

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymmer, München / A.W. Fischer, Gießen / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin

Schriftleitung:

Reinhard von den Velden / Artur Pickhan

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D.m.W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Mitteilung aus der Medizinischen Klinik der Kgl. Ung. Franz. Josef-Universität Szeged. Vorstand: Prof. Stefan Rusznyák

Über das Vorkommen des Kallikreins (Padutin) im menschlichen Speichel und in der tierischen Parotisdrüse

Kallikrein kein spezifisches Pankreashormon

Priv.-Doz. Dr. A. KORANYI, Dr. T. SZENES, Dr. chem. B. E. HATZ

In früheren und teilweise noch im Drucke befindlichen Mitteilungen untersuchten wir die Wirkung intravenös verabreichten menschlichen Speichels auf den Zucker bzw. Glykogenhaushalt. Schon während dieser Versuche konnten wir beobachten, daß intravenös injizierter menschlicher Speichel bei Kaninchen mitunter blutdrucksenkend wirkte. Wir waren damals der Ansicht, daß diese Blutdrucksenkung vielleicht infolge einer durch den Muzingehalt des Speichels verursachten Zirkulationsstörung der Leber, andererseits aber vielleicht auch durch die blutdrucksenkenden anorganischen Bestandteile (Nitrite, Rhodanid) verursacht wird. Schon damals beobachteten wir jedoch bei einigen Tieren eine starke Blutdrucksenkung, welche auf diese Weise nicht recht erklärt werden konnte.

Während wir die oben erwähnten Versuche an Kaninchen ausführten und den Blutdruck auf blutlosem Wege nach dem Verfahren von GRANT-ROTSCHILD an den Ohren der Versuchstiere gemessen haben, haben wir bei den untenstehend beschriebenen Versuchen die blutdrucksenkende Wirkung des Speichels mittels eines Kymographions — also auf blutigem Wege — an der Karotis von Hunden registriert. Wir hielten es auch schon deshalb für zweckmäßig, unsere Versuche statt an Kaninchen eher an Hunden fortzusetzen, da die Blutdrucksenkung — wie, dies die untenstehenden Kurven zeigen — nach der Injizierung des Speichels plötzlich auftritt und der Regel nach auch schnell verschwindet. Es ist offensichtlich, daß die Grant-Rotschildsche Methode, die nur eine zeitweise Beobachtung des Blutdruckes ermöglicht, zur konstanten Beobachtung — welche auch wir für notwendig hielten — nicht geeignet ist. Es war aber auch deshalb nötig, Hunde als Versuchstiere zu unseren

Untersuchungen heranzuziehen, da nach den Beobachtungen von FREY und KRAUT Hunde die einzig entsprechenden Versuchstiere zur Untersuchung der Kallikreinwirkung sind.

Die Versuche wurden an mit Urethan-Pernocton narkotisierten Hunden vorgenommen und der Karotisblutdruck mittels Kymographion registriert. Während wir bei unseren früheren Versuchen in die Vene des Versuchstieres unfiltrierten Speichel injizierten, wurde jetzt in die Vene des Versuchshundes ein Filtrat injiziert, das durch Filtrieren kräftig durchgeschüttelten menschlichen Speichels durch ein Filtrierpapier gewonnen wurde. Die injizierte Speichelmenge betrug bei jedem Versuch 0,5 ccm.

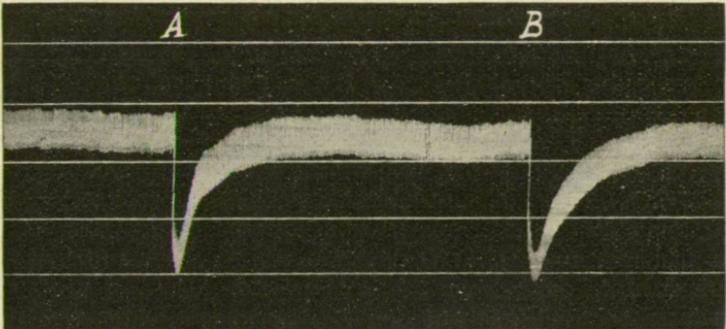


Abb. 1. A: 0,5 ccm Speichel; B: 1,5 KE. (Kallikrein-Einheit)

Der *Blutdruck* des Tieres sinkt sofort nach der Injizierung des Speichels. Die Größe der blutdrucksenkenden Wirkung des Speichels wechselte von Fall zu Fall, oft in beträchtlichem Maße. Die untenstehende Kurve veranschaulicht den Gang der nach der Injizierung des Speichels auftretenden Blutdrucksenkung.

Zur Deutung der Versuchsergebnisse mußte vorerst festgestellt werden, welcher Bestandteil des Speichels die blutdrucksenkende Wirkung verursacht. Wie bereits erwähnt, konnte diese Wirkung kaum auf die durch den muzinösen Speichel verursachte Stockung der Zirkulation in der Leber zurückgeführt werden, da daß Muzin durch das Filtrieren des Speichels vorher entfernt wurde. Die bekannten anorganischen blutdrucksenkenden Bestandteile des Speichels kommen kaum in Betracht, da ihre Menge zur Hervorrufung der beobachteten recht bedeutenden Blutdrucksenkung viel zu gering ist.

Wir zogen nun sämtliche bekannten blutdrucksenkenden Substanzen, die bisher im Organismus aufgefunden und erkannt wurden — wie z. B. Histamin, Cholin, Azetylcholin, Kallikrein, Adenosin, Adenylsäure usw. — in Betracht und untersuchten den Speichel auf die Anwesenheit dieser Stoffe. Wir fanden dabei zu unserer Überraschung, daß das bisher als Pankreas-hormon bezeichnete Kallikrein auch im Speichel vorkommt, und daß der blutdrucksenkende Bestandteil des Speichels nur das Kallikrein sein kann.

Das Kallikrein wurde von FREY, KRAUT und Mitarbeitern noch im Jahre 1926 entdeckt. Die genannten Forscher untersuchten die blutdruckerniedrigende Wirkung des Harns und fanden, daß im Harn eine blutdrucksenkende Substanz enthalten ist. Ihre späteren Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, daß in den Zysten des Pankreas ebenfalls eine blutdrucksenkende Substanz enthalten ist — die nach ihrer Auffassung — mit der im Harn befindlichen Substanz identisch ist. Da sie diese Substanz im Pankreas in verhältnismäßig großer Menge auffanden, äußerten sie die Meinung, daß diese Substanz das auf den Kreislauf wirkende Hormon des Pankreas sei. Der Substanz wurde zum Ausdruck ihres Ursprungs der Name Kallikrein erteilt und das Handelspräparat „Padutin“ genannt. FREY, KRAUT und Mitarbeitern gelang es nachzuweisen, daß aus dem Pankreas große Mengen Kallikrein in das Duodenum strömen. Es gelang ihnen, auch im Serum Kallikrein nachzuweisen. Während jedoch die Substanz im Pankreas und Duodenum in aktiver Form vorliegt, d. h. auf Versuchstiere blutdrucksenkend zu wirken vermag, findet sie sich im Serum an einen ständig anwesenden thermolabilen Inaktivator gebunden, sodaß sie in dieser Form den Blutdruck nicht beeinflussen kann.

Nach FREY, KRAUT und Mitarbeitern ist als *Kallikrein* eine Substanz zu betrachten, welche folgende Eigenschaften besitzt:

1. Hunden intravenös verabreicht: blutdrucksenkende Wirkung.
2. Nicht dialysierbar.
3. Kann durch Serum, Rinderlymphdrüse oder Rinderparotisdrüse inaktiviert werden.
4. Die durch unter 3. angegebene Weise inaktivierte Substanz wird durch Azeton wiederum aktiviert.
5. Thermolabilität.
6. Die blutdrucksenkende Wirkung ist auch an einem mit Atropin vorbehandelten Versuchstier wirksam.

Die wirksame Substanz des *menschlichen Speichels* entspricht nach unseren Untersuchungen diesen 6 Forderungen.

ad 1. Bei den bis jetzt untersuchten, nahezu 60 Fällen senkte jedesmal der injizierte Speichel den Blutdruck, wobei die Vergrößerung der Pulsamplitude und die Vertiefung der Atmung beobachtet werden konnte.

ad 2. Nach einer 24stündigen Dialyse (Pergament oder Cellophan) zeigte der Rückstand eine unveränderte blutdrucksenkende Wirkung.

ad 3. Wird der Speichel mit frisch entnommenem menschlichem Serum vermischt, so verschwindet seine blutdrucksenkende Wirkung binnen $\frac{3}{4}$ Stunden (Inaktivierung).

ad 4. Wird der inaktivierte Speichel mit der 5fachen Menge Azeton versetzt, so treten seine für Kallikrein charakteristischen Eigenschaften wiederum hervor.

ad 5. 15 Minuten an freier Flamme erhitzt wird die wirksame Substanz völlig zerstört.

ad 6. Werden dem Versuchstier vorerst 2 mg Atropin und erst nachher der Speichel injiziert, so bleibt die blutdrucksenkende Wirkung unbeeinflusst. Wir überzeugten uns von der Wirksam-

keit des Atropins derart, daß wir vor und nach der Speichelinjektion dem Versuchstier eine Cholininjektion gaben; letztere war vollkommen wirkungslos.

Die oben angeführten Versuchsbefunde brachten uns zu der Überzeugung, daß die blutdrucksenkende Substanz des Speichels mit dem Kallikrein (Padutin) identisch ist.

Die Übersicht unserer Versuchsergebnisse ließ immerhin noch die Frage offen, ob nicht die im Speichel enthaltene Diastase blutdrucksenkend zu wirken vermag. Zur Entscheidung dieser Frage führten wir folgende 2 Versuche aus:

Wir haben den Speichel bis zum Sieden erhitzt, wodurch er seine diastatische Wirkung gänzlich einbüßte. Die blutdruckerniedrigende Wirkung eines derart vorbehandelten Speichels blieb auch weiterhin erhalten, da das Kallikrein eine geringere Thermolabilität besitzt als die Diastase. — Wie bereits erwähnt wurde, läßt sich die blutdrucksenkende Wirkung des Speichels durch Hinzufügen von frisch entnommem Serum aufheben; eine auf diese Weise inaktivierte Speichelprobe behält jedoch ihre diastatische Wirkung unverändert.

Zum Beweis dessen, daß das *Kallikrein ein ständiger Bestandteil des menschlichen Speichels* ist, haben wir den Speichel von 50 verschiedenen Kranken untersucht.

Die Mengenbestimmung des Speichelkallikreins, haben wir nach der durch FREY und Mitarbeiter beschriebenen Methode ausgeführt, und zwar so, daß wir die Wirkung mit der Wirkung eines standardisierten Kallikreinpräparates (Padutin, Bayer) verglichen. Der injizierte Speichel enthält soviel Kallikrein-Einheiten (K.E.), wieviel Padutin-Einheiten zur Erreichung derselben blutdrucksenkenden Wirkung nötig waren (0,5 ccm Speichel enthalten 1,5 K.E.; Abb. 1).

Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, enthält 1 ccm des menschlichen Speichels im aus 50 untersuchten Fällen berechneten Mittelwert 1,6 K.E. Wir sehen aber auch, daß die einzelnen Werte eine recht beträchtliche Schwankung zwischen 0 und 3,0 K.E. aufweisen. Legt man pro Kopf eine Tagesproduktion von 1000 ccm Speichel zugrunde, so beträgt die täglich erzeugte Speichelkallikreinmenge eines Menschen bis zu 3000 K.E.

Es wird nach dem oben Gesagten ganz offensichtlich, daß die therapeutische Verwendung des Kallikreins in Form einer peroralen Verabreichung der täglichen Dosis von 10 K.E. vollkommen ziellos ist, da ja durch den Speichel täglich eine weitaus größere Menge peroral in den Organismus gelangt.

Es sei hierzu noch bemerkt, daß wir einen Kranken fanden, bei dem der Kallikreingehalt des Speichels die oben angegebene Durchschnittsmenge vielfach übertrifft. In 1 ccm Speichel dieses Kranken wurden an einem Tage 34, am nächsten Tage 45, am 3. Tage 80 und am 4. Tage 30 K.E. aufgefunden. Wir konnten außerdem auch noch in 2 anderen Fällen einen wesentlich größeren Kallikreingehalt im Speichel nachweisen. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß wir in 2 Fällen überhaupt kein Speichelkallikrein fanden.

Nr.	Versuch- person	Diagnose	K E. im 1 ccm Speichel	K E. im 1 ccm Serum
1	J. P. ♂	Ulcus duodeni	1,6	
2	J. N. ♂	Nephritis ac.	0,6	
3	T. Sz. ♂	—	1,2	
4	N. N. ♀	Diabetes mell.	1,6	
5	F. Sz. ♂	Gastritis chr.	2,0	
6	M. K. ♂	Nephritis chr.	0	
7	K. I. ♂	Gastritis chr.	1,6	
8	M. F. ♂	Diabetes insip.	0	1,1
9	F. B. ♀	Anaemia pern.	1,6	
10	J. Sz. ♀	Polyarthrit. ac.	1,0	
11	J. I. ♀	Nephritis ac.	3,0	
12	S. D. ♀	Diabetes mell., Endarteriitis obl.	1,8	
13	M. E. ♀	Nephritis ac.	2,2	
14	F. B. ♂	Hyperthyreosis	0,5	1,8
15	I. K. ♀	Diabetes mell.	1,5	
16	F. F. ♂	Insuff. et sten. aortae in st. incomp.	2,0	
17	I. G. ♀	Icterus simplex	1,3	
18	F. L. ♂	Purpura thrombopen.	2,1	
19	M. P. ♀	Insuff. bicusp. c. sten. ost. ven. sin.	1,5	
20	J. Sz. ♀	Morbus Basedowi	1,6	1,0
21	A. K. ♂	Insuff. aortae in stad. incomp.	1,7	
22	K. B. ♀	Insuff. bicusp. in stad. incomp.	4,5	
23	I. Cs. ♀	Diabetes mell.	1,7	
24	P. V. ♂	Hypertonia	1,6	1,2
25	M. R. ♂	Asthma bronch.	2,3	
26	M. K. ♀	Cholecyst. calc.	1,3	
27	M. B. ♀	Cholecyst. ac.	0,6	
28	N. N. ♀	Cholelithiasis	0,5	
29	J. Ö. ♀	Ulcus ventriculi, Me- läna	1,2	
30	I. B. ♀	Ulcus ventriculi	0,7	
31	S. Sz. ♀	Zystitis	1,2	
32	J. H. ♀	Cholezystitis	1,2	
33	A. I. ♂	Haemoglobinuria par- oxysmalis	3,6	2,4
34	J. Ny. ♂	Hypertonia	0,2	
35	I. Sz. ♂	Endocarditis ac.	1,1	
36	J. K. ♂	Tumor hepatis	2,2	
37	F. T. ♀	Hypertonia	1,5	
38	A. Sz. ♀	Pleuritis exsud.	1,4	
39	N. N. ♀	Hypertonia essent.	1,1	
40	J. E. ♀	Diabetes mell., Morbus Basedowi-	2,0	
41	I. Cs. ♀	Diabetes mell.	1,3	
42	A. B. ♀	Gastritis chron.	1,8	
43	I. K. ♀	Spondylitis tbc.	2,0	
44	A. N. ♂	Malaria tert.	1,6	
45	L. P. ♀	Influenza	0,9	
46	J. M. ♂	Arteriosklerosis, Aneurysma aortae	2,3	1,3
47	G. K. ♂	Neurasthenia	1,6	
48	I. Gy. ♀	Struma Basedowific.	0,8	
49	J. B. ♂	Anaemia pern.	1,3	
50	V. G. ♂	Ulcus ventriculi	1,5	

Da der Speichel größtenteils ein Produkt der *Parotisdrüse* ist, haben wir uns die Aufgabe gestellt, den Kallikreingehalt einiger tierischen Parotisdrüsen zu bestimmen. Unsere Voraussetzung, daß in der Parotisdrüse große Mengen Kallikreins vorhanden wären, wurde auch durch die Ähnlichkeit, die zwischen der histologischen Struktur, weiterhin zwischen der Funktion des Pankreas und Parotis besteht, wahrscheinlich gemacht. Zur Lösung dieser Frage verfahren wir wie folgt: Wir entnahmen die Parotisdrüsen frisch geschlachteter Schweine und Rinder und reinigten sie sorgfältigst vom anhaftenden Fett; die Drüsen wurden fein zermahlen und der gewonnene Brei mit destilliertem Wasser (1:3, 1:5, 1:10) verdünnt. Nach kräftigem Schütteln und $\frac{1}{4}$ stündigem Stehen wurde das Gemisch abgeschleudert und die obere Flüssigkeitsschicht filtriert.

Wir injizierten den so gewonnenen Parotisauszug Hunden intravenös und konnten tatsächlich in der Mehrzahl der Fälle eine starke Blutdrucksenkung beobachten. In einigen Fällen jedoch war diese Erniedrigung des Blutdruckes nur ganz gering. Da aber nach den Feststellungen von FREY und KRAUT die tierische Parotisdrüse einen Inaktivator für Kallikrein enthält, so haben wir angenommen, daß in dieser Drüse auch inaktiviertes Kallikrein vorliegen kann. Zur Bestätigung der Richtigkeit dieser Annahme haben wir den wäßrigen Auszug einer Aktivierung mit Azeton nach dem Frey und Krautschen Verfahren unterworfen. Als Bestätigung unserer Annahme zeigte es sich nun, daß, wenn auch ein wäßriger Auszug gänzlich unwirksam war, derselbe nach einer Aktivierung mittels Azeton eine auffallend große blutdrucksenkende Wirkung zeigte. Daraus konnten wir nun feststellen, daß die Parotisdrüse das Kallikrein teilweise in aktiver und teilweise in inaktiver Form enthält. Das Mengenverhältnis dieser zwei Formen ist nach unseren Befunden nicht beständig, da einmal das aktive, ein andermal das inaktive Kallikrein überwiegt.

Wird die blutdrucksenkende Wirkung unseres Auszuges in KE. umgerechnet, so entspricht die blutdrucksenkende Wirkung von 1 g frischer Schweineparotis 150 KE. Einige Male wurde ein Wert von 40—170 KE. gefunden.

Unser Bestreben war nun, die blutdrucksenkende Substanz der Parotisdrüse womöglich zu isolieren, um die eventuell störende Wirkung von verschiedenen Beimengungen auszuschalten. Aus diesem Grunde haben wir im großen und ganzen das von KRAUT, FREY und WERLE für die Isolierung des Pankreas-kallikreins ausgearbeitete Verfahren verwendet.

Die von anhaftendem Fett und Bindegewebe sorgfältig befreite Parotis wurde mittels einer Fleischmühle 2mal nacheinander fein zermahlen. Der gewogene Brei wurde mit der 6fachen Menge destillierten Wassers übergossen und 2 Stunden lang kräftig geschüttelt. Nach dem Absetzen des Gemisches wurde dekantiert und der zurückbleibende Niedersatz mit gleicher Menge Azeton übergossen. Nach 1—2 stündigem Stehen, das zeitweise durch kräftiges Schütteln unterbrochen wurde, wurde

abermals dekantiert und nachher mit den folgenden Flüssigkeiten behandelt: ein Gemisch von Azeton und Äther zu gleichen Teilen und dann 2mal nacheinander Äther. Nach dem Abgießen der 2. Portion Äther wurde der Brei in eine dünne Schicht ausgebreitet und nach dem Trocknen fein zerrieben. Das erhaltene Pulver wurde in der 10fachen Menge destilliertem Wassers aufgeschlemmt, mit 1% Toluol versetzt und stark geschüttelt. Wir ließen das Gemisch über Nacht stehen, schleuderten es nachher ab und filtrierten die so erhaltene Flüssigkeit. Das trübe Filtrat wurde zur Entfernung der Phosphate mit Magnesiamixtur versetzt, filtriert und das Filtrat neutralisiert (Lackmus). Die

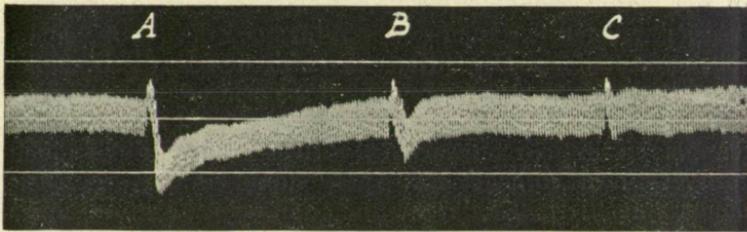


Abb. 2. A: Extrakt der Parotisdrüse; B: dieselbe Menge nach 45 Minuten langer Inaktivierung bei Zimmertemperatur; C: dieselbe Menge nach 2ständiger Inaktivierung bei 37°

Lösung wurde nun bis zu 45 % ihres Volumens mit einer 4 % Uranylazetatlösung versetzt, das schwach sauer gewordene Gemisch abermals neutralisiert, stark durchgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Die oben befindliche Flüssigkeit wurde vorsichtig abgegossen und der Niederschlag abgeschleudert. Zum Herauslösen des Kallikreins wurde der Niederschlag in einer 80%igen Menge der früher angewandten Uranylazetatlösung mit 10% Diammoniumhydrophosphatlösung versetzt und auf der Maschine 2 Stunden lang geschüttelt. Nachher wurde die abgeschleuderte Lösung mit Magnesiamixtur versetzt, wiederum abgeschleudert und nach Hinzufügen von Toluol 24 Stunden lang dialysiert.

Durch dieses Verfahren gelang es uns noch nicht, ein ganz einwandfrei reines Präparat herzustellen; weitere diesbezügliche Versuche sind noch im Gange. — Wir haben trotzdem all die Untersuchungen, die sich auf die Identifizierung des Kallikreins beziehen, mit der erhaltenen Substanz ausgeführt.

Die *Ergebnisse dieser Untersuchungen* fassen wir folgendermaßen zusammen:

1. Die Parotisauszüge senken bei Hunden, intravenös injiziert, sehr bedeutend den Blutdruck.
2. Die blutdrucksenkende Wirkung des Auszuges bleibt auch nach 48 stündigem Dialysieren unverändert.
3. Die Auszüge können durch Serum inaktiviert werden. Es sei jedoch hierzu bemerkt, daß die durch FREY und KRAUT angegebene, $\frac{3}{4}$ Stunde lang dauernde Einwirkung des Serums nur 50—60% der blutdrucksenkenden Wirkung aufzuheben vermag. Die vollständige Inaktivierung erfolgt erst

dann, wenn man das Gemisch 3—4 Stunden bei 37° C hält. 4. Der durch Serum inaktivierte Parotisauszug kann durch Azeton wiederum aktiviert werden. 5. Die blutdrucksenkende Wirkung des Auszuges verschwindet ganz, wenn man diesen 3—10 Minuten lang auf der Siedetemperatur hält (siehe Abb. 2). 6. Die blutdrucksenkende Wirkung des Auszuges bleibt auch bei Versuchstieren, die vorher mit Atropin behandelt wurden, erhalten.

Wie ersichtlich, entsprechen unsere Parotisauszüge all den Anforderungen, die an eine Kallikrein genannte blutdrucksenkende Substanz gestellt werden.

Aus unseren Versuchsergebnissen wird es nun offensichtlich, daß die Bildung des Kallikreins nicht allein an die Pankreasdrüse gebunden ist, sondern daß an ihr auch die Parotis einen erheblichen Anteil hat. Der Unterschied zwischen der diesbezüglichen Tätigkeit der zwei Drüsen besteht nur darin, daß die Pankreasdrüse nur aktives Kallikrein enthält, während in der Parotisdüse das Kallikrein teilweise in aktiver, teilweise aber auch in inaktiver Form vorliegt; zur Ausscheidung durch den Speichel gelangt jedoch das Kallikrein immer in seiner aktiven Form.

Als *Schlußfolgerung* können wir nun feststellen, daß die Behauptung von FREY, KRAUT und *Mitarbeitern*, laut welcher das Kallikrein ein Pankreashormon wäre, einer gewissen Korrektur bedarf.

Kurz vor Abschluß unserer Versuche erschien eine Mitteilung von WERLE und RHODEN, die über ähnliche Ergebnisse berichtete. Die genannten Autoren konnten jedoch in der Speicheldrüse nur minimale Mengen von Kallikrein (0,05—0,3 KE./g) nachweisen, welcher Umstand seine Erklärung darin finden dürfte, daß sie nur das im aktiven Zustand befindliche Kallikrein als solches erkannten. Demgegenüber gelang es uns das Kallikrein der Speicheldrüse auch in inaktivem Zustand nachzuweisen. Eine interessante Arbeit erschien unlängst aus der Eppingerschen Klinik von BOLLER und PILGERSTÖRFER, welche über die die Magensekretion erhöhende Wirkung eines Rinderparotisauszuges berichtet. Auf Grund unserer Versuchsbefunde wäre es nun interessant, die Untersuchungen in der Richtung weiterzuführen, ob der Parotisauszug der genannten Forscher eine unseren Auszügen gleiche biologische Wirkung aufweist.

BOLLER u. PILGERSTÖRFER, Kl. W. 1936, 44, 1608. — FREY, M. m. W. 1929 S. 1951; Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1930, 167, 64; M. m. W. 1933, 125. — FREY u. KRAUT, Hoppe-Seylers Z. 1926, 157; M. m. W. 1928, 75, 763; Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1928, 133, 1. — FREY, KRAUT u. SCHULTZ, Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1930, 158, 334. — FREY, KRAUT u. WERLE, Kl. W. 1932, 846. — KORÁNYI, SZABLICS u. SZENES, Z. exper. Med. 1936 Bd. 97. — KRAUT, FREY u. BANNER, Hoppe-Seylers Z. 1928, 175. — KRAUT, FREY u. WERLE, Hoppe-Seylers Z. 1930, 189, 97 u. 193, 222. — KRAUT, FREY, BAUER u. SCHULTZ, Hoppe-Seylers Z. 1932, 205, 99. — WERLE u. RHODEN, Biochem. Z. 1936, 286, 213.

(Anschr. der Verf.: Szeged [Ungarn], Med. Univ.-Klin.)