

Aus dem Silikose-Krankenhaus und der Klinik für Berufserkrankungen
Kloster Grafschaft / Hochsauerland (Chefarzt: Dr. med. K. BISA).

Über zentrale psychophysiologische Veränderungen nach oralen Folsäuregaben.

Von
JÜRGEN WEIDEMANN.

(Eingegangen am 14. April 1955.)

In zahlreichen Untersuchungen ist festgestellt worden, daß enge Beziehungen zwischen psychischen Funktionen und dem Vitamin-B-Haushalt bestehen (SIMONSON, ENZER, BROZEK, OSTWALD, MAURER, GUEZKOW u. a.), was besonders deutlich wird bei B-armer Ernährung und im Wachstumsalter (BAER, OSTWALD, TAYLOR). Durch die grundlegenden Untersuchungen von MAURER konnte der Nachweis erbracht werden, daß insbesondere das Vitamin B₁ höhere seelische und geistige Leistungen bei Tier und Mensch zu beeinflussen vermag. Ebenso ist seit langem bekannt, daß sich gerade B-Hypo- und Avitaminosen durch zentralnervöse Störungen zu äußern pflegen. Welche Rolle dabei die Folsäure spielt ist unseres Wissens bisher nicht experimentell geklärt worden.

Vorwiegend durch mikrobiologische Untersuchungen konnte in der Antiperniciosaforschung sichergestellt werden, daß die hämatopoetisch wirksame Folsäure (= Pteroylglutaminsäure) identisch ist mit dem sogenannten U-Faktor der Hefe, dem Vitamin B₉ und dem Lact. casei-Faktor (WILKINSON). Die Folsäure wirkt im menschlichen und tierischen Organismus nur nach Umwandlung in eine physiologisch aktive Form, die wahrscheinlich identisch ist mit der Folininsäure (BROQUIST). Ferner konnte auf Grund dieser Untersuchungen ermittelt werden, daß die Zoopherine und der „animal protein factor“ mit dem von RICKES u. SMITH kristallisierten Vitamin B₁₂ identisch sind. Dieser hämatopoetisch hochwirksame Stoff bildet den Extrinsic-Faktor des CASTLESchen Antiperniciosaprinzips. Den beiden Vitaminen Folsäure und B₁₂ dürfte bei der Biosynthese der Pyrimidine Coenzymcharakter zukommen (LUDWIG). Die Stoffwechselaktivität der beiden Vitamine beruht auf der Thymonucleinsäuresynthese. Sie sind — ganz allgemein — zentral eingeschaltet in den Zellkernstoffwechsel.

Darüber hinaus greifen die Folsäure und das Vitamin B₁₂ in den Glykokollstoffwechsel ein und damit auf anderem Wege ebenfalls in die Blutbildung, da der Stickstoff des Hämoglobins dem Glykokoll entstammt. „Die weiteren Beziehungen der beiden Vitamine zum Tyrosin-, Histidin- und Nikotinsäurestoffwechsel zeigen, daß die Wirkungen dieser Vitamine im tierischen und menschlichen Organismus ein komplexes Geschehen darstellen. Es steht soviel fest, daß die Pflanzen, Mikroorganismen und Tiere zur Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels der Folsäure bedürfen“ (LUDWIG).

Das Vitamin B₁₂ und die Folsäure stehen in kleinen Dosen, die für die Folsäure, z. B. beim Perniciosakranken, mit 15—30 mg/täglich ange-

geben werden, in einem physiologischen Synergismus, der bei einem Überangebot von Folsäure in einem Antagonismus umschlagen kann. Darauf beruhen wohl auch, wenigstens teilweise, die Beobachtungen von ROSS, SPIES, WAGLEY, WILKINSON und HAUSMANN, daß neurologische Erscheinungen bei Perniciosakranken sich unter Folsäuregaben verschlechtern oder sogar erst ausgelöst werden. Diese klinischen Beobachtungen und der Nachweis von DAKIN, UNGLEY, WEST und JEQUIER, daß (u. a.) im Gehirn wirksames Leberprinzip gespeichert wird, sind unseres Erachtens die einzigen Hinweise in der Literatur auf die Beteiligung der Folsäure an zentralnervösen Vorgängen.

Im Rahmen größerer psychopharmakologischer Vitamin B-Untersuchungen mit der Flimmermethode an insgesamt 71 gesunden männlichen und weiblichen Versuchspersonen (Vpn.) fiel immer wieder auf, daß folsäurefreie Gesamtpräparate des Vitamin B-Komplexes die schwächste Wirkung auf die Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen aufweisen.

Die Methode der Bestimmung der Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen, kurz Flimmermethode genannt, beruht darauf, daß Lichtreize, die dem Auge in wechselnd rascher Folge dargeboten werden, bei einer bestimmten Frequenz von „Flimmern“ zu „Verschmelzen“ übergehen. Als Verschmelzungsgrenze bezeichnen wir die Frequenz der Lichtreize, bei der die wahrnehmungsmäßige Verschmelzung erfolgt, wenn die Frequenz gesteigert wird (aufsteigendes Verfahren). Flimmergrenze ist jene Frequenz, bei der es unter Verlangsamung der Lichtreizfolge wieder zu flimmern beginnt (absteigendes Verfahren). Verschmelzungs- und Flimmergrenze zusammen bilden die Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen (FVF). Die FVF werden in Blitzen/sec angegeben. Näheres zur Methode und zur Theorie der Flimmermethode siehe bei SIMONSON, LANDIS, v. BRACKEN, SCHMIDTKE und v. BRACKEN-WEIDEMANN.

Die Gegenüberstellung der FVF-Veränderungen nach Vitamin B-Komplex-Gaben einerseits und der Medikation der einzelnen Vitamin B-Komponenten andererseits ergab folgendes: die männlichen Vpn. wiesen in jedem Falle, unabhängig von Alter, Ernährungslage und Konstitution (i. S. von KRETSCHMER), eine 2—3fach stärkere Erhöhung der FVF nach dem gleichen Vitaminpräparat auf als die weiblichen Vpn. Dagegen war bei den männlichen und weiblichen Vpn. eine gleicherweise vorhandene Abhängigkeit der FVF-Veränderungen von der Art des eingenommenen Präparates nachzuweisen. Durchschnittlich traten die höchsten FVF-Steigerungen nach Vitamin B₁ auf und in zunehmend schwächerem Maße nach Nicotinsäureamid, Vitamin B₂-Komplex und dem folsäurefreien Gesamtpräparat. Es ließ sich somit aus der unterschiedlich starken Wirkung der einzelnen Vitamin-B-Komponenten auf die FVF eine „Rangfolge“ der Vitamine der B-Gruppe aufstellen, in der in jedem untersuchten Falle das folsäurefreie Gesamtpräparat zu unterst rangierte. Die Veränderungen der FVF bewegten sich dabei um Werte von + 3,61 bis —2,35 Blitze/sec. Die deutlichsten FVF-Veränderungen traten übereinstimmend in allen Versuchen am Ende der 2. und Anfang der 3. Medikationswoche auf.

Wir gingen daher der Frage nach der Wirkung der Folsäure auf die FVF experimentell nach.

Für die Untersuchungen standen uns 2 Vitaminzubereitungen zur Verfügung: 1. ein Präparat, daß den gesamten B-Komplex ohne Folsäure

enthielt (2,0 mg B₁—2,0 mg B₂-Komplex — 0,5 mg B₆ — 3,0 mg panthothensaures Calcium und 20,0 mg Nicotinsäureamid), sowie 2. eine in Form, Farbe, Größe und Geschmack gleiche Droge zu 0,2 mg Folsäure.

Wir zogen zu den Untersuchungen insgesamt 10 männliche *Versuchspersonen* heran, die sich für die Untersuchungen freiwillig zur Verfügung gestellt hatten. Ihr Durchschnittsalter lag bei 24;3 Jahren. Klinisch faßbare Zeichen einer B-Hypo- oder Avitaminose waren bei ihnen nicht nachzuweisen.

Die *Versuchsdurchführung* wurde in der üblichen Weise vorgenommen: wir unterteilten die Vpn. in zwei Gruppen. Die eine (Gruppe 1) erhielt pro Tag 6 Tabletten Vitamin B-Gesamtpräparat, die andere (Gruppe 2) pro Tag 6 Tabletten Folsäure (= 1,2 mg), die jeweils zu 2 Tabletten unzerkaut mit Flüssigkeit vor den 3 Hauptmahlzeiten des Tages einzunehmen waren.

In den ersten 3 Untersuchungstagen bestimmten wir für jede der Vpn. die „Ausgangs-FVF“ („Vorperiode“). Im Anschluß daran verabfolgten wir die — den Vpn. nicht bekannten — Präparate in angegebener Dosierung und bestimmten dreimal wöchentlich die FVF zur gleichen Tageszeit. Diese „Medikationsperiode“ wurde über insgesamt 19 Tage ausgedehnt. Am 22. Untersuchungstage wurde die Vitamin-Applikation abgebrochen und die Veränderungen der FVF jeder Vp. dreimal in der darauffolgenden Woche weitergemessen („Nachperiode“). Als ersten Tag der Medikationsperiode bezeichnen wir den Tag, an dem die Medikation für die einzelnen Gruppen erstmalig aufgenommen wurde.

Wir bestimmten die FVF bei der Leuchtdichte 10 Apostilb. Wir achteten darauf, daß jede Vp. vor ihrer jeweiligen Untersuchung eine mindestens 20minütige Adaptationszeit an die stets konstante Raumhelligkeit des Untersuchungszimmers innehielt.

Versuchsauswertung. Die Ausgangs-FVF jeder Vp. wurden gemittelt. Von diesem Mittelwert aus bestimmten wir die Veränderungen der FVF jeweils für die einzelnen Meßtage der Medikations- und Nachperiode in Blitzen/sec (B/s). Diese Differenzzahlen wurden für die einzelnen Meßtage der Medikations- und Nachperiode innerhalb einer Medikationsgruppe arithmetisch gemittelt und neben der quadratischen mittleren Abweichung (σ) der mittlere Fehler des Mittelwerts (σ_M) berechnet. Wir erhielten somit einen Anhalt für das *gruppendurchschnittliche* Verhalten der FVF während der Untersuchungszeit. Diese durchschnittlichen Gruppendifferenzzahlen wurden in ihrem *Verlauf* für a) die Dauer der Medikationsperiode und b) die Gesamtuntersuchungszeit ebenfalls arithmetisch gemittelt. Wir berechneten nach diesem Verfahren die FVF-Werte der Verschmelzungs- und Flimmergrenzen der zur Anwendung gekommenen Leuchtdichte. In der Tab. 1 sind nur die Rechnungswerte der Verschmelzungsgrenzen berücksichtigt.

Versuchsergebnisse.

Wie wir schon in den ersten, oben skizzierten Vitamin-B-Untersuchungen, über die an anderer Stelle mit von BRACKEN zusammen berichtet worden ist, gesehen hatten, sinken die FVF in der ersten Woche nach *Vitamin B-Medikation* geringgradig, aber statistisch signifikant ab.

Wir sprechen in unseren Untersuchungen von statistischer Sicherung, wenn die gemessene FVF-Differenz an den einzelnen Untersuchungstagen gegenüber dem gruppendurchschnittlichen Ausgangswert der Vorperiode größer ist als $t \cdot \sigma_M$, wobei t als Funktion der Zahl der Freiheitsgrade m ($m = n - 1$) mit 8,0 angesetzt wurde.

Wir überschritten mit diesem Ansatz die üblicherweise für die statistische Sicherung als ausreichend erachtete 3σ -Grenze mit einer Normalitätswahrscheinlichkeit von weniger als 0,3% erheblich. Wegen unseres kleinen Untersuchungsmaterials hielten wir diesen strengen Maßstab für erforderlich.

In der 2. und 3. Medikationswoche lassen sich sichere FVF-Veränderungen dagegen nicht nachweisen, da unsere Stichprobenwerte in keinem Falle den zu erwartenden Streubereich eines Gesamtkollektivs überragen. Erst nach Absetzen der Medikation (19. Tag) und eine Woche

Tabelle 1. Die Wirkung von Vitamin B-Gesamtpräparat und Folsäure auf die Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen. (Leuchtdichte 10 asb. Verschmelzungsgrenzen. 10 Versuchspersonen.)

	Tag	Versuchsgruppe 1 Vitamin B-Medikation		Versuchsgruppe 2 Folsäuregabe	
		AM	σ_M	AM	σ_M
Medikations- Periode	1.	—1,1	0,07	+1,1	0,06
	3.	—1,2	0,11	+1,5	0,10
	5.	—0,5	0,04	+2,0	0,20
	8.	—0,3	0,05	+1,2	0,02
	10.	—0,5	0,06	+1,1	0,04
	12.	—0,1	0,04	+1,2	0,04
	15.	—0,4	0,10	+1,5	0,05
	17.	—0,1	0,14	+1,4	0,03
	19.	—0,9	0,04	+1,2	0,04
Nachperiode	22.	—0,2	0,07	+2,1	0,07
	24.	—0,3	0,14	+2,1	0,04
	26.	—0,9	0,09	+1,6	0,04
Durchschnitt der Medikationsperiode		—0,4		+1,33	
Durchschnitt der Gesamtuntersuchungszeit		—0,35		+1,52	

später (26. Tag) sinken die FVF erneut und kurzfristig ab. Im Durchschnitt der Gesamtuntersuchungszeit zeigen demnach die FVF unter Vitamin B-Gaben eine Senkung um 0,35 B/s.

Ein anderes, fast völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die FVF unter *Folsäuremedikation*. Sofort nach Beginn der Folsäuregaben steigen die FVF deutlich über den zu erwartenden Zufallsbereich hinaus an. Während der gesamten 4 wöchentlichen Untersuchungszeit bleiben die FVF-Erhöhungen statistisch gesichert bestehen. Durchschnittlich errechnet sich die FVF-Steigerung nach Folsäuregaben auf 1,52 B/s. Ebenso läßt sich die Verlaufskurve der Folsäuregruppe in allen Meßtagen gegenüber den korrespondierenden FVF-Werten der Vitamin-B-Gruppe statistisch sichern.

Eine statistische Sicherung wurde in diesem Falle als gegeben angesehen, wenn $t \cdot \sigma_{\text{Diff.}}$ kleiner war als die Differenz zwischen den entsprechenden FVF-Meßdaten

der Versuchsgruppen 1 und 2. t wurde als Funktion von m ($m = n_1 + n_2 - 2$) mit 5,0 angesetzt. Es wurde also auch hier ein strengerer Maßstab als die übliche 3σ -Sicherung angewandt. σ_{Diff} bestimmten wir nach der Formel: $\sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$.

Der stärkste Unterschied zwischen den FVF-Werten der Versuchsgruppen 1 und 2 beträgt 2,3 B/s (22. Tag), der kleinste 1,5 B/s am 17. Untersuchungstag.

Bei Betrachtung der Tab. 1 fällt ein ausgesprochen zweiphasischer Verlauf der Folsäurewirkung auf. Am 5., sowie in noch stärkerem Maße am 22.—24. Untersuchungstage lassen sich deutliche Wirkungsoptima nachweisen. In der 2. und 3. Medikationswoche dagegen ergibt sich eine relativ konstante FVF-Erhöhung um 1,2—1,4 B/s.

Wie nach Vitamin B-Medikation, so auch nach Folsäureverabreichung finden sich demnach die ausgeprägtesten FVF-Veränderungen bei Beginn und nach Absetzen der Vitaminzufuhr, lediglich mit dem Unterschied, daß nach Vitamin B-Zufuhr die FVF eine signifikante Senkung, nach Folsäure dagegen eine deutliche Steigerung erfahren.

Übereinstimmend berichteten die Versuchspersonen während der gesamten Untersuchungszeit über Befindensänderungen nicht.

Diskussion der Ergebnisse.

Versuchen wir, unsere experimentellen Ergebnisse zu interpretieren, so müssen wir auf Arbeiten von ACH, BUSCH, LANDGREBE, SIMONSON, ENZER, BROZEK, MILES, BECK, CÜPPERS, v. BRACKEN, SCHMIDTKE, WACHOLDER, ARNOLD u. v. a. hinweisen. Nach diesen Autoren korrespondieren die FVF mit physiologischen Funktionen, wie der Hirndurchblutungsgröße, dem Zucker- und O_2 -Gehalt des arteriellen Hirnblutes, der Hirngefäßspannung, dem zentralen „cellulären Tonus“ (i. S. von H. SCHÄFER), der elektrischen Aktivität der Hirnrinde, und der zentralen sympathisch-parasympathischen Tonuslage, sowie psychologischen Funktionen der Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Willenskraft und „Ich-Kraft“ („Egokym“—v. BRACKEN). Die einfache, objektive und experimental-methodologisch exakte Flimmermethode gestattet uns demnach einen qualitativen und intensitativen Einblick in zentrale psychophysische Regulationsmechanismen, wie wir es — auf psychopharmakologischem Gebiet — schon nach umfangreichen Baldrian- und Elektroschockuntersuchungen zeigen konnten (v. BRACKEN-WEIDEMANN). Bei Beachtung bestimmter methodischer Voraussetzungen entspricht — verallgemeinernd — einer Steigerung der FVF über die individuell wechselnde Ausgangslage hinaus eine Hebung und Beschleunigung, einer FVF-Senkung eine Minderung und Verlangsamung der skizzierten psychophysiologischen Funktionen.

Die Senkung der FVF nach Vitamin B-Gaben findet damit eine zwangslose Erklärung, zumal die Kreislauf- und besonders Gefäßwirkung

des Vitamin B, speziell des Nikotinsäureamids, bekannt ist, was in letzter Zeit von OSTWALD erneut experimentell belegt werden konnte.

Mit unseren Untersuchungen glauben wir jedoch einen ersten experimentellen Beleg dafür beigebracht zu haben, daß der Folsäure über den Rahmen der bislang vorwiegend beachteten Wirkung auf die Blutbildung hinaus im zentralnervösen Geschehen eine sichere Funktion zukommt, die nach den vorliegenden Untersuchungen über die coenzymatische Einschaltung der Folsäure in den Zellkernstoffwechsel verständlich erscheint. Wie wir zeigen konnten, läßt sich diese Wirkung 1. mit kleinen Dosen (1,2 mg Folsäure täglich) erzielen und 2. auch bei gesunden jungen Menschen ohne faßbare Zeichen einer B-Hypo- oder Avitaminose nachweisen.

Über die Bedeutung der besonders bei Beginn und nach Absetzen der Vitaminzufuhr auftretenden, zumal gegenläufigen FVF-Veränderungen läßt sich eine verbindliche Aussage noch nicht treffen. Wir haben entsprechende Untersuchungen begonnen. Über sie soll demnächst berichtet werden. Wie aber schon aus unseren Elektroschockuntersuchungen ersichtlich war, sprechen die FVF insbesondere auf *Reizänderungen* an, was dem allgemeinen biologischen Reiz-Reaktions-Gesetz entsprechen würde. Interessant ist die weitere Steigerung der biopositiven Folsäurewirkung nach *Beendigung* ihrer Medikation. Analoge Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen mit der EK-Toleranzgrenzenbestimmung liegen von der reinen Glutaminsäure vor. Die Tatsache, daß signifikante FVF-Veränderungen von 1,5—2,0 B/s als Ausdruck biologisch-zentraler Wirkungen des Folsäurevitamins keine Befindensänderungen bei unseren Versuchspersonen bewirkt haben, ist insofern erklärlich, als wir schon in früheren Untersuchungen mit der Flimmermethode nachweisen konnten, daß selbst starke und signifikante FVF-Veränderungen von 5—6 B/s keine bewußtwerdenden Verschiebungen im Befinden des Patienten nach sich ziehen müssen, wobei zu berücksichtigen ist, daß Angaben zum eigenen Befinden in erheblichem Maße von der psychischen „Einstellung“ des Patienten abhängig sind.

Zusammenfassung.

1. Es wurde der Frage nach einer eventuellen zentralnervösen Wirkung der Folsäure experimentell nachgegangen.

2. Als Kriterium zentral-biologischer Wirkungen bedienten wir uns der Flimmermethode: der Bestimmung der Flimmer-Verschmelzungsfrequenzen (FVF).

3. Die Folsäure bewirkt eine statistisch signifikante Steigerung der FVF. Der Unterschied gegenüber der FVF-Senkung nach folsäurefreier Gesamt-Vitamin-B-Medikation läßt sich ebenfalls sichern.

4. Die FVF-Steigerung nach Folsäuregaben hält während einer 4 wöchentlichen Untersuchungszeit, auch nach Beendigung der Vitaminzufuhr, an. Sie beträgt im Mittel 1,52 Blitze/sec.

5. Die FVF-Steigerung läßt sich mit relativ kleinen Dosen (1,2 mg Folsäure täglich) erzielen und auch bei gesunden jungen Menschen ohne faßbare Zeichen einer B-Hypo- oder Avitaminose nachweisen.

6. Die FVF-Veränderungen nach Folsäureapplikation zeigen zwei Wirkungsoptima: am 5. und — nach Beendigung der Medikation — am 22.—24. Tag.

7. Im Zusammenhang mit den bereits vorliegenden Untersuchungen über das Folsäurevitamin und mit der Theorie der Flimmermethode werden diese experimentellen Ergebnisse als Ausdruck zentral angreifender biopositiver Wirkungen der Folsäure interpretiert.

8. Über Befindensänderungen berichteten die Versuchspersonen während der gesamten Untersuchungszeit nicht.

Literatur.

ACH, N.: Über die Beeinflussung der Auffassungsfähigkeit durch einige Arzneimittel. Psychol. Arb. 3. Bd., Leipzig: Thieme. 1901. — ARNOLD, H.: Optische Verschmelzungsfrequenz und ermüdende Beanspruchung, Votr. dtsh. Ges. Physiol., Bonn 1952. — ARNOLD, H., u. K. WACHOLDER: Weitere Untersuchungen über die optische Verschmelzungsfrequenz und ermüdende körperliche Beanspruchung. Arbeitsphysiol. **15**, 139 (1953). — BAER, A., u. Mitarb.: Der Einfluß von Vitamin B-Zufuhr im Überschuß auf die Leistungsfähigkeit bei körperlicher und geistiger Arbeit. J. Industr. Hyg. u. Toxicol. **24**, 83 (1942). — BECK, C.: Optische Messung der Verschmelzungsfrequenz zur Prüfung stoffwechselgebundener oder rein nervöser Funktionszustände. Klin. Wschr. **1950**, 316. — Flimmermethode und Thyreotoxikose. Klin. Wschr. **1949**, 106. — v. BRACKEN, H.: Untersuchungen zur Signifikanz der Methode der Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen. Votr. Kongr. dtsh. Ges. Psychol., Göttingen 1948; Experimental Investigations on the Problem of Psychic Energy. Votr. 3. intern. Psychol.-kongreß, Stockholm 1951; Komponenten der Ermüdung. Zbl. Arbeitswiss. **6**, 161 (1952). — v. BRACKEN, H., u. J. WEIDEMANN: Über die Wirkung der psychiatrischen Schockbehandlung auf die Flimmer-Verschmelzungs-Frequenzen. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **188**, 339 (1952). — Der Einfluß von Radix valerianae auf die FVF als Ausdruck ihrer psychischen Wirkung. Arzneimittelforsch. **3**, 292 (1953). — BROQUIST, H. P., u. Mitarb.: Federat. Proc. **9**, 156 (1950). — BROZEK, L., u. Mitarb.: Die Persönlichkeit junger Menschen bei beschränkter Zufuhr von Vitamin B-Komplex. Amer. Psychosomatic Med. **8**, 98 (1946). — Die Muskelleistung bei normalen jungen Menschen unter beschränkter Zufuhr von Vitamin B. J. Appl. Psychol. **30**, 359 (1946). — BUSCH, G.: Der Einfluß ermüdender geistiger Beanspruchung auf die FVF. Med. Diss. Rostock 1953. Arbeitsphysiol. **15**, 149 (1953). — Der Einfluß eines bewußten Sichkonzentrierens und Sichentspannens auf die FVF. Psychol. Beiträge **1**, 2, 312 (1953). — CÜPPERS, K.: Zur pharmakologischen Beeinflussung der Netzhautfunktion. Klin. Mbl. Augenheilk. **117**, 59 (1950). — ENZER, E.: Der Einfluß von zwischenzeitlichen Mahlzeiten auf die visuelle Leistungsfähigkeit und -ermüdung. J. Appl. Psychol. **1**, 270 (1948). — GUETZKOW, H.: Intelligenzfunktionen bei verminderter Zufuhr von Vitamin B. Amer. J. Psychol. **59**, 358 (1946). — HAUSMANN, K.: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 30, 700; Lancet **1949**, II, 962; **1951**, II, 329; Votr. Nordwest-dtsch.

Ges. inn. Med. 25. 2. 1950; Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **3**, 288, 316 (1950). — JEQUIER, E., u. Mitarb.: Brit. Med. J. 934 (1938). — LANDGREBE, B.: Der Flimmer-test in der psychiatrisch-neurologischen Klinik. Votr. dtsch. Ges. Psychiat., Stuttgart 26. 9. 1951. — LANDIS, M., u. Mitarb.: Something about Flicker Fusion. Sci. Monthly **73**, 378 (1951). — LUDWIG, L.: Der Stand der Perniciosaforschung nach einem Vierteljahrhundert Lebertherapie. Materia Medica **3**, 173 (1951). — MAURER, S., u. Mitarb.: Vitamin B Deficiency in Nursing Young Rats and Learning Ability, Science (Lancaster, Pa.) **90**, 456 (1929). — Vitamin B Deficiency and Learning Ability. J. Comp. a. Physiol. Psychol. **11**, 51 (1930). — The Effect of Partial Depletion of Vitamin B Complex upon Learning Ability in Rats. J. Nutrit. **4**, 507 (1931). — The Effect of Partial Depletion of Vitamin B (B_1) upon Performance in Rats. J. Comp. Physiol. a. Psychol. **20**, 309 (1935). — MILES, P. W.: Flickers Fusion Fields. Amer. J. Ophthalm. **33**, 769 (1950). — OSTWALD, K.: Vitamin B-Komplex, geistige Funktion und periphere Durchblutung. Med. Klin. **1950**, 1371. — RICKES, E. L., u. Mitarb.: Science (Lancaster, Pa.) **107**, 396 (1948); **108**, 134 u. 634 (1948). — ROSS, K., u. Mitarb.: Blood **3**, 68 (1948). — SCHÄFER, H.: Über das Tonusproblem. Ärztl. Forsch. **3**, 185 (1949). — SCHMIDTKE, H.: Flimmertest und psychische Ermüdung. Naturwiss. Diss. Braunschweig 1949. — Über die Messung der psychischen Ermüdung mit Hilfe des Flimmertestes. Psychol. Forsch. **23**, 409 (1951). — SIMONSON, E.: Die Flimmerfrequenz als ein Test zur Erfassung der Ermüdung des ZNS. J. Industr. Hyg. a. Toxicol. **23**, 83 (1941). — SMITH, E. L.: Nature (Lond.) **161**, 638 (1948); **162**, 144 (1948); Biochemic. J. **43**, 1 (1948); Proc. Roy. Soc. Med. **153**, 5 (1950).; Brit. Med. J. **1951**, 4699, 151. — SPIES, T. D.: Lancet **1948**, II, 239; J. Amer. Med. Assoc. **139**, 521 (1948); S. Afric. Med. J. **1946**, 269. — SPIES, T. D., u. R. E. STONE: Lancet **1947**, II, 174. — TAYLOR, R., u. Mitarb.: Der Einfluß wiederholten Fastens auf die Fähigkeit des Menschen, Fasten bei härterer Arbeit zu widerstehen. Amer. J. Physiol. **143**, 148 (1945). — UNGLEY, C. C.: Brit. Med. J. **4685**, 908 und 915 (1950). — WACHOLDER, K., u. H. ARNOLD: Vegetative Steuerung der Leistung unseres Lichtsinnesapparates. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 1503. — WAGLEY, PH. F., u. Mitarb.: New Engl. J. Med. **238**, 811 (1948). — WEST, R.: Science (Lancaster, Pa.) **107**, 398 (1948); Amer. Med. J. **6**, 643 (1949). — WILKINSON, J. F.: Lancet **1949**, 6547, 296; **1949**, 6548, 336; Brit. Med. J. **1929**, 12; Lancet **1949**, 6546, 249; **1947**, 6548, 468; Brit. Med. J. **1948**, 721 und 822.

Dipl.-Psych. Dr. med. JÜRGEN WEIDEMANN, (22b) Mainz,
Univ.-Kinderklinik, Langenbeckstr. 1.