: Über die Brauchbarkeit der verschiedenen Methoden zum Nachweis einer B₁-Hypovitaminose. *Klin. Wschr.* **1948**, 210.
51. GOLDSMITH, S. A.: The blood lactate-pyruvate relationship in various physiologic states. *Amer. J. Med. Sci.* **215**, 182 (1948).
52. JOHNSEN, R. E., C. R. HENDERSON, P. F. ROBINSON and F. C. CONSOLAZIO: Comparative merits of fasting specimens and oral loading test in field nutritional surveys. *J. Nutrit.* **30**, 81 (1945).
53. RUFFIN, J. M., D. MAYER and W. A. PERLZWEIG: The relation between the clinical picture of a mild or early vitamin deficiency and laboratory determinations of vitamin levels. *Gastroenterology* **3**, 340 (1944).
54. GOLDSMITH, G. A., and H. P. SARETT: Urinary excretion of B-vitamins in persons on normal and restricted diets. *Federat. Proc.* **7**, 288 (1948).
55. HIBBS, R. E.: Beriberi in japanese prison camps. *Ann. Int. Med.* **25**, 270 (1946).
56. SHIMAZONO, J.: Beriberi. In W. STEPP u. P. GYÖRGI, Avitaminosen. Berlin: Springer 1927.
57. HEILMEYER: *Med. Klin.* **1946**, 241.
58. WEISS, S., and R. W. WILKINS: The nature of the cardiovascular disturbances in nutritional deficiency states (beriberi). *Ann. Int. Med.* **11**, 104 (1937/38).
59. VALLOTON, M.: Zur pathologischen Anatomie der B₁-Avitaminose. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **21**, 61 (1949/50).
60. BLANKENHORN, M. A.: Diagnosis of beriberi heart disease. *Ann. Int. Med.* **23**, 398 (1945).
61. AALSMEER, W. C.: Cardiovascular symptoms of beriberi. *Documenta néerl. et indones. morbis trop.* **3**, 2 (1951).
62. HOLZMANN, M.: Klinische Elektrokardiographie, S. 296. Zürich: Fretz u. Wasmuth 1945.
63. GRIFFITH, R. L.: Condition of the heart following beriberi and malnutrition. *Arch. Int. Med.* **89**, 743 (1952).
64. WENCKEBACH, K. F.: Der Mechanismus des plötzlichen Herztodes bei der Beriberi. *Klin. Wschr.* **1932**, 1641.
65. ALEXANDER, L.: Wernicke's disease. *Amer. J. Path.* **16**, 61 (1940).
66. CAMPBELL, A. C. P., and W. R. RUSSELL: WERNICKES encephalopathy. *Quart. J. Med.* **10**, 41 (1941).
67. WORTIS, H.: Pyuvic acid studies in the WERNICKE syndrome. *Arch. of Neur.* **47**, 215 (1942).
68. JOLLIFFEE: The Wernicke-syndrome. *Arch. of Neur.* **46**, 569 (1941).
69. GUERRERO, R. M.: WERNICKES syndrome due to Vitamin B deficiency. *Amer. J. Dis. Childr.* **78**, 88 (1949).
70. WARDENER, H. E. DE, and B. LENNOX: Cerebral beriberi (WERNICKES encephalopathy). *Lancet* **1947 I**, 11.
71. MURALT, A. VON: Thiamine and peripheral neurophysiology. *Vitamins a. Hormones* **5**, 93 (1947).
72. MCLESTER, J. S.: Nutrition and diet in health and disease, S. 314. London: Sanders 1949.
73. BUTLER, R. A., and H. P. SARETT: The effect of isocaloric substitution of alcohol for dietary carbohydrate upon the excretion of B-vitamins in man. *J. Nutrit.* **35**, 539 (1948).
74. LOWRY, J. V., W. H. SEBRILL, F. S. DAFT and L. L. ASHBURNE: Polyneuropathy in thiamine deficient rats delayed by alcohol or whisky. *J. Nutrit.* **24**, 73 (1942).
75. JOLLIFFEE, M., C. N. COLBERT and P. M. JOFFE: Observations of the etiologic relationship of vitamin B (B₁) to polyneuritis in the alcohol addict. *Amer. J. Med. Sci.* **191**, 515 (1936).

76. WORTIS, H., E. BIRENIN and N. JOLLIFFEE: Pyruvic acid studies in the peripheral neuropathy of alcohol addicts. *New England J. Med.* **226**, 376 (1942).
77. STRAUSS, M. B.: The etiology of alcoholic polyneuritis. *Amer. J. Med. Sci.* **189**, 378 (1935).
78. BROWN, M. R.: Alcohol polyneuritis. *J. Amer. Med. Assoc.* **116**, 1615 (1941).
79. SLOBODY, L. B., M. M. WILLNER and J. MESTORN: Comparison of vitamin B₁ levels in mothers and their newborn infants. *Amer. J. Dis. Child.* **77**, 736 (1949).
80. NEUWEILER, W., u. W. NYFFENEGGER: Über das Verhalten des „Bisulfit Bindung Substances“ im Urin von Schwangeren und Wöchnerinnen. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **21**, 129 (1949/50).
81. KAUVAR, A. J.: The relation of arteriosclerosis to diabetic neuritis. *J. Clin. Endocrin.* **1**, 955 (1941).
82. COWGILL, G. R.: Human requirements for vitamin B. *J. Amer. Med. Assoc.* **111**, 1009 (1938).
83. ODIN, M.: *Nord. Med.* **29**, 426 (1946).
84. BROCH, O. J., and O. KLÖVSTAD: Polyneuritis in diabetes mellitus. *Acta med. scand. (Stockh.)* **77**, 514 (1947).
85. SCHÜPPLI, R.: Vitamine und Hautkrankheiten. *Praxis* **1948**, 297.
86. COLARIZI, A., e S. SANTYAN y VELASCO: Profilassi delle paralisi differiche con dosi urto di vitamine B₁. *Riv. Clin. pediatr.* **44**, 129 (1946).
87. MOLLITOR, H.: *Federat. Proc. Amer. Soc. Exper. Biol.* **1**, 309 (1942).
88. SEUSING, J.: Allergisches Verhalten gegen Vitamin B₁. *K in. Wschr.* **1951**, 394.
89. LEITNER, Z. A.: Toxicity of thiamine. *Lancet* **1947 I**, 345.
90. LAWS, C. L.: Sensitization to thiamine hydrochloride. *J. Amer. Med. Assoc.* **117**, 176 (1941).
91. MILLS, C. A.: Discussion on vitamin therapy. *J. Amer. Med. Assoc.* **117**, 1500 (1941).
92. REINGOLD, I. M., and F. R. WEBB: Sudden death following intravenous injection of thiamine hydrochloride. *J. Ann. Med. Assoc.* **130**, 491 (1946).
93. DOTTI, E.: Accidente mortale dopo iniezione endomuscolare di vitamina B₁. *Minerva med. (Torino)* **1949 I**, 720.
94. RIETTI, F.: Su alcuni aspetti negativi dell'iperdosaggio e della somministrazione endovenosa di vitamina B₁. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **27**, 134 (1951).
95. WEIGAND, C. S.: *Geriatrics* **5**, 274 (1950).
96. VALERI, C. M., G. CONESE u. D. ANGARONO: Sull'azione della niacina sul metabolismo basale. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **22**, 174 (1951).
97. MILLS, C. A.: Thiamine overdosage and toxicity. *J. Amer. Med. Assoc.* **116**, 2101 (1941).
98. LEITNER, C. A.: Untoward effects of vitamin B₁. *Lancet* **1934 II**, 774.
99. SCRIBA, K., u. H. LUCKNER: Das Beriberiherz im Tierexperiment. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1949**, 196 (193).

Vitamin B₂

1. EMMET, A. D., and G. O. LUROS: Are the antineuritic and the growth-promoting water-soluble B-vitamins the same? *J. of Biol. Chem.* **43**, 265 (1920).
2. BLYTHE, A. W.: The composition of cows milk in health and disease. *J. Chem. Soc. Lond.* **35**, 530 (1879).
3. BLEYER, B., u. O. KALLMANN: Beiträge zur Kenntnis einiger bisher wenig studierter Inhaltsstoffe der Milch. *Biochem. Z.* **155**, 54 (1925).
4. BOOHER, L. E.: The concentration and probable chemical nature of vitamin G. *J. of Biol. Chem.* **102**, 39 (1933).
5. KUHN, R., P. GYÖRGY u. T. WAGNER-JAUREGG: Über Ovocoflavin, den Farbstoff des Eiklars. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **66**, 576 (1933).
6. WARBURG, O., u. W. CHRISTIAN: Über ein neues Oxydationsferment und sein Absorptionsspektrum. *Biochem. Z.* **254**, 438 (1932).
7. THEORELL, H.: Reindarstellung des Gelben Atmungsfermentes und die reversible Spaltung desselben. *Biochem. Z.* **272**, 155 (1934).
8. KUHN, R., K. REINEMUND, F. WEYGAND u. R. STROEBELE: Über die Synthese des Lactoflavins. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **68**, 1765 (1935).
9. KARRER, P., K. SCHOEPF u. F. BENZ: Synthesen von Flavinen. *Helvet. chim. Acta* **18**, 426 (1935).
10. BESSEY, O. A., O. H. LOWRY and R. H. LOVE: Fluorometric measurement of the nucleotides of riboflavin and their concentration in tissues. *J. of Biol. Chem.* **180**, 755 (1949).
11. EVERSON, G., E. WHEELER, H. WALKER and W. J. CAULFIELD: Availability of riboflavin in ice cream, peas and almonds. *J. Nutrit.* **35**, 209 (1948).

12. HATHAWAY, M. L., and D. E. LOBB: A comparison of riboflavin synthesis and excretion in human subjects on synthetic and natural diets. *J. Nutr.* **32**, 9 (1946).
13. NAJJAR, V. A., G. A. JOHNS, G. O. MEDIARY, G. FLEISCHMANN and L. E. HOLT: Biosynthesis of riboflavin in man. *J. Amer. Med. Assoc.* **126**, 357 (1944).
14. SUVARNAKICH, K., G. V. MANN and F. J. STARE: Riboflavin in human serum. *J. Nutr.* **47**, 105 (1952).
15. AXELROD, A. E., T. D. SPIES and C. A. ELVEHJEM: The riboflavin content of the blood and muscle in normal and malnourished humans. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **46**, 146 (1941).
16. KEYS, A., A. F. HENSCHEL, O. MICKELSEN, J. M. BROZEK and J. H. CRAWFORD: Physiological and biochemical functioning in normal young men on a diet restricted in riboflavin. *J. Nutr.* **27**, 165 (1944).
17. HORWITT, M. K., C. C. HARVEY, O. W. HILLS and E. LIEBERT: Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariboflavinosis. *J. Nutr.* **41**, 247 (1950).
18. MITCHELL, H. H., B. C. JOHNSON, T. S. HAMILTON and W. T. HAINES: riboflavin requirement of the growing pig at two environmental temperature. *J. Nutr.* **41**, 317 (1950).
19. AXELROD, A. E., and C. A. ELVEHJEM: The xanthine oxidase content of rat liver in riboflavin deficiency. *J. of Biol. Chem.* **140**, 725 (1941).
20. ELLIS, L. N., A. ZMACHINSKY and H. C. SHERMAN: Experiments on the significance of liberal levels of intake of riboflavin. *J. Nutr.* **25**, 153 (1943).
21. SURE, B., and M. DICHEK: Riboflavin as a factor in economy of food utilization. *J. Nutr.* **1**, 453 (1941).
22. POLLACK, H., and J. J. BOOKMAN: Riboflavin excretion as a function of protein metabolism in the normal, catabolic and diabetic human being. *J. Labor. a. Clin. Med.* **38**, 561 (1951).
23. ERSHOFF, B. H.: Decreased resistance of riboflavin-deficient rats to cold stress. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 559 (1952).
24. HARRIS, P. N., M. E. KRAHL and G. H. A. CLOWES: Para-dimethylaminoazobenzene carcinogenesis with purified diets. *Cancer Res.* **7**, 162 (1947).
25. WARKANY, J., and E. SCHRAFFENBERGER: Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. *J. Nutr.* **27**, 477 (1944).
26. ENDICOTT, K. M., A. KORNBERG and O. H. M.: Hemopoiesis in riboflavindeficient rats. *Blood* **2**, 164 (1947).
27. KORNBERG, A., F. S. DAFT and W. A. SEBRELL: Granulocytopenia and anaemia in riboflavin deficient rats. *Arch. of Biochem.* **8**, 431 (1945).
28. AYREY, F.: Outbreak of sprue during the burma campaign. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med., Lond.* **41**, 377 (1947).
29. DELACHAUX: *Helvet. med. Acta* **7**, 644 (1941).
30. SEBRELL, W. H., and R. E. BUTLER: Riboflavin deficiency in man. *Publ. health Rep.* **53**, 222 (1938).
31. SMITH, D. A., and M. A. WOODRUFF: Deficiency diseases in japanese prison camps. *Med. Res. Council Spec. Rep., Ser.* **274**, 1951.
32. FINNERUD, C. W.: Perlèche: Its nosologic status. *J. Amer. Med. Assoc.* **126**, 737 (1944).
33. MAGYAR, I.: Clinical investigations with riboflavin. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **19**, 70 (1947/48).
34. BUTLER, R. E.: Riboflavin deficiency. *Med. Clin. N. Amer.* **27**, 399 (1943).
35. GREGORY, M. K.: The ocular criteria of deficiency of riboflavin. *Brit. Med. J.* **1943 II**, 134.
36. DARBY, W. J.: The oral manifestations of iron deficiency. *J. Amer. Med. Assoc.* **130**, 830 (1946).
37. ELLENBERG, M., and H. POLLACK: Pseudo-ariboflavinosis. *J. Amer. Med. Assoc.* **119**, 790 (1942).
38. JEGHERS, H.: Nutrition: The appearance of the tongue as an index of nutrit. deficiencies. *New England J. Med.* **227**, 221 (1942).
39. SYDENSTRICKER, V. P., H. L. SCHMIDT and W. K. HALL: The corneal and lenticular changes resulting from amino acid deficiencies in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **64**, 59 (1947).
40. VANNOTI, A. M.: In VII.
41. NAJJAR, V. A., and L. E. HOLT: A riboflavin excretion test as a measure of riboflavin deficiency in man. *Bull Hopkins Hosp.* **69**, 476 (1941).
42. COPPING, A. M.: Some aspects of riboflavin nutrition in man. *Nutrit. Abstr. a. Rev.* **14**, 433 (1945).

43. HOLT jr., L. E., and V. A. NAJJAR: A simple method for the laboratory diagnosis of subclinical deficiencies of thiamine, riboflavin and nicotinic acid. *Bull. Hopkins Hosp.* **70**, 329 (1942).
44. WILLIAMS, R. D., H. L. MASON, P. L. CUSICK and R. M. WILDER: Observations on induced riboflavin deficiency and the riboflavin requirement of man. *J. Nutrit.* **25**, 361 (1943).
45. STICH, W.: Die Bedeutung der B₂-Vitamine für den Dualismus der Porphyrine und den Aufbau von Hämiproteiden. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1217.
46. STEPP, W.: In IX.
47. MACHELLA, T. E.: Studies of B-Vitamins in human subject. *Amer. J. Med. Sci.* **203**, 114 (1942).
48. MARCHESANI u. SCHOBER: *Arch. f. Ophthalm.* **148**, 420 (1948).
49. SEBRELL, W. H., R. E. BUTLER, J. G. WOOLEY and H. ISBELL: Human riboflavin requirement estimated by urinary excretion of subjects on controlled intake. *Publ. Health. Rep.* **56**, 510 (1941).
50. HOFF, F.: Zur Behandlung des Zungenbrennens und verwandter Störungen. *Neue med. Welt* **1950**, 16.

Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Antipellagravitamin.

1. FUNK, C.: Chemistry of the vitamine fraction from yeast and rice polishings. *J. of Physiol.* **46**, 173 (1913).
2. GOLDBERGER, J., C. H. WARING, and D. G. WILLETS: *U. S. Publ. Health Rep.* **30**, 3117 (1915).
3. ELVEHJEM, C. A., R. J. MADDEN, F. M. STRONG and D. W. WOOLLEY: Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1767 (1937).
4. FOUTS, P. J., O. M. HELMER, S. LEPKOVSKY and T. H. JUKES: Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **37**, 405 (1937).
5. WARBURG, O., and W. CHRISTIAN: Co-Fermentproblem. *Biochem. Z.* **275**, 464 (1935).
6. HANDLER, P.: Present status of nicotinic acid. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **19**, 393 (1948).
7. KÜHNAU, Z.: In VII..
8. NAJJAR, V. A., and C. C. DEAL: The antipellagra action of N'-Methylnicotinamide. *Bull. Hopkins Hosp.* **80**, 160 (1947).
9. AXELROD, A. E., T. D. SPIES and C. A. ELVEHJEM: The effect of a nicotinic acid deficiency upon the coenzyme I content of human erythrocyte and muscle. *J. of Biol. Chem.* **138**, 667 (1941).
10. GOUNELLE, H., A. VALLETTE et Y. RAOUL: Le besoins quotidiens en vitamine PP. *C. r. Soc. Biol. Paris* **139**, 16 (1945).
11. DENKO, C. W., W. E. GRUNNY N. C. WHEELER, C. R. HENDERSON and C. H. BERRYMAN: The excretion of B-complex vitamins by normal adults on a restricted intake. *Arch. of Biochem.* **11**, 109 (1946).
12. PERLZWEIG, W. A., F. ROSEN and P. B. PEARSON: Comparative studies in niacin metabolism. *J. Nutrit.* **40**, 453 (1950).
13. OLDHAM, H. G., M. V. DAVIS and L. J. ROBERTS: Thiamine excretion and blood levels of young women on diets containing varying levels of the B vitamins. *J. Nutrit.* **32**, 163 (1946).
14. ELLINGER, P., R. BENESCH and W. W. KAY: Biosynthesis of nicotinamide in the human gut. *Lancet* **1945 I**, 432.
15. DE, and DATTA: The site and mechanism of biosynthesis of nicotinic acid in rats. *Indian J. Med. Res.* **39**, 63 (1951).
16. NAJJAR, V. A., L. E. HOLT, G. A. JOHNS, G. C. MEDIARY and G. FLEISCHMANN: Biosynthesis of nicotinamide in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **61**, 371 (1946).
17. KREHL, W. A., L. J. TEPLY, P. S. SARMA and C. A. ELVEHJEM: Growth retarding effect of corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophan. *Science (Lancaster, Pa.)* **101**, 489 (1945).
18. ROSEN, F., J. W. HUFF and W. A. PERLZWEIG: The effect of tryptophan on the synthesis of nicotinic acid in the rat. *J. of Biol. Chem.* **163**, 343 (1946).
19. SARETT, H. P., and G. A. GOLDSMITH: Metabolism of L- and DL-Tryptophan in normal man and in pellagrins. *J. of Biol. Chem.* **182**, 679 (1950).
20. HENDERSON, L. M., and L. V. HANKES: Effect of enterectomy on synthesis of niacin in the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **70**, 26 (1949).
21. HEIDELBERGER, C.: Concerning the mechanism of the mammalian conversion of tryptophan into nicotinic acid. *J. of Biol. Chem.* **176**, 1461 (1948).

22. HANKES, L. V., L. M. HENDERSON, W. L. BRICKSON and C. A. ELVEHJEM: Effect of amino acids on the growth of rats on niacin-tryptophan-deficient rations. *J. of Biol. Chem.* **174**, 873 (1948).
23. BONNER, D. M., and C. YANOFKY: Biosynthesis of tryptophan and niacin and their relationships. *J. Nutrit.* **44**, 603 (1951).
24. SCHWEIGERT and PEARSON: *J. of Biol. Chem.* **168**, 555 (1947).
25. KREHL, W. A.: Niacin in amino acid metabolism. *Vitamins a. Hormones* **7**, 111 (1949).
26. ELVEHJEM, C. A.: Nutritional interrelationships. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **23**, 299 (1952).
27. KREHL, W. A., L. M. HENDERSON, J. DE LA HUERGA and C. A. ELVEHJEM: Relation of amino acid imbalances to niacin-tryptophan deficiency in growing rats. *J. of Biol. Chem.* **166**, 531 (1946).
28. McILWAIN, H.: Pyridine-3-sulphonic acid and its amide as inhibitors of bacterial growth. *Brit. J. exper. Path.* **21**, 136 (1941).
29. WOOLLEY, D. W.: Production of nicotinic acid deficiency with 3-acetyl pyridine. *J. of Biol. Chem.* **157**, 455 (1945).
30. BEAN, W. B., R. W. VILTER and M. A. BLANKENHORN: Incidence of pellagra. *J. Amer. Med. Assoc.* **140**, 872 (1949).
31. BISAZ, S.: Les avitaminoses in suisse. *Schweiz. med. Wschr.* **1952**, 1025.
32. SPIES, T. D.: In N. JOLLIFFEE, F. F. TRSDALL and P. R. CANNON, *Clinical nutrition*, S. 531. New York: Hoeber 1950.
33. SARGENT, F., and V. W. SARGENT: Season, nutrition and pellagra. *New England J. Med.* **242**, 447, 507 (1950).
34. HERZENBERG, H.: Pellagra (pathologisch-anatomische Studies). *Beitr. path. Anat.* **96**, 97 (1935).
35. JOLLIFFE, N., K. M. BOWMAN u. Mitarb.: Nicotinic acid deficiency encephalopathy. *J. Amer. Med. Assoc.* **114**, 307 (1940).
36. GOTTLIEB, B.: Acute nicotinic acid deficiency. *Brit. Med. J.* **1944 I**, 392.
37. GRAVES, P. R.: Pellagrous encephalopathy. *Brit. Med. J.* **1947 I**, 253.
38. LEWIS, CH. F., and M. M. L. MUSSELMAN: Observations on pellagra in american prisoners of war in the philippines. *J. Nutrit.* **32**, 549 (1946).
39. GILLMAN, TH., and J. GILLMAN: Powdered stomach' in treatment of fatty liver and other manifestations of infantile pellagra. *Arch. Int. Med.* **76**, 63 (1945).
40. RACHMILEWITZ, N., and K. BROWN: The presence of electrocardiographic changes in nicotinic acid deficiency. *Amer. Heart. J.* **27**, 203 (1944).
41. NAJJAR, V. A., and L. E. HOLT jr.: Excretion of specific fluorescent substances in urine in pellagra. *Science (Lancaster, Pa.)* **93**, 20 (1941).
42. RIMINGTON, C., and S. A. LEITNER: Urinary excretion of coproporphyrin in non-alcoholic pellagra. *Lancet* **1945 II**, 494.
43. STEFANINI, M.: The chologogic and choloretic effect of sodium nicotinate. *Amer. J. digest. Dis.* **17**, 337 (1947).
44. MARFORI, L., M. STEFANINI and P. BRAMANTE: Clinical significance of hyperbilirubinemia due to nicotinic acid. *Amer. J. Med. Sci.* **213**, 150 (1947).
45. BERTSCHINGER, A.: Die Wirkung von Nicotinsäure-amid und Ascorbinsäure auf Leberparenchymschäden. *Klin. Wschr.* **1942**, 892.
46. GEHER, FR.: Behandlung der Leberinsuffizienz mit Nicotinsäure. *Klin. Wschr.* **22**, 735 (1943).
47. BEIGLBOCK, W., u. A. SPIESS-BERTSCHINGER: Zur biologischen und therapeutischen Bedeutung des Nicotinsäureamids *Klin. Wschr.* **1944**, 31.
48. GORDON, W.: Nicotinic acid amid in diabetes. *Lancet* **1946 I**, 218.
49. TALAAT, M.: Nicotinamid in treatment of diabetes mellitus. *J. Roy. Egypt. Med. Assoc.* **30**, 19 (1947).
50. MAISEL, F. E., and E. SOMKIN: Treatment of asthmatic paroxysm with nicotinic acid. *J. Allergy* **13**, 397 (1942).
51. CHAMBERS, D. C., and H. S. BERNTON: The administration of nicotinic acid and calcium lactate in urticaria. *J. Allergy* **15**, 141 (1944).
52. DAINOW: *Internat. Z. Vitaminforsch.* **15**, 245 (1944).
53. LAPP, H.: Serumkrankheit und Nikotinsäure-amid. *Ärztl. Wschr.* **1949**, 91.
54. BEAN, W. B., and T. D. SPIES: A study of the effects of nicotinic acid on the temp. of skin of human beings. *Amer. Heart J.* **20**, 62 (1940).
55. THOMPSON, W. S. u. Mitarb.: Prolonged vasoconstriction due to ergotamine tartrate. *Arch. Int. Med.* **85**, 691 (1950).
56. SARGENT, F., P. F. ROBINSON and R. E. JOHNSON: F₁ and F₂ of NAJJAR and HOLT in urine of normal young men. *J. Clin. Invest.* **23**, 714 (1944).
57. KOCH, R., u. J. BRÄUTIGAM: Der Einfluß des Nicotinsäureamids auf Glykogenbildung und postmortale Glykogenolyse. *Klin. Wschr.* **1950**, 308.

58. KRAUSE, W. W.: Nicotinsäureamid und Serumkrankheit. *Ärztl. Wschr.* **1947**, 1100.
 59. VILLA, L.: Die Wirkung des PP.-Faktors bei Dysfunktionszuständen der Leberzelle. *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 80.
 60. VARGA, L. V.: Physiologische Beeinflussung der Leberparenchymschädigung. *Ärztl. Forsch.* **1948**, 366.
 61. BORGHETTI, V.: *Policlinico, Sez. prat.* **55**, 302 (1948).
 62. WOOLLEY, D. W.: Production of nicotinic acid deficiency with 3-Acetylpyridine, the ketone analogue of nicotinic acid. *J. of Biol. Chem.* **157**, 455 (1945).

Die hämopoetischen Vitamine Folsäure, Citrovorum factor und Vitamin B₁₂.

1. MITCHELL, H. K., E. E. SNELL and R. J. WILLIAMS: The concentration of folic acid. *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 2284 (1941).
2. ANGLER, R. B. u. Mitarb.: The structure and synthesis of the liver L. casei factor. *Science (Lancaster, Pa.)* **103**, 667 (1946).
3. SPIES, T. D., C. F. VILTER, M. B. KOCH and M. H. CALDWELL: Observations of the anti-anemic properties of synthetic folic acid. *South. Med. J.* **38**, 707 (1945).
4. JUKES, T. H., and E. L. R. STOKSTAD: Pteroylglutamic acid and related compounds. *Physiologic. Rev.* **28**, 51 (1948).
5. JUKES, T. H.: Folic acid. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **23**, 356 (1952).
6. SREENIVASAN, A., A. E. HARPER and C. A. ELVEHJEM: The use of conjugase preparations in the microbiological assay of folic acid. *J. of Biol. Chem.* **177**, 117 (1949).
7. OLSON, O. E., R. H. BURRIS and C. A. ELVEHJEM: The folic acid contents of certain foods. *J. Amer. Dent. Assoc.* **25**, 200 (1947).
8. GIRDWOOD, R. H.: The interrelationship of factors that influence the megaloblastic anemias. *Blood* **7**, 77 (1952).
9. SAUBERLICH, H. E., and C. A. BAUMANN: A factor required for the growth of leuconostoc citrovorum. *J. of Biol. Chem.* **176**, 165 (1948).
10. GABUZDA, G. J., G. B. PHILLIPS, R. F. SCHILLING and C. S. DAVIDSON: Metabolism of pteroylglutamic acid and citrovorum factor in human scurvy. *J. Clin. Invest.* **30**, 639 (1951).
11. DIETRICH, L. S., W. J. MONSON and C. A. ELVEHJEM: Observations on a relationship between vitamin B₁₂, folic acid and citrovorum factor. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 93 (1951).
12. COSULICH, D. B., B. ROTH, J. M. SMITH, E. M. HULTQUIST and R. P. PARKER: Acid transformation products of leukovorin. *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 5006 (1951).
13. MITCHELL, H. K., and E. R. ISBELL: Intestinal bacterial synthesis as a source of B vitamins for the rat. *Univ. Texas Publ.* **1942**, No 4237, 125.
14. BROQUIST, H. P., E. L. R. STOKSTAD and T. H. JUKES: Biochemical studies with the citrovorum factor. *J. Labor. a. Clin. Med.* **38**, 95 (1951).
15. NICHOL, C. A., and A. D. WELCH: Synthesis of citrovorum factor from folic acid by liver slices. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 52 (1950).
16. SPIES, T. D., S. DREIZEN, G. S. PARKER and D. J. SILBERMAN: Detection and treatment of nutritive failure in children. *J. Amer. Med. Assoc.* **148**, 1376 (1952).
17. GIRDWOOD, R. H.: The relationship between vitamin B₁₂, folic acid and folinic acid. *Brit. J. Nutrit.* **6**, 315 (1952).
18. SHIVE, W.: The functions of B-vitamins in the biosynthesis of purines and pyrimidines. *Vitamins a. Hormones* **9**, 75 (1951).
19. BROQUIST, H. P.: Involvement of citrovorum factor in synthesis of histidin in yeast. *Federat. Proc.* **11**, 191 (1952).
- 20a. BETHELL, F. H., M. C. MEYERS, G. A. ANDREWS, M. E. SWENDSEID, O. D. BIRD and R. A. BROWN: Metabolic function of pteroylglutamic acid and its hexaglutamyl conjugate. *J. Labor. a. Clin. Med.* **32**, 3 (1947).
- 20b. WILKINSON, J. F., and M. C. G. ISRAELS: Pteroyl-polyglutamic acids in the treatment of pernicious anemia. *Lancet* **1949 II**, 689.
21. DOAN, C. A.: Folic acid (synthetic L. casei factor) an essential panhematopoietic stimulus. *Amer. J. Med. Sci.* **212**, 257 (1946).
22. LEUCHTENBERGER, R., C. LEUCHTENBERGER, D. LASZLO and R. LEWISOHN: The influence of folic acid on spontaneous breast cancers in mice. *Science (Lancaster, Pa.)* **101**, 46 (1945).
23. NIELSEN, E. and C. A. ELVEHJEM: Growth-promoting effect of folic acid and biotin in rats fed succinylsulfathiazole. *J. of Biol. Chem.* **145**, 713 (1942).
24. SPIES, T. D., and R. E. STONE: Some recent experience with vitamins and vitamin deficiencies. *South. Med. J.* **40**, 46 (1947).

25. STOKES, J. L.: Substitution of thymine for folic acid in the nutrition of lactic acid bacteria. *J. Bacter.* **48**, 201 (1944).
26. WRIGHT, L. D., H. R. SKEGGS and J. N. HUFF: The ability of thymidine to replace vitamin B₁₂ as a growth factor for certain lactobacilli. *J. of Biol. Chem.* **175**, 475 (1948).
27. SEEGER, D. R., J. M. SMITH and L. A. HULTQUIST: Antagonist for pteroylglutamic acid. *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2567 (1947).
28. NICHOL, C. A., and A. D. WELCH: On the mechanism of action of aminopterin. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 403 (1950).
29. PETERING, H. G.: Folic acid antagonists. *Physiologic. Rev.* **32**, 197 (1952).
30. THIERSCH, J. A., and F. S. PHILLIPS: Effects of 4-amino-pteroylglutamic acid in dogs with special reference to megaloblastosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 487 (1949).
31. INNES, J., E. M. INNES and C. V. MOORE: The hematologic changes induced in guinea pigs by the prolonged administration of pteroyl glutamic acid antagonists. *J. Labor. a. Clin. Med.* **34**, 883 (1949).
32. MINOT, G. R., and W. P. MURPHY: Treatment of pernicious anemia by a special diet. *J. Amer. Med. Assoc.* **87**, 470 (1926).
33. RICKES, E. L., N. G. BRINK, F. R. KONIUSZY, T. R. WOOD and K. FOLKERS: Crystalline vitamin B₁₂. *Science (Lancaster, Pa.)* **107**, 396 (1948).
34. SMITH, E. L., and L. F. J. PARKER: Purification of antipernicious anemia factor. *Biochemic. J.* **43**, Proc. viii (1948).
35. WEST, R.: Activity of vitamin B₁₂ in Addisonian pernicious anemia. *Science (Lancaster, Pa.)* **107**, 398 (1948).
36. JUKES, T. H., and E. L. R. STOKSTAD: The role of vitamin B₁₂ in metabolic processes. *Vitamins a. Hormones* **9**, 1 (1951).
37. SMITH, E. L.: Vitamin B₁₂. *Nutrit. Abstr. a. Rev.* **20**, 795 (1951).
38. UNGLEY, C. C.: Vitamin B₁₂. *Nutrit. Abstr. a. Rev.* **21**, 1 (1951).
39. WELCH, A. D., and R. W. HEINLE: Hemopoietic agents in makrocytic anemias. *Pharmacol. Rev.* **3**, 345 (1951).
40. LEWIS, U. J., D. V. TAPPAN and C. A. ELVEHJEM: A new and biologically different form of vitamin B₁₂. *J. of Biol. Chem.* **194**, 539 (1952).
41. COLLINS, R. A., A. E. HARPER, M. SCHREIBER and C. A. ELVEHJEM: The folic acid and vitamin B₁₂ content of the milk of various species. *J. Nutrit.* **43**, 313 (1951).
42. ZINK, A.: Folsäure, ihre Antagonisten, B₁₂ und Animal protein Faktor und ihre Bedeutung für den tierischen und menschlichen Organismus. *Internat. Z. Vitaminforsch.* **23**, 471 (1952).
43. BOXER and RICKARDS: Chemical determination of vitamin B₁₂. *Arch. of Biochem.* **30**, 392 (1951).
44. CHOW, B. F.: Sequelae to the administration of vitamin B₁₂ to humans. *J. Nutrit.* **43**, 323 (1951).
45. CHESTERMAN, D. C., W. F. J. CUTHBERTSON and H. F. PEGLER: Vitamin B₁₂ excretion studies. *Biochemic. J.* **48**, 11 (1951).
46. CHOW, B. F., C. ROSENBLUM, R. H. SILBER, D. T. WOODBURY, R. YAMAMOTO and C. A. LANG: Oral administration of vitamin B₁₂ containing Co⁶⁰ to rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 393 (1951).
47. MEYER, M. L., H. T. THOMPSON and C. A. ELVEHJEM: The effect of vitamin B₁₂ on reproduction and lactation in rats receiving pork or beef diets. *J. Nutrit.* **45**, 551 (1951).
48. TERNBERG, J., and R. E. EAKIN: Erythein and apoerythein and their relation to the antipernicious anemia principle. *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 3858 (1949).
49. CALLENDER, S. H., and L. G. LAJTHA: On the nature of CASTLE's hemopoietic factor. *Blood* **6**, 1234 (1951).
50. BERK, L., W. B. CASTLE, A. D. WELCH, R. W. HEINLE, R. ANKER and M. EFSTEIN: Activity of vitamin B₁₂ as food (extrinsic) factor. *New England J. Med.* **239**, 911 (1948).
51. CASTLE, W. B., J. B. ROSS, C. S. DAVIDSON, J. H. BURCHENAL, H. J. FOX and T. H. HAM: Extrinsic factor in pernicious anemia. *Science (Lancaster, Pa.)* **100**, 81 (1944).
52. REIMER, E. E.: Klinische Erfahrungen mit B₁₂-Therapie. *Wien. klin. Wschr.* **1951**, 941.
53. MARSTON, H. R., and H. J. LEE: Primary site of the action of cobalt in ruminants. *Nature (Lond.)* **164**, 529 (1949).
54. HEILMEYER, L.: Über eisenrefraktäre hypochrome Anaemien, die auf Cobalt ansprechen. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 1249.
55. WEISSBECHER, L.: Neue Möglichkeiten der Kobalttherapie. *Klin. Wschr.* **1951**, 80.
56. SHIVE, W.: Utilization of antimetabolites in the study of biochemical processes in living organisms. *Ann. New York Acad. Sci.* **52**, 1212 (1950).

57. DUBNOFF, J. W.: Effect of B₁₂ concentrates on the reduction of S-S groups. *Arch. of Biochem.* **27**, 466 (1950).
58. ROSE, I. A., and B. G. SCHWEIGERT: Effect of vitamin B₁₂ on nucleic acid metabolism of the rat. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 541 (1952).
59. BERK, L., D. DENNY BROWN, M. FINLAND and W. B. CASTLE: Rapid regression of neurological manifestations. *New England J. Med.* **239**, 328 (1948).
60. TRAINA, V.: Vitamin B₁₂ as an anti-anaphylactic. *Nature (Lond.)* **166**, 78 (1950).
61. BARNARD, R. D., and H. A. WEITNER: B₁₂ diuresis. *Lancet* **1949**, 717.
62. SCHULTZE, M. O.: Nutritional value of plant materials. *J. Nutrit.* **42**, 587 (1950).
63. STOKSTAD, E. L. R., C. E. HOFFMAN, M. A. REGAN, D. FORDHAM and T. H. JUKES: *J. of Biol. Chem.* **180**, 647 (1949).
64. ZUCKER, T. F., and L. M. ZUCKER: Animal protein factor. *Vitamins a. Hormones* **8**, 1 (1950).
65. BONSDORFF, B. v., and R. GORDIN: Oral administration of vitamin B₁₂ in pernicious tapeworm anemia. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **259**, 112 (1951).
66. BONSDORFF, B. v.: Blutbildende Faktoren und Bandwurmanaemie. *Schweiz. med. Wschr.* **1950**, 1246.
67. LAJTHA, L. S.: An inhibitory factor in pernicious anaemia serum. *Clin. Sci.* **9**, 287 (1950).
68. THOMPSON, R. B.: Addisonian pernicious anaemia. Confirmatory evidence of a factor inhibiting erythropoiesis. *Clin. Sci.* **9**, 281 (1950).
69. UNGLEY, C. C.: Vitamin B₁₂ and other dietary factors in megaloblastic anaemias and in subacute combined degeneration of the cord. *Proc. Roy. Soc. Med.* **43**, 537 (1950).
70. DAMASHEK, W.: Folic acid, pernicious anaemia, and pendulums. *Blood* **3**, 699 (1948).
71. LÜDIN, H.: Zur Folsäuretherapie makrocytärer Anaemien. *Helvet. med. Acta* **15**, 460 (1948).
72. MOLLIN, D. L.: Relapse of pernicious anemia during maintenance therapie with folic acid. *Lancet* **1948** II, 928.
73. HEINLE, R. W., J. T. DINGLE and A. S. WEISSBERGER: Folic acid in the maintenance of pernicious anemia. *J. Labor. a. Clin. Med.* **32**, 970 (1947).
74. HEINLE, R. W., and A. D. WELCH: Folic acid in pernicious anemia. Failure to prevent neurologic relapse.
75. ISRAELS, M. C. G., and J. F. WILKINSON: Risk of neurologic complications in pernicious anemia treated with folic acid. *Brit. Med. J.* **1949** II, 1072.
76. SCHWARTZ, S. O., S. R. KAPLAN and B. E. ARMSTRONG: The long term evaluation of folic acid in the treatment of pernicious anemia. *J. Labor. a. Clin. Med.* **35**, 894 (1950).
77. CHODOS, R. B., and J. F. ROSS: The effects of combined folic acid and liver extract therapy. *Blood* **6**, 1213 (1951).
78. COWLEY, C. L., and J. R. KREVANS: Manifestations of pernicious anemia during multi-vitamin therapy. *New England J. Med.* **245**, 529 (1951).
79. DAVIDSON, L. S. P., and R. H. GIRDWOOD: The imbalance of vitamins with particular reference to folic acid. *Lancet* **1948** I, 360.
80. HAUSMANN, K., and K. MULLI: Folsäure und Citrovorumfaktor. *Acta haematol. (Basel)* **7**, 1 (1952).
81. JARROLD, T., D. HERRIGAN, C. THOMPSON and R. W. VILTER: The hematologic effect of folinic acid in persons with pernicious anemia. *Science (Lancaster, Pa.)* **113**, 688 (1951).
82. DAVIDSON, L. S. P., and R. H. GIRDWOOD: Treatment of the megaloblastic anemias with citrovorum factor. *Lancet* **1951** II, 1193.
83. ELLISON, R. R., S. WOLFE, H. LICHTMAN, V. GINSBERG and S. WATSON: Effect of citrovorum factor in pernicious anemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **76**, 366 (1951).
84. MEYER, L. M., and W. C. L. DIEFENBACK: Pernicious anemia treated with citrovorum factor. *Amer. J. Clin. Path.* **21**, 1054 (1951).
85. PETRIDES, P., u. S. NEDERMEIER: Die Vitamin B₁₂-Behandlung der Perniciosa. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 426.
86. FINCH, S. C.: Vitamin B₁₂ in medicine. *Med. Clin. N. Amer.* **36**, 1223 (1952).
87. BLACKBURN, E. K., J. BURKE, C. ROSEMAN and E. J. WAYNE: Comparison of liver extract and Vitamin B₁₂ in maintenance treatment of pernicious anemia. *Brit. Med. J.* **1952** II, 245.
88. GOLDECK, H., u. D. REMY: Wirksamkeit und Dosierung der kristallisierten Vitamin B₁₂ bei der dekompensierten perniziösen Anämie. *Med. Klin.* **1951**, 917.
89. GLASS, G. B., L. J. BOYD, M. A. RUBINSTEIN and C. S. SVIGALS: Relationship of glandular mucoprotein from human gastric juice to CASTLE's intrinsic antianemic factor. *Science (Lancaster, Pa.)* **115**, 101 (1952).
90. SANNEMAN, E. H., and M. F. BEARD: Parenteral B₁₂-folic acid therapy in pernicious anemia. *Ann. Int. Med.* **37**, 755 (1952).

91. WINTROBE, M. M.: Clinical hematology. Philadelphia: Lea a. Febiger 1952.
92. THOMPSON, R. B., and C. C. UNGLEY: Megaloblastic anaemia of pregnancy. *Quart. J. Med.* **20**, 187 (1951).
93. DAY, L. A., B. E. HALL, and G. L. PEASE: Macrocytic anemia of pregnancy refractory to vitamin B₁₂ therapy; response to treatment with folic acid, report to case. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **24**, 149 (1949).
94. BETHELL, F. H., M. C. MEYER and R. B. NELIGH: Vitamin B₁₂ in pernicious anemia and puerperal macrocytic anemia. *J. Labor. a. Clin. Med.* **33**, 1477 (1948).
95. NIEWEG, H. D., F. S. P. v. BUCHEM and W. F. L. STENFERT KROESE: Vitamin B₁₂ and pteroylglutamic acid in the treatment of megaloblastic anemias. *Acta med. scand. (Stockh.)* **142**, 45 (1952).
96. WOODRUFF, C. W., J. C. PETERSON and W. J. DARBY: Citrovorum factor and folic acid in treatment of megaloblastic anemias in infancy. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 16 (1951).
97. WOODRUFF, C. W., and J. C. PETERSON: The treatment of megaloblastic anemia in infancy. *Post-Graduate Med. J.* **10**, 189 (1951).
98. SPIES, T. D. u. Mitarb.: The response of patients with pernicious anemia, with nutritional macrocytic anemia and with tropical sprue to folic acid. *South Med. J.* **43**, 1076 (1951).
99. GHAUDHURI, S.: Vitamin B₁₂ in megaloblastic anemia of pregnancy and tropical nutritional macrocytic anemia. *Brit. Med. J.* **1951 II**, 285.
100. PATEL, J. C., and R. B. KOCH: Vitamin B₁₂ in megaloblastic anemias of pregnancy and the puerperium. *Brit. Med. J.* **1950 I**, 924.
101. HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Blut- und Blutkrankheiten. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 2. Heidelberg: Springer 1951.
102. UNGLEY, C. C.: The pathogenesis of megaloblastic anaemias and the value of Vitamin B₁₂. *Brit. J. Nutrit.* **6**, 299 (1952).
103. HOLLY, R. G.: Megaloblastic anemia in pregnancy. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **78**, 238 (1951).
104. WOODRUFF, C. W., W. RIPPYTT, J. C. PETERSON and W. J. DARBY: Variable response to vitamin B₁₂ of megaloblastic anemia of infancy. *Pediatrics* **4**, 723 (1949).
105. HAEHNER, E.: Die praktische Bedeutung der Folsäure in der Klinik der Blutkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 580.
106. STRUPPLER, A., u. TH. v. UEXKÜLL: Ein Beitrag zur Frage der Folin säuretherapie. *Klin. Wschr.* **1950**, 683.
107. SUAREZ, R. M., T. D. SPIES and R. M. SUAREZ jr.: The use of folic acid in sprue. *Ann. Int. Med.* **26**, 643 (1947).
108. FOX, H. J.: A comparison of pteroylglutamic acid and liver extract maintenance therapy in sprue. *New England J. Med.* **240**, 801 (1949).
109. DAVIDSON, L. S. P., R. H. GIRDWOOD and E. M. INNES: Folic acid in treatment of sprue syndrome. *Lancet* **1947 I**, 511.
110. ROMERO, C. A., R. VIZCARRONDO and R. RODRIGUEZ-MOLINA: Treatment of sprue with folic acid. *Amer. J. Med. Sci.* **224**, 9 (1952).
111. SPIES, T. D., and R. M. SUAREZ: Response of tropical sprue to vitamin B₁₂. *Blood* **3**, 1213 (1948).
112. O'NEIL, G. C., and A. J. LOMBARDO: Vitamin B₁₂ in celiac disease. *J. Omaha Mid-West. Clin. Soc.* **12**, 57 (1951).
113. DIEZ-RIVAS, F., F. H. MORALES and L. M. MEYER: The oral use of combined vitamin B₁₂ and folic acid in tropical sprue. *Ann. Int. Med.* **36**, 1076 (1952).
114. TUCK, I. M., and N. WHITTAKER: Vitamin B₁₂ in idiopathic steatorrhoe. *Lancet* **1950 I**, 757.
115. CHINNOCK, R. F., and H. W. ROSENBERG: Results of administration of vitamin B₁₂ to newborn infants. *J. of Pediatr.* **40**, 182 (1952).
116. RASCOFF, H., A. DUNEWITZ and R. NORTON: The weight progress of premature infants given supplementary feedings of vitamin B₁₂. *J. of Pediatr.* **39**, 61 (1951).
117. WETZEL, N. C., W. C. FARGO, H. I. SMITH and J. HELIKSON: Growth failure in school children as associated with vitamin B₁₂ deficiency. *Science (Lancaster, Pa.)* **110**, 651 (1949).
118. CHOW, B. F.: Sequelae to the administration of vitamin B₁₂ to humans. *J. Nutrit.* **43**, 323 (1951).
119. GOLDSMITH, G. A., W. S. UNGLAUB and J. GIBBENS: Recent advances in nutrition and metabolism. *Arch. Int. Med.* **90**, 513 (1952).
120. TAUSK, M.: Über das Vitamin B₁₂. *Schweiz. med. Wschr.* **1951**, 275.

121. CAMPBELL, R. E., and F. H. PRUITT: Vitamin B₁₂ in the treatment of viral hepatitis. Amer. J. Med. Sci. **224**, 252 (1952).
122. HESSE, E., u. W. FLÖTER: Über die Behandlung der Bleivergiftung mit Folsäure. Klin. Wschr. **1951**, 232.

Andere Vitamine.

1. SINCLAIR, H. M.: Nutritional aspects of pyridoxal as a Coenzym. Proc. Nutrit. Soc., Cambridge **12**, 94 (1953).
2. SNYDERMAN, E., R. CARRETERO and L. E. HOLT jr.: Pyridoxine deficiency in the human being. Federat. Proc. **9**, 371 (1951).
3. MUELLER, J. F., and R. W. VILER: J. Clin. Invest. **29**, 193 (1951).
4. WACHSTEIN, M., and A. GUDAITIS: Disturbance of Vitamin B₆ metabolism in pregnancy. J. Lab. a. Clin. Med. **40**, 550 (1952).
5. GOPALAN, C.: Indian Med. Gaz. **1946**, 81.
6. SMITH, D. A.: Brain **69/70**, 209 (1946/47).
7. PERAITA, M.: Das parästhetisch-kausalgische Syndrom, eine Pantothen säuremangelkrankheit. Internat. Z. Vitaminforsch. **24**, 1 (1952).