

D 23202

**DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER
PANTOTHENSÄURE UNTER BESON-
DERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
KINDERHEILKUNDE**

Von
ISTVÁN SZÓRÁDY



**SZEGED
1967
STUDIA MEDICA**

Kot.

Miximel barahi vertettel:

Luzon, 1887. 8. 14.

Misc

STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA
EDIT UNIVERSITAS SCIENTIARUM MEDICINAE
SZEGEDINENSIS
REDIGIT AUXILIO CONSILII SCIENTIAS PROMOVENDAS DELECTI
MIHÁLY FÖLDI
TOMUS 5.

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER
PANTOTHENSÄURE UNTER BESON-
DERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
KINDERHEILKUNDE

Von
DR. ISTVÁN SZÓRÁDY
Direktor des Kinderspitals in Szeged



SZEGED
1967

**DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER
PANTOTHENSÄURE UNTER BESON-
DERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
KINDERHEILKUNDE**

Von
ISTVÁN SZÓRÁDY



SZEGED
1967

Aus dem Ungarischen übertragen von
ÁDÁM FARAGÓ



© SZEGEDI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
Printed in Hungary

Felelős kiadó a Szegedi Orvostudományi Egyetem rektora
Technikai szerkesztő Pálffy Gyula tudományos munkatárs
66-6434 — Szegedi Nyomda

Herrn Prof. emerit. DR. KARL WALTNER
in dankbarer Verehrung



VORWORT

Die Arbeit, die ich dem Leser überreiche, versucht die besondere Wichtigkeit der Pantothensäure in Klinik und Experiment so darzustellen, wie wir sie heute kennen. Das Manuskript, das mit dem Text meiner Dissertationsarbeit (1963) übereinstimmt, wurde Anfang 1965 mit einigen neueren Angaben in Fussnoten — zum ersten Mal in Form einer Monographie — ergänzt.

Seit zehn Jahren beschäftige ich mich mit der Pantothensäureforschung. Mein ehemaliger Chef, Prof. Dr. K. WALTNER war der erste, der meine Aufmerksamkeit auf das Thema lenkte. Die Arbeit, die ich unter seiner Leitung in der szegediner Kinderklinik begann, breitete sich seitdem aus. Beinahe 20 Mitarbeiter in 7 Instituten in In- und Ausland bilden heute den Forschungskreis, der sich mit diesem Problem beschäftigt. Im Ausarbeiten der prinzipiellen Problemen hervorragten das Physiologische Institut, das Pharmakodynamische Institut und das Pathologische Institut der Medizinischen Universität in Szeged, sowie die Medizinische Fakultät bzw. das Mikrobiologische Institut der Universität Turku in Finnland, wo ich gefällig Möglichkeit gehabt habe, einige wichtige Untersuchungen als Stipendiat durchzuführen.

Mit einer mühelosen und sonfältigen Arbeit, sowie mit vielen wertvollen Ratschlägen unterstützten die Zusammenstellung der Dissertation meine Opponenten Prof. Dr. F. GERLÓCZY und Dr. G. FEKETE. Für ihre Arbeit bin ich sehr dankbar.

Mit tiefer Verehrung erinnere ich mich an Herrn Prof. Dr. W. STEPP, Pionier und Wegweiser der klassischen Vitaminologie in Europa; bis seinem letzten Tag begeisterte er mich mit seinen wichtigen Ratschlägen.

Seinesgleichen bin ich gegenwärtig in Fortsetzen meiner Arbeit von Herrn Prof. E. MUSTAKALLIO (Turku), Prof. Dr. T. GORDONOFF (Bern) und Prof. Dr. J. C. SOMOGYI (Zürich) begeistert; ihre Bemerkungen bedeuten mit immer eine wertvolle Hilfe.

Schliesslich möchte ich Herrn Prof. Dr. M. FÖLDI, Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik in Szeged und Chefredakteur der Studia-Serie für die Möglichkeit der Ausgabe, sowie Herrn Bibliothekar Gy. PÁLFY für die Fürsorge des Manuskripts und des Bildmaterials, Herrn Dr. L. MADÁCSY, Dr. Z. KATONA, Dr. SZEPESVÁRI und Fräulein Dr. ZLEHOVSZKY für die Hilfe bei der Zusammenstellung der Literaturangaben bzw. des Sachregisters, sowie Herrn O. HERNÁDI für die Photographien aufrichtig dank sagen.

Szeged, Dezember, 1966.

Dr. I. SZÓRÁDY



Inhaltsverzeichnis

I. 1. Einleitung	11
2. Die Geschichte der Pantothenäureforschung	11
II. 1. Die wichtigeren chemischen Eigenschaften der Pantothenäure	13
2. Bestimmungsmethoden	14
3. Pantothenäure-Analoga und Antivitamine	15
4. Eigene Untersuchungen	16
III. 1. Vorkommen in der Natur	17
2. Endogene und exogene Pantothenäurequellen	17
IV. 1. Pantothenäurebedarf und -versorgung	21
2. Eigene Untersuchungen	23
V. 1. Resorption, Speicherung und Ausscheidung der Pantothenäure	27
2. Eigene Untersuchungen	29
VI. Die Stoffwechselbeziehungen der Pantothenäure	33
1. Die Pantothenäure als Bestandteil von Coenzym-A	33
2. Pantothenäure und Eiweißstoffwechsel	34
3. Pantothenäure und Kohlenhydratstoffwechsel	34
4. Pantothenäure und Fett,- Steroid- bzw. Sterinstoffwechsel	34
5. Hormonale Beziehungen	35
6. Sonstige Beziehungen zum Stoffwechsel	36
7. Eigene Untersuchungen	36
VII. 1. Pantothenäure-Mangelzustände	41
2. Eigene Untersuchungen	47
VIII. Die prophylaktische und therapeutische Anwendung der Pantothenäure	49
1. Pantothenäure-Prophylaxe	49
2. Pantothenäure-Therapie	52
A) Allgemeine Gesichtspunkte	52

B) Die Pantothensäure-Therapie in der klinischen Medizin	53
a) Kinderheilkunde	53
Eigene Untersuchungen	55
b) Chirurgie	66
c) Geburtshilfe und Gynäkologie	67
d) Innere Medizin	67
Eigene Untersuchungen	68
e) Nervenheilkunde	73
f) Dermatologie	73
Eigene Untersuchungen	74
g) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	76
h) Kieferschirurgie, Zahnheilkunde	76
i) Augenheilkunde	76
 IX. Die Aufgaben der Pantothensäureforschung	 77
Zusammenfassung	79
Literaturverzeichnis	83
Namenregister	99
Sachregister	101

I.

1. Einleitung

Die rasche Entwicklung der Vitaminforschung in den letzten zwanzig Jahren führte zu einer bedeutenden Bereicherung unserer Kenntnisse. Während jedoch die Klarstellung der biochemischen, physiologischen und pathophysiologischen Rolle der Vitamine A, C, D und K im allgemeinen bereits in den vierziger Jahren erfolgte und die neueren Forschungsergebnisse die früheren Ansichten über diese Vitamine eher nur stützten und erweiterten, ohne sie wesentlich zu ändern, gründen wir unsere fundamentalen Kenntnisse über die Verbindungen der Vitamin B-Gruppe — und in gewisser Hinsicht auch über Vitamin E — auf die Untersuchungsergebnisse der letzten zehn Jahre. Besonders gilt diese Feststellung für eine — bis in die jüngste Zeit ziemlich vernachlässigte — Verbindung der Vitamin B-Gruppe, die *Pantothensäure*, der, wie viele Autoren betonen, wesentlich größere vitaminologische Bedeutung zukommt, als ursprünglich angenommen wurde (32, 52, 73, 131, 211, 218, 220, 274, 329, 337, 366, 375, 376, 377, 381, 414, 433, 458, 466, 508, 533, 534, 561, 563, 564, 587, 641, 644, 672)¹ Nach der Auffassung von STEPP, einem der hervorragendsten Vitaminforscher unserer Zeit, sei die biologische und klinische Wichtigkeit der *Pantothensäure* (im weiteren Ps) in keiner Beziehung geringer als die der anderen Verbindungen dieser Gruppe (561). Diese Tatsachen veranlaßten mich, die Ps — als Vitamin und als Pharmakon — eingehend zu untersuchen, zumal sich mit den klinischen Beziehungen dieses Vitamins nur wenige Autoren, mit seiner besonderen Bedeutung in der Kinderheilkunde — bis zum Erscheinen meiner ersten einheimischen Mitteilung (584) — die Pädiater im allgemeinen überhaupt nicht beschäftigt haben.

2. Die Geschichte der Pantothensäureforschung

Die Entdeckung und erste Beschreibung der Ps verdanken wir WILLIAMS (648). Zu jener Zeit — vor dreißig Jahren — wurde von der neu entdeckten Substanz lediglich festgestellt, daß sie in sämtlichen Pflanzenzellen anzutreffen und zum Wachstum von Bakterien und Pilzen nötig ist. Weitere Untersuchungen bestätigten ihre Anwesenheit auch in den Zellen des tierischen und menschlichen Organismus; die Feststellung des Ps-Bedarfes der meisten Makroorganismen, des Vitamincharakters der Ps und ihre auf das allgemeine Vorkommen in der Natur gegründete Benennung sind ebenfalls mit dem Namen von WILLIAMS verknüpft (646). Nach ihrer Isolierung aus der Leber von Säugetieren im Jahre 1940 sowie der Herstellung in kristalliner Form konnte auch ihre chemische Struktur klargestellt werden (649). In den vierziger Jahren erkannte man, daß auch der von SNELL und Mitarbeitern zuvor entdeckte, für die Milchsäurebakterien unentbehrliche Wachstumsfaktor nichts anderes ist als Ps (547) und daß fernerhin der gleichfalls einige Jahre vorher entdeckte „Hühner-Dermatitis-Faktor“ mit ihr identisch ist (294, 657). Endlich erwies sich der aus Rattenleber gewonnene sog. „Filtrat-Faktor“ ebenfalls als Ps (571).

¹ Neulich s. auch *Fragner, J.*: Vitamine (VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1964). und *Bird, O. D.*: in *Kavanagh, F.*: Analytical Microbiology (Academic Press, Inc., New York, 1964).

Es war somit eine Eigenheit der Ps-Forschung, daß der Vitamincharakter der Ps erst in bezug auf die Mikro- und erst später in bezug auf die Mehrzahl der Makroorganismen (Vögel, Nagetiere, Säuger, den Menschen) nachgewiesen werden konnte. Auch diese Tatsache ist ein anschauliches Beispiel für die Einheit der Lebewesen und dafür, wie ein Forschungsteilergebnis — selbst wenn es nicht in der gewohnten Reihenfolge zutage tritt — zur Klarstellung allgemeiner Gesetzmäßigkeiten zu führen vermag. WIELAND, eine angesehene Persönlichkeit der modernen Ps-Forschung, hat diesen Umstand gleichfalls erkannt und betont, daß die grundlegenden Reaktionen im lebenden Organismus — von kleineren oder größeren Abweichungen abgesehen — prinzipiell übereinstimmend verlaufen und die Beobachtung der Lebensprozesse von niederen Organismen nicht selten wertvolle Anhaltspunkte zur erfolgreichen Untersuchung von höheren, differenzierteren Zellsystemen liefert (644).

Auf die ersten Jahre der Ps-Forschung folgte ein kriegsschwangeres Jahrzehnt (1940—1950). Es spricht für die unermüdliche Arbeit der Forscher, daß es selbst in dieser für die Entwicklung der Wissenschaften ungünstigen Zeitspanne möglich war, neuere Ergebnisse zu erzielen. Das hervorragendste Ereignis dieser Epoche war die Entdeckung des in den Stoffwechselprozessen eine Schlüsselstellung einnehmenden azetylierenden Ferments Coenzym-A (CoA) (349); LIPMANN, dem Entdecker, wurde 1945 der Nobelpreis verliehen. Für die Ps-Forschung kam dieser Entdeckung deshalb besondere Bedeutung zu, weil sich bald herausstellte, daß Ps im CoA enthalten ist und als Bestandteil des CoA an den Azetylierungsprozessen teilnimmt (350, 351, 434). Die ersten Versuche zur therapeutischen Verwendung der Ps erfolgten ebenfalls zwischen 1940 und 1950.

Endlich erhielten die Forschungsergebnisse der fünfziger Jahre zahlreiche andere, bisher unbekannte Stoffwechselbeziehungen der Ps (hormonale Beziehungen, Antivitaminen usw.) sowie die Teilfunktionen des CoA (LYNEN 363, 364, 365).

Alle diese Resultate haben dazu geführt, daß die Ps heutzutage auf ständig breiteren Gebieten der Prophylaxe und Therapie zur Anwendung kommt.

II.

1. Die wichtigeren chemischen Eigenschaften der Pantothersäure

Die Ps (frühere Namen: Vitamin B₅, Bios II a, Vitamin B_x, Pantothen, Filtratfaktor, Hühner-Dermatitis- bzw. Hühner-Antipellagra-Faktor, Faktor W, Anti-Chromotrychie-Faktor, Anti-Gray-Faktor) ist eine organische Säure, die in Peptidbindung β -Alanin und Pantoinsäure enthält (Abb. 1.). Ihr Molekulargewicht beträgt 219,23.

In freier Form ist sie eine gelbliche, viskose, ölige Flüssigkeit, die schwer kristallisiert werden kann, gut wasser- und alkohollöslich ist, keine Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit zeigt, im neutralen Medium thermostabil und nur im sauren oder alkalischen Medium thermolabil ist (6, 72, 564). So bleibt die Ps auch in Vitamin-Kombinationspräparaten — besonders wenn diese auch Thiamin enthalten — ziemlich stabil (368). Auf β - und γ -Strahlung reagiert sie unter gewissen Bedingungen empfindlich (489, 494).² In Lebensmitteln bewahrt die Ps selbst unter verhältnismäßig ungünstigen Lagerungsverhältnissen etwa ein Jahr lang ihren physiologischen Wert (52, 599). Über die von küchentechnischen- sowie von den in der Lebensmittelindustrie angewendeten Konservierungsverfahren verursachten Ps-Verluste wird im folgenden Kapitel die Rede sein.

Biologisch aktiv ist nur die rechtsdrehende Form der Ps (564). Mittels Hydrolyse kann sie in die erwähnten Komponenten β -Alanin und Pantoinsäure getrennt werden, und mit einem Kondensationsverfahren lassen sich die beiden Komponenten wieder vereinigen. Letzteren Prozeß können wir nach gleichzeitiger Verabreichung von Pantoinsäure und β -Alanin an gewissen Bakterien (z. B. E. coli) und Tierarten (Ratten, Hühner) beobachten; der Mensch ist zu dieser Synthese nicht imstande (519).

Von den Salzen der Ps sind das Kalzium-, Natrium-, Kalium- und Chininsalz am bekanntesten; bei allen handelt es sich um weiße, kristalline Substanzen. In der Therapie wird zumeist *Calcium-pantothenat* (219) verwendet (Abb. 1). *Pantenol*, das Alkoholderivat der Ps, ist gleichfalls im therapeutischen Gebrauch (108). Dieses wirkt biologisch ebenso wie Ps, da es sich im menschlichen und tierischen Organismus zu Ps umbildet; lediglich die Bakterien sind außerstande, Pantenol als Ps zu verwerten.

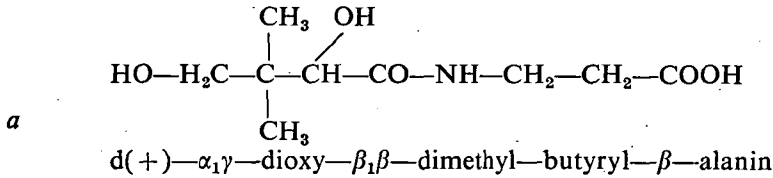
Da die meisten Spezialitäten entweder Kalziumpantothenat oder Pantenol enthalten, ist es vom Gesichtspunkt der Praxis wichtig zu wissen, daß diese beiden Ps-Formen nicht immer gleichartig dosiert werden. Die Resorption und Verwertung von Kalziumpantothenat und Pantenol erfolgt andersartig. Ein Vergleich ist deshalb schwierig, weil die Wirkung — nach dem Zeugnis der Literatur — nicht immer unter denselben experimentellen Bedingungen beurteilt wurde. Betrachten wir — und diese Methode erscheint noch am zweckmäßigsten — die nach Kalziumpantothenat- bzw. Pantenolbelastung eintretenden Veränderungen der Ps-Ausscheidung als Vergleichgrundlage, und berücksichtigen wir die diesbezüglichen früheren (77, 502, 518, 520, 522) und neueren Mitteilungen (212, 662), so gelangen wir zu der Schlußfolgerung, daß letzten Endes zur peroralen Anwendung im Hinblick auf seine Säurebeständigkeit das

² Über die Empfindlichkeit der Pantothersäure gegenüber α - und β -Strahlen s. auch bei Ritschel, W. A. (Sci. Pharm. 1961. 29. 250.)

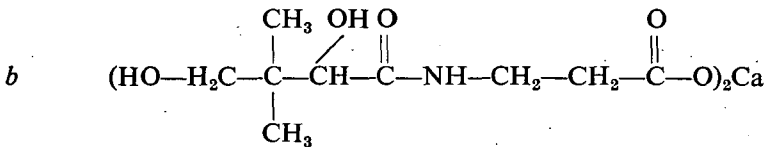
Pantenol, zur parenteralen Verabreichung dagegen Kalziumpantothemat geeigneter sei. Zur parenteralen Ps-Behandlung des paralytischen Ileus benötigt man ebenfalls — die Dosis in mg berechnet — im allgemeinen zehnmal weniger Kalziumpantothemat als Pantenol.³

Ps-Einheiten: 1 Hühner-Einheit = 14 γ Ps

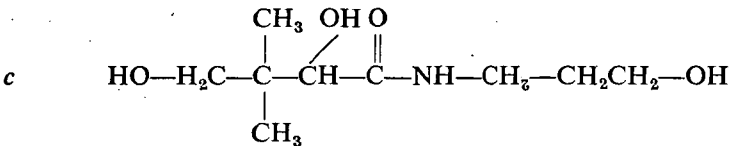
1 Hefe-Einheit = 0,08 γ Kalziumpantothemat (247).



PANTOTHENSÄURE



KALZIUMPANTOTHENAT



PANTENOL

Abb. 1.

2. Bestimmungsmethoden

Die Ps-Bestimmung in biologischen Stoffen stellt eine komplizierte Aufgabe dar, die große Routine erfordert.

Die am häufigsten angewendete und exakteste Bestimmungsmethode ist die Untersuchung der Ps nach mikrobiologischen Verfahren. In diesem Fall besteht der erste Schritt in der — später zu beschreibenden — Freisetzung der Ps aus den sog. gebundenen Formen (73, 380, 495, 553), der die mikrobiologische Bestimmung der frei gewordenen Ps nachfolgt. Die mikrobiologische Bestimmung geschieht an Mikroorganismen, die Ps für ihre Stoffwechselprozesse benötigen; am geeignetsten für diesen Zweck sind *Lactobacillus arabinosus* 17-5 (*Lactobacillus plantarum* ATCC 8014) (26, 29, 246, 453, 554) und *Lactobacillus casei* (98). Neuerdings wird auch eine Pilzart (*Saccharomyces Ludwigii*) für diesen Zweck empfohlen (250, 320, 469).

³ Weitere Angaben über den Unterschied zwischen Pantothensäure und Pantenol s. auch bei *Ritschel W. A.* (Sci. Pharm. 1961. 29. 250.) und *Bird, O. D.* (in *Kavanagh, F.*: Analytical Microbiology, Academic Press, Inc., New York, 1964. S. 497.)

SICHO und KAKAC haben unlängst ein papierchromatographisches Verfahren zum Nachweis der Ps in biologischen Stoffen vorgeschlagen (537). Ihre Methode wird am Schluß des Kapitels erörtert.

Die sog. biologischen Methoden (Hühnerwachstums-, Rattenwachstums-Test usw.) sind schwerfällig, kommen klinisch im allgemeinen nicht zur Anwendung, und ihre Bedeutung ist von den anderen — größtenteils schon angeführten — Verfahren in den Hintergrund gedrängt worden. Bemerkt sei, daß die Ps — obschon dies für Bestimmungszwecke nicht in Frage kommt — auch das Wachstum von Gewebskulturen stimuliert (412).

Hinsichtlich der methodischen Einzelheiten der Ps-Bestimmung in biologischen Stoffen sei neben den bereits erwähnten Arbeiten auf die entsprechenden Abschnitte der Handbücher und auf die einschlägigen Mitteilungen verwiesen (2, 102, 128, 246, 324, 376, 415, 431).

Der Ps-Nachweis in Lösungen, pharmazeutischen Spezialitäten usw. bzw. die quantitative Bestimmung erfolgt mittels chemischer Methoden (67, 111, 189, 279, 306, 448, 664).⁴

3. Pantothersäure-Analoga und -Antivitamine

Außer den erwähnten drei Formen der Ps — nämlich Ps, Kalziumpantothenat und Pantenol — wird der Äthyl-, Methyl- und — neuestens — der Menthyl-Ester der Ps in der Vitaminologie als Ps-Analoga angesehen (158). Diese Verbindungen lassen sich ziemlich schwer herstellen, und ihre Vitaminwirkung entspricht nur einem Bruchteil des Ps-Effektes, weshalb sie klinisch nicht verwendet wurden.

Den Begriff „Ps-Analog“ vermag man — wie den Begriff „Vitamin-Analog“ im allgemeinen — nur ziemlich schwer zu umreißen. Heute betrachten wir gewöhnlich diejenigen Verbindungen als Vitamin-Analoga, die unabhängig von ihrer chemischen Struktur imstande sind, den Bedarf an dem fraglichen Vitamin herabzusetzen oder seine Mangelsymptome zu beheben. Von einer allgemein verstandenen Vitaminanalog-Wirkung können wir schon deshalb nicht sprechen, weil die angeführten beiden Kriterien nur selten sowohl an Makro- wie Mikroorganismen zur Geltung kommen. Auf Grund der beiden obigen Kriterien sind in erster Linie Biotin (101, 153, 399), die Folsäure (399) und Vitamin C (342, 601, 603, 660)⁵ als Ps-Analoga zu betrachten, die Analogwirkung von Vitamin C kann mit Sulfathiazol aufgehoben werden (33). Unter den Aminosäuren wird dem Methionin Ps-Analoga Wirkung zugeschrieben (132).

Einen der allgemeinen Vitamin B-Wirkung analogen Effekt hat man unlängst auch Sorbit zugeschrieben (110, 255), was sich aber am Menschen in bezug auf die Ps nicht als zutreffend erwies (267).

Die peroral angewendeten Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum besitzen bei gewissen Tierarten (Ratte, Schwein) einen sich auch auf die Ps erstreckenden sog. „vitamin sparing“-Effekt (37, 168, 293, 399, 430, 510, 636). Diese Wirkung tritt insbesondere dann ausgeprägt zutage, wenn die Kost der Tiere im Verlauf der antibiotischen Behandlung wenig Ps enthält; in diesem Fall steigern die Antibiotika (z. B. Chlortetracyclin) gleichsam die Wirkung der zur Verfügung stehenden Ps-Menge oder — wie gleichfalls angenommen wird — die Ps-Synthese einzelner Darmbakterien. Totaler Ps-Mangel läßt sich ausschließlich mit Antibiotika im allgemeinen nicht kompensieren (399). Bemerkenswert sei, daß bei diesen Versuchsreihen — wie wegen der schwierigen Blutspiegel-

⁴ Über die Pantothersäurebestimmungsmethoden s. neulich auch bei *Bukowska, H. u. Mitarb.* (Acta Polon. Pharm. 1964. 21. 169.) und *Klotz, L. u. Poethke, W.* (Pharm. Zentralh. 1964. 103. 1.), sowie bei *Panier, R. G. u. Mitarb.* (J. Pharm. Sci. 1964. 53. 108.) (chemische Methoden); bzw. bei *Myszkowszka, K. u. Mitarb.* (Acta Polon. Pharm. 1964. 21. 79; mikrobiologische Methode).

⁵ Nach *Pudelskewicz, C. und Roderach, C.* (J. Nutr. 1963. 81. 415.) ist die Pantothersäure-sparende Fähigkeit des Vitamin C sehr beschränkt.

bestimmung in so vielen anderen Fällen — auf die Vitaminversorgung der behandelten Tiere und auf deren Veränderungen ausschließlich aus der Ps-Ausscheidung im Harn geschlossen werden konnte. Diese aber birgt mehr Fehlerquellen in sich als die Blutspiegelbestimmung.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die *Ps-Antagonisten* oder *Ps-Antivitamine* gegeben werden (12, 57, 70, 141, 170, 482, 550, 555, 564, 656).

Durch eine geringfügige Modifikation nimmt das Ps-Molekül Antivitamincharakter an. Die bekanntesten Ps-Antivitamine sind die ω -Methylpantotheinsäure und Pantoyltaurin. Sowohl beim Menschen wie im Tierversuch wird am häufigsten ω -Methylpantotheinsäure zur Herbeiführung von experimentellen Mangelzuständen angewendet; ihre antagonistische Wirkung soll vor allem auf einer Hemmung der Coenzym-A- und Steroidsynthese beruhen (205). Ps-antagonistische Wirkung zeigen weiterhin die aromatischen Oxyssäuren, und unter diesen, wie IVANOVICS nachgewiesen hat, auch die Salizylsäure (285).

Einige Pharmaka, so in erster Linie die Sulfonamide (392, 399, 561) und Propylthiouracil (392), sind als partielle Ps-Antagonisten zu betrachten. Beachtenswert erscheint fernerhin, daß die Sulfonamide die Regression des Ps-Mangelzustandes verzögern (33). Die Antivitaminwirkung der Sulfonamide erstreckt sich übrigens auch auf mehrere andere Verbindungen des B-Komplexes, z. B. auf die Folsäure und auf Biotin (399). Aus dem Umstand, daß ein experimenteller Ps-Mangelzustand auch mit Sulfaguanidin hervorgerufen werden kann (399) und der Ps-Gehalt im Stuhl der Versuchstiere während und nach Sulfonamidverabreichung abnimmt, darf geschlossen werden, daß die Antivitaminwirkung auf einer Hemmung der Biosynthese beruht.

4. Eigene Untersuchungen

An der Kinderklinik in Szeged versuchten wir den Ps-Nachweis in biologischen Stoffen zuerst nach dem von tschechoslowakischen Forschern empfohlenen papierchromatographischen Verfahren (537). Da diese Methode schon nach der Originalbeschreibung zur Blutspiegelbestimmung nicht empfindlich genug zu sein schien, versuchten wir ihre Anwendung zur Bestimmung im Harn. Hierbei stellten wir fest, daß das Verfahren selbst zur orientierenden quantitativen Bestimmung nicht ausreicht: in dem nach Ps-Belastung 4 Stunden hindurch gesammelten Harn gelang es lediglich in 1 von 8 Fällen, obwohl die Belastung mit einer hohen Ps-Dosis an gesunden Kindern vorgenommen worden war, Ps im Harn nachzuweisen. Sicherlich infolge ähnlicher Erfahrungen anderer Autoren hat die Methode auch keine Verbreitung gefunden.

Anschließend prüften wir die mikrobiologische Ps-Bestimmung, und zwar auf Empfehlung und mit Hilfe eines italienischen Autors, unter Verwendung eines speziellen Coli-tammes (83). Dieses Verfahren erwies sich ebenfalls als ungenau.

Im Mikrobiologischen Institut der Medizinischen Universität in Turku (Finnland) hat schließlich MARKANEN seine später zu beschreibenden Blutspiegelbestimmungen mit Hilfe von *Lactobacillus arabinosus* durchgeführt (544); zur enzymatischen Spaltung benutzte er nach der Vorschrift von NIELANDS und STRONG (425) Leberenzym (434) bzw. Darmphosphatase (Armour Pharmaceutical Comp., Eastbourne).

III.

1. Vorkommen in der Natur

Bei der Ps handelt es sich, wie wir bereits erwähnten, was sein Vorkommen in der Natur anbelangt, um ein Vitamin mit ubiquitärem Charakter. Von den Einzellern bis zu den Wirbeltieren bzw. bis zum Menschen wird die Ps von jedem Organismus benötigt. Zwischen den einzelnen Organismen besteht lediglich insofern ein Unterschied, als die Mehrzahl fertige Ps beansprucht, einige aber (z. B. einzelne Bakterien) die Ps aus ihren Gestaltungselementen synthetisieren. Nach einer neueren Beobachtung braucht die Säuger-Gewebskultur ebenfalls Ps zum Wachstum (514).

Am meisten Ps weisen die Bakterien und Pilze auf; die Pflanzen und die Gewebe bzw. Zellen der Wirbeltiere enthalten weniger Ps. Schon hier sei bemerkt, daß der Ps-Bedarf der Organismen ausschlaggebend vom Ps-Gehalt ihrer Zellen beeinflusst wird: mit hohem Ps-Gehalt geht ein verhältnismäßig hoher, mit niedriger Ps-Konzentration dagegen ein niedriger Ps-Bedarf einher.

Beachtenswert viel Ps enthalten die embryonalen Zellen (Eigelb!); dies hängt ebenso wie der beträchtliche Ps-Gehalt des als Nahrung der Bienenkönigin dienenden Bienenbreis (481) mit dem höheren Ps-Bedarf im embryonalen Leben zusammen.

Etwa 4/5 der Ps in den Zellen sind an Eiweiß gebunden, während 1/5 in freier Form anzutreffen ist. Intrazellulär befindet sie sich hauptsächlich in den Mitochondrien, der Zellkern enthält eine geringere Ps-Menge, das Zytoplasma praktisch überhaupt keine Ps.

In gebundener Form kommt die Ps zumeist in Ester-, Peptid- oder Nukleotidbindung vor. Diese in gebundener Form anwesende Ps nimmt meistens als Kof ferment an den Stoffwechselprozessen der Zellen teil. Wir kennen vier gebundene Ps-Formen: 1. Coenzym-A (im weiteren CoA), 2. Pantethin oder Pantethin oder *Lactobacillus bulbaricus*-Faktor (LBF), 3. „Pantothenic acid conjugate“ (= PAC), ein Glutaminsäure und Phosphorsäure enthaltendes, eng an Eiweiß gebundenes Ps-Derivat sowie, 4. Pentothenyl-phosphat (das mikrobiologisch wirkungslos ist und bei Tieren vitaminartig wirkt). Unter diesen vier gebundenen Formen kommt nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse im menschlichen Organismus dem CoA zweifellos die größte Bedeutung zu; die humanphysiologische Rolle der anderen drei Derivate ist bisher noch nicht geklärt. CoA wird im VI. Kapitel eingehend besprochen.

2. Endogene und exogene Pantothensäurequellen

Den Ps-Bedarf decken die verschiedenen Lebewesen teils mittels Biosynthese (endogene Vitaminquelle), teils durch die Nahrungsaufnahme (exogene Quelle), teils endogen und exogen. Die Biosynthese geschieht überwiegend in freier Form; die Nahrungsmittel liefern zumeist an Eiweiß gebundene Ps.

Bei der Biosynthese der Vitamine durch die Darmbakterienflora handelt es sich um eine seit langem untersuchte und auch vom Gesichtspunkt der Praxis wichtige Frage (1,

110, 232, 233, 235, 343, 382, 389, 399, 561, 562, 564).⁶ Die Biosynthese geht hauptsächlich in der Dickdarmflora vor sich, und die Vitaminsynthese erstreckt sich auf den ganzen Vitamin B-Komplex sowie auf Vitamin K. Die Mikroorganismen, welche die Vitaminsynthese bewerkstelligen, bilden die aus ihrer biologischen Umgebung aufgenommenen Vitamin-Präkursoren mit ihrem eigenartigen Fermentsystem zu Vitamin um und decken auf diese Weise nicht nur den eigenen Vitaminbedarf, sondern überlassen einen Teil des Überschusses durch Symbiose auch dem Wirtsorganismus. Die quantitative Beurteilung der biosynthetischen Verhältnisse ist somit deshalb schwierig, weil ein Teil des gebildeten Vitamins in loco zur Verwertung kommt. Von pflanzlichen Nährstoffen, Milchzucker, Stärke, Dextrin und Zellulose wird die Biosynthese stimuliert (382, 661), von eiweiß- und fettreicher Nahrung dagegen gehemmt. Den Prozeß beeinflußt auch die im Darm herrschende Reaktion: die saure Reaktion ist günstiger als die alkalische (382). Das wechselseitige Verhältnis der Vitamine wirkt sich ebenfalls auf die Biosynthese und die Verwertung der Vitamine aus. So ist z. B. die Anwesenheit von Folsäure und Biotin zur Ps-Synthese, zugleich aber Ps zur Riboflavin-Synthese erforderlich. Endlich stellen der intakte oder geschädigte Zustand der Resorptionsfläche und das Alter des Wirtsorganismus weitere Faktoren dar, welche die Vitaminsynthese der Darmflora determinieren. Das Alter ist vom Gesichtspunkt der Keimzahl und der dominanten Darmbakterienart wichtig.

Den physiologischen Wert der biosynthetisch erzeugten Vitamine bestimmen, vom Wirtsorganismus aus betrachtet, letzten Endes die Resorption der erzeugten Vitamine und der endogene Vitaminstoffwechsel (mit anderen Worten die Vitaminverwertung) gemeinsam.

Endlich ist auch die Beobachtung wichtig, daß die Biosynthese bei einigen Tierarten nicht kontinuierlich, sondern — dem Bedarf entsprechend (?) — periodisch vor sich geht (314).

Es wird allgemein die Ansicht vertreten, daß die Vitaminsynthese der Darmflora, obwohl sie zweifellos einen sehr bedeutenden biologischen Faktor darstellt, außerstande ist, allein den Vitaminbedarf des Menschen zu decken (233); eine Ausnahme hiervon bilden nur die Folsäure und Biotin (382).

Seit 1946 wissen wir, daß die Darmflora u. a. auch Ps synthetisiert: in Bilanzversuchen bestätigten DENKO und Mitarbeiter, daß der Mensch und einige Tierarten unter bestimmten Verhältnissen mehr als die zugeführte Ps ausscheiden. Der Überschuß stammt aus der Biosynthese (1, 122, 382, 661).

Die Biosynthese der Ps hängt fernerhin von der Zusammensetzung der Nahrung, von den quantitativen und qualitativen Veränderungen der Bakterienflora, vom wechselseitigen Verhältnis der im Darm aktuell anwesenden Vitamine (Biotin, Folsäure, Riboflavin), vom intakten oder geschädigten Zustand und den Säureverhältnissen der Resorptionsfläche sowie vom Alter ab (382, 399, 521, 561, 661).

Zu den Ps erzeugenden wesentlichsten Darmbakterien zählen *Coli*, *Bifidus*, *Proteus vulgaris*, *Aerobacter aerogenes* und *Pseudomonas fluorescens* (234, 291, 460, 512, 564). Auch im Falle der Ps ist zu beachten, daß im Darm die Ps biosynthetisierenden Bakterien anwesend sind, die einen Teil des erzeugten Vitamins lokal verwerten.

Lange Jahre hindurch wurde allgemein angenommen, daß der in der Darmflora von gestillten Säuglingen dominante *B. bifidus* (345, 390, 581) keine Ps synthetisiert (485). Noch 1960 glaubte man, der *B. bifidus* synthetisiere nur Aneunin, Folsäure, Vitamin B₆ und Nikotinsäure (460), und erst 1961 wurde die Ps-Synthese nachgewiesen (348). Hierbei stellte sich heraus, daß *Bifidus* neben Ps noch Riboflavin und Vitamin B₁₂ synthetisiert (348). Infolgedessen ist die *Bifidus*-Flora als endogene Vitaminquelle für die ausschließlich mit Muttermilch ernährten Säuglinge von ebensolcher Bedeutung wie die *Coli*-Flora für die gemischt oder künstlich ernährten.

⁶ Über die Biosynthese der wasserlöslichen Vitamine s. auch bei *Brown, G. M.* u. Mitarb. (Ann. Rev. Biochem. 1963. 32. 419.), über die Pantothersäure-Biosynthese bei *Rerat, A.* (Ann. Nutrit. et d'Aliment. 1964. 18. C 187.)

Die chemischen Phasen der Ps-Biosynthese kennen wir auf Grund von Versuchen in vitro heute bereits ziemlich genau, so daß hier lediglich auf die einschlägigen mikrobiologischen Mitteilungen verwiesen sei (74, 367, 670).

Die als exogene Ps-Quellen dienenden Lebensmittel enthalten die Ps in gebundener oder freier Form. In den meisten Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs und mit fester Konsistenz ist die Ps an Eiweiß gebunden (268). Im Hinblick auf die Verschiedenheit der Ps-Bestimmungsmethoden (biologische, mikrobiologische Methoden, väßrige Extrakte, verschiedenartige enzymatische Spaltungsverfahren usw.) zeigen die Angaben über den Ps-Gehalt der Lebensmittel ziemlich große Unterschiede (6, 55, 182, 211, 244, 257, 282, 302, 521, 551, 597).⁷ Es beruht hauptsächlich auf der Vervollkommnung der Spaltungsverfahren wie überhaupt der mikrobiologischen Methodik, daß der Ps-Gehalt zahlreicher Nährstoffe heute als höher bezeichnet wird als früher. Ein Vergleich von acht auf Bestimmungen in den Jahren 1946–1961 fußenden Nährstofftabellen (6, 55, 211, 244, 257, 521, 551, 597) ergibt, daß in den letzten fünfzehn Jahren von 14 in der täglichen Säuglings- und Kinderernährung eine wesentliche Rolle spielenden Lebensmitteln (darunter Eigelb, Fleischsorten, Gemüse, Grünzeug und Brot) festgestellt wurde, sie enthielten 10–20 % mehr Ps, als zuvor angenommen wurde. Bezeichnenderweise haben jedoch HARDINGE und CROOKS den Ps-Gehalt der Nährstoffe in ihrer sehr übersichtlichen, modernen Nährstofftabelle unter dem Titel „Lesser known Vitamins in Foods“ aufgenommen (244).

Soweit den erwähnten Tabellen entnommen werden kann, sind das Eigelb, die Leber und — obschon es sich bei ihr nicht um einen im engeren Sinn verstandenen Nährstoff handelt — die Hefe die an Ps reichsten Nahrungsmittel. Sie enthalten 5–20 mg Ps je 100 g. Mittelmäßigen Ps-Gehalt (1–5 mg/100 g) weisen die Mehl- und Grießsorten, Reis, einzelne Innereien (Herz, Niere), Hülsenfrüchte, Pilze und Erdnüsse auf. Weniger als 1 mg Ps je 100 g enthalten Milch, Käse, Gemüse, Gartengewächse, Obstsorten und Fleischsorten (Geflügel, Rind, Kalb, Schwein, Fische). Fette enthalten keine Ps.

Für die Säuglings- und Kinderheilkunde ist der Ps-Gehalt der Milch und Milchpulver besonders wichtig.

Auf Grund von neun Literaturangaben (6, 94, 105, 118, 297, 313, 453, 610, 645) haben wir Berechnungen durchgeführt und festgestellt, daß die Muttermilch durchschnittlich $0,25 \pm 0,01$ mg Ps je 100 ml enthält. Der niedrigste in der Literatur angetroffene Wert waren 0,14 (118), der höchste Wert 0,35 mg (453). In der ersten Woche der Laktation ist der Ps-Gehalt der Muttermilch verhältnismäßig niedrig, um den 10. Tag hoch (313), und in der 2. – 3. Woche tritt der durch die oben erwähnte Berechnung gewonnene permanente mittlere Spiegel auf (105, 610). Zwischen dem 2. und 6. Monat der Laktation, d. h. im zweiten Trimenon, ist eine geringe Senkung im Ps-Gehalt der Muttermilch zu beobachten (94, 453), die möglicherweise saisonal bedingt ist (87, 118). Die Ernährung und soziale Lage der Stillenden (87, 123) wirken sich ebenfalls auf den Ps-Gehalt der Milch aus. KARLIN (297) fand, in der 7. Woche der Laktation erhöhe sich der Ps-Gehalt der Muttermilch am stärksten. DAWIDOW und KRUGLOWA (118) messen eher dem saisonalen Charakter Bedeutung bei und betonen, die Muttermilch enthalte im Sommer weniger Ps als im Winter.

In pädiatrischer Beziehung ist auch die Kenntnis des Ps-Gehaltes im Kolostrum wichtig. Aus den zuvor erwähnten neun Nährstofftabellen haben wir — gleichfalls mittels mathematischer Berechnung — den Ps-Gehalt im Kolostrum bestimmt und ermittelt, daß dieser $0,17 \pm 0,11$ mg (!) je 100 ml ausmacht. Das Kolostrum enthält demnach wesentlich weniger Ps als die reife Muttermilch, und in dieser Periode zeigt der Ps-Gehalt die größten Schwankungen. Diese Tatsache läßt sich vielleicht darauf zurückführen, daß einige Nährstofftabellen das Kolostrum nicht von der späteren sog. „Übergangsmilch“ unterscheiden. Der niedrige Ps-Gehalt im Kolostrum stellt nicht

⁷ Nahrungsmittel-Tabelle mit spezieller Rücksicht auf den Pantothen säuregehalt s. bei Ishiguro, K. (Tohoku J. exp. Med. 1963. 78. 375.)

nur eine Eigentümlichkeit der Muttermilch dar, sondern ist auch in der Tierwelt wahrnehmbar (103, 313).

Nach den auf Grund von zwölf Nährstofftabellen durchgeführten Berechnungen (6, 55, 87, 118, 211, 244, 313, 521, 551, 597, 610, 645) enthält die Kuhmilch $0,39 \pm 0,01$ mg Ps je 100 g. Der Ps-Gehalt in der Büffel-, Stuten-, Schafs- und Ziegenmilch stimmt im großen und ganzen mit dem der Kuhmilch überein (6, 313). Der Ps-Gehalt der Kuh- und Büffelmilch hängt nachgewiesenermaßen von der Futterzusammensetzung ab (87, 103).

So erfreulich und nützlich die zur exakten Bestimmung des Ps-Gehaltes der Mutter- und Kuhmilch durchgeführten zahlreichen Untersuchungen waren, so bedauerlich ist es, daß der Ps-Gehalt der in Europa viel benutzten Milchpulver, Nahrungsmittel und Heilnahrungsmittel von den Fabriken nur vereinzelt angegeben wird. Ebenso wenig gibt es Angaben darüber, mit welchem Ps-Verlust die Pulverisierung und Konservierung der Milch einhergeht. Nach neueren Mitteilungen (272) enthält das in der DDR unter dem Namen KI-NA herausgebrachte Milchpulverpräparat (Diäta-Werk Hook K. G., Halle) im gebrauchsfertigen Zustand 0,24 mg Ps je 100 ml, d. h. eine ähnliche Menge wie die Muttermilch, dagegen die viel propagierte westdeutsche Humana-Milch nur ein Drittel dieser Menge. Auch in Ungarn wäre es endlich an der Zeit, den Ps-Gehalt der Nahrungsmittel und Heilnahrungsmittel zu bestimmen und nötigenfalls den Ps-Gehalt anzureichern.

Schließlich noch einige Worte über die Wirkung der küchentechnischen Verfahren auf den Ps-Gehalt der Nahrungsmittel, hauptsächlich der für die Säuglings- und Kinderernährung so wichtigen Milch. In dieser Frage gehen die Meinungen ziemlich auseinander.

Durch das Kochen wird der Ps-Gehalt der Milch schätzungsweise um etwa 20–25% herabgesetzt. Mit ungefähr demselben Verlust dürfte die Verarbeitung der Lebensmittel in der Küche bzw. in der Lebensmittelindustrie einhergehen (55, 256). Wie bereits erwähnt wurde, erleidet der Ps-Gehalt in den Lebensmitteln — ebenso wie in den Vitaminpräparaten — durch einfaches Stehen bzw. durch Aufbewahrung kaum eine Veränderung. Die idealste Lagerungsmethode ist auch vom Gesichtspunkt der Ps die Tiefkühlung (78)⁸

Neuerdings wird auch der Wärmewirkung, dem gewöhnlichen Kochen, eine geringere destruirende Wirkung zugeschrieben (52). Im Hinblick auf den Vitaminaustritt in das Kochwasser empfiehlt es sich jedenfalls, die Verwertung des Kochwassers — auch im Interesse der Ps-Bewahrung — zu propagieren.

⁸ Diese Beobachtung wurde seitdem auch von *Kallistratus, G.* und *Von Sengbusch, R.* bestätigt (Nutr. et Dieta 1964. 6. 193.).

IV.

1. Pantothensäurebedarf und -versorgung

Die vom Gesichtspunkt der Praxis wichtigsten Fragen der Vitaminologie gruppieren sich heute um den Bedarf. So verhält es sich auch im Falle der Ps.

Den Ausdruck „Vitamin“ hat FUNK zuerst vor 50 Jahren benutzt, aber der Vitaminbegriff hat sich im Laufe der Jahrzehnte vielfach geändert. Ohne die Auffassungen der einzelnen Epochen über die Vitamine in chronologischer Reihenfolge anführen zu wollen, beschränken wir uns hier lediglich auf die Darstellung des gegenwärtigen Standpunktes. Hiernach handelt es sich bei den Vitaminen um organische Verbindungen, die nicht zu den Gruppen der Kohlenhydrate, Aminosäuren und essentiellen Fettsäuren zählen, deren Zufuhr mit der Nahrung — sei es auch in außerordentlich geringen Mengen — zumindest für Vertebraten unentbehrlich ist (555). Diese Definition weist zugleich, gestützt auf eine moderne, dynamische Auffassung, auf den „Bedarf“ hin.

Den Ps-Bedarf beeinflussen — ebenso wie den aller anderen Vitamine — zahlreiche, zum Teil sehr schwer untersuchbare Faktoren.

Vor allem muß betont werden, daß im Grunde nur der Ps-Bedarf eines solchen Organismus exakt bestimmt werden kann, der seinen Bedarf ausschließlich aus exogenen Quellen deckt. Den Ps-Bedarf eines Organismus, der die Ps aus exogenen und endogenen Quellen gewinnt, so auch den des Menschen, vermag man nur annähernd zu beurteilen, weil die aus der Synthese der Darmbakterien stammende Ps-Menge unbekannt ist.

Wir kennen mehrere Methoden zur Schätzung des Ps-Bedarfs.

Den Ps-Bedarf des Menschen und auch den der Versuchstiere setzt man in den meisten Fällen zur Kalorienzufuhr ins Verhältnis (34, 237, 316). Im allgemeinen wird, in Analogie zur Muttermilch, die Menge von 4–5 mg/1000 Kal als optimal angesehen. Auf dieser Grundlage ist der Ps-Tagesbedarf eines gesunden Erwachsenen mit 10–15 mg anzunehmen (6, 55, 79, 210, 337, 414, 521, 647).⁹

Andere Autoren geben den Bedarf innerhalb weiterer Grenzen mit 10–50 mg an (72, 211, 257, 539).

Möglicherweise berücksichtigen jene, die den Bedarf höher ansetzen — obschon diesbezügliche Hinweise fehlen —, die mit vermehrtem Bedarf verbundenen physiologischen Zustände, wie die Gravidität, Laktation, anstrengende Körperarbeit, den Sport und die Periode gesteigerten Körperaufbaus, das Säuglings- und Kindesalter, obwohl keine nachweislich enge Beziehung zwischen dem Eiweiß- und Ps-Bedarf besteht (604). (Hier sei nur kurz erwähnt, daß einige den Ps-Bedarf auch mit artbedingten und klimatischen Faktoren in Zusammenhang bringen; dieser dürfte aber letzten Endes auf Ernährungsgewohnheiten beruhen.)¹⁰

Andere Autoren setzen den Ps-Bedarf zum Aneurinbedarf ins Verhältnis. Es wird nämlich angenommen, daß der Ps-Bedarf im allgemeinen das Zehnfache des Aneurinbedarfs ausmacht (233, 462). Beim Menschen stimmt der auf diese Weise errechnete

⁹ S. auch bei Goldsmith, G. S. (Med. Clin. N. Amer. 1964. 48. 1113.)

¹⁰ Unterstützt diese Ansicht, dass der Pantothensäure-Bedarf bleibt bei niedriger Aussentemperatur unverändert (Vaughan, D. A. u. Vaughan, N.: J. Nutr. 1960. 70. 77.).

Bedarf in der Größenordnung mit dem überein, der unter Berücksichtigung der Kalorienzufuhr bestimmt wurde.

Man hat auch versucht, den Vitaminbedarf im Verhältnis zum Körpergewicht zu errechnen, doch hält man dieses Verfahren im allgemeinen bei keinem einzigen Vitamin für eine geeignete Berechnungsgrundlage (369). Der von einem einzigen Autor angegebene, auf dem Körpergewicht fußende Ps-Bedarf soll 0,1 mg/kg ausmachen (329).

Einige physiologische Faktoren, die den Ps-Bedarf beeinflussen, erwähnten wir bereits. Naturgemäß wirken sich gewisse aphysiologische Zustände noch stärker auf den Ps-Bedarf aus. So steigt der Ps-Bedarf — ebenso wie der an anderen Vitaminen — bei Erkrankungen (7), insbesondere bei Operationen (393) sowie im Falle von Verbrennungen und Frakturen (394).

Befassen wir uns nunmehr mit der Frage, inwieweit die verschiedenen Ernährungsformen den geschätzten Ps-Bedarf decken.

Die im gemäßigten Klima aufgenommene Mischkost enthält nach den verhältnismäßig wenigen Untersuchungsbefunden täglich etwa 4–16 mg Ps (52, 92, 96, 175, 521, 599). CHUNG und Mitarbeiter stellten in den Vereinigten Staaten fest, drei verschiedene Kostformen (zu 30 cent — poor —, zu $\frac{1}{2}$ Dollar — low cost —, zu $2\frac{1}{2}$ Dollar — high cost) enthielten in dieser Reihenfolge 6, 14 bzw. 16 mg Ps (96). Aus ihren Untersuchungsergebnissen schließen sie, daß selbst die verhältnismäßig eintönige und solide Kost im großen und ganzen eine entsprechende Ps-Menge enthalte. Zu ähnlichen Feststellungen gelangten sie übrigens auch in bezug auf den Folsäure-, Vitamin B₆- und Vitamin B₁₂-Gehalt der erwähnten Kostformen. Laut CHELDELIN (92) und FOX (175) enthalte die Durchschnittskost der amerikanischen Familien täglich 4–8 mg Ps, nach SCHMIDT (521) die der dänischen Arbeiterfamilien 8–11,5 mg.

Die genannten Angaben beziehen sich auf die Mischkost von gesunden Erwachsenen. Über die Ps-Versorgung von Kranken gibt es nur mangelhafte und sehr wenige exakte Beobachtungen. Lediglich SCHMIDT (521) erwarte, die Diät der Krankenhauspatienten enthalte Ps in suboptimaler Menge, obschon — wie er hinzufügt — diese Menge von dem 4 mg/1000 Kal entsprechenden Verhältnis nicht wesentlich abweicht. Nach der vermutlich auf einer genaueren Methode beruhenden Bestimmung von SIERING enthält jedoch die heute allgemein angewendete Ulkus-, Gallen- und Leberkrankendiät sowie die Diät der Herzkranken täglich nur 2,3–2,6 mg Ps (539). Berücksichtigen wir die große Zahl der Betroffenen, so handelt es sich hier um eine sehr beachtenswerte Feststellung.

Bei der Ermittlung des Ps-Bedarfs im Säuglings- und Kindesalter müssen wir mehrere spezielle Faktoren in Betracht ziehen, von denen wir die wichtigsten hier anführen:

a) Vor allem wird angenommen, daß der in Entwicklung begriffene Organismus einen verhältnismäßig hohen Ps-Bedarf hat, der quantitativ entweder mit dem der Erwachsenen übereinstimmt oder von diesem kaum abweicht (564). Der verhältnismäßig hohe Ps-Bedarf des sich entwickelnden Organismus kann auch an Versuchstieren wahrgenommen werden: junge Ratten und Mäuse benötigen vielfach mehr Ps als die ausgewachsenen Tiere (329). STEPP betont im Zusammenhang mit der Besprechung des Ps-Bedarfs der einzelnen Tierarten ebenfalls den höheren Ps-Bedarf der saugenden Tiere (564).

b) Tierexperimentelle Untersuchungen bezeugen gleichfalls, daß sich die Bakterienflora, in der die Biosynthese stattfindet, in den ersten Lebenswochen noch nicht voll entwickelt (313), so daß es besonders wichtig ist, den Bedarf der jungen Tiere durch Futterzufuhr zu decken. Wahrscheinlich besitzen auch die Säuglinge — und insbesondere die Frühgeborenen — in den ersten Lebenstagen noch keine biologisch vollwertige und auch quantitativ adäquate Darmflora (345), so daß also der mit der Nahrung zugeführten Ps auch bei ihnen ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

c) Zur annähernden quantitativen Bestimmung des Ps-Bedarfs im Säuglings- und Kindesalter bildet die Kalorienzufuhr am ehesten eine reale Grundlage.

Unter Berücksichtigung all dieser Erwägungen wird der Ps-Bedarf von Kindern teils mit 5–15 mg (137, 528), teils mit 10–50 mg angegeben (72, 564).

Nach einzelnen Beobachtungen enthält die im gemäßigten Klima optimal zusammengestellte Kinderdiät täglich 4–7 mg Ps (104, 369, 445). Bemerkte sei jedoch, daß sich die Literaturangaben ausschließlich auf Kinder im Alter von 5–9 Jahren beziehen.

2. Eigene Untersuchungen

Angaben über den Ps-Bedarf und die Ps-Versorgung von Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen stehen nicht zur Verfügung, obgleich die säuglingsdiätetische Bedeutung der Frage immer offenkundiger wird (137, 585). Über den Ps-Bedarf im Säuglingsalter wissen wir nichts (72, 215), ebensowenig wie über die mit der üblichen Säuglingsdiät zugeführte Ps-Menge.

Aus diesem Grundlage haben wir zu Orientierungszwecken und um exakte Untersuchungen anzuregen, die einer endgültigen Klärung der Frage dienen sollen, versucht, den Bedarf im Säuglingsalter und die mit der üblichen Säuglingsnahrung zugeführte Ps-Menge auf theoretischer Grundlage zu bestimmen (586).

Die Berechnungen gründeten sich auf das Körpergewicht, die Kalorienzufuhr und den Aneurinbedarf.

Bei der Bedarfsbestimmung gingen wir folgendermaßen vor: Auf Grund des durchschnittlichen Körpergewichtes wurde die Kalorienzufuhr bei 5 Altersgruppen gesunder Säuglinge bestimmt (1. Frühgeborene, 2. Neugeborene, 3. 3–4 Monate alte, 4. 6 Monate alte, 5. 10 Monate alte Säuglinge). Sodann stellten wir mit Hilfe der im vorigen Kapitel erwähnten vitaminologischen Tabellen die mit der üblichen Nahrung zugeführte Ps-Menge (mg/die) fest, und schließlich ermittelten wir unter Berücksichtigung der Angaben von Török (611) den Aneurinbedarf der Altersgruppen (Früh- und Neugeborene 0,2 mg, 3–4 Monate alte 0,3 mg, 6–10 Monate alte 0,4 mg täglich).

Bei den Berechnungen betrachteten wir die in Tabelle I angegebenen Normalwerte als richtunggebend.

Tabelle I

Kalorien: Frühgeborene 120 Kal/Kg/die
Andere Altersgruppen 100 Kal/Kg/die.

Körpergewicht: Frühgeborene 2500 g
Neugeborene 3200 g
3 Monate alt 5000 g
6 Monate alt 6400 g
10 Monate alt 9000 g

Zusammensetzung der Nahrung:

1. Frühgeborene: Muttermilch
2. Neugeborene: a) Muttermilch
b) Muttermilch + mit 2/3.

5%igem Reisschleim verdünnte und mit 5% Zucker gesüßte Kuhmilch (je zur Hälfte).

- c) Muttermilch + Lactorizan (je zur Hälfte)
- d) 2/3-Milch
- e) Lactorizan

3. 3–4 Monate alte Säuglinge: wie bei 2. a–e) + Obst.

(a–e) + Obst.

4. 6 Monate alte Säuglinge:

a) Muttermilch, Gemüse, Obst.

b) 2/3-Milch mit 5%iger Mehlsuppe verdünnt, in 2/3-Milch gekochte 5–7% Grieß mit 5% Zucker gesüßt, Gemüse, Eigelb, Obst.

5. 10 Monate alte Säuglinge: wie 4/b, aber 3/4 statt 2/3 Milchverdünnung und mit Fleisch bzw. Leber ergänzt.

Die Formeln suchten, obschon ihre Zusammenstellung eine gewisse Gebundenheit und Vereinfachung erforderte, den Richtlinien der allgemein verwendeten und als optimal betrachteten Säuglingsdiät nahezukommen.

Bei der quantitativen Feststellung des Ps-Bedarfs im Säuglingsalter versuchten wir — ebenso wie zuvor — den grundlegenden Gesichtspunkt zur Geltung zu bringen, daß der Ps-Bedarf auch in diesem Alter 5 mg/1000 Kal entspricht und das Zehnfache des aktuellen Aneurinbedarfes ausmacht (233, 461, 462). Tabelle II veranschaulicht die auf diese Weise gewonnenen Zahlen.

Tabelle II

Altersgruppe	Pantothensäurebedarf mg/die		
	Auf Grund der Kalorienzufuhr	Auf Grund der Aneurinzufuhr	Im Durchschnitt
1. Frühgeborene	1,4	2,0	1,7
2. Neugeborene	1,6	2,0	1,8
3. Im 3—4. Monat	2,5	3,0	2,7
4. Im 6. Monat	4,4	3,0	3,7
5. Im 10. Monat	4,5	4,0	4,7

Aus den Berechnungen geht somit hervor, daß der Ps-Tagesbedarf der Säuglinge zwischen 1,7 und 4,7 mg schwankt; mit zunehmendem Alter steigt der Bedarf.

Inwieweit deckt die exogene Zufuhr diesen Bedarf?

Unter Berücksichtigung des Ps-Gehaltes der Diät und der angeführten alimentären Richtlinien haben wir die tägliche Ps-Zufuhr in Tabelle III zusammengestellt und mit dem Bedarf verglichen.

Tabelle III

Altersgruppe	Pantothensäurebedarf mg/die	Pantothensäurezufuhr mg/die	Bedarfsdeckung durch Zufuhr
1. Frühgeborene	1,7	0,8	44%
2. Neugeborene	1,8	1—1,1	58%
3. Im 3—4. Monat	2,7	1,5—1,7	59%
4. Im 6. Monat	3,7	4,8	108%
5. Im 10. Monat	4,7	5,8	123%

Hiernach deckt die übliche Kost der Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglinge bis zum 6. Monat — unabhängig davon, ob sie natürliche, gemischte oder künstliche Nahrung bekommen — den angenommenen Ps-Bedarf lediglich zu 50—60%. Im Hinblick auf ihren niedrigeren Ps-Gehalt bedeutet die Muttermilch in dieser Hinsicht keinen Vorteil gegenüber der Kuhmilch, und die sprungartige Besserung der Ps-Versorgung wird hauptsächlich durch die Einführung der Ernährung mit Eiern und Fleisch hervorgerufen. Die exogene Ps-Zufuhr entspricht demnach erst im zweiten Halbjahr den Erfordernissen.

Diese ungünstige Situation wirft die Möglichkeit des exokarenzbedingten Ps-Mangels bei gesunden Säuglingen auf. Es darf nämlich nicht außer acht gelassen werden, daß sich obige Berechnungen, die Frühgeborenen ausgenommen, auf gesunde, eutrophische, optimal ernährte Säuglinge beziehen. Fernerhin ist zu berücksichtigen, daß unser Zahlenangaben die mit den küchentechnischen Verfahren zusammenhängenden Ps-Verluste nicht in Betracht ziehen, doch die sich die Lage noch ungünstiger gestaltet. Die mit

der Kuhmilchernährung einhergehende alkalische Reaktion ist für die Ps-Resorption ebenfalls ungünstig, und dieser Umstand kann den potentiellen Vorteil, den der höhere Ps-Gehalt der Kuhmilch an und für sich bedeutet, beeinträchtigen. In der Zeitspanne jedoch, in der sich die Darmflora der Neugeborenen und einige Wochen alten Säuglinge entwickelt, bedeutet — wie wir schon sagten — die mit der Nahrung zugeführte Ps die wichtigste Ps-Quelle.

Angesichts der erwähnten ungünstigen Umstände ergibt sich sogar die Möglichkeit, einen kausalen Zusammenhang zwischen der bei Früh- und Neugeborenen sowie bei jungen Säuglingen verhältnismäßig oft beobachteten Darmatonie und der unzureichenden Ps-Versorgung zu suchen (ungenügende Azetylcholin-Synthese?). Bei Frühgeborenen ist dies um so eher anzunehmen, als sie bekanntlich ein mangelhaftes Azetylierungsvermögen besitzen und der Ps-Mangel bei ihnen — wie wir sehen werden — gerade auf der schwächeren Azetylierungsfähigkeit beruht.

Daß bisher Fälle von Ps-Mangelzuständen im Säuglingsalter nicht mitgeteilt worden sind, kann nicht nur darauf zurückzuführen sein, daß keine gezielten Untersuchungen erfolgten, sondern hauptsächlich darauf, daß die Neugeborenen und jungen Säuglinge — wie aus dem hohen Blutspiegel (27, 95, 589) und der vermehrten Ausscheidung (239) im Neugeborenenalter hervorgeht — wahrscheinlich über einen Ps-Speicher verfügen, der sie vor der Entwicklung eines Mangelzustandes bewahrt (275).

V.

1. Resorption, Speicherung und Ausscheidung der Pantothersäure

Schon im ersten Satz des vorangegangenen Kapitels wurde darauf hingewiesen, daß Bedarf und Versorgung die zentralen Probleme der klinischen Vitaminologie, d. h. der Praxis darstellen. Im Sinne dieses Grundgedankens gaben wir bisher einen Überblick über die Ps-Quellen sowie über die speziellen pädiatrischen Beziehungen von Ps-Bedarf und -Versorgung.

In Fortsetzung dieses Gedankenganges müssen wir zu der Feststellung gelangen, daß die Anwesenheit der Ps zur Bedarfsdeckung nicht ausreicht, sondern auch die Bedingungen der Ps-Verwertung gewährleistet sein müssen.

Die Verwertung der Ps im Organismus beruht auf dem ungestörten Kreislauf, dem Gleichgewicht von Resorption, Speicherung und Ausscheidung.

Die mit der Nahrung in den menschlichen Organismus gelangte Ps wird aus dem Darmtrakt resorbiert. Vor der Resorption der in der Nahrung überwiegend im gebundenen Zustand enthaltenen Ps wird diese durch enzymatische Spaltung freigesetzt. Die Resorption der freien Ps beansprucht keinen aktiven biologischen Prozeß. Unlängst hat man die Ps-Resorption am überlebenden Darm untersucht und festgestellt, daß diese tatsächlich durch passive Diffusion vor sich geht (617). Gleichzeitig bestätigten die Versuche, daß der Resorption der CoA-Ps eine enzymatische Spaltung vorangehen muß. Wie weitere tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, ist es für die Resorption der peroral zugeführten Ps indifferent, ob sie mit der Nahrung oder unabhängig von dieser in den Verdauungstrakt gelangt (509).

Wahrscheinlich wird die Ps nicht nur aus dem Dünndarm, sondern auch schon aus dem Magen resorbiert, obschon diese Frage noch nicht endgültig entschieden ist (521). Laut MARKKANEN konnte die subnormale Ps-Ausscheidung bei den an Achlorhydrie leidenden Patienten mittels Salzsäurebehandlung normalisiert werden, was als Zeichen dafür gewertet werden darf, daß sich die Ps-Verwertung gebessert hat (376).

Die aus der Biosynthese stammende Ps wird ebenso resorbiert wie die mit der Nahrung zugeführte. Es gibt allerdings skeptische Meinungen, laut welchen die Resorption der durch Biosynthese erzeugten Ps bzw. deren Verwertung durch den Wirtsorganismus fraglich sei (147, 521); diese Feststellungen sind jedoch weder experimentell noch klinisch unterstützt.

Die Alkoholform der Ps, das Pantenol, wird auch perkutan ziemlich gut resorbiert (569). Wir behandelten einen Säugling wegen Ekzem längere Zeit hindurch und auf einer großen Körperfläche mit einer pantenolhaltigen Salbe, haben aber keine Blutspiegelerhöhung beobachtet.

Wie die später zu besprechenden Belastungsuntersuchungen beweisen, sind die Resorptionsverhältnisse der intramuskulär eingespritzten Ps günstig.

Den Unterschied in der Resorption von Kalziumpantothenat und Pantenol erwähnten wir bereits im II. Kapitel.

Gespeichert wird die resorbierte Ps in den Zellen hauptsächlich in Form von CoA (564). Die im III. Kapitel beschriebenen anderen Eiweißbindungsformen können vom Gesichtspunkt der Speicherung seitens der Makroorganismen und auch des menschlichen Organismus außer acht gelassen werden. Die meiste Ps ist bei Mensch und Tier in der Leber, Niere, im Herzen, Gehirn und in der Haut enthalten (555, 564, 644, 665). Vom pädiatrischen Gesichtspunkt ist beachtenswert, daß sich der Ps-Gehalt im Hirngewebe, den wir aus früheren Untersuchungsbefunden polnischer Forscher (665) kennen, nach Beobachtungen tschechoslowakischer Autoren im Zusammenhang mit der Ontogenese ändert: in den ersten Wochen des embryonalen Lebens ist er niedriger, später höher. Zugleich mit der Verminderung nimmt aber der Ps-Gehalt der Leber zu (668).

Über das Schicksal bzw. die Mobilisierung der im Organismus gespeicherten Ps stehen keine Angaben zur Verfügung. Die in unveränderter Form erfolgende Ausscheidung gestattet den Schluß, daß sich die Ps im Organismus nicht in ihre Bestandteile spaltet (564).

In klinischer Beziehung kommt, was die Speicherung anbelangt, der in den Erythrozyten und im allgemeinen der im Blut befindlichen Ps die größte praktische Bedeutung zu, und zwar schon deshalb, weil unter den Speichern dessen Veränderungen mittels Laborverfahren am besten verfolgt werden können. Die Erythrozyten enthalten die Ps in Form von CoA, im Plasma zirkuliert die Ps an Eiweiß gebunden.

Der *Blut-Ps-Spiegel* reagiert empfindlich auf die Veränderungen in der Ps-Versorgung.

Zur Aufrechterhaltung des normalen Ps-Blutspiegels bedarf es nicht nur entsprechender Ps-Zufuhr und ungestörter Resorption, sondern auch — wie BRAMSTEDT betonte (71) — eines normalen Bluteiweißspiegels und normalen Verhältnisses zwischen den Eiweißfraktionen, durch den der Transport gewährleistet wird.

Plasma und Erythrozyten enthalten ungefähr die gleiche Ps-Menge; das Blut weist kein freies — diffusibles — Ps auf oder wenn doch, nur in ganz unbedeutender Menge (671).

Das Blut von gesunden Erwachsenen enthält durchschnittlich 10–38 µg/100 ml Ps (171, 290, 298, 557)¹¹. Die seit Einführung der vollkommeneren enzymatischen Spaltungsverfahren mitgeteilten Untersuchungsergebnisse ergaben höhere Werte (28, 29, 246, 283, 607).

Die nicht verwertete Ps wird vom Organismus ausgeschieden. Bei der Besprechung der Biosynthese wurde schon darauf hingewiesen, daß die Ausscheidung die Zufuhr meistens übersteigt (1, 661). Daß dies nicht in jedem Fall geschieht, dürfte mit dem aktuellen Ps-Bedarf bzw. mit der aktuellen Ps-Versorgung zu erklären sein; letzten Endes wird das Ausmaß der Retention von diesen beiden Faktoren determiniert.

Die Ps-Ausscheidung im Harn hängt unter normalen Bedingungen in erster Linie vom Ps-Gehalt der Kost und vom Blutspiegel ab (55, 346, 661). Die Frage der Beziehungen zwischen N-Zufuhr und Ps-Ausscheidung ist noch umstritten (104, 555, 604). Der Harn enthält ausschließlich freie Ps; die tageszeitlichen Schwankungen in der Ausscheidung sind gering (212, 445). Ein gesunder Erwachsener scheidet täglich 1,4–7 mg Ps aus (52, 175, 212, 246, 263, 346, 376, 377, 452, 518, 522, 599). Im höheren Alter sinkt nicht nur der Blutspiegel, sondern auch die Ps-Konzentration im Harn (452, 522). Von der Kortikoidbehandlung wird die Ausscheidung nur unbedeutend beeinflusst (75). Chlorotetracyclin (532), Oxytetracyclin und Neomycin (378) üben ebenfalls keinen wesentlichen Einfluß auf die Ps-Ausscheidung im Harn aus.

¹¹ *Ishiguro, K.* (Tohoku J. exp. Med. 1963. 78. 375). betont die altersabhängige Veränderung des Pantothensäure-Butspiegels (mit zunehmendem Alter schwanken allmählich die Werte). Auch *Barton—Wright E. C.* u. *Elliott, W. A.* (Lancet 1963. II. 862.) fanden bei gesunden Erwachsenen höhere Blutwerte (95–100 µg pro 100 ml Vollblut).

Die gesteigerte Ps-Ausscheidung junger Säuglinge wurde bereits erörtert.

Über die Ps-Ausscheidung von Kindern gibt es nur wenige Angaben. Die Ps-Tagesausscheidung gesunder Kinder dürfte im allgemeinen 2–3 mg ausmachen (322, 445, 520, 522). SCHMIDT (520, 522) stellte bei 1–10 Jahre alten gesunden Kindern eine Tagesausscheidung von 1,8–4,5 mg fest. COONS und MOYER (104) konstatierten bei 7–9 Jahre alten gesunden Mädchen Werte von 2,4–5,6 mg/die.

Die pathologischen Veränderungen der Ps-Ausscheidung im Harn sowie die Zusammenhänge zwischen Ausscheidung und Mangelzuständen besprechen wir im VII. Kapitel.

Technisch schwieriger als die Harnuntersuchung gestaltet sich die Bestimmung der Ps-Ausscheidung im Stuhl. Die ausschließlich auf der Untersuchung von Erwachsenen beruhenden Angaben deuten darauf hin, daß mit dem Stuhl ungefähr dieselbe Ps-Menge abgeht wie mit dem Harn (399, 521, 564).

Über die Ps-Konzentration in den anderen Körperflüssigkeiten gibt es nur wenige zuverlässige Angaben. Der Ps-Gehalt in *Liquor* stimmt etwa mit dem im Blut überein (29, 549); *Speichel* (142, 555), *Magensaft* (736) und *Schweiß* (554, 555) enthalten nur unbedeutende Ps-Mengen. Den Ps-Gehalt der *Milch* erwähnten wir bei der Besprechung der exogenen Ps-Quellen.

2. Eigene Untersuchungen

Untersuchungen zur Feststellung des Blutspiegels bei Säuglingen und Kindern haben zuvor nicht stattgefunden (72). Deshalb setzten wir uns 1961 im Rahmen einer Kooperation zwischen finnischen und ungarischen Kinderärzten an der Medizinischen Universität in Turku zum Ziel, die Normalwerte dieser Altersgruppen zu ermitteln (589).

In den Herbstmonaten (Oktober–November) bestimmten wir den Blut-Ps-Spiegel im Venenblut von 22 gesunden Säuglingen und 61 Kindern nach der Methode von SKEGGS und WRIGHT (544). Die Blutentnahme erfolgte (nach 12-stündigem Hungern) morgens bei nüchternem Magen von ein und derselben Person. Die Säuglinge und Kinder erhielten in der Untersuchungsperiode weder Medikamente noch Vitamine, bei ihrer Nahrung handelte es sich um die ihrem Alter, der Jahreszeit und den örtlichen Ernährungsgewohnheiten entsprechende Normaldiät. Sämtliche Säuglinge und Kinder waren eutrophisch. Die Untersuchung des entnommenen Bluts im Laboratorium geschah in der Reihenfolge der Blutentnahmen, möglichst am Tage der Blutentnahme, nötigenfalls aber wurde das Blut — in einigen Fällen — vorschriftsgemäß im Kühlschrank aufbewahrt. Von jeder Blutprobe wurden vier Parallelbestimmungen durchgeführt und nur diejenigen Untersuchungsergebnisse berücksichtigt, bei denen die vier Werte innerhalb der statistischen Fehlergrenzen des Verfahrens lagen. In 48 Fällen wurde gleichzeitig die Hämatokritbestimmung vorgenommen.

Die Untersuchungsergebnisse wurden in Altersgruppen aufgeteilt und die für die einzelnen Altersgruppen bezeichnenden Durchschnittswerte mathematisch errechnet (Abb. 2).

Blutpantothensäure-
spiegel $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

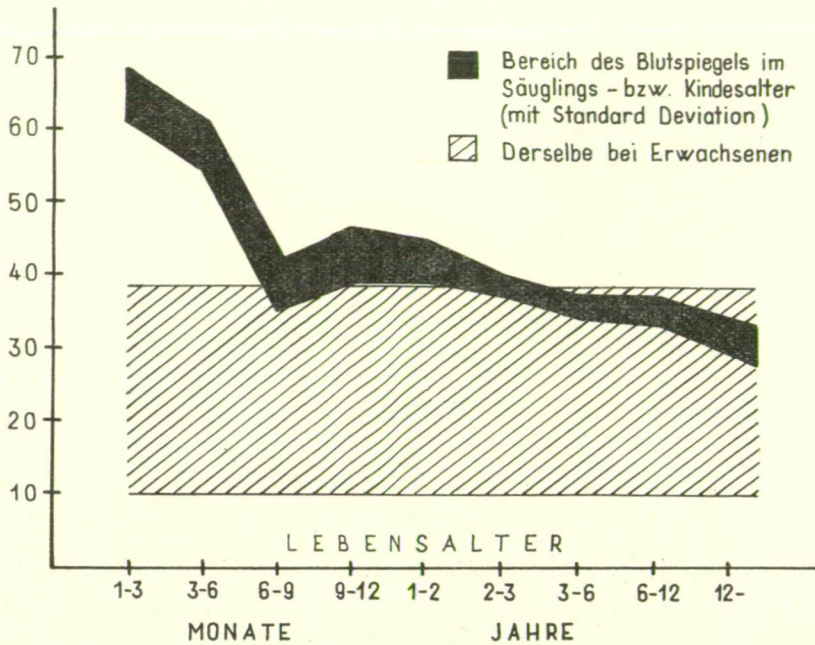


Abb. 2.

Wir stellten folgendes fest:

a) Im Säuglingsalter weist das Blut einen hohen Ps-Spiegel auf, der in den auf die Geburt folgenden Monaten, im allgemeinen in den ersten 6 Monaten des Lebens, am höchsten ist. Nach dem 6. Monat sinken die Werte. Vergleichen wir die aus dem ersten und zweiten Trimenon stammenden Werte zusammengefaßt, so fällt die sinkende Tendenz noch stärker in die Augen (I—II. Trimenon: $60,08 \pm 2,55/100\text{ ml}$, III—IV. Trimenon: $41,12 \pm 2,57/100\text{ ml}$). Im Durchschnitt übersteigt demnach der Ps-Blutspiegel bei den 1—6 Monate alten Säuglingen die Werte im Erwachsenenalter (Tabelle IV).

Tabelle IV.

Alter	Pantothensäure im Blut $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	S. D.	Anzahl der Untersuchungen
1.— 2. Monat	65,1	4,0	4
3.— 6. Monat	57,6	3,0	8
1.— 6. Monat zusammen	60,08	2,55	12
6.— 9. Monat	38,6	3,08	5
9.—12. Monat	43,6	4,17	5
6.—12. Monat zusammen	41,12	2,57	10

b) Im Kindesalter zeigt der Blutspiegel mit fortschreitendem Alter weitere Senkung und erreicht ungefähr im Alter von 2 Jahren den bei Erwachsenen beobachteten Spiegel (Tabelle V.).

Tabelle V.

Alter	Pantothensäure im Blut $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	S. D.	Anzahl der Untersuchungen
1.— 2. Jahr	41,78	2,37	11
2.— 3. Jahr	39,44	1,41	22
1.— 3. Jahr zusammen	40,22	1,2	33
3.— 6. Jahr	36,96	1,84	18
6.—12. Jahr	35,81	2,26	6
12. Jahr	30,02	3,74	4

c) Der Hämatokritwert lag in allen Fällen innerhalb der normalen Grenzen; Hämatokrit und Blutspiegel wiesen keinen Zusammenhang auf.

Die unsererseits ermittelten Ps-Blutspiegelwerte im Säuglings- und Kindesalter sind in zweifacher Hinsicht von besonderem Interesse.

1. Physiologisch erscheint der hohe Blutspiegel der jungen Säuglinge, der den Spiegel im Erwachsenenalter übersteigt, beachtenswert. Dieses Untersuchungsergebnis entsprach den Erwartungen, einerseits weil der Blut-Ps-Spiegel bekanntlich mit fortschreitendem Alter sinkt (282, 283), andererseits weil wir wußten, daß der Ps-Gehalt im Nabelschnurblut wesentlich höher ist als im Blut der Mutter (27, 95). Der hohe Blutspiegel deutet ebenso wie die bereits erwähnte gesteigerte Ps-Ausscheidung der Neugeborenen (239) darauf hin, daß die gesunden Neugeborenen — wie schon erwähnt wurde — vermutlich einen kongenitalen Ps-Speicher besitzen.

Die Vorstellung über den Ps-Speicher im Neugeborenenalter stützen im übrigen auch tierexperimentelle Befunde (435, 668).

2. Die mitgeteilten Ergebnisse unserer Blutspiegelbestimmungen können als Vergleichsgrundlage bei Untersuchungen zum Nachweis von Ps-Mangelzuständen im Säuglings- und Kindesalter dienen.



VI.

DIE STOFFWECHSELBEZIEHUNGEN DER PANTOTHENSÄURE

Steht dem menschlichen Organismus eine genügende Ps-Menge zur Verfügung, und ist das erforderliche Gleichgewicht zwischen Resorption, Speicherung und Ausscheidung gewährleistet, so vermag die Ps ihre mannigfachen Funktionen auf allen Gebieten des Stoffwechsels uneingeschränkt auszuüben.

Im vorliegenden Kapitel sollen die Stoffwechselbeziehungen der Ps besprochen werden, und zwar unter besonderer Berücksichtigung der klinischen Beziehungen.

1. Die Pantothensäure als Bestandteil von Coenzym-A

Ausschlaggebend wird die physiologische Rolle der Ps von dem Umstand beeinflusst, daß sie einen Bestandteil des CoA bildet, das bei der Koordination der Stoffwechselprozesse mitwirkt und dessen Anwesenheit für den ungestörten Verlauf dieser Prozesse unerlässlich ist. Außer der Ps enthält CoA noch Adenin, Ribose, drei H_3PO_4 -Gruppen und Cysteamin; innerhalb des CoA-Moleküls ist die Ps unmittelbar an Cysteamin gekoppelt (= Pantethein); CoA stellt somit ein Pantethein-Nukleotid dar. In erster Linie ist die Ps als ein zur CoA-Synthese nötiger Bestandteil anzusehen, und sie spielt — wie WIELAND, ein hervorragender Kenner der Frage, ebenfalls betont — in der eigentümlichen und vielfältigen Funktion des CoA eher eine passive als aktive Rolle. Dies beruht darauf, daß die für die noch zu beschreibenden Stoffwechselprozesse erforderlichen chemischen an der freien Sulfhydryl-Gruppe der Cysteamin-Komponente zustande kommen bzw. vor sich gehen. Nach eigenen Beobachtungen konnte in dem Leberhomogenat enthaltenden Reaktionsgemisch die Lähmung der Sulfhydryl-Gruppe in CoA mit Hg (Novurit) mittels Ps nicht, lediglich mit Cystein abgewehrt werden (401).

Den Vorgang der CoA-Biosynthese kennen wir heute bereits ziemlich genau; der 5-Stufen-Prozeß beansprucht u. a. ATP und Thyroxin (563, 643, 644). Die Synthese findet hauptsächlich im Leber- und Nervengewebe, wahrscheinlich aber auch in anderen Organen statt (644). Die CoA-Synthese kann mit D-pantoyl-aminothioäthanol (70), ω -Methylpantothensäure (205), Röntgenstrahlen (615) usw. gehemmt werden. Erwähnenswert scheint die Feststellung sowjetischer Autoren, daß kein Unterschied zwischen der CoA-Synthese maligner und benigner Gehirntumoren in Erscheinung tritt (615).

Es dürfte sich erübrigen, hier auf die Einzelheiten der Beziehungen von CoA und Stoffwechsel einzugehen (218, 220, 375, 468, 564, 643, 644). Im wesentlichen besteht die Aufgabe des Enzyms darin, die im Verlauf des oxydativen und fermentativen Abbaus der Eiweiß- und Fettstoffe entstehenden Azetylreste der Carbonsäuren zu binden und mit ihnen aktiv Essigsäure bzw. Azetat (Azetyl-CoA) zu bilden bzw. den Azetylrest in verschiedene biologische Reaktionen, vor allem in den Szentgyörgyi-Krebschen Zitronensäure-Zyklus und in den Fettsäure-Zyklus zu überführen.

In klinischer Beziehung sind besonders jene beiden Funktionen wichtig, deren gemeinsames Charakteristikum die Übertragung auf je einen speziellen Azetylrest-Akzeptor ist: auf Cholin bzw. auf die Sulfonamide. Im ersten Fall entsteht auf diese Weise Azetylcholin, im zweiten azetyliertes Sulfonamid. Azetylcholin bildet den che-

mischen Mediator der Nervenimpulsübertragung (353), und die bei Ps-Mangel auftretenden neuralen Veränderungen können überwiegend auf mangelhafte Azetylcholinbildung zurückgeführt werden. Die Ps-Wirkung auf die Nerven-Chronaxie kommt wahrscheinlich — neben anderen Mechanismen (336) — ebenfalls über Azetylcholin zur Geltung (335). Die Azetylierung der Sulfonamide — wie überhaupt der aromatischen Amine — ist ein wichtiger Detoxikationsmechanismus (349); bei Ps-Mangelzuständen läßt auch die Azetylierung der Sulfonamide nach. Zu klären bleibt in der Zukunft noch die Frage, ob nicht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Sulfonamidempfindlichkeit, dem schwächeren Azetylierungsvermögen und der Ps-Versorgung bei Frühgeborenen besteht.

2. Pantothersäure und Eiweißstoffwechsel

Besondere Bedeutung kommt in pädiatrischer Hinsicht den Beziehungen zwischen der Ps und dem Eiweißstoffwechsel zu. Durch die Behandlung mit Ps wird die Eiweißresorption beim Hund mit Thiry-Vella-Fistel gesteigert (507). Die Anreicherung der Diät mit Kasein wirkt sich günstig auf die Ps-Resorption und -verwertung aus (374). Die Hippursäuresynthese beansprucht Ps (47, 564); dies bedeutet zugleich, daß das Zustandekommen der zur Eiweißsynthese nötigen Peptid- bzw. Polypeptidbindungen Ps erfordert. Mit der die Eiweißsynthese fördernden Ps-Wirkung hängt auch ihre zur Bestimmung in Anspruch genommene wachstumsfördernde Eigenschaft zusammen, die besonders bei embryonalen Geweben derart in die Augen fällt (622), daß sie selbst dem gegensätzlichen Thyroxineffekt gegenüber zutage tritt (623).

Ein einziger Autor erwähnt, daß im Tierversuch längere Zeit hindurch gegebene geringe Ps-Mengen den Gesamteiweißgehalt und Albuminspiegel im Plasma herabsetzen, dagegen den β -, seltener den γ -Globulinspiegel erhöhten (8).

Über die Beziehungen zwischen der Ps und dem Abbau der Eiweißstoffe wissen wir nur soviel, daß an den mit ansteigenden Ps-Dosen 7 Tage lang behandelten Ratten die Senkung des Bluteiweißspiegels und die Auffüllung der Glykogenspeicher (Glykoneogenese) zu beobachten sei (156).

Auf die Beziehungen der Ps zu den Immuneiweißstoffen gehen wir im Kapitel über die Mangelzustände ausführlich ein. Hier sei lediglich bemerkt, daß laut neueren Beobachtungen der Komplementtiter (397)¹² und Properdinspiegel (126) im Blut erhöht werden können.

3. Pantothersäure und Kohlenhydratstoffwechsel

Was die Ps und den Kohlenhydratstoffwechsel anbelangt, so müssen wir uns auf sehr widersprechende und angesichts der unterschiedlichen Methoden zum Vergleich nur selten geeignete Befunde stützen (9, 46, 156, 310, 507, 629, 630, 658). Bei gesunden Kindern hat man nach Verabreichung von Ps die Senkung des Brenztraubensäurespiegels im Blut beobachtet (226, 439), während der Blutzuckerwert keine bezeichnende Veränderung zeigte (226, 439, 558).

4. Pantothersäure und Fett-, Steroid- bzw. Sterinstoffwechsel¹³

Die biologische Grundlage der Beziehungen zwischen der Ps und dem Fett- sowie Sterin- bzw. Steroidstoffwechsel ist die Teilnahme von CoA bzw. Azetyl-CoA am Fettsäurezyklus (β -Oxydation der Fettsäuren, Fettsäuresynthese) sowie an der Sterin- bzw. Steroidsynthese. Ein wichtiges Intermediärprodukt dieser Prozesse bildet die

¹² Eine α - bzw. β -Bestrahlung der Pantothersäure verstärkt ihre Komplementtitererhöhungseigenschaft (Ritschel W. A.: Sci. Pharm. 1963. 31. 221.).

¹³ Eine neuere Übersicht über die Zusammenhänge zwischen Pantothersäure und Steroidstoffwechsel s. bei Grangaud, R. u. Mitarb. (Ann. Nutr. et de l'Aliment, 1964. 18. C 357.)

Azetessigsäure, die den Präkursor der Ketonkörper darstellt (538, 633). Zum komplizierten, heute aber schon ziemlich geklärten Reaktionsprozeß der Cholesterinsynthese ist die Anwesenheit von Ps — in Form von Azetyl-CoA — unbedingt erforderlich (99, 253, 375, 407, 564, 643).

In bezug auf die Leberschutzwirkung der Ps nimmt man — im Gegensatz zur früheren Auffassung (18, 19) — heute einen weniger positiven Standpunkt ein (17, 149, 222, 652, 663). In jüngster Zeit versuchten japanische Forscher, die leberschädigende Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff mit Ps zu beeinflussen; zwar steigerte die Ps die endogene Dehydrogenase-Aktivität und die Regenerationsneigung des nekrotischen Lebergewebes, doch wirkt der Leberschutzeffekt letzten Endes nicht überzeugend (404). Andere ebenfalls ziemlich neue Beobachtungen ergaben, daß der Blut-Prothrombinspiegel mit Ps erhöht werden kann (397, 516).

5. Hormonale Beziehungen

Was die Zusammenhänge zwischen dem Ps-Stoffwechsel und dem Hormonalsystem angeht, so müssen wir vor allem die Beziehungen zwischen der Ps und den Hormonen des Hypophysen-Nebennierenrindensystems erwähnen. Über diese Frage sind besonders in den letzten Jahren zahlreiche — überwiegend experimentelle — Mitteilungen erschienen (11, 41, 45, 80, 151, 217, 220, 355, 535, 564, 618, 644). Im Rahmen dieses Fragenkomplexes stehen folgende Zusammenhänge an erster Stelle:

Wie bereits erwähnt wurde, bedarf es der Ps zur Biosynthese sämtlicher Steroidhormone, vor allem der Glykokortikoide.

Nach ACTH-Verabreichung ändert sich das CoA-Ps-Verhältnis in der Nebenniere. Ihr Gehalt an freier Ps nimmt ab, an gebundener Ps dagegen zu; CoA wird mobilisiert (46, 217, 618). Nach Ps-Zufuhr ändern sich hingegen die Stress-Reaktionen und werden ausgeprägter (259): die Zahl der kreisenden eosinophilen Zellen wird geringer, die Ketosteroid- und 11-Oxyketosteroidausscheidung steigern sich. Letzteres hat man auch bei der Ps-Behandlung von Kindern wahrgenommen (438, 440). Ähnliche Veränderungen wurden nach Ps-Gaben auch an adrenaletomierten Tieren beobachtet; bis zu einem gewissen Grade ist die Ps imstande, Cortison zu ersetzen (120, 480, 564).

Das Verhältnis zwischen Adrenalin und der Ps ist weniger wichtig; Ps-Mangel wirkt sich nur in geringem Maße auf das adrenale System aus (13, 14). Ungeklärt ist noch, inwieweit die nach Ps-Verabfolgung eintretenden, bereits beschriebenen und schwer beurteilbaren Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel mit der Adrenalinwirkung zusammenhängen.

Ebensowenig ist das Verhältnis der Ps zum Insulin klargestellt. Einige Autoren meinen, die Ps verkürze im allgemeinen den Insulineffekt (629). Andere stellten fest, die Insulinempfindlichkeit werde von Ps — nach vorübergehender Herabsetzung (249) — gesteigert (13, 14, 41, 109, 249).

Die Ps nimmt auch an der Synthese des Sterangesüstes der Sexualhormone teil (vgl. VII. Kapitel).

Die Beziehung der Ps zum Schilddrüsenhormon ist seit längerer Zeit bekannt (100, 200). Zur CoA-Synthese ist Thyroxin, zu der die Gewebsatmung stimulierenden Thyroxinwirkung dagegen die Anwesenheit von Ps nötig (602). Die Erkenntnis, daß die Thyreoidempfindlichkeit der an Myxödem leidenden Kinder durch gleichzeitige Verabreichung von Ps gesteigert und zugleich die Gefahr der Hormonüberdosierung herabgesetzt werden könne, verdanken wir dem angesehenen Kinderarzt GLANZMANN.

Die Wechselwirkungen zwischen der Ps und dem somatotropen Hormon rechnen heute gleichfalls noch zu den ungeklärten Fragen (42, 312, 332).

Über die Beziehungen der Ps zu den anderen — hier nicht erwähnten — Hormonen wissen wir ebenfalls nur wenig.

6. Sonstige Beziehungen zum Stoffwechsel

Über die Beziehungen der Ps zu den *Elektrolyten* unter normalen Verhältnissen haben wir in der Literatur keine Hinweise gefunden. Auf das Salzhormon der Nebennierenrinde wirkt die Ps in diesen Fällen kaum aus (564). In der Beurteilung der Elektrolytabweichungen, die bei Ps-Mangelzuständen zuweilen beobachtet werden, hat sich noch kein einheitlicher Standpunkt entwickelt; auf diese Frage wird im Kapitel über die Mangelzustände noch kurz eingegangen.

Auf einen Zusammenhang der Ps mit dem Kupferstoffwechsel deutet der Umstand, daß die Kupferproteinbindung, die die Färbung der tierischen Behaarung gewährleistenden Melanins Ps beansprucht (484, 504). Achromotrychie kann sowohl mit Kupfer- wie mit Ps-Entzug hervorgerufen werden.

Das Verhältnis der Ps zum *Eisenstoffwechsel* sowie zur *Hämatopoese* beruht darauf, daß Ps zur Häm-Synthese nötig ist. Durch Ps-Zufuhr vermag man die Eisenresorption nicht zu steigern (493). Nach Behandlung mit Ps haben einige Autoren die Erhöhung der Thrombozytenzahl beobachtet (429). Infolgedessen erwähnt Sós die Ps unter den antianämischen Faktoren (552).

Auf die engen Beziehungen der Ps zu den anderen Vitaminen — insbesondere zum Vitamin B-Komplex — haben wir schon mehrmals hingewiesen.

Einige andere Funktionen der Ps, z. B. ihre Wirkung auf die Pepsin- und Trypsinsekretion (503) oder auf die Gefäße (5, 230), sind teils von geringer Bedeutung, teils noch nicht genügend untersucht worden.¹⁴

7. Eigene Untersuchungen

Die eigenen Untersuchungen über die Stoffwechselbeziehungen der Ps erstrecken sich auf zwei Gebiete:

- a) Beobachtungen an gesunden Kindern und
- b) Tierversuche.

Ad a. Obschon aus dem Vitamincharakter der Ps folgt, daß sie, dem nicht an Ps-Mangel leidenden, im Stoffwechselgleichgewicht befindlichen Organismus zugeführt, als Vitaminüberschuß lediglich eine pharmakologische Wirkung auszuüben vermag, haben wir zwecks Klarstellung ihres etwaigen Effektes auf einzelne Stoffwechselteilprozesse — da derartige Angaben in der Literatur nicht anzutreffen waren — Untersuchungen an gesunden Kindern vorgenommen (588). An 3—13 Jahre alten Kindern ermittelten wir nach einer Selbstkontrollmethode Befunde, indem wir die Kinder eine Woche lang mit Ps behandelten (3mal 100 mg Bepanthen per os) und die Untersuchungen am Tage vor und nach der Behandlung morgens bei nüchternem Magen durchführten. Auf diese Weise gewannen wir eine beträchtliche Zahl von Resultaten, die wir jedoch, da die Ps-Behandlung eine signifikante Veränderung erwartungsgemäß in keiner einzigen Gruppe herbeiführte, in einer Tabelle zusammenfaßten (Tabelle VI., S. 32.).

¹⁴ Hier sind unsere neuere Untersuchungen zu erwähnen. Wir fanden nämlich (*Gábor, M., Szórády, I., Antal, A. u. Dirner Z.*: Internat. Z. Vitaminforsch. 1965. 3/35. 257.), dass die intravenös verabreichte Pantothenensäure (10 µg—200 mg pro Körper—Kg) im Blutdruckversuch bei Katzen verändert nicht den Blutdruck, Pulsfrequenz, EKG und Atemzahl, doch vermag sie die blutdruck erhöhende Wirkung des Adrenalin bzw. die blutdrucksenkende Wirkung des Acetylcholin zu potenzieren. Dieser letzter Effekt ist Dosis-abhängig. Die Blutdruck—Wirkung des Histamin blieb dagegen unverändert.

In weiteren Tierversuchen (*Gábor, M., Szórády, I., u. Madácsy, L.*: Naturwiss. 1964. 51. 362.) sowie bei gesunden Kindern (*Szórády, I., Gábor, M. u. Madácsy, L.*: Acta paediat. hung. 1965. 6. 95.) konnten wir vonseiten der Pantothenensäure eine ausgeprägte, obwohl kurzfristige Kapillarresistenz-steigernde Eigenschaft beobachten. Diese Pantothenensäure-Wirkung war bis unsere Beobachtungen unbekannt.

Tabelle VI.

Untersuchung	Zahl der Untersuchungen	Durch die Behandlung bewirkte Veränderung		Ø	P-Wert
		Erhöhung	Senkung		
Serumgesamtweiß	17	5	11	1	0,20 < P < 0,50
Serum-Albumin	15	11	4	0	0,20 < P < 0,50
Serum α_1 -Globulin	15	5	9	1	0,20 < P < 0,50
Serum α_2 -Globulin	15	5	12	0	0,05 < P < 0,10
Serum β -Globulin	15	4	11	0	0,20 < P < 0,50
Serum γ -Globulin	14	6	8	0	P = 0,50
Reststickstoff	13	4	5	4	P = 0,50
Serum-Brenztraubenäure	9	7	1	0	0,05 < P < 0,10
Serum-Cholesterin	9	4	5	0	P = 0,50
Serum-Natrium	10	3	6	1	0,20 < P < 0,50
Serum-Chlor	10	6	2	2	0,20 < P < 0,50
Serum-Kalium	10	5	5	0	P = 0,50
Serum-Magnesium	9	3	4	2	0,20 < P < 0,50
Coeruloplasmin-Aktivität	8	5	3	0	0,20 < P < 0,50
SGOT-Aktivität	6	4	2	0	0,20 < P < 0,50
Hämoglobin	8	6	2	0	0,20 < P < 0,50
Erythrozytenzahl	9	7	2	0	P = 0,50
Blutkörperchen-SG	9	5	4	0	P = 0,50
17-Ketosteroidausscheidung	5	4	1	0	0,20 < P < 0,50
Thorn-Test	3	0	0	3	
Körpergewicht	10	4	2	4	P = 0,20

Bemerkungen zur Tabelle: Die Signifikanzberechnung wurde deshalb in allen Fällen vorgenommen, weil sich der Tendenzcharakter der Tabelle nicht immer in absoluten Zahlen manifestierte, d. h. es gab Fälle bzw. Gruppen, bei denen die „Erhöhung“ der Werte gering, die „Senkung“ innerhalb der Fehlergrenze des Untersuchungsverfahrens jedoch ausgeprägt war. In anderen Fällen bzw. bei anderen Gruppen verhielt es sich umgekehrt. Zu einer endgültigen Schlussfolgerung konnten wir daher nur durch die mathematische Berechnung gelangen.

Nach Zusammenfassung der in der Tabelle angeführten Untersuchungsergebnisse darf festgestellt werden, daß die Ps bei gesunden Kindern keine nennenswerte Wirkung auf die wichtigeren Stoffwechselfunktionen ausgeübt hat.¹⁵

Grundlegend anders verhält es sich naturgemäß, wenn die Ps bei Mangelzuständen zur Anwendung kommt; in diesen Fällen wirkt die Ps substituierend.

Ad. b. Die Tierversuche wurden an 200–300 g schweren, aus einer Wistar-Zucht stammenden, unter gleichen Verhältnissen gehaltenen, wiederholter Röntgenbestrahlung ausgesetzten Ratten beiderlei Geschlechts mit entsprechenden Kontrollen vorgenommen, um festzustellen, ob die strahlenbedingte etwaige Enzymschädigung mit Ps herabgemindert werden kann (593). Die beiden untersuchten Enzyme waren die Succinat-Dehydrogenase (SDH) und die Cytochrom-Oxydase (Cyt.-O.).

Eine Versuchsgruppe bestand jeweils aus 6 Tieren. Die 1. Gruppe umfaßte aus einem fremden Stamm stammende, sonst in jeder Hinsicht mit den anderen Gruppen

¹⁵ Nachrechnungen zeigten, dass der Anstieg der Albumin / Globulin Quotient bei mit Pantothensäure behandelten Patienten leicht signifikant war ($0,02 < P < 0,05$).

übereinstimmende Ratten, die weder behandelt noch bestrahlt worden waren; die Tiere der 2. Gruppe wurden nicht behandelt, lediglich bestrahlt, die Ratten der 3. Gruppe bekamen vor der Bestrahlung 6 Tage hindurch und die der 4. Gruppe 52 Tage lang insgesamt 5mal, und zwar bei sämtlichen Tiergruppen auf einmal (jeweils 3 kW, 40 kV, 1 m FB, 0,06 sec). Am Tage nach der Bestrahlung wurde die Enzymaktivität in der Leber der Tiere in unfixierten Gefrierschnitten untersucht; die SDH-Aktivität untersuchten wir nach CASCARANO und ZWEIFACH, die Cyt.-O.-Aktivität nach der histochemischen Methode von BURSTONE (451). Bekanntlich sind beide Enzyme in den Mitochondrien anwesend, und ihre im Lebergewebe wahrnehmbare typische — periportale — Zonenlage stimmt überein. Ihre Aktivitätsveränderungen entwickeln sich im allgemeinen ebenfalls parallel. Die SDH nimmt am Zitronensäurezyklus, die Cyt.-O. an der aeroben Zellatmung teil. Bei dem erwähnten Nachweisverfahren ist die SDH in Form purpuroter, die Cyt.-O. in Form grünlichbrauner Granula zu beobachten, und zwar in einer zur Aktivität proportionalen Menge. Sämtliche Schnitte wurden auch mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Ein Vergleich der durchschnittlichen Enzymaktivitätswerte innerhalb der Gruppen führte zu folgenden Resultaten:

a) Im Lebergewebe der weder behandelten noch bestrahlten Tiere (1. Gruppe) war die Zonation der SDH- und Cytochrom-Oxydase-Enzyme erhalten und die Aktivität komplett (= + + + +).

b) In der Leber der nicht mit Ps behandelten, aber bestrahlten Tiere (2. Gruppe) war die ausgeprägteste Aktivitätssenkung der untersuchten Enzyme feststellbar (= + +).

c) Innerhalb der 3. und 4. Gruppe war die Zonation der SDH und Cytochrom-Oxydase erhalten, die Aktivität + + +, also höher als bei der unbehandelten bestrahlten 2. Gruppe.

d) Nach Hämatoxylin-Eosinfärbung war bei keiner Tiergruppe eine gewebliche Veränderung nachzuweisen.

Die Ergebnisse der wenigen orientierenden Versuche gestatten somit den Schluß, daß die Ps-Behandlung anscheinend eine gewisse Schutzwirkung gegenüber der Strahlenschädigung der beiden untersuchten Enzyme ausübt.

Übrigens stehen unsere Beobachtungen im Einklang mit den unlängst mitgeteilten Versuchsergebnissen japanischer Autoren, nach denen die durch Tetrachlorkohlenstoffvergiftung verursachte endogene Dehydrogenase-Verminderung mittels Ps-Behandlung gleichfalls eingeschränkt werden könne (404). Bemerkenswert sei, daß die Leber bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung einen niedrigen CoA-Gehalt aufweist (536); es wäre daher auf Grund all dieser Beobachtungen angezeigt, die etwaige Schutzwirkung der Ps bei CoA-Veränderungen zu untersuchen.

Betont sei, daß diese Versuchsreihe — im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen — lediglich zur Orientierung dienen sollte. Fernerhin darf bei der Auswertung der Ergebnisse nicht außer acht gelassen werden, daß die Beurteilung der Aktivität der beiden Enzyme und deren Bezeichnung mittels Kreuzen subjektiv sein kann und die richtige Meinungsbildung in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängt.

Indessen betrachten wir unsere Versuchsergebnisse deshalb als beachtenswert, weil die ersten Mitteilungen über die korrigierende Wirkung der Ps auf Enzymstörungen erst jetzt in der Literatur zu erscheinen beginnen und weil sie Angaben zum Mechanismus der später zu behandelnden Strahlenschutzwirkung der Ps liefern.



Abb. 3. SDH-Aktivität im Lebergewebe von Tieren der 1. Gruppe. Periportale Zonation.



Abb. 4. SDH-Aktivität im Lebergewebe von Tieren der 2. Gruppe. Bedeutend geringere Aktivität.

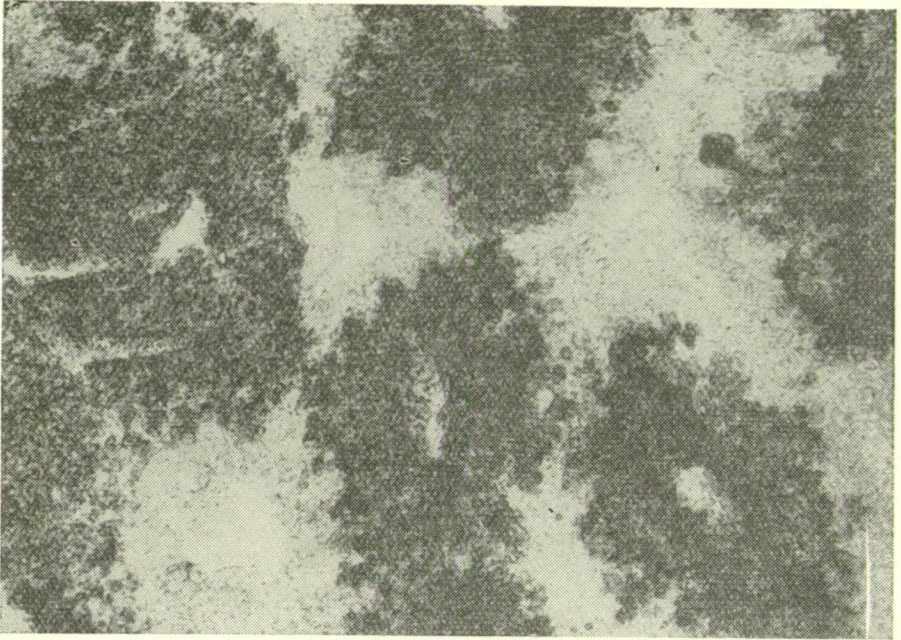


Abb. 5. SDH-Aktivität im Lebergewebe von Tieren der 3. Gruppe. Bewahrte Zonation, ausgeprägtere Enzymaktivität als in Abb. 4. (Wegen des Fettreichtums der Leber sind hier die Formazon-Klümpchen dunkler.)

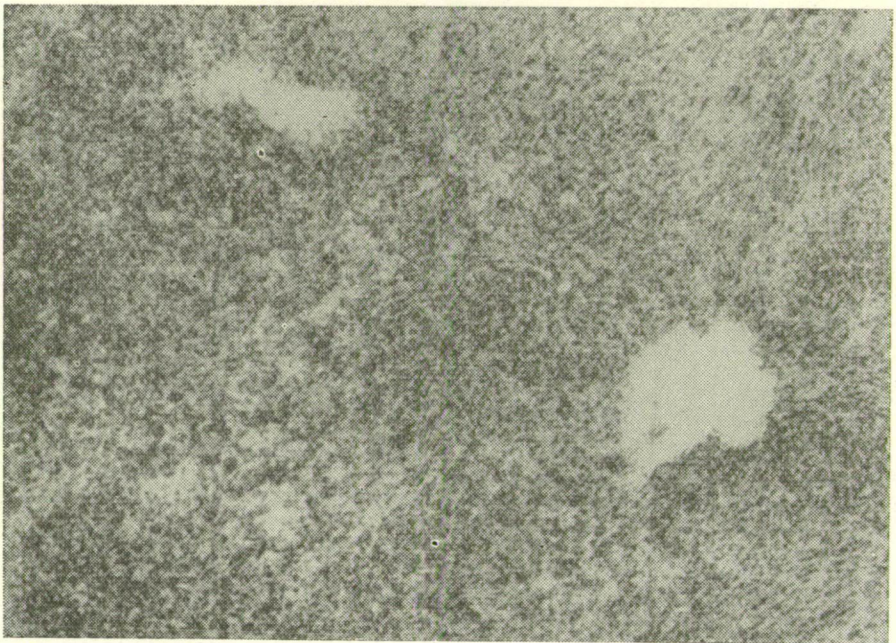


Abb. 6. SDH-Aktivität im Lebergewebe von Tieren der 4. Gruppe (fettreiche Leber).

VII.

1. Pantothensäure-Mangelzustände

Wie aus den bisher geschilderten Zusammenhängen hervorgeht, verursacht der Pantothen säuremangel tiefgreifende Veränderungen im Organismus.

Vom experimentellen Mangelzustand abgesehen, kommt der „reine“, „Laboratcrimus-“, d. h. ausschliesslich auf die Pantothen säure beschränkte Mangelzustand selten vor. Die Beziehungen der Pantothen säure und anderen B-Vitamine — insbesondere der Folsäure (196, 561), Nikotinsäure (339, 573), Biotin (561) und Vitamin B₁₂ (3) — zum Stoffwechsel sind derart eng, dass der gleichzeitige Mangel dieser Vitamine am häufigsten zu beobachten ist. Dementsprechend ist der Pantothen säuremangel oft als Teilerscheinung der B-Hypovitaminose oder A-avitaminose (53, 72, 171, 264, 521, 556) zugleich mit Beriberi (171, 557, 564), Riboflavinmangel (556, 557) oder Pellagra (171, 557, 564) wahrnehmbar. Dennoch besteht die Notwendigkeit — und heute auch schon ständig mehr die Möglichkeit — die für den Pantothen säuremangel charakteristischen Symptome oder Symptomenkomplexe zu differenzieren bzw. entsprechende diagnostische Kriterien aufzustellen. Im allgemeinen sind die Mangelsymptome dann als wirklich charakteristisch zu betrachten — und dies gilt auch für die im folgenden beschriebenen Pantothen säure-Mangelsymptome — wenn sich diese nach Verabreichung nur eines einzigen Vitamins zurückentwickeln bzw. wenn sie ganz verschwinden.

Es sei vorausgeschickt, dass der Ausdruck „Mangel“ bzw. „Mangelzustand“ — teils der Einfachheit halber, teils weil eine scharfe Trennung nicht möglich ist hier zur Bezeichnung sowohl der Hypo- wie der Avitaminose gebraucht wird.

Im folgenden beschäftige ich mich mit dem Pantothen säuremangel erst der Tierwelt (A), dann des Menschen (B), wobei innerhalb beider Gruppen zuerst die experimentellen, sodann die „natürlichen“ oder „spontanen“ („naturally-occurring“) Mangelzustände beschrieben werden sollen.

(A) Bei Tieren wird vom Pantothen säuremangel vor allem das Fortpflanzungsvermögen sowohl der männlichen wie der weiblichen Tiere herabgesetzt (36, 165, 173, 465, 605).

Werden *trächtige Tiere* mit Pantothen säure-Mangeldiät gefüttert oder mit Antivitamin behandelt, so kommt es zur Resorption der meisten Föten oder zu Frühgeburten, während 1/3 der lebend zur Welt gekommenen Tiere schwere Entwicklungsanomalien aufweisen (Exenzephalie, Anophthalmie, Extremitätendeformationen, Hydrops universalis, Wolfsrachen, Urogenital-Dysplasie (155, 195, 198, 304, 340, 341, 426, 501). (Abb. 7.)

Unlängst hat man in exakten Untersuchungen nachgewiesen, dass die Pantothen säurekonzentration in der Leber trächtiger Ratten unter Wirkung pantothen säurefreier Diät um etwa 25% sinkt, aber bereits eine 16%-ige Senkung zur Herbeiführung der embryonalen Schädigung ausreicht (194). Beachtenswert ist fernerhin, dass die mit dem Pantothen säuremangel zusammenhängenden Graviditätsstörungen mittels Ovarialhormonbehandlung nicht eliminiert werden können (427).

Wird experimentellen Pantothen säuremangel — mittels Mangeldiät, Antivitamin oder Kombination der beiden — bei *nicht graviden Tieren* zustande gebracht, so treten

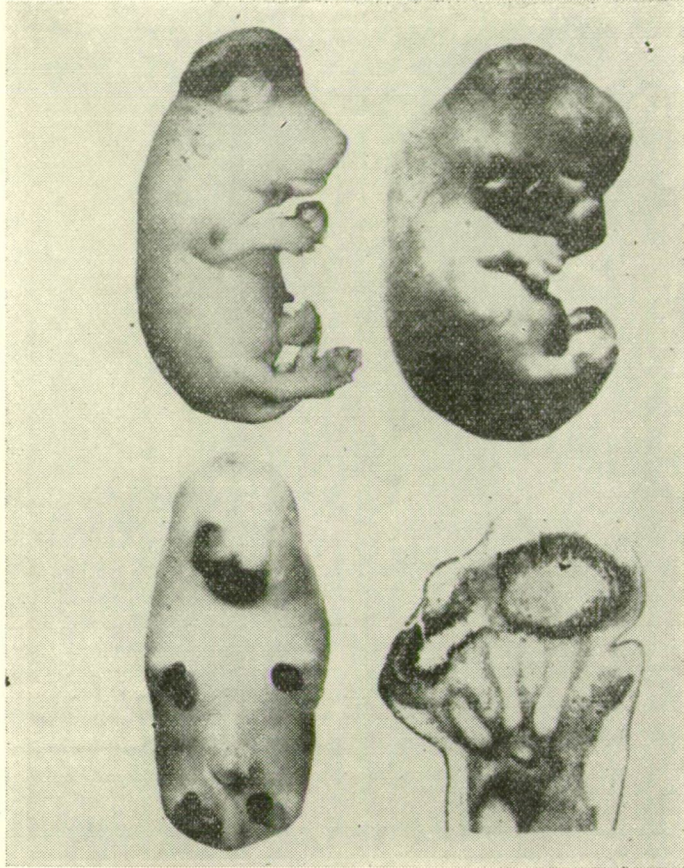


Abb. 7. Die schädigende Wirkung des im intrauterinen Leben erlittenen Pantothensäuremangels beim Rattenembryo: Exencephalie, Anophthalmie, Ektrodaktylie. (A. GIROUD. H. TUCHMANN—DUPLESSIS, Pathologie-Biologie, 1962, 10, 119.)

je Tierart unterschiedliche Symptome in Erscheinung (6, 521, 564, 644). Folgende Hauptmangelsyndrome sind im allgemeinen zu beobachten:

a) *Zurückbleiben im Wachstum, Gewichtsabnahme* (58, 84, 167). Hierbei spielt nicht nur die Störung der Eiweissynthese, sondern auch die der enchondralen Ossifikation eine Rolle (474). Das Zurückbleiben im Wachstum lässt sich mit STH nicht beeinflussen (43). Die Lebensdauer bleibt unverändert (408).

b) *Haut- und Behaarungsanomalien*: Dermatitis, Seborrhoe, Achromotrychie, Alopecia (486, 572); bei Ratten sind umschriebene Veränderungen der Wangenbehaarung („blood-caked whiskers“) besonders charakteristisch.

c) *Veränderungen im Nervensystem*: Myelindegeneration der peripheren Nerven, hintere Bündel- und Gangliendegeneration mit konsekutiver Ataxie und Spastizität der hinteren Extremitäten; Lähmung, Spasmus, Parästhesie; herabgesetzte Konditionierungsbereitschaft (185). Im Zustandekommen der neuralen Symptome fällt der unzureichenden Azetylcholin synthese eine wesentliche Rolle zu.

d) *Gastrointestinale Veränderungen*. Die drei Hauptsymptome dieser Gruppe sind die Ulzeration der Magen-Darmschleimhaut (48, 173, 406, 672)¹⁶ sowie die schwächere Motilität (296) und Resorption (59).

Auf die klinische Bedeutung der Motilitätssenkung komme ich bei Besprechung der Beziehungen zwischen dem paralytischen Ileus und der Pantothenensäure noch zurück.



Abb. 8. Wirkung von Pantothen säuremangel auf die Ratte, in der 5. Woche des Mangelzustandes (Achromotrychie). (R. H. FOLLIS jun.: The Pathology of Nutritional Disease. Charles C. Thomas, Publ. Springfield, III., 1948. S. 174.)

e) *Verringerte Antikörperbildung* (21, 22, 397, 564). Hierbei handelt es sich in erster Linie um eine Teilerscheinung der mit dem Mangelzustand zusammenhängenden Verminderung der Eiweissynthese. Die Tiere werden für Infektionen empfänglich, die spezifische Antikörperbildung lässt nach, der Blut-Properdinspiegel (653), die Phagozyten-tätigkeit (107, 229) und der Komplementtiter sind herabgesetzt. Bemerkte sei, dass die auf Pantothen säuremangel beruhende Störung in der Antikörperbildung unter bestimmten experimentellen Bedingungen durch Verabreichung von Vitamin C (473) und einigen Antibiotika — z. B. Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol (193) — herabgemindert werden kann.

f) *Funktionsstörung der Nebennierenrinde* (109, 197, 274, 478, 563, 564, 644). Bei Pantothen säuremangel erleiden die Nebennieren verschiedenartige anatomische Veränderungen unterschiedlichen Umfanges (Blutung, Nekrose, Atrophie, hauptsächlich in der Zona fasciculata). Auf die anfängliche Hyperfunktion und Hypertrophie der Nebennieren folgt ein Hypofunktions-Hypotrophiezustand, der Cholesteringehalt (162, 163, 184, 442, 459, 479) und im allgemeinen die Cholesterinsynthese (162, 546)¹⁷ der Ne-

¹⁶ S. auch die neuere, diesbezügliche Arbeit von *Seronde, J.* (Gastroenterology 1965. 48. 612.).

¹⁷ *Oswald, W.* (Ars Medici 1964. 54. 449.) berichtet über einen interessanten, bisher einzigartigen Versuch. Er führte bei an schmerzhaften Arthrosis Deformans leidenden Patienten einen Pantothen säure-Antivitamin (Pantoyltaurin) -Behandlung ein (!), und konnte damit und mit cholesterinfreier Diät eine klinische Besserung und die Senkung des Cholesterinblutsiegel erreichen.

bennieren sind verringert, ebenso die Glykocorticoidsynthese bzw. -sekretion (151, 162, 205, 355, 580) und die 17-Ketosteroidausscheidung (152), ausserdem verändern sich die stressbedingten Reaktionen (13, 14, 109, 478). Der ACTH-Gehalt in der Hypophyse und im Blut bleibt unverändert (80); die Symptome vermag man mit ACTH nicht (109), sondern nur mit Pantothenensäure oder mit Cortison zurückzuentwickeln, aber auch mit diesen nur innerhalb einer bestimmten Zeit (35). Die enge Beziehung der Pantothenensäure zu den Rindensteroiden, die den Cortisoneffekt unterstützende, ja in gewissem Masse sogar substituierende Wirkung der Pantothenensäure wird im übrigen auch durch die alte Beobachtung bestätigt, dass die Lebensdauer adrenaletomierter Tiere mit Pantothenensäure verlängert werden kann (477). Eine wichtige, aber bedauerlicherweise nicht ausführlich publizierte Beobachtung ist fernerhin, dass der Pantothenensäurespiegel im Blut bei experimentellen Stress-Zuständen eine Senkung zeigt (362).

In der Marksubstanz verursacht der Pantothenensäuremangel keine nennenswerte Veränderung (14).

Weitere, nur vereinzelt vorkommende Mangelsymptome: Entzündliche Veränderung der Schleimhaut in den Atemwegen (296), Störungen in der Wasser- und Salzausscheidung (127, 164, 227, 228), Anämie (85, 490, 491, 579), Verminderung des Ribonukleinsäure- (82) und CoA-Gehaltes (385), fettige Degeneration der Leber (651) und quantitative bzw. Aktivitätssenkung ihrer Enzyme (4, 129, 600), verringerte Sauerstoffempfindlichkeit (598), gesteigerte Kälteempfindlichkeit (639) sowie Ekg-Abweichungen (624).

Endlich hat man bei Tieren (Ferkeln) auch spontan („naturally-occurring“) auftretende Pantothenensäure-Mangelzustände infolge von exogenem Pantothenensäuremangel beschrieben (206).

(B) Im Zusammenhang mit dem *Pantothenensäuremangel des Menschen* soll zuerst auch hier der bei freiwilligen Versuchspersonen mit Mangeldiät und Antivitamin (ω - Methylpantothenensäure) zustande gebrachte experimentelle Pantothenensäuremangel erörtert werden. Insbesondere die in den Jahren 1954–1958 durchgeführten Untersuchungen von BEAN, HODGES und THORNTON (40, 359, 606) sind vom Gesichtspunkt der späteren ähnlichen Beobachtungen (261, 262, 263) als grundlegend zu bezeichnen. Mit einer ausserordentlich präzisen Methode haben diese Forscher mehrere Wochen hindurch die Symptomatologie des experimentellen — und zwar in diesem Falle des „reinen“ oder „Laboratoriums“-Mangelzustandes von Menschen untersucht. Auf Grund ihrer Angaben — und ähnlicher experimenteller Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (29, 221, 337) — ruft der Pantothenensäuremangel am Menschen hauptsächlich folgende charakteristische Symptome hervor:

a) *Allgemeinsymptome*: Depression, Muskelschwäche, emotionale Labilität, gesteigerte Empfänglichkeit Infektionen gegenüber.

b) *Gastrointestinale Symptome*: Anorexie, Achlorhydrie, epigastriale Druckempfindlichkeit, Obstipationsneigung.

c) *Neurale Symptome*: Kopfschmerzen, Tremor, Ataxie.

d) *Auf verringerte Corticoidsekretion der Nebennierenrinde deutende Symptome*: Unzureichende eosinophile Reaktion auf ACTH, verminderte 17-Ketosteroidausscheidung.

e) *Andere Symptome*: Tachykardie, orthostatische Blutdrucksenkung, Hypocholinesterinämie, Hypogammaglobulinämie, Anämie.

Charakteristische Hautveränderungen wurden nicht beobachtet.

Die angeführten Symptome erschienen im allgemeinen in der 3–12. Versuchswoche und verschwanden nach Darreichung von Pantothenensäure.

Beschäftigt man sich mit der Möglichkeit des „spontan“ zustande gekommenen d. h. nicht unter experimentellen Bedingungen herbeigeführten Pantothenensäuremangels, so muss sich die Aufmerksamkeit insbesondere vier Fragen zuwenden:

1. Der Möglichkeit des präpartalen sowie des
2. postpartalen Mangelzustandes,
3. den diagnostischen Kriterien des Pantothenensäuremangels und
4. den Pantothenensäure-Mangelzuständen im Säuglings- und Kindesalter.

Ad 1. Die auf niedrigen Pantothen säuregehalt der Schwangerendiät zurückführbare Embryopathie hat man bei menschlichen Früchten bisher nicht beobachtet. Im übrigen wird allgemein die Ansicht vertreten, dass keine einzige der heute bekannten Entwicklungsanomalien ausschliesslich auf Vitaminmangel in der mütterlichen Diät zurückgeführt werden kann (642). Die Frage der bekannten Thalidomid-Embryopathien und der vermuteten Anti-Vitamin B-Wirkung des Mittels ist noch umstritten (174, 334); ein Zusammenhang mit der Pantothen säure wurde nicht erwähnt.

Jedenfalls wären gezielte Untersuchungen (z. B. Blutspiegelbestimmungen, Belastungsuntersuchungen usw.) wünschenswert, mit deren Hilfe wir tieferen Einblick in den Pantothen säurestoffwechsel während der Schwangerschaft gewinnen könnten.

Ad 2. Im postpartalen Alter (das Säuglings- und Kindesalter wird im Rahmen des 4. Punktes ausführlich behandelt) betrachtet man den von dem indischen Arzt GOPALAN 1946 beschriebenen und von ihm „burning feet“ genannten Krankheitszustand (207, 403) als typischen Pantothen säuremangel. Die Erkrankung, die — ohne dass ihre vitaminologischen Beziehungen erkannt worden wären — bereits in den 1920er Jahren beobachtet wurde, wird in der Fachliteratur auch unter dem Namen Erythromelalgia tropica, nutritional melalgia, parästhetisch-kausalgische Melalgie, Anxietas tibiarum Wittmaack, Madrider Syndrom, Pes dolorus Castellani usw. erwähnt (455, 456, 521, 564.) Sie kommt hauptsächlich bei den ärmeren, sich einseitig ernährenden Volksschichten und in Gefangenenlagern vor. Ihr Hauptsymptom sind die an Beinen und Händen anfallsweise auftretenden quälenden, schmerzhaft-brennenden Empfindungen, die zuweilen von Akrozyanose und Desquamation begleitet sind und in schweren Fällen zur Gangrän führen können. Zwecks Linderung ihrer Qualen stehen die Kranken mitunter stundenlang im Wasser kalten Flüsse. Man hält den charakteristischen Anfall für eine Folgeerscheinung der von CoA-Hypofunktion verursachten mangelhaften Azetylierung, die wiederum auf der unzureichenden Pantothen säurezufuhr beruht. Auf Verabfolgung von Pantothen säure reagiert das Krankheitsbild günstig, obschon auch der Pantothen säurebehandlung gegenüber refraktäre Fälle vorgekommen sind (54). Sporadische Fälle hat man ebenfalls beschrieben (521). Bedauerlicherweise sind, obwohl das Krankheitsbild in allen Lehrbüchern als eine eigenartige Manifestation des Pantothen säuremangels beim Menschen anerkannt wird, ungeachtet des massenhaften Vorkommens keine Pantothen säure-Blutspiegeluntersuchungen oder Pantothen säurebelastungen bei den Kranken vorgenommen worden.

Pantothen säuremangel entsteht nicht nur infolge ungenügender Zufuhr, d. h. aus exogener Ursache, sondern — wie die Vitaminmangelzustände im allgemeinen (137, 413) — auch enterogen oder endogen (520, 561, 659).

Um einen *exogenen* Mangel handelt es sich — wie auch beim „burning feet“ — im Falle verringerter Pantothen säurezufuhr, enterogen, wenn eine Resorptionsstörung und verminderte Biosynthese vorhanden ist weiterhin, wenn die Pantothen säure dem Organismus von Darmparasiten entzogen wird, während ein *endogener* Mangel vorliegt, wenn die Verwertung des in entsprechender Menge zur Verfügung stehenden und restlos resorbierten Vitamins eine Beeinträchtigung erleidet.

Über die auf den erwähnten Ursachen beruhenden Pantothen säure-Mangelzustände im Erwachsenenalter oder deren Möglichkeit finden wird in der Literatur nur vereinzelte Beobachtungen, aus denen sich folgende Feststellungen ergeben:

Exogener Pantothen säuremangel kommt — von burning feet abgesehen — im Erwachsenenalter selten vor (96, 524). Mit ungenügender Pantothen säurezufuhr muss am ehesten bei den nicht ernährbaren oder für längere Zeit auf parenterale Ernährung angewiesenen Schwerkranken sowie denjenigen gerechnet werden, bei denen sich die Notwendigkeit diätetischer Einschränkungen während einer längeren Zeitperiode ergibt (Magen-, Leber-, Herzkrankte usw.). Es empfiehlt sich, bei jeder einseitigen Ernährungsform (520, 521) auf die Pantothen säure-Versorgung zu achten und nötigenfalls auch für die Pantothen säure-Substitution Sorge zu tragen. Naturgemäss vermag man in vielen Fällen schwer zu beurteilen, ob der im Zusammenhang mit einer Erkrankung oder einem

Krankheitszustand wahrgenommene Mangel auf Exo- oder Endokarenz beruht; meistens sind beide anwesend.

Enterogener Pantothersäuremangel wird bei Darmkrankheiten, besonders bei Colitis, Sprue und den mykotischen (1, 290, 563) sowie parasitären Darmerkrankungen vorausgesetzt (377). Vitamin B wird von den Darmparasiten *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobotrium latum* sowie den *Ascaris lumbricoides* und den *Ankylostoma* entzogen (271). MARKKANEN beobachtete verringerte Pantothersäureausscheidung bei *Diphyllobotrium latum*-Infektionen (377).

Endogen bedingt ist, d. h. auf gestörter Vitaminverwertung beruht der Pantothersäuremangel bei schweren akuten Infektionskrankheiten (520), Tuberkulose (419), Gastritis bzw. Gastrektomie + Achlorhydrie (76, 376), Leberkrankheiten (619, 631) und schweren Hautkrankheiten (281, 607) sowie im Anschluss an die antibiotische Behandlung (71, 397).¹⁸ Beachtenswert erscheint die Feststellung von BRAMSTEDT, wonach von der sich einzelnen Grundkrankheiten zugesellenden oder diese begleitenden Dysproteinämie der Transport der an und für sich zur Verfügung stehenden Pantothersäure schwer beeinträchtigt werden kann (71); die endogene Vitaminverwertungsstörung hängt in diesem Fall zuweilen mit der Insuffizienz des Pantothersäuretransportes zusammen.

Ad. 3. Wie schon aus den bisherigen Ausführungen erhellt, ist es — wegen der Ähnlichkeiten und „Überdeckungen“ — ausserordentlich schwierig, die Symptome des beim Menschen zustande kommenden Pantothersäuremangels von den Symptomen der Grundkrankheit oder anderer Vitaminmangelzustände zu differenzieren. Berücksichtigt man die Vielfalt der beschriebenen Symptome, die Schwierigkeiten und Möglichkeiten, so muss letzten Endes festgestellt werden, dass als *die permanentesten und charakteristischsten beiden Symptome des beim Menschen aufgetretenen Pantothersäuremangels die Blutspiegelsenkung und die verringerte Pantothersäureausscheidung im Harn angesehen werden müssen* (209, 520, 561). Die verringerte Ausscheidung deutet dann auf einen Mangelzustand, wenn täglich weniger als 1 mg entleert wird.

Der Verdacht auf einen Mangelzustand liegt auch dann vor, wenn ein beträchtlicher Teil der bei der Belastung im Überschuss in den Organismus eingeführten Pantothersäure retiniert wird (55, 68, 212, 382, 522, 525). Als zuverlässigste Methode erscheint das Verfahren von DUNCAN (145), bei dem die Elimination der mit intravenöser Belastung zugeführten Pantothersäure in dem nach der Belastung 4 Stunden hindurch gesammelten Harn bestimmt wird. Die gewöhnliche Bilanzuntersuchung (ohne Belastung) führte auch unter physiologischen Bedingungen zu wesentlich abweichenden Ergebnissen (445, 525) und ist daher zur Feststellung des Mangelzustandes ungeeignet.

Für Pantothersäuremangel spricht fernerhin die verringerte Azetylierungsfähigkeit (62), die Erhöhung des Serumkupferspiegels (169) und die von der üblichen abweichende Fluoreszenz der Zunge im Woodschen Licht (106, 236). Der Wert dieser diagnostischen Verfahren ist indessen noch umstritten.

Ad. 4. Eine spezielle Beurteilung beansprucht die in der Literatur nur vereinzelt erwähnte, eher nur in Form von Andeutungen berührte Frage der *Möglichkeit von Pantothersäuremangel im Säuglings- und Kindersalten*.

Pantothersäuremangel im Säuglings- und Kindersalter ist bisher nicht beschrieben worden. Unter den burning feet-Fällen wurden weder vom ersten Beschreiber noch von den späteren Autoren Säuglinge oder Kinder erwähnt. In seiner unlängst veröffentlichten Studie über die unterernährten Säuglinge und Kinder der in kümmerlichsten Verhältnissen lebenden Volksschichten in Südindien geht GOPALAN (208) auf die Pantothersäure nicht ein. In den vitaminologischen Mitteilungen von GERLÓCZY und Mitarbeitern (191) über atrophische Säuglinge sowie von türkischen Autoren (231) über dystrophische Kinder werden Pantothersäure-Mangelzustände gleichfalls nicht erwähnt. Über die Beziehungen zwischen Pantothersäuremangel und Dystrophie bzw. Atrophie im Säuglings-

¹⁸ Barton—Wright, E. C. u. Elliott, W. A. (Lancet 1963. II. 862.) fanden niedrige Blutwerte auch in Fällen von rheumatoid Arthritis. (Endogener Mangelzustand?). Nach Pantothersäure-Behandlung verbesserten sich die Symptome.

alter finden wir in der Literatur nur flüchtige Bemerkungen (504), ebenso wie unter den vitaminologischen Hinweisen auf die Leinersche Krankheit (287) oder den Zwergwuchs (358).

Am beachtenswertesten sind die gleichfalls kurzen Hinweise darauf, dass das Ergrauen der Haare bei den an Kwashiorkor leidenden Kindern mit Pantothen säure behoben werden kann (308, 414).

2. Eigene Untersuchungen

Anlässlich eigener Blutspiegelbestimmungen beobachteten wir bei 21 Kranken (5 Säuglingen, 16 Kindern) die Senkung des Pantothen säurespiegels im Blut.

Von den 21 Kranken waren 18 Knaben, 3 Mädchen. Die Blutentnahme erfolgte im allgemeinen in den ersten 48 Stunden der Erkrankung. Die Methode der Pantothen säurebestimmung stimmte mit dem bei Gesunden angewendeten Verfahren überein. Klinische Symptome, die mit dem Mangelzustand in Zusammenhang gebracht werden konnten, (z. B. Allgemeinsymptome, Obstipationsneigung) waren zwar bei einigen vorhanden, konnten aber auch auf die Grundkrankheit zurückgeführt werden.

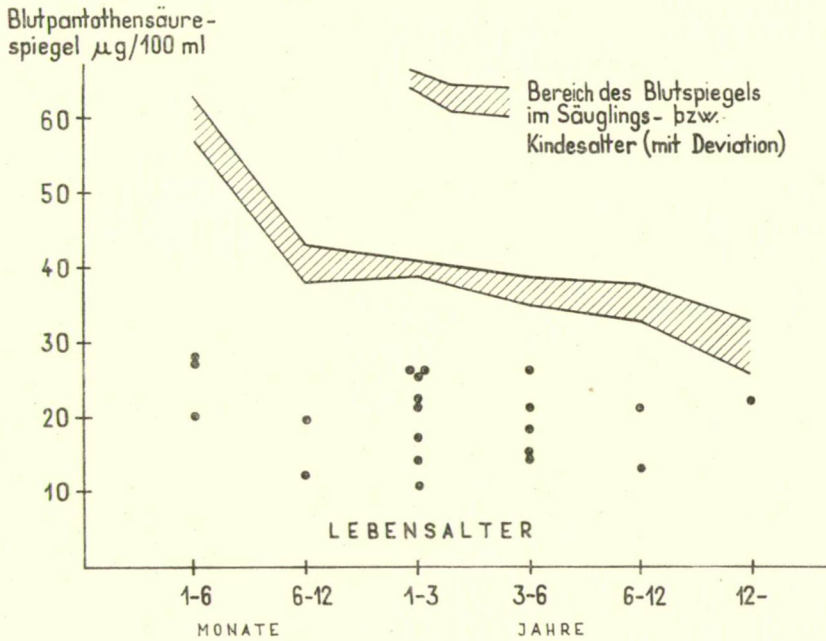


Abb. 9.

Welche Ursache hat bei ihnen — wenn auch nur vorübergehend — zur Senkung des Pantothen säure-Bloodspiegels bzw. zum Mangelzustand geführt?

Unter Berücksichtigung der bereits dargelegten drei Möglichkeiten der Ätiologie des Mangelzustandes ergab die nachträgliche Analyse der Krankengeschichten unserer Kranken mit niedrigem Blutspiegel folgende Rückschlüsse:

Ein *exogener* Faktor konnte bei den Patienten ausgeschlossen werden.

Mit einem *enterogenen* Faktor muss bei denjenigen 4 Kranken (1 Säugling, 3 Kleinkinder) gerechnet werden, die wegen Enterocolitis bzw. Katarrh der oberen Atemwege 3–17 Tage hindurch mit einem Breitband-Antibiotikum oder Sulfonamidpräparat per-

ral behandelt wurden. Zu der aus dieser Ursache zustande gekommenen Störung der Biosynthese hat sich bei den Entrecolitis-kranken wahrscheinlich auch eine verminderte Resorption gesellt.

Bei 17 Kranken dominierte aller Wahrscheinlichkeit nach ein *endogener* Faktor.

Vor der Blutentnahme bekamen 10 der 17 keinerlei medikamentöse Behandlung; die Blutspiegelsenkung konnte bei ihnen — nach Ausschliessung der exo- und enterogenen Ursachen — allein von den mit der Grundkrankheit einhergehenden Stoffwechselveränderungen bzw. Organveränderungen hervorgerufen worden sein. Bei 4 Kranken war die Diagnose eine Allergose (Ekzem, Urticaria), bei 3 Grippe, in je 1 Fall Parotitis epidemica, Pertussis bzw. Meningitis serosa. Der niedrige Blutspiegel bei den 4 allergischen Kranken ist auch deshalb beachtenswert, weil er die unglänglichst mitgeteilten Hypothesen über die Pantothensäure-Verwertungsstörungen bei allergischen Erwachsenen unterstützt (616).

Von den verbleibenden 7 Kindern, bei denen vermutlich gleichfalls eine endogen bedingte Blutspiegelsenkung vorlag, sind vor der Blutentnahme 6 wegen ihrer Atemwegsinfektion mit Penicillin behandelt worden, während 1 Kind wegen seines asthmatischen Bronchialkatarrhs Belladonna bekam. Setzt man aber eine unmittelbare Beziehung zwischen der Penicillinbehandlung und der Blutspiegelsenkung voraus, so muss man in Betracht ziehen, dass die Bestimmung von dem im Blut zirkulierenden Antibiotikum in hohem Masse beeinträchtigt werden kann.

Lediglich 3 der 21 Kranken mit niedrigem Blutspiegel waren weniger als 6 Monate alte Säuglinge. Diese Tatsache bietet eine Stütze für die bereits im V. Kapitel erwähnte Annahme, dass Neugeborene und junge Säuglinge über einen Pantothensäurebestand verfügen, der sie vor dem Mangelzustand bewahrt (275).

Bei einem an Grippe erkrankten Kleinkind mit sehr niedrigem Blutspiegel war ausgeprägte Dysproteinämie vorhanden.

Diese mit MARKKANEN, MUSTAKALLIO und WIKSTRÖM durchgeführten eigenen Beobachtungen stellen die erste Gruppenuntersuchung über den Pantothensäuremangel im Säuglings- und Kindesalter dar.

VIII.

DIE PROPHYLAKTISCHE UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DER PANTOTHENSÄURE

1. *Pantothensäure-Prophylaxe*

Wie zuvor schon erwähnt, wird die Ps seit den vierziger Jahren teils prophylaktisch, teils therapeutisch angewendet.

In erster Linie wird sie als *Kalziumpantothemat* (Pancal, Pantholin, Pantothaxin) oder als *Pantenol* (Bepanthen, Pantenol, Dexpanthenol, Cozyme, Ilopan, Motilyn) benutzt. An der Kinderklinik in Szeged verwenden wir 5%ige sterile Kalziumpantothematlösung (1 Amp. = 2 ml) für Injektionszwecke und Bepanthen zur peroralen bzw. lokalen Behandlung. Bepanthen (Hoffmann-La Roche, Basel) enthält je Pastille 100 mg, das Injektionspräparat je Ampulle (= 2 ml) 250 mg Pantenol; Lösung und Salbe enthalten 5%

In den Polyvitamin-Präparaten sind im allgemeinen 2–10 mg Kalziumpantothemat, in den Salben und Lösungen — zumeist neben einem Antibiotikum, Sulfonamid, Hydrocortison usw. — 2,5–5% Pantenol enthalten. In jüngster Zeit hat man auch spezielle Antibiotikum-Ps-Kombinationen herausgebracht (Streptothemat, Viothenat usw.).

Die prophylaktische Darreichung von Ps ist in allen Fällen angezeigt, in denen die Entwicklung eines Mangelzustandes zu befürchten ist. Von den mangelfördernden Faktoren war schon im vorigen Kapitel die Rede. Hier soll nur kurz wiederholt werden, daß die ganze Periode des Körperaufbaus als eine Zeitspanne des gesteigerten Vitamin-, also auch Ps-Bedarfes angesehen werden muß. In diesem Alter begründet demnach jede längere Diätbeschränkung (paranterale Ernährung!), jede Schädigung der Darmschleimhaut wie überhaupt jede schwere Erkrankung die Ps-Prävention. Unsere säuglingsdiätetischen Berechnungen und Blutspiegelbestimmungen erhärten die Richtigkeit dieses Prinzips.

Ein wesentlicher Gesichtspunkt bei der Ps-Prophylaxe soll — besonders im Säuglings- und Kindesalter — die Schmerzlosigkeit sein, weshalb die Behandlung mit Ps möglichst peroral durchzuführen ist. Kann der Patient nicht oral ernährt werden, z. B. nach Operationen, bei Toxikose, schweren neuralen Erkrankungen usw., so muß auch die Ps parenteral, z. B. als Tropfinfusion, verabreicht werden. Bedauerlicherweise enthält von den einheimischen Polyvitaminpräparaten nur die Polyvitaplex 10-Schokolade Ps, und auch dieses Präparat lediglich 1 mg (!), obwohl die prophylaktische Dosis die dem Bedarf entsprechende Menge, d. h. 10–50 mg/die beträgt.

Das Verfahren, die Ps zur Prävention eines bestimmten Symptoms, Symptomenkomplexes oder Krankheitszustandes zu geben, könnte man auch „gezielte“ Prophylaxe nennen.

Zuerst sei hier das Verfahren erwähnt, die Ps zur Vermeidung der nach einer Operation oder Geburt drohenden Darm-, seltener einer Blasenmuskellähmung anzuwenden (121, 360, 466, 531, 545, 565). Den Beobachtungen zufolge wird der Tonus sowie die Peristaltik der Darm- bzw. Blasenmuskulatur von der Ps in einem beträchtlichen Teil der Fälle gesteigert und dadurch die Gefahr derartiger Komplikationen verringert. Bemerkt sei jedoch in diesem Zusammenhang, daß in der Prophylaxe der postoperativen Darm- und Blasenatonie sicherlich eine größere Bedeutung als den aktiven Eingriffen — wie auch der prophylaktischen Verabreichung von Ps — der Einhaltung des Grundsatzes „nil nocere“, d. h. dem Bestreben zukommt, keine den Tonus der glatten Muskulatur

herabsetzende oder deren Tätigkeit ungünstig beeinflussende Heilverfahren anzuwenden, wie z. B. die Hibernation bzw. Chlorpromazin (192, 301, 609), die Ganglienblocker (203) oder die Barbitursäurederivate (379).

Die prophylaktische Darreichung der Ps hat man auch zur Verhinderung von Krankenhausinfektionen (Katarrh der Respirationswege, Darmkatarrh) bzw. zur Verringerung der Häufigkeit dieser Prozesse versucht. Hierbei beobachtete man, daß die Hausinfektionen unter den prophylaktisch behandelten Säuglingen seltener als innerhalb der Kontrollgruppe vorkamen und sich auch ihre Gewichtszunahme günstiger gestaltete (418).

Die Kombination der mit Breitband-Antibiotika durchgeführten peroralen Therapie durch die Ps ist gleichfalls als eine gezielte Prophylaxe anzusehen, da sie die Prävention des infolge der beeinträchtigten Biosynthese drohenden Ps-Mangels bezweckt.

Sowohl in klinischer, pharmakologischer wie in toxikologischer Beziehung ist die Feststellung von besonderer Bedeutung, daß mit Hilfe der Ps die toxischen Nebenwirkungen mehrerer Pharmaka eliminiert bzw. gemildert werden können. So wird durch gleichzeitige Ps-Gaben die Toxizität fast aller basischer Streptomyces-Antibiotika herab-



Abb. 10. Vestibularschädigung bei einer mit Streptomycinsulfat behandelten Katze. Beim Abspringen von der gleichen Höhe hat das streptomycinbehandelte Tier ungeschickte, inkoordinierte Bewegungen rechts; durch Zugabe von 20% Pantothensäure zum Streptomycin wird die Vestibularschädigung des Tieres bzw. die darauf beruhende Koordinationsstörung behoben (links). (H. KELLER und Mitarbeiter, Arzneimittelforschung, 1955, 5, 170.)

¹⁹ Nach Tomanek, A. u. Drapela, J. (Rozhledy Tuberk. 1963. 23. 553.) ist eine Verminderung in der Streptomycin-Toxizität durch Pantothensäure-Zusatz — an Hand eigener klinischen Beobachtungen — nicht zu erwarten.

²⁰ Über Viomycin-Pantothensäure Beziehungen s. auch bei Lamy, P. u. Mitarb. (Ann. Med. Nancy 1964. 3. 895.).

gesetzt (Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Viomycin, Neomycin, Kanamycin, Vancomycin, Framycetin, Paromomycin oder Humatin, Polymyxin, Colistin oder Colimycin), obschon sich die Beobachtungen einstweilen hauptsächlich auf Streptomycin (115, 161, 242, 288, 299, 300, 333, 416, 483, 540, 595, 628),¹⁹ Viomycin (323, 416, 541, 667),²⁰ Neomycin (416) und Kanamycin (446) beziehen (Abb. 10.).

Den die toxischen Nebenwirkungen von Streptomycin und Viomycin herabsetzenden Effekt der Ps hat man auch bei der Behandlung von Kindern wahrgenommen (161, 488, 540).

Das Vermögen der Ps, die Toxizität der basischen Streptomyces-Antibiotika zu verringern, die sich im Zusammenhang mit dieser Frage ergebenden zahlreichen Probleme sowie die experimentellen und klinischen Beobachtungen hat MÜCKTER in einer unlängst erschienenen ausgezeichneten Monographie zusammengefaßt; hinsichtlich der Einzelheiten verweise ich daher auf seine Arbeit (416). Die wesentlichsten Feststellungen MÜCKTERS lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Hinsichtlich ihrer Toxizität kann man folgende Reihenfolge der basischen Streptomyces-Antibiotika aufstellen: Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Viomycin, Kanamycin, Neomycin.

2. Bei der akuten Toxizität der genannten Antibiotika kommt vor allem der die kalzipriven und biogenen Amine freisetzenden Wirkung dieser Mittel Bedeutung zu. Therapeutisch kommen daher in diesen Fällen hauptsächlich Kalzium und Antihistamine in Frage, und auch von der Ps wird zweckmäßigerweise das Kalziumsalz gegeben.

3. Beim Auftreten der chronischen Toxizität, namentlich der kochleo- und vestibulotoxischen Wirkung, spielt wahrscheinlich die antienzymatische, besonders die Anti-CoA-Eigenschaft der Antibiotika eine ausschlaggebende Rolle (unter experimentellen Bedingungen vermindert sich z. B. der CoA-Gehalt der Mitochondrien in den Zellen des mit basischen Streptomyces-Antibiotika behandelten Organismus!). Die kochleo- und vestibulotoxischen Nebenwirkungen vermag man durch Anwendung von Ps bedeutend zu hemmen oder abzuwehren.

4. Auf die von den basischen Streptomyces-Antibiotika hervorgerufenen nephrotoxischen Symptome übt die Ps keine Schutz- bzw. Hemmwirkung aus.

Die günstigen Erfahrungen veranlaßten die Pharmakologen und Arzneimittelforscher auf der ganzen Welt, das Ps-Salz der erwähnten Antibiotika, insbesondere des am meisten angewendeten und die größte Toxizität aufweisenden Streptomycins und Viomycins herzustellen. Die Bemühungen waren von Erfolg begleitet. Sie werden heute in Europa bereits die bewährten Verbindungen Streptothemat (20% Streptomycin-pantothemat + 80% Streptomycin-sulfat), Didrothemat (20% Dihydrostreptomycin-pantothemat + 80% Dihydrostreptomycin-sulfat), Protothemat (10% Streptomycinsulfat) und Viothemat (Viomycin-pantothemat) ausgedehnt angewendet.

Beachtenswert scheint, daß man bei den mit Streptomycin-pantothemat behandelten Tuberkulösen die Erhöhung des Blut-Ps-Spiegels beobachtete (299).

Nach einigen Beobachtungen können durch prophylaktische Verabreichung der Ps die toxischen Nebenwirkungen von INH (373) und Cycloserin (596) ebenfalls abgewehrt bzw. gemildert werden. Eine ähnliche Feststellung findet sich in der Literatur auch in bezug auf die zugleich mit Salizyl gegebene Ps, und zwar sowohl bei der Behandlung von Erwachsenen als auch von Kindern (187, 516), indessen ist die Zahl der Fälle zu gering, und die Schlußfolgerung wirkt — vor allem wegen der an und für sich subtoxischen Salizyldosen — nicht überzeugend. Hier sei nur bemerkt, daß der Salizyl-Blutspiegel bei 5 rheumatischen, von uns mit Salizyl behandelten Kindern (Salizyl-Dosis 0,15 g/kg/die) durch einwöchige Ps-Behandlung nicht beeinflusst wurde²¹

Endlich muß neben der die toxischen Nebenwirkungen von Medikamenten herabsetzenden Eigenschaft der Ps mit einigen Worten noch ihre — besonders anfangs stark umstrittene — antibakterielle Wirkung besprochen werden. Auf die ersten enthusias-

²¹ Neulich wurde auch eine Chloramphenicol-Pantothensäureverbindung (Chloramphenicol-Pantothemat, „Pantofenicol“ Continental Ethicals [Pty.] Ltd., Johannesburg) in Handel gebracht.

tischen Stellungnahmen über die „resensibilisierende“ Wirkung der Ps auf die Antibiotika gegenüber resistent gewordenen Stämme (269, 567, 568, 614) folgten im Laufe der Jahre sachliche Meinungsäußerungen (270, 492). Nach diesen besitzt die Ps — von ihrer ausgesprochen antituberkulösen Wirkung (188) abgesehen — einen mäßigen antibakteriellen Effekt auch auf andere Krankheitserreger, aber nur im Falle lokaler Anwendung; ihre perorale oder parenterale Verabfolgung bringt keinesfalls einen Blutspiegel zustande, der eine beträchtliche antibakterielle Wirkung besitzt.

2. Pantothensäure-Therapie

A. Allgemeine Gesichtspunkte

Nach dem Überblick über die Fragen der Prophylaxe wollen wir uns mit der therapeutischen Anwendung der Ps befassen.

Therapeutisch wird die Ps entweder *allgemein* (peroral, parenteral) oder *lokal* in Anspruch genommen.

Peroral verabreicht man Ps zumeist in Form von Tabletten, Pastillen, seltener als Lösung und noch seltener in Form von Pulver. Das Einnehmen der Ps verursacht bei Säuglingen weder Unannehmlichkeiten noch Schwierigkeiten.

Die *parenterale* Anwendung, die in der Therapie häufiger in Frage kommt als im Falle prophylaktischer Behandlung, erfolgt zumeist intramuskulär, seltener intravenös. Besonders den operierten Patienten oder den aus anderen Gründen auf parenterale Ernährung angewiesenen Kranken wird die Ps als Dauertropfinfusion verabreicht. Praktisch ist die Ps mit sämtlichen gebräuchlichen Infusionslösungen und Pharmaka (Antibiotika usw.) kompatibel.

Zur lokalen Behandlung dienen die Salbe, die Lösung zur Pinselung, Nasentropfen und Aerosol. Die zur lokalen Behandlung bestimmten Präparate enthalten im allgemeinen 2–5% Ps.

Die lokale Anwendung der Ps hängt übrigens mit ihrem sehr ausgeprägten Epithelschutzcharakter zusammen (286, 548, 564, 644). Die Haut hat einen hohen CoA- und daher auch Ps-Bedarf (561). Ps fördert die Epithelbildung und -regeneration (496) sowie das Anhaften von Transplantaten (190, 386). Das unter „Ps-Schutz“ gebildete Epithel ist widerstandsfähiger (352). Der Gebrauch von Ps in Aerosolform beruht gleichfalls auf ihrer schleimhautschützenden Wirkung (383). Bei den mit Influenzavirus infizierten Mäusen kann die Destruktion der Bronchialschleimhaut mittels prophylaktischer und therapeutischer Ps-Behandlung herabgemindert werden (548).

Die therapeutische Ps-Dosis beträgt im allgemeinen das Mehrfache der prophylaktischen Dosis. Die Kalziumpantothemat-Dosis für Erwachsene macht sowohl bei peroraler wie parenteraler Verabreichung täglich 50–500 mg, die Pantenoldosis peroral ebensoviel, parenteral 250–1500 mg aus. Säuglinge und Kinder bekommen die halbe Dosis. Es sei darauf hingewiesen, daß wir uns mit den Unterschieden der Kalziumpantothemat- bzw. Pantenol-Dosis für therapeutische Zwecke bereits im II. Kapitel beschäftigt haben.

Obwohl die Möglichkeit einer *Hypervitaminose* im Falle wasserlöslicher Vitamine, so auch der Ps, äußerst gering ist (6, 316, 377, 511, 555), hat man nach hohen Dosen (10–20 g), hauptsächlich wenn sie peroral verabfolgt wurden, Durchfall und in anderen Fällen Odem beobachtet (52, 337). Nach eigenen Wahrnehmungen haben 10 mg/kg Pantenol per os bei Frühgeborenen eine häufigere und lockerere Stuhlentleerung herbeigeführt.

Hohe Ps-Dosen (50–200 mg/kg) werden auch von Versuchstieren verhältnismäßig gut toleriert (52, 55, 66, 97, 166, 316, 337, 414, 555, 599).²² Die in neueren

²² Weitere Angaben über die Toxizität der hochdosierten Pantothensäure s. auch bei *Wirtschaftler, Z. T. u. Walsb, J. R.* (Toxicol. and appl. Pharmacol. 1964. 6. 280.)

Mitteilungen erwähnte Wirkung hoher Ps-Dosen auf das Wachstum experimenteller Geschwülste (471, 542, 543) muß noch in weiteren sorgfältigen Untersuchungen nachgeprüft werden.

B. Die Pantothensäure-Therapie in der kindlichen Medizin

a) Kinderheilkunde

In der *pädiatrischen Therapie* hat GLANZMANN die Ps als erster erprobt (200). Nachdem er die Beziehungen der Ps zum Schilddrüsenhormon erkannt hatte, behandelte er an Myxödem und Alopezie leidende Kinder mit der Kombination Schilddrüsenhormon + Ps. Die der Thyreoideabehandlung gegenüber bis dahin resistenten Kinder reagierten nunmehr empfindlich auf das Hormon, ihr Haarwachstum kam in Gang, und zugleich wurde die Gefahr der Hormonüberdosierung — was besonders bei Kindern wesentlich ist (38, 49, 150, 200) — geringer. EHRENGUT ergänzte bei juveniler Fettleibigkeit die Thyreoideabehandlung mit Ps (150). Im Hinblick auf die Ähnlichkeit der Symptome (Tachykardie, Hyperhydrosis) unternahm GLANZMANN später einen erfolgreichen Versuch mit der Ps-Behandlung von Kindern, die an Akrodynie litten; der Krankheitszustand — insbesondere die Tachykardie — reagierte günstig auf die Behandlung (199). Auch bei Rhinopharyngitis, Tracheobronchitis und Bronchitis im Säuglings- und Kindesalter war die Ps-Behandlung von Erfolg begleitet (214, 418). Häufig gab man die Ps nicht nur peroral, sondern zugleich auch in Aerosolform (214). Den Ps-Spray bei akuten Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter empfehlen auch andere Autoren (276), und auch die eigenen diesbezüglichen Beobachtungen waren günstig. An der Kinderklinik in Szeged wird insbesondere bei maligner Laryngo-Tracheobronchitis, aber auch bei anderen für die Aerosolbehandlung in Frage kommenden Krankheitszuständen (schwere asthmatische Bronchitis, Bronchiolitis, posttracheotomischer Zustand usw.) seit einigen Jahren routinemäßig eine Aerosollösung angewendet, die Hydrocortison oder Prednisolon-succinat, Hyaluronidase, Antibiotika (Penicilin + Streptomycin), oberflächenaktive Stoffe und Pantenol enthält. Wie wir bereits erwähnten, wirkt Pantenol stimulierend auf die Regeneration der Atemwegsschleimhaut.

Die Ps-Behandlung dystrophischer Säuglinge und Kinder wurde ebenfalls erprobt; die Ps verabreichte man teils allein, teils in Form von Bienenbrei. Die Beobachtungen stützen sich nur auf wenige Fälle, und angesichts der komplexen Zusammensetzung des Bienenbreis läßt sich die Wirkung schwer beurteilen (213, 449, 517).

Angewendet wird die Ps in der Kinderheilkunde auch lokal zur Behandlung von Hauteiterungen (567), Verbrennungen (130, 321, 338, 386) und des als lokale Schädigung der antibiotischen Behandlung auftretenden sog. Anorektal-Syndroms (321) bei Neugeborenen, und zwar mit zufriedenstellenden Resultaten.

Wegen ihrer Wichtigkeit sei die Ps-Behandlung des *paralytischen Ileus* und der *Darmatonie (Subileus)* im Säuglings- und Kindesalter besonders hervorgehoben.

Hochgradiger Meteorismus und Darmatonie (347), hauptsächlich aber der entwickelte paralytische Ileus, der Zahlreiche internistische und chirurgische Krankheitszustände begleitet bzw. deren gefürchtete Komplikation darstellt (51, 139, 463, 464, 527), gesellen sich im Säuglingsalter besonders zu toxischen Zuständen (135, 319), während sie im Kindesalter vor allem postoperativ auftreten. Noch schwieriger gestaltet sich die Situation, wenn sich Toxikose bei atrophischen Säuglingen entwickelt, weil die Atrophie mitunter auch an und für sich mit Darmtonussenkung einhergeht (133, 134). Sehr bemerkenswert ist in dieser Hinsicht die Versuchsreihe von BOGOPOLSKAJA, die im Blutserum von toxisch befallenen Säuglingen einen Stoff nachwies, von dem die Motilität der isolierten Darmschlinge *in vitro* gehemmt wurde (63).

Im Neugeborenenalter kann Darmlähmung ebenfalls zustande kommen, die aber häufig eine Folgeerscheinung angeborener Darmanomalien ist und daher eine spezielle

Beurteilung erfordert; hier sei lediglich auf die Literatur über diese Frage verwiesen (61, 223, 470).

Beachtung verdient auch der Umstand, daß die Darmmotilität der Säuglinge u. a. von der Säurewirkung der Milch (72) und von ihrem Azetylcholingehalt (278, 405) beeinflusst wird.

Im Pathomechanismus des paralytischen Ileus bilden auch im Säuglings- und Kindesalter Störungen der Darmwandinnervation und -blutversorgung die beiden wichtigsten Faktoren (86, 223, 303, 395, 527, 576, 583, 638). Die pathogenetische Wirkung der übrigen Faktoren (Entzündung, Mangel an gewissen Nährstoffen usw.) (56, 81, 223, 303, 325, 326, 527, 582) manifestiert sich letzten Endes gleichfalls über diese beiden Mechanismen.

Im Säuglings- und Kindesalter stellt die Behandlung des paralytischen Ileus eine besonders schwere Aufgabe dar (192, 395, 576, 638). Um die Peristaltik medikamentös in Gang zu bringen, kommen — neben anderen Präparaten (372, 432, 464, 576, 621, 638) — hauptsächlich cholinesteraselähmende Mittel sowie Hypophysenhinterlappen-Präparate zur Anwendung.

Im Tierversuch wird durch Ps-Mangel nicht nur die Peristaltik und der Tonus des Darms herabgesetzt (Abb. 11. und 12.), sondern auch seine medikamentöse Reizbarkeit (10, 59, 296).

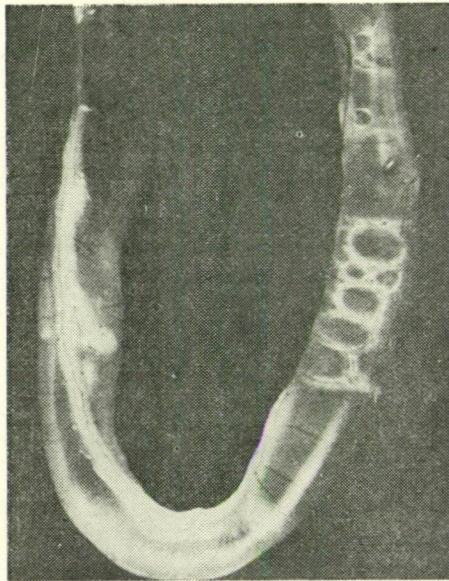


Abb. 11. Dünndarmatonie bei einer an Pantothensäuremangel leidenden Ratte, in der 12. Woche des Mangelzustandes. (R. JÜRGENS, H. PFALTZ, Zschr. Vitaminforsch. 1944, 14, 243.)

Die Darmschleimhaut weist schwere Gewebsveränderungen auf (566, 672), und seltener sind auch auf Nebennierenhypofunktion beruhende Elektrolytverschiebungen zu beobachten. Nach Ps-Darreichung entwickeln sich die Symptome zurück.

Neuerdings wird auch im Pathomechanismus des sich beim Menschen entwickelnden paralytischen Ileus die Möglichkeit von Ps-Mangel und unzureichender Azetylcholin-Synthese in Erwägung gezogen (527).

Auf Grund dieser Beobachtungen sowie angesichts der Tatsache, daß der Blut-Ps-Gehalt nach Operationen abnimmt (557) — wenn auch experimenteller Ps-Mangel beim Menschen keine wesentliche Veränderung in der Darmperistaltik zustande brachte (263,

606) — wird die Ps seit 1951 mit günstigen Ergebnissen zur Behandlung des paralytischen Ileus benutzt. Nachdem sich das neue Heilverfahren bei Erwachsenen in ständig mehr Fällen als ein erfolgreicher Eingriff erwiesen hat, und da über die Anwendung in der Kinderheilkunde lediglich eine Veröffentlichung über die Behandlung eines einzigen Kindes zur Verfügung stand (138), schien es angezeigt, das Verfahren in der Kinderheilkunde zu erproben.

Eigene Untersuchungen

Im Jahre 1958 haben wir an unserer Klinik — als erste in der Pädiatrie — die Ps zur Behandlung des paralytischen Ileus von Säuglingen und Kindern verwendet (583). Die Analyse der bei einer aus 17 Säuglingen und 15 Kindern bestehenden ersten Krankengruppe gewonnenen Befunde spiegelt die im Zusammenhang mit dem neuen Verfahren auftauchenden Fragen. Der jüngste dieser 32 Patienten war 3 Tage, der älteste 11 Jahre alt. Wir benutzten eine 5%ige sterile Kalziumpantothemat-Lösung eigener Herstellung, die in 2 ml-Ampullen bereitsteht. Im allgemeinen injizierten wir Säuglingen 50,

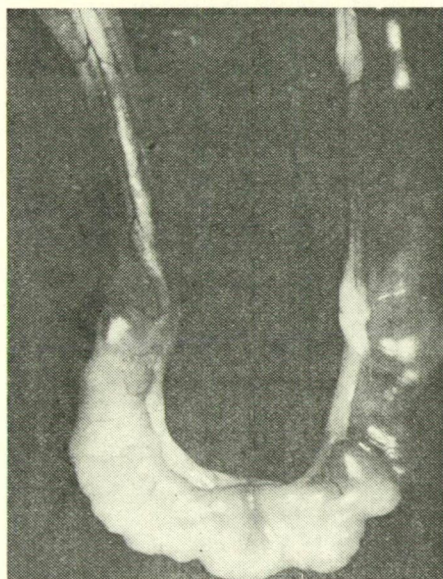


Abb. 12. Den Darmtonus des Ratten-Ileums normalisierende Wirkung der Pantothen säurebehandlung (100 μ g Pantothen säure per os pro die) in der 10. Behandlungswoche. (R. JÜRGENS, H. PFALTZ, Zschr. Vitaminforsch. 1944, 14, 243.)

Kindern 100 mg pro dosi im. oder iv. Falls jedoch der Patient ohnehin eine Tropfinfusion bekam — was in 50% der Fälle geschah —, setzten wir der Infusionsflüssigkeit mit der üblichen Zusammensetzung 50 mg Kalziumpantothemat je 500 ml zu. Im günstigen Fall genügte die einmalige im. oder iv. Dosis, und zwar bei 5 unserer 32 Patienten; im allgemeinen jedoch war die wiederholte Verabreichung der erwähnten Mengen in Intervallen von 4–6 Stunden, bei der Tropfinfusion die permanente Einträufelung mit der Infusionslösung erforderlich. Zur Adjuvansbehandlung wendeten wir nur das Darmrohr, Glycerin-Suppositorien oder Einläufe an. Andere peristaltiksteigernde Medikamente wurden lediglich bei Erfolglosigkeit dieser Verfahren — in 2 der 32 Fälle — in Anspruch genommen.

Die mit der Behandlung erzielte Wirkung ließ sich ziemlich schwer beurteilen: Säuglinge und Kinder vermögen über das Auftreten der Darmbewegungen keine Auskunft zu geben; ihr Ingangkommen konnte nur durch sorgfältige Beobachtung, d. h. durch häufige auskultatorische und palpative Untersuchung des Bauches festgestellt werden. Bei der Beurteilung des Effektes waren für uns in erster Linie der Zeitpunkt des Abganges der Darmgase und der Verringerung des Meteorismus und in zweiter die Stuhlentleerung maßgebend. In Betracht gezogen wurde fernerhin, ob die Stuhlentleerung im Anschluß an mechanische Reize (Darmrohr, Suppositorium, Einlauf) oder ohne diese erfolgte. War der Meteorismus innerhalb von 12 Stunden nach Behandlungsbeginn behoben und kam es zur spontanen Stuhlentleerung, stabilisierte sich fernerhin die Peristaltik, so bezeichneten wir die Wirkung als „sehr gut“. Hörte der Meteorismus innerhalb derselben Zeit auf, kam aber die Stuhlentleerung erst nach Anwendung des Darmrohrs, eines Suppositoriums oder Einlaufs in Gang und erwies sich die günstige Wirkung als konstant, so qualifizierten wir das Resultat als „gut“. Wenn das Nachlassen des Meteorismus und die Stuhlentleerung — spontan oder auf mechanische Reize hin — in der 12—14. Stunde der Behandlung zutage traten, so erachteten wir die Wirkung als „zufriedenstellend“. Kam innerhalb von 24 Stunden weder die Stuhl, noch die Darmgasentleerung in Gang, so bezeichneten wir die Behandlung als „unwirksam“. In denjenigen schwer beurteilbaren Fällen, in denen eine verhältnismäßig lange Zeit zwischen der ersten Stuhlentleerung und dem Verschwinden des Meteorismus verstrich, betrachteten wir im allgemeinen den Zeitpunkt als richtunggebend, in dem der Meteorismus behoben war.

Die Ps-Behandlung der 32 Patienten zeitigte in 16 Fällen eine sehr gute, in 8 Fällen eine gute, in 4 Fällen eine zufriedenstellende Wirkung, während sie in 5 Fällen wirkungslos war (Tabelle VII).

Tabelle VII

	Sehr gute Wirkung	Gute Wirkung	Zufriedenstellende Wirkung	Unwirksam	Insgesamt
Säuglinge	10	3	1	3	17
Kinder	6	5	2	2	15
Insgesamt	16	8	3	5	32

Wie aus Tabelle VII ersichtlich, hat die Behandlung bei 75% unserer Kranken eine überzeugend günstige Wirkung zustande gebracht.

In diesen Fällen war der Meteorismus innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung behoben, die Darmperistaltik in Gang gekommen und permanent geworden. Bei Säuglingen und Kindern zeigte die Therapie dieselbe Wirksamkeit.

Unter den mit Ps behandelten 17 Säuglingen war die Wirkung in 10 Fällen sehr gut, in 3 gut, in 1 zufriedenstellend, und in 3 Fällen wurde keine Wirkung erzielt (Tabelle VIII).

Tabelle VIII

Paralytischer Ileus	Sehr gute Wirkung	Gute Wirkung	Zufriedenstellende Wirkung	Unwirksam	Insgesamt
Im Anschluß an toxischen Zustand	8	3	1	0	12
Postoperativ	2	0	0	3	5
Insgesamt	10	3	1	3	17

Wie Tabelle VIII zeigt, hat sich der paralytische Ileus bei den Säuglingen vor allem zum toxischen Zustand (hauptsächlich zur toxischen Enterocolitis) gesellt (12 Fälle), und in 5 Fällen trat er postoperativ auf. Beachtenswerterweise war unser Behandlungsergebnis bei den sich zur Toxikose gesellende Fällen von paralytischem Ileus, einem bekanntermaßen schwer beeinflussbaren ersten Krankheitszustand, besonders günstig.

Fernerhin stellten wir fest, daß die jüngsten Patienten — Neugeborene und Frühgeborene — gleichfalls günstig auf die Ps-Therapie reagierten, die Wirkung also nicht vom Alter abhängt.

Bei den mit Ps behandelten 15 Kindern war das Resultat in 6 Fällen sehr gut, in 5 gut, in 2 zufriedenstellend, während die Behandlung in 2 Fällen ergebnislos blieb. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Säuglingen war die Darmlähmung in dieser Gruppe fast ausschließlich postoperativ bedingt, lediglich bei 3 Patienten lag eine andere Grundkrankheit vor (Enterocolitis toxica, Pneumokokken-Peritonitis, Invagination).

Innerhalb der postoperativen Gruppe handelte es sich bei den die Operation erfordernden Grundkrankheiten in der Reihenfolge der Häufigkeit um folgende: Appendicitis, Peritonitis, Megacolon congenitum, Invagination und Darm-Entwicklungsanomalie. Unter den wegen postoperativem Ileus behandelten Kindern hat sich die Behandlung in 9 von 12 Fällen als sehr gut oder gut erwiesen.

Die Behandlungsergebnisse bei den Kindern veranschaulicht Tabelle IX.

Tabelle IX

Paralytischer Ileus	Sehr gute Wirkung	Gute Wirkung	Zufriedenstellende Wirkung	Unwirksam	Insgesamt
Postoperativ	4	5	1	2	12
Andere Ursachen	2	0	1	0	3
Insgesamt	6	5	2	2	15

Nachfolgende Auszüge aus einigen Krankengeschichten illustrieren unsere Ausführungen:

1. Sz. M., 3 Tage altes Neugeborenes, wurde wegen Atresia ani operiert. Am Tage nach der Operation war der Bauch gebläht, paralytischer Ileus trat auf. Wir gaben im 50 mg Kalziumpantothenat. Nach Anwendung der Ps entleert der Säugling bei der Digitalisuntersuchung des Mastdarms Stuhl, und nach 4—5 Stunden kommt es zur spontanen Stuhlentleerung. Der Meteorismus war behoben.

2. T. M., 3 Wochen altes Frühgeborenes, wurde wegen der auf Coli dyspepsiae beruhenden Toxikose in die Klinik aufgenommen. Zur Toxikose gesellte sich Darmatonie. Neben der üblichen antibiotischen Behandlung verabreichten wir im 50 mg Kalziumpantothenat. Eine halbe Stunde nach der Einspritzung der Ps setzte die Peristaltik ein und kam es zur spontanen Stuhlentleerung.

3. L. I., 5 Monate alter Säugling, wurde wegen toxischer Enterocolitis in die Klinik aufgenommen. Hohes Fieber, bewußtlos, erbricht wiederholt. Wir verabreichen Antibiotika, Largactil, eine Transfusion und binden eine Tropfinfusion ein. Am 4. Tage der Anstaltsbehandlung entwickelte sich paralytischer Ileus; von nun an geben wir Ps in die Tropfinfusionsflüssigkeit. In den ersten Stunden nach Anwendung der Ps läßt der Meteorismus nach, sodann kommt es zur spontanen Stuhlentleerung, und der Darm funktioniert 4 Tage hindurch. Am 5. Tage steigert sich wieder der Meteorismus, weshalb wir die Ps-Behandlung mit Glandutrin kombinieren. Die Fortsetzung dieser Kombinationsbehandlung während weiteren 10 Tagen führt zur Normalisierung der Darmtätigkeit.

4. Der neugeborene Säugling B. L. (Geburtsgewicht 3400 g) wird auf Ersuchen der Geburtshilflichen Abteilung wegen wiederholten Erbrechens in die Klinik aufgenommen.

Hochgradiger Meteorismus. Trotz wiederholter Magenwaschungen, Darmrohr und Einläufen erbricht er häufig und läßt sich auch durch die Sonde nur schwer ernähren. Bekommt Muttermilch. Bei der Röntgen-Passage-Untersuchung läßt sich kein anatomisches Hindernis in der Bauchhöhle nachweisen, lediglich hochgradige Darmgasbildung. Dieses Symptom ist ungeachtet der weiteren Anwendung der erwähnten Behandlungsverfahren zwei Wochen lang — während unterdessen der Säugling auch wegen eines febrilen Katarrrhs der oberen Atemwege behandelt werden muß — vorhanden und erschöpft ihn sehr stark. Auch nach Heilung des Atemwegskatarrrhs kommt die Stuhlentleerung nicht spontan, sondern ausschließlich nach mechanischen Reizen zustande. Der Stuhl zeigt normale Zusammensetzung, die bakteriologische Untersuchung fällt wiederholt negativ aus. Der K- und Na-Spiegel im Blut ist normal. Im Alter von 3 Wochen leiten wir die perorale Bepanthen-Behandlung ein (6mal 25 mg pro die). Der Meteorismus verschwindet, der Säugling entleert täglich spontan den Stuhl. Nach dem 6. Behandlungstage schalten wir zwei Ruhetage ein, an denen Erbrechen und Meteorismus wieder auftreten. Nach neuerlicher Ps-Verabreichung verschwinden sie wieder. In der 5. Woche des Klinikaufenthaltes wird, da Verdacht auf eine Analstenose aufgetaucht ist, der Anus manuell erweitert; hiernach tritt der Meteorismus auch nach Weglassen der Ps nicht mehr auf, und es kommt zur regelmäßigen spontanen Stuhlentleerung. Der Säugling saugt gut, beginnt zuzunehmen und wird nach Hause entlassen. Die nach zwei Monaten wegen der zu Hause rezidivierenden Obstipation vorgenommene irrigoskopische Untersuchung ergibt Sigma elongatum.

5. A. A., 1 Monate alter Säugling, wurde wegen septischer Enterocolitis behandelt. Nach Chlorocid- und Diätbehandlung bessert sich der Zustand in einer Woche wesentlich, doch tritt nach Aufhören des Durchfalls — wie in derartigen Fällen nicht selten beobachtet werden kann — hartnäckige Obstipation auf, die auch durch Ernährung mit Muttermilch nicht beeinflusst wird. Mehrere Tage lang entleert sich der Stuhl nur nach Einläufen. Bei unveränderter Diät leiten wir perorale Bepanthen-Behandlung ein (4mal 25 mg pro die). Sogleich nach Behandlungsbeginn kommt es täglich zur spontanen Stuhlentleerung, Einläufe sind nicht mehr nötig. Auch nach der mehrtägigen Behandlung funktioniert der Darm einwandfrei; der Säugling nimmt zu und wird geheilt entlassen.

6. Cs. A., 6jähriger Knabe, wurde wegen Appendizitis-Perforation und Peritonitis operiert. Am Tage nach der Operation ist der Bauch prall, Stuhl und Darmgase gehen nicht ab. Wir geben Ps in die Tropfinfusionsflüssigkeit. Drei Stunden danach setzt die Darmperistaltik ein, etwa 6 Stunden später kommt es zur spontanen Stuhlentleerung. Die Darmmotilität wird konstant.

7. F. I., 14 Monate altes Kleinkind, wurde wegen Invagination operiert. Im Verlauf der Operation mußte ein nekrotisierter Darmabschnitt reseziert werden. Die langwierige Operation nimmt das Kind sehr mit. Wir geben Antibiotika, Transfusionen und binden eine Tropfinfusion ein. Postoperativ tritt Fieber auf, der Bauch ist prall, der Darm funktioniert nicht. Am 3. Tage nach der Operation entwickelt sich völlige Darmlähmung. Am Nachmittag dieses Tages verabreichen wir stoßartig iv. 100 mg Kalziumpantothenat und geben Ps auch in die Infusionsflüssigkeit. Abends spontane Stuhlentleerung, am nächsten Tage morgens hat der Meteorismus nachgelassen, und im Laufe des Tages hat das Kind dreimal Stuhlgang. Die Peristaltik setzt ein.

8. S. I., 7 jähriges Mädchen, wird wegen einer im Anschluß an Enterocolitis zur Entwicklung gekommenen Invagination operiert. Die nach der Operation aufgetretene, 72 Stunden anhaltende Darmlähmung wird durch wiederholte Einläufe nicht beeinflusst. Am 4. Tage spritzen wir im. 50 mg Kalziumpantothenat ein. In der zweiten Stunde danach entleert das Kind eine genügende Stuhlmenge, die Darmperistaltik setzt ein und bleibt bestehen.

9. D. M., 6 jähriges Kind, wird wegen einer von unbekanntem Krankheitserreger hervorgerufenen schweren Osteomyelitis im linken Femur und sich dazu gesellender Sepsis aufgenommen. Trotz der sogleich begonnenen kombinierten antibiotischen Behandlung (Erythromycin + Chlorocid) progrediert der septische Zustand in solchem Maße, daß wir am 3. Tage die medikamentöse Hibernation einleiten. Mit dem üblichen Cock-

tail lytique und physikalischer Abkühlung des Körpers wird die Körpertemperatur auf 34,5–35,6° C eingestellt; Kreislauf und Atmung des Kindes stabilisieren sich auf dem entsprechenden Niveau; den Flüssigkeitersatz sichern wir mittels Tropfinfusion. Weitere Maßnahmen: Transfusion, Plasmainfusion, iv. Erythromycin und im. Kanamycin. Die Hibernation und intravenöse Behandlung hielten wir 11 Tage aufrecht. Die Obstipation schon in den Tagen vor Einleitung der Hibernation vorlag und die träge Darmtätigkeit durch das Hibernationsverfahren nur weiter verschlechtert wurde, mischten wir zwecks Behebung des Subileus der Infusionslösung mit üblicher Zusammensetzung Kalziumpanthothenat bei. Der Meteorismus ließ 24 Stunden später nach, hörte dann ganz auf, und obschon zur Stuhlentleerung 4 Tage lang noch die tägliche iv. Einspritzung von Glanduitrin nötig war, konnte die Stuhlentleerung vom 5. Tage an, d. h. in der zweiten Hälfte der Hibernationsbehandlung, ohne Glanduitrin durch die Kombination von Ps und Einläufen gesichert werden. Nach Aufhebung der Hibernation setzte die Peristaltik sogleich ein, blieb bestehen und war während der ganzen Heilungsdauer ungestört.

Die Ps-Behandlung des paralytischen Ileus weist folgende Vorteile auf:

1. sie wirkt nicht toxisch und hat keine Nebenwirkungen;
2. sie ist von anhaltender Wirkung;
3. sie bewirkt keine Hyperperistaltik, ihre Wirkung ähnelt dem physiologischen Reiz und hängt nicht von Alter des Patienten ab;
4. es gibt praktisch keine Kontraindikation;
5. bei Mangelzuständen besitzt sie nicht nur eine pharmakodynamische, sondern auch eine Substitutionswirkung;
6. das Verfahren ist schmerzlos und
7. nicht kostspielig.

Endlich sei erwähnt, daß nicht nur wir bei der Ps-Behandlung des paralytischen Ileus und Subileus im Säuglings- und Kindesalter günstige Erfahrungen gewonnen haben, sondern die Vorteile des neuen Heilverfahrens seither auch von zahlreichen einheimischen und ausländischen pädiatrischen Anstalten — in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen — bestätigt wurden (60, 136, 286, 356, 421, 424, 464, 575, 626, 638, 666).²³ Besonders hervorgehoben sei die Mitteilung von WEINGÄRTNER (Kinderklinik, Halle a. S.), der im Anschluß an unsere Mitteilungen als einer der ersten unsere günstigen Erfahrungen nach eigenen Beobachtungen anlässlich der Ps-Behandlung von Ileus paralyticus-Formen im Säuglings- und Kindesalter zu bestärken vermochte (638).

Viel beschäftigten wir uns mit dem Mechanismus der Ps-Wirkung auf den Intestinaltrakt. Während nämlich die klinischen Beobachtungen im Laufe der Jahre den peristaltiksteigernden Effekt der Ps entsprechend zu bestätigen schienen, hat die Vitaminiologie die experimentellen Beweise wie im allgemeinen klare Ergebnisse über den *Virkuingsmechanismus* nicht zu erbringen vermocht.

Aus diesem Grunde haben wir in Zusammenarbeit mit dem Physiologischen Institut und der Röntgenklinik der Medizinischen Universität Szeged in den letzten Jahren einige Untersuchungen durchgeführt, die der Klarstellung des Wirkungsmechanismus der Ps dienen sollten (591, 592, 594).

1. Die ersten Versuche erfolgten *in vitro* am isolierten Darm, der von gesunden, mit normaler Mischkost gefütterten Ratten und Kaninchen der gleichen Zucht, übereinstimmenden Gewichtes und beiderlei Geschlechts entnommen wurde. Vor allem untersuchten wir die Ps-Wirkung auf die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms. Die beiden Grenzwerte der untersuchten Ps-Konzentrationen waren 10^{-13} und 5×10^{-1} .

Dieser Versuch wurde an 24 gesunden, durchschnittlich 200 g schweren, mit Mischkost gefütterten Wistar-Ratten vorgenommen, und zwar hauptsächlich in den Frühjahrsmonaten. Die Tiere töteten wir mit Nackenschlag. Das entnommene Dünndarmstückchen wurde in einem 12 ml Tyrode-Lösung enthaltenden Magnus-Gefäß aufgehängt;

²³ Auch Krepler, P. (Päd. Praxis 1964. 3. 105.) empfiehlt Pantothensäurebehandlung des paralytischen Ileus, mit Mestinon (La Roche, Basel) kombiniert. Über die Mestinon-Pantothensäure Beziehungen s. Fussn. 25.

durch die Lösung ließen wir mit Hilfe einer Membranpumpe Luft strömen. Das Wasserbad, in dem sich das Magnus-Gefäß befand, hatte eine Temperatur von $38 \pm 0,2^\circ \text{ C}$. Die longitudinalen Bewegungen des Darmstückchens registrierten wir am Kymographion. Die untersuchten Substanzen wurden in Tyrode-Lösung aufgelöst, das pH der Lösungen stellten wir mit einigen Tropfen n/10 Salzsäure bzw. Natronlauge auf 6,9–7,2 ein und kontrollierten es mittels Universal-Indikator. Zwecks Elimination der sich aus dem Flüssigkeitsdruck ergebenden Abweichungen war das Volumen der Tyrode-Lösung konstant. In Kenntnis der Fehlermöglichkeiten, die sich aus der individuellen Empfindlichkeit und dem damit möglicherweise zusammenhängenden unterschiedlichen Azetylcholin Gehalt der verschiedenen Rattendarmabchnitte ergeben, konstatierten wir zu Beginn jedes einzelnen Versuches diejenige Azetylcholinkonzentration, die am Kymographion bei wiederholter Anwendung am selben Darm dieselbe Abweichung (25 mm) zustande bringt. (Hierzu genügten im allgemeinen 0,1–5 γ Azetylcholin.) Nach Registrierung der von diesem „Standard-Azetylcholin“ herbeigeführten Kontraktion stellten wir die Wirkung der zugleich bzw. unmittelbar vorher oder nachher angewendeten Ps von unterschiedlicher Konzentration, d. h. die bei gleichzeitiger Anwendung von Azetylcholin und Ps zustande kommende Wirkung fest. Schließlich untersuchten wir zur Orientierung in einigen Fällen die Wirkung verschiedener allein angewendeter Ps-Konzentrationen.

Nach Registrierung der Wirkung jedes einzelnen Stoffes tauschten wir das Tyrode-Bad aus, und zwar stets so lange, bis der ursprüngliche Ruhetonus des Darms zurückkehrte.

Die am Ende der Versuche gewonnenen Kurven verglichen wir miteinander.

Sofern die bei gleichzeitiger Anwendung von Ps + Azetylcholin beobachtete Abweichung über die vom „Standard-Azetylcholin“ zuvor wiederholt herbeigeführte Grundausschlagung hinausging, schlossen wir daraus auf gesteigerte, im entgegengesetzten Fall auf verminderte Empfindlichkeit des Darms Azetylcholin gegenüber. In beiden Fällen wurde die Veränderung im Verhältnis zur Grundausschlagung in Prozent angegeben. (Abb. 13.).

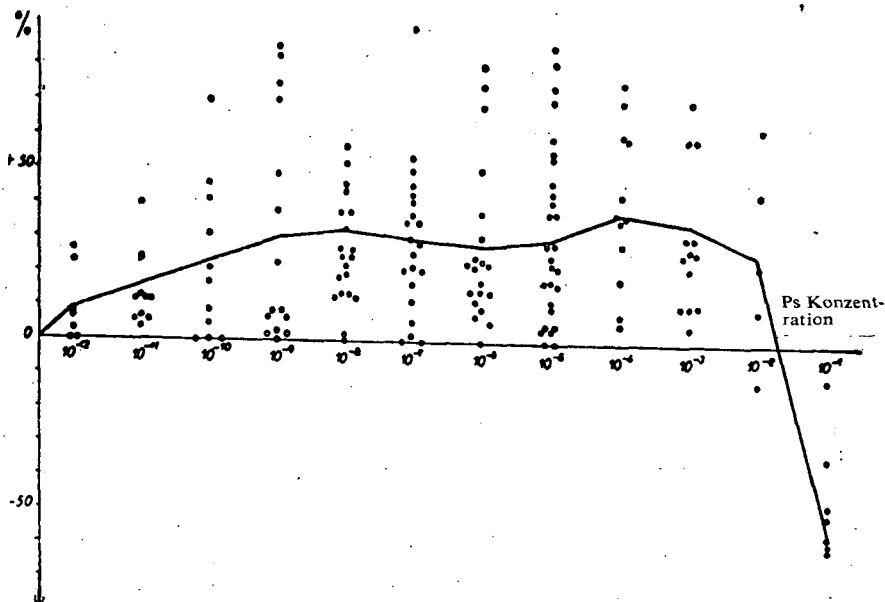


Abb. 13. Prozentuale Veränderungen der von Azetylcholin ausgelösten Darmkontraktionen unter Pantothen säurewirkung.

Wir ermittelten folgendes:

a) Die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms wird von den physiologischen Ps-Konzentrationen (10^{-2} – 10^{-12}) um durchschnittlich etwa 30 % gesteigert. Diese Wirkung steht nur zum Teil im Verhältnis zur angewendeten Ps-Konzentration: zwischen 10^{-12} – 10^{-9} steigt sie, zwischen 10^{-9} – 10^{-3} zeigt sie ziemlich permanent einen hohen Wert, bei 10^{-3} beginnt sie abzunehmen, und unter der Konzentration 10^{-2} hört sie auf.

b) Von den über die physiologischen hinausgehenden Ps-Konzentrationen (5×10^{-2} und höher) wird die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms im Verhältnis zur ansteigenden Konzentration ausgesprochen herabgesetzt. Die Initialwirkung invertiert demnach.

c) In niedrigeren als den physiologischen Konzentrationen (10^{-13} und darunter) angewendet, übt die Ps keinen Einfluß auf die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms aus.

d) Der Effekt ist von der Reihenfolge der Ps- und Azetylcholinanwendung stets unabhängig.

Im weiteren Verlauf der In-vitro-Versuche erweiterten wir die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Ps.

Für diese etwa 150 Versuche benutzten wir 56 durchschnittlich 200 g schwere Wistar-Ratten beiderlei Geschlechts und 28 durchschnittlich 2000 g schwere Kaninchen bzw. ihren Darm. Die Tiere wurden mit Nackenschlag getötet, das etwa 2 cm lange, ungefähr vom selben Darmabschnitt exzidierte Dünndarmstückchen in einem 15 ml Tyrode-Lösung enthaltenden Magnus-Gefäß aufgehängt, die Lösung mit Luft durchströmt. Wir sorgten dafür, daß Volumen, pH (6,9–7,2) und Temperatur der Lösung (Badtemperatur $38 \pm 0,2^\circ \text{C}$) konstant blieben. Die longitudinalen Bewegungen des Darmstückchens wurden kontinuierlich kymographisch registriert. Zu Beginn der Versuche ermittelten wir die Wirkungen verschiedener Konzentrationen der Ps und mehrerer Pharmaka (BaCl₂, Histamin, Serotonin, Atropin, Papaverin) auf die Darmmotilität. Sodann wählten wir einige gut meßbare, submaximale Darmkontraktion bzw. -relaxation zustande bringende Konzentrationen der Pharmaka aus und verglichen die von diesen herbeigeführte Darmmotilität mit derjenigen, die durch ihre gemeinsame Anwendung mit verschiedenen Ps-Konzentrationen hervorgerufen worden war. Histamin untersuchten wir am Kaninchendarm, die anderen Pharmaka am Ratten- und Kaninchendarm.

Zwischen den Registrierungen wurde die Tyrode-Lösung wiederholt ausgetauscht, in allen Fällen so lange, bis der ursprüngliche Darmtonus zurückkehrte.

Die Versuchsergebnisse haben wir in Diagrammen dargestellt, die so angelegt wurden, daß wir bei sämtlichen Versuchen jedesmal die spontane Darmperistaltik und danach, d. h. nach Zugabe der betreffenden Substanzen, die während der Tonussteigerung ermittelten Abweichungen der Peristaltik feststellten. Die arithmetischen Durchschnittswerte der in mm gewonnenen Ergebnisse zugrunde legend zeichneten wir Säulengruppen, in denen die erste (horizontal gestrichelte) Säule die Spontanbewegung des Darms anzeigt. Diese projizierten wir in den Abb. 15, 16 und 17 mittels horizontaler Strichelung durch die ganze Säulengruppe. Darauf zeichneten wir die Säulen, welche die unter Wirkung der einzelnen Substanzen eingetretenen Veränderungen im Tonus und in der Peristaltik anzeigen. Die Abbildungen geben die Resultate der am Kaninchendarm durchgeführten Versuche wieder.

Diese Untersuchungen ermöglichen folgende Schlußfolgerungen:

a) Die Ps (10^{-16} – 10^{-4}) stimuliert den Tonus und die Motilität des Darms. Zwischen dem Ausmaß der Ps-Konzentration und der tonus- bzw. peristaltiksteigernden Wirkung besteht keine enge Korrelation; bei der Konzentration 10^{-2} und noch höheren hört jedoch die motilitätssteigernde Wirkung auf bzw. kehrt sich der Effekt um, der Darm relaxiert (Abb. 14).

b) Die von Ps herbeigeführte Darmkontraktion vermag man mit Papaverin (50×10^{-5} – 5×10^{-4}) und Atropin (10^{-5} – 5×10^{-5}) herabzumindern (Abb. 15).

Erst wird die Breite der Peristaltik geringer, dann sinkt auch der Tonus. Wie zu erwarten war, besitzt eine verhältnismäßig niedrige Papaverindosis keine Hemmwirkung; Atropin wirkt ausgeprägter als Papaverin. Die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms blieb während des Papaverinversuches unverändert.

c) Als wir die gemeinsame Wirkung von Ps + Bariumchlorid bzw. Histamin bzw. Serotonin oder die jeweils gesonderte Wirkung dieser Stoffe am isolierten Darm untersuchten, traten — je nach der Dosis — ziemlich divergierende Resultate zutage, so daß die Beurteilung der Effekte auf große Schwierigkeiten stieß und keine weitgehenden Schlußfolgerungen ermöglichte. Soviel war jedoch zu beobachten, daß die tonussteigernde Wirkung von Bariumchlorid und Histamin von verhältnismäßig niedrigen Ps-Konzentrationen (10^{-7} – 10^{-5}) stimuliert wurde, während höhere Ps-Konzentrationen ($2,5 \times 10^{-5}$) keinen derartigen Effekt zeigten, ja über der Ps-Konzentration 10^{-2} die darmkontrollierende Wirkung von Bariumchlorid und Histamin sogar ausblieb (Abb. 16 und 17).

2. Im zweiten Teil der Versuche untersuchten wir — gleichfalls an Ratten desselben Stammes und gleichen Gewichtes, die gleichartig gefüttert und gehalten wurden — die Wirkung der Ps-Behandlung auf die Darmpassage, und zwar *in vivo* in Röntgen-Reihenaufnahmen 16 Stunden hindurch nach peroraler Zufuhr von 10 ml Bariumsulfat, zugeführt durch die Sonde (1 m Abstand, 3 kW, 40 kV, 0,06 sec, Contrastor-Apparatur). Anfangs betrachteten wir zur Beurteilung der Passagegeschwindigkeit den Beginn der Dünndarm-, Dickdarm- und Mastdarmfüllung in den nach 1, dann nach 2 und schließlich in den nach 4–6 Stunden gemachten Rtg-Aufnahmen als maßgebend.

Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen eingeteilt: In Tiere, die A. 52 Tage, B. 5 Tage Ps erhielten und C. solche, die nicht behandelt wurden. Die Ps-Behandlung bestand aus der subkutanen Einspritzung von 5 γ Kalziumpanthothenat.

Den Beginn der Füllung der einzelnen Darmabschnitte veranschaulicht Tabelle X (die Zahl zeigt den Beginn der Füllung des betreffenden Darmabschnitts in Stunden an, von der Bariumsulfatverabreichung an gerechnet).

Tabelle X.

	Dünndarm	Dickdarm	Mastdarm
Gruppe A (11 Tiere)	1	3,5	13,5
Gruppe B (10 Tiere)	1	4	16
Gruppe C (8 Tiere)	1	3,5	16

Die Ergebnisse der *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Versuche über den Wirkungsmechanismus der Ps fassen wir nachfolgend zusammen:

In vitro löst die Ps Darmkontraktion aus, die zwischen zwei Konzentrationswirkungen beobachtet werden kann. Diese wirksame Konzentrationsbreite entspricht im großen und ganzen derjenigen, die in den Gewebssäften der Vertebraten im allgemeinen vorzufinden ist, d. h. in toto als eine „physiologische“ Konzentration angesehen werden kann. Eine höhere Ps-Konzentration führt *in vitro* zur Relaxation des Darms. Dieser Umstand läßt sich mit der klinischen Beobachtung in Einklang bringen, daß die allzu starke Erhöhung der Ps-Dosis auch bei der Behandlung des paralytischen Ileus nicht zweckentsprechend ist (31, 330, 583).

IUSEM und ZUTELMAN (284) machten am Menschendarm *in situ* (intraoperativ), CHAVES CASTANOS (90) am Hundedarm, CHIANCONE (93) am Ratten- und Meerschweinchendarm, NASSI (422) am Kaninchendarm, ferner MOSLER und VORHERR (410) am Meerschweinchendarm *in vitro* den unseren ähnliche Beobachtungen. NASSI betont — ganz in Übereinstimmung mit uns — die Abhängigkeit der zustande gebrachten Kontraktion von der Konzentration.

Für die Klarstellung des Wirkungsmechanismus ist weiterhin wesentlich, daß die von der Ps ausgelöste Darmkontraktion mit Atropin gedrosselt werden kann. Den Ps-

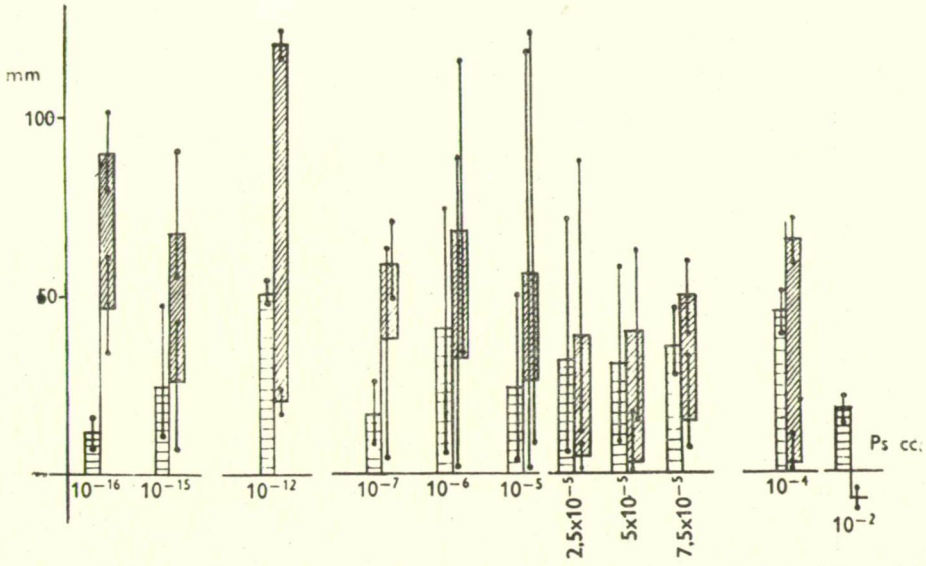


Abb. 14. Wirkungen verschiedener Pantothen säurekonzentrationen auf Peristaltik und Tonus des überlebenden Kaninchendarms.

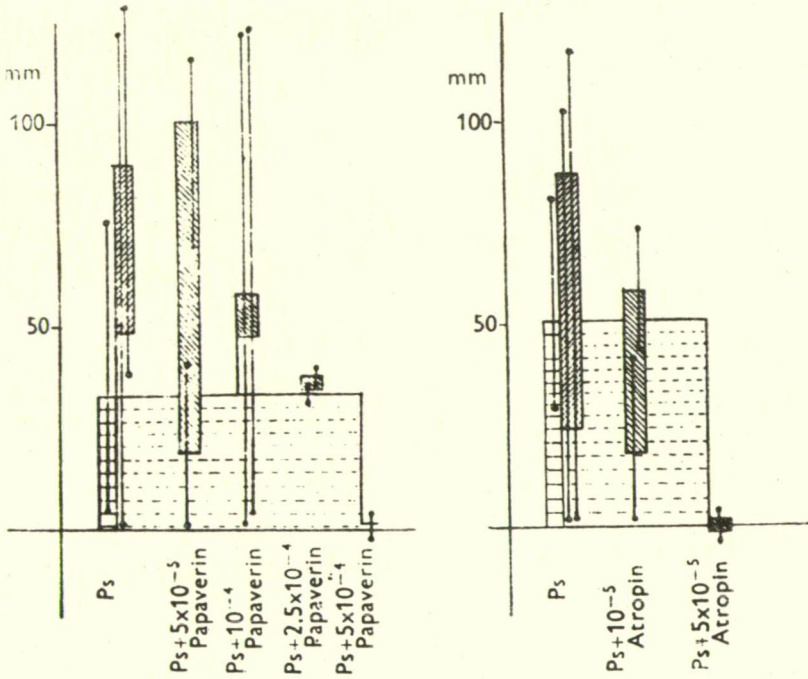


Abb. 15. Wirkung von Papaverin und Atropin auf die von verschiedenen Pantothen säurekonzentrationen hervorgerufenen Peristaltik- und Tonusveränderungen.

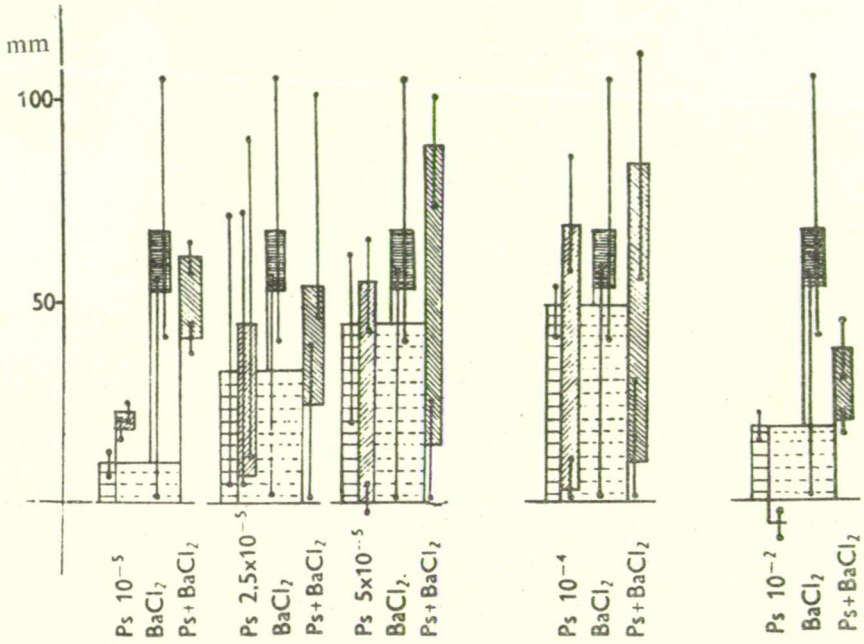


Abb. 16. Wirkung von Bariumchlorid auf die von verschiedenen Pantoensäurekonzentrationen hervorgerufenen Peristaltik- und Tonusveränderungen.

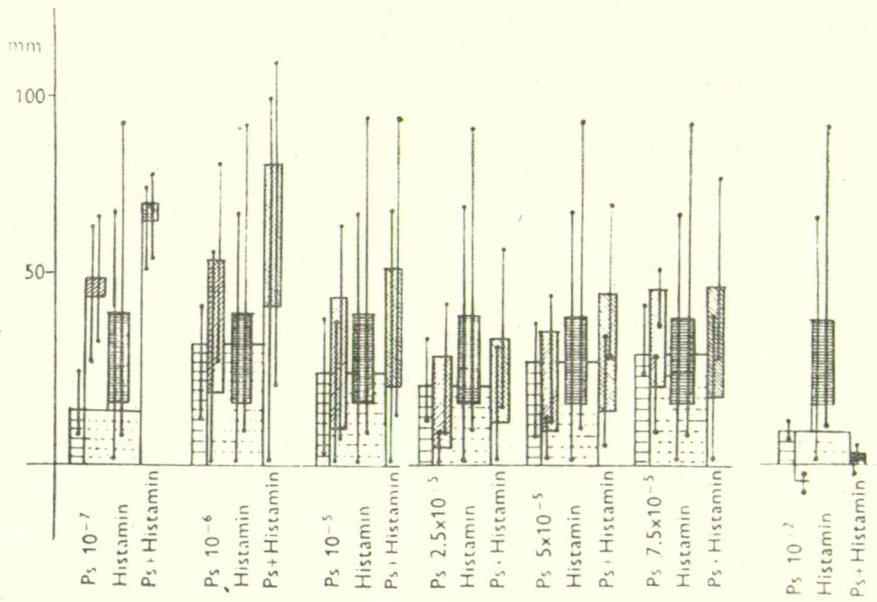


Abb. 17. Wirkung von Histamin auf die von verschiedenen Pantoensäurekonzentrationen hervorgerufenen Peristaltik- und Tonusveränderungen.

Atropin-Antagonismus hat NASSI übrigens schon 1943 am isolierten Froschherzen wahrgenommen (423). Die unsererseits angewendete Atropindosis entspricht nach dem Zeugnis der Literatur der typischerweise azetylcholinantagonisierenden Konzentration. Diese experimentelle Beobachtung bestätigte somit die sich auch aus der Reaktionsreihe $Ps \rightarrow CoA\text{-Synthese} \rightarrow \text{Azetylcholin-Synthese}$ ergebende Hypothese, wonach ein „Azetylcholin-Mechanismus“ an dem darmkontrahierenden Effekt der Ps beteiligt ist. Außer dem Atropin-Antagonismus deutet auch die die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms steigende Wirkung darauf hin. Letztere Erscheinung beobachteten auch CHAVES CASTANOS (90) und MOSLER (410); MOSLER fügt allerdings hinzu — was indessen an unserer Schlußfolgerung über diese Komponente des Wirkungsmechanismus der Ps nichts ändert —, daß außer der Ps auch zahlreiche andere organische Säuren über eine ähnliche Wirkung verfügen (dl-Serin, α -Ketoglutarinsäure, Malonsäure, Alanin usw.). Endlich deutet der unlängst beschriebene Ps-Curare-Antagonismus (183)²⁴ gleichfalls auf den Azetylcholin-Mechanismus.

Die Beeinflussung des Darmeffektes von Bariumchlorid, Histamin, Serotonin und Papaverin mit Ps läßt sich, wie bereits erwähnt wurde, ziemlich schwer beurteilen, weil die früheren Auffassungen über den Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka auf Grund der in den letzten Jahren erzielten Forschungsergebnisse (Membranpotential-, Rezeptor-, Synapsen-Theorie, Gegenregulationstheorien usw.) in mehrfacher Hinsicht und zum Teil grundlegend modifiziert werden mußten. Erschwert wird die Beurteilung ihres Wirkungsmechanismus auch dadurch, daß mit einem gewissen dosisabhängigen „gekreuzten Antagonismus“ (z. B. Azetylcholin-Papaverin-, Bariumchlorid-Atropin-Antagonismus usw.) ebenfalls gerechnet werden muß (69, 247). Nichtsdestoweniger läßt der Umstand, daß die darmkontrahierende Wirkung von Ps und Bariumchlorid Synergismus zeigt, weiterhin die Tatsache, daß die Ps-Kontraktion bei unseren Versuchen mit einer Papaverindosis gedrosselt werden konnte, die sich nach unseren Beobachtungen auf die Azetylcholin-Kontraktion nicht auswirkte, den Schluß auf einen weiteren, vom Azetylcholin-Mechanismus getrennten Wirkungsmechanismus zu. Für diese Annahme spricht auch der von anderen beobachtete Ps-Morphium-Antagonismus und Ps-Nikotin-Synergismus (410).

Endlich zeigten die Ergebnisse unserer Versuche in vivo, daß die Darmtätigkeit gesunder Ratten durch eine kurzwährende oder auch längere Ps-Behandlung nicht wesentlich beeinflusst wird. Dies entsprach angesichts der am Menschen gemachten Beobachtungen (447) und dem ähnlichen Ausgang tierexperimenteller Untersuchungen (410) den Erwartungen und der Tatsache, daß die Ps-Behandlung die Wiederherstellung, die Stimulation der geschwächten Danntätigkeit und nicht die Steigerung der ungestörten Passage bezweckt.

Was stellt die Ps-Behandlung des Ileus letzten Endes dar: Substitution oder auf pharmakodymanischer Wirkung beruhendes Behandlungsverfahren? Heute wird allgemein die Ansicht vertreten, der auch wir uns anschließen, daß es sich bei der erfolgreichen Therapie des Ileus mit hoher Ps-Dosis um eine ausschlaggebend pharmakodynamische Wirkung handelt. Für diese Auffassung zeugt, daß bei den zahlreichen erfolgreich behandelten Kranken niemals ein nachgewiesener Ps-Mangelzustand noch ein darauf hinweisendes Symptom vorlag und sich auch die beschriebenen experimentellen Beobachtungen — sowohl in vitro als auch in vivo — auf Tiere bezogen, die nicht an Mangelzustand litten. Naturgemäß besteht — wenn wir an die im vorigen Kapitel eingehend besprochenen Fälle denken — die Möglichkeit, daß in schweren Fällen vorübergehend ein Ps-Mangelzustand eintritt und dieser mit dem Zeitpunkt der Ileusbehandlung zusammenfällt; die die Passage in Gang bringende Ps-Menge übersteigt jedoch im allgemeinen den Tagesbedarf, und das Ingangsetzen der Peristaltik ist von der im Überschuß gegebenen Ps zu erwarten. Es gibt auch Hypothesen, nach denen lokaler Ps-Mangel in einzelnen Darmwandabschnitten vorkommen könne (371, 561).

²⁴ Diese Beobachtung ist seitdem von Franz, H. (Zschr. ärztl. Fortbild. 1965. 59. 122.) bestätigt worden.

Bei der erfolgreichen Ps-Behandlung des paralytischen Ileus bzw. im Wirkungsmechanismus der Ps-Therapie dürfte dem auf die aktuell anwesende Hypokalmämie ausgeübten Effekt kaum eine Rolle zufallen (438); auch wir beobachteten bei einem schwer hypokalämischen Patienten, daß die Behandlung, obwohl sie sich günstig auswirkte, die Hypokalämie nur unbedeutend beeinflusste.

Die Frage könnte man durch Blutspiegelbestimmungen und Ps-Belastungsuntersuchungen an Patienten mit paralytischem Ileus klarzustellen versuchen.²⁵

Zusammenfassend sei festgestellt, daß es sich beim Wirkungsmechanismus der Ps um einen komplexen Vorgang handelt, der sich teils über einen „Azetylcholin-Mechanismus“, teils unabhängig von diesem manifestiert. Für den Azetylcholin-Mechanismus sprechen die Steigerung der Azetylcholinempfindlichkeit des Darms durch die Ps, der Atropin-Antagonismus und der bekannte Einbau der Ps in CoA (Steigerung der Azetylcholinsynthese), für einen von Azetylcholin getrennten Mechanismus dagegen die Steigerung des Bariumchlorid- und der Ps-Morphium-Antagonismus. In vivo kann außer diesen Mechanismen die auf die Nebennierenrinde ausgeübte Ps-Wirkung, bei Mangelzuständen aber auch die Substitutionswirkung eine Rolle spielen.²⁶

b) Chirurgie

In der Chirurgie wird die Ps hauptsächlich zur Behandlung des paralytischen Ileus benutzt. Im vorigen Kapitel haben wir die Frage in ihren allgemeinen und pädiatrischen Beziehungen bereits eingehend erörtert, so daß hier lediglich die am erwachsenen Krankenmaterial gemachten Beobachtungen erwähnt werden sollen. Über die Ps-Behandlung des chirurgischen paralytischen Ileus berichtete, gestützt auf 16 Fälle, als erster JACQUES im Jahre 1951 (289). Seine günstigen Erfahrungen wurden später von anderen bestätigt, so daß die Zahl der mit Ps wegen paralytischem Ileus behandelten Erwachsenen bis 1959 mehr als 1000 betrug (31, 90, 121, 138, 140, 148, 159, 160, 265, 289, 330, 441, 466, 497, 526, 634). In den letzten vier Jahren ist diese Zahl noch weiter gestiegen (51, 117, 178, 186, 204, 238, 248, 311, 328, 421, 565, 632, 635). In der überwiegenden Mehrzahl äußern sich die Mitteilungen günstig über das neue Behandlungsverfahren, insbesondere soweit es den Subileus und die postoperativen Fälle betrifft. In fünf der neueren Arbeiten (178, 186, 248, 421, 635), werden auch Blindversuche (Placebo) erwähnt und statistische Auswertungen besprochen. Von den fünf nehmen in bezug auf die Wirksamkeit der Behandlung drei einen positiven, zwei einen zurückhaltenden Standpunkt ein. Die Ps verabreichte man in Form von Kalziumpantothenat oder Pantenol 2 — 4 stündlich, dann seltener, intramuskulär oder intravenös. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde nach dem ersten Darmkollern

²⁵ Unsere frühere Versuchsergebnisse wurden seitdem von Gordonoff, T. (Therap. Umschau 1964. 21. 139.) bestätigt bzw. verbreitet. Demnach verstärkt die Pantothenensäure die Darmtätigkeit nicht nur an der Darmschlinge von Normal-, sondern auch von Pantothenensäure-Mangeltieren, obwohl in diesem letzten Fall kommt sie nur in Mestinon-Kombination in Erscheinung. (Auch Mestinon allein ist unwirksam).

Eine Pantothenensäure-Mestinon Kombinationstherapie ist somit auch theoretisch-experimentell begründet.

Gordonoff bestätigte weiterhin den Darmmotilität fördernden Effekt der Pantothenensäure auch in vivo. Dasselbe Wirkung konnte auch Lynch, Th. A. u. Mitarb. (J. Pharm. Sci. 1963. 52. 499.) beobachten bzw. feststellen.

Die Zusammensetzung unserer, in Ungarn durchgeführten Versuchen bzw. Versuchsergebnissen bezüglich der Rolle der Pantothenensäure in der Darmmotilität citiert auch Menguy R. in seinem Jahresbericht (Ann. Rev. Physiol. 1964. 26. 227.).

²⁶ Werden unsere bisherige Beobachtungen bezüglich der Capillarresistenz erhöhenden Wirkung der Pantothenensäure (s. Fussn. 14.) bestätigt, so kommt die Möglichkeit einer Pantothenensäurebehandlung bei an hämorrhagischen Diathesen leidenden Säuglingen und Kindern in Frage. Auch ihre antiallergische Eigenschaft (s. Fussnote 28.) wird vermutlich auch in der kinderärztlichen Praxis zunutze machen können.

bzw. ersten Darmgasabgang sowie nach dem Zeitpunkt der ersten spontanen Stuhlentleerung beurteilt. Blieben wiederholte Ps-Gaben ergebnislos, wurden ergänzende Maßnahmen in Anspruch genommen (Mastdarmrohr, Einlauf, seltener Parasympathikomimetika). Die gleichzeitige Verabfolgung der Ps mit stark wirkenden peristaltikstimulierenden Mitteln wird — im Gegensatz zur früheren Auffassung (330) — wegen der Hyperperistaltik — bzw. Invagination Gefahr neuerdings nicht empfohlen (186). Ebenso nimmt man neuerlich den Standpunkt ein, bei mechanischem Ileus sei die Ps-Behandlung aus dem vorerwähnten Grunde kontraindiziert (108).

Die Chirurgie bietet auch breite Möglichkeiten zur lokalen Anwendung der Ps. Die Heilungsneigung der verschiedenen Wunden, Epitheldefekte und Fisteln vermag man durch lokale Applikation von Ps-Salbe oder -Solution anzuregen (90, 109, 144, 241, 386, 402, 457, 506, 530). Die wichtigste Spezialindikation bilden die Verbrennungen (130, 338, 386, 417, 637). Auch unter experimentellen Bedingungen wird von der Ps — gegenüber den Wunden anderer Herkunft (112) — vor allem die Heilungstendenz der Verbrennungsverletzungen stimuliert (411). Eine weitere chirurgische Indikation, die hervorgehoben wird, bildet *Ulcus cruris* (50, 65, 386, 398, 457). Fernerhin wird die Ps zur Durchspülung der Empyemhöhle (143) und — bei Cystitis — der Blase (39) empfohlen, in den meisten Fällen als Komponente einer Sulfonamid- oder Antibiotikumkombination. Über die Ps-Aerosolbehandlung vor und nach intrathorakalen Eingriffen hat man sich gleichfalls günstig geäußert (513).

c) Geburtshilfe und Gynäkologie

In der Geburtshilfe und Gynäkologie ist ebenfalls der paralytische Ileus die Indikation der allgemeinen Ps-Behandlung; bei einem Teil der in der Literatur beschriebenen und der besseren Übersichtlichkeit halber im Kapitel über die Chirurgie besprochenen Erwachsenenfälle lag eine gynäkologische Grundkrankheit vor. Ebenso wurde angesichts der Ps-Wirkung auf die glatte Muskulatur die Ps zur Prophylaxe bzw. Behandlung der postnatalen Blasenlähmung empfohlen (475). Ein griechischer Frauenarzt verwendete die Ps zur Anregung der Wehen bzw. zur Stimulation des Kreisens (613), doch hat das Verfahren keine Anhänger gefunden.

Lokale Ps-Behandlung wird im Falle der Portioerosion empfohlen (260, 266), neustens in Form eines in der Scheide löslichen Medikaments (331).

Zur lokalen Behandlung der während der Laktation so häufigen Brustwarzen-Rhagaden stellt die lokal applizierte Ps im Hinblick auf ihren epithelisierenden bzw. epithelschützenden Effekt gleichfalls ein geeignetes Verfahren dar (154, 224).

d) Innere Medizin

Von der Erwägung ausgehend, daß bei Ps-Mangel häufig Destruktionen bzw. Ulzerationen an der Magen-Darmschleimhaut beobachtet werden können (48) und man weiterhin — ebenfalls im Tierversuch — die Entwicklung des mit Prednisolon (361) oder Phenylbutazon (406) hervorgerufenen Geschwürs mit Ps zu verzögern vermag, wurde in den letzten Jahren vorgeschlagen, *Magen- und Duodenalgeschwüre* mit Ps zu behandeln (305, 398, 529, 570, 612, 654). Die Therapie erfolgt im allgemeinen parenteral, seltener peroral („Rollkur“). Die subjektiven Symptome bessern sich zuweilen schon in den ersten vier Tagen der Behandlung, und obgleich die Ps-Wirkung auf die Säuresekretion verschieden zutage tritt (181, 398, 500), beweisen die klinische Heilung und die Rückentwicklung der Röntgensymptome den günstigen Effekt.

Von ähnlichen Überlegungen ausgehend, gab man Ps per os und in Form der Darminstillation auch bei *Colitiden* (352).

In Anbetracht der im VI. Kapitel beschriebenen Leberschutzwirkung verwendete man die Ps auch zur Behandlung von *Leberkrankheiten* (11, 30, 47, 559, 620). In einigen Fällen führte die Behandlung zur Senkung des Sérumbilirubinspiegels (?), zur Erhöhung.

des Cholesterinestergehaltes, zur Diuresesteigerung und auch zur Besserung des subjektiven Zustandes. Im Verlauf der Behandlung beobachtete man die Besserung der Hippursäuresynthese (47, 620). Die Zahl der Fälle ist jedoch noch gering, und die Bewertung des Verfahrens wird auch dadurch erschwert, daß die Ps zumeist als Adjuvans anderer Heilverfahren zur Anwendung kam.

Bei *akuten und chronischen Erkrankungen der Respirationsorgane* wird die Ps per os, parenteral und in Aerosolform als Adjuvans der antibiotischen und symptomatischen (antitussiven usw.) Therapie gegeben (15, 177, 214, 245, 251, 398, 559, 574, 669). In den akuten Fällen und bei den mit Aerosol Behandelten wirken die Ergebnisse überzeugend.

Weitere — vereinzelt vorkommende — internistische Indikationen sind die rheumatischen Erkrankungen (125, 443), diabetische Ketosis (176, 420), Schilddrüsenerkrankungen (578) und Porphyrie (370).²⁷

Eigene Untersuchungen

Im Zusammenhang mit den internistischen Beziehungen wandten wir uns mit besonderem Interesse der Untersuchung des *antiallergischen Ps-Effektes* zu, weil der Frage praktische Bedeutung zukommt und sie bisher nur wenig untersucht worden ist.

Zur Durchführung unserer Versuche bzw. orientierenden Untersuchungen veranlaßte uns in erster Linie eine Mitteilung, die sich mit der Ps-Behandlung der allergischen Rhinitis befaßte (616): die Behandlung wirkte sich günstig auf die Symptome aus, und auch die spezifischen Hautreaktionen traten schwächer in Erscheinung. SCHLEINZER (515) verdünnte das Blutserum allergischer Personen mit Ps-Lösung bzw. — zu Kontrollzwecken — mit physiologischer NaCl-Lösung und nahm Hautimpfungen mit den Verdünnungen vor. Würde das Allergen anschließend von der geimpften Person eingeatmet, so trat an der Impfstelle des mit Ps vermischten Serums im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine schwächere Hautreaktion zutage. WINKLER (650) fand, die Ps wirke juckreizstillend, andere Autoren beobachteten bei der ACTH- und Cortisonbehandlung von dermatologischen und rheumatischen Erkrankungen nach adjuvierender Ps-Behandlung eine günstige Wirkung (125, 201). Bei Dermatosen allergischen Ursprungs hat man die ergänzende Ps-Behandlung gleichfalls empfohlen (116).

Alle diese Beobachtungen veranlaßten uns, zu untersuchen, ob die Ps in vivo Antihistamin- bzw. antiallergische Wirkung besitzt und ob sich diese bejahendenfalls unter den eigentümlichen physiologischen Verhältnissen des Kindesalters manifestiert (273).

Wir waren bemüht, uns der Frage mit den einfachsten Methoden zu nähern, um so mehr als langwierige und schmerzhaftige Untersuchungen an Kindern nicht durchgeführt werden können. Wir wünschten die Histaminempfindlichkeit gesunder Kinder festzustellen, weil diese Methode einfach durchgeführt werden kann und weil die Beobachtung der Histaminreaktionen Einblick in das allergische Geschehen bietet (157, 354, 409, 476).

Die Untersuchungen wurden in den Winter- und Frühjahrsmonaten an 3—12 Jahre alten gesunden Kindern vorgenommen. Die Kinder erhielten keine medikamentöse Behandlung, die übliche Kost und lagen während der Dauer der Untersuchungen zu Bett. Die Person des Untersuchers, die benutzten Instrumente (Spritze, Nadel usw.) und die Herstellungsserie der verwendeten Chemikalien bzw. Pharmaka waren bei sämtlichen Versuchen dieselben, und um die Fehlerquelle der bekannten tageszeitlichen Schwankungen der Hautreaktionen zu vermeiden, fanden auch die Untersuchungen zum gleichen Zeitpunkt statt (vormittags 9—11 Uhr).

Wir arbeiteten mit vier Versuchsgruppen:

²⁷ Die eventuelle therapeutische Wirkung der Pantothenensäure in Rheumatoid Arthritis (Fussn. 18.) sowie in Fällen von herzinsuffizienzbedingter Hyperpyruviaemie (Benda, L., Moser, K.: Wien. med. Wschrft. 1963. 113. 172.) sind noch mit weiteren Untersuchungen zu unterstützen.

1. Vor allem untersuchten wir die Wirkung der intrakutan eingespritzten Ps auf die Hautreaktion des ebenso verabreichten Histamins. Zu diesem Zweck wurden 9 Kinder an der Beugeseite des Unterarms mit 0,2 ml steriler Histaminlösung in der Verdünnung von 1 : 100 000 intrakutan geimpft, wonach wir 10, 30, 45 und 60 Minuten nach der Impfung die Ausdehnung der entsandenen Hautrötung auf Cellophanpapier, das auf den Arm gelegt wurde, registrierten (das Verhalten des schwer meßbaren und beurteilbaren zentralen Bläschens wurde außer acht gelassen). In 4 Fällen nahmen wir zur Histaminlösung die gleiche Menge (0,2 ml) physiologische Kochsalzlösung in die Spritze auf, um aus der Reaktion dieser Impfung festzustellen, ob sie in der Ausdehnung und im zeitlichen Verlauf mit der des ohne Salzlösung angewendeten Histamins übereinstimmt. Die Größe der Hautreaktionen wurde nach ROSENBLATT (498) nach Feststellung ihres Umfanges auf sog. Hauteinheiten umgerechnet ($0,16 \text{ cm}^2=1 \text{ E}$), und nach Durchführung dieser Berechnung in sämtlichen Fällen und Untersuchungszeitpunkten übertrugen wir die zu den erwähnten Zeitpunkten abgelesenen Durchschnittswerte der Hautreaktion dieser 9 Kinder auf ein Diagramm. An dessen Abszisse ist die seit der Intrakutanimpfung verstrichene Zeit in Minuten, an der Ordinate die Hautreaktion in E angegeben. Auf diese Weise veranschaulicht die Kurve die Hautreaktionen der Versuchsgruppe in ihrem zeitlichen Verlauf. Die Durchschnittsberechnung war deshalb möglich, weil die Histaminempfindlichkeit der Kinder untereinander keine wesentlichen Unterschiede aufwies (der in allen Fällen maximale 10-Minuten-Wert lag stets zwischen 80–100 E). Bei sämtlichen Kindern verlief die Hautreaktion innerhalb von 60 Minuten. Bei der Errechnung des Umfanges der Hautrötung berücksichtigten wir, ob diese kreis- oder ellipsenförmig war; wenn die Differenz zwischen dem kürzesten und längsten Durchmesser weniger als 10% ausmachte, so errechneten wir einen Kreis, wenn sie größer war, eine Ellipse $\left(T_k = r^2 \cdot \pi; T_e = \frac{a}{2} \cdot \frac{b}{2} \cdot \pi \right)$.

Erwähnt sei noch, daß wir die Untersuchungen zu Orientierungszwecken auch an 4 Säuglingen durchführten, indessen erwies sich diese Altersgruppe im Hinblick darauf, daß sich die Hautreaktionen schwer beurteilen ließen sowie angesichts der technischen Schwierigkeiten für Serienuntersuchungen als ungeeignet.

Bei 5 der 9 Kinder nahmen wir zugleich mit der Histaminimpfung unter denselben experimentellen Bedingungen noch eine andere Hautimpfung am kontralateralen Arm vor. Der Unterschied bestand lediglich darin, daß die Impfung mit einem Gemisch von jeweils 0,2 ml 1 : 100 000 verdünnter Histaminlösung und 5%iger Kalziumpantothenatlösung erfolgte. Die Hautreaktion wurde ebenso abgelesen und registriert wie im ersten Fall. Schließlich verglichen wir die den Verlauf der Reaktionen veranschaulichenden Kurven.

2. Im zweiten Teil der Versuchsreihe untersuchten wir nach der unsererseits etwas modifizierten Methode von CATTANEO (88) den die Histamin-Hautreaktion beeinflussenden Effekt der perkutan angewendeten Ps. Am Unterarm von 5 Kindern wurde die Haut mit der Impflanzette an zwei, auf der kontralateralen Seite an einer Stelle leicht skarifiziert, wonach wir auf eine der Skarifikationsstellen einen Tropfen 2,5%ige, auf die zweite 5%ige Kalziumpantothenatlösung und auf die dritte einen Tropfen physiologische NaCl-Lösung träufelten. Nach Eintrocknung (10 Minuten) wurde auf alle drei Skarifikationsstellen jeweils ein Tropfen 1%ige Histaminlösung geträufelt und nachfolgend die Hautreaktionen 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten später nach dem im 1. Punkt beschriebenen Verfahren fixiert, dargestellt und verglichen.

3. An weiteren 5 Kindern beobachteten wir die Wirkung der langdauernden peroralen Ps-Behandlung auf die Histamin-Hautreaktion. Nach der mit der üblicherweise verdünnten Lösung vorgenommenen intrakutanen Histaminimpfung und Registrierung der Hautreaktion während einer Stunde wurden die Kinder 6 Tage lang mit Ps behandelt (3x100 mg Bepanthen), und am Morgen des 7. Tages wiederholten wir im gleichen Zeitpunkt die Histaminprobe. Das Verhalten der vor und nach der Behandlung aufgetretenen Hautreaktion wurde auf die schon beschriebene Weise registriert und verglichen.

4. Schließlich untersuchten wir an 5 Kindern die Wirkung von intravenös verabreichter Ps auf die Reaktion der intrakutanen Histaminimpfung nach der Methode von ROSENBLATT (499). Vor iv. Einspritzung von 1 mg/kg Kalziumpantothenat beobachteten wir die Histamin-Hautreaktion erst an dem einen, dann am anderen Arm vorschriftsgemäß genau 10 Minuten nach der Impfung. Die beiden Reaktionen wurden im Diagramm dargestellt und verglichen.

In den einzelnen Zeitpunkten (10, 20, 30, 45 und 60 Minuten) errechneten wir je Versuchsgruppe den sich als gering erweisenden Durchschnittsfehler und die Signifikanz (bzw. den P-Wert) der Differenz zwischen den beiden Selbstkontrollwerten.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Feststellungen:

a) Am ausgeprägtesten wird die Histamin-Hautreaktion von der intrakutan angewendeten Ps gemildert: die Hemmung ist in der 10, 20., 30. und 45. Minute gleichermaßen signifikant. (Abb. 18.)

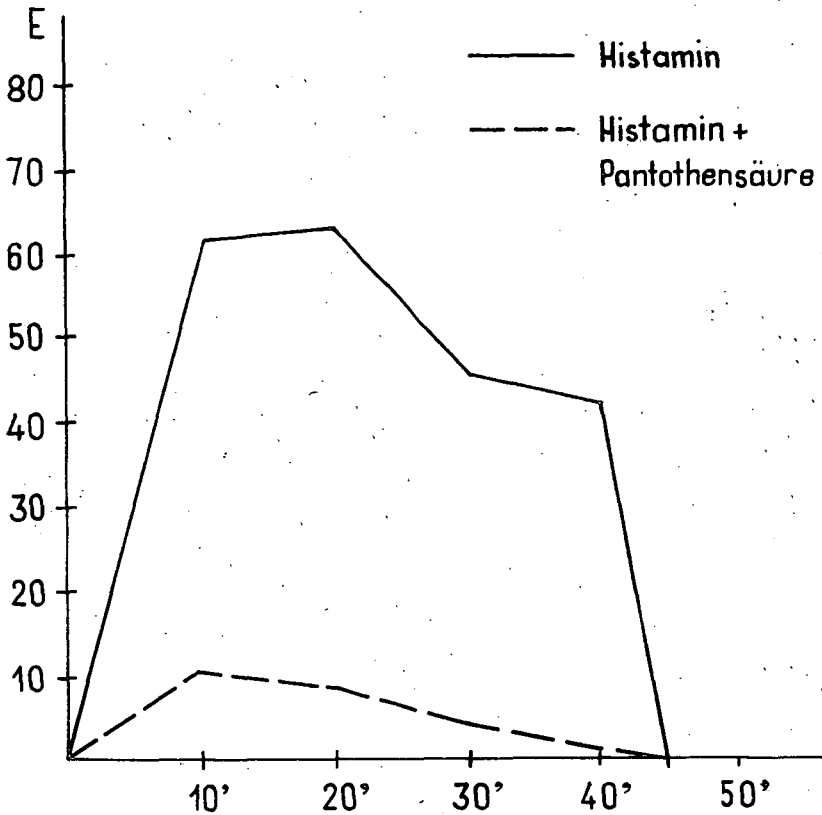


Abb. 18.

b) Perkutane Ps-Applikation führt — unabhängig von der benutzten Konzentration — zu einer etwa 30 Minuten wahrnehmbaren, wesentlich schwächeren Hemmungswirkung auf die Histaminreaktion als die intrakutane. Die Hemmung ist nicht signifikant. (Abb. 19.)

c) 6 Tage währende perorale Ps-Behandlung übt gleichfalls eine Hemmwirkung auf die Histamin-Hautreaktion aus, die beim 15-Minuten-Wert signifikant ist. (Abb. 20.)

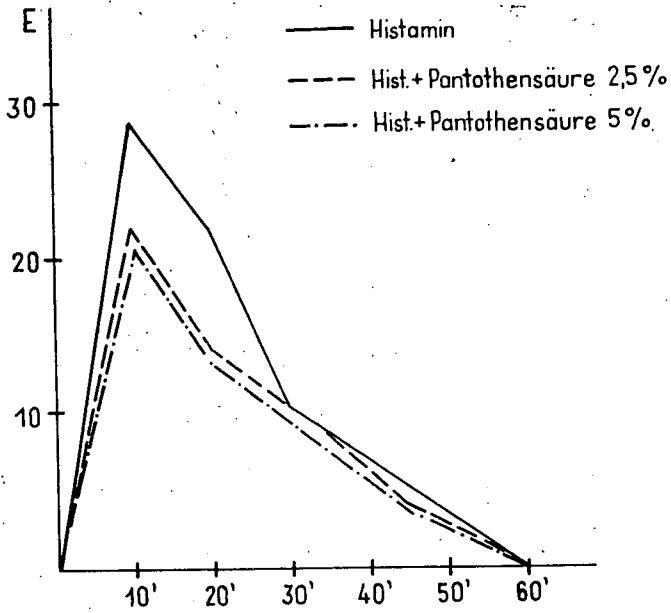


Abb. 19.

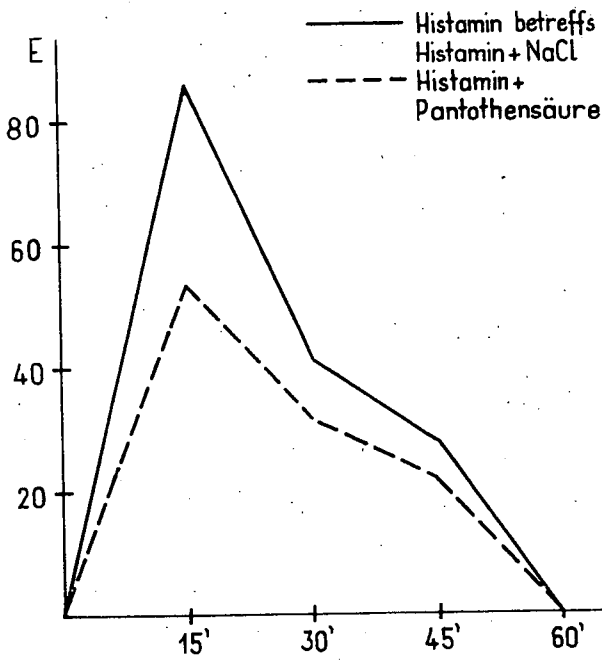


Abb. 20.

d) Eine ausgeprägte, mathematisch gleichfalls signifikante Hemmwirkung auf die Histamin-Hautreaktion hat auch die intravenös gegebene Ps. (Abb. 21.)

Der Umstand, daß die nach der Selbstkontrollmethode auf verschiedene Weise angewendete Ps in allen Fällen dieselbe Wirkungstendenz und lediglich einen: im Wirkungsgrad abweichenden Effekt auf die Histamin-Hautreaktion zeigte, scheint die bereits erwähnten Literaturangaben und die Tatsache zu bestärken, daß mit der Anhis-

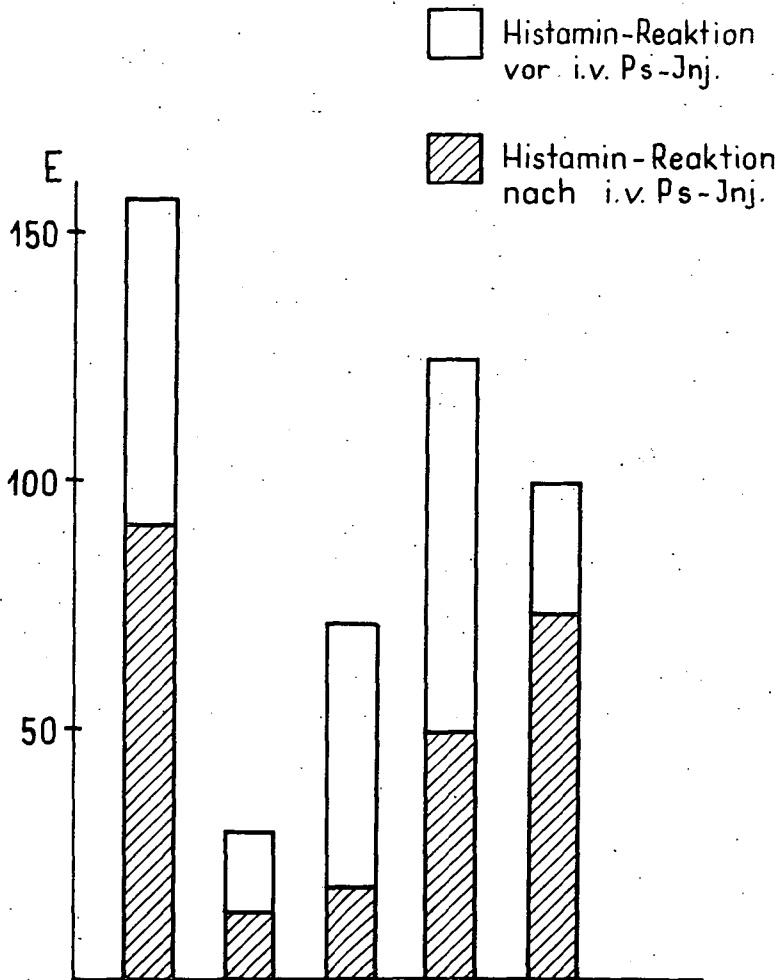


Abb. 21.

tamin-bzw. antiallergischen Ps-Wirkung auch im Kindesalter gerechnet werden muß. Darauf, daß diese Wirkung, ebenso wie der auf die Darmmotilität ausgeübte Effekt, eher pharmakodynamischen als Substitutionscharakter hat, wie TUFT (616) annimmt, deutet der Umstand, daß die untersuchten Kinder gesund waren, keine auf Ps-Mangelzustand hinweisende Symptome an ihnen zu beobachten waren und die per os und iv. verabfolgten Ps-Dosen weit über den Bedarf hinausgingen.

Im Mechanismus der anti-allergischen Ps-Wirkung dürfte demnach im Sinne unserer Untersuchungsergebnisse dem Antihistamincharakter der Ps eine bedeutende Rolle zu fallen.²⁸

e) Nervenheilkunde

Im Hinblick auf die Beziehungen zwischen den neuralen Funktionen und dem Ps-Stoffwechsel (113, 391, 505) hat man versucht, einige neurologische Krankheitszustände mit Ps zu behandeln. Die Ps-Therapie stützt sich auf zwei grundlegende Erwägungen (344): 1. Azetylcholin, an dessen Bildung die Ps mittelbar teilnimmt, ist ein unerläßlicher Mediator der neuralen Funktionen; 2. Die Ps ist am oxydativen Abbau der Glukose beteiligt, die Energie zum Stoffwechsel des Hirngewebes liefert. Infolgedessen wird verständlich, daß die Ps im großen und ganzen denselben Indikationsbereich hat wie die durch die experimentellen Befunde von DIRNER gestützte Azetylcholintherapie (258, 608).

Günstige Wirkungen beobachtete man nach Adjuvansbehandlung mit Ps bei Psychosen (64), Schizophrenie, Polyneuritis (391, 396, 578), Polioenzephalitis und Sclerosis multiplex (396). In Fällen von Schizophrenie wirkte sie sich günstig auf die von einigen Autoren als charakteristisch bezeichnete Stoffwechselstörung aus (315), während im Zusammenhang mit der Behandlung der Krankheit betont wird, daß sie die Umannehmlichkeiten der Schocktherapie herabsetzt (344, 630). Diese wenigen und nur ein bescheidenes Krankenmaterial aufarbeitenden Mitteilungen sind jedoch ebensowenig von erheblicher Bedeutung für die Praxis wie diejenigen, welche über die Ps-Behandlung von neurogen bedingten Schwindelanfällen (89) oder von Dystrophia musculorum progressiva (44) berichten.

f) Dermatologie

In der Dermatologie gibt es zahlreiche Indikationen für die Ps-Behandlung (50, 317, 318, 321, 521, 564). Die theoretischen Fragen der lokalen Behandlung (Epithelschutzwirkung usw.) wurden am Anfang des Kapitels schon erwähnt. Neben der lokalen Anwendung wird die Ps häufig auch peroral oder parenteral gegeben. Zur lokalen Applikation dienen übrigens nicht nur pantenolhaltige Salben und Solutionen, vielmehr stehen jetzt auch Kombinationspräparate zur Verfügung, die neben Pantenol noch Hydrocortison oder Antibiotika enthalten (Pantyson, Pantho-F, Panthoderm usw.). Alopezie (20, 211, 225, 308, 317, 436), Ekzem (50, 211, 317), Dermatosen (307, 637), Herpes solaris (387, 560), Herpes zoster (91), Erythematodes (202, 640), das Anorektal-Syndrom (321) sowie Pytiriasis rosea (280) und Favus (400) stellen — von den auch als Grenzgebiete zu betrachtende, schon besprochenen Verbrennungsverletzungen, Ulcus cruris, Brustwarzen-Rhagaden und Hautinfektionen im Säuglingsalter abgesehen — diejenigen dermatologischen Krankheitszustände dar, deren Ps-Behandlung mit berechtigten Hoffnungen versucht werden kann.

Zur Behandlung des Ergrauens ist die Ps nicht geeignet (484).

Neuerlich sei die unlängst mitgeteilte sowjetische Beobachtung ausdrücklich hervorgehoben, daß das Blut bei zahlreichen schweren dermatologischen Krankheitszuständen einen niedrigen Ps-Spiegel aufweist. In diesen Fällen muß auch mit der Substitutionswirkung der Ps-Therapie gerechnet werden, so daß es sich — obschon die Ps auch bei perkutaner Verabfolgung in beträchtlicher Menge resorbiert wird (569) — empfiehlt, sie auch peroral oder parenteral zu verabreichen. Zu diesen Krankheitszuständen rechnen schwere Ekzeme, Pemphigus und der systematische Lupus erythematodes disseminatus.

²⁸ Über die anti-allergische bzw. antihistamin Wirkung der Pantothenensäure s. ausführlich in Internat. Z. Vitaminforsch. 1966. 36. 126. (Szórády, I., Horváth, E., Tóth, E.)

Eigene Untersuchungen

Ein Spezialgebiet der dermatologischen Ps-Anwendung ist der *Strahlenschutz*. Lokal appliziert, verringert die Ps das Rtg-Erythem der Haut und Schleimhäute (146, 266, 317, 327, 398, 428, 627); sowohl im Tierversuch (16, 593) wie in der Gewebeskultur (437) wirkt sie radioprotektiv. CoA besitzt gleichfalls eine gewisse Strahlenschutzwirkung (25). Die Cysteamin-Komponente im CoA-Molekül wird ebenfalls als eine wirksame Sulfhydrylverbindung mit Strahlenschutzwirkung bezeichnet (23).

Angesichts dieser Tatsachen untersuchten wir die Frage, ob die Ps chemische Strahlenschutzwirkung besitzt (590).

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 200 Mäusen desselben Stammes, gleichen Alters und Gewichtes sowie beiderlei Geschlechtes vorgenommen, die einheitlich ernährt und gehalten wurden. Die Tiere teilten wir in vier Versuchsgruppen zu je 50 Mäusen ein. Die Tiere der I. Gruppe bekamen keine Ps, sondern nur Ganzkörper-Röntgenbestrahlung. Bei der II. Gruppe folgte auf die Ps-Behandlung eine 7 tägige Behandlungspause, wonach die Bestrahlung erfolgte. Die Tiere der III. Gruppe wurden in der Woche vor der Bestrahlung mit Ps behandelt, während die Ps-Behandlung bei der IV. Gruppe in der auf die Bestrahlung folgenden Woche durchgeführt wurde.

Die Ps-Behandlung bestand aus der subkutanen Einspritzung von 0,5 mg Kalziumpantothenat während 7 Tagen. Die Dosis setzten wir unter Berücksichtigung der Literaturangaben fest (309, 384, 454).

Die Röntgen-Ganzkörperbestrahlung geschah bei sämtlichen Tieren an demselben Tage und auf gleiche Weise (500 r, Cu-Filter 0,5 mm, 180 kV, 10 mA, 50 cm FB-Abstand).

Nach der Bestrahlung wurde in jeder Gruppe 30 Tage lang die Zahl der überlebenden Tiere täglich registriert und das Ergebnis graphisch dargestellt (Abb. 22.).

Wie aus Abb. 22 hervorgeht, überlebten die meisten Tiere in der II. Gruppe: dreimal soviel wie in der Kontrollzwecken dienenden I. Gruppe ($S_{50} = 21$ bzw. 7 Tage; durchschnittliche Lebensdauer in den beiden Gruppen $38,9 \pm 0,4$ bzw. $19,4 \pm 2,4$ Tage; $P < 0,01!$). In der III. Gruppe war die Schutzwirkung der Ps wesentlich geringer und beschränkte sich auf 12 Tage nach der Bestrahlung. Die nach der Bestrahlung durchgeführte Behandlung (IV. Gruppe) blieb ohne Einfluß auf die Überlebensdauer.

Seitdem man in der Lage ist, die submikroskopischen Zellstrukturen und intrazellulären biologischen Prozesse mit modernen Methoden zu untersuchen (216, 357, 523), haben sich auch unsere strahlenbiologischen Kenntnisse bedeutend erweitert (24, 179, 243, 467, 479, 625, 655), und es konnte festgestellt werden, daß die verschiedensten Stoffe von oft sehr unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung (23, 114, 172, 180, 254, 277, 450, 467), darunter auch mehrere Vitamine (180, 240, 277, 295, 444), chemische Strahlenschutzwirkung besitzen. Was diese Wirkung der Ps und ihren Mechanismus anbelangt, so ergeben sich folgende Überlegungen:

Von den Röntgenstrahlen wird die im intra- und extrazellulären Raum befindliche freie und gebundene Ps — ebenso wie *in vitro* (489, 494) — destruiert und die CoA-Synthese der Zellen gehemmt (615). Durch die Vorbehandlung mit Ps wird wahrscheinlich die Ps-Reserve des Organismus vermehrt, die destruiierende Strahlenwirkung kompensiert bzw. der dadurch entstehende Mangel substituiert und die CoA-Synthese stimuliert. Diesen Schluß gestattet auch die unsererseits kürzlich mit SZEPESVÁRI und DOMBRÁDI durchgeführte Versuchsreihe, in der wir die Wirkung der Ps auf die Zahl der Mitosen im Mäuseknochenmark untersuchten (577). Die Untersuchungen erfolgten an 20 g schweren Mäusemännchen aus eigener Zucht. Wir teilten die Tiere in sechs Gruppen zu je 3 Mäusen ein. Die Kontrollgruppe (I. Gruppe) erhielt physiologische NaCl-Lösung von gleichem Volumen, die Tiere der II—VI. Gruppe bekamen intraperitoneal — in einer je Gruppe ansteigenden Dosis — Kalziumpantothenat, und zwar morgens, nach nächtlichem Hungern. Sechs Stunden nach der NaCl- bzw. Ps-Injektion stellten wir aus dem Femur der getöteten Tiere je 4 Knochenmarkausstriche her, die nach FEULGEN gefärbt wurden. Im Knochenmarkausstrich jedes Tieres zählten wir insgesamt 1000 Zel-

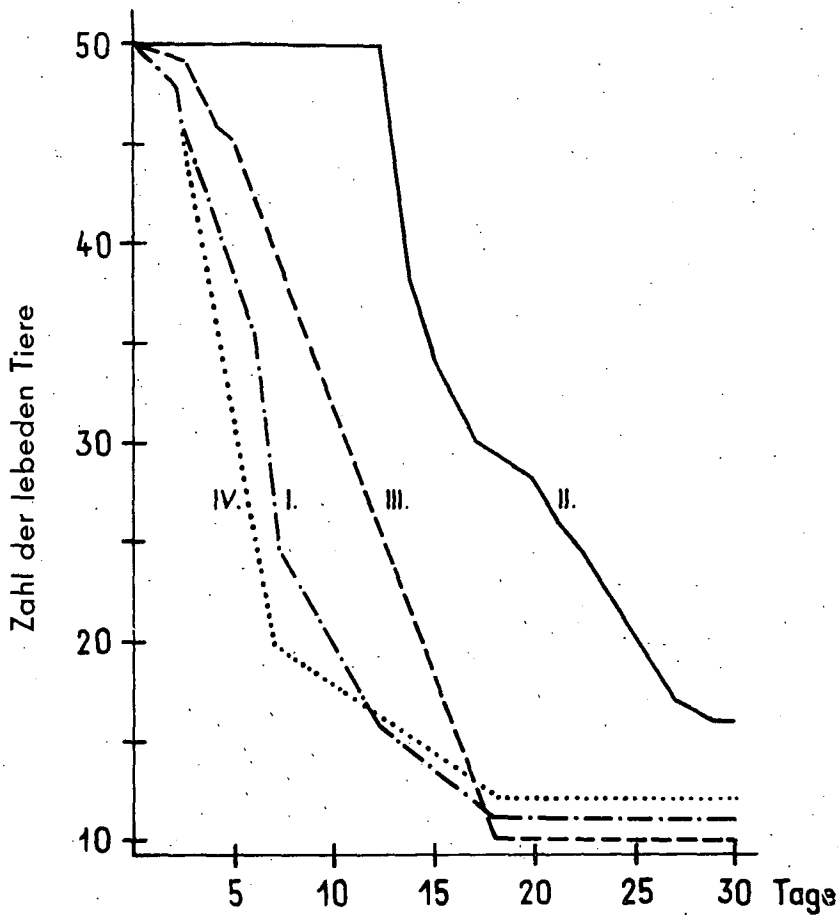


Abb. 22.

len, wobei die auf 1000 Zellen entfallende Mitosenzahl vermerkt bzw. je Tiergruppe der Mitosen-Index (= durchschnittliche Mitosenzahl je 1000 Zellen) ermittelt wurde. Die Untersuchung geschah so, daß der Zähler den Ursprung des Ausstriches nicht kannte.

Den Mitosen- Index der einzelnen Tiergruppen zeigt Tabelle XI.

Da die obere Grenze des normalen Mitosen-Indexwertes 20‰ ist (292), kann festgestellt werden, daß die nach ansteigenden Ps-Dosen eintretende allmähliche Erhöhung dieses Indexes zwar zweifellos zu beobachten war, jedoch innerhalb der physiologischen Zone blieb. Im Sinne unserer Versuchsergebnisse wirkt die Ps somit nicht antimittotisch, so daß in ihrer Strahlenschutzwirkung nach diesen Beobachtungen nicht dem pharmakodynamischen, sondern eher dem erwähnten biochemischen Wirkungsmechanismus die führende Rolle zufällt. Ebenso wie die anderen unspezifischen chemischen Strahlenschutzmittel induziert die Ps langsam verlaufende biochemische Prozesse (CoA-Synthese usw.), die letzten Endes zum gesteigerten Widerstand der Strahlenwirkung gegenüber führen. Am Mechanismus des radioprotektiven Effektes dürften jedoch daneben auch die beschriebenen epithelisierende, die Gewebsregeneration, Eiweißsynthese, Antikörperbildung und Kortikoidsynthese stimulierende, gegebenenfalls die durch die Strahlenwirkung bedingte, den Hypokortizismus (119) kompensierende sowie die antiallergische

Tabelle XI

Tier-Gruppe	Behandlung	Mitosen je 1000 Zellen	Mitosen-Index
I	Phys. NaCl	2, 7, 8, 3, 4, 4, 5, 5, 7, 3	4,8
II	kalz. pant. 0,235 mg/kg	9, 4, 4, 6, 5, —	5,6
III	kalz. pant. 1,41 mg/kg	10, 7, 5, 7, 9, 8	7,6
IV	kalz. pant. 8,5 mg/kg	14, 12, 10, 10, 8, 10	10,6
V	kalz. pant. 51 mg/kg	10, 11, 12, 12, 12, 11	11,3
VI	kalz. pant. 306 mg/kg (= etwa 1/3 DL ₅₀)	11, 8, 14, 13, 16, 11	12,1

Wirkung der Ps beteiligt sein, ja möglicherweise nehmen ihr kapillarprotektiver Effekt (230) und die den Strahlenschutz gleichfalls steigernde Properdinspiegelerhöhung (114, 126) gleichfalls daran.

Daß die nach der Bestrahlung durchgeführte Behandlung unwirksam war, überrascht nicht, weil die chemischen Strahlenschutz bietenden meisten Stoffe, nach der Bestrahlung angewendet, wirkungslos bleiben (450).

Auf Grund unserer Versuche hat zwar HUBER die Ps in sein die chemischen Strahlenschutzmittel behandelndes, periodisch erscheinendes Buch aufgenommen (277), indessen bedarf es zur Klarstellung des Wirkungsmechanismus noch weiterer Untersuchungen auf breiterer Grundlage.

g) Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Was die sog. „kleinen klinischen Fächer“ betrifft — diese Bezeichnung betrachten wir allerdings schon als sehr unzeitgemäß —, so wird die Ps-Behandlung in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im allgemeinen mit günstigen Ergebnissen bei Rhinitis, Ozaena, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis, weiterhin nach der Tonsillektomie und nach Septumoperationen in Form von Nasentropfen, zur Spülung, als Tamponade sowie mittels bronchoskopischer Einführung bzw. in Aerosolform angewendet (214, 337, 559).

h) Kieferchirurgie, Zahnheilkunde

In der Kieferchirurgie und Zahnheilkunde kommt die lokale Ps-Therapie bei Stomatitis, Gingivitis, Glossitis (124, 214, 241, 252, 388), weiterhin bei Parodontitis und Parodontose (472) sowie zur Behandlung der prothesenbedingten Mundschleimhautinfektionen in Frage.

i) Augenheilkunde

Auf Grund experimentellen Beobachtungen (182, 496) versucht man in der Augenheilkunde, die Heilungsneigung von Korneal- und Konjunktivaldestruktionen mittels Ps-Behandlung anzuregen.

IX.

DIE AUFGABEN DER PANTOTHENSÄUREFORSCHUNG

In den letzten Jahren hat die Pantothenäureforschung wie auch vorliegende Arbeit darlegt, die theoretische und praktische Medizin um zahlreiche neue Kenntnisse bereichert. Wie schon an mehreren Stellen erwähnt, können wir jedoch mit den Ergebnissen keineswegs zufrieden sein. Es gibt zahlreiche ungelöste Fragen, und viel ist noch zu tun. Um nur einige herausgegriffene Beispiele anzuführen, müssen noch die Biosynthese, die Stoffwechselbeziehungen untersucht, Blutspiegel- und Belastungsuntersuchungen in verschiedenen Lebensaltern unter normalen und pathologischen Bedingungen durchgeführt und weitere Forschungsarbeiten zur Klärung der diätetischen Rolle der Ps vorgenommen werden. Ebenso erfordern die unsererseits eingeleiteten Untersuchungen über den Mechanismus der pharmakodynamischen Wirkungen — z. B. auf dem Gebiet der anti-allergischen oder der Strahlenschutzwirkung — eine tiefergreifende und umfassendere Analyse.

Der namhafte Vitaminforscher SEBRELL (53) schrieb im Jahre 1958 über die Ps: „... we are indeed a long way from an understanding of the possible role of this vitamin in clinical medicine“.

Auch wenn es noch schwierig, ja gar nicht möglich ist, die klinische Bedeutung der Ps in ihrem vollem Umfang zu übersehen, so zeigt doch der zurückgelegte Weg, daß die Worte SEBRELLS bald als überholt gelten werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Monographie ist nicht nur bemüht, die Untersuchungen des Verfassers über die Pantothenensäure und die im Zusammenhang damit aufgetauchten Fragen zusammenzufassen, sondern verfolgt auch das Ziel, einen — zumindest skizzenhaften — Überblick über sämtliche klinisch wichtigen Fragen des Themas zu geben, da eine alles umfassende klinische Arbeit über die Pantothenensäure — als Buch oder Monographie — bisher nicht erschienen ist.

Die Studie enthält neun Kapitel, in denen die eigenen Untersuchungen und Beobachtungen jeweils am Schluß mitgeteilt werden.

Das *I. Kapitel* umreißt den Platz und die Bedeutung der Pantothenäureforschung im Rahmen der Vitaminologie und führt deren Hauptstadien an.

Im *II Kapitel* werden die wichtigeren chemischen Charakteristika der Pantothenensäure besprochen und die verschiedenen Bestimmungsmethoden einer Kritik unterzogen. Weiterhin befaßt sich das Kapitel mit den Pantothenensäure-Analoga und Antivitaminen.

Die Bestimmung der Pantothenensäure in biologischen Stoffen ist eine schwierige und große Übung erfordernde Aufgabe. Nach zwei erfolglosen methodischen Versuchen (zuerst mikrobiologisch mit einer Coli-Variante, sodann papierchromatographisch) wurden die im V. und VII. Kapitel ausführlich beschriebenen eigenen Blutspiegelbestimmungen nach dem von SKEGGS und WRIGHT empfohlenen und allgemein angewendeten *Lactobacillus arabinosus*-Verfahren durchgeführt.

Das *III Kapitel* behandelt die Pantothensäurequellen unter Berücksichtigung der in der Säuglings- und Kinderernährung gebräuchlichsten Lebensmittel, insbesondere des Pantothen säuregehaltes der Milcharten.

Mit dem Pantothen säurebedarf und der Versorgung im allgemeinen sowie unter Berücksichtigung der speziellen säuglingstherapeutischen Gesichtspunkte befaßt sich das *IV Kapitel*. Der auf Grund des Körpergewichtes, der Kalorienzufuhr und des Aneurinbedarfes errechnete Pantothen säurebedarf beträgt bei Frühgeborenen annähernd 1,7 mg, bei Neugeborenen 1,8 mg, bei 3—4 Monate alten Säuglingen 2,7 mg, bei 6 Monate alten 3,7 mg und bei 10 Monate alten Säuglingen 4,7 mg. Der Pantothen säure-Tagesbedarf im Säuglingsalter schwankt somit zwischen 1,7—4,7 mg und steigt proportional mit zunehmendem Alter.

Mit Hilfe von Nährstofftabellen wurde auch die Pantothen säurezufuhr im Falle optimaler Ernährung bei den erwähnten Altersgruppen bestimmt. Wie festgestellt werden konnte, wird der errechnete Bedarf bei den Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen bis zum 6. Monat durch die übliche Nahrung — im wesentlichen unabhängig vom natürlichen, teilweise künstlichen oder nur künstlichen Charakter der Nahrung — im allgemeinen lediglich zu 50—60% gedeckt. Die exogene Pantothen säurezufuhr entspricht erst im 10. Monat den Erfordernissen. Daß diese ungünstige Lage dennoch nicht zu Pantothen säure-Mangelzuständen führt, dürfte darauf beruhen, daß die jungen Säuglinge — wie aus dem hohen Blutspiegel und der vermehrten Pantothen säureausscheidung der Neugeborenen ebenfalls geschlossen werden kann — durch ihren vermutlich konnatalen Pantothen säurespeicher und zugleich durch die von der Darmflora erzeugte Pantothen säure gegen die Entwicklung des Mangelzustandes geschützt sind.

In *V Kapitel* werden Resorption, Speicherung und Ausscheidung der Pantothen-säure erörtert.

Die größte praktische Bedeutung kommt der im Blut anwesenden — sowohl als Transport- wie als Speicherungsform anzusehenden — Pantothensäure zu, um so mehr als auch im Säuglings- und Kindesalter der Blutspiegel die Pantothensäureversorgung des Organismus am zuverlässigsten spiegelt. Blutspiegel-Reihenbestimmungen bei 83 gesunden Säuglingen und Kindern ergaben, daß der Blutpantothensäurespiegel im Säuglingsalter hoch ist; am höchsten in den postnatalen, im allgemeinen in den ersten 6 Monaten (im I. und II. Trimenon durchschnittlich $60,08 \pm 2,5 \mu\text{g}$ je 100 ml, im III—IV. Trimenon $41,12 \pm 2,57 \mu\text{g}$ je 100 ml). Mit fortschreitendem Alter sinkt der Blutspiegel, der im zweiten Lebensjahr dem Erwachsenenenniveau konstant wird.

Die in Zusammenarbeit mit einer finnischen Forschergruppe ausgeführten eigenen Blutspiegelbestimmungen bestätigten einerseits die zuvor erwähnte Hypothese über den Pantothensäurespeicher der Neugeborenen und können andererseits als Vergleichsgrundlage in denjenigen Fällen dienen, in denen Verdacht auf Pantothensäuremangel im Säuglings- oder Kleinkindalter auftaucht.

Im *VI Kapitel* wird auf Grund der Literaturangaben und eigener Beobachtungen ein Überblick über die Beziehungen der Pantothensäure zum Stoffwechsel gegeben. Die zentrale Stellung und Funktionen der Pantothensäure in den Stoffwechselprozessen beruhen ausschlaggebend auf dem Umstand, daß sie einen Bestandteil von Coenzym-A bildet. Daraus folgt, daß sie für alle jene Stoffwechselprozesse unentbehrlich ist, bei denen das Coenzym-A vorhanden sein muß (Azetylcholin-, Eiweiß-, Steroidsynthese, Fettabbau, Fettsynthese, Azetylierung von Sulfonamiden usw.). Angesichts ihrer komplexen Stoffwechselbeziehungen wird der Pantothensäure von einigen Autoren auch Leberschutzwirkung zugeschrieben.

Wenn Stoffwechselgleichgewicht vorliegt und der Pantothensäurevorrat ausreicht, so übt die dem Organismus im Überschuß zugeführte Pantothensäure keine wesentliche Wirkung auf die Stoffwechselprozesse aus, während sie bei Mangelzuständen infolge von Substitution die aus dem Gleichgewichtszustand gekommenen einzelnen Stoffwechselteilprozesse wiederherstellt, normalisiert.

Nach eigenen Beobachtungen bewirkte die einwöchige Pantothensäurebehandlung bei gesunden Kindern keine nennenswerte Veränderung in den untersuchten Stoffwechselteilprozessen.

Eigene tierexperimentelle Ergebnisse, nach denen die durch Strahlenschädigung herbeigeführte Leberenzym-schädigung mittels Pantothensäure-Vorbehandlung gemildert werden kann, scheinen die Hypothesen über die Leberschutzwirkung zu stützen.

Das *VII Kapitel* beschäftigt sich mit den Pantothensäure-Mangelzuständen, unter besonderer Berücksichtigung des Säuglings- und Kindesalters. Eingehend analysiert werden im Zusammenhang mit dieser Frage die Krankengeschichten von 21 Patienten (5 Säuglinge, 16 Kinder), bei denen der Pantothensäurespiegel im Blut in Verbindung mit verschiedenen Erkrankungen niedriger war. Da die Blutspiegelsenkung ein auf Pantothensäuremangel deutendes Zeichen ist, wurden bei den Kranken mit niedrigem Blutspiegel diejenigen Möglichkeiten einzeln erörtert und gruppiert, die zur Hypovitaminose geführt haben können. Hierbei gelangten wir zu der Feststellung, daß unter den einen niedrigen Blutspiegel zustande bringenden Gründen der exogene Ursprung (verminderte Zufuhr) ausgeschlossen werden kann; eine enterogene Ursache war bei 4 Säuglingen und Kleinkindern anzunehmen (die an Durchfall litten bzw. mit Breitband-Antibiotika behandelt worden waren), und auf endogene Ursachen waren mit großer Wahrscheinlichkeit die restlichen 17 Fälle zurückzuführen. In dieser Gruppe sind die Grundkrankheit, die medikamentöse Behandlung bzw. beide zusammen für die Blutspiegelsenkung verantwortlich zu machen.

Die klinischen Beziehungen kommen größtenteils im umfangreichsten *VIII. Kapitel* zur Behandlung.

Nach einem Überblick über die Fragen der Prophylaxe wird die Pantothensäuretherapie innerhalb der einzelnen Fachgebiete besprochen.

Aus diesem vielfältigen Problembereich werden drei Teilfragen von praktischer Bedeutung, gestützt auf eigene Untersuchungsergebnisse, hervorgehoben und eingehend beschrieben: Die praktischen und theoretischen Beziehungen der Pantothen säurebehandlung der Darmlähmung im Säuglings- und Kindesalter, die antiallergische Wirkung der Pantothen säure und ihre Strahlenschutz Wirkung.

Die parenterale Anwendung der Pantothen säure führt — entweder allein oder in Kombination mit einfachen mechanischen Reizen (Suppositorien, Einläufen, Darmrohr) — bei Subileus und paralytischem Ileus sowohl auf Grund eigener Beobachtungen als auch nach den Feststellungen der Nachuntersucher auch unter den eigenartigen Verhältnissen des Säuglings- und Kindesalters in den meisten Fällen zu günstigen Ergebnissen. Bei der jüngsten Altersgruppe kommt die Behandlung sowohl bei toxischen wie postoperativen als auch bei Subileus- und Ileusformen anderer Genese in Frage. Sie vereinigt die Vorteile der schonenden, atoxischen und wirtschaftlichen Therapie. Bei dem Wirkungsmechanismus des Darmeffektes der Pantothen säure handelt es sich nach eigenen tierexperimentellen Beobachtungen um einen komplexen Vorgang, der sich teils über den Azetylcholinmechanismus, teils unabhängig von diesem manifestiert. Für den Azetylcholinmechanismus spricht der Umstand, daß die Azetylcholinempfindlichkeit des Darms mit Pantothen säure gesteigert werden kann, weiterhin die Tatsache, daß die mit Pantothen säure hervorgerufene Darmkontraktion *in vitro* mit Atropin gehemmt werden kann. Auf einen von Azetylcholin unabhängigen Mechanismus dagegen deutet die Möglichkeit, den Bariumchlorid- und Nikotinspasmus mit Pantothen säure zu steigern, sowie der Pantothen säure-Papaverin- und Pantothen säure-Morphium-Antagonismus. Wahrscheinlich spielen außer diesen Mechanismen auch noch der Pantothen säureeffekt auf die Nebennierenrinde und bei Mangelzuständen die Substitutionswirkung eine Rolle.

Die mit einer Selbstkontrollmethode durchgeführten experimentellen Untersuchungen über die antiallergische Wirkung der Pantothen säure an gesunden Kindern ergaben, daß die Pantothen säure die Ausdehnung der Histamin-Hautreaktion vermindert.

Die Untersuchungen über die Strahlenschutz Wirkung führten zu der Feststellung, daß die Lebensdauer der Röntgen-Ganzkörperbestrahlung ausgesetzten Mäuse mittels Pantothen säure-Vorbehandlung verlängert werden kann. Da bei dieser Strahlenschutz Wirkung der Pantothen säure, wie eine andere Versuchsreihe ergab, ihrer antimittotischen Wirkung keine Rolle zufällt, muß angenommen werden, daß es sich um einen chemischen Strahlenschutz handelt (die Möglichkeit gesteigerter Coenzym-A-Synthese). Wahrscheinlich liegt ein komplexer Strahlenschutzmechanismus vor, an dessen Zustandekommen die epithelschützende, die Gewebsregeneration, Eiweißsynthese, Antikörperbildung und Kortikoidsynthese steigernde sowie die kapillarprotektive und antiallergische Wirkung der Pantothen säure ebenfalls beteiligt sein dürften.

Das IX. Kapitel erörtert die Perspektiven der Pantothen säureforschung und die Aufgaben der Zukunft.

LITERATUR

A

1. ADAM A.: Säuglings-enteritis. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1956.
2. ADRIAN J.: Ann. Nutr. Aliment. 1959. 13. Techniques 1. 85.
3. AIYAR A. S., SREENIVASAN A.: J. Nutr. 1961. 75. 235.
4. AIYAR A. S., SREENIVASAN A.: Proc. Soc. Exp. Biol. 1961. 107. 911.
5. AIZAWA T., HAMAYA S.: Japan Heart J. 1961. 2. 1/3.
6. ALBRITTON F. C.: Standard Values in Nutrition and Metabolism — Saunders Comp., Philadelphia, 1954.
7. ALLEN J. G., HARKINS H., MOYER C., RHOADS J.: Surgical Principles and Practice. — J. B. Lippincott Comp. Ed., 1957.
8. AMICI A., CIUCCI B. M., DOLCINI C., TACCHI V.: Riv. Biol. (Perugia) 1958. 50. 63.
9. AMICI A., TACCHI V., DOLCINI C.: Bol. Soc. ital. Biol. sper. 1954. 30. 843, 845.
10. ANGELICO R.: Bol. Soc. ital. Biol. sper. 1953. 29. 566.
11. ANNONI G., LEONE M.: Minerva Med. 1955. 46. 756.
12. ARIYAMA H., KIMURA S.: J. Vitaminol. 1960. 6. 52.
13. ARNICH L., HURLEY L. S., FORKER B. R., MORGAN A. F.: Amer. J. Physiol. 1956. 184. 515.
14. ARNICH L., NELSON M. R., GRAM M. R., MORGAN A. F.: Amer. J. Physiol. 1956. 186. 427.
15. ARNIM D.: Z. Aerosol-Forschung 1956. 4. 313.
16. ARTOM C.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) 1954. 86. 162.
17. ASAGOE T.: Naika Hokan 1960. 7. 507.-Ref.: Chem. Abst. 1961. 55. 7624f.
18. ASCHKENASY A.: Arch. Sci. Physiol. 1955. 9. 157.
19. ATERMANN K.: Arch. Pathol. 1954. 57. 26.
20. AUKEN G.: Ugeskr. f. Laeger. 1949. 111. 591.
21. AXELROD A. E., HOPPER S.: J. Nutr. 1960. 72. 325.
22. AXELROD A. E., PRUZANSKY J.: Vitamins and Hormones 1955. 13. 1.

B

23. BACQ Z. M.: Triangel 1961. 5. 2.
24. BACQ Z. M., ALEXANDER P.: Fundamentals of Radiobiology. Pergamon Press, London, 1961.
25. BACQ Z. M., HERVE A.: Arch. Intern. Physiol. 1953. 61. 434.
26. BAKER H., FRANK O., PASHER I., DINNERSTEIN A., SOBOTKA H.: Clin. Chem. 1960. 6. 36.
27. BAKER H., FRANK O., PASHER I., ZIFFER H., SOBOTKA H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1960. 103. 321.
28. BAKER H., FRANK O., PASHER I., HUTNER S. H., SOBOTKA H.: Nature 1961. 191. 78.
29. BAKER H., SOBOTKA H.; SOBOTKA H.—STEWART C. P.: Advances in Clinical Chemistry, Vol. 5., Academic Press, New York, 1962.
30. BANCHE M., SALVADORI M.: Minerva Med. 1952. 43. 953.
31. BANERJI T. P.: Antiseptic 1953. 50. 336.
32. BANERJI L. K.: Ind. J. med. Sci. 1958. 12. 763.
33. BARBORIAK J. J., KREHL W. A.: J. Nutr. 1957. 63. 601.
34. BARBORIAK J. J., KREHL W. A., COWGILL G. L.: J. Nutr. 1957. 61. 13.
35. BARBORIAK J. J., KREHL W. A., COWGILL G. R.: J. Nutrit. 1958. 64. 251.
36. BARBORIAK J. J., KREHL W. A., COWGILL G. R., WHEDON A. D.: J. Nutr. 1957. 63. 591.

37. BARNES R. H., BOURDEAU C., KWONG E., FIALA G.: *Fed. Proc.* 1960. 19. 411.
38. BARTHELME H.: *Münch. med. Wschr.* 1952. 94. 259.
39. BAYER H.: *Aerztl. Praxis* 1956. 8. 2.
40. BEAN W. B., HODGES R. E.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)* 1954. 86. 693.
41. BEAN W. B., HODGES R. E., DAUM K.: *J. Clin. Investig.* 1955. 34. 1073.
42. BEAN W. B., LUBIN R., DAUM K.: *Transactions of the Amer. Clin. adn. Climatol. Ass.* 1955. 67. 73.
43. BEARE J. L., BEATON J. R., MCHENRY E. W.: *Endocrinology* 1954. 55. 40.
44. BECKMANN R.: *Die Medizinische* 1956. 1847.
45. BEIGLÖCK W.: *J. Vitalstoffe, Zivilisationskrankheiten*, 1962. 7. 6.
46. BEIGLÖCK W., CLOTTEN R.: *Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med.* 61. Kongress., 1955, 410. — Ref.: *Int. Z. f. Vitaminforsch.* 1955. 26. 456.
47. BEIGLÖCK W., KAHLE R.: *Klin. Wschr.* 1955. 33. 1056.
48. BERG B. N.: *Brit. J. Exp. Pathol.* 1959. 40. 371.
49. BERGER H.: *Öster. Z. f. Kinderheilk.* 1952. 7. 210.
50. BERGER J.: *Wien. med. Wschr.* 1954. 104. 1030.
51. BERNING H., LINDENSCHMIDT TH. O.: *Med. Klinik* 1962. 57. 727.
52. BEST CH. H.: *The Physiological Basis of Medical Practice*, Ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961.
53. BEZNÁK A., VAN ALPHEN G. W. H. M.: *Canad. J. Biochem. and Physiol.* 1955. 33. 867.
54. BIBILE S. W., LIONEL N. D. W., DUNUWILLE R., PERERA G.: *Brit. J. Nutr.* 1957. 11. 434.
55. BICKNELL F., PRESCOTT F.: *The Vitamins in Medicine*. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 2. Ausg. 1946.
56. BIKOV K. M.: *Lehrbuch der Physiologie*. VEB Verlag Volk- u. Gesundheit, Berlin, 1960.
57. BIRD. O. D., WITTELE E. L., THOMPSON R. Q., MCGLOHON V. M.: *Symposium on the Anti-metabolites*. — The National Vitamin Foundation Inc., New York, 1955.
58. BLUNT A. D., CHEESMAN E. M., COPPING A. M.: *Brit. J. Nutr.* 1957. 11. 67.
59. BLY C. G., HEGGENNESS F. W., NASSET E. S.: *J. Nutr.* 1943. 26. 161.
60. BODA D.: *Persönliche Mitteilung*.
61. BOGGS J. D., KIDD J. M.: *Pediatrics* 1958. 21. 261.
62. BOGNER K., ENGLHARDT—GÖKEL A., PIRNER F.: *Klin. Wschr.* 1958. 36. 301.
63. BOGOPOLSKAJA M.: *Pediatie (DDR)* 1953. 1. 47.
64. BOITELLE G., DELTEIL P., LEYRIE J.: *Ann. med. Psychol.* 1958. 1. 823.
65. BOLGERT M., HODARA M.: *Sem. Hop.* 1959. 35. 117.
66. BONOMOLO A., DE CICCIO A., ESPOSITO L., FIDANZA A.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1959. 35. 1768.
67. BOSE B. K., MUKHERJEE R. B., DAS S., DUTTA B. N.: *J. Proc. Inst. Chemists (India)* 1961. 33. 234. — Ref.: *Chem. Abstr.* 1962. 56. 6300 c.
68. BOURNE G. H., KIDDER G. W.: *Biochemistry and Physiology of Nutrition*. — Academic Press Inc. Publ., New York, 1953. Vol. I.
69. BOVET D., BOVET—NITTI F.: *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*. — S. Karger S. A., Basel. New York, 1948.
70. BOXER G. E., SHONK C. E., STOERCK H. C., BIELINSKI T. C., BUDZILOVICH T. V.: *J. biol. Chem.* 1955. 217. 541.
71. BRAMSTEDT F., LINDENSCHMIDT TH.—O., UTERHARK A.: *Medizinische* 1957. 711.
72. BROCK J.: *Biologische Daten für den Kinderarzt*. Springer-Verlag, Berlin, 1954. II. Aufl. Bd. I.
73. BROWN G. M.: *J. biol. Chem.* 1959. 234. 379.
74. BROWN G. M.: *Physiol. Rev.* 1960. 40. 331.
75. BRUMMER P., MARKKANEN T. K., KALLIOMÄKI J. L.: *Acta med. scand.* 1961. 170. 183.
76. BULOVSZKAJA L. N.: *Trudy Inst. Fiziol. im. I. P. Pavlova* 1960. 9. 412.
77. BURLET E.: *Zschr. f. Vitaminforsch.* 1944. 14. 318.
78. BURR H. K., ELLIOTT R. P.: *J. A. M. A.* 1960. 174. 1178.
79. BURTON B. T.: *The Heinz Handbook of Nutrition*. — Mc Graw-Hill Book Comp. Inc., New York, 1959.
80. BUTLER L. C., MORGAN A. F.: *Endocrinology* 1955. 56. 322.
81. BÜLBRING E.: *Proc. Royal Soc. Med.* 1961. 54. 773.

C

82. CALDERA C. M., CASTELLI A., PUDDU P.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1961. 37. 176.
83. CARNERI I., DE.: *Farmacologia*, ed. prat., Pavia, 1958. 13. 291.
84. CARTER C. W., HOCKADAY T. D. R.: *Biochem. J.* 1962. 84. 275.
85. CASTELLI A., CALDERERA C. M., PUDDU P.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1961. 37. 174.
86. CATEL W.: *Differentialdiagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters.* G. Thieme Verlag. Stuttgart, 1951. II. Aufl.
87. CATELLANI G.: *Acta med. vet.* 1955. 1. 433.
88. CATTANEO L.: *Minerva med.* 1949. 50. 397.
89. CÉLICE J. M., AUBRY M., PLAS F., DUCHESNAY G.: *Press méd.* 1956. 64. 2124.
90. CHAVES CASTANOS L.—E.: *Dissertation*, Lima, 1954.
91. CHEBOTAREV K. S.: *Sov. med.* 1960. 24. 140.
92. CHELDELIN V., WILLIAMS R. R.: *J. Nutr.* 1943. 26. 417.
93. CHIANCONE F. M.: *Vitaminologia (Ital.)* 1944. 3. 353.
94. CHIARI G.: *Lattante* 1952. 23. 759.
95. CHOW B. F., OKUDA K.: *J. A. M. A.* 1960. 172. 422.
96. CHUNG A. S. M., PEARSON W. N., DARBY W. J., MILLER O. N., GOLDSMITH G. A.: *Amer. J. clin. Nutr.* 1961. 9. 573.
97. CICCIO A., DE.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1960. 36. 979.
98. CLARKE M. F.: *Anal. Chem.* 1959. 31. 1243.
99. COHEN Y.: *Revue de Pathol. Gén. et de Physiol. Clin.* 1961. 61. 745.
100. COHEN G. N., MINZ B.: *Arch. Sci. Physiol.* 1950. 4. 145.
101. COLBY R. W., CUNHA T. J., LINDLEY C. E., CORDY D. R., ENSMINGER M. E.: *J. Amer. Vet. med. Ass.* 1948. 113. 589.
102. CONSOLAZIO C. F., JOHNSON R. E., MAREK E.: *Metabolic Methods.* — The C. V. Mosby Comp. Ed., St. Louis, 1951.
103. CONTINI V., DAMIANO N.: *Acta med. vet.* 1959. 5. 471.
104. COONS C. M., MOYER E. Z.: *Feder. Proc.* 1960. 19. 1017.
105. CORNELL M., HARRIS M. E., MILLER S., WILLIAMS H., MACY I.: *Amer. J. Dis. Child.* 1945. 70. 150.
106. COSTELLO M. J., LUTTENBERGER L. V.: *N. Y. State J. Med.* 1944. 44. 1778.
107. COTTINGHAM E., MILLS C. A.: *J. Immunol.* 1943. 47. 493.
108. COUNCIL ON DRUGS.: *J. A. M. A.* 1961. 179. 57.
109. COWGILL G. R., WINTERS R. W., SCHULTZ R. B., KREHL W. A.: *Rev. internat. Vitaminol.* 1952. 23. 275.
110. CREMER H. D., HÖTZEL D.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1959. 29. 376.
111. CROKAERT R.: *Angew. Chem.* 1950. 62. 100.
112. CUCINOTT A. U.: *Acta vitaminol.* 1951. 5. 202. Fasc. 5.
113. CUMINGS J. N.: *Biochemical Aspects of Neurological Disorders.* — Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1959.
114. CSÁKY G., NAGY I., CSEH G.: VIII. Konferenz der Europäischen Hämatol. Gesellschaft, Wien, 1961.
115. CSILLAG S.: *Gyógyszereink* 1960. Heft 3. 22.

D

116. DAINOW J.: *Dermatologica (Basel)* 1946. 92. 25.
117. D'AMBROSIO G., CANDIANI V.: *Acta anaesth. (Padova)* 1959. 10. 305.
118. DAVIDOV R. B., KRUGLOVA L. A.: *Pediatrics* 1960. 38. 19.
119. DÁVID G., FARÁDI L., TANKA D.: *Honvéderorvos* 1961. 13. 285.
120. DE BIAS D. A., PASCKIS K. E., CANTAROW A., FRIEDLER G.: *Exp. Med. Surg.* 1957. 15. 30
121. DELAINI G.: *Fracastoro* 1954. 6. 376.
122. DENKO C. W., GRUNDLY W. E., WHEELER N. C., HENDERSON C. R., BERRYMAN G. H., FRIEDMAN TH., YOUNG J. B.: *Arch. Biochem.* 1946. 10. 33 und 11. 109.
123. DEODHAR A. D., RAMAKRISHNAN C. V.: *J. Pediat.* 1959. 54. 34.
124. DERTMANN A.: *Zahnärztl. Praxis* 1954. 4. 1.
125. DHOTEL Y.: *J. Sci. Méd. Lille* 1953. 71. 117.
126. DIACONO H., CASTAY M.: *Rev. Immunol.* 1959. 23. 345.
127. DIAMANT E. J., GUGGENHEIM K.: *Amer. J. Physiol.* 1957. 191. 108.
128. DIDING N. A., WEILAND S.: *Svensk. Farm. T.* 1960. 64. 809.

129. DIENGOTT D., HALEVY S., GUGGENHEIM K.: *Endocrinology* 1959. 65. 602.
130. DIETZ I.: *Medizinische* 1957. 1235.
131. DINNING J. S.: *Ann. Rev. Biochem.* 1960. 29. 437.
132. DINNING J. S., NEATROUR R., DAY P. L.: *J. Nutrit.* 1955. 56. 431.
133. DITTRICH J. K.: *Kinderärztl. Praxis.* 1954. 22. 382.
134. DITTRICH J. K.: *Z. Kinderheilk.* 1954. 75. 401.
135. DITTRICH J. K.: *M Schr. Kinderheilk.* 1955. 103. 144.
136. DOBSZAY L.: *Staphylococcus fertőzések a gyermekkorban.* Medicina, Budapest, 1961.
137. DOBSZAY L., SÁRKÁNY J.: *A csecsemőtáplálás.* Medicina. Budapest, 1961.
138. DOCHERTY D. F.: *J. Irish med. Ass.* 1954. 35. 258.
139. DONHOFFER Sz.: *Kórélettan.* Medicina, Budapest, 1957.
140. DORN W.: *Dtsch. med. J.* 1957. 8. 24.
141. DORNOW A.: *Arzneimittelforsch.* 1955. 5. 305.
142. DREIZEN S., GILLEY E. J., MOSNY J. J., SPIES T. D.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1955. 26. 257.
143. DUDIK E.: *Therap. Gegenwart* 1953. 92. 428.
144. DUGOIS G.: *Lyon méd.* 1958. 200. 140.
145. DUNCAN G. G.: *Metabolism*, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1959.
146. DWORACEK H.: *Strahlentherapie* 1953. 91. 643.

E

147. EANES R. Z.: *Pediat. Clinics of North. Amer.* 1962. 9. 1033.
148. EDWARDS J. D.: *J. Amer. Osteopath. Ass.* 1957. 57. 208.
149. EGER W., NASSR—ESFAHANI H.: *Zschr. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* 1960. 11. 1.
150. EHRENGUT W.: *Arch. Kinderheilk.* 1951. 143. 140.
151. EISENSTEIN A. B., CODAY L.: *Endocrinology* 1957. 60. 298.
152. EISENSTEIN A. B., WENNEKER, A. S.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)* 1958. 97. 844.
153. EMERSON G. A., WURTZ E.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.)* 1944. 57. 47.
154. ETERICH M.: *Praxis* 1953. 42. 927.
155. EVANS H., NELSON M. M., BAIRD C. D. C., WRIGHT H. V.: *Feder Proc.* 1956. 15. 549.

F

156. FAMIANI V., AMICI A., DOLCINI B., DOLCINI C.: *Riv. Biol. (Peruggia)* 1961. 54. 3.
157. FANCONI G., WISSLER H.: *Helvet. paed. Acta* 1959. 14. 319.
158. FELDER E., PITRE D.: *Chimia* 1959. 13. 168.
159. FELTEN H.: *Zbl. Chir.* 1951. 76. 294.
160. FELTEN H.: *Zbl. Chir.* 1953. 78. 981.
161. FERLINZ R., HUEMER G.: *Tuberkulosearzt* 1960. 14. 9.
162. FIDANZA A., BONOMOLO A.: *Acta vitaminol.* 1956. 10. 11.
163. FIDANZA A., BONOMOLO A., DE CICCO A.: *Quad. Nutr. (Ital.)* 1958. 18. 142.
164. FIDANZA A., BONOMOLO A., RAIMONDI A. M., ESPOSITO L.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1958. 34. 1621.
165. FIDANZA A., DE CICCO A., BONOMOLO A.: *Quadr. Nutr. (Ital.)* 1957. 16. 129.
166. FIDANZA A., DE CICCO A., ESPOSITO L.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1959. 35. 1776.
167. FIDANZA A., CONSTABLE B. J.: *Quadr. Nutr.* 1960. 20. 181.
168. FIDANZA A., GIUNCHI G., SCURO L. A., SORICE F.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1954. 30. 979.
169. FINDEAY G. H., WENTER I. J.: *J. invest. Dermatol.* 1958. 31. 11.
170. FISSEKIS D., SKINNER CH. G., SHIVE W.: *J. med. pharm. Chem.* 1960. 2. 47.
171. FLASCHENTRÄGER B., LEHNHARTZ E.: *Physiologische Chemie.* Springer Verlag, Berlin, 1954.
172. FLEMMING K.: *Nutrition* 1961. 48. 555.
173. FOLLIS R. H. Jr.: *The Pathology of Nutritional Disease.* Charles C. Thomas Publ., Springfield, 111., 1948.
174. FORD ROBERTSON W.: *Brit. med. J.* 1962. I. 792.
175. FOX H. M., LINKSWILER H.: *J. Nutr.* 1961. 75. 451.
176. FRAENKEL K. A.: *Dtsch. med. J.* 1955. 6. 282.
177. FRANK A.: *Wien. med. Wschrft.* 1958. 108. 675.
178. FRAZER J. W., FLOWE B. H., ANLYAN W. G.: *J. A. M. A.* 1959. 169. 1047.

179. FRITZ—NIGGLI H.: Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse. — G. Thieme, Verlag, Stuttgart, 1959.
180. FRITZ—NIGGLI H.: Münch. med. Wschr. 1961. 103. 2191.
181. FROLKIS A. V.: Vop. Pitan. 1961. 20. 42.
182. FUNDER W.: Graefe Arch. Ophthalm. 1960. 162. 430.

G

183. GALEOTTO E., RIZZI R.: Anaesthetist 1958. 7. 72.
184. GAMBASSI G., MAGGI V., GRECO A. V., MAGARO M., SENSI S.: Acta Vitaminol. 1960. 14. 3.
185. GANTT W. H., CHOW B. F., SIMONSON M.: Amer. J. clin. Nutr. 1959. 7. 411.
186. GARVEY R. F., WILSON B. J.: Arch. Surg. 1961. 83. 916.
187. GAVINELLI R.: Gaz. med. Ital. 1958. 117. 502.
188. GÄNGEL G.: Arch. Hyg. Bakteriol. 1958. 142. 481.
189. GÄNSHIRT H., MALZACHER A.: Naturwiss. 1960. 47. 279.
190. GÄRTNER F.: Dtsch. Zahnärztl. Z. 1955. 10. 813.
191. GERLÓCZY F., BENCZE B., MALIK T., UGRAY M.-né: A csecsemőkori sorvadás kérdései, Művelt Nép, Budapest 1955. (95. old.)
192. GERLÓCZY F., LÁNCOS F.: Csecsemő- és gyermekkori heveny katasztrófák. Medicina, Budapest, 1957.
193. GINUCCI G., FIDANZA A. F., SCURO L. A., SORICE F.: Internat, Zschr. Vitaminforsch. 1953. 25. 1.
194. GIROUD A., BOISSELOT-LEFEBVRES J., DUPUIS R.: Bull. Soc. Chim. Biol. 1961. 43. 859.
195. GIROUD A., LEFEBVRES J., PROST H., DUPUIS R.: J. Embryol. exp. Morphol. 1955. 3. 1.
196. GIROUD A., LÉVY G., LEFEBVRES J.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1953. 21. 153.
197. GIROUD A., RATSIMAMANGA A.-R.: Ann. Nutr. 1961. 15. B 105.
198. GIROUD A., TUCHMANN-DUPLESSIS H.: Pathologie-Biologie 1962. 10. 119.
199. GLANZMANN E.: Med. Monatshefte 1946. 11. 821.
200. GLANZMANN E., MEIER K.: Z. Vitaminforsch. 1945. 16. 322.
201. GOLDMANN L.: J. invest. Dermatol. 1950. 15. 291.
202. GOLDMANN L.: Zbl. Haut- u. Geschlechtskrkh. 1952. 78. 180.
203. GOLDSMITH H. J.: Brit. med. J. 1955. I. 522.
204. GOLDSMITH H. S., TIGNOR S.: Surgery 1960. 47. 663.
205. GOODMAN A. D.: Endocrinology 1960. 66. 420.
206. GOODWIN R. F. W.: J. compar. Path. Therap. 1962. 72. 214.
207. GOPALAN C.: Indian. Med. Gaz. S. 1946. 22.
208. GOPALAN C.: J. Pediat. 1960. 57. 89.
209. GORDON E. S.: The Biological Action of the Vitamins. A Symposium. Ed. E. A. Evans, Univ. Chicago Press, 1942.
210. GORDONOFF T.: Schweiz. med. Wschr. 1960. 90. 726.
211. GOUNELLE H., MARNAY CH.: Vitaminmangelkrankheiten, Symptome und Untersuchungsmethoden. — G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960.
212. GOUNELLE H., RICHEL F.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 1957. 151. 24.
213. GRAF I.: Dissertatio. — Ref.: Int. Z. Vitaminforsch. 1955. 26. 456.
214. GRÄF H.: Medizinische 1957. 229.
215. GRÄF H.—K.: Ernährungsforschung 1958. 3. 250.
216. GREEN D. E.: Vortrag, gehalten am 5. Internat. Biochem. Konferenz, Moskau, 1961.
217. GREENBERG L. J., GLICK D.: Endocrinology 1958. 63. 909.
218. GREENBERG D. M., HARPER H. A.: Enzymes in Health and Disease, Charles C. Thomas, Springfield, 1960.
219. GREULICH J., MEINER K.: Vitamine und Hormone 1958. 8. 251.
220. GRIFFITH W. H.: Amer. J. Med. 1958. 25. 666.
221. GROLLMAN A.: Clinical Physiology. — The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Comp., Inc., New York, 1957.
222. GROS H.: Klin. Wschr. 1956. 34. 1151.
223. GRÜNDLER E.: Z. Kinderheilk. 1955. 75. 655.
224. GRÜNBERGER U.: Wien. med. Wschr. 1948. 98. 150.
225. GSELL J. L.: Schweiz. med. Wschr. 1944. 74. 1171.
226. GUÉNA R.: Dissertatio. Bordeaux. 1960. (Ref.: Literatur-Eildinst Roche, 1961. 29. 43.)
227. GUGGENHEIM K.: Endocrinology 1954. 55. 156.
228. GUGGENHEIM K.: Amer. J. Physiol. 1956. 186. 357.

229. GURNESS G., AXELROD A. E.: *J. Immunol.* 1959. 83. 133.
 230. GUZZON V.: *Atti Soc. Lombarde Sci. med. Biol.* 1958. 13. 62.
 231. GÜRSON C. T., NEYZI O., GEDIK N., BAYKA I.: *Ann. Paed.* 1962. 198. 444.

H

232. HAENEL H.: *Pharmazie* 1956. 11. 781.
 233. HAENEL H.: *Ernährungsforschung* 1958. 3. 282.
 234. HAENEL H., MÜLLER-BEUTHOW W.: *Klin. Wschr.* 1956. 34. 643.
 235. HAENEL H., MÜLLER-BEUTHOW W., SCHEUNERT A.: *Klin. Wschr.* 1956. 34. 1137.
 236. HAGERMAN G., HIRSCHFELD R.: *Acta Dermat. Vener.* 1947. 27. 369.
 237. HAGEMANN E., SCHMIDT G.: *Ratte und Maus.* Walter de Gruyter and Co., Berlin. 1960.
 238. HAGUE E. E.: *J. S. Carolina Med. Ass.* 1960. 56. 254.
 239. HAMIL B. M., CORYELL M., RODERUCK CH., KAUCHER M., MOYER E. Z., HARRIS M. E., WILLIAMS H. H.: *Amer. J. Dis. Child.* 1947. 74. 434
 240. HANK A., BARNA J.: *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* 1959. 16. (Suppl.) 57.
 241. HÄNNALLA N. A. M.: *Dissertatio.* Genf. 1947.
 242. HÄNSLIK L.: *Med. Welt* 1960. 1093.
 243. HARBERS E.: *Dtsch. med. Wschr.* 1962. 87. 1395.
 244. HARDINGE M. G., CROOKS H.: *J. Amer. diet. Ass.* 1961. 38. 240.
 245. HASLREITER E.: *Zbl. Biol. Aerosol. — Forsch.* 1962. 10. 135.
 246. HATANO M.: *J. Vitaminol. (Osaka)* 1962. 8. 134. (Ref.: *Biol. Abstr.* 1963. 41. 1381.)
 247. HAUSCHILD F.: *Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.* — VEB Georg. Thieme. Leipzig. 1956.
 248. HAYCOCK C. E., DAVIS W. A., MORTON T. V. JR.: *Amer. J. Surg.* 1959. 97. 75.
 249. HAZELWOOD R. L., BENNET L. L., NELSON M. M.: *Endocrinology* 1956. 58. 427.
 250. HECHT F., ZACHERL M.: *Handbuch der mikrochemischen Methoden,* Springer Verlag, Wien, 1955. Band II.
 251. HEER F.: *Therap. Umschau* 1952. 8.
 252. HEISS J.: *Münch. med. Wschr.* 1958. 100. 946.
 253. HENNING V.: *Dtsch. med. Wschr.* 1959. 84. 760.
 254. HERNÁDI F.: *Orv. Hetil.* 1962. 103. 2222.
 255. HERNDON J. F., GREENBERG S. M., VAN LOON E. J., MATHUES J. K., PARMELEE E. T.: *Fed. Proc.* 1959. 18. 529.
 256. HEUPKE W., FISCHER H.: *Münch. med. Wschr.* 1957. 99. 1575.
 257. HEUPKE W., ROST G.: *Was enthalten unsere Nahrungsmittel?* Umschau Verlag, Frankfurt, Sine anno. II. Ausgabe.
 258. HEUYER G., FELD M., TESTARD C.: *Arch. franc. Ped.* 1957. 14. 739.
 259. HIGUERA ROJAS J., MUNOZ FERNÁNDEZ E., SALVATIERRA D.: *Rev. Clin. espanol.* 1959. 73. 328. — Ref.: *Nutr. Abst.* 1960. 30. 455.
 260. HIMMELSBACH H.: *Münch. med. Wschr.* 1956. 98. 121.
 261. HODGES R. E., BEAN W. B.: *Amer. J. clin. Nutr.* 1961. 9. 244.
 262. HODGES R. E., BEAN W. B., OHLSON M. A., BLEILER R.: *J. clin. Invest.* 1959. 38. 1421.
 263. HODGES R. E., OHLSON M. A., BEAN W. B.: *J. clin. Invest.* 1958. 37. 1642.
 264. HOFFMAN M. M., SOURKES T.: *Vitamin Deficiencies. The Practice of Medicine.* J. C. Meakins, St. Louis, L. V. Mosby Co., 1956.
 265. HOFFMANN G.: *Rev. med. Rio Grande de Sul.* 1953. 55. 19.
 266. HOPHANEL W., BAUMGARTEN K.: *Wien. med. Wschr.* 1959. 109. 775.
 267. HOLLMAN S., HERLYN U.: *Klin. Wschr.* 1962. 40. 98.
 268. HOLMAN W. I. M.: *Nutr. Abstr.* 1956. 26. 277.
 269. HOLTERMANN H.: *Münch. med. Wschr.* 1954. 96. 351.
 270. HOLTERMANN H.: *Zbl. Bakt. Abt. I. Orig.* 1954. 161. 457
 271. HOLZ J.: *Literatur Eildienst Roche* 1962. 30. 29.
 272. HORN W.: *Medicamentum* 1962. (4:) 113.
 273. HORVÁTH E., TÓTH E.: *Persönliche Mitteilung.*
 274. HORWITT M. K.: *Ann. Rev. Biochem.* 1959. 28. 411.
 275. HÖVELS O., SCHÖPFEL I.: *Medizinische* 1958. 1618.
 276. HUBER E. G.: *Cesra Säule* 1960. 7. 285.
 277. HUBER E., SPODE E.: *Biologisch-chemischer Strahlenschutz.* Akademie Verlag, Berlin, 1961.
 278. HUKOVIC S., HADZIC I.: *Mschr. Kinderheilk.* 1955. 103. 414.
 279. HÜTTENRAUCH R., KLOTZ L.: *Experientia (Basel)* 1963. 19. 95.

I

280. IGOSHIN V. A., MIHAJLOV S. D.: Vestn. Derm. Vener. 1960. 34. 53.
281. INUI T.: Igaku Kenkyū 1960. 30. 678. — Ref.: Chem. Abstr. 1961. 55. 27 607 f.
282. ISHIGURO K.: Tohoku J. exp. Med. 1961. 75. 137.
283. ISHIGURO K., KOBAYASHI S., KANETA S.: Tohoku J. exp. Med. 1961. 74. 65. — Ref.: Chem. Abstr. 1962. 56. 1866 c.
284. IUSEM M., ZUTELMAN E.: Boll. Soc. Argent. Cirujanos 1956. 17. 744.
285. IVANOVICS GY.: Klin. Wschr. 1942. 21. 343.
286. IVÁDY GY.: Persönliche Mitteilung.
287. IVÁDY GY.: Gyermekgyógyászat 1954. 5. 353.

J

288. JACCARD G., BECHT T.: Schweiz. med. Wschr. 1956. 30. 862.
289. JACQUES J. E.: Lancet 1951. II. 861.
290. JÄNNES J.: Acta med. scand. 1950. 139. Suppl. 249. 71.
291. JÄNNES J.: Experimentia (Basel) 1954. X/1. 31.
292. JECQUIER R., BRANCENI D., PETERFALVI M.: Arch. Internat. Pharmacodyn. 1955. 103. 243.
293. JONES J. D., BAUMANN C. A.: J. Nutrit. 1955. 57. 61.
294. JUKES T. H.: J. Amer. Chem. Soc. 1939. 61. 975.
295. JUNG-JIN KIM: Acta vitaminol. 1959. 13. Fasc. 6. 241.
296. JÜRGENS K., PFALTZ H.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1944. 14. 243.

K

297. KARLIN R.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 1957. 151. 1211.
298. KARLIN R.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 1958. 152. 793.
299. KARLIN R., VIALIER J.: Ann. de Biol. Clin. 1959. 17. 440.
300. KELLER H., KRÜPE W., SOUS H., MÜCKTER H.: Arzneimittelforsch. 1955. 5. 170.
301. KELLY R. E., LAURENCE D. R.: Science 1956. 123. 24.
302. KENT-JONES D. W., AMOS A. J., THACKRAY G. B.: Analyst 1958. 83. 479.
303. KERPEL FRONIUŠ O.: Orvostovábbképzés 1962. 36. 241.
304. KIMURA S., ARIYAMA H.: J. Vitaminol. 1961. 7. 231.
305. KIRSNER J. B.: J. A. M. A. 1958. 166. 1727.
306. KLEFLIN Z., SUMANOVIC K.: Croat. Chem. Acta 1958. 30. 181.
307. KLINE P. R., CALDWELL A.: N. Y. State J. Med. 1952. 52. 1141.
308. KNAPP A.: Landarzt 1959. 35. 402.
309. KNOTT R. P., TSAO P. N., MCCUTCHEON R. S., CHELDELIN H., KING T. E.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1957. 95. 340.
310. KOCH R.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1951/52. 23. 129.
311. KOHN H.: J. Amer. Osteopath. Ass. 1959. 58. 686.
312. KOLDER H.: Wien. Z. inn. Med. 1954. 9. 361.
313. KON S. K., COWIE A. T.: Milk, the mammary Gland and its Secretion. Academic Press, New York, 1961. Vol. 2.
314. KON S. K., PORTER W. G.: Vitamins and Hormones 1954. 12. 53.
315. KOSAKA M.: Folia Psychiat. neurol. japon. 1960. 14. 307.
316. KOVÁCH A.: A kísérletes orvostudomány vizsgáló módszerei. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1954. 1957.
317. KRAH I.: Der Landarzt 1955. 31. 751.
318. KREHL W. A.: Vitamins and Hormones 1960. 18. 121.
319. KREPLER P.: Kinderärztl. Praxis 1958. 26. 259.
320. KRUGLOVA L. A.: Izveszt. Timirjazev. Sel'skokhoz. Akad. 1961. 209.
321. KUEMMERLE H. P.: Medizinische 1957. 715.
322. KUEMMERLE H. P., SENN A., RENTCHNICK P., GOOSSENS N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.
323. KUNTZ E.: Arzneimittelforsch. 1957. 7. 233.
324. KURZEPA H.: Roczn. panstwowego Zakl. Hig. 1962. 13. 309. Ref.: Nutr. Abstr. Rev. 1963. 33. 404.
325. KÜHLMAYER R.: Wien, klin. Wschr. 1960. 72. 41.

L

326. LABORIT H.: *Agressologie* 1962. 3. 317.
327. LACKNER J.: *Strahlentherapie* 1960. 111. 546.
328. LAMPHIER T. A.: *Amer. Surg.* 1960. 26. 350.
329. LANG K.: *Biochemie der Ernährung*. Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt, 1957.
330. LANG W., ERNST F.: *Dtsch. Med. J.* 1955. 6. 589.
331. LANGER H.: *Therap. Gegenwart* 1960. 99. 54.
332. LANZETTA A., VILLANI R.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1959. 35. 585.
333. LAZEREVA E. N., VASZILENKO O. S., POTRAVNOVA R. S., EFREMOVA S. A., ERMOLEVA Z. V.: *Antibiotiki* 1961. 6. 959.
334. LECK I. M., MILLER E. L. M.: *Brit. med. J.* 1962. 11. 16.
335. LECOQ R.: *Thérapie* 1952. 7. 431.
336. LECOQ R.: *J. Physiol. (Paris)* 1959. 51. 511.
337. LECOQ R.: *Les vitamines*. G. Doin Cie. Ed., Paris, 1959.
338. LEDER M. E.: *Schweiz. med. Wschr.* 1946. 76. 828.
339. LEFEBVRES-BOISSELOT J.: *Ann. Med.* 1951. 52. 225.
340. LEFEBVRES-BOISSELOT J.: *Arch. Sci. Physiol.* 1955. 9. 145.
341. LEFEBVRES-BOISSELOT J., DUPUIS R.: *J. Physiol. (Paris)* 1958. 50. 362.
342. LEFEBVRES J., GERO E.: *Arch. Sci. Physiol.* 1957. 11. 1.
343. LENART Gy.: *Orv. Hetil.* 1957. 98. 861.
344. LENZ H.: *Münch. med. Wschr.* 1952. 94. 2377.
345. LEUTERER W.: *Ann. Paediat.* 1963. 200. 7.
346. LEVERTON R. M.: *Fed. Proc.* 1958. 18. 525.
347. LICKINT F.: *Münch. med. Wschr.* 1960. 108. 1861.
348. LIEBSCHER S.: *Z. Kinderheilk.* 1961. 85. 265.
349. LIPMAN F.: *J. Biol. Chem.* 1945. 160. 173.
350. LIPMAN F., KAPLAN N. O.: *J. Biol. Chem.* 1946. 162. 743.
351. LIPMAN F., KAPLAN N. O., NOVELLI G. D., TUTTLE L. C., GUIRARD D. M.: *J. Biol. Chem.* 1947. 167. 869.
352. *Literatur Eildienst Roche*. 1956. 24. 33.
353. LOEWI O.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 1921. 189. 239.
354. LOGAN G. B.: *J. Dis. Child.* 1962. 104. 185.
355. LONGWELL B. B., REIF A. E., HANSBURY E.: *Fed. Proc.* 1956. 15. 303.
356. LÓRÁNT I.: *Persönliche Mitteilung*.
357. LOWE CH. U.: *J. Pediat.* 1962. 60. 601.
358. LÖVEI E., MASSZI F., TILL G.: *Gyermekgyógyászat* 1958. 9. 361.
359. LUBIN R., DAUM K. A., BEAN W. B.: *Amer. J. clin. Nutr.* 1956. 4. 420.
360. LURASCHI C.: *Acta Vitaminol.* 1955. 10. 113.
361. LYNCH T. A., HIGHLEY W. L., WORTON A. G.: *J. pharm. Sci.* 1962. 51. 529.
362. LYNCH T. A., SPURGEON J. G., WORTON A. G.: *cit.: Stone et al.*
363. LYNEN F.: *Harvey Lect.* 1952. 53. 48. 210.
364. LYNEN F.: *Fed. Proc.* 1953. 12. 683.
365. LYNEN F.: *Naturel (Lond.)* 1954. 174. 962.
366. LYNEN F.: *Klin. Wschr.* 1957. 35. 213.

M

367. MAAS W. K.: *Proceedings of the fourth international Congress of biochemistry, Vienna, 1—6. Sept. 1958., Symposium XI. Vitamin Metabolism* 161. — Ed. Pergamon Press. London, 1958.
368. MACEK TH. J.: *Amer. J. Pharm.* 1960. 132. 433.
369. MACY I. G.: *Nutrition and chemical Growth in Childhood*. — Ed. Thomas C. C. Publ., 1942.
370. MAGYAR I., PETRÁNYI Gy.: *A belgyógyászat alapvonalai. Művelt Nép, Budapest, 1956.*
371. MAINARDI L.: *Acta vitaminol.* 1954. 9. 226.
372. MAMIE M., KRIEG P.: *Gastroenterologia (Basel)* 1955. 84. 334.
373. MANTHEI R. W.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1957. 95. 402.
374. MARFATIA U., SREENIVASAN A.: *J. Nutr.* 1960. 70. 163.
375. MARKEES S.: *Schweiz. med. Wschr.* 1955. 85. 1234.
376. MARKKANEN T.: *Acta med. scand.* 1960. 169. Suppl. 360.

377. MARKKANEN T., KALLIOMÄKI J. L., OKA M., MUSTAKALLIO E., BRUMMER P.: *Ann. Med. exp. Biol. Fenniae* 1960. 38. 133.
378. MARKKANEN T., LAHESMAA R.: *Ann. Med. exp. Biol. Fenniae* 1961. 39. 394.
379. MARKS B. H.: *SCIENCE* 1956. 123. 332.
380. MARNAY CH.: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1953. 35. 1171.
381. MARNAY CH.: *Ann. de nutr. et de l'aliment.* 1956. 10. 5.
382. MARTEN G.: *Vitamine und Hormone* 1954. 6. 172, 334.
383. MARTINI H.: *Dtsch. med. Wschr.* 1953. 78. 1543.
384. MASCITELLI-CORIANDOLI E., CITERIO C.: *Naturwiss.* 1960. 47. 183.
385. MASCITELLI-CORIANDOLI E., LANZANI P.: *Acta Vitaminol.* 1962. 16. 23.
386. MATANIC V.: *Medizinische* 1958. 197.
387. MATANIC V.: *Ärztl. Praxis* 1962. 14. 566.
388. MATHIS H.: *Ars medici* 1957. 47. 123.
389. MAYER J. B.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1957. 28. 101.
390. MAYER J. B.: *Mtschr. Kinderheilk.* 1960. 108. 393.
391. MAYER-GROSS W.: *Dtsch. med. Wschr.* 1957. 82. 305.
392. McLAUGHLAN J. M., SHENOY K. G., CAMPBELL J. A.: *Fed. Proc.* 1960. 19. 415.
393. MELLINGHOFF C. H.: *Dtsch. med. Wschr.* 1958. 83. 1158.
394. MEREZHINSKIJ M. F.: *Kirurgija* 1960. 36. 75.
395. MESTYÁN GY.: *Orv. Hetil.* 1962. 103. 735.
396. MEUSERT W.: *Med. Klinik* 1951. 46. 915.
397. MEYER J.: *Literatur Eildienst Roche* 1961. 29. 41.
398. MICHEL W.: *Therapie d. Gegenwart* 1956. 95. 241.
399. MICKELSEN O.: *Vitamins and Hormones* 1956. 14. 1.
400. MIKHAILOV S. D., IGOSHIN V. A.: *Vestn. Derm. Vener.* 1960. 3. 53.
401. MINKER E.: *Persönliche Mitteilung.*
402. MISCHINGER F.: *Wien. med. Wschr.* 1954. 104. 963.
403. MISRA S. M.: *Indian Pediat.* 1957. 10. 925. — Ref.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1958. 29. 305.
404. MIYOSHI A. ET AL.: *Naika Hokan* 1960. 7. 790. — Ref.: *Chem. Abst.* 1961. 55. 6697 d.
405. MOHAMED A. H., ZAKI O., ZAKI K., FAHIM L.: *Nature (Lond.)* 1960. 185. 774.
406. MONDANI E.: *Gazz. Med. Ital.* 1960. 119. 122.
407. MOOKERJEA S., SADHU D. P.: *Biochem. J.* 1956. 64. 6.
408. MORRISON A. B., SARETT P.: *J. Nutr.* 1959. 68. 473.

N

409. MOSEBACH K.-O.: *Med. Welt* 1961. 2381.
410. MOSLER K. H., VORHERR H.: *Arzneimittelforsch.* 1959. 9. 207.
411. MOUCHETTE R.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 1953. 147. 1306.
412. MOUCHETTE R.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 1957. 151. 1611.
413. MOURIQUAND G.: *Press méd.* 1961. 69. 909.
414. MURRAY I.: *Practitioner* 1959. 182. 50.
415. MÜCKE D.: *Einführung in die mikrobiologische Bestimmungsverfahren.* G. Thieme Verlag, Leipzig. 1957.
416. MÜCKTER H.: *Antibiot. Chemother.* 1961. 9. Separatum.
417. MÜLLER M.: *Z. Haut- u. Geschlechtskrkh.* 1955. 19. 9.
418. MÜLLER W.: *Medizinische* 1954. 1161.
419. NAKAMURA A., TOMOE N., KOMATSUBARA S., UESHIMA T., SASAKI R., HITANI K., MURATA Y.: *Kekkaku* 1961. 36. 112.
420. NAKANO K., NISHIKAWA K.: *Shinrio* 1960. 13. 1552. — Ref.: *Chem. Abstr.* 1961. 55. 8654 f.
421. NARDI G. L., ZUIMEDA G. D.: *Surg. Gynec. Obst.* 1961. 112. 526.
422. NASSI L.: *Riv. Clin. Pediat. (Ital.)* 1943. 41. 381.
423. NASSI L.: *Riv. Clin. Pediat. (Ital.)* 1943. 41. 443.
424. NÁRAI S.: *Persönliche Mitteilung.*
425. NEILANDS J. B., STRONG F. M.: *Arch. Biochem.* 1948. 19. 287.
426. NELSON M. M.: *Pediatrics* 1957. 19. 764.
427. NELSON M. M., EVANS H. M.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1956. 91. 614.
428. NEUBURGER F., MORITSCH E.: *Mtschr. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol.* 1955. 89. 141.
429. NICOLA P., DE GIBELLI A.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 1960. 36. 590.

430. NICOLIS F. B., NANI S.: *Acta vitaminol.* 1959. 13. 97.
 431. NIHMURA R.: *Microbioassay (Tokyo)* 1961. 3. 16.-Ref.: *Abst. Jap. Med.* 1962. 2. 1502.
 432. NOTIZ: *Mat. med. Nordmark* 1956. 8. 520.
 433. NOVELLI G. D.: *Physiol. Rev.* 1953. 33. 525.
 434. NAVELLI G. D., KAPLAN N. O., LIPMAN F.: *J. biol. Chem* 1949. 177. 97.

O

435. OERIU S., RUSSU C., CRUCEANU J.: *Acad. Rep. Popul. Romine, Inst. Biochemie, Studii Cercetari Biochemie* 1961. 4. 187.
 436. OESCH F.: *Schweiz. med. Wschr.* 1946. 76. 6.
 437. OHIRA M., MOCHIZUKI Y., KRODA T., TAMURA T., HONNAMI H.: *Igaku to Seibutsugaku* 1961. 60. 84.
 438. OLIVI O., CHELI E.: *Acta paediat. lat.* 1953. 6. 813.
 439. OLIVI O., CHELI E.: *Clin. pediat.* 1954. 36. 25.
 440. OLIVI O., RAMENGI M., NADARI R.: *Fol. endocrinol.* 1957. 10. 169., *Clin. pediat.* 1956. 38. 673.
 441. ORECCHIA O.: *Minerva Med.* 1955. 46. 1610.
 442. OSBORN M. O., WEAVER C., ANDERSON J.: *J. Nutr.* 1958. 64. 313.
 443. OSWALD W.: *Praxis* 1952. 41. 922.

P

444. PABST H. W., STROHM CH.: *Strahlentherapie* 1960. 113. 286.
 445. PACE J. K., STIER L. B., TAYLOR D. D., GOODMAN P. S.: *J. Nutr.* 1961. 74. 345.
 446. PACILLO G.: *Clin. Ter.* 1962. 22. 998.
 447. PALJAKKA H.: *Duodecim* 1961. 76. 209.
 448. PANALAKS T., CABBELL J. A.: *Anal. Chem.* 1962. 34. 64.
 449. PATRONO V., NATOLI A.: *Acta Vitaminol.* 1951. 5. 49.
 450. PATT H. M.: *Feder. Proc.* 1960. 19. 549.
 451. PEARSE A. G. E.: *Histochemistry (Theoretical and Applied)*. J. A. Churchill Ltd., London, 1961.
 452. PELCZAR M. J. JR., PORTER J. R.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1941. 47. 3.
 453. PELLEGRINI G., CHIARI G.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1955. 26. 32.
 454. PELTON R. B., WILLIAMS J.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1958. 99. 632.
 455. PERAITA M.: *Arch. Psychiat.* 1942. 114. 611.
 456. PERAITA M.: *Internat. Z. Vitaminforsch.* 1953. 24. 1.
 457. PERCESEPE E., CLAUDIO F.: *Rass. internaz. di clin. e terap.* 1956. 36. 265.
 458. PERRAULT M., CLAVEL B.: *Sem. Hop.* 1954. 30. 2156.
 459. PERRY W. F., HAWKINS W.W., CUMMING G. R.: *Amer. J. Physiol.* 1953. 172. 259.
 460. PETER A.: *Vitamine und Hormone* 1960. 8. 421.
 461. PETRUNKINA A. M., IMITRIEVA SZ. A., SZILINA L. I.: *Pediatrija* 1957. 40. 88.
 462. PETT L. B.: *Vitamins and Hormones* 1955. 13. 214.
 463. PETZ A.: *Katonaorv. Szemle* 1955. 7. 3.
 464. PETZ A.: *A hasi katasztrófák és azok kórhatározása*. Művelt Nép, Budapest, 1955.
 465. PFALTZ H.: *Münch. med. Wschr.* 1955. 97. 1677.
 466. *Pharmakodynamische Anwendung von Pantothenäure oder Pantenol*. Separatum. Ed. F. Hoffmann-La Roche, Basel, 1958.
 467. PIHL A., ELDJARN L.: *Pharm. Rev.* 1958. 10. 437.
 468. POHL W.: *Z. ges. inn. Med.* 1962. 17. 768.
 469. POMOSTSNIKOVA N. A.: *Vitaminje reszurszi i ich iszpolszovanije* sbornik tretii. Moszkva, 1955. — Ref.: *Vitamine und Hormone* 1957. 7. 508.
 470. POSTH H. E.: *Münch. med. Wschr.* 1962. 104. 403.
 471. POZZI P. C.: *Arch. ital. Pat. clin. Tumori* 1959. 3. 293, 304, 315.
 472. PRADER F.: *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* 1954. 64. 842.
 473. PRUZANSKY J., AXELROD A. E.: *Fed. Proc.* 1956. 15. 570.
 474. PUTSCHAR W. G. J., BÜCHNER F., LETTERER E., ROULET F.: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Springer Verlag, Berlin, 1960. Bd. III. Teil 2.

R

475. RADMAN H. M., KORMAN W.: Amer. J. Surg. 1962. 103. 187.
 476. RAJKA O.: Orv. Hetil. 1962. 103. 241.
 477. RALLI E. P.: Endocrinology 1946. 39. 225.
 478. RALLI E. P., DUMM M. E.: Vitamins and Hormones 1953. 11. 133.
 479. RATHGEN G. H.: Münch. med. Wschr. 1961. 103. 2120.
 480. RATSIMAMANGA A. R., BOISSELOT-LEFEBVRES J.; NIGEON-DUREUIL M.: J. Physiol. 1959 57. 555.
 481. RATZKOWSKI B.: Ars Medici 1958. 48. 252.
 482. RAVEN H.: Biochemisches Taschenbuch. Springer Verlag, Berlin, 1962.
 483. RAUSCH E.: Münch. med. Wschr. 1955. 97. 1625.
 484. RÁCZ I.: Bőrgyógy. vener. Szemle. 1961. 37. 145.
 485. REICHEL T. E.: Mschr. f. Kinderheilk. 1935. 63. 138.
 486. REID M. E., BRIGGS G. M.: J. Nutrit. 1954. 52. 507.
 487. REITHER W.: Dtsch. Zahnärztl. Z. 1957. 12. 1100.
 488. RENOVANZ H. D.: Kinderärztl. Praxis 1958. 26. 289.
 489. RICHARDSON L. R., MARTIN J. L., HART SH.: J. Nutrit. 1958. 65. 409.
 490. RICHERT D. A., SCHULMAN M. P.: Fed. Proc. 1958. 17. 296.
 491. RICHERT D. A., PIXLEY B. Q., SCHULMAN M. P.: J. Nutrit. 1960. 71. 289.
 492. RICKELS K.: Münch. med. Wschr. 1954. 96. 1510.
 493. RISSEL E., SCHNACK H.: Wien. Z. inn. Med. 1959. 40. 94.
 494. RITSCHEL W. A.: Sci. pharm 1960. 29. 250.
 495. ROHRMANN E., BURGET G. E., WILLIAMS R. J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1934. 32. 473.
 496. ROKHLINA M. L., ZUBAREVA T. V.: Bjul Eksp. Biol. Med. 1955. 40. 58.
 497. ROLANDI L., CAVACIUTI P.: Osp. maggiore Milano 1956. 44. 20.
 498. ROSENBLATT W.: Ärztl. Wschr. 1950. 5. 619.
 499. ROSENBLATT W.: Ärztl. Wschr. 1951. 6. 59.
 500. ROSSO G., BANCHE M.: Minerva Med. 1952. 43. 33.
 501. ROUX CH., DUPUIS R.: Arch. franc. Péd. 1961. 18. 1337.
 502. RUBIN S. H., DREKTER L., MOORE M. E., PANKOFF R.: J. Nutr. 1950. 40. 265.
 503. RUGGIERI G., SCUDERI A.: Arch. ital. Ped. Puericult. 1953. 16. 263.
 504. RUSSO G.: Atti 25. Congr. ital. Pediat. 1957. 1. 363. Ref.: Zbl. Kinderheilk. 1960. 72. 128
 505. RYSS S. M.: Ter. Arh. 1960. 12. 3. — Ref.: Med. Klin. 1961. 10. 102.

S

506. SALZMANN C., HOTTINGER A.: Hottinger A.—Gsell O., Uehlinger E., Salzmann E., Labhart A.: Hungerkrankheit. Hungeroedem, Hungertuberkulose. — Verlag Benne Schwabe Basel, 1948.
 507. SANTI P.: Vitaminologia (Torino) 1957. 15. 445.
 508. SARETT H. P., MORRISON A. B.: Ann. Rev. Biochem. 1958. 27. 339.
 509. SARETT H. P., MORRISON A. B.: J. Nutr. 1960. 70. 37.
 510. SCHEDEL H. E., JOHNSON B. C.: J. Nutr. 1954. 54. 461.
 511. SCHEFFLER G., EGGSTEIN M.: Dtsch. med. Wschr. 1958. 83. 702.
 512. SCHEUNERT A., HAENEL H.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1956/57. 27. 365.
 513. SCHIASSLE W.: Zschr. Aerosol—Forsch. 1952. 1. 105.
 514. SCHINDLER R.: Experientia (Basel) 1961. 17. Fasc. 3. 97.
 515. SCHLEINZER R.: Allergie 1953. 2. 18.
 516. SCHMID J., EHRLICH H., SCHIRMER K., PÄRTAN H.: Wien. klin. Wschr. 1953. 65. 522.
 517. SCHMIDT H. W.: Z. inn. Med. 1960. 15. 1127.
 518. SCHMIDT V.: Acta pharmakol. toxikol. 1945. 1. 120.
 519. SCHMIDT V.: Acta pharmakol. toxikol. 1945. 1. 125.
 520. SCHMIDT V.: Acta med. scand. 1951. 139. Fasc. 3. 185.
 521. SCHMIDT V.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1951. 4. 322. 480.
 522. SCHMIDT V.: Gerontol. 1951. 6. 132.
 523. SCHNEIDER L.: Protoplasma 1961. 53. 530., 554.
 524. SCHRÖDER H.: Münch. med. Wschr. 1960. 102. 256.
 525. SCHUBERT G.: Wien. klin. Wschr. 1951. 63. 115.
 526. SCHULTE F.-J.: Dtsch. med. Wschr. 1957. 82. 1188.
 527. SCHWAIGER M., OEHMIG H., STAIB I.: Dtsch. med. Wschr. 1961. 86. 579.

528. SCHWEIGART H. A.: J. Vitalstoffe 1962. 7. 22.
 529. SCHWENDLER H. P.: Medizinische 1955. 609.
 530. SCICLOUNOFF F., NAZ E.: Schweiz. med. Wschr. 1945. 75. 767.
 531. SCLAUSERO G.: Gazz. med. ital. 1955. 114. 291.
 532. SCURO L. E.: Acta vitaminol 1953. 7. (Fasc. 4.) 143.
 533. SEBRELL W. H.: Amer. J. Med. 1958. 25. 673.
 534. SEBRELL W. H., M HARRIS R. S.: The Vitamins. Acad. Press Inc. Publ., New York, 1954. Band II.
 535. SERÉBROVSKAJA I. V. H.: Probl. Endokron. 1959. 5. 108.
 536. SEVERI C., FONNESU A.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1956. 91. 368.
 537. SICHŮ V., KAKAČ B.: Cas. Lék. Česk. 1953. 92. 1372.
 538. SIDBURY J. B., DONG B. L.: J. Pediat. 1962. 60. 294.
 539. SIERING H.: Pharmazie 1962. 17. 65.
 540. SIMON K.: Med. Klinik. 1955. 50. 1022., 1027.
 541. SIMON K.: Tuberkulosearzt. 1956. 10. 538.
 542. SIMONE M., DE: Neoplasie 1957. 10. 287.
 543. SIMONE M., DE: Neoplasie 1957. 10. 293.
 544. SKEGGS H. R., WRIGHT L. D.: J. biol. Chem. 1944. 156. 21.
 545. SKLEY G.: Medizinische 1956. 1267.
 546. SMITH L. L., MEFFERD R. B. jr.: Texas Rep. Biol. Med. 1955. 13. 362.
 547. SNELL E. E., STRONG F. M., PETERSON W. H.: BIOCHEM. J. 1937. 31. 1789.
 548. SOBIS H., SZADOWSKA A., PLAKOWSKI P.: Med. Dozw. Mikrobiol. 1960. 12. 387.
 549. SOBOTKA H., BAKER H., FRANK O.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1960. 103. 801.
 550. Sós J.: Orv. Hetil. 1955. 96. 505.
 551. Sós J.: Népélelmezés. Medicina, Budapest. 1959.
 552. Sós J.: Kóreléltan. Orvosi Kiadó, Budapest, 1949.
 553. SONDERGAARD H.: Internat. Rev. Vit.—Research 1958. 28. 442.
 554. SPECTOR H., HAMILTON T. S., MITCHELL H. H.: J. biol. Chem. 1945. 161. 145.
 555. SPECTOR W. S.: Handbook of Biological Data. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1956.
 556. SPIES T. D., STANBERRY S. R., WILLIAMS R. J., JUKES T. H., BABCOCK S. H.: J. A. M. A. 1940. 115. 523.
 557. STANBERRY S. R., SNELL E. E., SPIES T. D.: J. biol. Chem. 1940. 135. 353.
 558. STANGL E.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1953. 25. 135.
 559. STANGL E.: Schweiz. med. Wschr. 1947. 77. 1249.
 560. STELLMANN H. M.: Ärztl. Praxis. 1955. 10. 16.
 561. STEPP W.: Aerztl. Wschr. 1955. 10. 861.
 562. STEPP W.: Med. Monatschr. 1956. 10. 213.
 563. STEPP W.: Internat. Z. Vitaminforsch. 1956. 26. 360.
 564. STEPP W., KÜHNAU J., SCHROEDER H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Verl. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1952. Bd. I.
 565. STONE M. L., SCHLUSSEL S., SILBERMANN E., MERSHEIMER W. L.: Amer. J. Surg. 1959. 97. 191.
 566. STOTHERS S. C., SCHMIDT D. A., JOHNSTON R. L., HOFFER J. A., LUECKE R. W.: J. Nutrit. 1955. 57. 47.
 567. STRAHM A.: Zbl. Gynäkol. 1953. 75. 1925.
 568. STRAHM A., WETZEL A.: Münch. med. Wschr. 1952. 94. 1911.
 569. STUETTGEN G., KRAUSE H.: Arch. Klin. Exp. — Dermatol. 1960. 209. 578.
 570. STURSKY J.: Wien. med. Wschr. 1951. 101. 742.
 571. SUBAROW Y., HITCHINGS G. H.: J. Amer. chem. Soc. 1939. 61. 1616.
 572. SULLIVAN M., NICHOLLS J.: Arch. Dermatol. Syph. 1942. 45. 917.
 573. SUNDARAM T. K., SARMA P. S.: Biochim. biophys. Acta 1956. 22. 547.
 574. SVOBODA H.: Dtsch. med. Wschr. 1951. 76. 644.

SZ

575. SZABÓ D.: Persönliche Mitteilung.
 576. SZENTPÉTERY B.: Gyermekgyógyászat 1957. 8. 244.
 577. SZEPESVÁRI E., SZÓRÁDY L., DOMBRÁDI G.: Acta Physiol. Latino Americana 1964. 14. 327.
 578. SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY (EDITORIAL): Szovj. Orvostud. Bibliogr. 1958. 2. 125.
 579. SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY (EDITORIAL): Nutr. Rev. 1958. 16. 23.
 580. SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY (EDITORIAL): Nutr. Rev. 1960. 18. 3.

581. SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY (EDITORIAL): Arch. Kinderheilk. 1962. 165. 209.
 582. SZÓRÁDY I.: Gyermekgyógyászat 1957. 8. 65.
 583. SZÓRÁDY I.: Orv. Hetil. 1958. 99. 1498. — Mschr. Kinderheilk. 1959. 107. 249.
 584. SZÓRÁDY I.: Orv. Hetil. 1958. 99. 1445. — Neue Öster. Z. Kinderheilk. 1960. 2. 107.
 585. SZÓRÁDY I.: Vortrag, gehalten an der 6. Tagung der Internationalen Gesellschaft for Ernährung- und Vitalstoff—Forschung, Baden-Baden, 1960.
 586. SZÓRÁDY I.: Gyermekgyógyászat 1962. 13. 197. — Monatschr. Kinderheilk. 1963. 111. 10.
 587. SZÓRÁDY I.: Acta paed. Acad. Sci. hung. 1963. 4. Fasc. 1. 73.
 588. SZÓRÁDY I., É. NAGY M., BAKACSI Gy.: Unpublizierte Angaben.
 589. SZÓRÁDY I., MARKKANEN T., MUSTAKALLIO E., WIKSTRÖM J.: Gyermekgyógyászat 1962. 13. 193.
 590. SZÓRÁDY I., TÓTH Gy., GAZDAG I.: Kísérl. Orvostud. 1963. 15. 134. — Naturwiss. 1962. 49. 452. — Progr. biochem. Pharmacol. 1965. 1. 533.
 591. SZÓRÁDY I., VICSAY M., OBÁL F.: Kísérl. Orvostud. 1960. 12. 75. — Ann. Med. exp. Biol. Fenniae 1960. 38. Fasc. 1. 81.
 592. SZÓRÁDY I., VICSAY M., OBÁL F., PUSZTAY R., TÓTH J.: Kísérl. Orvostud. 1962. 14. 281. — Ann. Med. exp. Biol. Fenniae 1962. 40. 326.
 593. SZÓRÁDY I., VICSAY M., TÓSZEGI A., VICSAY L.: Unpublizierte Angaben.
 594. SZÓRÁDY I., SZENES T., OBÁL F., VICSAY L., VICSAY M.: Unpublizierte Angaben.
 595. SZTEPANYAN E. S., STUKALOVA B. YA.: Szovj. Med. 1961. 25. 90.

T

596. TACQUET A., VOISIN C., GERNEZRIEUX C.: Thérapie 1956. 11. 1054.
 597. TARJÁN R., LINDNER K.: Élelmezés-egészségügyi Zsebkönyv. Medicina, Budapest, 1962.
 598. TAYLOR D. W.: Nature (Lond.) 1959. 183. 257.
 599. TAYLOR N.: The Physiological Basis of Medical Practice.—Williams—Wilkins Comp., Baltimore, 1961.
 600. TERROINE TH.: Arch. Sci. Physiol. 1959. 13. 387.
 601. TERROINE TH.: Arch. Sci. Physiol. 1959. 13. 483.
 602. TERROINE E. F.: Rev. Internat. de Vitaminol. 1962. 22. 171.
 603. TERROINE TH.: Nutr. Diaeta 1962. 4. 148.
 604. TERROINE TH., ADRIAN J.: Zbl. Haut—Geschlechtskrkh. 1952. 81. 153.
 605. TERROINE TH., BELOST P.: Ann. de la Nutr. et de L'Aliment. 1961. 15. B 291.
 606. THORNTON G. H. M., BEAN W. B., HODGES R. E.: J. clin. Investig. 1955. 34. 1085.
 607. TISCHENKO L. D.: Vestn. Dermatol. Vener. 1961. 35. 30.
 608. TÓTH J., MAGONY J.: Z. ges. inn. Med. 1961. 16. 739.
 609. TÓTH J., PUSZTAY R., RABLOCZKI Gy.: Unpublizierte Angaben. 1961.
 610. TOWERUD K. V., STEARNS G., MACY I. G.: Maternal Nutrition and Child Health. An Interpretative Review. Publ. National Research Council, Nat. Acad. Sci. Washington, D. C., 1950.
 611. TÖRÖK J.: Gyermekgyógyászat 1958. 9. 97.
 612. TRESKUNOV K. A., BELIAVSZKAJA Ts. Z.: Klin. Med. (Mosk.) 1960. 38. 146.
 613. TRIANTAPHYLLOPOULOS B.: Arch. obst. Gyn. en Grece 1953. 11. 312.
 614. TRITSMANS E., VANBENDEN F.: Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol. 1956. 22. 273.
 615. TRUFANOV A. V., POPOVA G. M.: Biokimija 1956. 21. 1.
 616. TUFT L., GREGORY J., GREGORY D. C.: Ann. Allergy 1958. 16. 639.
 617. TURNER J. B., HUGHES D. E.: Quart. J. Exp. Physiol. 1962. 47. 124.
 618. TWEDT R. M., GLICK D.: Endocrinology 1960. 67. 547.

U

619. UESHIMA T., SHIGETA Y., WADA M., OJI K., YOSHIDA T.: J. Vitaminol. 1956. 2. 299.
 620. UESHIMA T., UNNO H., SHIGETA Y., WADA M., OJI K., YOSHIDA T.: J. Vitaminol. 1958. 4. 149.
 621. URI J.: Orv. Hetil. 1957. 98. 285.

V

622. VACCA C., PELAGALLI G. W., SCHIAVO A.: *Rass. med. Sper.* 1958. 5. 39. — *Boll. Soc. Ital Biol. Sper.* 1957. 33. 1552.
623. VACCA C., PELAGALLI G. W., SCHIAVO A.: *Nature* 1961. 189. 66.
624. VALORA N., ESPOSITO L., FIDANZA A.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 1961. 37. 503.
625. VAN LANCKER J. J.: *Fed. Proc.* 1962. 21. 1118.
626. VARGA E.: Persönliche Mitteilung.
627. VELIKAY L.: *Wien. med. Wschr.* 1956. 106. 461.
628. VÉRAN P., BARON F., MOIGNETEAU C., DELHUMEAU G., BEAUPERE J.: *Sem. Hôp.* 1957. 33. 3043.
629. VOELKEL A.: *Naturwiss.* 1956. 43. 208.
630. VOELKEL A.: *Arch. Internat. Pharmacodyn.* 1956. 107. 271.

W

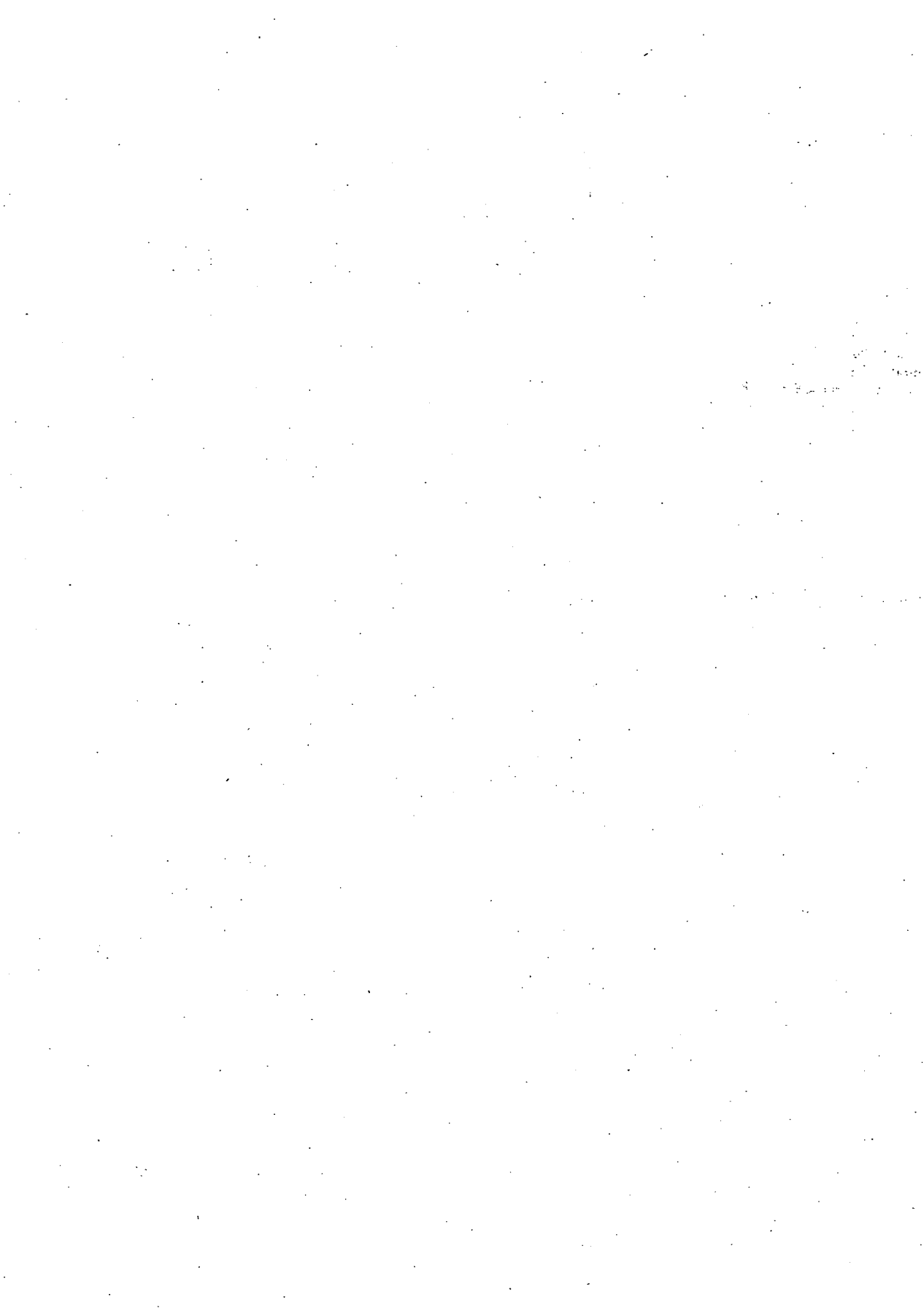
631. WADA M., UESHIMA T., KISHIMA Y., SHIGETA Y.: *Maikurobaiassey* 1960. 49. — Ref.: *Chem. Abst.* 1960. 54. 15 632 i.
632. WAGER H. P., MELOSH W. D.: *Western J. Surg.* 1959. 67. 280.
633. WAKIL S., BRESSLER R.: *Metabolism* 1962. 11. 742.
634. WARLITZ H.: *Zbl. Chir.* 1955. 80. 1686.
635. WATNE A. L., MENDOZA C., ROSEN R., NADLER S., CASE R.: *J. A. M. A.* 1962. 181. 827.
636. WEBB R. E., MAMEESH M. S., NORTON H. W., JOHNSON B. C.: *Fed. Proc.* 1958. 18. 550.
637. WEIDENBACH W.: *Therap. Gegenw.* 1952. 91. 347.
638. WEINGÄRTNER L.: *Kinderärztl. Praxis* 1959. 27. 462.
639. WEISS B.: *Amer. J. Clin. Nutr.* 1957. 5. 125.
640. WELSH A. L.: *Arch. Dermatol.* 1952. 65. 137.
641. WHITE A., HANDLER PH., SMITH E. L., STETEN, DE WITT: *Principles of Biochemistry.* McGraw-Hill Book Comp. Inc., New York, 1954.
642. WIEDMANN H.—R.: *Die med. Welt* 1962. 1343.
643. WIELAND O.: *Zschr. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* 1958. 9. 258.
644. WIELAND O.: *Münch. med. Wschr.* 1959. 101. 509.
645. WILLIAMS H. H.: *J. A. M. A.* 1961. 175. 104.
646. WILLIAMS R. J.: *Science* 1939. 89. 486.
647. WILLIAMS R. J.: *J. A. M. A.* 1942. 119. 1.
648. WILLIAMS R. J., LYMAN C. M., GOODYEAR G. H., TRUESDAIL J. H., HOLADAY D.: *J. Amer. Chem. Soc.* 1933. 55. 2912.
649. WILLIAMS R. J., MAJOR R. T.: *Science* 1940. 91. 246.
650. WINKLER W.: *Dtsch. Gesundheitsw.* 1953. 7. 1281.
651. WIRTSCHAFTER Z. T., WALSH J. R.: *Amer. J. Clin. Nutr.* 1962. 10. 525.
652. WIRTSCHAFTER Z. T., WALSH J. R.: *Ann. Surg.* 1962. 156. 97.
653. WISS O., WEBER F., ISLIKER H.: *Schweiz. med. Wschr.* 1957. 87. 1430.
654. WISSMER B.: *Gastroenterologia* 1961. 94. 366.
655. WOHLFAHRT-BOTTERMANN K. E., SCHNEIDER L.: *Strahlentherapie* 1961. 116. 25.
656. WOOLLEY D. W.: *A Study of Antimetabolites.* Ed. J. Wiley and Sons Inc., New York, 1952.
657. WOOLLEY D. W., WAISMAN H. A., ELVEHJEM J.: *J. Biol. Chem.* 1939. 129. 573.
658. WRIGHT L. D.: *J. Biol. Chem.* 1942. 142. 445.
659. WRIGHT L. D., WELCH A. D.: *Science* 1943. 97. 426.
660. WRIGHT D., WELCH A. D.: *J. Nutr.* 1944. 27. 55.

Y

661. YAMAGUCHI T., YANO M., FUJITA A.: *J. Vitaminol.* 1959. 5. 88.
662. YAMAWAKI Y., ISHIDA T.: *Vitamins (Kyoto)* 1961. 23. 169. Ref.: *Abst. Jap. Med.* 1962. 2. 13.
663. YOSHIKAZU U.: *Naika Hokan* 1959. 6. 100. Ref.: *Chem. Abst.* 1960. 54. 10 134 g.

Z

664. ZAPPALA A. F., SIMPSON C. A.: J. Pharm. Sci. 1961. 50. 845.
665. Z DYB-GUMINSKA M., DROZDZ H.: Acta Biochim. Polon. 1958. 5. 311.
666. ZELENKA L.: Persönliche Mitteilung.
667. ZELENKA M., JANCÍK E.: Tuberkulosearzt 1962. 16. 500.
668. ZELINKOVA E.: Biologia (Bratislava) 1962. 17. 209.
669. ZETTEL G.: Aerztl. Praxis 1955. 7. 9.
670. ZHADANOVICH E. S., BYALAYA E. I., PREOBRAZHENSZKIJ N. A.: Trudy Usesoyuz. Nauk. — Izledovatel. Vitamin. Inst. 1959. 6. 14. — Ref.: Chem. Abst. 1961. 55. 12 309 f.
671. ZÖLLNER N.: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.
672. ZUCKER T. F.: Amer. J. Clin. Nutr. 1958. 6. 65.



NAMENREGISTER

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p> Bean W. E. 44
 Bramstedt F. 28, 46
 Bogopolskaja M. 53
 Cattaneo L. 69
 Chaves Castanos L.—E. 62, 65
 Cheldelin V. 22
 Chiancone F. M. 62
 Chung A. S. M. 22
 Coons C. M. 29
 Davidov R. B. 19
 Denko C. V. 18
 Dirner Z. 73
 Duncan G. G. 46
 Ehrengut W. 53
 Fox H. M. 22
 Funk K. 21
 Gerlóczy F. 46
 Gopalan C. 45, 46
 Glanzmann E. 35, 53
 Hodges R. E. 44
 Huber R. 76
 Iusem M. 62
 Ivanovics Gy. 16
 Jacques J. E. 66
 Kakac B. 15
 Karlin R. 19
 Kruglowa L. A. 19
 Lipman F. 12 </p> | <p> Lynen F. 12
 Markkanen T. 27, 46, 48
 Mosler K. H. 62, 65
 Moyer E. Z. 29
 Mustakallio E. 48
 Mückter H. 51
 Nassi L. 62
 Rosenblatt W. 69, 70
 Schleinzner R. 68
 Schmidt V. 22, 29
 Sebrell W. H. 77
 Sicho W. 15
 Siering H. 22
 Snell E. E. 11
 Skeggs H. R. 29
 Sós J. 36
 Stepp W. 11, 22
 Thornton G. H. M. 44
 Török J. 23
 Tuft L. 72
 Vorherr H. 62
 Zutelman E. 62
 Weingärtner L. 59
 Wickström J. 48
 Wieland O. 12
 Williams R. J. 11
 Winkler W. 68
 Wright L. D. 29 </p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

SACHREGISTER
(Verkürzung : Ps = Pantothensäure)

- A**
- Achlorhydrie 46
ACTH 35, 44, 68
Aerobakter aerogenes 18
β-Alanin 13
Alopezie 73
Aneurin 18
—, Bedarf 23
Anorectal syndrom 53, 73
Antibiose 46, 47, 48
Antibiotika, „vitamin sparing“ — Effekt
15
Antikörperbildung 43, 75
Anxietas Tibiarum Wittmaack 45
ATP 33
Atropin 61, 63, 66
Aufgaben der Ps-Forschung 77
Azetylcholin 33, 34
Azetylcholinempfindlichkeit des Darms
Ps-Wirkung 59–61, 66
Azetyl — CoA 33, 34
- B**
- Bakterien 11, 13, 18
Barbitursäure-Derivate 50
Bariumchlorid 61, 62, 64, 65, 66
Beriberi 41
Bienenbrot 17, 53
Bifidus 18
Biosynthese-Störung 48
Biotin 15, 16, 18, 41
Bronchitis 53
Bronchoskopie 76
Burningeet 45
—, Synonyme 45
- C**
- Calcium pantothenat 13, 14, 49
—, und Pantenol,
Wirkungsunterschied 13, 14
Chlorpromazin 50
- Coenzym — A 12, 16, 17, 27, 28, 31–34,
35
Coli 18
Colitis 46, 67
- D**
- Darmatonie und Ps-Versorgung 25
Darmflora
—s. Biosynthese
Darmparasiten 46
Darmperistaltik
—, Ps-Wirkung
—, — in Vitro 61–65
—, — in Vivo (Ratten) 62–65
—, — Wirkungsmechanismus 59–66
Dermatitis Leineri 47
Dermatose 73
Diabetes 68
Didrothenat 51
Dystrophia musculorum progressiva 73
- E**
- Eigelb 17
Ekzem 73
Ergrauen 73
Erythematodes 73
Erythromelalgia tropica 45
- F**
- Fettsäurezyklus 34
Folsäure 15, 18, 22, 41
- G**
- Ganglionblocker 50
Gastrektomie 46
Gastrointestinale Veränderungen in Ps-
Mangelzustand 43
Geschichte der Ps-Forschung 11–12
Gewichtsabnahme im Ps-Mangelzustand
42
Gingivitis 76

- Glossitis 76
 Glykokortikoide 35, 44
- H**
- Hautveränderungen im Ps-Mangelzustand 41–43
 Haarwachstum 53
 Herpes
 – solaris 73
 – zoster 73
 Hibernation 50
 Hippursäuresynthese 34, 68
 Histamin 61, 62, 64, 65, 70, 71, 72
- I**
- Infektionskrankheiten 46
 Isonikotinsäurehydrazid 51
- K**
- Ketonkörper 35, 68
- L**
- Lactobacillus Bulgaricus – Faktor (LBF) 17
 Laryngitis 76
 Leberkrankendiät 22
 Leberkrankheiten 46, 67
 Lupus erythematodes 73
- M**
- Madriker Syndrom 45
 Melanin 36
 ω – Methylpantothensäure 16, 33
 Mestinon 59 (Fussnote: 23)
 Milchsäurebakterien 11
- N**
- Nebennierenrinde-Funktionsstörung im Ps-Mangelzustand 43, 44
 Nervensystem und Ps-Mangelzustand 42
 Nikotinsäure 18, 41
 Nutritional melalgia 45
- O**
- Ozaena 76
- P**
- Pantenol 13, 14, 27, 49
 Pantethin 17, 33
 Pantethin 17
 Panthoderm 73
 Pantho – F 73
 Pantoinsäure 13
 Pantothenic Acid Conjugate (PAC) 17
 Pantothensäure
 –, im Aerosol 53, 67, 68, 76
 –, Analoge 15
 –, Antagonisten 15, 16
 –, Antiallergischer Effekt 68–73, 75
 –, Antibakterielle Wirkung 51
 –, Antihistaminwirkung 68–72
 –, Antivitamine 15, 16, 43 (Fussnote: 17)
 –, Ausscheidung 25, 28, 29, 46
 –, Bedarf 17, 18, 21–25
 –, Bedeutung 11
 –, Belastung 46
 –, Bestimmung 13–17
 –, – biologische Methode 15
 –, – chemische Methode 15
 –, – mikrobiologische Methode 14
 –, – papier chromatographische Methode 15
 –, Biosynthese 16, 17, 18, 19
 –, Blutspiegel 25, 28, 31, 47, 48
 –, – im Säuglings- und Kindesalter 29–31
 –, – bei Tuberkulösen 51
 –, Blutzucker 34
 –, Brenztraubensäurespiegel 34
 –, chemische Eigenschaften 12–14
 –, Einheiten 14
 –, Eisenstoffwechsel 36
 –, Eiweiss-Stoffwechsel 34, 81
 –, Elektrolytstoffwechsel 36
 –, endogene und exogene Quellen 17
 –, Fettstoffwechsel 34–36
 –, gebundene Formen 17
 –, Gefäßwirkung 36
 –, Gehalt
 –, – Lebensmittel 18–20
 –, – Liquor cerebrospinalis 29
 –, – Magensaft 29
 –, – Schweiß 29
 –, – Speichel 29
 –, Haematopoese 36
 –, Herstellung 11
 –, Hormonale Beziehungen 35
 –, Hypervitaminose 52
 –, Insulineffekt 35
 –, Isolierung 11
 –, Kapillarresistenz 36 (Fussnote: 14)
 –, Kupferstoffwechsel 36, 46
 –, Lagerung 13
 –, Leberschutzwirkung 35
 –, – bei Ratten 37–41
 –, Mangel 16, 24–27, 34, 35, 31–48

- , — bei Säuglingen und Kindern 46—48
- , — bei Erwachsenen 44—46
- , — bei Tieren 41—44
- , — seltene Symptome 44
- , Morphiumentagonismus 65, 66
- , als Nasentropfen 76
- , Nebennierenrindenhormone 35, 68, 75
- , Nikotin — synergismus 65
- , Prophylaxe 49—52
- , Resorption 27—28
- , — durch die Haut 73
- , Salyzil 51
- , Speicherung 28
- , Stabilität 13
- , Sterinstoffwechsel 34—36
- , Steroidstoffwechsel 34—36
- , Stoffwechselbeziehungen 33—38
- , Stoffwechselwirkungen
- , — bei gesunden Kinder 36—37
- , Struktur 11, 13, 14
- , Synonyme 13
- , Synthese 13, 15
- , Therapeutische Anwendung 52—77
- , — Augenheilkunde 76
- , — Chirurgie 66
- , — Dermatologie 52, 53, 73
- , — Geburtshilfe und Gynäkologie 67
- , — Hals—Nasen—Ohrenheilkunde 76
- , — Innere medizin 67, 68
- , — Kieferchirurgie und Zahnheilkunde 76
- , — Kinderheilkunde 53—59
- , — Magen- und Duodenalgeschwüre 67
- , — Nervenheilkunde 73
- , — paralytischer Ileus 53—59, 66
- , — respiratorische Erkrankungen 53, 68, 76
- , Verluste bei der technologischen Aufarbeitung 20
- , Versorgung der Säuglinge 24—25
- , Vorkommen in der Natur 16
- , im Zellkern 17
- , Wirkungsmechanismus im paralytischen Ileus 59—66

Pantyson 73
 Papaverin 61, 63, 65, 66
 Paralytischer Ileus s. Darmatonie, Darm-peristaltik
 Parästhetisch—kausalgische Melalgie 45

Paradontose 76
 Parodontitis 76
 Pharyngitis 76
 Pellagra 41
 Pemphigus 73
 Pes dolorosus Castellani 45
 Polioencephalitis 73
 Polyneuritis 73
 Porphyrie 68
 Properdin 34, 43, 76
 Propylthiourazil 16
 Proteus vulgaris 18
 Protothenat 51
 Pseudomonas fluorescens 18
 Psychose 73

R

Resorption
 →, von Calciumpantothenat und Pantenol 13, 14
 Rheuma 68, 73 (Fussnote: 28)
 Rhinitis 53, 76
 Riboflavin 18
 Röntgenstrahlen 33, 73—76

S

Salizylsäure 16
 Säuglingsdystrophie
 →, Ps-Behandlung 53
 Schilddrüsenerkrankungen 53, 68
 Schizophrenie 73
 Schocktherapie 73
 Schwindel 73
 Sclerosis multiplex 73
 Septumoperation 76
 Serotonin 61, 62, 65
 Sinusitis 76
 Sorbit 15
 Sprue 46
 Stomatitis 76
 Strahlenschutzwirkung der Ps 74—76
 Streptothentat 49, 51
 Sulfaguanidin 16
 Sulfonamide 16, 34

T

Thyroxin 33, 34, 35
 Tiefkühlung 20
 Tonsillektomie 76
 Toxizitätsverminderung der Antibiotika durch Ps 50—51
 Tracheobronchitis 53
 Tumoren und Ps 33, 53

Ulcusdiät 22

U

Verbrennung

→, Ps Behandlung

→, →, — bei Erwachsenen 67

→, →, — bei Kindern 53

Viothenat 49, 51

V

Vitamin B-Komplex 18, 41

Vitamin B₆ 18, 22

Vitamin B₁₂ 18, 22, 41

Vitamin C 15

„Vitamin sparing“ — Effekt 15

Zwergwuchs 47

Z

