

Sonderabdruck

DIE MEDIZINISCHE

BEGRÜNDET VON FRANZ VOLHARD

Schriftleitung:
DOZ. DR. E. VOLHARD
DOZ. DR. P. MATIS
DR. F. KNOCHEL

17. Oktober 1959 / Nr. 42

Friedrich-Karl Schattauer-Verlag - Stuttgart 1

Zur Therapie mit Aminosäuren und Organhydrolysaten

Grundlagen und Erfahrungen

Aus der Neurologischen Abteilung der Landeskrankenanstalten Salzburg
(Leiter: Prim. Doz. Dr. G. Harrer)

G. HARRER

Für Literaturangaben:

Medizinische Nr. 42; 1997—2001 (1959)

Nachdem E. A b d e r h a l d e n (1) und L o e w i (2) der Nachweis gelungen war, daß der Eiweißbedarf des menschlichen und tierischen Organismus auch durch die Zufuhr von Eiweißhydrolysaten bzw. Aminosäuren gedeckt werden kann, machten R o s e (3) u. a. die Feststellung, daß eine Reihe bestimmter Aminosäuren für Leben und Wachstum des Organismus unbedingt erforderlich sind. Bei fehlender Zufuhr dieser „essentiellen“, lebenswichtigen oder als „nahrungspflichtig“ bezeichneten Aminosäuren, kommt es zum Auftreten von Mangelerscheinungen bzw. zu einer Hemmung des Wachstums. Es handelt sich dabei um folgende Aminosäuren (nach R o s e): Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan, Histidin, Arginin und Lysin. So kommt es z. B. bei mangelnder Zufuhr von Valin zu Ataxie, Störungen der Muskelkoordination, Drehkrämpfen und Hyperästhesie. Bei mangelnder Zufuhr von Lysin treten Zwergwuchs, Atrophie der Epiphysenknorpel, Zyklusstörungen u. a. m. in Erscheinung.

Die Zufuhr der fehlenden Aminosäuren führt dann wieder zum Verschwinden der Mangelsymptome, so wie etwa bei einer Avitaminose die Erscheinungen durch die Zufuhr des betreffenden Vitamins beseitigt werden.

Die Therapie der Hypoproteinämien mit Aminosäuregemischen und Protein-, vor allem Caseinhydrolysaten

gilt heute schon längst als Methode der Wahl, gleichgültig ob der Eiweißmangelzustand durch Mangelernährung oder endogen z. B. durch Nephrosen, Darmintoxikationen, Verbrennungen usw. hervorgerufen wurde. Die Verabfolgung kann dabei oral oder parenteral erfolgen. Durch Zufuhr entsprechender Mengen von Aminosäuren kann das Gleichgewicht zwischen den Plasma- und Gewebsproteinen wieder hergestellt werden, wobei, wie die Versuche mit durch Isotope markierten Aminosäuren (Schoenheimer [4] und Mitarbeiter) ergaben, ein ununterbrochener Wechsel zwischen Aufbau und Abbau stattfindet, wobei die einzelnen Aminosäuren oder ganze Polypeptidgruppen „puzzlespielartig“ (Bansi und Fuhrmann [5]) auseinanderfallen und sich wieder zu neuen Komplexen zusammenfügen.

Für die Utilisation von Aminosäuregemischen scheinen neben dem Gehalt an essentiellen Aminosäuren auch gewisse Wuchs- und Wirkstoffe („Strepogenine“ und „animal-protein-factors“) von besonderer Bedeutung zu sein. Eine chemische Identifizierung dieser Wirkstoffe ist bisher noch nicht gelungen, jedoch scheint in diesem Zusammenhang die Tatsache von Interesse, daß Streptogenin, das Vitamincharakter besitzen dürfte und ein Tripeptid aus Glutaminsäure, Serin und Glykokoll darstellen soll (Braunstein und Kritzman [6]), sich nur in enzymatischen, nicht aber in Säurehydrolysaten findet.

Von prinzipieller Wichtigkeit sind sicher auch die Beobachtungen von Kohl (7) über den Antagonismus verschiedener Aminosäuren bei deren gleichzeitiger Zufuhr. So hat z. B. — obwohl l-Glutaminsäure und α -Aminoisobuttersäure jeweils einen intensiven abdichtenden Einfluß auf die Kapillarpermeabilität im Sinne einer Verlängerung der Quaddelresorptionszeit besitzen — eine Kombination dieser beiden Aminosäuren bei gleicher Dosierung keinen Effekt auf die Quaddelresorptionszeit oder führt u. U. sogar zu einer Verkürzung. Auch bei Wachstumsversuchen an Mikroorganismen wurden bestimmte Anta-

gonismen bei verschiedenen Aminosäurekombinationen im Sinne einer „kompetitiven Hemmung“ mitgeteilt. Die ungeheure Vielzahl der möglichen Kombinationen von Aminosäuren und damit von Antagonismen und Synergismen und deren Bedeutung für die Steuerung der intrazellulären Eiweißsynthese und damit für Wachstum und Wachstumshemmung lassen auch an neue therapeutische Möglichkeiten der Beeinflussung des Wachstums von Tumorzellen denken.

Bei den Untersuchungen über die Wirkung einzelner Aminosäuren auf Blutgerinnung, Kapillarfunktion und Retikulozyten ergab sich auch die wichtige Tatsache, daß die optimale Wirkung auf eine bestimmte, relativ eng begrenzte Dosis beschränkt ist. So liegt z. B. die optimale Dosierung der auf die Gerinnungsvorgänge und das Retikulozytenverhalten einwirkenden Aminosäuren bei 0,25 g (Aengend [8]), während eine nur geringe Unter- oder Überschreitung dieser Dosis bereits zu einer erheblichen Effektminderung führt. Neben den Untersuchungen mit Aminosäuregemischen wurden aber auch Erfahrungen über die Wirksamkeit einzelner Aminosäuren auf den verschiedensten Indikationsgebieten gesammelt.

Während die Histidinbehandlung der Ulkuskrankheit und die Glykokollbehandlung der progressiven Muskeldystrophie auch heute noch umstritten sind, hat sich die Behandlung von Leberparenchymschäden mit Methionin gut eingeführt. Im Tierversuch am Allylalkoholtest konnte jedoch erst vor kurzem nachgewiesen werden, daß eine noch weitaus bessere Schutzwirkung auf das Leberparenchym dem Zystein zukommt, was dann auch von klinischen Prüfern bestätigt wurde. Sichergestellt ist ferner der therapeutische Wert der l-Glutaminsäure hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Hirnstoffwechsel.

Bei Fütterungsversuchen mit unvollständigen Aminosäuregemischen und nachheriger Zufuhr der fehlenden Aminosäure zeigt es sich, daß deren biologische Wirksamkeit weitgehend von den anderen, gleichzeitig zuge-

fürten Aminosäuren abhängt. Damit erscheint der Therapie mit einzelnen Aminosäuren gewisse Grenzen gesetzt.

Aussichtsreicher erscheint die therapeutische Anwendung von definierten Aminosäuregemischen, nämlich von Organhydrolysaten, wie sie durch Hydrolyse von tierischen Organen mittels Säure, Alkalien oder Fermenten erhalten werden können, oder die Anwendung von Organautolysaten, bei denen die Aufspaltung der Eiweißkörper durch die zelleigenen Fermentsysteme erfolgt. Darüber liegen bereits seit langem experimentelle und klinische Erfahrungen vor.

So konnte bereits 1922 von Gaza (9) beobachtet werden, daß die Injektion von Muskelhydrolysaten zu Kernwucherungen, Bildung von Muskelknospen, Kernschläuchen und jungen Muskelfasern führt. Miyagawa (10) stellte ein Jahr später bei parenteraler Injektion von Leber-, Nieren- und Lungenhydrolysaten eine starke Funktionsanregung der Zellsysteme des homologen Organs bei geringer Dosierung und eine Schädigung bis zur Nekrose bei höherer Dosierung fest. Henschen (11, 12, 13, 14) fand nach periostaler Injektion von Knochenautolysaten, nicht aber durch Leberautolysate oder Ringerlösung, eine mächtige Neuwucherung von Knochen. Die peritestikuläre Injektion von Hodenautolysaten führte zu einer Hodenvergrößerung mit histologisch erkennbarer gesteigerter Zellaktivität, erhöhter Spermatogenese und stark vermehrtem Gehalt an Spermatozoen. Auch er betont die Wichtigkeit der Dosierung, da Autolysate in hoher Dosierung als Kerngifte wirken, in Mitteldosen die Kerntätigkeit hemmen und in kleinen Dosen zu einer morphologisch faßbaren Steigerung der Kern- und Zelleistung führen.

Göldi und Wilbrandt (15) fanden bei Versuchen an Ratten (1954) ein Zunahme der Thiosulfatclearance und der Paraaminohippuratclearance nach Injektionen von Nierenextrakten.

Rauch und Mitarbeiter (16) (1958) untersuchten die Veränderungen des Sauerstoffverbrauches von Leber-, Herz-, Nieren-, Muskel- und Speicheldrüsengewebe im Warburg-Apparat nach Zusatz eines Extraktes aus dem homologen Organ. Dabei reagiert die Lebergewebesaufschwemmung auf Leberextrakt am stärksten, auf Nierenextrakt wurde die Atmung nur geringfügig stimuliert, während Herzextrakt ohne Einfluß blieb.

Leupold (17) (1934) konnte in sehr gründlichen experimentellen Untersuchungen zeigen, daß Leberautolysate morphologisch und funktionell faßbare Leberveränderungen hervorrufen, während Autolysaten aus anderen Organen eine solche Wirkung nicht zukommt. Umgekehrt wurden andere Organe (Niere, Milz, Herz u. a.) durch Leberautolysate nicht beeinflußt. Voraussetzung für eine derartige organspezifische Wirkung war die Einhaltung bestimmter Bedingungen (Temperatur, Wasserstoffionenkonzentration u. a.) bei der Autolyse.

Kasakow (18, 19) (1936) verdanken wir die Beobachtung, daß Organhydrolysate den Stoffwechsel, den Kreislauf und andere Körperfunktionen stets in normalisierender Weise beeinflussen, d. h. erhöhte Werte werden gesenkt und erniedrigte Werte erhöht, während diese Funktionen z. B. durch Proteine — unabhängig vom Ausgangswert — stets in einer bestimmten Richtung beeinflußt werden. Kasakow konnte unter anderem auch zeigen, daß die Atmung von Nierengewebe in der Warburg-Apparatur durch Nierenhydrolysate herabgesetzt, durch andere Organhydrolysate hingegen erhöht wird. Während Milzhydrolysate das Wachstum von Gewebekulturen hemmen, bleibt es durch Muskelhydrolysate unbeeinflußt, und wird durch Leberhydrolysate sogar gefördert. Im Tierversuch konnte die Phenylhydrazin- und Saponin-Vergiftung durch gleichzeitige Zufuhr von Gift und Lysaten verhindert werden. Beim Menschen wird durch die Lysatherapie die Stickstoffausscheidung im Harn erhöht, pathologisch veränderte Werte von Gluta-

Über die Therapie mit den sogenannten Biostimulinen und verwandten Präparaten liegt bereits ein umfangreiches Schrifttum vor. Diesen Präparaten dürfte aber vor allem eine allgemein umstimmende Wirkung zukommen. Schließlich seien hier auch die Akroagonine Cerlettis und die zahlreichen Präparate mit eiweiß- oder lipidhaltigen Organauszügen und -extrakten erwähnt. Auf diese kann jedoch hier nicht näher eingegangen werden.

Wir wollen uns vielmehr im folgenden mit einem speziellen Hydrolysat, dem „Cerebrolysin“*) beschäftigen. Es handelt sich dabei um ein Präparat, das durch einen vorsichtig gesteuerten Abbau aus Schweinehirn erhalten wird. Dabei wurde nicht nur auf die Vollzähligkeit aller am Aufbau des Organs beteiligten Aminosäuren, sondern auch — um antagonistische Effekte zu vermeiden — auf deren spezielle quantitative Abstimmung untereinander besonderes Augenmerk gelegt.

Es enthält nach papierchromatographischen Analysen 18 verschiedene Aminosäuren, wobei jeweils 1 ccm wäßriger Lösung 1 g Frischhirnsubstanz entspricht. Die Trockensubstanz (63,6 mg) enthält ca. 57% Aminosäuren, der Rest sind Phosphate und Kochsalz.

Unsere Erfahrungen mit diesem Präparat reichen nun schon fast 10 Jahre zurück und umfassen allein in den letzten 4 Jahren, in denen das Cerebrolysin im Handel ist, über 1600 Patienten.

Wir verabreichen Cerebrolysin kurmäßig in ein- bis zweitägigen Abständen je 1 bis 2 Amp. meist intramuskulär, gelegentlich auch intravenös in Serien von 10 bis 20 Injektionen.

Als Hauptindikationsgebiet der Cerebrolysintherapie sind die allgemeine zerebrale Leistungsschwäche und die

*) Hersteller: Arzneimittelfabrik EBEWE, Dipl. Ing. E. Bertalanffy, Unterach/Osterreich. Lizenzherzeugung in Deutschland: Pharmazeutische Fabrik Hameln.

zerebralen Versagenszustände, wie sie nach Schädel-Hirntraumen, nach Infektionen und Intoxikationen sowie infolge geistiger und körperlicher Überlastung und bei den zerebrovaskulären Erkrankungen vorkommen, anzusehen.

Seit unserem letzten Erfahrungsbericht (24) (1954) sind verschiedene Publikationen erschienen, die sich mit der Wirksamkeit des Cerebrolysin befassen. Während sich Birkmayer (16), Krammer (27), Lenz (28), Ortner (29), Panse (30), Radmayr (31) u. a. vor allem über die günstige klinische Brauchbarkeit des Präparates äußern, liegen von Hetzel (31) bedeutsam erscheinende Beobachtungen über spezielle pharmakologische Wirkungen vor. So gelang es ihm, ein schweres hypoglykämisches Koma (therapeutischer Insulin-Vollshock) durch intravenöse Zufuhr von Cerebrolysin zu unterbrechen oder — abgesehen von 2 Ausnahmen bei 25 Versuchen — zumindest einen deutlichen Weckeffekt zu erzielen.

Gemeinsam mit Niedermeyer (33) durchgeführte Untersuchungen über das Verhalten der bioelektrischen Tätigkeit des Gehirns während dieser Versuche im Insulinkoma, zeigten nach der Cerebrolysin-Zufuhr einen ziemlich raschen Übergang vom hirnelektrischen Bild einer tieferen zu dem einer flacheren Bewußtseinstrübung. Die amorphe, asynchrone Deltatätigkeit wird dabei geordneter, die Frequenzen werden schneller bis zum Auftreten von Alphagruppen, die Amplitude sinkt. Allenfalls bestehende Krampfpotentiale werden seltener oder verschwinden.

Diese Ergebnisse erfahren durch EEG-Untersuchungen von Kugler (34) eine wertvolle Ergänzung und Bestätigung. So konnte er zeigen, daß ganz allgemein die Amplituden des Alpharhythmus durch Cerebrolysin höher werden; ein vor der Behandlung niedriger, sehr frequenzinkonstanter und unregelmäßiger okzipitaler Alpharhythmus wird nach der Cerebrolysin-Behandlung regelmäßiger, teils spindelartig und wesentlich höher. Bei dysrhythmischen, langsamen Frequenzen kommt es zu einer

Amplitudenminderung und zu einer Verschiebung vom Delta- in den Thetabereich. Corticale Spitzen werden im Laufe der Cerebrolysin-Behandlung abgerundet und erscheinen verbreitert. Statt spikes-and-waves-Serien treten dann oft nur mehr slow spikes auf.

Gerade die zuletzt genannten Befunde können als hirnelektrisches Korrelat zu der von uns, Kugler (34), Lenz (28) u. a., beobachteten günstigen Beeinflussung von Petit-mal-Anfällen angesehen werden. Wir haben in zahlreichen Fällen, in denen wir die Anfallsfrequenz durch viele Jahre hindurch genau verfolgen konnten, die Beobachtung gemacht, daß auch bei optimaler antiepileptischer Medikation durch Cerebrolysin-Injektionsserien noch eine weitere lang anhaltende Verminderung der Anfallsfrequenz erzielt werden konnte. Wir möchten jedoch das Cerebrolysin dabei stets nur als — allerdings sehr wertvolles — Adjuvans der medikamentösen Therapie ansehen und nicht als einen Ersatz dafür. Dazu kommt noch eine oft sehr eindrucksvolle Besserung der verschiedenen Begleiterscheinungen, die die Leistungsfähigkeit der Petit-mal-Kranken nicht selten sehr ungünstig beeinflussen.

Auch bei den Kranken mit großen Anfällen ist eine Besserung der psychischen Störungen zu beobachten, doch sind wir beim Grand mal mit der Cerebrolysin-Therapie sehr zurückhaltend, da wir hierbei schon mehrfach — im Gegensatz zum Petit mal — eine Steigerung der Anfallsfrequenz feststellen mußten. Ein ähnlicher entgegengesetzter Einfluß ist ja auch von der Glutaminsäure auf Petit mal und Grand mal bekannt.

Schließlich seien in diesem Zusammenhang auch die günstigen Erfolge, die Lenz (28) bei der Narkolepsie beobachten konnte, erwähnt.

Vor Elektroschocks gegeben, vermag Cerebrolysin — wie Hetzel (32) zeigen konnte — die meist mit der Schocktherapie verbundenen amnestischen Störungen in der Mehrzahl der Fälle günstig zu beeinflussen bzw. deren

Auftreten auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Neben der klinischen Erprobung stellten wir auch umfangreiche experimentell-psychologische Untersuchungen mit Cerebrolysin an. Über die Ergebnisse dieser z. T. im doppelten Blindversuch durchgeführten über 5000 Einzelversuche soll gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt ausführlicher berichtet werden. Wir gingen dabei so vor, daß wir die verschiedenen Tests (Paulischer Rechenversuch, Durchstreichtest nach Bourdon, Intelligenz-Struktur-Test, Tempo-Test, Rorschach-Behn, simultaner Nacherzähl-Durchstreichtest, tachistoskopische Darbietung von Zahlenreihen) jeweils nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung, Cerebrolysin, Coffein und Weckaminen anstellten, wobei weder die Versuchspersonen noch der Versuchsleiter wußten, welches Mittel gegeben worden war. Um den Übungseffekt auszuschalten, wurde die Reihenfolge, in der die Mittel verabreicht wurden, jeweils variiert. Dabei zeigte es sich nun, daß es dem Versuchsleiter, aber z. T. auch einigen intelligenten Versuchspersonen bald gelang, aus der Verhaltensbeobachtung bzw. aus der Selbstbeobachtung zu erkennen, welches Mittel injiziert worden war. Damit konnte aber auch nicht mehr von einem doppelten Blindversuch im eigentlichen Sinne gesprochen werden. Wir möchten hier nur kurz einige uns wichtig erscheinende Ergebnisse dieser Untersuchungen erwähnen.

So war es auffallend, daß bei mehrfacher Durchführung des gleichen Tests bei der gleichen Versuchsperson die Schwankungen dann viel größer waren, wenn die Versuchsperson vor dem Versuch ein Mittel injiziert bekam. Auch Kochsalz führte dabei oft zu erstaunlichen Leistungssteigerungen. Im Gegensatz zum Coffein und den Weckaminen zeigte das Cerebrolysin bei Patienten mit zerebraler Leistungsschwäche eine oft sehr eindrucksvolle, bei den „normalen“ Versuchspersonen hingegen meist keine merkliche Besserung der Leistungen, es sei denn, daß sie sich im Zustand der „Übermüdung“ befanden.

Wegen der großen Leistungsschwankungen, die sich durch den Übungseffekt bei mehrfacher Wiederholung der gleichen Tests, infolge wechselnder Disposition, infolge des Einflusses psychischer, meteorobiologischer und anderer Faktoren ergeben, erwies es sich als außerordentlich schwierig bzw. unmöglich eine — bei wirklicher Berücksichtigung aller das Untersuchungsergebnis beeinflussenden Untersuchungsbedingungen — allen Regeln der medizinischen Statistik entsprechende mathematische bzw. zahlenmäßig faßbare signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit durch die geprüften, oben angeführten Pharmaka unter Beweis zu stellen. Erst wenn man unter den Versuchspersonen eine bestimmte Auswahl trifft, d. h. sich auf jene beschränkt, bei denen das Cerebrolysin an sich indiziert erscheint, war eine solche Leistungssteigerung durch das Cerebrolysin statistisch zu beweisen. Am besten gelingt dies bei den Kranken mit hirnorganisch bedingter Leistungsinsuffizienz im tachistoskopischen Test.

Viel wichtiger aber als solche, durch eine statistische Auswertung erhaltenen Prozentzahlen, die, wie oben angeführt, durch eine verschiedene Auswahl der Versuchspersonen mehr oder minder willkürlich innerhalb relativ großer Grenzen verändert werden können, erscheint uns die wirklich kritische Auswertung von Einzelbeobachtungen, vor allem auch unter Berücksichtigung der von den Versuchspersonen selbst gemachten Äußerungen und der Verhaltensbeobachtung. Auf diese Weise ausgewertet, vermögen die durchgeführten psychologischen Testuntersuchungen den pharmakopsychischen Effekt und die Wirkung des Cerebrolysin auf die durch pathologische Vorgänge beeinträchtigte zerebrale Leistungsfähigkeit, wie wir auch im Rahmen unserer klinischen Erfahrungen immer wieder beobachten können, eindrucksvoll zu veranschaulichen.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Darstellung der für die therapeutische Anwendung von Aminosäuregemischen wichtigen

neueren Erkenntnisse werden alle wesentlichen, bisher vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungsergebnisse mit Organhydrolysaten mitgeteilt. Nach eigenen, über 10 Jahre umfassenden und von zahlreichen Autoren bestätigten klinischen Erfahrungen hat sich ein unter dem Namen Cerebrolysin im Handel befindliches, durch sorgfältigen gesteuerten Abbau aus Hirngewebe gewonnenes Hirnhydrolysat bei der Behandlung der zerebralen Leistungsschwäche und der Versagenszustände bestens bewährt. Nach experimentellen Untersuchungen anderer Autoren weist das Cerebrolysin einen deutlichen Weckeffekt auf das Insulinkoma und einen deutlichen Einfluß auf das pathologisch veränderte EEG auf. Der statistische Nachweis einer Leistungsverbesserung durch das Cerebrolysin in psychologischen Tests ist sehr schwierig, aber unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen möglich.

Literatur

- (1) Abderhalden, E.: Z. physiol. Chem. **28**, 382 (1899).
- (2) Loewi, O.: Arch. exper. Path. und Pharm. **48**, 303 (1902).
- (3) Rose, W. C.: Proc. Am. Phil. Soc. **91**, 1 (1947).
- (4) Schoenheimer und Mitarb.: J. Biol. Chem. **127**, 333 und **130**, 703 (1939).
- (5) Bansi, H. W. und Fuhrmann, G.: Klin. Wschr. **26**, 326 (1948).
- (6) Braunstein und Kritzman: Advances in Protein Chemistry, Vol. III/1947.
- (7) Kohl, H.: Aminosäuren. Ed. Cantor Aulendorf 1954.
- (8) Aengenendt, W.: Diss. Bonn 1952.
- (9) v. Gaza: Arch. klin. Chir. **121**, 378 (1922).
- (10) Miyagawa: Jap. J. exper. Med. **8**, 185 (1930).
- (11) Henschen, C.: Verh. dtsh. pathol. Ges. Wiesbaden 1928, S. 328.
- (12) Henschen, C.: Arch. klin. Chir. **152**, 85 (1928).
- (13) Henschen, C.: Zbl. Chir. **66**, 514 und 929 (1939).
- (14) Henschen, C.: Schweiz. med. Wschr. 1929, 1239 und 1947, 77.
- (15) Göldi, C. und Wilbrandt, W.: Schweiz. med. Wschr. **84**, 1 (1954).
- (16) Rauch, S., Köstlin, A., Tarab, S. und Zender, R.: Helv. med. Acta (in Vorbereitung).
- (17) Leupold, E.: Der Zell- und Gewebsstoffwechsel. G. Thieme, Leipzig 1945.
- (18) Kasakow, I. N.: Arch. exper. Path. und Pharm. **180**, 482 (1936).
- (19) Kasakow, I. N.: Lisatoterapia Ed. Pozini 1942.

— (20) O s a w a, M.: Therapiewoche **5**, 372 (1955). — (21) G o -
m a r a s c a, P.: Therapiewoche **8**, 75 (1957). — (22) S c a -
r i n c i, V. und S c a r d a v i, A. T.: Therapiewoche **8**, 73 (1957).
— (23) C a t a l a n o, G. B. und M a d o n i a, T.: Prakt. oto-
r h i n. l a r. **17**, 237 (1955). — (24) H a r r e r, G.: Dtsch. med.
W s c h r. **79**, 983 (1954). — (25) H a r r e r, G.: Zschr. Zell- und
H i s t o t h e r a p i e i m D r u c k. — (26) B i r k m a y e r, W.: Neural-
m e d i z i n **1**, 100 (1953). — (27) K r a m m e r, F.: Der prakt. Arzt,
i m D r u c k. — (28) L e n z, H.: Wien. med. W s c h r. **104**, 531 (1954).
— (29) O r t n e r, S.: Prakt. Arzt **10**, 360 (1956). — (30) P a n s e,
F.: Med. Klin. **50**, 942 (1955). — (31) R a d m a y r, E. P.: Prakt.
A r z t **11**, 578 (1957). — (32) H e t z e l, H.: Münch. med. W s c h r.
96, 1389 (1954). — (33) H e t z e l, H. und N i e d e r m e y e r,
E.: Arch. Psych. und Z. Neur. **193**, 369 (1955). — (34) K u g l e r,
J.: Publikation in Vorbereitung.

Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der
Vervielfältigung und der Übersetzung vor.