

*Aus der Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung  
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel/Schweiz*

## **Der Cholesterinspiegel im Plasma gesunder Menschen und seine Beeinflussung durch hohe Dosen L(+)-Ascorbinsäure**

*Von A. B. H a n c k*

**Mit 1 Tabelle**

**(Eingegangen am 23. März 1973)**

Erhöhte Cholesterinplasmaspiegel stellen heute ein anerkanntes Arterioskleroserisiko dar (6, 35). In der ungeklärten Ätiologie der Arteriosklerose werden Störungen im Fett- sowie im Kohlenhydratstoffwechsel diskutiert (5, 38, 58, 64). Die erhöhten Cholesterinspiegel im Blut und die in den Lipoidablagerungen der Gefäße überwiegend vorhandenen Cholesterinester sind bei dieser Krankheit schon lange bekannt und wurden wiederholt bestätigt (23, 54, 69). Hypercholesterinämie, die zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen führt (66), hat wahrscheinlich wesentlich rascher eine Gefäßwandschädigung zur Folge als bisher angenommen wurde (4). Hingegen sind bislang anerkannte arteriosklerosebegünstigende Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und Hypertonus, nach neuesten Untersuchungen auf die Entstehung einer Koronarsklerose ohne Einfluß (65). Die Höhe des Cholesterinspiegels im Blut ist sowohl durch die exogene Cholesterinzufuhr und endogene Synthese, die miteinander gekoppelt zu sein scheinen (51), als auch durch die Höhe der Exkretions- und Abbauraten des Cholesterins bestimmt, die ihrerseits durch bestimmte Nahrungs faktoren beeinflußt werden. Als ein in diesem Sinne wirksamer Nahrungs faktor wird von verschiedenen Autoren die Ascorbinsäure angesehen, wobei die vorliegenden Literaturbefunde keine Einstimmigkeit zeigen. Die unterschiedlichen Ergebnisse an Versuchstieren dürften jedoch wesentlich auf ungleichen Ascorbinsäurebiosyntheseraten beruhen.

### **Literaturbefunde**

#### *Untersuchungen am Tier*

Ascorbinsäure verzögert die Entstehung einer Atheromatose und vermindert den Schweregrad einer Arteriosklerose beim Kaninchen (3, 9, 40, 44, 60, 62), jedoch finden Flexner et al. (21) keinen Einfluß der Ascorbinsäure auf den Cholesterinstoffwechsel des Kaninchens und Pool et al. (50) weder einen Einfluß auf den Cholesterinspiegel im Serum noch auf den Schweregrad der Arteriosklerose der Aorta dieser Tiere. Die normalisierende Wirkung der Ascorbinsäure auf die Biosynthese in der Nierenrinde, jedoch nicht in Nebennieren und Pankreas, wird in den Anfangsstadien der experimentellen Arteriosklerose des Kaninchens nicht gefunden (46). Beim Meerschweinchen wird durch eine alimentär verursachte Hypoascor-

binämie eine Hypercholesterinämie erzeugt. Da hier keine unphysiologische Fütterung mit Cholesterin wie bei den Kaninchenversuchen eine Rolle spielt, scheint dies ein besseres Modell im Bereich der tierexperimentellen Arterioskleroseforschung zu sein (29, 68). Die frühen arteriosklerotischen Veränderungen der hypoascorbäischen Meerschweinchen, die kein Cholesterin erhalten hatten, werden nach Ascorbinsäuregabe rasch zurückgebildet (67). Ascorbinsäuremangel bewirkt beim Meerschweinchen eine Abnahme des Cholesterins in der Leber und eine Erhöhung des Serumspiegels (71). Hier liegt ein Mangel im Sinne einer Hypovitaminose vor, jedoch kein Skorbut (28). 250 mg Ascorbinsäure pro kg Körpergewicht senken beim Meerschweinchen den Cholesteringehalt des Serums auf die Hälfte (22). Experimentell erzeugte Arteriosklerose wird bei Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen durch Langzeitbehandlung mit Ascorbinsäure verhindert (59). Ascorbinsäurezulage im Futter (1100 mg/kg) erniedrigt bei Schweinen den Cholesterinspiegel im Serum signifikant (32).

Ratten, Tiere, die über eine gute Ascorbinsäurebiosynthese verfügen, erhielten eine Diät zur Erzeugung einer Fettleber und zeigten eine 40%ige Erhöhung des Gesamcholesterinspiegels im Blut, die durch 50 mg Ascorbinsäure/kg i. m. normalisiert wurde (13); 20 mg Ascorbinsäure pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal führten zu einer passageren Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum innerhalb der ersten Stunde. Nach drei Stunden waren wieder normale Spiegel erreicht (9).

Im Tierversuch ließ sich jedoch nicht nur eine Wirkung der Ascorbinsäure auf den Cholesterinspiegel nachweisen, sondern auch eine Wirkung des Cholesterins auf den Ascorbinsäurespiegel (24). Als hauptsächlichster anatomischer Ort der Wechselwirkung Ascorbinsäure-Cholesterin werden die Nebennieren diskutiert (49). In den Frühstadien der experimentellen Arteriosklerose wird beim Kaninchen ein Abfall des Ascorbinsäuregehalts der Nebennieren von 237 mg % auf 163 mg % beobachtet (45). Cholesterinfütterung ändert beim Kaninchen den Ascorbinsäuregehalt der Aorta, jedoch nicht im Plasma und in der Leber (33). Nach 4 Monate langer Cholesterinfütterung zeigten Kaninchen gegenüber Kontrollen 23% bis 46 % niedrigere Ascorbinsäurekonzentrationen im Herzmuskel, in der grauen Substanz des Gehirns, in den Nieren und der Leber (18, 57).

#### *Untersuchungen am Menschen*

In der Regel ist beim Menschen mit steigendem Alter eine Zunahme des Cholesterinspiegels zu erwarten, so daß in diesem Zusammenhang schon von „organischen Schlacken“ gesprochen wird (11), während die Ascorbinsäurespiegel im Plasma mit steigendem Alter abnehmen (30). Steigende Cholesterinspiegel bei fallenden Ascorbinsäurespiegeln werden auch bei den jahreszeitlichen Schwankungen der Werte und bei den Unterschieden zwischen den beiden Geschlechtern gefunden (7, 14, 17, 36). Obwohl es naheliegt, in diesen biologischen Gesetzmäßigkeiten biochemische Zusammenhänge zu erwarten, sind die am Menschen erhobenen Befunde nicht eindeutig. So zeigen einige zwar keinen Einfluß der Ascorbinsäure auf den Cholesterinspiegel von normocholesterinämischen Personen (1, 8, 12, 31), jedoch einen Einfluß auf erhöhte Cholesterinspiegel (12, 20, 34, 55, 59); in anderen Mitteilungen wird eine Beziehung Ascorbin-

säure-Cholesterin nicht gefunden (19, 37). So wird nur bei einem von 11 Patienten der Cholesterinspiegel durch 2 g Ascorbinsäure pro Tag von 436 auf 323 mg % signifikant gesenkt (53). Die Kritik der positiven Befunde beim Menschen bezieht sich meistens auf evtl. gleichzeitige diätetische Maßnahmen, die eine Zuordnung einer Wirkung erschweren. 200 mg Ascorbinsäure i. v. führten bei Normalpersonen innerhalb einer Stunde zu einem Anstieg des Cholesterinspiegels im Blut, der nach 6 Stunden wieder normalisiert war (42). Bei Patienten mit Hypertonie und Arteriosklerose bewirkte Ascorbinsäure eine Senkung der Cholesterinämie (43). Gleichzeitig wurde von *Typina* eine höhere Cholesterinkonzentration im Duodenum und in den Faeces gefunden (44). 300 mg Ascorbinsäure senkte den Cholesterinplasmaspiegel von Versuchspersonen mit einem jahreszeitabhängigen Vitamin-C-Defizit, wobei der Abfall bei den sehr hohen Cholesterinwerten am stärksten war (27, 34). Anderson et al. (1) fanden jedoch bei Schizophrenen keinen Einfluß von 1 g Ascorbinsäure auf den Cholesterinspiegel im Serum bei Verabreichung einer speziellen Fettdiät. Beim alten Menschen wurden Senkungen des Cholesterinspiegels im Mittel um mehr als 20 % durch Orangensaft, entsprechend ca. 600 mg Ascorbinsäure, beschrieben, wobei ebenfalls die höheren Cholesterinspiegel stärker beeinflußt wurden als die tiefen, was jedoch anderen Bestandteilen des Orangensafts und nicht der Ascorbinsäure zugeschrieben wurde (47). 1 g Ascorbinsäure senkte den Cholesterinspiegel im Serum gesunder Erwachsener unter 25 Jahren, führte jedoch zu einer Erhöhung des Cholesterinspiegels älterer Probanden mit manifester Arteriosklerose, wobei der Untersucher die Möglichkeit einer Mobilisierung von Cholesterindepots atheromatöser Plaques diskutiert (61). Dieser Befund blieb nicht unwidersprochen, jedoch wird die angeführte Kritik dadurch geschwächt, daß hier die Cholesterinspiegel vor der Ascorbinsäuretherapie nicht gemessen wurden (2).

Bei epidemiologischen Untersuchungen der WHO über die geographische Verteilung der Arteriosklerosehäufigkeit werden die Trappisten-Mönche, in deren Diät eine relativ hohe tägliche Ascorbinsäurezufuhr (125 mg) auffällt (41), unter den praktisch nicht gefährdeten Gruppen genannt (39). Eine C-Hypovitaminose wurde am häufigsten bei Personen beobachtet, die an Arteriosklerose, Hypertonie und chronischer Gastritis litten (63). Die Ascorbinsäureausscheidung im Harn ist bei Frauen geringer als bei Männern. Die Ascorbinsäure-Plasmaspiegel sind bei Frauen höher als bei Männern (17).

#### Eigene Untersuchungen

Da bei den z. Z. noch ungeklärten Beziehungen zwischen Ascorbinsäurestatus und Arteriosklerose (56) den klinischen Beobachtungen immer noch eine große Bedeutung zukommt, haben wir das Verhalten des Cholesterinspiegels gesunder Probanden während der Einnahme von 4000 mg Ascorbinsäure pro Tag kontrolliert und die Ergebnisse mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen (70) auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

#### Methodik

Eine Probandengruppe von 10 gesunden Männern im Alter von 25 bis 45 Jahren nahm bei frei gewählter Diätform (weder Menge noch Art der Nahrung

waren vorgeschrieben) während einer einwöchigen Vorperiode keinerlei Vitaminpräparate ein. Am Ende dieser Vorperiode wurde nüchtern Blut aus der Armvene entnommen und Cholesterin nach Liebermann-Burchard (52) bestimmt. Die Bestimmung der Ascorbinsäure erfolgte nach einer modifizierten Methode von Deutsch und Weeks (10, 16). Anschließend erhielten die Probanden während drei Wochen täglich 4000 mg L(+) -Ascorbinsäure, die mit einem Geschmackskorrigens\*) in Wasser gelöst eingenommen wurde. Die Versuche wurden im Juni 1972 durchgeführt.

### Ergebnisse und Diskussionen

Die bei der Untersuchung der Nüchternblutspiegel gefundenen Werte für Cholesterin und Ascorbinsäure sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Der Mittelwert der Cholesterinplasmaspiegel am Ende der Vorperiode betrug  $\bar{x} = 213 \pm 10$  mg/100 ml (N = 10). Über der wünschenswerten Grenze

Tab. 1. Cholesterin- und Ascorbinsäurespiegel im Plasma von Nüchternblut

|                  | Probanden Nr. |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                  | 1             | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   |
| Cholesterin*     | 201           | 228  | 220  | 227  | 150  | 188  | 278  | 212  | 221  | 208  |
| Cholesterin**    | 194           | 169  | 222  | 219  | 136  | 176  | 229  | 197  | 218  | 188  |
| Cholesterin***   | 218           | 206  | —    | 230  | 112  | 174  | 255  | 224  | 250  | 174  |
| Ascorbinsäure*   | 0,95          | 1,04 | 0,75 | 0,74 | 1,12 | 0,89 | 1,22 | 1,37 | 0,86 | 1,40 |
| Ascorbinsäure**  | 1,25          | 1,03 | 1,29 | 1,46 | 2,06 | 1,56 | 1,71 | 2,13 | 1,35 | 1,75 |
| Ascorbinsäure*** | 1,33          | 1,43 | —    | 1,73 | 1,75 | 2,08 | 1,55 | 1,22 | 1,22 | 1,70 |

\* mg/100 ml am Ende der Vorperiode, in der keine Vitaminspezialitäten eingenommen worden waren.

\*\* mg/100 ml am Ende der dreiwöchigen Versuchsperiode, in der täglich 4000 mg L(+) -Ascorbinsäure eingenommen worden waren.

\*\*\* mg/100 ml am Ende einer zweiwöchigen Versuchsperiode, in der täglich 4000 mg L(+) -Ascorbinsäure eingenommen worden waren.

von 200 mg/100 ml lagen die Werte von 8 Probanden. Der Mittelwert der Ascorbinsäurespiegel im Plasma betrug  $\bar{x} = 1,03 \pm 0,07$  mg/100 ml (N = 10). Nach dreiwöchiger Einnahme von 4000 mg Ascorbinsäure pro Tag betrug der Mittelwert der Cholesterinspiegel im Plasma  $195 \pm 8$  mg/100 ml (N = 10). Die Anzahl der über 200 mg/100 ml liegenden Cholesterinspiegel war auf die Hälfte gesunken. Der Mittelwert der Ascorbinsäurespiegel im Plasma betrug nun  $\bar{x} = 1,55 \pm 0,10$  mg/100 ml (N = 10). Ein Vergleich der Cholesterinplasmaspiegel der Vorperiode mit den Werten während der Ascorbinsäureeinnahme ergibt bei Verwendung des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels im Plasma unter dem Einfluß der Ascorbinsäure ( $2\alpha \leq 0,01$ ). Die Ascorbinsäurespiegel waren signifikant gestiegen ( $2\alpha \leq 0,01$ ). Dieser Befund wird durch eine vorausgegangene Untersuchung an den gleichen Probanden im Dezember 1971 gestützt, bei welcher die Cholesterinspiegel im Plasma nach zweiwöchiger Einnahme von 4000 mg Ascorbinsäure pro Tag ebenfalls bestimmt worden waren ( $204 \pm 15$  mg/100 ml; N = 10). Damals

\*) Zucker mit Mandarinenaroma

waren jedoch die Cholesterinspiegel der Vorperiode (ohne Einnahme von Vitamin spezialitäten) nicht bestimmt worden. Vergleicht man die Werte der Cholesterinplasmaspiegel nach zweiwöchiger Einnahme mit denen nach dreiwöchiger Einnahme, so zeigt sich, daß die längere Ascorbinsäure-einnahme stärker cholesterinspiegelsenkend wirkte, jedoch im Ascorbinsäureplasmaspiegel kein Unterschied war (nach zweiwöchiger Einnahme von 4000 mg Ascorbinsäure  $\bar{x} = 1,55 \pm 0,10$  mg/100 ml;  $N = 10$ ). Im Gegensatz zu den erwähnten Befunden bei Einnahme von 1 g Ascorbinsäure (61) wird auch in der Altersgruppe der 25- bis 45jährigen ein signifikanter Einfluß der Ascorbinsäure auf den Cholesterinplasmaspiegel im Sinne einer Senkung gefunden. Bei dem Einfluß der Ascorbinsäure auf den Cholesterinplasmaspiegel sind verschiedene Wirkungen der Ascorbinsäure zu beachten, vor allem aber der Einfluß auf den Abbau des Cholesterins (58), insbesondere auf den Weg, der zu den Gallensäuren führt (15, 26) und auf die enterale Resorption des Cholesterins (25). Eine zuverlässige Wertung der Literaturbefunde wird durch unterschiedliche Ausgangsbedingungen (Raucher, Medikation usw.) und unkontrollierte Faktoren (Hormon-, Vitamin- und Ernährungsstatus usw.) praktisch unmöglich.

Verschiedene Untersuchungen zeigen jedoch immer wieder, daß es Menschen gibt, die ohne exzessive Einnahme fettreicher Nahrung einen hohen Cholesterinspiegel aufweisen, während dieser bei anderen mit sehr fettreicher Ernährung völlig normal erscheint (6).

Die unterschiedlichen Befunde bei den verschiedenen Versuchstierarten sind unter dem Gesichtspunkt der unterschiedlichen Biosynthesefähigkeiten dieser Tiere für Ascorbinsäure zu bewerten. Dabei ist zu berücksichtigen, daß sowohl bei den Tieren als auch bei den Menschen individuelle Bedarfsunterschiede bestehen, die durch die Konstitution bedingt sind. Beim Menschen werden Bedarfsunterschiede beschrieben, die einem Faktor 20 entsprechen (48).

Für die Bestimmung der Ascorbinsäure danken wir Herrn Dr. J. P. Vuilleumier, für die Bestimmungen des Cholesterins Herrn Dr. P. Sommer.

### Zusammenfassung

Eine statistisch signifikante Senkung des Cholesterinspiegels durch hohe Dosen Ascorbinsäure wird beim gesunden, normocholesterinämischen Menschen der mittleren Altersgruppe mit guter Ascorbinsäureversorgung gezeigt. Der Umfang der Cholesterinspiegelsenkung ist von der Vitamin-C-Dosis abhängig und um so deutlicher, je länger die Ascorbinsäure zugeführt wird. Zusammenhänge zwischen Ascorbinsäurestatus und Arteriosklerose werden besprochen und Möglichkeiten zur Erklärung unterschiedlicher Literaturbefunde erläutert.

### Summary

*Plasma cholesterol level in healthy subjects and the influence of high doses of ascorbic acid*

A statistically significant depression of the cholesterol level by means of high doses of ascorbic acid was shown in healthy, normocholesterolemic men in the middle age group, who were previously well supplied with dietary ascorbic acid. The extent of cholesterol level decrease depended on the vitamin C

dosage and became the clearer the longer ascorbic acid was administered. The correlation between the ascorbic acid status and arteriosclerosis is discussed as well as possible interpretations of the conflicting findings in the literature.

### Literatur

1. Anderson, J., F. Grande and A. Keys, Fed. Proc. 17, 468 (1958). - 2. Anderson, T. W., D. B. W. Reid and G. H. Beaton, Lancet 1972/II, 876. - 3. Anonym: Nutr. Rev. 25, 183 (1967). - 4. Atherosclerosis. Progress of a disease from a correspondent. Nature (London) 224, 749 (1969). - 5. Banerjee, S. and N. Ch. Ghosh, Indian J. Physiol. 4, 129 (1950). - 6. Börck, G., Bibl. Nutr. et Dieta (Basel) 6, 1 (1964). - 7. Bleiler, R. E., E. S. Yearick, S. S. Schnur, I. L. Singson and M. A. Ohlson, Amer. J. clin. Nutr. 12, 12 (1963). - 8. Bronte-Stewart, B., B. Roberts and V. M. Wells, Brit. J. Nutr. 17, 61 (1963). - 9. Brooker, W. M., F. DaCosta, W. Jones, C. Froix and E. Robinson, Amer. J. Physiol. 189, 75 (1957). - 10. Brubacher, G. B. und J. P. Vuilleumier, in: Curtius und Roth: Klinische Biochemie - Prinzipien und Verfahren (Berlin), im Druck. - 11. Bürger, M., Altern und Krankheit (Leipzig 1957). - 12. Bukowskaja, A. W., Sovetsk. Med. 21, 77 (1957). - 13. Cajola, G., Boll. Soc. ital. Biol. sper. 44, 1848 (1968). - 14. Czok, G., Gegenwärtige Höhe der Ascorbinsäure-Zufuhr. Wiss. Veröff. Dtsch. Gesell. Ernährung 14, 99 (Darmstadt 1965). - 15. Danielsson, H., K. Einarsson and G. Johansson, Europ. J. Biochem. 2, 44 (1967). - 16. Deutsch, M. J. and C. E. Weeks, J. Ass. offic. analyt. Chemists 48, 1248 (1965). - 17. Dodds, M. L., J. Amer. diet. Ass. 54, 32 (1969). - 18. Dolina, L. A. and S. Kh. Kubli, Vop. Kurort. Fizioter. 35, 31 (1970). - 19. Elwood, P. C., R. E. Hughes and R. J. Hurley, Lancet 1970/II, 1197. - 20. Fedorova, E. P., Sovetsk. Med. 25, 56 (1960). - 21. Flexner, J., M. Brouger and J. S. Wright, Arch. Path. 31, 82 (1941). - 22. Gamba, R., Zbl. Kinderheilkunde 80, 112 (1961). - 23. Gilbert, J. D., C. J. W. Brooks and W. A. Harland, Biochim. biophys. Acta (Amst.) 270 (L 20), 149 (1972). - 24. Ginter, E., Acta med. Acad. Sci. hung. 27, 23 (1970). - 25. Ginter, E., J. Cerven and L. Mikus, Physiol. bohemoslov. 18, 459 (1969). - 26. Ginter, E., J. Cerven, R. Nemec and L. Mikus, Amer. J. clin. Nutr. 24, 1238 (1971). - 27. Ginter, E., T. Kajaba and O. Nizner, Nutr. Metab. 12, 76 (1970). - 28. Ginter, E. and R. Nemec, J. Atheroscler. Res. 10, 273 (1969). - 29. Ginter, E., R. Ondreicka, P. Bobek and V. Simko, J. Nutr. 99, 261 (1969). - 30. Hanck, A. B., E. Birke, G. B. Brubacher, H. Henze, H. Müller-Mulot, W. Ohlig, W. Schulze-Falck, K. H. Sehm und J. P. Vuilleumier, Diagnostik (Berl.) 4, 263 (1971). - 31. Hruba, F. und J. Masek, Nahrung 6, 507 (1962). - 32. Hutagalung, R. I., Diss. Abstr. Int. B (Univ. Ann Arbor, Mich.) 30 (9), 3934 (1970). - 33. Iwahshi, H., Nagoya J. med. Sci. 32, 327 (1970). - 34. Kajaba, I. and E. Ginter, Farmakoter. Zpr. 17, 389 (1971). - 35. Kannel, W. B., T. R. Dawber, G. D. Friedman, W. E. Glesson and P. M. McNamara, Ann. intern. Med. 61, 888 (1964). - 36. Kingsbury, K. J., Nature (London) 224, 146 (1969). - 37. Krivoruchenko, I. V., Ter. Arkh. 35, 48 (1963). - 38. Kuo, P. T., Metabolism 18, 631 (1969). - 39. Lowenstein, F. W., Bibl. Nutr. et Dieta 6, 40 (Basel 1964). - 40. Loibman, W. I., Ukrain. Biokhim. Zhur. 24, 19 (1952). - 41. McCullagh, E. P. and L. A. Lewis, New Engl. J. Med. 263, 569 (1960). - 42. Morelli, A. and L. D'Ambrosio, Boll. Soc. ital. Biol. sper. 13, 716 (1938). - 43. Myasnikov, A. L., Klin. Med. (Mosk.) 28, 3 (1950). - 44. Myasnikov, A. L., Circulation 17, 99 (1958). - 45. Novitskii, A. A., Kardiologiya 8, 33 (1968). - 46. Novitskii, A. A., Pat. Fiziol. éksp. Ter. 13, 52 (1969). - 47. Ostwald, E., Ärztl. Praxis 46 (II), 1673 (1959). - 48. Pauling, L., Vitamin C and the common cold, p. 76 (San Francisco 1970). - 49. Pohujani, S. M., S. M. Chittal, V. S. Raut and W. K. Sheth, Indian J. med. Res. 57, 1091 (1969). - 50. Pool, W. R., H. L. Newmark, C. Dalton, R. F. Banziger and A. N. Howard, Atherosclerosis 14, 131 (1971). - 51. Quintao, E., S. M. Grundy and E. H. Ahrens jr., J. Lipid Res. 12, 233 (1971). - 52. Richterich, R. und K. Lauber, Klin. Wschr. 40, 1252 (1962). - 53. Samuel, P. and

O. B. Salchi, Circulation **29**, 24 (1964). – 54. Schönheimer, R., Z. physiol. Chem. **177**, 143 (1928). – 55. Sedov, K. R., Ter. Arkh. **28**, 58 (1956). – 56. Shaffer, R. J., Amer. J. Clin. Nutr., **23**, 27 (1970). – 57. Shalimov, V. A., Vop. Kurort. Fizioter. **35**, 28 (1970). – 58. Shimizu, K., Biochim. biophys. Acta (Amst.) **210**, 333 (1970). – 59. Sokoloff, B., M. Hori, C. C. Saelhof, B. McConnell and T. Imai, J. Nutr. **91**, 107 (1967). – 60. Sokoloff, B., M. Hori, C. C. Saelhof, T. Wrzolek and T. Imai, J. Amer. Geriat. Soc. **14**, 1239 (1966). – 61. Spittle, C. R., Lancet **1971/II**, 1280. – 62. Takagi, Y., Nagoya. J. med. Sci. **32**, 281 (1970). – 63. Tasev, T., N. Obretenova und Z. Mladenova, Nahrung **9**, 61 (1965). – 64. Valec, J., V. Brodan, E. Kuhn, J. Pechar and H. Varrinkova, Rev. Czech. Med. **16**, 16 (1970). – 65. Wegener, K., G. Bersch, W. Bersch, Cl. Köhler und W. W. Höpker, Virchows Arch. path. Anat. Pathologie **356**, 76 (1972). – 66. Weinhouse, S. and E. F. Hirsch, Arch. Path. **29**, 31 (1940). – 67. Willis, G. C., Canad. med. Ass. J. **77**, 106 (1957). – 68. Willis, G. C. and S. Fishman, Canad. med. Ass. J. **72**, 500 (1955). – 69. Windaus, A., Z. physiol. Chem. **67**, 174 (1910). – 70. Wissenschaftliche Tabellen. Dokumenta Geigy, 7. Aufl., p. 128 (Basel 1968). – 71. Zloch, Z., Int. Z. Vitaminforsch. **39**, 269 (1969).

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. et rer. nat. A. B. Hanck, Abt. f. Vitamin- u. Ernährungsforschung der  
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel/Schweiz