

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent of: Reinhold W. Vieth et al.
U.S. Patent No.: 9,066,958 Attorney Docket No. 53953-0001IP1
Issue Date: June 30, 2015
Appl. Serial No.: 11/674,234
Filing Date: February 13, 2007
Title: VITAMIN D COMPOSITIONS AND METHOD OF
ADMINISTRATION TO A HUMAN BEING

SUPPLEMENTAL DECLARATION OF TRANSLATOR

I, Simon Chun Hsieh LIU, hereby declare as follows:

1. I personally performed the attached translation from German into English of "Excerpt from 'Deutsche Medizinische Wochenschrift'" (*see* Ex. A). The German version of this excerpt is also attached as Exhibit B.

2. The attached translation (Ex. A) is, to the best of my knowledge, a true, full, and accurate translation of the attached German document (Ex. B).

3. I am competent to perform this translation because I am a native English speaker and have lived and worked in Germany for nine years where I learned German through my studies. I have a Bachelor of Science degree in Physiology, a PhD in Biochemistry, and have worked for a biotechnology company in Germany. I have worked as a German-to-English translator for RWS since 2010, mainly translating patent applications and patentability reports in subject areas involving biology and/or chemistry.

4. I declare under the penalty of perjury under the laws of the United

States that the foregoing is true and correct; and further declare that I am aware that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 1001 of Title 18 of the United States Code.

Dated: August 3, 2023



For and on behalf of RWS Group Ltd.

EXHIBIT A

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent of: Reinhold W. Vieth et al.
U.S. Patent No.: 9,066,958 Attorney Docket No. 53953-0001IP1
Issue Date: June 30, 2015
Appl. Serial No.: 11/674,234
Filing Date: February 13, 2007
Title: VITAMIN D COMPOSITIONS AND METHOD OF
ADMINISTRATION TO A HUMAN BEING

DECLARATION OF TRANSLATOR

I, Simon Chun Hsieh LIU, hereby declare as follows:

1. I personally performed the attached translation from German into English of "Excerpt from 'Deutsche Medizinische Wochenschrift'" (also attached).
2. The attached translation is, to the best of my knowledge, a true, full and accurate translation of the attached German document.
3. I am competent to perform this translation, because I have a Bachelor of Science degree in Physiology and a PhD in Biochemistry and have worked in Germany following my studies.
4. I declare under the penalty of perjury under the laws of the United States that the foregoing is true and correct; and further declare that I am aware that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 1001 of Title 18 of the United States Code.

Dated: March 1, 2023



For and on behalf of RWS Group Ltd.

Deutsche Medizinische Wochenschrift

DMW in 5 languages: German Medical Monthly · Medicina Tedesca · Medicina Alemana · Γερμανική Ιατρική Εβδομαδιαία

From the table of contents	Volume 95
Duodenojejunoscopy	1427
Thrombocytopenic hypersplenism due to splenomegalic cirrhosis	1429
Influence of ovulation-inhibiting hormones on hair growth	1433
Cytochemistry of skin infiltrates of myelomonocytic leukemias	1439
Serum transaminases after administration of triiodinated, hepatic X-ray contrast agents	1444
Myocardial involvement in progressive muscular dystrophy	1447
Latest diagnostics: Diagnosis of Da Costa's syndrome	1450
Latest therapy: Therapy of cystic echinococcosis	1452
Reviews: Medicament-based influencing of iodine metabolism in the thyroid gland and clinical functional diagnostics thereof	1454
Readers' letters: Dangers of pharmacodynamic phonocardiography with amyl nitrite in aortic stenosis	1459
Camera-based gastric examination and targeted gastric biopsy	1459

Table of contents on page 5

[Cartoon showing man saying "I've got it..."]

Causat® B12 with depot action!

(Reiss → R 32)

Additives	1 x 2 ml vial: 46.25 mg of procaine hydrochloride, 1.7 mg of phenobarbital, 0.15 mg of atropine sulfate, 0.5 mg of nicotinic acid, 1000 µg of hydroxocobalamin (vitamin B ₁₂ a).
Indications	Pernicious, macrocytic, secondary anemias, neuralgias, causalgias, polyneuritis, cerebral sclerosis, vaso- and trophoneuroses, arthralgias, arthritides, circulation disorders, vitalization, convalescence, age-related diseases.
Dosage	Intramuscular or intra-articular, initially 2–3 vials at intervals of 24 or 48 hours. For treatment of chronic cases, 1–2 vials per week. Pack with 1 x 2 ml vial Pack with 3 x 2 ml vials Pack with 1 x 10 ml injection bottle (corresponding to 5 x 2 ml vials) Packs for institutions with 25 vials (10 injection bottles)

Deutsche Medizinische Wochenschrift

Contact address for editorial staff and Georg Thieme Verlag: 7000 Stuttgart I, Postfach 732, Herdweg 63

Editorial staff

F. Grosse-Brockhoff, Düsseldorf	W. Bargmann, Kiel R. Bauer, Tübingen W. Bickenbach, Munich	H. A. Gottron, Mainz G. R. Graham, London N. Henning, Erlangen	E. Letterer, Tübingen H. Meessen, Düsseldorf Th. Naegeli, Tübingen	G. Schettler, Heidelberg M. Schneider, Cologne R. Schoen, Göttingen
H. Krauss, Freiburg/Br.	H. E. Bock, Tübingen A. Butenandt, Munich E. Derra, Düsseldorf	F. Hoff, Frankfurt K. Kolle, Munich H. Leicher, Mainz	R. Nissen, Basel K. H. Schäfer, Hamburg W. Scheid, Cologne	W. Schönfeld, Heidelberg K. Spang, Stuttgart A. Windorfer, Erlangen
R. H. Rosie, Stuttgart				

Table of contents

<i>Demling, Classen:</i> Duodenojejunoscopy	1427
<i>Gehrmann, Elbers:</i> Thrombocytopenic hypersplenism due to splenomegalic cirrhosis	1429
<i>Zaun:</i> Influence of some combinations of ovulation-inhibiting hormones on scalp hair growth	1433
<i>Wohlenberg, Griss, Goos, Drings:</i> Cytochemistry of skin infiltrates of myelomonocytic leukemias	1439
<i>Meyer-Burg, Kater:</i> Significance of serum transaminases after administration of triiodinated, hepatic X-ray contrast agents	1444
<i>Baghirzade, Weiss:</i> Myocardial involvement in progressive muscular dystrophy	1447
Latest diagnostics	
<i>Tölle:</i> Diagnosis of Da Costa's syndrome	1450
Latest therapy	
<i>Akovbiantz:</i> Therapy of cystic echinococcosis	1452
Reviews	
<i>Foldenauer, Böhm:</i> Medicament-based influencing of iodine metabolism in the thyroid gland and clinical functional diagnostics thereof	1454
Readers' letters	
<i>Kessler, Buchwalsky:</i> Dangers of pharmacodynamic phonocardiography with amyl nitrite in aortic stenosis	1459
<i>Stadelmann:</i> Camera-based gastric examination and targeted gastric biopsy	1459
Physician and law	1461
Criticism of abuses in advertising for therapeutic products.	
Questions from the doctor's office	1462
Therapy of diverticulosis of the large intestine. Estrogen therapy and coronary disease. Alcohol with high-fat meals.	
Book reviews	1463
Small notices	1465
For readers in a hurry	6, 8
Journal references	11, 14, 17
The publication extract	25, 26
Training and meetings	61
Conference calendar	63, 65
New books	65, 67

Volume 95, No. 27
Stuttgart, 3 July 1970

For readers in a hurry

Duodenojejunoscopy

L. Demling and M. Classen

Medical clinic with polyclinic of the University of Erlangen-Nuremberg

(Director: Prof. Dr. L. Demling)

Deutsche Medizinische Wochenschrift 95 (1970), 1427

New fiber-optic instruments allow endoscopy of the entire duodenum and upper jejunum. The DFS duodenoscope (Olympus, Hamburg) was used on 30 patients to inspect the major duodenal papilla and to examine pathological findings in the small intestine. Under X-ray control, it was possible in each case to advance the instrument through the pylorus into the duodenum and, in most cases, right into the jejunum. It was possible in all cases to have a complete view of the ascending part of the duodenum, but the descending part could only be partly viewed. In principle, it is possible to remove tissue under visual control and to probe the papilla for the purposes of aspirating bile and pancreatic secretions and for the purposes of carrying out retrograde pancreatography. Thus, duodenoscopy provides an additional valuable aid for the clarification of pathological processes in the upper small intestine, the pancreas and the bile ducts.

Thrombocytopenic hypersplenism due to splenomegalic cirrhosis

G. Gehrman and C. Elbers

Municipal hospitals medical clinic of Wuppertal-Barmen

(Director: Prof. Dr. G. Gehrman)

Deutsche Medizinische Wochenschrift 95 (1970), 1429

For nine patients suffering from thrombocytopenic hypersplenism due to splenomegalic cirrhosis, the development of thrombocytopenia was clarified by determining the lifetime and degradation site of thrombocytes using ^{51}Cr -labeled homologous thrombocytes and using epinephrine stimulation. Apart from one case, the circulating thrombocytes exhibited a normal lifetime of 7–11 days. The recovery value was lowered to 20% on average in all the cases of splenomegalic cirrhosis (normal value 60%). A rise in radioactivity across the spleen was found, proportional to the drop in thrombocyte activity in the blood. After infusion of epinephrine, a temporary rise in blood activity and a corresponding drop in activity across the spleen were found. Thus, the spleen probably has an exchangeable storage function for functioning thrombocytes. Normally, 30% of peripheral platelets are located in a freely exchangeable manner in the spleen, but this is 50–90% of all thrombocytes in splenomegaly. Thus, the thrombocytopenia in hypersplenism appears to be caused by an increased storage of platelets in the spleen and not by splenomegalic bone-marrow inhibition.

Influence of some combinations of ovulation-inhibiting hormones on scalp hair growth

H. Zaun

Skin clinic of the University of Saarland, Homburg/Saar

(Director: Prof. Dr. F. Nödl)

Deutsche Medizinische Wochenschrift 95 (1970), 1433

The effect of ovulation inhibitors on scalp hair growth was examined on 112 women. All the ovulation inhibitors can cause qualitatively similar changes to hair. However, the incidence of certain responses is dependent on the nature of the combination of hormones administered. The response is also influenced by the initial situation as regards hair growth. When the initial situation is normal, hair growth does not change in many cases. However, for many women, the proportion of telogen hair follicles markedly rises temporarily, and this can therefore lead to cosmetically unappealing hair loss. Hair growth usually spontaneously returns to normal as early as after the first intake cycles. An increased proportion of telogen hair follicles appears to occur less frequently after intake of biphasic ovulation inhibitors than after intake of monophasic preparations. So far, no hair loss has been observed, which only occurred after long-term hormone medication. If telogen effluvium was already present before the intake of ovulation inhibitors, the proportion of telogen hair follicles drops in most cases during the hormone medication, and hair loss subsides. By contrast, dystrophic or mixed effluvium is not affected. When using ovulation inhibitors to treat cases of hair loss that are unclear, it is therefore not possible to expect an improvement in each case, but it is nevertheless worthwhile to try such a therapy.

Current therapy

Editorial team:

Prof. Dr. H. Hornbostel, Hamburg

Prof. Dr. W. Kaufmann, Tübingen

Prof. Dr. W. Siegenthaler, Bonn

Prophylaxis of rickets in babies

H. Wolf

University pediatric clinic of Göttingen

(Director: Prof. Dr. G. Joppich)

The prophylaxis of rickets, which is essential for young babies at our geographical latitude, is currently a topic of lively discussion, especially in Germany. Preventing rickets means that it is necessary to take vitamin D₃ (cholecalciferol), which counteracts rickets. Current approaches to the prophylaxis of rickets are unsatisfactory for the following reasons: (i) The high prophylactic stoss doses (5–10 mg of vitamin D₃ per stoss dose), as used in the public health service, can involve dangers. (ii) Despite stoss prophylaxis, it was not possible to achieve reliable prevention of rickets. (iii) Enrichment of baby food with vitamin D₃, which is in itself desirable, is managed inconsistently. There are gaps in this “silent” prophylaxis using milk.

Stoss medication is characterized by the organism being flooded with the relevant substance for a short time, while receiving too little later on in line with the elimination profile of the substance.

Vitamin D₃ requirement

Reliable prevention of rickets is possible when the baby receives its daily requirement of vitamin D₃ every day. However, this requirement cannot be specified exactly. It depends (i) on the nature of the food, especially the ratio of calcium to phosphorus in the food: cow's milk feed favors the development of rickets more than mother's milk, (ii) on the duration and the intensity of solar irradiation: vitamin D₃ can be synthesized from cholesterol by the organism under the influence of UV radiation, (iii) on the growth rate of the organism, (iv) on some individual factors, for example renal function, intestinal absorption or genetic influences.

Systematic investigations concerning requirement and toxicity limit have been performed (1). It has been found that 400 I.U. of vitamin D₃ (0.01 mg of cholecalciferol) are generally sufficient for preventing rickets when this dose is given daily. In the case of premature babies, the same requirement numbers apply when the required intake of calcium is ensured (5). Small children do not need a higher dosage, contrary to various data in company leaflets (1).

Our own investigations concerning the effect of stoss prophylaxis and of continuous prophylaxis yielded the following result: Stoss prophylaxis produces marked changes in the homeostasis of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. By contrast, continuous daily administration of 500 I.U. or 1000 I.U. of vitamin D₃ does not have a disadvantageous effect on the serum levels of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase (6). Daily administrations of 1200 I.U. of cholecalciferol were still tolerated without any harm (2, 3), whereas daily doses above 2000 I.U. (4) are enough in some cases to be able to cause hypercalcemias and resulting effects (nephrocalcinosis, hyperazotemias, debility).

Recommendations

On the basis of what has been presented above, the recommendations for the prophylaxis of rickets are as follows:

1. The prophylaxis of rickets is necessary under our climatic conditions.
2. The daily administration of 500 I.U. of vitamin D₃, at least for the first year of life from the newborn phase, is desirable.
3. Basic vitamin supplementation in our commercial milk preparations should not exceed the amount of 300 I.U. per liter.
4. Stoss prophylaxis should no longer be used. Stoss vitamin D₃ is reserved for therapeutic use only and should not be used for prophylaxis.
5. If, however, an early stoss dose was received during the newborn phase, continuous prophylaxis should only be started after four weeks.

For the continuous (i.e. daily) prophylaxis of rickets, we recommend that, starting from the eighth day of life, 500 I.U. of vitamin D₃ be administered during the first year of life and during the following winter (October to April). This dose is also not toxic when the baby formula used contains 300 I.U. of vitamin D₃ per liter. Drops or tablets should not be added to the bottle, but administered to the baby on a spoon with some liquid.

Table 1. Prophylaxis of rickets in babies and small children with pure vitamin D₃ preparations

Preparation name	Manufacturer	Vitamin D ₃ content	Daily dose
D-Mulsin®	Mucos	10 g of emulsion = 60 000 I.U. of D ₃	1 drop
D ₃ -Vicotrat®	Heyl	"Oleosum" 1 ml = 0.25 mg = 30 drops = 10 000 I.U. of D ₃	2 drops
Vigantol®	Bayer/Merck	1 ml = 0.5 mg = 30 drops = 20 000 I.U. of D ₃	1 drop
Vigantoletten®	Bayer/Merck	1 tablet = 0.025 mg = 1000 I.U. of D ₃ *	½ tablet
Vigorsan® D ₃	Albert-Roussel-Pharma	1 tablet = 0.025 mg = 1000 I.U. of D ₃ *	½ tablet

* According to the companies, it is currently not possible for pharmaceutical reasons to manufacture one tablet containing only 500 I.U. of vitamin D₃.

Table 2. Prophylaxis of rickets in babies and small children with vitamin preparations containing vitamin D₂ or D₃

Preparation name	Manufacturer	Vitamin D content	Daily dose (500–600 I.U.)*
Cal-C-Vita®	Roche	1 tablet = 300 I.U. of D ₂	Up to 2 tablets
Calciopot® D ₃	Tropon	1 tablet or 1 g of powder = 300 I.U. of D ₃	Up to 2 tablets or ½ teaspoon
Calciduran® 100	Asta	1 tablet = 300 I.U. of D ₃	Up to 2 tablets
Calcium-D-Cedoxon®	Roche	1 tablet = 300 I.U. of D ₂	Up to 2 tablets
Combionta®	Merck	1 dragee = 250 I.U. of D ₃	2 dragees
Detavit®-Aquat	Bayer/Merck	1 ml = 30 drops = 5000 I.U. of D ₃	3 drops
Kalk-Cebion®	Merck	1 tablet = 400 I.U. of D ₃	1 tablet
Kalk-Vigantol®	Bayer/Merck	1 tablet = 500 I.U. of D ₃	1 tablet
Kalzanvit®	Wülfig	1 tablet = 350 I.U. of D ₃	Up to 2 tablets
Kalzan D ₃ ®	Wülfig	1 g of powder = 350 I.U. of D ₃	1½ g of powder
Mulgatol®	Nattermann	5 g of emulsion = 1 teaspoon = 300 I.U. of D ₃	Up to 2 teaspoons
		1 dragee = 200 I.U. of D ₃	2–3 dragees
Mulgatum®	Nattermann	5 g of emulsion = 1 teaspoon = 300 I.U. of D ₃	Up to 2 teaspoons
Multibionta® drops	Merck	1 ml = 35 drops = 1000 I.U. of D ₃	15–20 drops
Multi-Vicotrat®	Heyl	1 capsule = 500 I.U. of D ₃	1 capsule
Multivitamin Lappe®	Lappe	1 dragee = 200 I.U. of D ₃	3 dragees
		1 teaspoon = 5 ml = 200 I.U. of D ₃	Up to 3 teaspoons
Omnival®	Nordmark	1 teaspoon = 5 ml = 500 I.U. of D ₃	1 teaspoon
Pregnavit® capsules	Merckle	1 capsule = 200 I.U. of D ₃	Up to 3 capsules
Prenatal	Lederle	1 capsule = 200 I.U. of D ₂	Up to 3 capsules
Protovita®	Roche	1 ml = 24 drops = 1000 I.U. of D ₂	12–15 drops
Provitina®	Promonta	1 ml = 30 drops = 12 000 I.U. of D ₃	2 drops
Viliquid®	Desitin	1 ml = 30 drops = 1000 I.U. of D ₃	Up to 15 drops
Vitaminets®	Roche	1 dragee = 400 I.U. of D ₂	1 dragee

* Does not always correspond to the manufacturers' recommendations. – Capsules and dragees are unsuitable for babies. They are listed here for the sake of completeness. Tablets should be crushed first if necessary.

Preparations: The commercially available pure vitamin D₃ preparations Vigantoletten® and Vigorsan® D₃ are most suitable for the type of rickets prophylaxis that is reported here (Table 1). Numerous highly concentrated preparations are additionally currently available on the market; these have not been listed here. They should only be used for the therapy of rickets or other bone metabolism disorders.

A range of commercially available preparations containing a mix of vitamin D₃ with other vitamins and/or minerals is listed in Table 2, from which it is also possible to read the daily dose of each preparation.

Literature

- (1) American Pediatric Society, Committee on Nutrition: The prophylactic requirement and the toxicity of Vitamin D. Pediatrics 31 (1963), 512.
- (2) Forbes, G. B.: Present knowledge of Vitamin D. Nutr. Rev. 25 (1967), 225.
- (3) Glaser, K., A. Parmelee, W. S. Hoffmann: Comparative efficacy of vitamin D preparations in prophylactic treatment of premature infants. Amer. J. Dis. Child. 77 (1949), 1.
- (4) Hövels, O., U. Stephan: The symptoms of "idiopathic" hypercalcemia, a chronic vitamin D intoxication. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 18 (1962), 116.
- (5) Kaspar, W., O. Hövels, O. G. Thilenius: Investigations on calcium and phosphate metabolism in premature babies. Vth communication: Investigations on the vitamin D requirement of premature babies. Z. Kinderheilk. 87 (1963), 472.
- (6) Wolf, H., E. del Solar: Prophylaxis of rickets: continuous or stoss treatment? Fortschr. Med. 87 (1969), 1279; Prophylaxis of rickets – results of a field experiment. Dtsch. Ärztebl. 66 (1969), 3477.

Prof. Dr. H. Wolf
University pediatric clinic
34 Göttingen, Humboldtallee 38

EXHIBIT B

27 3. Juli 1970
Georg Thieme Verlag
Stuttgart

DMW

Deutsche Medizinische Wochenschrift

DMW in 5 Sprachen: German Medical Monthly · Medicina Tedesca · Medicina Alemana · Γερμανική Ιατρική Εβδομασκή

Aus dem Inhalt

95. Jahrgang

Duodenosjejunoskopie	1427	Aktuelle Diagnostik: Diagnose der Herzphobie	1436
Thrombopenisches Hyperspleniesyndrom bei splenomegalischer Leberzirrhose	1429	Aktuelle Therapie: Therapie des Echinococcus cysticus	1452
Einfluß ovulationshemmender Hormone auf das Haarwachstum	1433	Übersichten: Medikamentöse Beeinflussung des Jodstoffwechsels der Schilddrüse und ihrer klinischen Funktionsdiagnostik	1453
Zytochemie von Hautinfiltraten myelomonocytyärer Leukämien	1439	Leser-Zuschriften: Gefahren einer pharmakodynamischen Phonokardiographie mit Amylnitrit bei Aortenstenose	1459
Serumtransaminasen nach Applikation triiodierter, lebergängiger Röntgen-Kontrastmittel	1444	Gastrokamera-Untersuchung und gezielte Gastrobiopsie	1457
Myokardbeteiligung bei progressiver Muskeldystrophie	1447		

Inhaltsverzeichnis Seite 5

Causat® B₁₂

mit Depotwirkung! Dos.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN DIEGO, CA JOLLA, CALIFORNIA

AUG 19 1970

(Reim → R 32)

Zus. 1 Amp. zu 2 ml: Procain, hydrochlor. 46,25 mg, Adic. phenyl-
selylbarbitur. 1,7 mg, Atrop. sulfur. 0,15 mg, Acid. nicotin.
0,5 mg, Hydroxocobalamin (Vn. B₁₂) 1000 γ.

Ind. Perniziöse, makrocytäre, sekundäre Anämien, Neuralgien, Kausal-
gien, Polyneuritis, Cerebralklerose, Vaso- und Trophoneurosen,
Arthralgien, Arthritiden, Durchblutungsstörungen, Vitalisierung,
Rekonvaleszenz, Alterserkrankungen.

Intramuskulär oder intrasartikulär, initial 2-3 Amp. im Abstand
von 24 bzw. 48 Std. Zur Behandlung chron. Krankheitsformen
2 Amp. wöchentlich.

Packung mit 1 Ampulle zu 2 ml
Packung mit 3 Ampullen zu 2 ml
Packung mit 1 Injektionsflasche 10 ml
(entspr. 5 Amp. zu 2 ml)
Analtipschn. m. 25 Amp. zu 10 Inl.-F.

Deutsche Medizinische Wochenschrift

Anschrift für Schriftleitung und Georg Thieme Verlag: 7000 Stuttgart 1, Postfach 732, Herdweg 63

Schriftleitung

F. Grosse-Brockhoff,
Düsseldorf
H. Krauss, Freiburg/Br.
R. H. Rosie, Stuttgart

W. Bargmann, Kiel
R. Bauer, Tübingen
W. Bickenbach, München
H. E. Bock, Tübingen
A. Butenandt, München
E. Derra, Düsseldorf

H. A. Gotttron, Mainz
G. R. Graham, London
N. Henning, Erlangen
F. Hoff, Frankfurt
K. Kolle, München
H. Leicher, Mainz

E. Letterer, Tübingen
H. Meessen, Düsseldorf
Th. Naegeli, Tübingen
R. Nissen, Basel
K. H. Schäfer, Hamburg
W. Scheid, Köln

G. Schettler, Heidelberg
M. Schneider, Köln
R. Schoen, Göttingen
W. Schönfeld, Heidelberg
K. Spang, Stuttgart
A. Windorfer, Erlangen

Inhaltsverzeichnis

<i>Demling, Classen:</i> Duodenojejunoskopie	1427
<i>Gehrmann, Elbers:</i> Thrombopenisches Hyperspleniesyndrom bei splenomegalen Leberzirrhose	1429
<i>Zawon:</i> Über den Einfluß einiger ovulationshemmender Hormonkombinationen auf das Wachstum der Kopfhare	1433
<i>Wohlenberg, Griss, Goos, Drings:</i> Zur Zytochemie von Hautinfiltraten myelomonocytyärer Leukämien	1439
<i>Meyer-Burg, Katers:</i> Zur Bedeutung der Serumtransaminasen nach Applikation trijodierter, lebergängiger Röntgen-Kontrastmittel	1444
<i>Baghirzade, Weiß:</i> Myokardbeteiligung bei progressiver Muskeldystrophie	1447
Aktuelle Diagnostik	
<i>Tölle:</i> Diagnose der Herzphobie	1450
Aktuelle Therapie	
<i>Akovbiantz:</i> Therapie des Echinococcus cysticus	1452
Übersichten	
<i>Foldenauer, Böhm:</i> Medikamentöse Beeinflussung des Jodstoffwechsels der Schilddrüse und ihrer klinischen Funktionsdiagnostik	1454
Leser-Zuschriften	
<i>Kefler, Buchwalsky:</i> Gefahren einer pharmakodynamischen Phonokardiographie mit Amylnitrit bei Aortenstenose	1459
<i>Stadelmann:</i> Gastrokamera-Untersuchung und gezielte Gastrobiopsie	1459
Arzt und Recht	1461
Zur Kritik an Mißbräuchen bei Werbung für Heilmittel.	
Fragen aus der Praxis	1462
Therapie der Dickdarmdivertikulose, Östrogentherapie und Koronarerkrankung. Alkohol bei fettreicher Mahlzeit.	
Buchbesprechungen	1463
Kleine Mitteilungen	1465
Für den eiligen Leser	6, 8
Zeitschriften-Referate	11, 14, 17
Die Leseprobe	25, 26
Lehrgänge und Tagungen	61
Kongreß-Kalender	63, 65
Neue Bücher	65, 67

95. Jahrgang, Nr. 27
Stuttgart, 3. Juli 1970

Für den eiligen Leser

Duodenojejunoskopie

L. Demling und M. Classen

Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. L. Demling)

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1427

Neue fiberoptische Instrumente ermöglichen die Endoskopie des gesamten Duodenums und oberen Jejunums. An 30 Patienten wurde mit dem Duodenoskop DFS (Olympus, Hamburg) die Inspektion der Papilla Vateri und eine Überprüfung pathologischer Befunde im Dünndarm vorgenommen. Unter

Röntgenkontrolle gelang es in jedem Fall, das Gerät durch den Pylorus ins Duodenum und meistens bis ins Jejunum vorzuschieben. Der aufsteigende Teil des Duodenums konnte immer vollständig überblickt werden, die Betrachtung der Pars descendens gelang nur teilweise. Gewebsentnahmen unter Sicht und eine Sondierung der Papille zum Absaugen von Galle und Pankreassekret sowie zur Durchführung einer retrograden Pankreatographie sind grundsätzlich möglich. So bietet die Duodenoskopie eine weitere wertvolle Hilfe bei der Klärung pathologischer Prozesse des oberen Dünndarms, des Pankreas und der Gallenwege.

Thrombopenisches Hyperspleniesyndrom bei splenomegaler Leberzirrhose

G. Gehrmann und C. Ebers

Medizinische Klinik der Städtischen Krankenhäuser Wuppertal-Barmen
(Direktor: Prof. Dr. G. Gehrmann)

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1429

Bei neun Patienten mit thrombopenischem Hyperspleniesyndrom bei splenomegaler Leberzirrhose wurden zur Klärung der Thrombopenie-Entstehung Thrombozytenlebensdauer und -abbauort mit ^{51}Cr -markierten homologen Thrombozyten sowie mit Adrenalin-Stimulation bestimmt. Die zirkulierenden Thrombozyten wiesen bis auf einen Fall eine normale Lebenszeit von 7–11 Tagen auf. Der Recovery-Wert war in allen

Fällen von splenomegaler Leberzirrhose auf durchschnittlich 20% erniedrigt (Normalwert 60%). Proportional zum Abfall der Thrombozytenaktivität im Blut fand sich ein Radioaktivitätsanstieg über der Milz. Nach Adrenalin-Infusion wurden ein passagerer Anstieg der Blutaktivität und ein korrespondierender Abfall der Aktivität über der Milz gefunden. Die Milz besitzt also wahrscheinlich eine austauschbare Speicherfunktion für funktionsfähige Thrombozyten. Normalerweise befinden sich 30% der in der Peripherie vorhandenen Plättchen frei austauschbar in der Milz, bei Splenomegalie dagegen 50–90% aller Thrombozyten. Die Thrombopenie beim Hyperspleniesyndrom scheint also durch eine vermehrte Speicherung der Plättchen in der Milz hervorgerufen zu werden und nicht durch eine splenomegale Markhemmung.

Über den Einfluß einiger ovulationshemmender Hormonkombinationen auf das Wachstum der Kopfhare

H. Zaun

Hautklinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. F. Nöld)

Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1433

An 112 Frauen wurde die Wirkung von Ovulationshemmern auf das Wachstum der Kopfhare geprüft. Alle Ovulationshemmer können qualitativ gleichartige Veränderungen am Haar hervorrufen. Die Häufigkeit bestimmter Reaktionen ist aber abhängig von der Art der verabreichten Hormonkombination. Auch die Ausgangssituation des Haarwachstums beeinflusst die Reaktion. Bei normaler Ausgangssituation ändert sich das Haarwachstum häufig nicht. Bei vielen Frauen steigt aber die

Telogenrate vorübergehend deutlich an, so daß es zu einem kosmetisch störenden Haarausfall kommen kann. Das Haarwachstum normalisiert sich meist spontan schon nach den ersten Einnahmezyklen. Eine erhöhte Telogenrate scheint nach Einnahme von biphasischen Ovulationshemmern seltener aufzutreten als von Einphasenpräparaten. Bisher wurde kein Haarausfall gesehen, der erst nach langfristiger Hormonmedikation auftrat. Bestand bereits vor der Einnahme von Ovulationshemmern ein telogenes Effluvium, so nimmt die Telogenrate in den meisten Fällen während der Hormonmedikation ab, der Haarausfall läßt nach. Ein dystrophisches oder gemischtes Effluvium wird dagegen nicht beeinflusst. Bei der Behandlung unklarer Haarausfälle mit Ovulationshemmern kann man darum nicht in jedem Fall mit einer Besserung rechnen, trotzdem ist ein solcher Therapieversuch lohnend.

Aktuelle Therapie

Redaktion:

Prof. Dr. H. Hornbostel, Hamburg

Prof. Dr. W. Kaufmann, Tübingen

Prof. Dr. W. Siegenthaler, Bonn

Rachitisprophylaxe beim Säugling

H. Wolf

Universitäts-Kinderklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. Joppich)

Die Rachitisprophylaxe, die für den jungen Säugling in unseren geographischen Breiten unerlässlich ist, befindet sich zur Zeit in lebhafter Diskussion, speziell in Deutschland. Die Verhütung der Rachitis macht die Zufuhr von antirachitischem Vitamin D₃ (Cholecalciferol) erforderlich. Die bisherige Praxis der Rachitisprophylaxe ist aus folgenden Gründen unbefriedigend: 1. Die im öffentlichen Gesundheitsdienst verwendeten hohen prophylaktischen Stoßdosen (5–10 mg Vitamin D₃ pro Stoß) können Gefahrenmomente in sich bergen. 2. Trotz der Stoßprophylaxe konnte die Rachitis nicht zuverlässig verhütet werden. 3. Eine an sich wünschenswerte Anreicherung der Säuglingsnahrung mit Vitamin D₃ wird uneinheitlich gehandhabt. Diese »stumme« Prophylaxe durch die Milch ist lückenhaft.

Es ist das Charakteristikum einer stoßförmigen Medikation, daß der Organismus für eine kurze Zeit mit der betreffenden Substanz überflutet wird, während er später entsprechend dem Eliminationsverlauf des Stoffes zuwenig bekommt.

Vitamin-D₃-Bedarf

Eine sichere Verhütung der Rachitis ist möglich, wenn der Säugling seinen täglichen Vitamin-D₃-Bedarf an jedem Tag erhält. Der Bedarf läßt sich jedoch nicht genau angeben. Er hängt ab 1. von der Art der Nahrung, insbesondere dem Verhältnis von Calcium zu Phosphor in der Nahrung: Kuhmilchfütterung begünstigt die Entstehung einer Rachitis mehr als Frauenmilch, 2. von der Dauer und der Intensität der Sonnenbestrahlung: Vitamin D₃ kann vom Organismus unter dem Einfluß von UV-Strahlung aus Cholesterin synthetisiert werden, 3. von der Wachstumsgeschwindigkeit des Organismus, 4. von einigen individuellen Faktoren, zum Beispiel der Nierenfunktion, der Darmresorption oder genetischen Einflüssen.

Systematische Untersuchungen über den Bedarf und die Grenze der Toxizität sind vorgenommen worden (1). Es hat sich gezeigt, daß 400 I.E. Vitamin D₃ (0,01 mg Cholecalciferol) in der Regel ausreichen, um eine Rachitis zu verhüten, wenn diese Dosis täglich gegeben wird. Für Frühgeborene gelten die gleichen Bedarfswerte, wenn die erforderliche Calciumzufuhr gesichert ist (5). Das Kleinkind benötigt entgegen mehreren Angaben in Firmenprospekten keine höhere Dosierung (1).

Eigene Untersuchungen über die Auswirkung der Stoßprophylaxe und der kontinuierlichen Prophylaxe hatten folgendes Ergebnis: Die Stoßprophylaxe erzeugt deutliche Veränderungen in der Homöostase von Calcium, Phosphor und alkalischer Phosphatase. Die kontinuierliche tägliche Gabe von 500 I.E. oder 1000 I.E. Vitamin D₃ beeinflusst die Serumspiegel von Calcium, Phosphor und alkalischer Phosphatase dagegen nicht nachteilig (6). Tägliche Gaben von 1200 I.E. Cholecalciferol wurden noch ohne Schaden toleriert (2, 3), während tägliche Dosen über 2000 I.E. (4) gelegentlich bereits Hypercalcämien mit ihren Folgen erzeugen können (Nephrocalcinose, Hyperazotämien, Debilität).

Empfehlungen

Aus dem Dargelegten ergeben sich für die Rachitisprophylaxe folgende Empfehlungen:

1. Rachitisprophylaxe ist unter unseren klimatischen Bedingungen notwendig.
2. Die tägliche Gabe von 500 I.E. Vitamin D₃, zumindest über das erste Lebensjahr von der Neugeborenenzeit an, ist wünschenswert.
3. Eine Basisvitaminierung in unseren kommerziellen Milchpräparaten sollte die Menge von 300 I.E. pro Liter nicht überschreiten.
4. Die Stoßprophylaxe sollte nicht mehr verwendet werden. Der Vitamin-D₃-Stoß bleibt ausschließlich der Therapie vorbehalten und ist für die Prophylaxe abzulehnen.
5. Falls doch ein sogenannter Frühstoß in der Neugeborenenzeit erfolgt ist, sollte mit der kontinuierlichen Prophylaxe erst nach vier Wochen begonnen werden.

Wir empfehlen für die kontinuierliche, also tägliche Rachitisprophylaxe, daß im ersten Lebensjahr und im darauffolgenden Lebenswinter (Oktober bis April) 500 I.E. Vitamin D₃ täglich vom achten Lebenstag an verabfolgt werden. Diese Dosis ist auch dann nicht toxisch, wenn die verwendete Milchnahrung 300 I.E. Vitamin D₃ pro Liter enthält. Tropfen oder Tabletten sollten nicht in die Flasche gegeben, sondern dem Säugling auf einem Löffel mit etwas Flüssigkeit verabreicht werden.

Tab. 1. Rachitisprophylaxe beim Säugling und Kleinkind mit reinen Vitamin-D₃-Präparaten

Name des Präparates	Hersteller	Vitamin-D ₃ -Gehalt	Tägliche Dosierung
D-Mulsin®	Mucos	10 g Emulsion = 60 000 I.E. D ₃	1 Tropfen
D ₃ -Vicotrat®	Heyl	»Oleozum« 1 ml = 0,25 mg = 30 Tropfen = 10 000 I.E. D ₃	2 Tropfen
Vigantol®	Bayer/Merck	1 ml = 0,5 mg = 30 Tropfen = 20 000 I.E. D ₃	1 Tropfen
Vigantolettchen®	Bayer/Merck	1 Tablette = 0,025 mg = 1000 I.E. D ₃ *	1/4 Tablette
Vigorsan® D ₃	Albert-Roussel-Pharma	1 Tablette = 0,025 mg = 1000 I.E. D ₃ *	1/4 Tablette

* Nach Angabe der Firmen ist die Herstellung einer Tablette mit nur 500 I.E. Vitamin D₃ aus galenischen Gründen bisher nicht möglich.

Tab. 2. Rachitisprophylaxe beim Säugling und Kleinkind mit Vitamin-Zubereitungen, die Vitamin D₂ oder D₃ enthalten

Name des Präparates	Hersteller	Vitamin-D-Gehalt	Tägliche Dosierung (500–600 I.E.)*
Cal-C-Vita®	Roche	1 Tablette = 300 I.E. D ₂	bis 2 Tabletten
Calcipor® D ₃	Tropon	1 Tablette bzw. 1 g Pulver = 300 I.E. D ₃	bis 2 Tabletten bzw. 1/2 Teelöffel
Calciduran® 100	Asta	1 Tablette = 300 I.E. D ₃	bis 2 Tabletten
Calcium-D-Cedoxon®	Roche	1 Tablette = 300 I.E. D ₃	bis 2 Tabletten
Combionta®	Merck	1 Dragee = 250 I.E. D ₃	2 Dragees
Detavit®-Aqua	Bayer/Merck	1 ml = 30 Tropfen = 5000 I.E. D ₂	3 Tropfen
Kalk-Cebion®	Merck	1 Tablette = 400 I.E. D ₂	1 Tablette
Kalk-Vigantol®	Bayer/Merck	1 Tablette = 500 I.E. D ₃	1 Tablette
Kalzanvir®	Wülfig	1 Tablette = 350 I.E. D ₂	bis 2 Tabletten
Kalzan D ₂ ®	Wülfig	1 g Pulver = 350 I.E. D ₃	1 1/4 g Pulver
Mulgatol®	Nattermann	5 g Emulsion = 1 Teelöffel = 300 I.E. D ₃ 1 Dragee = 200 I.E. D ₃	bis 2 Teelöffel 2–3 Dragees
Mulgatum®	Nattermann	5 g Emulsion = 1 Teelöffel = 300 I.E. D ₃	bis 2 Teelöffel
Multibionta®-Tropfen	Merck	1 ml = 35 Tropfen = 1000 I.E. D ₃	15–20 Tropfen
Multi-Vicotrat®	Heyl	1 Kapsel = 500 I.E. D ₃	1 Kapsel
Multivitamin Lappe®	Lappe	1 Dragee = 200 I.E. D ₃ 1 Teelöffel = 5 ml = 200 I.E. D ₃	3 Dragees bis 3 Teelöffel
Omnival®	Nordmark	1 Teelöffel = 5 ml = 500 I.E. D ₂	1 Teelöffel
Pregnavit®-Kapseln	Merckle	1 Kapsel = 200 I.E. D ₃	bis 3 Kapseln
Prenatal	Lederle	1 Kapsel = 200 I.E. D ₂	bis 3 Kapseln
Prorovita®	Roche	1 ml = 24 Tropfen = 1000 I.E. D ₂	12–15 Tropfen
Provitina®	Piononta	1 ml = 30 Tropfen = 12 000 I.E. D ₃	2 Tropfen
Viliquid®	Desitin	1 ml = 30 Tropfen = 1000 I.E. D ₃	bis 15 Tropfen
Vitaminets®	Roche	1 Dragee = 400 I.E. D ₂	1 Dragee

* Entspricht nicht immer den Empfehlungen der Hersteller. – Kapseln und Dragees sind für Säuglinge ungeeignet. Sie werden der Vollständigkeit halber hier aufgeführt. Tabletten sollten zuvor gegebenenfalls zerkleinert werden.

Präparate: Für die hier angegebene Art der Rachitisprophylaxe sind von den im Handel befindlichen reinen Vitamin-D₃-Präparaten Vigantoletten® und Vigorsan® D₃ am geeignetsten (Tabelle 1). Zur Zeit sind noch zahlreiche hochkonzentrierte Präparate im Handel, die hier nicht aufgeführt wurden. Sie sollten lediglich der Therapie der Rachitis oder anderer Störungen des Knochenstoffwechsels vorbehalten bleiben.

Eine Reihe der im Handel befindlichen Mischpräparate von Vitamin D₃ mit anderen Vitaminen und/oder Mineralien ist in Tabelle 2 aufgeführt, aus der auch die tägliche Dosierung des jeweiligen Präparates abgelesen werden kann.

Literatur

- (1) American Pediatric Society, Committee on Nutrition: The prophylactic requirement and the toxicity of Vitamin D. *Pediatrics* 31 (1963), 512.
- (2) Forbes, G. B.: Present knowledge of Vitamin D. *Nutr. Rev.* 25 (1967), 225.
- (3) Glaser, K., A. Parmelee, W. S. Hoffmann: Comparative efficacy of vitamin D preparations in prophylactic treatment of premature infants. *Amer. J. Dis. Child.* 77 (1949), 1.
- (4) Hövels, O., U. Stephan: Das Krankheitsbild der »idiopathischen«

Hypocalcämie, eine chronische Vitamin-D-Intoxikation. *Ergeb. inn. Med. Kinderheilk.* 18 (1962), 116.

(5) Kaspar, W., O. Hövels, O. G. Thelenius: Untersuchungen zum Kalzium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. V. Mitteilung: Untersuchungen zum Vitamin-D-Bedarf Frühgeborener. *Z. Kinderheilk.* 87 (1963), 472.

(6) Wolf, H., E. del Solar: Rachitisprophylaxe: Kontinuierlich oder als Stoß? *Fortschr. Med.* 87 (1969), 1278; Rachitisprophylaxe – Ergebnisse eines Feldversuchs. *Dtsch. Arztebl.* 66 (1969), 9477.

Prof. Dr. H. Wolf
Universitäts-Kinderklinik
34 Göttingen, Humboldtallee 38

Übersichten

Screening-Tests zur Erfassung von Bakteriurien

H. A. Hirsch

Universitäts-Frauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. O. Käser)

Es besteht heute weitgehend Einigkeit, daß für die Diagnose einer Harnwegsinfektion die Bestimmung von Art und Zahl der im Urin vorhandenen Keime erforderlich ist (22, 23, 27, 31, 39, 43). Die zuverlässigste und exakteste Methode der bakteriologischen Urindiagnostik ist die qualitative und quantitative Kultur.

Wo die bakteriologische Kultur – aus welchen Gründen auch immer – nicht möglich ist, haben Screening-Tests ihren Platz. Ihre Zuverlässigkeit ist unterschiedlich, im Vergleich zum Kulturverfahren jedoch fast durchwegs geringer. Die Anwendung der Screening-Tests ist deshalb nur dann sinnvoll, wenn ihre Durchführung wesentlich einfacher und weniger aufwendig ist als die Kultur, so daß sie auch dort zur Anwendung kommen können, wo die Voraussetzungen für eine bakteriologische Kultur nicht oder nur beschränkt gegeben sind. Ein weiterer Anwendungsbereich einer neueren Art dieser Tests ist die Möglichkeit, den Urin unverändert in ein bakteriologisches Laboratorium zu transportieren («Eintauchverfahren» oder Transportmedien). Besteht vom Patienten zum bakteriologischen Laboratorium ein längerer Transportweg, so ist es gewöhnlich unvermeidbar, daß der Urin längere Zeit Zimmertemperatur annimmt. Dabei kommt es zu einer Vermehrung der Keime im Urin, so daß die ursprüngliche Keimzahl nicht mehr erkennbar und eine Unterscheidung zwischen echter Bakteriurie und Kontamination des Urins mit Keimen der Harnröhre und

äußeren Genitalien oft nicht mehr möglich ist. Bei Zimmertemperatur vermehren sich gerade die Keimarten, die als Erreger von Harnwegsinfektionen vorkommen (19).

Die Auswahl eines geeigneten Screening-Tests richtet sich nach der Art der durchzuführenden Untersuchung, nach der Treffsicherheit der Tests und nach dem benötigten Aufwand.

Je nachdem, ob es sich um Einzel- oder Massenerkrankungen handelt, ob sie im Krankenhaus oder in der Praxis durchgeführt werden und ob Hilfspersonal zur Verfügung steht oder ob der Arzt die Untersuchung selbst ausführt, muß man entscheiden, welcher Test den jeweiligen Möglichkeiten am besten entspricht.

Die Treffsicherheit der Screening-Tests wird im folgenden analysiert. Die Fehlerquoten der einzelnen Tests sind in Tabelle 1 aus der Literatur zusammengestellt. Auf den benötigten Aufwand wird in der nachfolgenden Besprechung der einzelnen Tests näher eingegangen.

Die Beurteilung der Treffsicherheit eines Screening-Tests erfolgt nach Empfindlichkeit und Spezifität.

Die Empfindlichkeit (Sensitivität) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{positive Tests bei Fällen mit Bakteriurie}}{\text{alle Fälle mit Bakteriurie}} \times 100$$

Die Komplementärzahl zu 100% ist die Quote der falsch-negativen Tests.