

Beiträge zur Bedeutung des Vitamin E im Kindesalter

Von

F. GERLÓCZY und B. BENCZE

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest (Direktor: Prof. Dr. P. GEGESI KISS)

(Eingegangen am 11 Juli, 1961)

Eine der Hauptrichtungen der Vitaminforschung war Jahrzehnte hindurch die Erkennung der menschlichen Mangelkrankheiten. Dies ermöglichte die Diagnose und Behandlung einer ganzen Reihe von Syndromen und pathologischen Zuständen, die vom Vitaminmangel hervorgerufen werden. Damit wurde die erste große Phase der Vitaminforschung abgeschlossen, und die diesbezüglichen Untersuchungen haben sich in letzter Zeit neuen Gebieten zugewendet. Viele der grundlegenden Fragen warten noch der Klärung. Insbesondere ist das bei Vitamin E der Fall. Obwohl zahlreiche Detailfragen der biologischen Wirkungsweise des Vitamin E klargestellt wurden, ist eine einheitliche Erklärung des Wirkungsmechanismus noch nicht bekannt. So wissen wir heutzutage — fast vier Jahrzehnte nach der Entdeckung dieses Vitamins — noch immer nicht mit Sicherheit, was eigentlich seine Rolle im menschlichen Organismus ist. Es stehen uns keine zuverlässigen Angaben hinsichtlich des menschlichen Bedarfes zur Verfügung, ebensowenig ist die Frage entschieden, ob eine menschliche E-Avitaminose überhaupt vor-

kommt. In der vorliegenden Arbeit möchten wir diese letztere Frage — hauptsächlich in ihrer Beziehung zum Kindesalter — besprechen.

Die erste, auf Rattenversuchen beruhende Auffassung (Anti-Sterilitäts-Vitamin) erwies sich bald als einseitig und eng, da es sich herausgestellt hat, daß die Degeneration der Muskulatur eine allgemeinere Mangelerscheinung ist, als die Ausfallsyndrome des Reproduktionssystems. Nach Entziehung des Vitamin E tritt nämlich bei sämtlichen untersuchten Tierarten Muskeldegeneration auf, selbst bei solchen Tieren, bei denen die genitale Sphäre intakt bleibt (Anti-dystrophisches Vitamin). Bald darauf wurden die Veränderungen des Nervensystems bei E-defizienten Tieren bekannt. Auf Grund dieser Trias nahm nun die klinische Anwendung des Vitamin E auf drei großen Gebieten ihren Anfang: Bei obstetrisch-gynäkologischen Krankheitsbildern, bei der progressiven Muskeldystrophie und bei Krankheiten des Nervensystems. Nach der ursprünglichen Annahme sollte bei diesen Zuständen, — die eine weitgehende Analogie zu den experimentellen Mangelerscheinungen aufweisen —, ein Vitamin-E-Mangel bestehen. Diese Auffassung konnte aber nicht bewiesen werden und auch die Ergebnisse haben diese Hypothese überhaupt nicht, oder nur in geringem Maße bestätigt. Zwar berichtet man bei einzelnen Anomalien der genitalen Sphäre über zufriedenstellende Resultate, die Erklärung

kann aber selbst bei diesen Fällen nicht in der Substitutions-Therapie gesucht werden. Die inzwischen an Hühnern durchgeführten Experimente haben die Aufmerksamkeit auf ein wichtigeres Merkmal der Vitamin-E-Mangelkrankheit als die bisher gekannten gelenkt: nämlich auf die Wirkung des Vitamin E auf die Gefäße. Heute sind bereits zahlreiche diesbezügliche Angaben auch beim Menschen bekannt. Auf dem III. Internationalen Vitamin-E-Kongreß (Venedig 1955) wurde sogar ein Antrag gestellt, das Vitamin E angiophiles Vitamin zu benennen. Auf diesem Kongreß machte sich übrigens kein sonderliches Interesse nach der erwähnten »Trias« mehr geltend, wie auf den beiden vorausgegangenen (I. Kongreß in London, 1939; II. in New York, 1949), sondern es wurde auf andere, wichtigere Indikationsgebiete in der menschlichen Pathologie verwiesen, und zwar auf periphere Erkrankungen, mit den Gefäßstörungen eng zusammenhängende Haut- und sonstige Leiden,* Erkrankungen des Kranzgefäßsystems und Augen-(Retina-)Veränderungen.** Zufriedenstellende Ergebnisse konnten aber nur mit

* Thrombophlebitis, Thrombose, Endoangiitis (Thromboangiitis) obliterans (BUERGERSche Krankheit), Atherosklerose (Claudicatio intermittens) und frühe Gangrän der Extremitäten, verzögerte Wundheilung, Kraurosis vulvae.

** In den letzten Jahren wurde die Möglichkeit eines Vitamin-E-Mangels bei der Entstehung der verschiedensten Krankheiten angenommen und bei einer ganzen Reihe von Krankheiten über die günstige Wirkung des Vitamin E berichtet. Diese Mitteilungen müssen aber mit einem gewissen Vorbehalt betrachtet werden, da a) die Auffassungen hinsichtlich der einzelnen Krankheiten verschieden sind, b) mehrere Krankheiten mit Vitamin E behandelt werden, die mit den experimentell bedingten Symptomen der Vitamin-E-Insuffizienz und mit ihren Kriterien sehr wenig oder gar nichts zu tun haben, schließlich c) im Vergleich zum Schrifttum über therapeutische Erfahrungen ex iuvantibus die Anzahl der Arbeiten relativ klein ist, in denen die Ergebnisse durch biochemische, pathohistologische Untersuchungen, Belastungen bzw. Serumbestimmungen unterstützt sind.

hohen Dosen erzielt werden, so daß wir es in diesen Fällen nicht mehr mit einem Vitamineffekt, sondern mit pharmakodynamischen Wirkungen des Vitamin E zu tun haben. Daraus folgt, daß wir diese Krankheitsbilder nicht ohne weiteres als Mangelkrankheiten auffassen können. Hinsichtlich der physiologischen Notwendigkeit des Vitamin E dürfen wir heute keinen Zweifel mehr hegen. In Tierexperimenten konnte die Rolle des Vitamin E im Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, im enzymatischen System, bei den endokrinen Funktionen, ferner sein lipotroper Effekt usw. eindeutig bewiesen werden. Diese Wirkungen sind aber meistens auf den antioxidanten Effekt des Vitamin E zurückzuführen. Es sind ja auch andere Stoffe bekannt, die dem Vitamin E ähnlich als Antioxydanten tätig sind und es hat kein anderes Vitamin so viele Substituenten, wie gerade das Vitamin E. Die zufriedenstellenden Ergebnisse, über die in der menschlichen Pathologie bisher berichtet wurde, können dadurch erklärt werden, daß das Vitamin E nicht nur als ein unentbehrlicher Ernährungsfaktor im Stoffwechsel des Menschen teilnimmt, sondern auch eine Heilwirkung bei solchen Krankheiten ausüben kann, die weder Mangelkrankheiten noch Avitaminosen sind.

Die charakteristischen Mangelercheinungen können durch die Entziehung des Vitamin E bei jungen Tieren leichter herbeigeführt werden als bei Erwachsenen. Die Mangelsymptome treten ja nur dann auf, wenn das Tier in der frühesten (prä- und in der unmittelbar postnatalen) Phase — also bevor die Speicherung ihren Anfang nahm — einen Vitamin-E-Mangel erlitten hat. Wenn die Gewebsdepots aufgefüllt werden, gelingt ihre Entleerung bzw. die Auslösung einer Mangelkrankheit nur durch eine langdauernde Vitaminentziehung. Auch

beim Menschen ist die Entstehung einer E-Avitaminose im Erwachsenenalter kaum möglich, von ihrem einwandfreien Vorkommen haben wir keine Kenntnis.* Es ergibt sich die Frage, ob eine Vitamin-E-Insuffizienz in der frühesten Phase des menschlichen Lebens auftreten kann, und wenn ja, ob solche Mangelzustände bekannt sind?

NEUGEBORENENALTER

I. Wie wir sehen werden, kann bei der Geburt und unmittelbar nachher eine so eigenartige Lage entstehen, daß — in bezug auf die Vitamin-E-Versorgung — der Neugeborene selbst unter physiologischen Bedingungen in einen kritischen Zustand gelangt.

1. Der Organismus der schwangeren Frau ist reicher an Vitaminen, als der der nicht schwangeren [247, 248, 200] und mit dem Fortschreiten der Gravidität steigt die Menge des

* Eines der histopathologischen Zeichen des langdauernden Vitamin-E-Mangels beim Tier ist die intrazelluläre Ablagerung des säurefesten, sog. Zeroidpigments, dessen Bildung durch den lokalen Mangel des E-Vitamins antioxydante Wirkung (Autooxydation ungesättigter Fettsäuren, Anhäufung von Peroxyden) erklärt werden kann. Es ist beachtenswert, daß PAPPENHEIMER und Mitarbeiter [184], ferner TVERDY und Mitarbeiter [245] bei an solchen Krankheiten Verstorbenen, die mit einer chronischen Störung der Fettabsorption einhergehen, dasselbe Pigment in den gleichen Geweben wie bei den Versuchstieren nachweisen konnten, ja sogar bei einem Fall (Sprue) auch die Muskel- und Hodenatrophie auf eine E-Avitaminose hingewiesen hat. Leider stehen uns in allen diesen 5 Fällen keine Angaben hinsichtlich der Vitamin-E-Konzentration des Blutes (in vivo) bzw. der Gewebe (post mortem) zur Verfügung.

E-Vitamins in ihrem Organismus allmählich an [229, 214, 140].

Das Vitamin E zeigt also in diesem Fall im Vergleich zu den anderen Vitaminen ein gegensätzliches Verhalten.

2. Der Vitamin-E-Gehalt der Gewebe und Organe der Frucht ist hingegen sehr niedrig, selbst beim Neugeborenen kaum höher [1, 153, 62]; während beim Erwachsenen 70 mg und beim Neugeborenen 5,6 mg Vitamin E pro Körpergewebskilogramm enthalten sind, finden wir beim Fötus nur 3,1 mg. Die Frucht kommt also mit einem sehr hohen Vitamin-E-Bedarf zur Welt.

3. Hinsichtlich der Permeabilität oder Impermeabilität der Plazenta haben wir im Schrifttum widersprechende Angaben gefunden [249, 2, 11, 229, 161, 41, 172, 167, 17]. Deshalb haben wir die placentare Vitamin-E-Schranke untersucht und dabei gefunden [84], daß der Vitamin-E-Spiegel des mütterlichen Blutes durchschnittlich das Doppelte desjenigen der Nabelschnur ist.

Wir haben (nach BENCZES Methode, 21, 19, 20) den Vitamin-E-Gehalt des Serums im Blut der gebärenden Mutter (I. beim Beginn der Geburt. II. unmittelbar nach der Entbindung, jedoch vor der Abtrennung der Plazenta), ferner im gleichzeitig mit der zweiten Blutentnahme gewonnenen Nabelschnurblut (III.) untersucht und dabei gefunden, daß während keine signifikante Abweichung zwischen den durchschnittlichen Werten (M) des Blutes I. und II. besteht, eine wesentliche Abweichung hingegen zwischen dem letzteren ($M = 0,578$ ml/100 ml Serum) und dem Nabelschnurblut ($M = 0,283/100$ ml) gefunden wurde (s. Abb. 1).

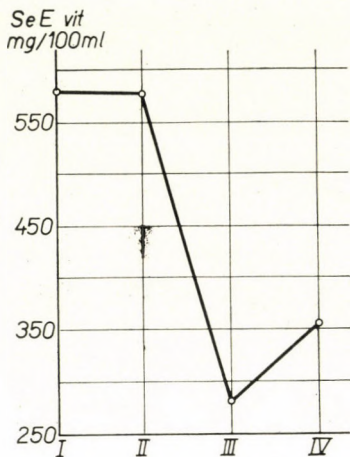


ABB. 1. Untersuchung der Vitamin-E-Schranke (Barrière) der Plazenta: Mittelwert (M) des Serum-E-Vitamingehaltes beim Beginn der Entbindung (I) und unmittelbar nach der Geburt, vor der Abtrennung der Plazenta (II), und gleichzeitig damit im Blut der Vena umbilicalis (III), ferner des Neugeborenen (IV) am 2.-6. Tag

Es scheint also, daß ein beträchtlicher Teil des Vitamin-E-Gehaltes des mütterlichen Blutes von der Plazentarschranke retiniert wird, was bei den Säugern bereits früher nachgewiesen wurde bei der Ratte [151], bei Ziegen, Schafen und Schweinen [257], bei der Kuh [186]*.

4. Die dürftige Versorgung der Gewebsdepots und der daraus folgende hohe Vitamin-E-Bedarf wird von der Gestaltung der Vitamin-E-Konzentration im Blutserum unmittelbar nach der Geburt deutlich widerspiegelt.

* Wir konnten Vitamin E in der Vernix caseosa nachweisen [102]. Die Analysen haben gezeigt, daß der Vitamin-E-Gehalt der Fruchtschmiere in einzelnen Fällen den der an Vitamin E reicheren Organe erreicht. Für die Versorgung mit Vitamin E steht also der Frucht nicht nur der diaplazentare Weg offen.

Deshalb haben wir die Normalwerte des Serum-Vitamin E bei Neugeborenen [84] und im Säuglingsalter [22, 85, 94] bestimmt und gefunden, daß der durchschnittliche Wert des physiologischen Serum-Vitamin-E-Gehaltes des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt 0,283 mg/100 ml Serum, am 2.-6. Tag 0,353 mg/100 ml, und beim Säugling (I.-XIII. Monat) 0,383 mg/100 ml beträgt.

Der Vitamin-E-Gehalt des Blutes ist also beim Neugeborenen, und noch mehr bei der Frühgeburt niedrig, beim Säugling bereits höher und steigt beim Kind weiter an [17, 111, 134, 166]. Der Vitamin-E-Gehalt der Gewebe bzw. des Blutes nimmt also mit dem Lebensalter (Fötus, Frühgeburt, Neugeborenes, Kind, Erwachsener) zu, der Vitamin-E-Bedarf hingegen ab.

II. Wir wollen nun prüfen, wie dieser Vitamin-E-Mangel («Vitamin-E-Krise») unter physiologischen Bedingungen ersetzt bzw. wodurch das Ausbleiben dieses Ausgleiches (unter pathologischen Bedingungen) erklärt werden kann.

1. Nach MOYERS [167] sowie eigenen Untersuchungen [84] steigt der Vitamin-E-Gehalt des Blutes beim Neugeborenen gleich in den ersten Tagen an. Wie wir gefunden haben, steht diese Erhöhung mit dem Beginn der kolostralen Milchabsonderung in Zusammenhang. Der Blut-Vitamin-E-Wert des Neugeborenen bleibt bis zum Beginn der Nahrungsaufnahme auf demselben niedrigen Niveau, wie unmittelbar nach der Geburt. Sobald das Neugeborene Nahrung aufzunehmen beginnt, nimmt die Auffüllung seiner Depots ihren Anfang. WRIGHT und Mitarbeiter [260] haben außerdem

noch nachgewiesen, daß während der Blut-Vitamin-E-Wert des Säuglings in den ersten Tagen nach der Geburt steigt, derjenige der stillenden Mutter während derselben Zeit etwas abnimmt. Mit dem Vitamin-E-reichen Kolostrum* erschließt sich also eine reichliche physiologische Vitamin-E-Quelle (durch die Mamma-Barrière) dem Neugeborenen.

2. Da die Auffüllung der Depots und der folgende Anstieg des Blutspiegels vom Vitamin-E-Gehalt der Nahrung abhängt, ist diese Erhöhung bei einer aphysiologischen (künstlichen) Ernährung** unbedeutend und der Ersatz derart verzögert, daß sogar nach 8 Monaten eine beträchtliche Differenz zwischen den Blutspiegeln des gestillten und des künstlich ernährten Säuglings besteht [260].

3. Bei Frühgeburten findet dieser Ausgleich überhaupt nicht statt. Der Blutspiegel des gestillten Frühgeborenen steigt in den beiden ersten Monaten nicht [167, 178], und derjenige des künstlich ernährten nimmt in den ersten 40 Tagen stufenweise ab [260]. Aus diesen Daten kann darauf geschlossen werden, daß die Vitamin-E-armen Depots der Frühgeburten in dieser frühen Phase aufgefüllt werden.

* Der Vitamin-E-Gehalt des menschlichen Kolostrums ist höher [197, 3, 49] als der der reifen Muttermilch [171, 197, 119, 139, 49].

** Im Kolostrum der Kuh [124] bzw. in der Kuhmilch [171, 197, 3, 125, 117, 147, 124] ist weniger Vitamin E als in der Muttermilch, und in der mageren Kuhmilch sind nur Spuren [3].

Beachtenswert sind die Zusammenhänge, die bei den Untersuchungen von GYÖRGY und Mitarbeitern und von anderen [204—206, 105, 106, 173] gefunden worden sind. Die roten Blutkörperchen der an Vitamin-E-Mangel leidenden Ratten und ihrer Neugeborenen sind nach Zugabe von H_2O_2 in vitro und in vivo gleichartig leicht hämolysierbar. Durch Vitamin-E-Gabe kann diese pathologische Hämolysenormalisiert werden. Dasselbe ist auch für die roten Blutkörperchen des Neugeborenen und der Frühgeburt gültig, jedoch nur in den ersten Lebenstagen. Es hat sich herausgestellt, daß mit einem niedrigen Vitamin-E-Spiegel eine beträchtlichere Hämolysen einhergeht und umgekehrt, das Tempo der Hämolysen also in umgekehrtem Verhältnis zur Vitamin-E-Konzentration des Blutes steht. Durch die perorale Gabe von Vitamin E konnte diese gesteigerte Empfindlichkeit der Erythrozyten bei Frühgeburten und Neugeborenen abgewehrt werden, was aber mit der Mutter verabfolgtem Vitamin E, also auf diaplazentarem Wege, nicht erreicht werden konnte. Da dieser Hämolysen-Test bei Berücksichtigung der ursprünglichen Versuchsanordnung über einer Vitamin-E-Konzentration von etwa 500 mg/100 ml negativ wird, erreicht die Hämolysen bei trinkenden (gestillten) Neugeborenen bald den normalen Wert, wogegen bei künstlich Ernährten, Frühgeburten — besonders bei fettarmer Ernährung — eine gesteigerte Hämolysen mit protrahierter Normalisierung beobachtet werden kann. Beachtenswert ist, daß diese ausdrückliche Korrelation zwischen Hämolysen und Vitamin-E-Bloodspiegel vor dem Beginn der Ernährung nicht nachweisbar war. Vor Beginn der Ernährung muß also das Vorhandensein von anderen, die Zellmembran schützenden Stoffen außer dem Vitamin E angenommen werden.

III. Infolge der Eigenheiten der frühesten Lebensphase sind also die Vorbedingungen der Entstehung einer E-Hypo- bzw. -Avitaminose,

besonders bei Frühgeburten, gegeben. Es erhebt sich nun die Frage, ob ein klinisch erkennbarer Mangelzustand und solche Mangelsymptome in diesem Alter tatsächlich vorkommen.

Erstmals wurde von uns 1947 darüber berichtet [56], daß das sog. Sklerödem des Neugeborenen als eine Mangelkrankheit zu betrachten ist, da es durch Vitamin-E-Gabe verhütet bzw. behoben werden konnte.

Unsere klinischen Untersuchungen nahmen bei Beobachtungen am Krankenbett ihren Anfang. Auf Grund einer Auffassung »a priori« haben wir einer unreifen Frühgeburt (die außerdem noch an ausgedehntem Sklerödem litt) Vitamin E gegeben, worauf ein erheblicher Flüssigkeitsverlust eintrat und das Sklerödem rasch verschwunden ist. Sodann haben wir je 10 mg d,l, α -Tocopherol-Azetat 13 Sklerödemkranken Frühgeborenen peroral verabfolgt. Die dadurch erzielten Ergebnisse waren überraschend gut, bei 11 Fällen trat aber wiederum eine gesteigerte Gewichtsabnahme ein. In der Folge haben wir 38 Sklerödemkranken Frühgeburten Vitamin E in einer Dosierung gegeben, bei der keine unerwünschte Gewichtsabnahme zu befürchten war, und 36 von 38 Patienten heilten. Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen machten wir ähnliche Feststellungen bei 54 von 57 sklerödemkranken Frühgeburten, und später bei mehr als 200 Sklerödemkranken. Unsere Untersuchungen haben wir außer der I. Geburtshilflichen Klinik auch auf das Krankengut der II. Geburtshilflichen Klinik und der I. Kinderklinik, Budapest, ausgedehnt und über unsere neueren Feststellungen 1949 [79–82] berichtet bzw. die Ergebnisse unserer Untersuchungen 1950 zusammengefaßt [83].

Anhand der Zusammenhänge zwischen Sklerödem* und Vitamin-E

* Andere Berichte über die Vitamin-E-Behandlung der sklerödemkranken Frühgeburten sind nicht vorzufinden. Im Zusammenhang mit Sclerema adiposum kennen

(dadurch, daß parallel mit dem Verschwinden des Sklerödems die Diurese zunimmt), haben wir auf die wasserentziehende Wirkung des Vitamin E beim Menschen hingewiesen.

1. Der beobachtete Zusammenhang ist nur in den ersten Tagen augenfällig. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erscheint das Sklerödem am 2.–3. Lebenstag und reagiert auf Vitamin E** ebenfalls nur in den ersten Tagen. Je später das Vitamin E verabreicht wurde, desto kleiner war die wasserentziehende Wirkung. Das Sklerödem konnte auch durch der Mutter verabfolgtes Vitamin E (nur die Mutter hat Vitamin E bekommen, nicht aber die Frühgeburt) behoben werden. Sobald die Milchabsonderung einsetzte, ist das Sklerödem verschwunden.

wir nur eine einzige Angabe, diejenige von Szász [232]: Sie berichtet über 6 Säuglinge mit normalem Geburtsgewicht und normalen Körpermaßen, die jünger als 3 Monate waren, mit Frauenmilch ernährt wurden und 14 Tage lang gut gediehen. In der 3. Woche kam die Gewichtszunahme zum Stillstand, und es traten Stoffwechsel- und endokrine Störungen (Nebennieren-Hypophysenhinterlappen- und Schilddrüseninsuffizienz), ferner neuromuskuläre Störungen und Sklerema auf. Durch antitoxische, symptomatologische und innersekretorische Behandlung, ferner hohe Vitamin-E-Dosen wurden gute Ergebnisse erzielt. Zwei Fälle werden ausführlich beschrieben (der eine war ein 5 Wochen alter, 3400 g schwerer, prätoxischer, sodann septischer dystrophisch-dysseptischer exsudativer Säugling, der andere ein 3 Wochen alter, 3500 g schwerer toxischer Säugling).

** Da der beschriebene Effekt des Vitamin E nur bei peroraler Verabfolgung erreicht werden konnte, haben wir die bei Tierversuchen beobachtete Tatsache auch in der menschlichen Pathologie bestätigt, daß — im Gegensatz zu anderen Vitaminen — das Vitamin E bei parenteraler Verabfolgung überhaupt nicht, oder nur kaum wirksam ist.

Bei nicht sklerödemkranken Frühgeburten, Neugeborenen, ferner bei gesunden Säuglingen und Kindern wurde die Diurese vom Vitamin E nicht gesteigert. Bei anderen Ödemen des Säuglings- und Kindesalters haben wir keinen Effekt vom Vitamin E beobachtet.

2. Zwecks Prophylaxe haben wir täglich 5 mg Vitamin E einer größeren Anzahl von Frühgeburten gegeben, wobei ein Sklerödem bei keinem Fall zur Entwicklung gekommen ist.

3. Vor dem Beginn unserer Untersuchungen galt das Sklerödem als ein *Signum mali ominis*: die Prognose quoad vitam war bei Sklerödemkranken wesentlich schlechter als bei Patienten ohne Sklerödem. Dank der Vitamin-E-Verabfolgung trat eine Änderung in der Prognose dieser Frühgeburten ein, indem die Mortalität der Sklerödemkranken (auf Grund eines Vergleiches des Krankengutes der I. und II. Gelurtshilflichen Klinik und der I. Kinderklinik vor und nach der Einführung der Vitamin-E-Behandlung) von 75% auf 5–15% zurückgegangen ist. Die schlechte Prognose scheint von den Ödemen der inneren, lebenswichtigen Organe bzw. Körperhöhlen bedingt zu sein. Die Sklerödeme sind nur Teilerscheinungen der inneren Ödeme und ihr Verschwinden nach Vitamin-E-Gaben führt durch die Ausschwemmung dieser inneren Ödeme eine Besserung der allgemeinen Prognose herbei.

4. In den Jahren nach der Belagerung von Budapest nahm die Häufigkeit des Sklerödems erheblich zu. Während vor dem II. Weltkrieg nur

1–7% der Frühgeburten an Sklerödem litten, stieg dieser Prozentsatz nach dem Krieg auf 15–27% (Grundlage der Untersuchungen bildeten 822 Frühgeburten von wahllos zusammengestellten 11,913 Geburten in d. J. 1937–1944, ferner 735 Frühgeburten von 4952 Geburten 1945–1947). Die Häufigkeit nimmt seit der zweiten Hälfte von 1948 wieder ab.)

IV. Unsere Ergebnisse, die auf klinischen, also dem Wesen nach empirischen Beobachtungen beruhen, sind auch vom Schrifttum übernommen [17, 18, 31, 33, 34, 48, 53, 59, 61, 62, 76, 129, 142, 150, 156, 160, 162, 165, 177, 187, 190, 198, 217, 221, 230, 231, 235, 252] bzw. bestätigt [162, 240, 256a] worden*. Es könnte angenommen werden, daß wir einen menschlichen Mangelzustand erkannt haben. Unsere Beobachtungen bedürfen aber einer Unterstützung auch von anderen Richtungen aus. Mehrere Fragen sind noch zu klären: wenn tatsächlich ein Vitamin-E-Mangel beim Sklerödem

* Mit unseren Beobachtungen stimmten nur die Nachprüfungen von UNGARI und PATANÉ [246] nicht überein, die zwar weniger Sklerödeme bei den mit Vitamin E behandelten Neugeborenen gefunden haben, die Differenz aber die Grenze der Signifikanz nicht erreichte. Nach ihren Feststellungen ist das Sklerödem unter dem Einfluß des Vitamin E nicht rascher verschwunden, als bei den nicht behandelten und auch die Mortalität verbesserte sich nicht. Die genannten Autoren haben jedoch unsere Untersuchungen in der Beziehung bestätigt, daß das Sklerödem bei den prophylaktisch mit Vitamin E behandelten Neugeborenen später zur Entwicklung kam, eine größere Gewichtsabnahme gefunden und das Geburtsgewicht später wieder erreicht wurde. Der Einfluß des Vitamin E auf den Wasserhaushalt wurde von den erwähnten Autoren ebenfalls bestätigt.

besteht, dann sollten die Vitamin-E-Werte im Blutserum solcher Frühgeburten signifikant niedriger sein. Noch mehr Beweiskraft kommt der Feststellung zu, daß ein niedriger Vitamin-E-Gehalt in den Geweben und Organen der mit Vitamin E nicht behandelten, verstorbenen Sklerödemkranken gefunden wird.

Wir haben das Blutserum von insgesamt 14 sklerödematösen Neugeborenen untersucht. Unsere Ergebnisse sind eindeutig, indem das Blutserum der Sklerödematösen kein Vitamin E enthält, höchstens in Spuren konnten wir bei einigen Vitamin E feststellen [87, 95, 97].

Wir haben bei sklerödematösen, und als Kontrolle auch bei nicht sklerödematösen Frühgeborenen den Vitamin-E-Gehalt verschiedener Organe (Gehirn, Fettgewebe, Leber, Skelett- und Herzmuskel, Milz, Nieren) bestimmt. In den Organen der Sklerödematösen war der Vitamin-E-Gehalt — mit den Kontrollfällen verglichen — sehr niedrig, und wir hatten sogar Gelegenheit, die Leiche eines Sklerödematösen zu untersuchen, bei welcher wir nur in der Skelettmuskulatur eine beträchtliche Menge von Vitamin E feststellen konnten, in den übrigen Organen haben wir nicht einmal Spuren von Tokopherol gefunden [97].

V. Unsere ursprüngliche Annahme [78], wonach sich im Körper sklerödemkranker Frühgeburten Ödeme anhäufen, konnte später durch die Sektionsbefunde nichtbehandelter Fälle [79, 83] größtenteils bestätigt werden: bei 70% der verstorbenen Sklerödem-

kranken haben wir solche Ödeme (im Gehirn, in den Nieren, im Perikard und in anderen serösen Höhlen) gefunden. Die Anzahl der untersuchten Fälle ist jedoch gering; die weitere Angabensammlung ist im Gange, wobei wir die Klärung der Frage durch histologische und histochemische [97] Angaben erstreben. Es kann bereits festgestellt werden, daß unsere Sektionsbefunde eine auffallende Ähnlichkeit mit den klassischen anatomopathologischen Veränderungen aufweisen, die von DAM und Mitarbeiter, BIRD und Mitarbeiter, ferner PAPPENHEIMER und Mitarbeiter bei Vitamin-E-defizienten Tieren beschrieben wurden.

Das Ödem ist auch für die Vitamin-E-Mangelkrankheiten junger Hühner charakteristisch: und zwar sind die sich auf sämtliche Teile des Gehirns, besonders auf das Kleinhirn erstreckenden Ödeme für die nutritionale Enzephalomalazie [179, 181—183] und die über dem ganzen Körper vorkommenden Flüssigkeitsansammlungen für die alimentäre exsudative Diathese [55, 56—58] bezeichnend. Im letzteren Fall kommt es zu beträchtlichen Flüssigkeitsansammlungen in dem subkutanen Bindegewebe (unter der Haut der Brust, des Bauches, des Halses, der Stirne und unter den Flügeln), ferner unter den Faszien, in den Muskeln und im Fettgewebe. Dieses, das ganze Fett- und subkutane Gewebe durchtränkende Ödem kann solche Maße erreichen, daß auch die Bewegungen gehemmt werden. Hie und da sammeln sich beträchtliche Flüssigkeitsmengen auch in den perikardialen und peritonealen Höhlen, im Gehirn und in den Lungen an [35—36]. Ähnliche Ödeme können bei neugeborenen Kaninchen [185], bei Mäusen in der Präpubertät [183] und bei jungen Schweinen [5] nachgewiesen werden. Die Veränderung der Skelettmuskulatur,

— die für dem E-Mangelzustand am meisten charakteristische histopathologische Erscheinung — geht ebenfalls mit einem ausgedehnten interstitiellen Ödem einher. Dies kann bei Ratten [176, 236], bei jungen Schafen (»stiff lamb disease«, 259, 64) und bei anderen Tieren beobachtet werden. Bei den Kaninchen kommen interstitielle Ödeme auch in der Herzmuskulatur vor [77]. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß je früher die Vitamin-E-Entziehung einsetzt bzw. je jünger das Tier ist, eine desto ausgeprägtere Tendenz zur Ödembildung wahrgenommen wird.

VI. Die Ursache der Ödembildung kann in der auf die Gefäße ausgeübten Wirkung des Vitamin-E gesucht werden. Bei der exsudativen Diathese junger Hühner wird die Fragilität und Permeabilität der Kapillaren vom Vitamin-E-Mangel gesteigert, was zur Ödembildung führt.

Die gefäßschützende Rolle des Vitamin-E bzw. die Beobachtung, wonach die peripheren Gefäße, besonders die Kapillaren vom Vitamin-E-Mangel geschädigt werden, wurde durch zahlreiche klinische und tierexperimentelle Angaben bestätigt.

Bei der Enzephalomazie der Hühner, ferner bei E-defizienten Rattenföten [152] entstehen Thrombosen und Blutungen. Die experimentelle Arteriitis beim Hund [127], ferner die von Stilboestrol bedingte thrombozytopenische Purpura [223]*, die von der α -Strahlung gesteigerte Kapillarenfragilität bei der Ratte werden vom Vitamin-E abgewehrt.

* Es sei bemerkt, daß bei unseren an mit Thrombozytopenie einhergehender, vasogener bzw. rheumatoider Purpura leidenden Kranken, bei denen wir nach Feststellung der kapillaren Fragilität massive Vitamin-E-Behandlung eingeführt haben, die stark herabgesetzte kapillare Resistenz binnen einigen Tagen geregelt wurde, welcher Regelung die Besserung des klinischen Bildes langsam folgte [98].

Die Kapillaren werden vom Vitamin E erweitert, der Ergotamin-Spasmus gelöst [244] und infolge seines physiologischen Antithrombin-Effektes die Bildung von intravaskulären Thromben gehemmt [261, 130]. Die Schrumpfung von Narben wird dadurch gehindert, ja sogar können sie vom Vitamin E erweicht werden [65]. Die Besserung, über die bei den sog. kollagenen Krankheiten** berichtet wurde [39, 40], können durch die Normalisierung der Bindegewebsgrundsubstanz und der Permeabilitätsbedingungen der Kapillarenwand erklärt werden. Bei der Schwangerschaftstoxämie wurden die Petechien vom Vitamin E verhütet bzw. behoben [34]. Nach SHUTE und Mitarbeiter [219, 223] wird die Zahl der Thrombozyten (bei der Purpura) vom Vitamin E gesteigert, was auch von anderen Autoren bestätigt wurde.

MINKOWSKI [159, 160, 162–165] konnte die vorübergehende Resistenzverminderung der Gefäße bei Neugeborenen und Frühgeburten unter 2000 g durch große Vitamin-E-Mengen, die der Mutter beim Beginn der Entbindung verabreicht wurden, beheben. Die Fragilität der Gefäße war bei den mit Vitamin-E behandelten Frühgeburten niedriger*** als bei der

** Dermatomyositis, Sklerodermie [157], Lupus erythematosus [40]. Die Ergebnisse, über die bei der DUPUYTRESCHEN Kontraktur [226] und bei der PEYRONIESCHEN Krankheit [216, 211, 212] berichtet wurde, beruhen ebenfalls auf der Wirkung des Vitamin E auf die Gefäße und das Bindegewebe.

*** Nach MINKOWSKIS Ergebnissen wird die Resistenz der Gefäße unter den auf die Gefäßfragilität der Leibesfrucht — durch die Mutter — wirkenden Stoffen (substances antifrabilité vasculaire) vom Vitamin-C überhaupt nicht —, vom Vitamin K kaum —, vom Vitamin-E hingegen noch ausgeprägter als vom Vitamin-P gesteigert.

Kontroll-Gruppe und auch die Anzahl von cerebro-meningealen Fällen war bei ihnen geringer. Demgemäß kann das Vitamin-E als ein nützlicher »Gefäßfaktor« betrachtet werden.*

Es ergibt sich die Frage, auf welche Art das Vitamin E seine — Fragilitäts- und Permeabilitäts-verniedernde, ferner Gefäß- und Membran-schützende — Wirkung ausübt. Eine gewisse Vitamin-E-Menge ist auch in den natürlichen Fetten, also in den Lipoiden, bzw. in den Lipoproteinen, enthalten. (Der Träger des Vitamin-E ist größtenteils die α_2 -Globulin-Fraktion). Da die ungesättigten Fettsäuren Teile der tierischen Zellmembran sind, ist es leicht denkbar, daß die Intaktheit der Gefäßwände vom Vitamin-E, als einem intrazellulären Antioxydant — durch die Hemmung ihrer Autooxydation — geschützt wird. Seine das Vitamin-A »sparende« Fähigkeit beruht ebenfalls auf der antioxydativen Eigenschaft. Bei Vitamin-E-Mangel wird nämlich das Vitamin-A, als ein sich leicht oxydierender Stoff, inaktiviert. Dadurch kann die Erscheinung der für den Vitamin-A-Mangel bezeichnenden Symptome bei der Entziehung des Vitamin-E — sowie auch die Beobachtung erklärt werden, wonach der Vitamin-A-Bedarf auch vom Vitamin-E-Gehalt der Nahrung bedingt ist. Die Entziehung des Vitamins E stört die Methylierungsvorgänge und wirkt dadurch auf den Stoffwechsel der Gefäßwand-Eiweiße, und es kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß auch dieser Umstand zur Steigerung der Gefäßpermeabilität beiträgt. In der Aufrechterhaltung der normalen Permeabilität der Bindegewebe-

* Bei meningealen Blutungen des Neugeborenen und anderen Manifestationen der Morbus haemorrhagicus neonatorum, ferner bei der vasogenen Purpura und anderen, mit Kapillarschäden einhergehenden Krankheitsbildern des Säuglings- und Kindesalters haben wir neben den anderen Gefäßfaktoren (Vitamin C, K und P) die routinemäßige Gabe des Vitamin E vor mehreren Jahren an unserer Klinik eingeführt.

mente und der Kapillaren kann eine Rolle auch der kräftigen Antihyaluronidase-Wirkung des Vitamin E zukommen [158]. Schließlich kann der Zustand der Kapillaren möglicherweise von der bei Vitamin-E-Mangel gehemmten Azetylcholinbildung beeinflusst werden.

Unsere beim Sklerödem erzielten guten Ergebnisse werden von MIN-KOWSKI [160] durch den Fragilitäts-verniedernden Effekt des Vitamin E erklärt. Die diuresesteigernde Wirkung des Vitamin E wurde auch von anderen Autoren [120, 121, 45, 142, 15, 75] beobachtet. Nach HEINSEN und BECKER-FREYSING entfaltet das Vitamin E seine Wirkung durch den Hypophysenhinterlappen, nach FREY, BUTTURINI und Mitarbeiter steigert es die Glomerulusfiltration.**

Hinsichtlich der Entstehung und des Verschwindens der Ödeme ist auch dessen Prüfung wichtig, wie die Bluteiweiße vom Vitamin E beeinflusst werden. Die vom Methioninmangel bedingte Hypoproteinämie bei der Ratte, beim Kaninchen und beim Hund wurde vom Vitamin E auf supernormale Werte gesteigert [132, 224]. Die Hypoproteinämie der Schwangeren konnte von SZONTAGH [234] durch große Vitamin-E-Dosen in jedem Fall behoben werden: das Albumin zeigte einen größeren Anstieg als die Globulinfraction. Bei der vom Vitamin-E-Mangel bedingten exsudativen Diathese war die Menge des Plasma-Eiweißes niedriger als bei normalen Hühnern, wobei das Albumin stärker abnahm, als das Globulin [104, 51, 52]; anfänglich waren der Gesamtproteingehalt und der A/G-Quotient des Exsudats höher als des Plasmas, was auf die Passage größerer Albuminmengen durch die geschädigte Zellwand hinweist. Durch große Vitamin-E-Mengen

** Bei Nierenerkrankungen wurde Vitamin E erstmals von SHUTE [218], im Kindesalter von PROSPERI [193] verabfolgt.

konnten die Plasma-Werte binnen 2—3 Tagen normalisiert werden [103].

Bei unseren früheren Untersuchungen (als wir die Zusammenhänge zwischen Serum-Vitamin-E, Serumeiweiß und Eiweißfraktionen, ferner Kapillarenfragilität bei Säuglingen [96] prüften), schien es, daß nach größeren Vitamin-E-Gaben bzw. nach einer längeren Verabfolgung manchmal eine Albuminvermehrung (A/G-Anstieg) zu beobachten ist.

Wir haben die näheren Beziehungen zwischen Protein und Vitamin-E-Stoffwechsel im Tierexperiment untersucht [27].

Über die günstige Wirkung des Vitamin E wurde bei mehreren Krankheiten im Neugeborenenalter berichtet. Hinsichtlich seiner Verwendung im Kindesalter sind jedoch dieselben kritischen Erwägungen am Platze, die wir für die Anwendung des Vitamin E bei Erwachsenen bereits einleitend betonten. Die wichtigsten Indikationsgebiete sollen kurz gestreift werden.

1. Auf Grund des Berichtes von OWENS und OWENS [178] schien es eine Zeitlang [168, 141, 207, 208], daß die Ursache der retrolentalen Fibroplasie — in einer Vitamin-E-Insuffizienz zu suchen ist, und durch Vitamin E abgewehrt —, ja sogar der Prozeß aufgehalten werden kann. Dies wurde aber von späteren Untersuchungen [135, 10, 144, 145, 201] nicht bestätigt, und trotz eines beträchtlichen Anstieges des Serum-E-Vitamins verschlechterte sich der Zustand.*

* Seither hat es sich herausgestellt, daß die retrolentale Fibroplasie eine mit

2. TEN BERGE [238] und Mitarbeiter [237] haben versucht, die Schädigung der zur Welt zu bringenden Frucht bei Rh-Inkompatibilität durch Vitamin-E-Gaben der Mutter während der Schwangerschaft abzuwehren bzw. zu mildern. Die Ergebnisse schienen zuerst vielversprechend, wurden aber nicht bestätigt [16]. Auf die feinen Gewebsveränderungen der Plazenta war aber das Vitamin-E von günstiger Wirkung und verminderte auch ihre Permeabilität.

3. Die die Milchabsonderung fördernde Wirkung des Vitamin-E [122, 203, 42] wurde nicht bestätigt [28].

4. Aus Tierexperimenten ist es bekannt, daß das früheste Zeichen der Vitamin-E-Insuffizienz — sowohl beim Embryo als auch im jungen Tier — die Verlangsamung des Wachstums [69, 12, 66, 4], sodann sein vollständiger Stillstand [170] ist. Auch umgekehrt: das Wachstum wird von Vitamin E gesteigert bzw. in Gang gesetzt.** Da taucht die Frage auf, ob es im Menschen ähnlich vorgeht. Beachtenswerte Untersuchungen, die bei Frühgeborenen [6, 258, 209, 192], Säuglingen [174] und Kindern [74, 251] hinsichtlich Gewichtszunahme und Längewachstum weisen zwar auf einen solchen Effekt hin, doch ist die Beurteilung der Frage

der Sauerstoffversorgung der Frühgeburt einhergehende Retinopathie ist [233]. Falls also eine Vitamin-E-Wirkung in einzelnen Fällen überhaupt nachgewiesen werden konnte, dürfte sie nur durch seinen anti-oxydativen Effekt erklärt werden.

** Nicht nur die Ratten und Hühner, sondern auch eine Reihe von anderen Tieren, so der Hund [8], die Kaulquappe [169], ja sogar die Insekten [71] bedürfen des Vitamin E um entsprechend zu wachsen.

ziemlich umständlich. Von anderen Autoren [28] wurde keine solche Wirkung gefunden.

SÄUGLINGSALTER

Im Neugeborenenalter — hauptsächlich bei Frühgeburten — kann eine Vitamin-E-Insuffizienz auf jedem der Wege auftreten, die zu einer Avitaminose führen (1. ungenügende Zufuhr mit der Nahrung; 2. vorübergehend gesteigerter Bedarf; 3. Störungen der Absorption; 4. unzulängliche Transport- und Speicherungsbedingungen bzw. Utilisation). Es ergibt sich die Frage, ob eine Vitamin-E-Insuffizienz auch im Säuglingsalter zur Ausbildung kommen kann und wenn ja, auf welchem Wege. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen (bezüglich des Vitaminstoffwechsels bei nahe 200 atrophischer Säuglinge) haben wir 1951 begonnen und die Ergebnisse 1957—1958 zusammengefaßt [23, 24, 86, 88, 89, 90].

Gegenstand unserer Untersuchungen bildeten zum Teil solche Zustände, bei denen — neben der progressiven und hochgradigen Abnahme des wichtigsten Vitamin-E-Depots, der Fettgewebe — keine Störung der Fettabsorption bestand, zum Teil solche, bei denen — neben der zunehmenden und schweren Störung der Fettabsorption — keine Verminderung des Körperfettes vorlag, und schließlich Zustände, bei denen beide Prozesse gemeinsam vor sich gingen. Deshalb untersuchten wir die »trockenen« und die speziellen, ödematösen Formen der Säuglingsatrophie bzw. die an

LEINERScher Erythrodermie leidenden Säuglinge. Diesbezüglich standen uns keine Literaturangaben zur Verfügung.

I. Die »trockenen«, nichtödematösen Formen haben wir — dem Schweregrad der Atrophie entsprechend — in abgesonderten Gruppen geprüft [86, 89, 94], wobei wir nachgewiesen haben [90, 89], daß sich der Serum-Vitamin-E-Gehalt der atrophischen Säuglinge — im Vergleich zu dem von uns bestimmten Normalwert [22, 89, 94] dem Schweregrad der Atrophie proportional vermindert. In der Gruppe der schwersten Atrophiker, mit einem Gewichtsindex unter 65 (FINKENSTEINSche Dekomposition, MARFANSche Athrépsie), war der Serum-Vitamin-E-Wert signifikant niedriger ($M = 0,080$ mg/100 ml, siehe Abb. 2); bei der Hälfte der Fälle war die Menge des Vitamin-E weniger als $100 \mu\text{g}$, und in einzelnen Fällen konnten nur Spuren, oder nicht einmal Spuren nachgewiesen werden.

Bei Krankheitsbildern, die mit keiner Störung der Fettabsorption einhergehen, fand man nie so niedrige Werte. Bei den am meisten atrophisierten Säuglingen besteht also eine sehr schlechte Vitamin-E-Versorgung.

Unter den untersuchten Atrophikern gab es keine speziellen Formen, die mit einer Störung des Fettstoffwechsels einhergehen; weder Steatorrhöe noch Durchfälle wiesen auf eine schlechte Fettabsorption hin. Nach Angaben des Schrifttums ist eine Störung der Fettabsorption sogar bei schwerer Atrophie nicht nachzuweisen [13, 146] und ist damit — als mit einer Teilerscheinung der anhydrämiebedingten allgemeinen Verschlimmerung der

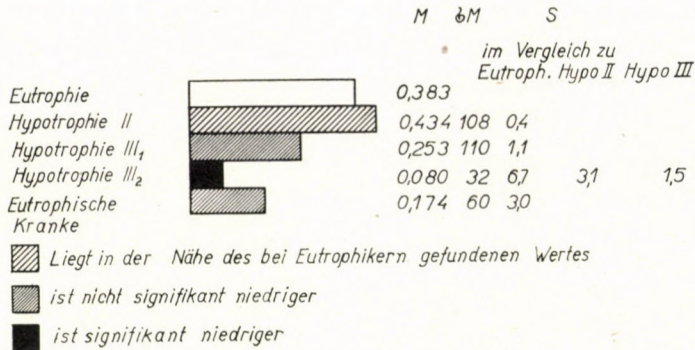


ABB. 2. Vitamin-E-Gehalt im Serum atrophischer Säuglinge auf Grund des Mittelwertes (M) in mg/100 ml

Absorption nur im Endstadium der Dekomposition zu rechnen [131].

Zwecks Klärung der Ursache der niedrigen Serum-Vitamin-E-Werte haben wir Belastungsuntersuchungen durchgeführt [24, 89] und nachgewiesen, daß während die Kurven der gesunden, ferner der akut fiebernden, jedoch eutrophischen Säuglinge parallel verlaufen, die Werte bei Dekomponierten wesentlich höher (Abb. 3 und 4) liegen und auch die von der Kurve eingefasste Fläche signifikant größer ist.

Der von der Belastungskurve gekennzeichnete Prozeß kann in zwei gegensätzliche Teilprozesse zerlegt werden. Der eine (der vom aufsteigenden Ast der Kurve angezeigt wird) entspricht der Absorption des Vitamin E aus dem Darm. Der andere Teilprozeß (absteigender Ast der Kurve) stellt die Strömung des Vitamin-E zu den Geweben dar, wo die Utilisation, Lagerung, ferner der Abbau vor sich gehen. Beide Prozesse können in verschiedenem Tempo ablaufen.

Bei Dekomposition ist also eine normale Vitamin-E-Absorption vorhanden und auch das Tempo der Absorption entspricht wenigstens dem-

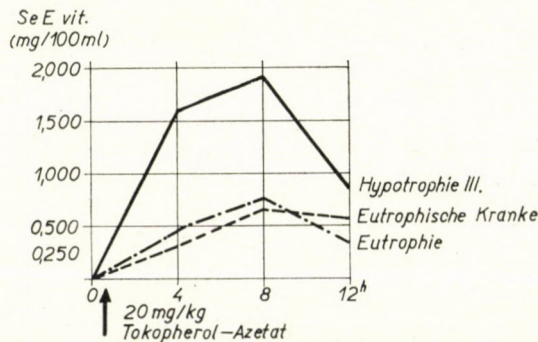


ABB. 3. Vitamin-E-Belastungen bei atrophischen Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der Zunahme des Serum-Vitamin-E (mg/100 ml).

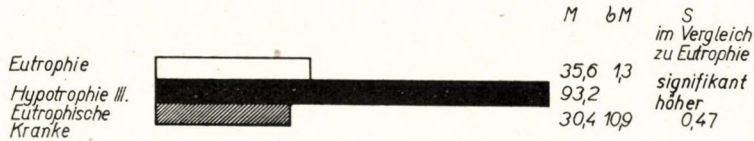


ABB. 4. Vitamin-E-Belastungen bei atrophischen Säuglingen auf Grund der Mittelwerte (M) der von der Kurve eingefassten planimetrischen Fläche (cm²)

jenigen bei Eutrophikern. Wesentlich langsamer verläuft aber der zweite Prozeß, die Strömung des Vitamin E zu den Geweben. Das ist die Ursache der bei Belastungen beobachteten — im Vergleich zu Eutrophikern hohen — Serum-Vitamin-E-Konzentration. Die Hauptursache der langsamen Strömung zu den Geweben kann darin gesucht werden, daß die Ablagerung des Vitamin E in den Geweben — infolge der hochgradigen Abnahme des Körperfettes — verlangsamt ist [24, 89].*

Bei den im schwersten Grade atrophischen Kranken haben wir auch den Serum-Vitamin-A-Gehalt (nach der auf dem CARR-PRICESchen Verfahren beruhenden Methode von BENCZE [25, 26, 92]) bestimmt

* Das in den Geweben gespeicherte Vitamin E ist größtenteils α -Tokopherol, in kleineren Mengen kommen auch γ - und δ -Tokopherol vor (die β und die jüngstens entdeckten ϵ , η und ζ Formen sind nur von untergeordneter Bedeutung); deshalb wird unter »Vitamin E«-Gehalt der Körpergewebe ihr Gesamt-Tokopherol-Gehalt verstanden. Obwohl die Tokopherol-Konzentration der einzelnen Organe wesentlich höher ist als diejenige des Fettgewebes (am höchsten in der Nebenniere, Hypophyse und in den Hoden), stellt in quantitativer Hinsicht das Körperfett das wichtigste Tokopheroldepot dar, wodurch auch der Tokopherol-Status des ganzen Organismus deutlich widerspiegelt wird. Bei einer infolge eines Unfalles gestorbenen Frau wurde ein Gesamt-Tokopherol-Gehalt von 6560 mg gefunden, wovon 94,2% im Fettgewebe abgelagert war, — bei einem ebenfalls infolge eines Unfalles gestorbenen Mann waren 2309 mg und 81,6% die entsprechenden Werte [196].

und die Belastungsuntersuchungen auch mit Vitamin-A durchgeführt [25, 26, 89, 91]. Bei dekomponierten Säuglingen haben wir einen normalen Serum-Vitamin-A-Gehalt gefunden, und die Kurve nach Vitamin-A-Belastungen zeigte einen etwas flacheren Verlauf als bei Eutrophikern. Worin kann also dessen Ursache gesucht werden, daß die dekomponierten Säuglinge an einem Vitamin-E-Mangel leiden, die Vitamin-A-Versorgung ihrer Depots hingegen ausreichend ist? Praktisch wird das Vitamin A in der Leber abgelagert, und obwohl vom atrophischen Prozeß auch die Leber nicht verschont wird [131], bleibt die Abnahme des Lebergewichtes weit hinter derjenigen des Fettgewebes zurück. Die Ablagerung des Vitamin E geht ihrerseits sozusagen vollständig im Fettgewebe vor sich, folglich ist eine Speicherung im praktisch fettfreien dekomponierten Körper kaum denkbar. Außerdem ist auch der Vitamin-A-Bedarf des dekomponierten Säuglings vermutlich niedriger, da auch der Vitamin-A-Bedarf des Organismus mit der Verminderung des Körpergewichtes parallel abnimmt. Der Vitamin-E-Bedarf des Organismus mit geringem Gewicht bzw. des jungen Organismus ist hingegen verhältnismäßig hoch.

II. Auch die atrophischen Säuglinge ödematösen Typs, mit einer Störung der Fettabsorption, bildeten Gegenstand unserer Untersuchungen [23, 89, 93]. Bei 24% der an LEINERscher Krankheit leidenden Säuglinge konnte im Serum überhaupt kein Vitamin E, oder nur Spuren nachgewiesen werden; und bei 50% wurden

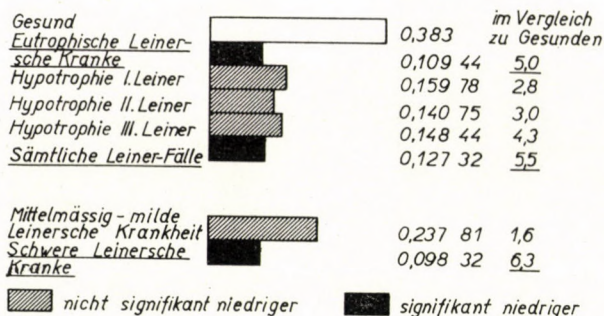


ABB. 5. Serum-Vitamin-E-Gehalt bei an LEINERSCHER Erythrodermie leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) in mg/100 ml. (Nach dem Schweregrad der Atrophie bzw. der LEINERSCHEN Krankheit)

nur Mengen unter 100 µg im Serum gefunden. Im Vergleich zu den von uns bestimmten [24, 89] Belastungswerten (auf Grund der von den Kurven eingefassten planimetrischen Flächen) wurde bei den mittelmässig-leichten LEINERSCHEN Fällen keine signifikante Abweichung gefunden, wogegen bei den schweren Fällen eine signifikante Abweichung vorlag und die Kurve einen flachen Ablauf zeigte (s. Abb. 6 und 7). Der niedrige Serum-Vitamin-E-Gehalt der LEINERSCHEN Atrophiker (s. Abb. 5) steht

mit der Krankheit selbst und nicht mit der Atrophie bzw. ihrem Schweregrad im Zusammenhang. Die Entstehung des Vitamin-E-Mangels erklären wir dadurch, daß (da die Fettabsorption infolge der Verminderung bzw. des Mangels der fettabbauenden Enzyme gelöst ist) eine unzulängliche Absorption des Vitamin E vorliegt. Infolgedessen kommt es zu völliger Erschöpfung der Vitamin-E-Depots des Organismus, der Spiegel des Vitamin E im Serum sinkt unter den normalen Wert, in schweren Fällen kann

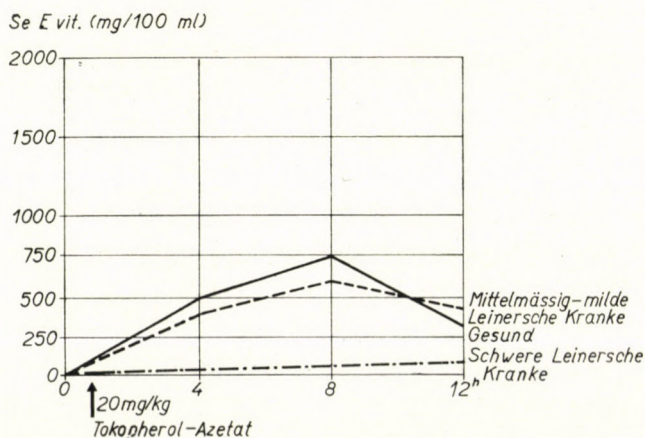


ABB. 6. E-Vitamin-Belastungen bei an LEINERSCHER Krankheit leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der Zunahme des Serum-Vitamin-E (mg/100 ml)

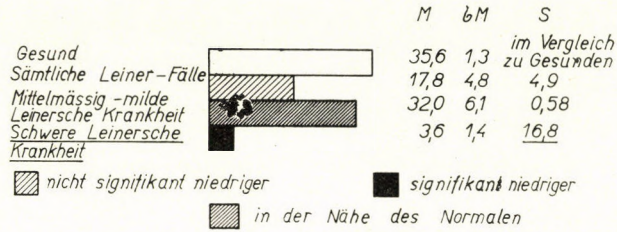


ABB. 7. Vitamin-E-Belastungen bei an LEINERSCHER Krankheit leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der von der Kurve eingefassten planimetrischen Fläche (cm²)

es sogar zu seinem völligen Verschwinden kommen. Falls wir in solchem Zustand eine Belastung ausführen, ist die erhaltene flache Kurve wohl verständlich: infolge der schlechten Absorption gelangt nur eine geringe Menge in das Blut — die dann durch die hungernden Gewebe gierig angezogen wird, d. h. die Strömung des Vitamin E aus dem Blut in die Gewebe infolge der Erschöpfung der Depots schneller als normal ist, und die Kurven sozusagen kaum einen Anstieg aufweisen. Bei schwerer LEINERSCHER Krankheit schlägt also die Vitamin-E-Verarmung des Organismus einen anderen Weg (die Absorption ist schlecht, ein Depot ist zwar vorhanden, jedoch ist es leer, die Kurve ist flach) ein, wie bei der trockenen Atrophie (gute Absorption, kein Depot, hoher Ablauf der Kurve).

Auch bei anderen Krankheiten des Säuglings- und Kindesalters, die mit Störungen der Fettabsorption einhergehen, kann eine Vitamin-E-Verarmung auftreten (Pankreaslipase-Mangel: Pankreasfibrose, Fehlen der Gallensalze: kongenitaler Verschluss der Gallenwege [60, 70]. Darmveränderungen: Zöliakie [70].). Besonders beachtenswert ist aber die LEINERSCHER Krankheit, die eine hochgradige Ähnlichkeit dem Kwashiorkor aufweist (Hypo-

proteinämie, Ödeme, hochgradige Leberverfettung, Ausfall der Pankreas-Sekretion). Aus VÉGHÉLYIS Untersuchungen [253, 254] ist bekannt, daß der sog. »Mehlnährschaden« (CZERNY) eigentlich dem Kwashiorkor entspricht und die exokrine Pankreassekretion in der ersten Phase dieser Krankheit zuerst abnimmt bzw. vollständig aufhört, sodann eine Leberschädigung erfolgt und im dritten Stadium der Krankheit die Ödeme auftreten. Kwashiorkor wird durch chronischen Eiweißmangel verursacht, — von KEMÉNY, SÓS und VÉGHÉLYI [133] wurde auch nachgewiesen, daß die eiweißmangelbedingte experimentelle Pankreasveränderung die primäre Erscheinung ist, und die Leberschädigung nachher eintritt. Ebenfalls ist es bekannt, daß die durch den schwefelhaltigen Aminosäurenmangel verursachte Lebernekrose vom Vitamin E gemildert bzw. abgewehrt wird [128, 113, 215, 126, 132]. In dem die Leberschädigung abwehrenden Effekt kann also das Vitamin E das Methionin bzw. die S-haltigen Aminosäuren ersetzen. Dieser Umstand kommt hinsichtlich der LEINERSCHEN Krankheit (bei deren Entstehung der frühzeitige Eiweißmangel und die konsekutive Störung des Leber-Pankreas-Systems die größte Rolle spielt) eine große Bedeutung zu, da 1. im Serum der LEINERSCHEN Kranken, ferner in der Milch ihrer Mütter die Abnahme der freien Aminosäuren gefunden wurde, was besonders hinsichtlich des Zystins auffallend war [73]. 2. MESTER und Mitarbeiter [155] haben die progressive Störung der Pankreasfunktion bei der LEINERSCHEN Krankheit nachgewiesen. 3.

Anhand unserer Untersuchungen [23, 89, 93] wurde schließlich die Vitamin-E-Verminderung bei der LEINERSchen Krankheit — die ihrem Schweregrad parallel verläuft — nachgewiesen. (Bei Kwashiorkor ist der Plasma-Vitamin-E-Gehalt niedriger [242], und die Degeneration des Herzmuskels erinnert an den Vitamin-E-Mangel [243].

III. In Fällen lokaler Thrombophlebitis im Säuglings- und Kindesalter, die im Zusammenhang mit i. v. Infusionen entstanden ist, haben wir zum erstenmal die günstige Wirkung des Tokopherols festgestellt [99]. Bei Anwendung von massiven Dosen des natürlichen α -Tokopherols (Azetat-form) haben wir noch bessere Erfolge beobachtet, und zwar auch bei Erwachsenen [100].

IV. Bei zahlreichen, ziemlich verschiedenen Krankheiten des Säuglings- bzw. Kindesalters* wurde über mit Vitamin-E-Behandlung erzielte — angeblich zufriedenstellende — Ergebnisse berichtet; diese Mitteilungen sind aber nicht immer überzeugend.

KINDESALTER

I. Bei Diabetes mellitus wurde das Vitamin E auf Grund von zweierlei Überlegungen angewandt: wegen seiner Wirkung auf die Gefäße und infolge seiner Zusammenhänge mit dem Kohlenhydratstoffwechsel.

1. Das Vitamin E scheint auf die allgemeine Arteriosklerose (Extremi-

täten-Geschwüre, -Gangräne) der erwachsenen Diabetiker, ferner auf die diabetischen Gefäßschädigungen (Gefäßkrankheiten des Auges, Nierenkrankheiten) von guter Wirkung zu sein; die Mitteilungen berichten eindeutig über gute Ergebnisse [47, 221, 54, 9, 7, 241, 40].

2. Nicht so eindeutig ist die Auffassung hinsichtlich der insulinartigen Wirkung des Vitamin E [44, 46, 256, 239, 107, 202]. Nach BUTTURINI wird der Glykogengehalt der Leber ähnlicherweise gesteigert wie derjenige der Skelettmuskeln und des Herzmuskels. Auf Grund dieser Auffassung wird der Insulineffekt vom Vitamin E potenziert, bei leichteren und mittelmäßig schweren Fällen kann es sogar das Insulin ersetzen. Nach anderen Autoren [149, 188, 29, 108] hingegen verfügt das Vitamin-E weder über eine blutzuckersenkende noch eine »insulinsparende« Fähigkeit, und auch die Glykosurie bildet sich nicht zurück. Bei Diabetikern wurde auch ein normales Serum-Vitamin-E gefunden [30], und beim Alloxan-Diabetes wurde kein Effekt auf den Glukosestoffwechsel nachgewiesen [143, 255].

Da wir kaum über Angaben hinsichtlich des Kindesalters verfügen, setzen wir die Untersuchungen in beide Richtungen fort:

A) Obwohl einem einzigen Fall keine Beweiskraft zukommt, ist die *Necrobiosis diabetica* eine so seltene Komplikation des kindlichen Diabetes, daß wir den Fall, in welchem eine trotz der üblichen Behandlungsverfahren während 3½ Jahre progrediente Wunde auf Vitamin-E-Behand-

* Postdiphtherische Lähmungen [4], Poliomyelitis [228], Chorea minor [63], mentale Retardation (Mongolismus) [50, 228], kongenitaler Hydrozephalus ohne Okklusion [250, 228], Enuresis [148], Appetitlosigkeit [32], Akrodynie [72, 210].

lung vollkommen heilte, für Leachenswert finden müssen [99].

B) Zwecks Prüfung der Beziehungen des Kohlenhydrat- und Vitamin-E-Stoffwechsels haben wir die Änderungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels bei Vitamin-E-Behandlung von kurzer und langer Dauer verfolgt. Bisher konnten keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden [101], so daß unsere diesbezüglichen Untersuchungen noch fortgesetzt werden müssen.

II. Die leberschützende Wirkung des Vitamin E ist aus Tierexperimenten bekannt. Seine Rolle bei Leberkrankheiten wurde von KLATSKIN und Mitarbeiter [136, 137, 138], POPPER und Mitarbeiter [191] und STEINBERG [225] geprüft. Bei der Behandlung von verschiedenen Leberkrankheiten (Hepatitis epidemica, Leberzirrhose, Icterus intermittens juvenilis) (14) wurde das Vitamin E nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch im Kindesalter angewandt. Mit der Normalisierung der niedrigen Vitamin-E-Werte trat eine Besserung von manchen Symptomen ein.

III. PROSPERIS [194] Beobachtungen, nach denen bei Hämophilie die Gerinnungszeit vom Vitamin E normalisiert wird, haben bereits zu klinischen Ergebnissen geführt.

IV. Obwohl die Muskeldystrophie der E-defizienten Tiere nicht ohne weiteres in eine Parallele zu den menschlichen primären Myopathien gestellt werden kann, sind BECKMANN'S Beobachtungen hinsichtlich des Stoffwechsels der Kinder mit Dystrophia musculorum progressiva Erb bzw.

seine Ergebnisse mit Vitamin-E-Behandlung sehr beachtenswert und vielversprechend [17, 18, 154].

Was den Menschen anbelangt, rückt heutzutage die These der sog. suboptimalen Vitaminversorgung immer mehr in den Vordergrund, die sozusagen eine Mittelstelle zwischen der von manifesten Avitaminosen verhütenden minimalen Versorgung und der eine vollständige Gesundheit gewährleistenden optimalen Versorgung einnimmt. Solche partielle Mangelzustände (Hypovitaminosen) sind jedoch den klinischen Untersuchungsmethoden entweder überhaupt nicht, oder nur kaum zugänglich, und die optimale Vitaminmenge hängt von so vielen Bedingungen ab, daß sie nur annähernd beurteilt werden kann. Ihre Bedeutung geht aber — besonders was das Kindesalter anbelangt — über diejenige der Avitaminosen hinaus, da die Leistungsfähigkeit des Organismus als Ganzes durch sie ungünstig beeinflusst, ferner auch die Funktion derjenigen Organe gestört wird, deren Beteiligung an den manifesten Avitaminosen nicht augenfällig ist.

Besonders schwer ist die Beantwortung der Frage, wieviel der Vitamin-E-Bedarf des Menschen beträgt. Diesbezüglich verfügen wir über keine konkreten Daten. Es wäre schwer denkbar, daß der Mensch das Vitamin E bei seiner Ernährung entbehren könnte, dessen eine ganze Reihe der verschiedenen Tierspezies unbedingt bedürfen. Zwar kann sich eine klassische Mangelkrankheit auch beim Tier erst nach der vollständigen Ent-

ziehung des Vitamin E herausbilden, jedoch geht eine längere suboptimale Versorgung bereits mit gewissen Symptomen einher, so weisen EKG-Veränderungen beim Affen und bei der Kuh auf Herzmuskelschädigungen hin, ja sogar kann dies bei der letzteren nach einer mehrjährigen scheinbaren Symptomfreiheit den plötzlichen Tod des Tieres verschulden [109, 110]. Bei einer vorangehenden normalen Einfuhr und Speicherung kann beim erwachsenen Menschen eine E-Hypo- bzw. -Avitaminose selbst im Falle einer Vitamin-E-freien Ernährung nach längerer Zeit — mehreren Jahren — auftreten. Die Symptome sind nicht bekannt; sie können nach einzelnen Autoren so geringfügig sein, daß sie zum Beispiel von den Alterserscheinungen verdeckt werden. Eine der Ursachen der Pigmentablagerung im vorgeschrittenen Alter (Alterspigment) kann nach einzelnen Auffassungen im Vitamin-E-Mangel gesucht werden. Die Vitamin-E-Versorgung kann auch beim erwachsenen Menschen — obwohl die klinischen Symptome fehlen — suboptimal sein.* Darauf weist wenigstens die mit der Nahrung *de facto* eingeführte Vitamin-E-Menge hin,** wenn wir diese

* Eine solche »biochemische Hypovitaminose«, die ohne klinische Symptome vor sich geht und nur durch Laboratoriumsuntersuchungen nachgewiesen werden kann, ist in hohem Alter auch hinsichtlich anderer Vitamine bekannt [199].

** Laut den in den Vereinigten Staaten [116, 195], ferner in Holland [68] ausgeführten Bestimmungen enthält die durchschnittliche Diät wesentlich weniger Tokopherol, als notwendig wäre. So erhält der durchschnittliche Industriearbeiter in Amerika nur 10—90% des Tokopherolbedarfes.

mit den Berechnungen von HICKMANN und Mitarbeiter [123] vergleichen, die auf Vitamin-E-armen, durchschnittlichen und Vitamin-E-reichen Ernährungen beruhen. Die tägliche α -Tocopherol-Aufnahme des Säuglings beträgt 1,4 bzw. 10, des Kindes 4, 10, 20, des Erwachsenen 5, 15, 35 und im vorgeschrittenen Alter 3, 10, 15 mg.

Grundverschieden ist die Lage im Anfangsstadium des Lebens. Im Vergleich zu den späteren Altersstufen bedürfen der junge Organismus, besonders die Frühgeburten, Neugeborenen, und die jungen Säuglinge wesentlich höherer Vitamin-E Mengen. Durch weitere eingehende Untersuchungen kann erst geklärt werden, inwiefern der junge Organismus geschädigt wird, wenn sein hoher Vitamin-E-Bedarf nicht gedeckt ist. Es steht jedoch auf Grund der bisherigen Ergebnisse fest, daß der Vitamin-E-Versorgung des jungen Organismus viel mehr Aufmerksamkeit zugewandt werden muß.

Auch die Diät des Diabetikers enthält nur die Hälfte der Tokopherolmenge der durchschnittlichen Normaldiät. Man darf nicht außer acht lassen, daß die wesentlichsten Tokopherolquellen bei den ärmlichen, dürftigen Diätformen Gemüse und Obst sind (die die relativ wirkungslose γ -Form und nicht den wichtigsten α -Typ enthalten [220]) und daß bei den reicheren Diätformen Milch, Butter und Fett die wichtigsten Tokopherolquelle bedeuten (wobei durch die geringen Eiweißzufuhr und von den antivitaminartig wirkenden chemischen Stoffen der Nahrung gesteigert. Schließlich ist noch zu beachten, daß nur ein Teil der zugeführten Tokopherolmenge absorbiert wird (5—7 mg von 20 mg Tokopherol in der Nahrung).

ZUSAMMENFASSUNG

Nach der Besprechung der Tokopherolwirkung sowie einer kritischen Übersicht der substitutionellen und chemotherapeutischen Anwendungen wird die Frage der beim Menschen auftretenden E-Avitaminose erörtert. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist die Entwicklung einer E-Avitaminose bereits in dem allerfrühesten Lebensstadium möglich, da das Neugeborene und eher noch die Frühgeburt sich hinsichtlich der Vitamin-E-Versorgung in den ersten Lebenstagen in kritischer Lage befinden. Es wurde nachgewiesen, daß der größte Teil des Vitamin-E-Gehaltes des mütterlichen Blutes von der Plazentarschranke zurückgehalten wird und folglich die Gewebe-Depots des Neugeborenen ärmlich, der Tokopherolbedarf aber ziemlich hoch ist. Das zeigt sich besonders in der niedrigen Serum-Vitamin-E-Konzentration nach der Geburt. Nach begonnener Aufnahme von Muttermilch steigt jedoch das Niveau rasch an. Bei einer Frühgeburt findet diese Ausgleichung nicht statt, und eine auch klinisch feststellbare Mangelkrankheit kann auftreten. Schon 1947 wurde von den Autoren mitgeteilt, daß das sog. Sklerödem der Frühgeburten — dessen Vorkommen in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg etwa auf das Fünffache angestiegen ist — nach peroraler Verabreichung von Tokopherolazetat in kurzer Zeit zur Heilung kam und die Mortalität auf ein 1/7 derjenigen der mit Vitamin E nicht behandelten Frühgeburten sank. Im Serum der

letzteren wurde Vitamin E überhaupt nicht oder nur in Spuren nachgewiesen, die Sektionsbefunde wiesen eine auffallende Ähnlichkeit mit den in Tierexperimenten durch Vitamin-E-Mangel hervorgerufenen Veränderungen auf und in den Organen der Sklerödematösen war der Vitamin-E-Gehalt niedrig. Die Entwicklung bzw. das Verschwinden der Ödeme wird mit dem Einfluß des Vitamin E auf die Kapillarfragilität erklärt.

Die Zusammenhänge zwischen dem Eiweiß- und Vitamin-E-Stoffwechsel werden erörtert. Auch im Säuglingsalter kann es zu einer Verarmung des Organismus an Vitamin E kommen, ihr Entwicklungsmechanismus weicht aber von denjenigen bei Neugeborenen ab. Es wurden einerseits diejenigen Zustände untersucht, in denen neben der progressiven Verminderung des »Haupt-Depots« des Vitamin E, d. h. des Fettgewebes, die Fettabsorption ungestört blieb (»trockene« Atrophieform im Säuglingsalter) und andererseits diejenigen, bei denen das Körpergewicht neben einer zunehmenden und ersten Störung der Fettabsorption nicht abnahm (Säuglinge mit LEINERScher Krankheit). In den am meisten fortgeschrittenen Formen führen beide Zustände zu einer fast vollständigen Verarmung des Organismus an Vitamin E. In dem sozusagen vollständig fettlosen Körper des Säuglings bei »trockener« Atrophie (Dekomposition) ist eine Speicherung kaum möglich (die Absorption ist gut, es ist kein Fettdepot vorhanden, die Belastungskurve steigt hoch an); bei schwerer LEINERScher

Krankheit werden aber die Depots des Organismus infolge der schlechten Vitamin-E-Absorption entleert (schlechte Absorption, ein Fettdepot ist zwar vorhanden, jedoch leer, die Belastungskurve ist flach).

Die Rolle der Zusammenhänge zwischen E-Avitaminose und Eiweißmangel im Pathomechanismus der

LEINERSchen Erythrodermie wird angedeutet. Auf Grund der Wirkung des Vitamin E auf die peripheren Gefäße wurde Tokopherol bei Purpura mit Erfolg angewandt und dessen Wirksamkeit auch bei Thrombophlebitis von Säuglingen und Kindern, sowie bei Necrobiosis diabetica im Kindesalter beschrieben.

SCHRIFTTUM

1. ABDERHALDEN, R.: Der Tokoferolgehalt in der Organen von menschlichen Föten und Neugeborenen. Z. Vitaminforsch. **16**, 319 (1945).
2. ABDERHALDEN, R.: Der Vitamin-E-Gehalt der Plazenta, des mütterlichen und des fötalen Blutes. Schweiz. med. Wschr. **75**, 281 (1945).
3. ABDERHALDEN, R.: Der Vitamin-E-Gehalt der Frauen- und Kuhmilch. Biochem. Z. **318**, 47 (1947).
4. ADAMSTONE, F. B.: Effects of Vitamin E Deficiency on Development of Chick. J. Morph. **52**, 47 (1931).
5. ADAMSTONE, F. B., KRIDER, J. L., JAMES, M. F.: Response of Swine to Vitamine E-deficient Rations. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52**, 260 (1949).
6. AIGNER: Ein Beitrag zur Aufzucht der Frühgeburten mit Vitamin E. Geburts- u. Frauenheilk. **33**, 297 (1943).
7. ALAGNA, G.: The Action of Vitamin E on Alloxan Cataract. Amer. J. Ophthal. **36**, 1159 (1953).
8. ANDERSON, H. D., ELVEHJEM, C. A., GONCE, J. E. JR.: Vitamin E Deficiency in Dogs. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **42**, 750 (1939).
9. ANT, M.: Diabetic Vulvovaginitis Treated with Vitamin E Suppositories. Amer. J. Obstet. Gynec. **67**, 407 (1954).
10. APPLEBAUM, A.: Retrolental Fibroplasia, Blindness in Infants of Low Weight at Birth. Calif. Med. **77**, 259 (1952).
11. ATHANASSIU, G.: Vitamin-E-Stoffwechsel zwischen Placenta und Fetus. Klin. Wschr. **24**, 362 (1947).
12. BARRIE, M. M. O.: Relation of Vitamin E to Anterior Lobe of Pituitary Gland. Lancet **2**, 251 (1937).
13. BARTA, L., NÉMETH, E., RUPNIK, É.: Atrophias csecsemők zsíryanagcseréje. Orv. Hetil. (Budapest) **94**, 1267 (1953).
14. BÄUMER, A., BECKMANN, R.: Zur Bedeutung einer Vitamin-E-Erniedrigung im Serum bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. **33**, 431 (1955).
15. BECKER, FREYSENG, H.: Über eine dosisabhängige paradoxe Wirkung des α -Tocopherols (Vitamin E) auf die Diurese. Arch. exp. Path. Pharmak. **214**, 411 (1952).
16. BECKMANN, R., FELDMANN, F., SCHÜMMELFELDER, N.: Erythroblastose-Probleme; Verhalten von HR-Antikörpertiter und Serum-Tocopherol-Gehalt sowie deren Beziehungen zu feingeweblichen Placentaveränderungen bei der fötalen Erythroblastose; zugleich ein Beitrag zur Erythroblastose-Prophylaxe mit Vitamin E. Dtsch. med. Wschr. **79**, 1157 (1954).
17. BECKMAN, R.: Vitamin E. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **7**, 153 (1955).
18. BECKMANN, R.: Vitamin E in der Kinderheilkunde. Arch. Kinderheilk. **157**, 7 (1958).
19. BENCZE, B.: A tokoferol (E vitamin) koncentráció meghatározása a Furter és Meyer-féle színreakció alapján. Chem. Lapja (Budapest) **5**, 87 (1944).
20. BENCZE, B.: Die Quantitative Bestimmung des Tokoferol (Vitamin E) auf Grund der Farbreaktion nach Furter und Meyer. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **282**, 152 (1947).
21. BENCZE, B.: Az E vitamin (tokoferol) meghatározása természetes E vitamint tartalmazó anyagokban. Magy. chem. Folyóirat **9**, 257 (1954).
22. BENCZE, B., GERLŐCZY, F., MALIK, T., UGRAY, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. II. A vérsavó E-vitamin (tocopherol) tartalma eutrophiás csecsemőben. Gyermekgyógy. (Budapest) **8**, 197 (1957).
23. BENCZE, B., GERLŐCZY, F., MALIK,

- T., UGRAY, M.: A csecsemőkori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest, 1956. S. 96.
24. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den E-Vitamin Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. III. Belastungen mit E-Vitamin bei atrophischen Säuglingen. *Ann. paediat. (Basel)* **192**, 93 (1959).
 25. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den Vitamin A-Stoffwechsel bei atrophischen Säuglingen. *Z. Kinderheilk.* **82**, 256 (1959).
 26. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., MALIK, T., UGRAY, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagseréje. VI. Sorvadt csecsemők serum A-vitamin tartalma. *Gyermekgyógy. (Budapest)* **8**, 333 (1959).
 27. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., IVÁNYI, K., UGRAY, M.: In Vorbereitung.
 28. BENNHOLDT, THOMSEN, C.: Beeinflussen zusätzliche α -Tocopherolgaben zur Normalkost die Lactation? *Klin. Wschr.* **19**, 102 (1940).
 29. BENSLEY, E. H., FOWLER, A. F., CREAGHEN, M. V., ZAHALAN, F., LAX, F., BERICH, H., McDONALD, E. K.: Trial of Vitamin E Therapy in Diabetes mellitus. *Canad. med. Ass. J.* **61**, 260 (1949).
 30. BENSLEY, E. H., FOWLER, A. F., CREAGHAN, M. V., MOORE, B. A., McDONALD, E. K.: Plasma Tocopherol in Diabetes Mellitus. *J. Nutr.* **40**, 323 (1950).
 31. BERGMANN, G. V., FREY, W., SCHWIEGK, H. in MOHR, L., STAEHELIN, R.: *Handbuch der Inneren Medizin*. Springer, Berlin 1954.
 32. BERTRAM, F.: Über Ernährungsschäden vom Standpunkt der zentralen Regulationen. *Dtsch. med. Wschr.* **73**, 36 (1948).
 33. BICKNELL, F., PRESCOTT, F.: *The Vitamins in Medicine*. Heinemann, London 1953.
 34. BIJDENDIJK, A.: Vitamin E and B Therapy of Pregnancy Toxemia, 4 Cases. *Ned. T. Geneesk.* **93**, 234 (1949).
 35. BRD, H. R., CULTON, T. G., KLINE, O. L.: A Deficiency Disease in Chicks Prevented by d,l-alpha Tocopherol. *J. Nutr.* **19**, 15 (1940).
 36. BIRD, H. L., CULTON, T. C.: Generalized Edema in Chicks Prevented by d,l-alpha Tocopherol. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **44**, 543 (1940).
 37. BOTTIGLIONI, E., DE JACO, M.: Sui rapporti intervitaminici: modificazioni della eliminazione urinaria di aneurina sotto carico di tocoferolo. *Clinica (Bologna)*, **13**, 113 (1951).
 38. BURGESS, J. F., PRITCHARD, J. E.: Nodulo-ulcerativa Granuloma of the Legs. Treatment with Tocopherol. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **57**, 605 (1948).
 39. BURGESS, J. F., PRITCHARD, J. E.: Vitamin E (tocopherols) in the Collagenoses. *Lancet* **2**, 215 (1948).
 40. BURGESS, J. F., PRITCHARD, J. E.: Noduloulcerative Granuloma of Legs. Treatment with Tocopherols. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **57**, 953 (1948).
 41. BURGESS, J. F., PRITCHARD, J. E.: Tocopherol (vitamin E) Therapy in Sclerosis of the Legs with Ulcer. *Canad. med. Ass. J.* **59**, 242 (1948).
 42. BURLINA, A., PANIZZA, G.: Vitamina E e lattazione. *Lattante* **26**, 706 (1955).
 43. BUTTURINI, U.: Die vorbeugende und heilende Wirkung des Vitamin E auf das klinische und histopathologische Bild der Diphtherie. *Klin. Wschr.* **21**, 609 (1942).
 44. BUTTURINI, U.: Revisione critica ed interpretazione patogonica della vitamina-E terapia. *G. Clin. Med.* **31**, 1 (1950).
 45. BUTTURINI, U., BARONCHELLI, A.: Diuresi e vitamina E; ricerche cliniche e sperimentali. *G. Clin. med.* **32**, 552 (1951).
 46. BUTTURINI, U., BARONCHELLI, A.: Sull'azione epatoprotettiva ed ipoglicemizzante dell'associazione tocoferolo-metionina insulina-vit. B₁ somministrati per via rettale. *G. Clin. med.* **32**, 917 (1951).
 47. BUTTURINI, U.: in SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: *Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease*. Ryerson Press, Toronto 1956, S. 106.
 48. CANESTRI, G., PICCATTI, M. L.: Livelli ematici di vitamina E nel neonato (Ricerche sperimentali). *Minerva pediat. (Torino)* **11**, 680 (1960).
 49. CATTANEO, P., MARIANI, A.: I tocoferoli nella fisiologia ostetrica. *R. C. Ist. sup. Sanità* **13**, 424 (1950).
 50. CIMBAL, V.: Vitamin E. Hippocrates (Stuttgart) **22**, 481 (1951).
 51. CREECH, B. G., FELDMAN, G. L., FERGUSON, T. M., REID, B. L., COUCH, J. R.: Exsudative Diathesis and Vitamin E Deficiency in Turkey Poults. *Fed. Proc.* **16**, 168 (1947).
 52. CREECH, B. G., RAHMAN, M., COUCH, J. R.: Exudative Diathesis in Chicks. *Poultry Sci.* **36**, 1110 (1957).
 53. CROSSE, M.: *The Premature Baby*. Churchill, London 1952.
 54. DALLE COSTE, P., KLINGER, R.: Alfatocoferolo e vasculopatie venose

- nel diabete mellito. *Rif. med.* **69**, 853 (1955).
55. DAM, H., GLAVIND, J.: Alimentary Exudative Diathesis. *Nature* (London) **142**, 1077 (1938).
 56. DAM, H., GLAVIND, J.: Alimentary Exudative Diathesis in Consequence of E-avitaminosis. *Nature* (Lond.) **143**, 810 (1939).
 57. DAM, H., GLAVIND, J.: Alimentary Exudative Diathesis and its Relation to Vitamine E. *Skand. Arch. Physiol.* **82**, 229 (1939).
 58. DAM, H.: Studies on Vitamin E Deficiency in Chicks. *J. Nutr.* **27**, 193 (1944).
 59. DAM, H.: Influence of Antioxidants and Redox Substances on Signs of Vitamin E Deficiency. *Pharmacol. Rev.* **9**, (1957).
 60. DARBY, W. J., FERGUSON, M. E., FURMAN, R. H., LEMLEY, J. M., BALL, C. T., MENEELY, G. R.: Plasma Tocopherols in Health and Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 328 (1949).
 61. DEBRÉ, R., LELONG, M.: *Pédiatrie*. Flammarion, Paris, 1952.
 62. DJU, M. Y., MASEN, K. E., FILER, L. J. JR.: Vitamin E (tocopherol) in Human Fetuses and Placentae. *Ét. néonatal.* **1**, 49 (1952).
 63. DOWD, G. C.: Alpha-tocopherol in the Management of Sydenham's Chorea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 419 (1949).
 64. DRAPER, H. H., JAMES, M. F., JOHNSON, B. C.: Tri-*o*-cresyl Phosphate as a Vitamin E Antagonist for the Rat and Lamb. *J. Nutr.* **47**, 583 (1952).
 65. EDGERTON, M. T., HANRAHAN, E. M., DAVIS, W. B.: Use of Vitamin E in the Treatment of the Keloids. *Plast. reconstr. Surg.* **8**, 224 (1951).
 66. EMERSON, G. A., EVANS, H. M.: Successive Generations of Vitamin E-low Rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.) **45**, 149 (1940).
 67. EMMERIE, A., ENGEL, C.: The Tocopherol (Vitamin E) Content of Foods and its Chemical Determination. *Z. Vitaminforsch.* **13**, 259 (1943).
 68. ENGEL, C.: Vitamin E in Human Nutrition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 292 (1949).
 69. EVANS, H. M., BURR, G. O.: The Antisterility Vitamin Fat Soluble E. *Mem. Univ. Calif.* No. 8 (1927).
 70. FILER, L. J., WRIGHT, S. W., MANNING M. P., MASON, K. E.: Absorption of *α*-Tocopherol and Tocopheryl Esters by Premature and Full Term Infants and Children in Health and Disease. *Pediatrics* **8**, 328 (1951).
 71. FLÜCKIGER, E., FLÜCK, H.: Influence of Vitamin E on *Daphnia longispina*. *Experientia* (Basel) **6**, 64 (1950).
 72. FORSYTH, G.: Pink Disease Treated by Wheat Germ. *Med. J. Aust.* **1**, 78 (1941).
 73. FRANK, K.: Persönliche Mitteilung.
 74. FREY, J.: Wirkung des dl-*α*-tocopherol auf Stoffwechselfvorgänge. *Klin. Wschr.* **27**, 348 (1949).
 75. FREY, E., FREY, J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Springer, Berlin 1950.
 76. GAISFORD, W., LIGHTWOOD, R.: *Paediatrics for the Practitioner*. Butterworth, London, 1953.
 77. GATZ, A. J., HOUCHEIN, O. B.: Histological Observations on the Vitamin E Deficient Rabbit Heart. *Anat. Rec.* **97**, 337 (1947).
 78. GERLÓCZY, F., NÁVORI, C.: Vitamin E Treatment of Scleroedema of Premature Infants. *Paediat. danub.* **2**, 266 (1947).
 79. GERLÓCZY, F.: Clinical and Pathological Role of dl-*α*-Tocopherol in Premature Infants. *Ann. paediat.* (Basel) **173**, 171 (1949).
 80. GERLÓCZY, F.: Le scleroedème des nouveau-nés précoces, une maladie de carence. *Paediat. danub.* **5**, 169 (1949).
 81. GERLÓCZY, F.: Pathological Role of d,l-*α*-Tocopherol in Premature Newborn. *Experientia* (Basel) **5**, 252 (1949).
 82. GERLÓCZY, F.: Sklerödém bei Frühgeburten. *Paediat. danub.* **6**, 83 (1949).
 83. GERLÓCZY, F.: A d,l-*α*-tocopherol (E vitamin) a koraszülöttek klinikumában és pathológiájában. *Orv. Hetil.* (Budapest) **91**, 1191 (1950).
 84. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., SZÉNÁSSY, J., KUNCZ, D.: Untersuchung der E-vitamin Barrière der Placenta. *Acta med. hung.* **2**, 413 (1951). Examination of the Vitamin E Barrier of the Placenta. *Experientia* (Basel) **7**, 427 (1951).
 85. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: A csecsemőkori sorvadás kérdése. *Művelt Nép*, Budapest 1956. S. 92.
 86. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcséréje. I. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **8**, 193 (1957).
 87. GERLÓCZY, F.: Príspevek k metabolismu vitamin-E u novorozencú. *Čsl. Pediat.* **13**, 607 (1958).
 88. GERLÓCZY, F., BENCZE, B.: Príspevek k poznatkám v výměně vitaminu-E v kojeneckém věku. *Čsl. Pediat.* **13**, 608 (1958).

89. GERLÓCZY, F., BENCZE, B.: Vitamin Metabolism in Infantile Atrophy. *Acta med. hung.* **12**, 1 (1958).
90. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den E-Vitamin-Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. II. Der Tocopherol (E-Vitamin) Gehalt der Serums atrophischer Säuglinge. *Ann. paediat. (Basel)* **192**, 20 (1959).
91. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. VII. Sorvadt csecsemők A-vitamin terheléses vizsgálata. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **8**, 344 (1959).
92. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den Vitamin A-Stoffwechsel an Leinerscher Krankheit leidender atrophischer Säuglinge. *Z. Kinderheilk.* **82**, 271 (1959).
93. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den E-Vitamin Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. IV. Der E-Vitamin-Stoffwechsel der an Leinerscher Krankheit leidender atrophischer Säuglinge. *Ann. Paediat. (Basel)* **192**, 166 (1959).
94. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., UGRAY, M.: Über den E-Vitamin-Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. I. Über den E-Vitamin (Tocopherol) Gehalt des Blutserums bei atrophischen Säuglingen. *Ann. paediat. (Basel)* **192**, 1 (1959).
95. GERLÓCZY, F.: États de carence en vitamine E chez le nouveau-né et le nourrisson. *Acta paediat. hung.* **1**, 35 (1960).
96. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MOLNÁR, A.: Unveröffentlichte Angaben.
97. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., MALIK, T., TÓTH M., IVÁNYI, K., SZABÓ, M., TARJÁN, R., LINDNER, K., CZEGLÉDY JANKÓ, G., KNEISZL, F., MÁRK, I.: In Vorbereitung.
98. GERLÓCZY, F., LÁNCOS, F., BENCZE, B., SZABÓ, J.: In Vorbereitung.
99. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., KASSAI, S., BARTA, L.: Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant. *Acta paediat. hung.* **2**, 217 (1961).
100. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., KASSAI, S.: High Dosage of Natural Vitamin E in the Treatment of Acute Peripheral Thrombophlebitis during Infancy. Summary. Im Druck.
101. GERLÓCZY, F., BARTA, L., BENCZE, B., IVÁNYI, K.: In Vorbereitung.
102. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., IVÁNYI, K.: Nachweis einer neueren biologisch aktiven Substanz — des Vitamin E — in der Vernix caseosa. *Int. Z. Vitaminforsch.* **32**, 1 (1961).
103. GOLDSTEIN, J., SCOTT, M. L.: Electrophoretic Studies on Plasma and Exudates of Vitamin-E-deficient Chicks. *Poultry Sci.* **35**, 1145 (1956).
104. GOLDSTEIN, J., SCOTT, M. L.: An Electrophoretic Study of Exudative Diathesis in Chicks. *J. Nutr.* **60**, 349 (1956).
105. GORDON, H. H., METRY, J. P.: Hemolysis in Hydrogen Peroxide of Erythrocytes of Premature Infants. Effect of Alpha-tocopherol. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **79**, 446 (1952).
106. GORDON, H. H., METRY, J. P., CSAPÓ, G.: Hemolysis in Hydrogen Peroxide of Erythrocytes of Premature Infants. Effect of Alpha-tocopherol. *Amer. J. Dis. Child.* **84**, 472 (1952).
107. GOUNELLE, H., MARNAY, C., RABÜ, H.: L'action hypoglycémiant de la vitamine E chez le sujet normal et diabétique. *Presse méd.* **62**, 888 (1954).
108. GUEST, G. M.: Trial of Vitamin E Therapy in Juvenile Diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 411 (1949).
109. GULLICKSON, T. W., CALVERLEY, C. E.: Cardiac Failure in Cattle on Vitamin E-free Rations as Revealed by Electrocardiogramms. *Science* **104**, 312 (1946).
110. GULLICKSON, T. W., PALMER, L. S., BOYD, W. L., NELSON, J. W., OLSEN, F. C., CALVERLEY, C. E., BOYER, P. D.: Vitamin E in the Nutrition of Cattle. I. Effect of Feeding Vitamin E-poor Rations on Reproduction Health Milk Production and Growth. *J. dairy Sci.* **32**, 495 (1949).
111. GUZMAN, M., SCRIMSHAW, N. S.: Serum Ascorbic and Vitamin A, Carotene, Vitamin E, Riboflavin and Alkaline Phosphatase Values in Central American School Children. *Fed. Proc.* **11**, 445 (1952).
112. GYÖRGY, P., ROSE, C. S.: Effect of Dietary Factors on Early Mortality and Hemoglobinuria in Rats Following Administration of Alloxan. *Science* **108**, 716 (1948).
113. GYÖRGY, P., GOLDBLATT, H.: Further Observations and Production and Prevention of Dietary Hepatic Injury in Rats. *J. exp. Med.* **89**, 245 (1949).
114. GYÖRGY, P., ROSE, C. S.: Tocopherol and Hemolysis in vivo and in vitro. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 231 (1949).
115. GYÖRGY, P., COGAN, G., ROSE, C. S.: Availability of Vitamin E in the Newborn Infant. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **81**, 536 (1952).

116. HARRIS, P. L., HICKMANN, K. C. D., JENSEN J. L., SPIES, T. D.: Survey of Blood-plasma Levels of Vitamin A, Carotene, Ascorbic Acid and Tocopherols of Persons in Area of Endemic Malnutrition. *Amer. J. publ. Hlth* **36**, 155 (1946).
117. HARRIS, P. L., SWANSON, W. J., HICKMAN, D. C. D.: Covitamin Studies VI. Effect of Tocopherol Supplementation on the Output of Vitamin A, Carotene, and Fat by Dairy Cows. *J. Nutr.* **33**, 411 (1947).
118. HARRIS, P. L., QUAIFFE, M. L., SWANSON W. J.: Vitamin E Content of Foods. *J. Nutr.* **40**, 367 (1950).
119. HARRIS, P. L., QUAIFFE, M. L., O'GRADY, P.: Tocopherol Content of Human Milk and of Cows Milk Products Used for Infant Feeding. *J. Nutr.* **46**, 459 (1952).
120. HEINSEN, H. A.: Über den Einfluß von Vitamin E auf die Regulation des Wasserstoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* **73**, 410 (1948).
121. HEINSEN, H. A.: Vitamin E und Wasserstoffwechselregulation. *Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr.* **9**, 28 (1949).
122. HERBRAND, M., JAEGER, K. H.: Der heutige Stand der Vitamin E Forschung und Therapie. *Wien. med. Wschr.* **90**, 946 (1940).
123. HICKMAN, K. C. D., HARRIS, P. L.: *Advances in Enzymatology*. Interscience, New York 1946.
124. HICKMAN, K. C. D.: Vitamin E in Medicine. *Rec. chem. Progr.* **9**, 104 (1948).
125. HILDEBRANDT, A.: Vitamine der Frauenmilch. *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* **4**, 493 (1951).
126. HIMSWORTH, H. P., LINDAN, O.: Diabetic Necrosis of the Liver: The Influence of α -Tocopherol. *Nature (Lond.)* **163**, 30 (1948).
127. HOLMAN, R. L.: Prevention of Experimental Arteritis in Dogs by Vitamin E. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **66**, 307 (1947).
128. HOVE, E. L.: Interrelation between α -Tocopherol and Protein Metabolism. III. The Protective Effect of Vitamin E and Certain Nitrogenous Compounds Against Carbon Tetrachloride Poisoning in Rats. *Arch. Biochem.* **17**, 467 (1948).
129. ISSEKUTZ, B.: *Gyógyszertan. Méregtan. Gyógyszerrerendelés. Medicina, Budapest* 1959.
130. KAY, J. H., BALLA, G., HUTTON, S. B., OCHSNER, A.: The Prophylaxis of Intravascular Clotting by the Use of Alpha Tocopherol and Calcium. *New Orleans med. surg. J.* **103**, 116 (1950).
131. KERPEL-FRONTIUS, Ö., VARGA, F.: *A csecsemőkori sorvadás. Egészségügyi Kiadó, Budapest* 1953.
132. KEMÉNY, T., VÉGHÉLYI, P., SÓS, J.: E-vitamin hatása minőségi fehérje-hiány esetén. *Kísérl. Orvostud. (Budapest)* **1**, 111 (1949).
133. KEMÉNY, T., VÉGHÉLYI, P., SÓS, J., BALOGH, M., BOZSÓKI, S.: Zusammenhang zwischen experimentellen Pankreas- und Leberschädigungen. *Acta physiol. hung.* **1**, Suppl. 33 (1951).
134. КИВАРДИН, Ш. А.: Содержание и уровень витамина E в крови, в зависимости от возраста детей. *Вопр. Педиат.* **16**, 39 (1948).
135. KINSEY, V. E., CHISHOLM, J. F. JR.: Retrolental Fibroplasia. Evaluation of Several Changes in Dietary Supplements of Premature Infants with Respect to Incidence of Disease. *Amer. Ophthal.* **34**, 1259 (1951).
136. KLATSKIN, G., KREHL, W. A.: The Significance of the Plasma Tocopherol Concentration and of Tocopherol Tolerance Tests in Liver Disease. *J. clin. Invest.* **29**, 1528 (1950).
137. KLATSKIN, G., MOLANDER, D. W.: The Metabolism of Tocopherol in Laennec's Cirrhosis. *Science* **114**, 483 (1951).
138. KLATSKIN, G., MOLANDER, D. W.: The Absorption and Excretion of Tocopherol in Laennec's Cirrhosis. *J. clin. Invest.* **31**, 159 (1952).
139. KOFLER, M.: Fluorometric Method for Determining Tocopherol. II. Determination in Serum, Milk, Animal and Vegetable Fats. *Helv. chim. Acta* **26**, 2166 (1943).
140. KRAMER, M.: Der Vitamin-E-Spiegel des Blutes während der Gravidität. *Z. Vitaminforsch.* **26**, 58 (1955).
141. KRAUSE, A. C.: Etiology of Retrolental Fibroplasia. *Amer. J. Ophthal.* **34**, 1003 (1951).
142. KROHN, B. G., POTTENGER, F. M. JR.: Allergie Rhinitis: Tocopherol Therapy. *Ann. west. Med. Surg.* **6**, 484 (1952).
143. LA GRUTTA, C., CILENTO, A.: Vitamina E e metabolismo glucidico. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **29**, 408 (1953).
144. LA MOTTE, W. O., JR., TYNER, G. S.: Observations on Retrolental Fibroplasia. *Amer. J. Ophthal.* **33**, 1925 (1950).
145. LA MOTTE, W. O., JR., TYNER, G. S., SCHEIE, H. G.: Treatment of Retrolental Fibroplasia with Vitamin E, Corticotropin (ACTH) and Cortisone. *Arch. Ophthal.* **47**, 556 (1952).

146. LENGYEL, F., PÓLYA, J.: A csecsemő-kori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest, 1956.
147. LIECK, H., WILLSTAEDT, H.: The Fluorometric Determination of Vitamin E (*a*-tocopherol) (in Foods). Svenska kem. T. **57**, 134 (1945).
148. MALHURET, M. M. R., WALLERAND, P.: La vitamine E dans l'énurésie. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **338** (1951).
149. MARKEES, S.: Wirkungsweise und Anwendungsbereich von Vitamin E. Klin. Wschr. **30**, 238 (1952).
150. МАСЛОВ, М. Ш., Учебник детских болезней. Медгиз, Ленинград, 1952.
151. MASON, K. E., BRYAN, W. L.: Placental and Mammary Transfer of Vitamin E in Rat. J. Nutr. **20**, 501 (1940).
152. MASON, K. E.: Essays in Biology. Univ. Calif. Press, Berkeley 1943.
153. MASON, K. E., DJU, M. Y., FILER, L. J. Jr.: Distribution of Tocopherols in Human Tissues. Fed. Proc. **11**, 449 (1952).
154. MENNE, F., BECKMANN, Der Kreatinstoffwechsel bei Kindern mit Dystrophia Musculorum Progressiva Erb. Klin. Wschr. **33**, 556 (1955).
155. MESTER, A., RADEK, M., KÁDAS, L.: A Leiner-kórban észlelt functionális és anatomiai pancreas elváltozás. Gyermekgyógy. (Budapest) **3**, 213 (1952).
156. MEYER, L. F., NASSAU, E.: Physiology and Pathology of Infant Nutrition. Thomas, Springfield 1955.
157. MILHORAT, A. T., WEBER, F. C., TOSCANI, V.: Metabolic Studies in Dermatomyositis, with Note on Effect of Wheat Germ. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **43**, 470 (1940).
158. MILLER, W. H., DESSERT, A. M.: Inhibition of Hyaluronidase by Tocopheryl Esters. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52**, 167 (1949).
159. MINKOWSKI, A., VENES, M. L.: Étude comparée de la résistance vasculaire chez la femme en travail et le nouveau-né. Arch. franç. Pédiat. **5**, 133 (1948).
160. MINKOWSKI, A.: Essai de prévention des hémorragies cérébro-méningées des prématurés par l'administration à la mère, pendant le travail, de substances «antifragilité vasculaire». Arch. franç. Pédiat. **6**, 276 (1949).
161. MINKOWSKI, A.: Panel on Tocopherol Symposium on Infant Metabolism. W. H. O. Leyden, 1950. pp. 1.
162. MINKOWSKI, A.: idem pp. 10.
163. MINKOWSKI, A.: Capillary Resistance in the Newborn and the Prevention of Meningeal Hemorrhage in the Pre-mature. Ann. paediat. (Basel) **174**, 80 (1950).
164. MINKOWSKI, A.: L'atteinte des petits vaisseaux au cours des hémorragies néo-natales. Sang **22**, 701 (1951).
165. MINKOWSKI, A., NEUMANN, J., CAILLEBUTTE, N.: Administration à la mère, pendant le travail, d'un supplément d'acetate de dl-*a*-tocophérol effet sur la teneur en tocophérol du sang du cordon. Neo-natal Stud. **2**, 33 (1953).
166. MINOT, A. S., FRANK, H. E.: Serum Tocopherol. Its Relation to Failure of Vitamin E Therapy for Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. Amer. J. Dis. Child. **67**, 371 (1944).
167. MOYER, W. T.: Vitamin E Levels in Term and Premature Newborn Infants. Pediatrics **6**, 893 (1950).
168. MOYER, W. T.: Retrolental Fibroplasia and Vitamin E. Nutr. Rev. **8**, 116 (1950).
169. MÜLLER, C., MISLIN, H.: Zur Wirkung des E-Vitamins. Einfluß auf Wachstum und Entwicklung der Kaulquappe. Z. Vitaminforsch. **16**, 169 (1945).
170. NELSON, W. O. et al.: Growth-Stimulating Activity of Alpha Tocopherol. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **45**, 157 (1940).
171. NEUWEILER, W. Z.: Über das Vitamin E der Frauenmilch. Z. Vitaminforsch. **20**, 108 (1948).
172. NEUWEILER, W. Z.: Vitamin-E-Übertritt von Mutter auf Kind. Z. Vitaminforsch. **21**, 83 (1949).
173. NITOWSKI, H. M., CORNBATH, M., GORDON, H. H.: Studies of Tocopherol Deficiency in Infants and Children; Hemolysis of Erythrocytes in Hydrogen Peroxide. Amer. J. Dis. Child. **90**, 568 (1955).
174. NUSSBAUMER, G.: Vorläufige Mitteilung über die Wirkung des «Vitamin-T-Komplexes» in der Behandlung von Anwachsstörungen im Säuglingsalter (Dystrophien, Atrophien). Med. Klin. **44**, 636 (1949).
175. OLCOTT, H. S., MATILL, H. A.: Vitamin E I. Some Chemical and Physiological Properties. J. biol. Chem. **104**, 423 (1934).
176. OLCOTT, H. S.: Paralysis in Young of Vitamin E Deficient Female Rats. J. Nutr. **15**, 221 (1938).
177. OPTZ, H., DE RUDDER, B.: Pädiatrie. Springer, Berlin 1957.
178. OWENS, W. C., OWENS, E. U.: Retrolental Fibroplasia in Premature Infants. II. Studies on the Prophylaxis of the Disease: The Use of Alpha Tocopherol Acetate. Amer. J. Ophthal. **32**, 1631 (1949).

179. PAPPENHEIMER, A. M., GOETTSCH, M.: A Cerebellar Disorder in Chicks Apparently of Nutritional Origin. *J. exp. Med.* **53**, 11 (1931).
180. PAPPENHEIMER, A. M.: Pathology of Nutritional Muscular Dystrophy in Young Rats. *Am. J. Path.* **15**, 179 (1939).
181. PAPPENHEIMER, A. M., GOETTSCH, M., JUNGHERR, E.: Nutritional Encephalomalacia in Chicks and Certain Related Disorders of Domestic Birds. (A monograph). *Storrs. agric. exp. Sta. Bull.* **229**, (1939).
182. PAPPENHEIMER, A. M.: Certain Nutritional Disorders of Laboratory Animals Due to Vitamin E Deficiency. *J. Mt Sinai Hosp.* **7**, 65 (1940).
183. PAPPENHEIMER, A. M.: Muscular Dystrophy in Mice on Vitamin E Deficient Diets. *Amer. J. Path.* **18**, 169 (1942).
184. PAPPENHEIMER, A. N., VICTOR, J.: Ceroid Pigment in Human Tissues. *Amer. J. Path.* **22**, 395 (1946).
185. PAPPENHEIMER, A. M.: On Certain Aspects of Vitamin E Deficiency. Thomas, Springfield 1948.
186. PARRISH, D. B., WISE, G. H., LATSCHAR, C. E., HUGHES, J. S.: Effect of the Prepartal Diet of the Cow on the Placental and Mammary Transfer of Tocopherols to the Calf. *J. Nutr.* **40**, 193 (1950).
187. PETÉNYI, G.: *Gyermekgyógyászat. Művelt Nép*, Budapest 1961.
188. POLLACK, H., OSSERMAN, K. E., BOOKMAN, J. J., ELLENBERG, M., HERZSTEIN, J.: Effect of Vitamin E Administration upon Diabetes Mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **219**, 657 (1950).
189. POMÓTHY, R., FRANK, K., ISTVÁN, L.: Koraszülött ápolásunk. *Gyermekgyógy.* (Budapest) **2**, 353 (1951).
190. PONCHER, H. G., RICHMOND, J. B.: Care of the Premature Infant. Year Book of Pediatrics. The Year Book Publishers, Chicago 1950.
191. POPPER, H., DUBIN, A., STEIGMANN, F., HESSER, F. P.: Plasma Tocopherol Levels in Various Pathologic Conditions. *J. Lab. clin. Med.* **34**, 648 (1949).
192. PRANGE, L.: Klinische Versuche mit dem Vitamin E Präparat »E Vitebrin« *Klin. Wschr.* **20**, 340 (1941).
193. PROSPERI, P.: Vitamine E nella terapia della glomerulonefrite acuta dell'infanzia. *Riv. Clin. pediat.* **50**, 39 (1952).
194. PROSPERI, P.: Vitamin E in the Treatment of Haemophilia. *Summary* **4**, 1 (1952).
195. QUAIFFE, M. L., SWANSON, W. J., DJU, M. Y., HARRIS, P. L.: Vitamin E in Foods and Tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 300 (1949).
196. QUAIFFE, M. L., DJU, M. Y.: Chemical Estimation of Vitamin E in Tissue and the Tocopherol Content of Some Normal Human Tissues. *J. biol. Chem.* **180**, 263 (1949).
197. QUAIFFE, M. L.: Tocopherols (Vitamin E) in Milk. Their Chemical Determination and Occurrence in Human Milk. *J. biol. Chem.* **169**, 513 (1947).
198. RADNÓTI (RECHT) I.: Sclerema és E-vitamin. *Orv. Hetil.* (Budapest) **92**, 96 (1951).
199. RAFSKY, M. A., NEWMAN, R.: Interrelationship among Vitamins in the Aged. *Pediatrics* **4**, 358 (1949).
200. RAURAMO, L.: The Chemical Determination of Vitamin E in Serum and the Vitamin E Content of Serum of Women. *Acta obstet. gynec. scand.* **24**, 193 (1944).
201. REESE, A. B., BLODI, F. C.: Retro-lental Fibroplasia. *Amer. J. Ophthalm.* **34**, 1 (1951).
202. REIFFERSCHIED, M., MATIS, P.: Das Vitamin E der Behandlung von Durchblutungsschäden, Dupuytren-Kontraktur und Thrombosen. *Med. Wschr.* **20**, 1168 (1951).
203. ROBECCHI, E.: Basi sperimentali ed osservazioni cliniche sulla vitamina E (olio di germi di grano). *Minerva med.* (Torino) **2**, 274 (1940).
204. ROSE, C. S., GYÖRGY, P.: Tocopherol Requirements of Rats by means of the Haemolysis Tests. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 411 (1950).
205. ROSE, C. S., GYÖRGY, P.: Hemolysis with Alloxan and Alloxan-like Compounds and the Protective Action of Tocopherol. *Blood* **5**, 1062 (1950).
206. ROSE, C. S., GYÖRGY, P.: Specificity of Hemolytic Reaction in Vitamin E-Deficient Erythrocytes. *Amer. J. Physiol.* **168**, 414 (1952).
207. SAMILSON, R. L.: Vitamin E Levels in Newborn Infants. *Nutr. Rev.* **9**, 336 (1951).
208. SAMILSON, R. L.: Rertolental Fibroplasia. *Arch. Pediat.* **68**, 79 (1951).
209. SAPUTO, V.: Vitamina E. *Atti Congr. Ital. Pediat.* 356 (1941).
210. SARMA, A. V. S.: Vitamin Deficiency Diseases in Infancy and Childhood. *Antiseptic* **46**, 428 (1949).
211. SCARDINO, P. L., SCOTT, W. W.: The Use of Tocopherol in the Treatment of Peyronie's Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **52**, 390 (1949).
212. SCARDINO, P. L., HUDSON, P. B.: Tocopherol Therapy of Urethral Stric-

- tures. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52**, 425 (1949).
213. SCHMITH, G. W.: Die Wirkung des Vitamin E in bezug auf das Gedeihen von Säuglingen. Arch. Kinderheilk. **138**, 178 (1950).
214. SCHRIMSHAW, N. S., GREER, R. B., GOODLAND, R. L.: Serum Vitamin E Levels in Complications of Pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52**, 312 (1949).
215. SCHWARTZ, K.: Tocopherol als Leberschutzstoff. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **281**, 109 (1944).
216. SCOTT, W. W., SCARDINO, P. L.: New Concept in Treatment of Peyronie's Disease. Sth. med. J. (Bgham, Ala.) **41**, 173 (1948).
217. SEBRELL, W. H. JR., HARRIS, R. S.: The Vitamins. Chemistry, Physiology, Pathology. Academic Press, New York 1954.
218. SHUTE, E. V.: Effect of Vitamin E upon Impaired Kidney Function. Canad. med. Ass. J. **52**, 151 (1945).
219. SHUTE, E. V.: Vitamin E and Oestrogens in Experimental and Human Blood Dyscrasias. Urol. cutan. Rev. **50**, 732 (1946).
220. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **2**, 3 (1950).
221. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. Ryerson, Toronto, Canada, 1956.
222. SIEGL, J.: Therapie der Kinderkrankheiten. Maudrich, Wien 1953.
223. SKELTON, F., SHUTE, E., SKINNER, H. G., WAUD, R. A.: Antipurpuric Action of α -Tocopherol (Vitamin E). Science **103**, 762 (1946).
224. SÓS, J., VÉGHÉLYI, P. V., KEMÉNY, T.: Tocopherol and Protein Metabolism Z. Vitamin-, Hormon-u. Fermentforsch. **3**, 501 (1950).
225. STEINBERG, C. L.: New Method of Treatment of Dupuytren's Contracture, a Form of Fibrositis. Med. Clin. N. Amer. **30**, 221 (1946).
226. STEINBERG, C. L.: Fibrositis (Muscular Rheumatism) Including Dupuytren's Contracture: a New Method of Treatment. N. Y. St. J. Med. **47**, 1679 (1947).
227. STEPP, W., KÜHNAU, J., SCHROEDER, H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Enke, Stuttgart 1957.
228. STONE, S.: The Therapeutic and Prophylactic Administration of Wheat Germ Oil (Vitamin E) in Infancy and Childhood. Arch. Pediat. **66**, 189 (1949).
229. STRAUMFJORD, J. V., QHAIFE, M. L.: Vitamin E Levels in Maternal and Fetal Blood Plasma. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **61**, 369 (1946).
230. SURÁNYI, GY.: Koraszülötttekkel kapcsolatos kérdések. Népegészségügy (Budapest) **30**, 444 (1949).
231. SURÁNYI, GY.: A koraszülött. Népszava, Budapest, 1950.
232. SZÁSZ, A.: Beiträge zur therapeutischen Anwendung des Vitamin-E. Geheilte Skleremfälle. Zur Frage der E-Avitaminose. Mschr. Kinderheilk. **89**, 313 (1942).
233. SZEWCZYK, T. S.: Retrolental Fibroplasia: Etiology and Prophylaxis. Amer. J. Ophthal. **34**, 1649 (1951).
234. SZONTAGH, F.: Nagy adag E-vitamin (dl-alpha-tocopherolacetat) hatása a terhességi hypoproteinaemiára. Orv. Hetil. (Budapest) **91**, 583 (1950).
235. SZONTAGH, F.: A terhesség táplálkozás-élettani kérdései, különös tekintettel a késői toxæmiákra. Medicina, Budapest 1957.
236. TELFORD, I. R., EMERSON, G. A., EVANS, H. M.: Histological Changes in Skeletal Musculature of Paralyzed Suckling Young of E-Low Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **41**, 291 (1939).
237. TEN BERGE, B. S., VAN ASSEN, F. J. J.: Prophylaxie de Périythroblastose foetale par -tocophérol (Vitamine E). Progr. méd. (Paris) **77**, 511 (1949).
238. TEN BERGE, B. S.: Dietary Prophylaxis of Erythroblastosis. Ned. T. Geneesk. **94**, 3417 (1950).
239. TERZANI, G.: Diabeto Mellito e vitamina E. Policlinico, Sez. prat. **2**, 1381 (1951).
240. TOBLER: Discussion zu Vortrag Minkowski, A. Ann. paediat. (Basel) **174**, 86 (1950).
241. TÖLGYES, S.: Changes in Insulin Requirement in Patients Taking Alpha-tocopherol. Summary **9**, 7 (1957).
242. TROWELL, H. C., MOORE, T., SHARMAN, I. M.: Vitamin E and Carotenoids in Blood Plasma in Kwashiorkor. Ann. N. Y. Acad. Sci. **57**, 734 (1954).
243. TROWELL, H. C., DAVIES, J. N. P., DEAN, R. F. A.: Kwashiorkor. Arnold, London, 1954.
244. TUSINI: cit. Ferrero, V.: Vitamin E. Lancet **2**, 579 (1949).
245. TVERDY, G., FROELICH, A., FIERENS, B.: Avitaminosis E in Sprue. Acta gastro-ent. belg. **12**, 221 (1949).
246. UNGARI, C., PATANÉ, E.: Sull'edema polmonare acuto del neonato. Arch. ital. Pediat. **15**, 215 (1952).
247. VARANGOT, J.: Sur la teneur du sérum

- sanguin en vitamine E au cours de la gestation humaine. C. R. Acad. Sci. (Paris) **214**, 691 (1942).
248. VARANGOT, J., CHAILLEY, H., RIEUX, N.: Sur la teneur du serum sanguin en vitamine E au cours de la grossesse et dans le post-partum. C. R. Soc. Biol. (Paris) **137**, 393 (1943).
249. VARANGOT, J., CHAILLEY, H., RIEUX, N.: Sur la teneur du sang du cordon en vitamine E et sur le passage du tocopherol de la mère au foetus. C. R. Soc. Biol. (Paris) **138**, 24 (1944).
250. VASQUEZ, H. J.: Use of Vitamin E in Pediatric Neurology, especially in Nonobstructive Congenital Hydrocephalus. Arch. argent. Pediat. **28**, 233 (1947).
251. VECCHIETTI, G.: Vitamin E in Obstetrics and Gynaecology. Ber. 3. Int. Vit. E-Kongress. Venezia 1955.
252. VÉGHÉLYI, P.: Terhesség alatti betegségek és táplálkozás befolyása a magzatra. Paediat. danub. **3**, 327 (1948).
253. VÉGHÉLYI, P.: Nutritional Edema. Ann. paediat. (Basel) **175**, 349 (1950).
254. VÉGHÉLYI, P., KEMÉNY, T., SÓS, J., POZSONYI, J.: Dietary Lesions of the Pancreas. Amer. J. Dis. Child. **79**, 658. (1950).
255. VINCENT, D. J., WORTON, A. G.: Alpha Tocopherol in the Treatment of Alloxan Diabetes in Dogs. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **75**, 331 (1950).
256. VOGELSANG, A. B.: Vitamin E in the Treatment of Diabetes Mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52**, 406 (1949).
- 256a. WENIG, K.: Die Behandlung des Sklerödem bei Neugeborenen mit Vitamin-E | Pharmasan. Gynäkologentagung Greifswald 27. VI. 1958.
257. WHITTING, F., LOOSLI, J. K.: The Placental and Mammary Transfer of Tocopherols (Vitamin E) in Sheep, Goats and Swine. J. Nutr. **36**, 721 (1948).
258. WIDENBAUER, F.: Versuche mit Weizenkeimöl Vitamin E bei der Aufzucht von Frühgeburten. Z. Kinderheilk. **60**, 216 (1938).
259. WILLMAN, J. P., LOOSLI, J. K., ASDELL, S. A., MORRISON, F. B., OLAFSON, O.: Prevention and Cure of Muscular Stiffness (Stiff Lamb Disease) in Lambs. J. Anim. Sci. **4**, 128 (1945).
260. WRIGHT, S. W., FILER, L. J., JR., MASON, K. E.: Vitamin E Blood Levels in Premature and Full Term Infants. Pediatrics **7**, 386 (1951).
261. ZIERLER, K. L., GROB, D., LILIENTHAL, J. L. J. R.: Antithrombic and Antiproteolytic Activity of Alpha Tocopheryl Phosphate. Amer. J. Physiol. **153**, 127 (1948).

Prof. DR. F. GERLÓCZY
Bókay J. u. 53
Budapest VIII., Ungarn