

Angiologica 8: 31–42 (1971)

Zur therapeutischen Beeinflussung des akuten experimentellen lymphostatischen Ödems mit Vitaminen, vitaminartigen Naturstoffen sowie mittels Massage¹

ETHEL BÖRCSÖK, KATHARINA FÖLDI, G. WITTLINGER und M. FÖLDI

Lymphologisches Forschungslaboratorium der Firma Schaper & Brümmer (Leiter: Prof. Dr. M. FÖLDI), Salzgitter-Ringelheim, und aus dem Alpenbad Walchsee (Leiter: G. WITTLINGER)

Treatment of Acute Experimental Lymphostatic Edema with Vitamins, with Vitamin-like Natural Substances and with Massage

Abstract. (1) A plethysmographic method has been devised which measures oedema of the muzzle and neck with high accuracy. (2) Acute lymphostatic oedema of the muzzle and neck was induced by ligation of the cervical lymph glands. (3) By the treatment with various vitamins and vitamin-like substances on the one hand and by massage on the other a statistically significant protection can be achieved against acute lymphostatic oedema.

Key Words

Lymphostatic oedema, treatment
Cumarin
Pantothenic acid
Pyridoxin
Massage

Eine exakte Analyse der Wirksamkeit irgend eines therapeutischen Verfahrens beim lymphostatischen Ödem des Menschen stösst auf grosse Schwierigkeiten, da die Homogenität des Krankengutes kaum zu gewährleisten ist. Durch eine zervikale Lymphblockade gelingt es im Tierversuch, ein akutes lymphostatisches Ödem herbeizuführen [1, 2]. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit drei Fragen: 1. Die Ausarbeitung einer Methode zur Messung des Volumens des lymphostatischen Ödems; 2. die therapeutische Wirkung von Vitaminen und vitaminartigen Naturstoffen auf das lymphostatische Ödem; 3. die Wirkung einer Massagebehandlung auf das lymphostatische Ödem.

¹ Die Arbeit ist teilweise in der II. Medizinischen Universitätsklinik Szeged (Ungarn) (chem. Vorstand: Prof. Dr. M. FÖLDI) unter der Mitarbeit von Ö. T. ZOLTÁN, I. GYÖRI und L. PERÉNYI durchgeführt worden. Die statistisch-mathematische Analyse ist teilweise von I. GYÖRI, teilweise von V. RAHLFS (Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München) und teilweise von E. BÖRCSÖK durchgeführt worden.

I. Eine neue Methode zur Messung des Volumens des lymphostatischen Ödems

Material und Methoden

Männliche *Sprague-Dawley*-Ratten (200 ± 20 g Körpergewicht) wurden mit Hexobarbital (40 mg/kg) betäubt. Anschliessend wurden die Tiere an einer Plexiglasplatte festgebunden, welche ihr absolutes Fixieren und dadurch eine plethysmographische Messung des Volumens des Kopfes und des Halses bis zum Schultergürtel ermöglichte (Abb. 1, 2). Die Tiere wurden jeweils 4mal unter Wasser (Zimmertemperatur) getaucht; lediglich die 3 letzten Untertauchungen wurden zur Plethysmographie herangezogen. Es wurde jeweils mit den Mittelwerten der 3 Messungen gerechnet.

Zur *Kontrolle des Messverfahrens* wurde bei 50 normalen Ratten jeweils 3 ml Flüssigkeit in das subkutane Bindegewebe der Schnauze und des Halses gespritzt und die Plethysmographie sofort wiederholt.

Die Zuverlässigkeit des Messverfahrens wurde *varianzanalytisch* geprüft.

II. Die Wirkung von Vitaminen und vitaminartigen Naturstoffen auf das lymphostatische Ödem

1. Grundversuche

Material und Methoden

Ein lymphostatisches Ödem wurde bei männlichen Wistar-Ratten (200 ± 40 g Körpergewicht) folgendermassen herbeigeführt: Unmittelbar nach der Plethysmographie wurden aus einem in der Mittellinie des Halses geführten Schnitt die auffindbaren zervikalen Lymphknoten freipräpariert und unterbunden. Anschliessend wurde in die Wunde Penicillin-Pulver gestreut; zuletzt wurde die Wunde vernäht.

10 Tiere (Kontrollgruppe) erhielten unmittelbar nach der Operation 10 ml/kg einer 0,9%igen Kochsalzlösung i.p.; diese Behandlung wurde am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tage wiederholt. Am vierten postoperativen Tage wurde die plethysmographische Messung wiederholt.

Die Differenz zwischen den postoperativen und den präoperativen Durchschnittswerten wurde als numerischer Massstab des entstandenen lymphostatischen Ödems betrachtet. In dieser Versuchsserie wurden die Veränderungen in Prozenten der Ausgangswerte angegeben. 160 Ratten wurden in Gruppen von je 10 Tieren aufgeteilt. Die einzelnen Gruppen wurden wie folgt behandelt:

Gruppe	Täglich	mg/kg
1	Vitamin C ¹	100
2	Vitamin B ₁ ²	50
3	Vitamin B ₆ ³	25
4	Vitamin B ₆	50
5	Panathothensäure ⁴	250
6	Panathothensäure	950

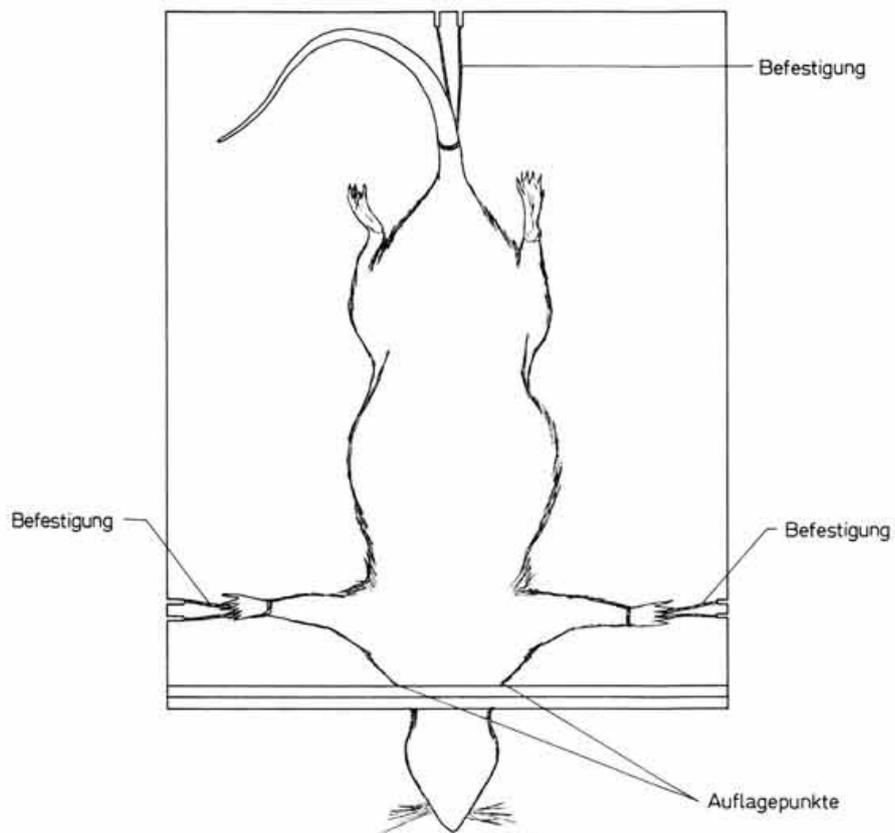


Abb. 1. Die Befestigung der Ratte zur Plethysmographie des Kopfes und Halses.

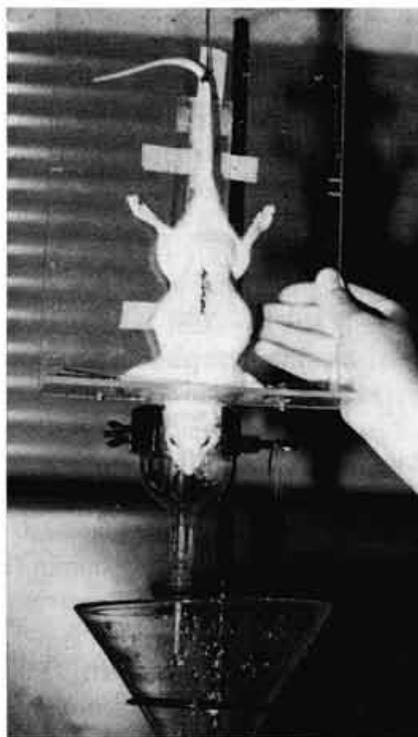


Abb. 2. Die plethysmographische Messung.

Gruppe	Täglich	mg/kg
7	Vitamin B ₆ und zusätzlich Panthothensäure	50 250
8	Nikotinsäureamid ⁵	50
9	Vitamin B ₁₂ ⁶	300 γ /kg
10	Laktoflavin ⁴	500
11	Vitamin K ⁴	10
12	Cumarin aus <i>Melilotus officinalis</i> (Wirkstoff des Esberiven ⁷)	12,5
13	Cumarin aus <i>Melilotus officinalis</i> (Wirkstoff des Esberiven)	25
14	Cumarin aus <i>Melilotus officinalis</i> (Wirkstoff des Esberiven)	50
15	Cumarin aus <i>Melilotus officinalis</i> (Wirkstoff des Esberiven)	100
16	Rutin	200

¹ Pytopharma, Albershausen ü. Göppingen.

² Dr. E. Fresenius KG, Bad Homburg v.d.H.

³ E. Merck AG, Darmstadt.

⁴ Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden.

⁵ Dr. A. Wander GmbH, Frankfurt/Main.

⁶ Ankermann & Co., Friesoythe.

⁷ Schaper & Brümmer KG, Salzgitter-Ringelheim.

Das Material ist einer Varianzanalyse unterworfen worden.

Bei 3 Kontrolltieren sowie 3 Tieren der Gruppe 7 und 3 Tieren der Gruppe 13 wurde das lymphostatische Ödem histologisch kontrolliert².

2. Die Wirkung von Vitamin B₆ und von Cumarin auf die Wasserausscheidung beim akuten lymphostatischen Ödem

Material und Methoden

Bei 18 männlichen Wistar-Ratten (200 ± 40 g) wurde eine zervikale Lymphblockade durchgeführt. Anschliessend wurden die Tiere in 3 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Die Tiere erhielten täglich 1,4 ml/kg NaCl i.p.

Gruppe 2: Die Tiere erhielten täglich 50 mg/kg Vitamin B₆ i.p.

Gruppe 3: Die Tiere erhielten täglich 25 mg/kg Cumarin i.p.

² Die Befunde der Gruppe 7 sind von CASLEY-SMITH, FÖLDI und ZOLTÁN [3] bereits veröffentlicht worden; für die histologische Untersuchung der Gruppe 13 möchten wir Herrn CASLEY-SMITH, Adelaide, Südastralien, Zoologische Abteilung der Universität, unseren besonderen Dank aussprechen.

Die Tiere wurden in Stoffwechsellkäfigen gehalten. Bei sämtlichen Tieren wurde die Harnausscheidung sowie die aufgenommene Wassermenge gemessen. Die Daten sind nach dem T-Test von STUDENT statistisch analysiert worden.

3. Die Wirkung von Vitamin B₆ und Cumarin auf das lymphostatische Ödem bei nephrektomisierten Ratten

Material und Methoden

Bei 30 männlichen Wistar-Ratten (200 ± 40 g) wurde in Hexobarbital-Narkose zuerst eine Plethysmographie der Weichteile des Kopfes und des Halses, anschliessend eine bilaterale Nephrektomie und anschliesslich eine zervikale Lymphblockade durchgeführt. Die Tiere wurden in 3 Gruppen aufgeteilt:

I. Kontrollgruppe. Die Tiere wurden im Laufe von 24 h 3mal mit je 2,5 ml/kg NaCl i.p. behandelt. 24 h nach der Operation wurde die Plethysmographie wiederholt.

II. Kontrollgruppe. Bei dieser Gruppe wurde wie bei der Gruppe I vorgegangen mit dem Unterschied, dass die Tiere im Laufe von 24 h 3mal mit je 50 mg/kg Vitamin B₆ behandelt wurden.

III. Kontrollgruppe. Bei dieser Gruppe wurde wie bei der Gruppe I vorgegangen mit dem Unterschied, dass die Tiere im Laufe von 24 h 3mal mit 25 mg/kg Cumarin behandelt wurden.

III. Die Wirkung einer Massagebehandlung auf das lymphostatische Ödem

Material und Methoden

Diese Untersuchungen wurden an 10 Ratten durchgeführt. Es wurde genau so vorgegangen wie bei den Versuchsgruppen II/1–16 mit dem Unterschied, dass die Tiere anstelle einer Injektionsbehandlung täglich einer Massagebehandlung nach VODDER [4] unterworfen wurden: Die Tiere wurden in Hexobarbital-Narkose 5 min hindurch auf dem Rücken liegend festgebunden und die ventralen Partien behandelt: von der Schnauze aufwärts beginnend wurde kaudalwärts mit leichten zirkulären Bewegungen der Fingerspitzen massiert. Anschliessend wurde dieselbe Prozedur 5 min hindurch in Bauchlage wiederholt. Bei 3 Versuchstieren wurden die Weichteile des Halses histologisch untersucht.

Befunde

I. Die Zuverlässigkeit der plethysmographischen Messmethode

Tabelle I zeigt das Ergebnis der Varianzanalysetabelle (randomisierter Blockversuch).

Tabelle I

Ursache	Quadratsumme	Freiheitsgrad	Mittlere Quadratsumme
Zwischen Blöcken	60192,00	49	1228,41
Innerhalb Blöcken	22403,00	50	4480,60
Zwischen Gruppen	22141,44	1	22141,44
Rest	261,56	59	5,34
Gesamt	82595,00	99	

Wir erhielten für

$$r_1 = 0,991 \text{ und für}$$

$$r_6 = 0,996$$

Der Anteil der «wahren», d. h. fehlerfreien Varianz an der gesamten Varianz (abzüglich des konstanten Terms von 3 ml) liegt also bei über 99%. Damit ist die plethysmographische Messung unter den angegebenen Bedingungen als ausserordentlich zuverlässig anzusehen.

II. Die therapeutische Wirkung von Vitaminen und vitaminartigen Naturstoffen auf das lymphostatische Ödem

1. Grundversuche

Bei der mit Kochsalzlösung behandelten *Kontrollgruppe* betrug die Volumenzunahme der Weichteile des Kopfes sowie des Halses $20,08 \pm 2,21\%$ ($P < 0,1\%$).

Das Ausmass des lymphostatischen Ödems war bei sämtlichen mit den Vitaminen bzw. mit Cumarin und mit Rutin behandelten Gruppen kleiner als 20%. Bei einer Reihe von Versuchsgruppen war ein statistisch signifikanter therapeutischer Effekt zu verzeichnen (Abb. 3).

Histologisch konnte ein bedeutender therapeutischer Effekt bei der mit Cumarin behandelten Gruppe 13 gegenüber der Kontrollgruppe Nr. 0 beobachtet werden: Die Weichteile zeigten bedeutend weniger rückgestaute Eiweisskörper, das Ausmass des Ödems war weniger ausgeprägt.

2. Die Wirkung von Vitamin B₆ und Cumarin auf die Wasserausscheidung beim akuten lymphostatischen Ödem

Mit der mit NaCl-Lösung behandelten Gruppe verglichen trat keine statistisch signifikante Veränderung ein.

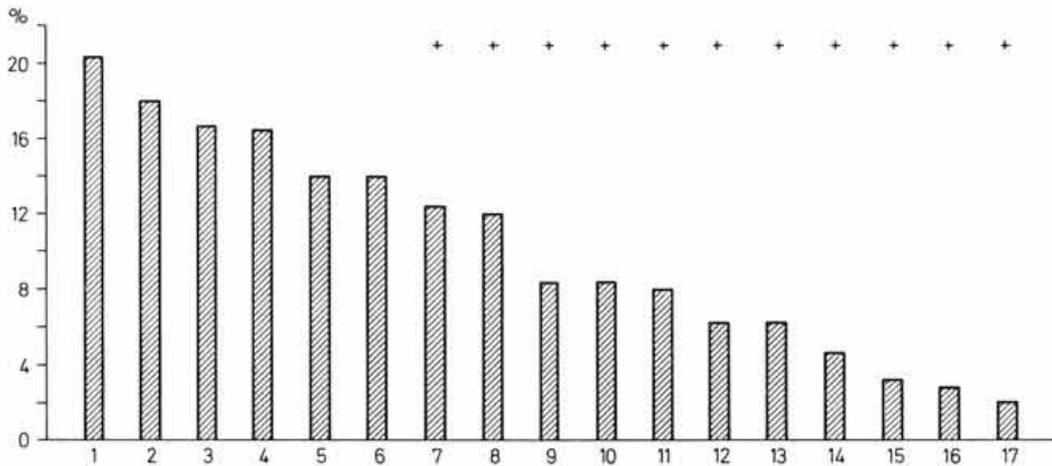


Abb. 3. Die Wirkung von Vitaminen und vitaminartigen Naturstoffen auf das akute lymphostatische Ödem bei der Ratte. Die Werte sind in Prozenten des Normalwertes der jeweiligen Gruppe angegeben: + statistisch signifikant. (1) 0,9% NaCl (1 ml/kg). (2) Vitamin K (10 mg/kg). (3) Nikotinsäureamid (50 mg/kg). (4) Pantothensäure (250 mg/kg). (5) Vitamin B₁₂ (300 γ/kg). (6) Cumarin (12,5 mg/kg). (7) Laktoflavin (500 mg/kg). (8) Vitamin B₆ (25 mg/kg). (9) Vitamin C (100 mg/kg). (10) Cumarin (50 mg/kg). (11) Vitamin B₁ (50 mg/kg). (12) Cumarin (100 mg/kg). (13) Vitamin B₆ (50 mg/kg) + Pantothensäure (250 mg/kg). (14) Cumarin (25 mg/kg). (15) Vitamin B₆ (50 mg/kg). (16) Rutin (200 mg/kg). (17) Pantothensäure (950 mg/kg).

3. Die Wirkung von Vitamin B₆ und Cumarin auf das lymphostatische Ödem bei nephrektomisierten Ratten

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, übte sowohl Vitamin B₆ als auch Cumarin trotz der Nephrektomie eine signifikante Wirkung aus. Die Wirkung von 25 mg/kg Cumarin war signifikant stärker als diejenige von 50 mg/kg Vitamin B₆.

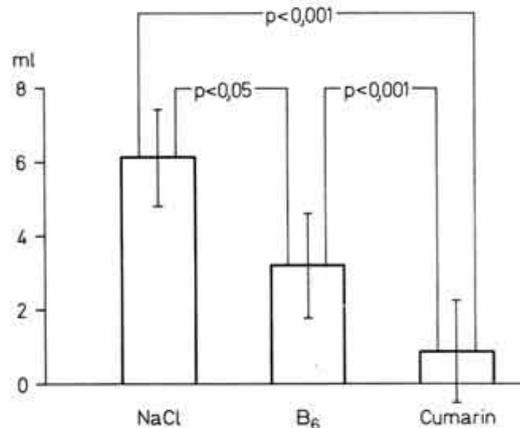


Abb. 4. Die Wirkung von Vitamin B₆ und Cumarin auf das akute lymphostatische Ödem bei der nephrektomisierten Ratte. Die Werte sind in absoluten Zahlen angegeben.

III. Die Wirkung einer Massagebehandlung auf das lymphostatische Ödem

Das Volumen der Weichteile des Kopfes und des Halses stieg lediglich um 9%, also auf 109% des Ausgangswertes. Der therapeutische Effekt ist statistisch signifikant ($P < 0,1\%$).

Die histologische Untersuchung ergab, dass das lymphostatische Ödem bei der massierten Gruppe bedeutend milder war als bei der unbehandelten Kontrollgruppe.

Besprechung

Infolge eines chirurgisch herbeigeführten Verschlusses der zervikalen Lymphbahnen entsteht ein akutes lymphostatisches Ödem, welches mit verschiedenen Vitaminen, vitaminähnlichen Naturstoffen einerseits sowie mit einer Massagebehandlung andererseits erfolgreich behandelt werden konnte.

Der Gedanke, die Wirkung von Vitaminen auf das lymphostatische Ödem systematisch zu untersuchen, stammte aus einer quantitativ nicht erfassten, in diesem Zusammenhang zufälligen Beobachtung der lymphödemhemmenden Wirkung einer kombinierten Pyridoxin-Pantothensäure-Behandlung, welche anlässlich therapeutischer Versuche der lymphostatischen Enzephalopathie mit diesen beiden Vitaminen gemacht wurde [2].

Sämtliche Behandlungsformen ergaben eine niedrigere Volumenzunahme, d. h. einen Schutzeffekt gegen das akute lymphostatische Ödem, als bei der unbehandelten Kontrollgruppe zu beobachten war. Da meist keine Dosis-Wirkungskurven aufgenommen wurden, ist es durchaus möglich, dass diejenigen Vitamine, deren Wirkung sich als statistisch nicht signifikant ergab, in einer höheren Dosierung eine signifikante Wirkung haben könnten, wie dies ja im Zusammenhang mit der Pantothensäure sowie beim Cumarin der Fall war.

Wir wollen auf die Streitfrage, ob es sich bei den Bioflavonoiden im weitesten Sinne um Vitamine handelt oder nicht, nicht eingehen und sprechen deshalb im Zusammenhang mit dem Rutin und auch dem Benzo-alpha-pyron Cumarin über vitaminartige Naturstoffe; beide Substanzen, welche im Esberiven miteinander kombiniert verwendet werden, zeigten einen hochgradigen protektiven Effekt.

Diese Untersuchungen stehen mit den histologischen Untersuchungen von CASLEY-SMITH, FÖLDI und ZOLTÁN [3] in vollem Einklang; die Autoren

zeigten elektronenoptisch, dass das lymphostatische Ödem nach einer zervikalen Lymphblockade mittels einer kombinierten Pyridoxin-Pantothensäure-Behandlung stark vermindert werden kann.

Um den Wirkungsmechanismus der Vitamine bzw. vitaminartigen Naturstoffe besprechen zu können, sei aufgrund der Computer-Analyse von WIEDERHIELM [5] auf die pathophysiologischen Veränderungen beim lymphostatischen Ödem hingewiesen.

Es kommt beim lymphostatischen Ödem zu einer drastischen Erhöhung des Volumens des Interstitiums und zum Steigen des interstitiellen Drucks. Der kolloidosmotische Druck der interstitiellen Flüssigkeit steigt. Filtration und Resorption bleiben praktisch unverändert, da die gleichzeitige Erhöhung des interstitiellen Drucks sowie des interstitiellen Kolloiddrucks sich gegenseitig aufheben. Das Plasmadurchsickern durch die grossen Poren der venösen Kapillarschenkel nähert sich infolge der Erhöhung des interstitiellen Drucks dem Wert 0. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Vitamintherapie des lymphostatischen Ödems kommen nun die folgenden Möglichkeiten in Betracht:

a) Die Ausbildung von lymphatiko-lymphatischen oder (und) lymphatiko-venösen Anastomosen könnte gefördert werden. Dadurch würde die Wirkung der zervikalen Lymphblockade teilweise aufgehoben. Diese Möglichkeit wurde jedoch durch farbstoff-lymphoskopische Untersuchungen ausgeschlossen.

b) Die Permeabilität der Blutkapillaren Eiweisskörpern gegenüber könnte herabgesetzt werden.

Das akute lymphostatische Ödem entsteht dadurch, dass nach Verschluss der Lymphbahnen Eiweisskörper weiterhin aus den Blutkapillaren austreten und sich im Interstitium ansammeln. In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass das Ausmass des Plasmadurchsickerns durch die grossen Poren der Blutkapillaren durch den hydrostatischen Druckgradienten zwischen venösen Kapillarschenkeln und Gewebsdruck bestimmt wird. Ein steigender Interstitialdruck führt zum Sinken der Permeabilität Eiweisskörpern gegenüber. Bei einem durch die Vitaminbehandlung niedrigeren Ausmass des lymphostatischen Ödems, d. h. bei einem niedrigeren interstitiellen Druck, muss also das Plasmadurchsickern grösser sein als beim unbehandelten Lymphödem! Es erscheint sehr unwahrscheinlich, dass die Vitamine die Blutkapillarpermeabilität auf ein subnormales Niveau herabsetzen würden. Zwar hat MIAN [6] bewiesen, dass der Gehalt der Blutge-

fässwände an verschiedenen Enzymen innerhalb lymphostatischer Gebiete stark herabgesetzt ist, dennoch ist die Permeabilität der Blutkapillaren nach den Untersuchungen von TAYLOR [7] beim Lymphödem normal.

c) Man könnte daran denken, dass die in hoher Dosis verabreichten Vitamine bzw. vitaminartigen Naturstoffe ihre Wirkung einfach über eine osmotische Diurese ausüben. Es zeigte sich aber, dass sich die behandelten Tiere von denjenigen der unbehandelten statistisch signifikant nicht unterscheiden.

Der zweite Beweis dafür, dass es sich keinesfalls um eine einfache Diuresewirkung handeln kann, geht aus derjenigen Versuchsreihe hervor, in welcher die zervikale Lymphblockade mit bilateraler Nephrektomie kombiniert wurde; trotz der Nephrektomie kam es zu einer statistisch hochsignifikanten Heilung des Lymphödems durch Vitamin B₆ bzw. Cumarin.

d) Es gibt – *per exclusionem* – lediglich einen einzigen Weg, auf welchem die Abnahme des interstitiellen Volumens trotz bestehender Lymphblockade zustande kommen kann: es muss angenommen werden, dass die eiweisskörperabbauende Funktion der Histiozyten durch die Vitaminbehandlung gefördert wird. Dass Zellen Plasmaproteine aufnehmen, ist wohlbekannt. Nach WHIPPLE [8] werden die aus dem mit der Nahrung aufgenommenen Eiweiss stammenden Aminosäuren in der Leber zu Plasmaproteinen aufgebaut und im Laufe derer extravaskulären Zirkulation den Zellen angeboten; es ist ihm gelungen, Hunde mit intravenös verabreichten Plasmaproteinen als einzige Nahrung wohl auf zu erhalten. Die «albuminöse Degeneration» von VIRCHOW ist ja auch nichts anderes als vergrößerte Zellen, welche in ihrem Inneren Granula zeigen, die die Eiweissreaktion geben. Dieser zellulären Eiweissaufnahme misst auch EPPINGER [9] eine wichtige Rolle zu. JANCÓS [10] erbrachte den Beweis, dass auch Histiozyten des subkutanen Bindegewebes Plasmaproteine aufnehmen, speichern und abbauen: «Diesem Eiweissabbau in den Bindegewebshistiozyten kommt vermutlich auch in der physiko-chemischen Regulation des Stoffaustausches zwischen Blut und extravaskulärem Gewebe eine besondere Rolle zu. Die eiweisspeichernden Histiozyten können wahrscheinlich einen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit ausüben. Man hat bisher nicht in Betracht gezogen, dass die aus den Gefässen unter normalen und pathologischen Verhältnissen herausströmenden Eiweissmoleküle von den Gewebshistiozyten ausgiebig inkorporiert und kolloidosmotisch unwirksam gemacht werden.»

Die Auffassung, wonach die Wirkung der Behandlung des akuten lymphostatischen Ödems mit einer Aktivierung des RES erklärt werden kann, erhält durch die Arbeit von KOVÁCH, FÖLDI, SZLAMKA, ECKER und HÁMORI [11] eine Stütze. Die Autoren zeigten, dass das Melilotus-Präparat Esberiven die Aktivität des RES ausdrückende Clearance statistisch signifikant erhöht und zeigten fernerhin, dass für diese Wirkung der Cumarin-Bestandteil des Präparates verantwortlich ist.

Beim Wirkungsmechanismus der Massage beim lymphostatischen Ödem kommen ausser denjenigen im Zusammenhang mit der Vitaminwirkung besprochenen noch die folgenden Möglichkeiten in Betracht:

- a) Die Ödemflüssigkeit könnte bis zu den Geweben des Brustkorbes bzw. den vorderen Extremitäten hervorgepresst werden, wo sie über die dortigen Lymphgefässe resorbiert werden könnte;
- b) Die Möglichkeit besteht, dass – nuchal – oberflächliche Hautlymphgefässe von der Lymphblockade verschont geblieben sind und die Ödemflüssigkeit über diese abtransportiert worden ist;
- c) Eiweisskörper könnten in die venösen Kapillarschenkel hineingepresst werden.

Die *Voddersche* Massagemethode ist besonders schonend; diese scheint uns beim therapeutischen Effekt von Bedeutung zu sein. Ein Vergleich mit anderen Massageverfahren müsste jedoch derjenige Weg sein, welcher zum exakten Vergleich mit anderen Massagemethoden führen könnte.

Abschliessend sei bemerkt, dass aufgrund der mitgeteilten Befunde bezüglich der Vitaminwirkung *metabolische Faktoren bei der Ödemgenese in Zukunft stärker in Betracht gezogen werden sollten.*

Zusammenfassung

Eine Reihe von Vitaminen und vitaminartigen Naturstoffen sowie eine Massagebehandlung üben beim akuten experimentellen lymphostatischen Ödem eine therapeutische Wirkung aus.

Die Möglichkeiten der Angriffspunkte wurden besprochen und die Beeinflussung der eiweisspeichernden bzw. eiweisskörperabbauenden Zellularkfunktion als der wahrscheinlichste Angriffspunkt in den Vordergrund gestellt.

Literatur

1. FÖLDI, M.; CSANDA, E.; OBÁL, F.; MADARÁSZ, I. und ZOLTÁN, O. T.: Über Wirkungen der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem im Tierversuch. *Z. exp. Med.* 137: 483–510 (1963).
2. FÖLDI, M.; CSANDA, E.; CSILLIK, B.; JÁKI, A.; MADARÁSZ, I.; OBÁL, F. und ZOLTÁN, Ö. T.: Verhütung der Symptome des «cerebralen Lymphödems» mit einer Pantothen-säure-Pyridoxinbehandlung. *Angiologica* 2: 133–148 (1965).
3. CASLEY-SMITH, J. R.; FÖLDI, M. and ZOLTÁN, Ö. T.: The treatment of acute lymphoedema with pantothenic acid and pyridoxine: An electron microscopical investigation. *Lymphology* 2: 63–71 (1969).
4. ASDONK, J.: Manuelle Lymphdrainage (Haug, Heidelberg 1970).
5. WIEDERHIELM, C. A.: Dynamics of transcapillary fluid exchange; in CHINARD, Symp. N.Y. Heart Assoc. 1968.
6. MIAN, E. U.: Enzymatische Histotopochemie der lymphatischen Kapillarwand bei normaler und lymphödematöser Haut; in Int. Symp. Biochemie der Gefässwand, Fribourg 1968. Teil II, pp. 111–113 (295–297) (Karger, Basel 1969).
7. TAYLOR, G. W.; KINMONTH, J. B. and DANGERFIELD, W. G.: Protein content of edema fluid in lymphedema. *Brit. Med. J.* 1: 1159 (1958).
8. WHIPPLE, G. H.: Haemoglobin and plasma proteins: Their production, utilization and interrelation. *Amer. J. med. Sci.* 203: 477–489 (1942).
9. EPPINGER, H.: Permeabilitätspathologie (Springer, Wien 1949).
10. JANCsó, N.: Speicherung – Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere (Akademie-Verlag, Budapest 1955).
11. KOVÁCH, A. G. B.; FÖLDI, M.; SZLAMKA, I.; ECKER, A. und HÁMORI, M.: Die Wirkung eines Melilotus-Präparates auf die Aktivität des retikuloendothelialen Systems. *Ärztl. Forsch.* 19: 610 (1965).

Adressen der Autoren: Dr. ETHEL BÖRCSÖK und Dr. M. FÖLDI, Marienbaderweg 31, D-3380 Goslar/Harz; Dr. KATHARINA FÖLDI, Platanenstrasse 4, D-6400 Mainz-Hechtsheim (BRD); G. WITTLINGER, Alpenbad, Walchsee, Tirol (Österreich)