

XIII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Basel.

Experimenteller Beitrag zur Ernährung von Ratten mit künstlicher Nahrung und zum Zusammenhang von Ernährungsstörungen mit Erkrankungen der Conjunctiva.

Von

Dr. Paul Knapp, Augenarzt in Basel.

(Hierzu Tafel IV.)

Die bacteriologische Forschung hat der Ophthalmologie besonders auf dem Gebiete der Erkrankungen von Conjunctiva und Cornea wichtige Entdeckungen und grosse Fortschritte gebracht.

Sie hat uns ermöglicht, besonders bei der Conjunctiva zahlreiche Erkrankungen, die man früher nur klinisch auseinander zu halten vermochte, auch nach ätiologischen Gesichtspunkten zu trennen, indem sie für eine ganze Anzahl von Conjunctivitiden uns auch den spezifischen Erreger hat kennen lernen.

Von andern Erkrankungen der Conjunctiva, wie z. B. dem Trachom, kennen wir zwar den krankheitserregenden Mikroorganismus noch nicht, doch haben wir allen Grund, einen solchen anzunehmen.

Neben diesen auf einen speciellen Erreger zurückzuführenden Katarrhen giebt es noch andere, wo wenigstens nach dem heutigen Stande unseres Wissens die Mikroorganismen nicht als unmittelbare Krankheitsursache angesprochen werden können.

Sehen wir selbstverständlich ab von allen durch traumatische Einwirkung entstandenen Conjunctivitiden, so kennen wir doch noch weitere Fälle, wo wir die Entzündungsursache nicht in der unmittelbaren Anwesenheit von Bakterien suchen müssen, sondern in der Wirkung ihrer Toxine.

So sieht man z. B. bei Gonorrhoe nicht allzu selten eine heftige Conjunctivitis auftreten, deren Zusammenhang mit dem Tripper nach den vielen bis jetzt gemachten Beobachtungen nicht in Zweifel zu ziehen ist, bei der aber im Conjunctivalsecret keine Gonokokken gefunden werden.

Die Erklärung hierfür ist z. Th. die, dass es sich dabei um eine Fernwirkung der Gonokokken vermittelt ihrer Toxine handelt. Andere Forscher neigen mehr der Ansicht zu, dass die Gonokokken in diesen Fällen nur in den Gefässen ev. auch im Gewebe der Schleimbaut sitzen,

und auf diese Weise eine Reizung verursachen können. Eine Uebersicht über diese verschiedenen Theorien findet sich in dem Buch von Axenfeld, „Die Bacteriologie in der Augenheilkunde“.

Dass Bacteriengifte auf die Bindehaut sehr reizend einwirken können, ist ja allgemein bekannt.

So wies z. B. Morax (1) nach, dass Kaninchen nach Instillation von Diphtherietoxin in den Bindehautsack eine heftige diphtherische Conjunctivitis bekamen, ebenso bewirkte Gonokokkentoxin eine kurze aber heftige Entzündung.

Ferner erhielt Valenti (2) bei diesen Thieren sehr heftige Bindehautentzündung nach subcutaner Injection der Toxine des Bacterium coli. In neuester Zeit hat endlich die unter dem Namen Ophthalmoreaction beschriebene Entzündung der Conjunctivalschleimhaut bei Tuberculösen nach Eintropfen einer Tuberculinlösung grosses und berechtigtes Aufsehen hervorgerufen.

Wenn auch z. Th. die Ansichten über diese zuerst von Wolff-Eisner (16) angegebene und von Calmette (17) zur praktischen Anwendung gebrachte Methode noch nicht abgeklärt sind, so handelt es sich doch jedenfalls um eine äusserst interessante und auch praktisch sehr wichtige Thatsache.

Wir haben also einmal Conjunctivitiden mit specifischen Erregern im Conjunctivalsack oder wenigstens die Gewissheit von solchen, ferner Katarrhe, die verursacht werden durch die Toxine anderswo etablierter Bacterien. Zu diesen beiden Gruppen gehören auch die Bindehautentzündungen bei Infectiouskrankheiten, wie Masern, Scharlach und Influenza.

Doch lassen sich nicht alle Conjunctivitiden in diesen beiden Gruppen unterbringen.

Besonders viel umstritten ist z. B. die Frage nach der Ursache der serophulösen Augenentzündungen. Bekanntlich gehen die Meinungen darüber, ob die Serophulose nur eine besondere Form der Tuberculose oder eine Krankheit sui generis sei, noch stark auseinander.

Das scheint erwiesen, dass die serophulöse Augenentzündung nicht auf eine directe Einwirkung des Tuberkelbacillus zurückzuführen ist, diesbezügliche Untersuchungen sind bis jetzt fast ausnahmslos negativ ausgefallen. Von vielen Forschern wird deshalb bei dieser Krankheit weniger Bacterienwirkung als vielmehr eine eigenthümliche allgemeine Ernährungsstörung oder eine uns noch unbekannte Reizwirkung angenommen. Auch hier verweise ich auf das oben erwähnte Buch von Axenfeld, wo sich eine Zusammenstellung der verschiedenen Befunde und Theorien findet. Nicht unwichtig erscheint es, dass man bei der oben erwähnten Ophthalmoreaction schon öfter die Entstehung von Phlyctänen beobachtet hat.

Sonst ist über den Zusammenhang von Conjunctivalerkrankungen mit anderen Leiden wenig mehr zu sagen.

Nur bei Gicht und Rheumatismus sieht man gelegentlich äusserst hartnäckige und mit dem Allgemeinleiden ohne Zweifel in Zusammenhang stehende Augenkatarrhe und sogar Hornhautgeschwüre auftreten.

Besonders Fuchs (3) weist mit Nachdruck auf einen derartigen Zusammenhang hin, ferner sind auch von Troussseau (4) und Leber (5) anfallsweise auftretende Hyperämien der Conjunctiva beschrieben worden, die höchstwahrscheinlich mit Gicht in Zusammenhang standen. Der Vollständigkeit wegen möge hier auch noch die Xerosis conjunctivae aufgeführt werden, diese eigenthümliche besonders bei schweren Ernährungsstörungen auftretende Erkrankung. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um einen entzündlichen Process, sondern um eine Verdickung und Verhornung des Epithels.

Diese gichtischen, rheumatischen, xerotischen und vielleicht auch noch die scrophulösen Conjunctivalerkrankungen wären also die einzigen, wo die Ursache weniger in Bacterienwirkung als vielmehr in Störungen des Stoffwechsels und des Ernährungszustandes zu suchen ist.

Immerhin sei hier noch eine Notiz aus Luigi Luciani (6) erwähnt, wonach Gley bei thyreoidectomirten Hunden eitrige Katarrhe der Conjunctiva und Hornhautgeschwüre auftreten sah; die Originalarbeit war mir bisher nicht zugänglich. Dieser letztere Befund findet sich noch öfter bei experimentellen Arbeiten über Schilddrüsenexstirpation erwähnt, es ist aber sehr fraglich, ob diese Katarrhe nicht nur als Folge der Verblödung und Unreinlichkeit der operirten Thiere aufzufassen sind.

Bei der Seltenheit derartiger Beziehungen und dem fast völligen Fehlen experimentellen Beweismaterials war es daher für mich von grossem Interesse, als mein Freund, Herr Privatdocent Dr. Falta, mir mittheilte, dass er an Ratten bei Fütterungsversuchen mit künstlicher Nahrung das Auftreten von starken eitrigen Augenkatarren und Hornhautgeschwüren beobachtet habe.

Eine Nachprüfung dieses für uns Ophthalmologen überaus interessanten und ganz neuen Befundes erschien mir umso mehr angezeigt, als die Versuche von Falta und Noeggerath (7), weil nur an wenigen Thieren ausgeführt, nicht als völlig beweisend gelten konnten.

Weiterhin war es auch vom physiologischen Gesichtspunkte aus wünschenswerth, ihre Versuche an einem grösseren Material eingehender zu controlliren.

Ihre Versuche hatten ergeben, dass es weder mit einfachen noch mit ganz complicirten künstlichen Nahrungsgemischen möglich ist, Ratten dauernd am Leben zu erhalten. Aehnliche Versuche speciell an Ratten waren vorher schon von Henriques und Hansen (8) ausgeführt worden.

Letztere fütterten die Thiere mit einem Gemisch von Casein, Fett, Kohlehydraten und Salzen. Dieselben gediehen damit ganz gut und nahmen sogar an Körpergewicht zu.

Doch erstreckten sich diese Versuche nur auf 3—4 Wochen, und daraus entstanden Ergebnisse, die, wie wir später sehen werden, zu falschen Folgerungen führen mussten.

Derartige Versuche müssen nämlich oft auf sehr lange Zeit ausgedehnt werden, sie können, wie sich aus meinen Experimenten ergeben hat, 5—6 Monate dauern.

Entgegen den Folgerungen von Henriques und Hansen hatten Falta und Noeggerath gefunden, dass die Thiere zwar oft wochen-

lang im Gleichgewicht bleiben konnten, dass sie aber zum Schluss doch unter starkem Gewichtsverlust zu Grunde gingen. Ich stellte mir nun auch die Aufgabe, womöglich den Grund aufzufinden, warum die Ratten mit der künstlichen Nahrung nicht konnten am Leben erhalten werden.

Bekanntlich können z. B. Mäuse mit Milch monatelang ernährt werden, und befinden sich wohl dabei.

Fügt man dagegen alle organischen und unorganischen Bestandtheile der Milch zusammen, so kann man diese Thiere damit nicht am Leben erhalten, wie aus den Versuchen von Lunin (9) hervorgeht.

Lunin glaubt den Einwand, dass den Thieren die einförmige geschmacklose Nahrung widerstand und sie deshalb verhungerten, ablehnen zu müssen, da auch in den letzten Tagen die Thiere noch fressen, und fast stets Nahrungsreste im Darm gefunden werden.

Er vermuthete den Grund in dem Fehlen eines uns bis jetzt unbekannten lebenswichtigen Bestandtheiles der Milch, oder in einer Aenderung der gegenseitigen Beziehungen der Milchbestandtheile. Den Pflanzenphysiologen ist es schon lange gelungen, Pflanzen mit einem künstlichen Nahrungsgemisch zu ernähren.

Trotz des Misslingens der bisherigen diesbezüglichen Versuche am Thier hoffte ich doch, durch weitere und unter etwas anderen Gesichtspunkten vorgenommene Experimente die Erkenntniss dieses Problems zu fördern.

Was die Technik anbetrifft, so folgte ich im Allgemeinen den Angaben von Falta und Noeggerath, hauptsächlich auch, um ein möglichst ähnliches Vergleichsmaterial zu erlangen.

Als Versuchsthiere dienten mir ausschliesslich Ratten, meistens weisse ausgewachsene männliche Thiere. Bei den spätern Versuchen mussten aus Mangel an Material gelegentlich auch noch nicht ganz erwachsene gescheckte Thiere verwendet werden.

Einige wenige wurden in Blechkesseln gehalten, die meisten aber, selbstverständlich einzeln, in grossen weithalsigen Flaschen mit abgesprengtem Boden. Diese wurden mit dem Hals nach unten in einem Gestell aufgehängt, als Boden dieses Käfigs diente ein weitmaschiges, auf dem verjüngten Hals theil aufruhendes, verzinktes Drahtnetz. Der Hals darunter wurde durch ein engmaschiges Netz geschlossen, dort blieben Koth und eventuell durch das obere Netz durchgefallene Nahrungsreste liegen, während der Urin in eine darunter gestellte Schale abfloss.

Oben wurden die Gläser durch ein beschwertes Fliegennetz gedeckt, es ist das nicht unwichtig, da die Thiere sich sonst bald mit grosser Geschicklichkeit aufs Fliegenfangen verlegen. Futter und Wasser befanden sich in getrennten Schalen und wurden täglich erneuert, die Käfige überhaupt peinlichst sauber gehalten.

Der Reinlichkeit wegen, und um ganz sicher zu sein, dass die Thiere nichts anderes fressen konnten, wurde ganz davon abgesehen, ihnen irgend eine Unterlage zu geben, wie Holzwole, Watte etc.; die durchschnittlich sehr lange Lebensdauer bewies auch, dass dies wohl kaum

einen Nachtheil mit sich brachte. Alle 8 Tage wurden die Thiere in einem Glascylinder gewogen.

Zu den Nahrungsgemischen wurden verwendet:

1. Eiweisskörper: Ovalbumin. puriss. pulv., Casein puriss. (v. Hammarsten), Albumin, Blutfibrin, Hämoglobin, alles von Merk bezogen, ferner Blutglobulin, das uns von den Höchster Farbwerken in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt worden war.

2. Fett: Durch Schmelzen gereinigtes amerikanisches Schweinefett.

3. Kohlehydrate: Amylum und reiner Traubenzucker (Merk).

4. Salze: Ich gebrauchte folgendes Salzgemisch nach Bunge (10):

Kal. carbon.	. . .	17,6
Calc. phosph.	. . .	28,6
Calc. carbon.	. . .	10,0
Magn. chlor.	. . .	3,8
Aquae ad	. . .	240,0

20 ccm dieser Schüttelmixtur enthielten demnach 5 g Salze.

Bei späteren Versuchen wurden dann noch verwendet: nucleinsaures Natrium (Boehringer), Cholesterin (Merk) und fein pulverisirtes Lecithin nach Bergell hergestellt.

Die Herstellung des Nahrungsgemisches erfolgte folgendermaassen: Zuerst wurden die pulverförmigen Substanzen in einer Reibschale gut durcheinander gemengt. Dazu kam dann die erforderliche Menge Wasser nebst der Salzmischung, zum Schluss wurde das Fett zugegeben und das Ganze durch tüchtiges Kneten zu einem Teig verarbeitet, der im Eisschrank zugedeckt aufbewahrt wurde.

Ich folgte also in diesen Beziehungen fast durchweg den Angaben von Falta und Noeggerath, nur hatten diese in der Salzmischung noch Milchsätze und Pferdeblutserumsätze, welche ich wegliess.

Allgemein kann gesagt werden, dass die Thiere reichlich und gern frassen, nur gegen das Lebensende hin pflegte die Fresslust stark abzunehmen, auch waren sie mit Ausnahme der letzten Wochen meist ganz munter und fühlten sich offenbar wohl.

Nach dem Tode wurden sie regelmässig secirt, Leber und Nieren und, wo es nöthig erschien, auch andere Organe wurden mikroskopisch untersucht.

Das Futter wurde sehr reichlich zugemessen, so dass immer noch etwas übrig blieb.

Während der ganzen Versuchsdauer wurde in jeder Serie die zugeheilte Nahrung bei je 2 Thieren regelmässig abgewogen und der Rest täglich zurückgewogen, so dass also für jeden Tag die aufgenommene Nahrungs- und Calorienmenge berechnet werden konnte.

Von vornherein schien mir eine derartige calorimetrische Controle für die Beurtheilung der Versuche von grösster Wichtigkeit zu sein.

Allerdings sei gleich zugegeben, dass die so gefundenen Werthe keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen können.

Einmal schleppten die Thiere die Nahrungsbrocken im Käfig herum,

und verunreinigten sie mit Urin, dann trockneten die Reste in den 24 Stunden immer etwas ein, so dass also gewisse Fehler entstehen mussten.

Immerhin waren dieselben bei allen Thieren constant, so dass sie also für die allgemeine Beurtheilung wohl kaum in Betracht fallen.

I. Serie (Ovalbuminratten).

Wenden wir uns nun der Besprechung unserer Versuche zu. In in erster Linie wurde eine Serie durchgeführt mit einem Nahrungsgemisch, das wir als Ovalbuminkuchen bezeichnen wollen.

Dasselbe bestand aus:

Ovalbumin. puriss.	120 g
Amylum	250 g
Traubenzucker	50 g
Fett	60 g
Salzmixtur	20 g (5 g Salze)
Wasser	100 g

Zur Berechnung des calorimetrischen Werthes wurde speciell für Eiweiss nicht der physiologische, sondern der totale Verbrennungswerth angenommen aus vergleichenden Gründen, die ich später erörtern werde. Die Angaben beziehen sich durchweg auf grosse Calorien. Als Durchschnittswerth wurde berechnet:

für 1 g Ovalbumin	= 5,7 Cal.
„ 1 g Amylum	= 4,2 „
„ 1 g Traubenzucker	= 3,7 „
„ 1 g Schweinefett	= 9,3 „

Es enthält also der ganze 600 g schwere Kuchen 2477 Calorien, 1 g also rund 4,13 Calorien. Mit diesem Nahrungsgemisch wurden 6 Ratten gefüttert, eine davon ertrug es schlecht, sie litt von Anfang an unter starken Diarrhoen und ging daran zu Grunde, ich habe sie deshalb bei der Beschreibung ausgelassen.

Auch die anderen 5 hatten anfangs etwas Durchfall, der aber unter kleinen Dosen Bismut bald verschwand, sie gewöhnten sich an die Nahrung und lebten lange Zeit im besten Wohlbefinden.

Einzeln aufgeführt war der Verlauf bei diesen 5 Thieren folgender:

No. I.

Anfangsgewicht	255 g.
Lebensdauer	21 Wochen.
Endgewicht	152 g.

Im Laufe der 15. Woche links Auftreten von Lichtscheu und etwas Secretion, in der 20. Woche auch rechts starker Katarrh, der in den letzten Lebenstagen beiderseits sehr stark war. Corneae intact.

Section und mikroskopische Untersuchung der inneren Organe ergaben ausser hochgradiger Abmagerung nichts Abnormes.

No. II.

Anfangsgewicht	217 g.
Lebensdauer	17 Wochen.
Endgewicht	141 g.

Im Laufe der 14. Woche zuerst links Conjunctivitis, die in der gleichen Woche auch auf dem rechten Auge sich entwickelte.

Sehr starke schleimige Secretion, zum Schluss auch eine oberflächliche hauchige Trübung beider Corneae, jedoch ohne eigentliches Geschwür.

No. III.

Anfangsgewicht	175 g.
Lebensdauer	24 Wochen.
Endgewicht	106 g.

Die ersten Anzeichen der Bindehautentzündung traten hier in der 21. Woche auf dem rechten Auge auf, bald wurde auch das linke ergriffen, und es bestand gegen das Ende ein doppelseitiger, sehr heftiger Katarrh, der links sogar zu einem kleinen Cornealgeschwür führte.

In den letzten Tagen etwas Blut im Urin, bei der Section fanden sich in der Lunge zahlreiche miliare Knötchen, Milz etwas vergrößert, im rechten Nierenbecken weissliche Massen, im Dünndarm blutig schleimiger Inhalt, die Innenwand der Blase bedeckt mit einem weissen Schorf.

Offenbar handelte es sich, wie auch die nähere Untersuchung ergab, um eine allgemeine Miliartuberculose.

No. IV.

Anfangsgewicht	247 g.
Lebensdauer	23 Wochen.
Endgewicht	174 g.

Zuerst in der 20. Woche links Auftreten von Conjunctivitis, sehr bald doppelseitiger sehr heftiger Katarrh, der links zu einem grossen perforirenden Hornhautgeschwür führte, auch rechts beginnendes Ulcus.

Da das Thier offenbar am Verenden war, so wurde es am Ende der 23. Woche getödtet. Innere Organe normal.

No. V.

Anfangsgewicht	285 g.
Lebensdauer	24 Wochen.
Endgewicht	140 g.

Das Thier wurde am Anfang der 19. Woche sehr struppig und marode, erstes Auftreten der Conjunctivitis gleich doppelseitig in der 23. Woche, rasch starker Katarrh mit oberflächlicher Trübung der Hornhäute in den nasalen Partien.

Section ohne Befund.

Ueberblicken wir kurz das Resultat dieser 5 Versuche, so muss in erster Linie die lange Lebensdauer der Thiere hervorgehoben werden, ein Beweis, dass die Zusammensetzung der Nahrung doch eine recht zweckmässige war.

Das erste Auftreten der mich in erster Linie interessirenden Augenkatarre erfolgte durchschnittlich 3—4 Wochen vor dem Lebensende, bei No. V sogar erst in der vorletzten Woche.

Das erste Symptom bestand in der Regel in Lichtscheu und Auftreten von etwas Secret im nasalen Lidwinkel. Dann wurden die Lider geröthet und die Absonderung meist so stark, dass die Augen kaum mehr geöffnet werden konnten.

In Folge dessen stellten sich z. Th. oberflächliche Trübungen der Cornea ein, in zwei Fällen sogar richtige Hornhautgeschwüre.

Da dieselben keine weiteren Besonderheiten darboten, so glaube ich eine genauere mikroskopische Beschreibung hierüber auslassen zu dürfen.

Ich habe öfter das Secret auf Agar und Gelatine abgeimpft, es wuchsen stets massenhaft Colonien von *Staphylococcus pyogenes albus* und einzelne von *Staphylococcus pyogenes aureus*, also Mikroorganismen, die wir normaler Weise schon im Bindehautsack vorfinden können.

Es sei nochmals betont, dass die Thiere ganz separat in geschlossenen Glasflaschen gehalten wurden, so dass also eine gegenseitige Infection ausgeschlossen war.

Bei der Section wurde regelmässig auf eine eventuelle Darmobstruction gefahndet, da ich auf Zugabe von die Peristaltik anregenden Stoffen verzichtet hatte; es wurde nichts Derartiges aufgefunden.

Leber, Milz und Nieren wurden durchweg mikroskopisch untersucht, es wurde aber nichts Abnormes gefunden, mit Ausnahme der rechten Niere von Ratte III, die offenbar in den letzten Lebenswochen eine Miliartuberculose bekam. Ohne diese zufällige Erkrankung hätte gerade dieses Thier wohl noch beträchtlich länger gelebt.

Ueber das Körpergewicht, das alle 8 Tage bestimmt wurde, giebt Curve 1 Aufschluss.

Wir ersehen daraus, dass mit Ausnahme von Ratte III am Anfang ein z. Th. recht starker Abfall erfolgte.

Die Erklärung ergibt sich sehr leicht daraus, dass die Thiere, wie früher bemerkt, am Anfang fast durchweg an Durchfall und verringerter Fresslust litten, daher dieser steile Abfall.

Mit der Angewöhnung an die Nahrung erfolgte dann allgemein eine erhebliche Zunahme, späterhin eine ganz langsame, aber öfter durch einzelne Steigerungen unterbrochene Abnahme.

Mehrfach fällt die Curve gegen das Ende zu sehr steil ab.

Bei Ratte I und II ist die aufgenommene Calorienmenge für die ganze Versuchsdauer ausgerechnet worden, ihr Verhältniss zu dem Körpergewicht ist in Curve 2 dargestellt.

Zum besseren Verständniss sei bemerkt, dass in dieser sowie in den folgenden Tabellen über das Verhältniss von Gewicht und Calorienaufnahme das Körpergewicht durch eine ausgezogene und die Calorienmenge durch eine punktirte Linie in gleicher Dicke dargestellt ist.

Links befindet sich die Scala für das Gewicht und rechts für die Calorien pro Woche und Tag.

Die Curve bedarf keiner langen Erläuterung, sie giebt sehr deutlich wieder, wie entsprechend den grossen Schwankungen der Caloriencurven auch die Körpergewichtscurven auf und abgehen, jedoch mit weniger grossen Ausschlägen.

Es sei hier auch darauf hingewiesen, wie gross die Calorienmenge ist, welche die Thiere bei guter Fresslust aufnehmen.

In den ersten 12—13 Wochen waren es mit einer kurzdauernden

Ausnahme 50—70 Calorien pro Tag, sogar in der letzten Woche noch 30 und 38 Calorien.

Erinnern wir uns daran, dass der Mensch täglich pro 1 kg Körpergewicht rund 35 Calorien braucht, während z. B. die ca. 250 g schwere Ratte I in den ersten 15 Wochen täglich durchschnittlich mindestens 60 Calorien, also pro 1 kg Körpergewicht 240 Calorien aufnahm, so ersieht man daraus, wie enorm gesteigert das Calorienbedürfniss dieser kleinen Thiere gegenüber demjenigen des Menschen ist.

Ähnliche Zahlen finden wir bei Rubner (11), indem er für Mäuse bei 121,3 g Anfangsgewicht 25,7 Calorien, also pro 1 kg und 24 Stunden 212 Calorien Nahrungsbedarf nachwies.

Es geht daraus hervor, dass diese Thiere selbst bei scheinbar noch reichlicher Nahrungsaufnahme doch schon unterernährt sein können, ein Factor, den man bei der Beurtheilung dieser Versuche sehr im Auge behalten muss.

II. Serie (Caseinratten).

Die zweite Versuchsreihe wurde mit einem Kuchen ausgeführt, der an festen Bestandtheilen gleich zusammengesetzt war wie der Ovalbuminkuchen, nur wurde statt Ovalbumin Casein. puriss. genommen.

Er enthält demnach:

Casein. puriss.	. . .	120 g
Amylum	. . .	250 g
Traubenzucker.	. . .	50 g
Schweinefett	. . .	60 g
Salzmixtur.	. . .	20 g
Wasser.	. . .	300 g

Berechnen wir für 1 g Casein als Werth 5,8 Calorien, so enthielt 1 g dieser Nahrung = rund 3,1 Calorien.

Damit wurde eine Serie von 5 Ratten gefüttert unter im Uebrigen gleichen Versuchsbedingungen wie bei der ersten Reihe.

Der Verlauf gestaltete sich wie folgt:

No. I.

Anfangsgewicht	165 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	81 g.

Im Laufe der 5. Woche zuerst links dann rasch beiderseits starker Augenkatarrh. Innere Organe normal.

No. II.

Anfangsgewicht	243 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	114 g.

Auch hier in der 5. Woche zuerst einseitige dann doppelseitige heftige Conjunctivitis. Section ohne Befund.

No. III.

Anfangsgewicht	254 g.
Lebensdauer	6 $\frac{1}{2}$ Wochen.
Endgewicht	125 g.

Man ersieht daraus, dass die Caseinratte von der dritten Woche an an Calorien nicht viel mehr als die Hälfte aufgenommen hat gegenüber der Ovalbuminratte.

Leider wurde bei der länger am Leben gebliebenen Caseinratte IV keine regelmässige Bestimmung der Nahrung vorgenommen, immerhin betrug bei ihr in der 9. Woche die Calorienaufnahme noch 285 Cal., bei No. V in derselben Woche = 248 Cal., also auch Werthe, die bedeutend unter derjenigen der Ovalbuminratte stehen.

Wenn schon der Caseinkuchen mehr Wasser enthielt als der Ovalbuminkuchen, und also in gleicher Menge weniger Nährwerth repräsentirte, so dürfte doch der Grund für die grosse Differenz in der Lebensdauer einfach darin liegen, dass er den Thieren weniger gut mundete, und dieselben also von Anfang an damit unterernährt waren.

Man ersieht daraus, wie wichtig derartige calorimetrische Bestimmungen bei solchen Fütterungsversuchen sind, und wie leicht man ohne sie zu ganz falschen Schlüssen kommen kann.

Bei allen Caseinratten trat regelmässig eine starke Conjunctivitis auf, in höherem Grade allerdings immer erst zu Beginn der letzten Lebenswoche, sie war also direct ein prämortales Zeichen.

Die bacteriologische Untersuchung des Secretes ergab auch hier vorzugsweise *Staphylococcus pyogenes albus*; seltener *aureus*.

Mikroskopisch wurde nirgends in den inneren Organen etwas Pathologisches entdeckt. Auch hier fehlten mit einer Ausnahme Kothstauungen, die man eventuell als Todesursache hätte ansehen können.

III. Serie (Universalratten).

Die dritte Versuchsreihe wurde durchgeführt mit einem complicirteren Nahrungsgemisch, das wir als Universalkekuchen bezeichnen wollen.

Derselbe enthielt ausser Eiweiss, Fett und Kohlehydraten noch verschiedene andere Stoffe, welche wir als lebenswichtig betrachten können.

Leider konnte ich nicht für alle hierzu verwendeten Zuthaten genaue calorimetrische Angaben finden, ich setzte für Globulin, Hämoglobin und Albumin 5,9 Cal. an, für Fibrin = 5,6 Cal. Ueber den Abbau von Lecithin und Cholesterin im Organismus wissen wir bekanntlich recht wenig, ich berechnete für beide den Werth des Fettes, also 9,3 Cal., bei der geringen verwendeten Menge fällt auf alle Fälle der Fehler nicht in Betracht.

Von nucleinsaurem Natron machte ich 2 eigene Bestimmungen und fand dafür = 2,8 Cal. Diese sowie die später angeführten calorimetrischen Bestimmungen wurden mit der Berthelot'schen Bombe ausgeführt, und zwar jeweilen von einer zu bestimmenden Substanz mindestens 2 Verbrennungen.

Die genauere Zusammensetzung des Kuchens war folgende:

Ovalbumin	30 g	Cholesterin	2,5 g
Casein. puriss. . . .	30 g	Lecithin	3,0 g
Blutglobulin	10 g	Schweinefett	60 g
Blutalbumin	20 g	Amylum	250 g
Blutfibrin	20 g	Traubenzucker	50 g
Hämoglobin	10 g	Salzmixtur	20 g
Nucleinsaures Natr. . . .	10 g	Wasser	225 g.

Unter Zugrundelegung der oben erwähnten calorimetrischen Zahlen würde demnach 1 g dieses Kuchens rund 3,5 Calorien enthalten. Besonders anfangs wurde dieser Kuchen von den Thieren sehr gerne und in enormen Quantitäten gefressen.

Bei den zuerst gestorbenen Ratten No. VI und III wurden bei der Section Veränderungen der Nieren gefunden, die ich auf Einwirkung des nucleinsauren Natrons bezog.

Ich verwendete deshalb von dieser Substanz von der 10. Woche an nur noch die Hälfte des früheren Quantum.

Der Verlauf der einzelnen Fälle war wie folgt:

No. I.

Anfangsgewicht	237 g.
Lebensdauer	16 Wochen.
Endgewicht	160 g.

Zeitweise etwas Eczem am Hals, im rechten Auge vorübergehend etwas Secret, gegen das Ende zu Augen ganz klar.

Section ohne Befund.

No. II.

Anfangsgewicht	228 g.
Lebensdauer	13 Wochen.
Endgewicht	125 g.

Augen stets ganz klar; Section ohne Befund.

No. III.

Anfangsgewicht	245 g.
Lebensdauer	9 $\frac{1}{2}$ Wochen.
Endgewicht	152 g.

Das Thier sah bereits nach einigen Wochen sehr struppig aus, am Hals und Bauch Eczem, zeitweise, besonders gegen das Ende zu leichte Conjunctivitis mit geringer Secretion.

Sectionsbefund: Herz gross, schlaff, Leber makroskopisch normal, linke Niere enorm gross, hat mehr als das doppelte Volumen einer normalen, Oberfläche etwas höckrig, Durchschnittsfläche schwarzroth. Rechte Niere ebenfalls stark vergrössert und von etwas unebener Oberfläche.

Milz desgleichen vergrössert, sonst keine weiteren Abnormitäten.

Mikroskopischer Befund: Siehe später!

No. IV.

Anfangsgewicht	218 g.
Lebensdauer	13 Wochen.
Endgewicht	109 g.

Am Hals zeitweise etwas Eczem, im rechten Auge vorübergehend Spur Secret, sonst und besonders gegen das Ende zu keine Conjunctivitis.

Section ohne Befund.

No. V.

Anfangsgewicht	217 g.
Lebensdauer	15 Wochen.
Endgewicht	145 g.

Augen stets klar, am Halse etwas Eczem.

Section ohne Befund.

No. VI.

Anfangsgewicht	168 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	109 g.

Augen stets gesund; bei der Section findet sich bei beiden Nieren eine etwas höckrige Oberfläche, Milz normal.

Die Körpergewichtscurven dieser 6 Thiere sind in Curve 5 aufgezeichnet.

Es ist entschieden auffällig, dass trotz dieser complicirten Zusammensetzung der Nahrung die Ratten nicht nur nicht am Leben erhalten werden konnten, sondern durchschnittlich sogar weniger lang lebten als z. B. die Ovalbuminratten. Allerdings ist wenigstens bei zwei davon, bei No. III und VI, die Ursache für die kurze Lebensdauer vorwiegend in den Nierenveränderungen zu suchen, bei den übrigen konnten zwar keine Veränderungen mehr nachgewiesen werden, doch ist es nicht unmöglich, dass auch bei ihnen die Nucleinsäure schädigend und lebensverkürzend eingewirkt hat.

Anfangs frassen die Thiere enorme Quantitäten, was auch daran ersichtlich ist, dass das Körpergewicht mit einer Ausnahme am Anfang gleich blieb oder sogar anstieg.

In Curve 6 finden sich Gewichts- und Caloriencurven von Ratte I und II.

Auch an dieser Curve ist sehr leicht ersichtlich, wie der starke Gewichtsabfall von der 3. Woche an offenbar bedingt ist durch den gewaltigen Abfall der beiden Caloriencurven.

Auffällig an dieser Serie war das fast regelmässige Auftreten von eczematösen Stellen, besonders am Hals; ob dies Zufall war, oder mit der Nahrung irgend welchen Zusammenhang hatte, wage ich nicht zu entscheiden.

Augenkatarrhe blieben mit Ausnahme von No. III ganz weg, höchstens wurde ganz vorübergehend eine Spur Secret notirt, und auch bei Ratte III erreichte die Conjunctivitis lange nicht den Grad, wie es bei den früheren Versuchen die Regel gewesen war.

Wenden wir uns nun nochmals den Nierenveränderungen zu, die ich bei No. VI und ganz besonders bei No. III gefunden hatte, und die ich glaube auf das nucleinsaure Natron zurückführen zu müssen.

Nach den Versuchen von Schittenhelm und Bendix (12) wissen wir, dass intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure bei Kaninchen zu schweren Nierenveränderungen führt.

Sie fanden bei ihren Versuchen schwere hämorrhagische Nephritis, zahlreiche Cylinder aus Blutkörperchen und solche hyalinen Charakters, wahrscheinlich aus Nucleinsäure bestehend. Ferner bestanden Ablagerungen in den Harncanälchen, z. Th. in Form von Sphärolithen, z. Th. als harnsäureähnliche Gebilde.

Aus meinen Versuchen scheint hervorzugehen, dass auch bei Darreichung per os kleine Dosen von Nucleinsäure bei langdauernden Versuchen im Stande sind, schwere Nierenveränderungen hervorzurufen.

Bei der zuerst verendeten Ratte VI waren die Veränderungen noch sehr wenig ausgesprochen, die Nierenoberfläche war etwas uneben, es fanden sich ganz spärliche hyaline Cylinder, aber sonst noch keine sicheren Zeichen von Entzündung. Gewaltige Veränderungen bestanden dagegen bei den stark vergrösserten Nieren von Ratte III.

Die Vascularisation war sehr stark vermehrt, das ganze Organ geradezu vollgepfropft mit grossen hyalinen Cylindern.

Das Epithel der Glomeruli war abgeplattet, aber sonst nicht verändert, dagegen zeigte das Epithel der Tubuli contorti stellenweise Nekrosen.

Im Stroma einzelne Hämorrhagien, sonst ausser mächtiger Hyperämie nichts Abnormes.

In der Leber fanden sich im Centrum der Acini grobe fettige Degenerationen, weiterhin auffällige Ungleichheiten in der Grösse der Kerne der Leberzellen, sonst aber keine weiteren Veränderungen.

Milz geschwellt, mikroskopisch aber ohne Besonderheiten.

Herrn Prof. Hedinger, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Präparate durchzusehen, sei auch an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen.

Wie schon erwähnt, wurde nach diesem Befund die Quantität des nucleinsäuren Natrons auf die Hälfte reducirt; die Thatsache, dass die 4 anderen Thiere keine pathologischen Veränderungen mehr aufweisen, dürfte auch dafür sprechen, dass die Nucleinsäure die Ursache gewesen war.

Ueerblicken wir einmal kurz das Resultat dieser 3 Versuchsreihen.

Alle Thiere waren am Ende stark abgemagert, in einzelnen Fällen war sogar ein Gewichtsverlust von über 50 pCt. zu constatiren, während man sonst als Grenze für die Lebensmöglichkeit 40–45 pCt., nach Luigi Luciani (13) im äussersten Falle 48–49 pCt. annimmt.

Alle frassen bis zum Tode, höchstens mit Ausnahme des letzten oder auch vorletzten Lebenstages, im Magen fanden sich oft noch Nahrungsreste, im Darme stets Koth.

Was das Auftreten der mich in erster Linie interessirenden Conjunctivitis anbetrifft, so können die Beobachtungen Falta's auch mit meinen grösseren Versuchsreihen nur gestützt werden, Ovalbumin- und Caseinratten bekamen ausnahmslos heftige Katarrhe, die Universalratten nur ausnahmsweise und in ganz leichtem Grade.

Obschon nun alle Thiere genau unter den gleichen Versuchsbedingungen lebten, so können doch verschiedene Einwände gemacht werden.

Einmal liesse sich sagen, dass der Aufenthalt in dem ungewohnten Tageslicht die Ursache war. Um diesen Einwand zu entkräften, habe ich lange Zeit bei einzelnen Thieren den Käfig mit Tüchern verhängt, jedoch entwickelte sich bei diesen der Katarrh genau in gleicher Weise wie bei den im vollen Lichte lebenden.

Weiterhin muss mit Recht besonders darauf hingewiesen werden, dass die Katarrhe wenigstens in stärkerem Grade immer erst gegen das Lebensende zu auftreten, also zu einem Zeitpunkte, wo die Resistenzfähigkeit des Körpers ohnehin vermindert und dadurch die Disposition für eine zufällige Infection schon vorhanden war.

Diese Erklärung ist entschieden sehr plausibel, das fast völlige Ausbleiben des Katarrhs bei den 6 Universalratten könnte immerhin noch ein Zufall gewesen sein.

Dem gegenüber darf hervorgehoben werden, dass wir nicht gewohnt sind, selbst bei schweren kachektischen Zuständen derartige Conjunctivitiden anzutreffen. Die Annahme ist also doch wohl berechtigt, dass da neben dem Marasmus noch irgend eine andere Ursache, irgend eine durch die Ernährung bedingte Schädlichkeit mitspielen dürfte.

An Hand der folgenden Versuche soll diese Frage noch weiter erörtert werden.

Auch über andere Fragen sollten weitere Experimente noch Klarheit bringen.

Warum gingen die Thiere überhaupt alle zu Grunde? Trug ungenügende Calorienaufnahme die Schuld daran, oder resorbierte der Darm die einförmige Nahrung nicht mehr genügend, oder fehlte in dem Nahrungsgemisch irgend etwas, wodurch trotz genügender Resorption die Fortdauer des Lebens unmöglich wurde, oder waren es alle 3 Gründe zusammen?

Diese Fragen bedingten die Fortführung der Versuche unter folgenden Gesichtspunkten.

Einmal musste überhaupt die Calorienmenge festgestellt werden, die ein solches Thier bei natürlicher Ernährung braucht, um am Leben zu bleiben, und um sein Normalgewicht beizubehalten. Zweitens musste festgestellt werden, ob Ratten, die man bei natürlicher Nahrung an Unterernährung zu Grunde gehen lässt, Conjunctivitis bekommen oder nicht.

Drittens musste durch calorimetrische Bestimmungen des Kothes festgestellt werden, ob die Ausnützung der künstlichen Nahrung zu allen Zeiten die gleiche war oder nicht.

Gelang es, diese drei Fragen zu beantworten, so war damit für das Verständniss der erhaltenen Resultate schon viel gewonnen.

Ueber die Mehrzahl dieser Versuche werde ich mehr summarisch berichten, da die Mittheilung aller Details ohne Belang wäre.

In erster Linie fütterte ich 4 Ratten mit Milchpulver, und wollte damit das zum Leben nothwendige Calorienminimum feststellen.

Ich weiss nicht, aus welchen Gründen die Thiere diese Nahrung schlecht ertrugen, sie bekamen alle Diarrhoe und gingen nach 3—4 Wochen zu Grunde. Nicht viel bessere Resultate erhielt ich mit Fleischfütterung.

Es kam hierbei möglichst fettfreies Pferdefleisch zur Verwendung, das im Eisschrank aufbewahrt wurde.

Möglicherweise veränderte sich aus letzterem Grunde das Fleisch in den Käfigen sehr rasch (diese Versuche wurden im Sommer vorgenommen) und bildete aus dieser Ursache ein ungeeignetes Nahrungsmittel, jedenfalls gingen von 5 Ratten 4 in 2–3 Wochen zu Grunde, und nur eine konnte längere Zeit am Leben erhalten werden. Dieselbe hatte ein Anfangsgewicht von 192 g, sie konnte mit einer täglichen Fleischration von 20 g 15 Wochen lang erhalten werden, ihr Gewicht schwankte in den letzten Wochen zwischen 140 und 150 g.

Von der 16. Woche an setzte ich die Tagesration auf 18 g herunter, daraufhin ging das Thier unter raschem Gewichtsabfall nach 14 Tagen zu Grunde.

Da nun nach einer calorimetrischen Bestimmung von Herrn Privatdocent Dr. Stähelin 100 g dieses Fleisches 150 Calorien enthielten, so würden also für dieses Thier ca. 30 Calorien täglich das Existenzminimum gebildet haben. Dieser einzig gelungene Versuch konnte natürlich nicht maassgebend sein, und so sah ich mich zu weiteren Experimenten veranlasst.

Von 4 mit Hundekuchen gefütterten Thieren gingen 3 nach 3 bis 4 Wochen zu Grunde, wie die Section ergab, höchst wahrscheinlich an Verstopfung, nur eins lebte 7 Wochen lang, leider war es mir wegen längerer Abwesenheit unmöglich gewesen, gerade dieses Thier genauer zu kontrolliren.

Bei Fütterung mit Milch gingen 4 Ratten ebenfalls an Verstopfung nach 3–4 Wochen zu Grunde, Zusatz von etwas Magnesiumsalzen zur Beförderung der Peristaltik erwies sich als nutzlos. Wohl hätte Zuführung von Cellulose die Obstipation verhindert, doch hätte sich dann die Calorienaufnahme nicht mehr berechnen lassen, da Cellulose unzweifelhaft auch zum Theil ausgenützt wird. Etwas mehr Glück hatte ich mit Reisfütterung, indem ich, einem freundlichen Rath von Herrn Dr. Falta folgend, zur Beförderung der Peristaltik Hornspähne beifügte, die absolut unverdaulich sind.

Als calorimetrischen Werth des Reises fand ich für 1 g = 3,418 Calorien.

Von diesen Reissratten blieb die erste, die ein Anfangsgewicht von 176 g hatte, mit 15 g Reis pro die völlig im Gleichgewicht, mit 12 g erfolgte eine leichte Abnahme, mit 10 g sank das Gewicht stärker und blieb 4 Wochen lang zwischen 142 und 150 g, eine weitere successive Verringerung der Nahrungszufuhr bis auf 7 g pro die führte nach weiteren 14 Tagen den Tod herbei. Versuchsdauer 10½ Wochen.

Dieses Thier blieb also mit 12–13 g Reis = 47–51 Calorien im Gleichgewicht, 10 g Reis = 39 Calorien waren entschieden das Minimum zur dauernden Erhaltung seines Lebens.

Bei einer zweiten Reissratte kam ich ebenfalls ziemlich genau zu dem gleichen Resultat.

Weiterhin machte ich mehrere Fütterungsversuche mit gepulvertem Grahambrot.

Allerdings starben auch von diesen mehrere Thiere frühzeitig an

Verstopfung, doch gelang es, wenigstens 3 davon bei steigender Unterernährung über 6 Wochen am Leben zu erhalten.

Den calorimetrischen Werth von 1 g getrockneten Grahambrotes bestimmte ich auf 3,968 Calorien. Mit diesem Futter blieb z. B. eine 168 g schwere Ratte mit 10 g = 40 Calorien pro die wochenlang ganz wenig unter ihrem Anfangsgewicht, eine weitere Reduction auf 9 und später auf 8 g hatte starkes Sinken des Körpergewichtes bis auf 125 g zur Folge, wo es mit dieser Nahrungsmenge wochenlang stehen blieb. Die 2 andern Grahambrothiere gebrauchten bei einem Körpergewicht von 145 und 168 g ebenfalls 36 und 40 Calorien zur Erhaltung ihres status quo, also ganz ähnliche Werthe. Wir finden also bei Reisfütterung zur Erhaltung des Gleichgewichts einen Calorienbedarf von ca. 270 Calorien pro die und 1 kg Körpergewicht, bei Grahambrot ca. 240 Calorien.

Wir können daraus entnehmen, dass die durchschnittlich 200—250 g schweren Thiere unserer ersten Versuchsserien zur Erhaltung ihres Gleichgewichts doch ungefähr einen täglichen Calorienbedarf von wenigstens 50—60 Calorien haben mussten. Ich bin mir allerdings wohl bewusst, dass diese Berechnungen und Vergleiche nur einen ganz approximativen Werth haben.

Für ganz genaue Bestimmungen des Calorienbedarfes müssten die Thiere unter gleicher Temperatur gehalten werden, was hier nicht geschah.

Ferner ist besonders die Ausnützung der verschiedenen Eiweissarten eine ganz verschiedene.

Nach einer in Bunge's Lehrbuch der Physiologie II. Bd. S. 87 u. 88 zusammengestellten Tabelle ist z. B. die Menge des unresorbirten Eiweisses in Procenten des aufgenommenen

bei Rindfleisch . . .	2,5 pCt.
„ Weizenbrot . . .	19,9 „
„ Schwarzbrot . . .	32 „
„ Reis	20,4 „

Es sind das sehr beträchtliche Unterschiede, die natürlich bei den verschiedenartigen Eiweisstoffen, die zur Verwendung kamen, allzu weitgehende calorimetrische Vergleiche nicht zulassen.

Die überaus gute Ausnützung des Fleischeiweisses erklärt uns auch, warum die Fleischratte mit einer geringeren Calorienzufuhr auskam.

Immerhin scheinen diese Berechnungen doch annähernd richtig zu sein, wenn wir die Caloriencurven der 3 Anfangsserien daraufhin ansehen.

Aus vergleichenden Gründen hatte ich überall nicht den physiologischen sondern den totalen Verbrennungwerth des Eiweisses berechnet, so dass die gefundenen Werthe viel besser einander gegenübergestellt werden können.

Die beiden Ovalbuminratten nahmen sehr lange dieses postulierte Minimum von 50—60 Calorien auf, und blieben deshalb auch längere Zeit wenigstens annähernd im Gleichgewicht, die Caseinratten gelangten schon in der zweiten Woche unter diese Zahl, daher auch ihr rascherer Abfall.

Auch die Universalratten waren schon von der dritten Woche an unterernährt, und gingen deshalb auch unerwartet früh zu Grunde. Die Todesursache war also in erster Linie in der ungenügenden

Nahrungsaufnahme zu suchen, wenn die Thiere auch Anfangs gern frassen, so wurden sie doch früher oder später der einförmigen Kost überdrüssig, und verhungerten geradezu am gefüllten Futtertroge.

Diese Thatsache und weiterhin der grosse Calorienbedarf dieser kleinen Thiere sind zwei Factoren, die bei derartigen experimentellen Versuchen für die Beurtheilung des ganzen Verlaufes von ausschlaggebender Bedeutung sind, sie sind aber, wie mir scheint, bei allen früheren derartigen Versuchen viel zu sehr ausser Acht gelassen worden. Ob es gelingt, den Appetit der Thiere durch Zugabe von Gewürzen, Fleischextract etc. dauernd rege zu erhalten, das ist eine Frage, der ich experimentell noeh nicht näher getreten bin.

Jedenfalls wären weitere derartige Versuche sehr interessant, denn erst, wenn es gelingen würde, den Thieren auch wirklich ihren täglichen Calorienbedarf dauernd beizubringen, dann könnte die Frage endgültig entschieden werden, ob das Leben mit derartigen künstlichen Stoffen nicht doch erhalten werden kann.

Die lange Lebensdauer speciell der Ovalbuminratten lässt diese Möglichkeit jedenfalls nicht als ausgeschlossen erscheinen.

Solange aber die Thiere bei solchen Versuchen offenbar in erster Linie aus Appetitmangel und Unterernährung eingehen, so lange sind alle Speculationen darüber überflüssig, ob und was für lebenswichtige Stoffe in der Nahrung noch gefehlt hätten.

Kehren wir noch einmal zur Frage über die Genese der beobachteten Conjunctivitis zurück.

Wie aus den vorherigen Angaben hervorgeht, habe ich über 20 Ratten mit Fleisch, Milchpulver, Milch, Hundekuchen, Reis und Grahambrot gefüttert.

Der grössere Theil daran starb an Complicationen, die übrigen liess ich absichtlich an Unterernährung zu Grunde gehen.

Alle ohne Ausnahme zeigten bei ihrem Lebensende eine starke Abmagerung, also einen Zustand von allgemeiner Körperschwäche, den man als Hauptgrund für die beobachteten Katarrhe ansehen könnte.

Nun beobachtete ich aber unter dieser grossen Zahl von Versuchsthieren nur einmal einen Conjunctivakatarh von mässiger Stärke, nämlich bei einer Reissratte, also bei einer Nahrung, der man auch vielleicht den Vorwurf allzu grosser Einfachheit machen muss.

Bei allen anderen Thieren fehlte auch im letzten Stadium jede Spur einer Secretion von Seiten der Conjunctiva.

Angesichts dieser Thatsache scheint mir doch die Vermuthung berechtigt zu sein, dass es nicht nur die prämortale Resistenzlosigkeit war, welche die Thiere zu derartigen Katarrhen prädisponirte, sondern, dass wir eine weitere Ursache in der Art der Nahrung suchen müssen, vielleicht in dem Fehlen eines ganz bestimmten wichtigen Körpers. Ob dies der Fall ist, und welches eventuell dieser Körper sein könnte, das ist freilich eine Frage, die nach meinen Versuchen noch nicht entschieden

werden kann, und zu deren Lösung es noch sehr zahlreicher und mühevoller Experimente bedürfen wird.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist es von ganz besonderem Interesse, dass die Ratten, welche mit dem Universalkuchen gefüttert worden waren, keine Conjunctivitis bekamen.

Wie Herr Schlachthausverwalter Dr. Siegmund mir in freundlicher Weise mittheilte, kann man auch bei Pferden und Hunden nach schlechter oder ungenügender Ernährung Conjunctividen beobachten; ob und inwiefern dieselben allerdings endogenen Ursprungs sind, das lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Die bei mehreren Ovalbuminratten aufgetretenen Hornhautgeschwüre boten keine Besonderheiten. Die Secretion war oft so hochgradig, dass die Lider fast ganz zugeklebt blieben, es bildeten sich so zuerst oberflächliche Macerationsdefecte, und bald darauf eigentliche Geschwüre. Dass bei den Caseinratten Geschwüre nicht vorkamen, mag wohl daher kommen, weil bei ihnen die Conjunctivitis in Folge des rascher eintretenden Todes nie so lange dauerte und sie deshalb auch weniger leicht zu Hornhautcomplicationen führen konnte.

Ich hatte mir auch noch die Aufgabe gestellt zu untersuchen, ob die Ausnützung der künstlichen Nahrung im Darm zu den verschiedenen Lebensperioden auch wirklich gleichmässig erfolgte.

Ich fütterte deshalb 2 Ratten mit dem Caseinkuchen, und bestimmte von jeder Woche den calorimetrischen Werth des Kothes. Die bei dem ersten dieser Thiere gefundenen Werthe finden sich in folgender Tabelle wiedergegeben:

Woche	Körpergewicht am Anfang der Woche	Calorien im Futter	Calorien im Koth	Procente der im Koth gefundenen Calorien
I.	136 g	316	7,124	2,25 pCt.
II.	137 g	277	2,903	1,05 "
III.	132 g	301	5,081	1,68 "
IV.	117 g	203	4,335	2,13 "
— 2 Tage				

Endgewicht = 100 g.

Leider ist das Ergebniss dadurch etwas gestört, dass in der ersten Woche sehr reichliche, etwas diarrhoische, und in der zweiten Woche nur sehr spärliche Kothentleerungen erfolgten.

Die anfängliche leichte Diarrhoe mag den Grund bilden, warum in der ersten Woche die grösste Calorienmenge im Koth gefunden wurde.

Während der 3 folgenden Wochen zeigt sich ein successives Ansteigen des Caloriengehaltes der Fäces, in der zweiten Woche fanden sich 1,05 pCt. der aufgenommenen Calorien im Koth wieder, in der vierten Woche dagegen 2,13 pCt., also das Doppelte.

Auch der zweite Versuch ergab ein Ansteigen der Calorienmenge im Koth, leider aber konnte ich wegen eines Fehlers bei den Bestimmungen kein durchweg genaues Resultat erhalten.

Ich wollte deshalb auf den einen ausserdem durch die unregel-

mässige Kothentleerung gestörten Versuch nicht abstellen, sondern machte noch eine weitere Bestimmung.

Hierbei traf ich ganz besondere Vorsichtsmaassregeln, um möglichst genaue Werthe zu erhalten und alle Fehlerquellen thunlichst zu vermeiden.

Die Nahrung wurde in Form eines dünnen Breies gereicht, um ein Zerbröckeln und Verschleppen derselben zu verhindern; ferner nahm ich die doppelte Quantität Salze, um eine möglichst gleichmässige Kothentleerung zu erzielen.

Wenn trotzdem der hier auch bestimmte N-Gehalt des Harns nicht als zuverlässig bezeichnet werden muss, so liegt eben der Grund darin, dass auch bei der grössten Vorsicht ein Vermengen des Urins mit Futterresten nicht ganz auszuschliessen war.

Im Uebrigen verlief dieser Versuch sehr gut und ohne die geringste Störung, die Lebensdauer des Thieres betrug 4 Wochen — 2 Tage.

Die einzelnen gefundenen Zahlen finden sich in folgender Tabelle vereinigt:

Woche	Körpergewicht am Anfang der Woche	Calorien im Futter	Calorien im Koth	Procente der im Koth gefundenen Calorien	N. im Harn
I.	179 g	407,7	6,888	1,64 pCt.	1,85 g
II.	181 g	299,7	5,551	1,85 "	2,2 g
III.	168 g	216	4,457	2,06 "	0,872 g
IV.	139 g	135	3,722	2,76 "	1,361 g
— 2 Tage					

Endgewicht = 110 g.

Diese Tabelle ergibt ein sehr klares und instructives Bild.

Erstens ersehen wir daraus, dass dieses Thier in der ersten Woche täglich durchschnittlich 58 Calorien aufgenommen hatte, eine Menge, die bei diesem Körpergewicht nach unseren früheren Berechnungen zur Erhaltung des Gleichgewichts reichlich genügen musste, wir finden denn auch sogar einen kleinen Gewichtsansatz.

In der zweiten Woche sank die Aufnahme auf 43 Calorien, dies genügte bereits nicht mehr ganz, es trat eine leichte Abnahme ein, die in den folgenden Wochen rapid zunahm.

Auf die Stickstoffbestimmung des Urins möchte ich, wie schon betont, nicht allzu viel Gewicht legen, da Fehlerquellen nicht auszuschliessen waren, es scheint die N-Ausscheidung in den letzten fünf Tagen angestiegen zu sein, offenbar war dies der Zeitpunkt, wo das Körperfett aufgezehrt war, und eine stärkere Einschmelzung von Körper-eiweiss begann.

Ganz besonders instructiv aber ist die Colonne, in welcher verzeichnet ist, wie viel Procente der aufgenommenen Calorien im Koth sich wieder fanden. Wir sehen da deutlich ein progressives Ansteigen während der 4 Wochen, in der ersten waren es 1,64 pCt., in der vierten dagegen 2,76 pCt.

Es entspricht dieser Befund schon dem früher erhobenen, nur ist

der ganze Verlauf in diesem besonders sorgfältig und ohne Störung durchgeführten Fall ganz besonders klar zu sehen

Es scheint daraus hervorzugehen, dass die Ausnützung der Nahrung im Laufe des Versuches successive schlechter zu werden pflegt.

Dieses Verhalten der Verdauungsorgane ist wohl kaum als ein Folgezustand der durch die ungenügende Nahrungsaufnahme erzeugten chronischen Inanition aufzufassen.

Wenigstens finden wir in der menschlichen Pathologie keine Analogie dafür, da die Ausnützung der Nahrung sowohl nach acutem Hunger als im Zustand der chronischen Unterernährung normal bleibt.

Es ist viel wahrscheinlicher, dass das geschmacklose, einförmige, künstliche Nahrungsgemisch eine Verringerung der Verdauungssäfte und dadurch eine schlechtere Ausnützung der Nahrung herbeiführte.

Die Studien von Pawlow (14) u. A. haben die Bedeutung des Appetits für die Secretion der Verdauungssäfte zur Genüge bewiesen.

Das ist auch eine bekannte physiologische Thatsache, dass Leute, die mit einer einförmigen Kost genährt werden, allmählich den Appetit verlieren und abmagern [Abderhalden (15)].

Es ist eben von der grössten Bedeutung, dass die Nahrung nicht nur nahrhaft, sondern auch appetitreizend sei; wenn dem Futter die letztere Eigenschaft abgeht, so verlieren die Thiere den Appetit und verhungern zuletzt, wie aus meinen Versuchen hervorgeht.

Die beiden zuletzt genannten Thiere lebten nur auffallend kurze Zeit, der Tod trat ein, bevor die sonst übliche Gewichtsabnahme von 40—50 pCt. vorhanden war.

Der Grund liegt wohl darin, dass es sich um junge, noch nicht ganz ausgewachsene Thiere handelte, die noch nicht viel Körperfett im Vorrath hatten. Ich möchte endlich nicht unterlassen zu erwähnen, dass die letzte Ratte von den 8 mit Caseinkuchen gefütterten die einzige war, welche keine Conjunctivitis bekam.

Ich kann mir kaum denken, dass der erhöhte Salzgehalt der Nahrung die Ursache davon bildete. Wenigstens habe ich 3 andere Ratten mit einem Kuchen gefüttert, der Ovalbumin, Casein etc. sowie doppelte Salzmenge enthielt.

Diese ebenfalls jungen Thiere starben auch schon nach 4 Wochen und zeigten alle gegen das Ende zu Lichtseheu und beginnende Secretion. Allerdings kam eine stärkere Conjunctivitis wohl wegen des raschen Hinsterbens nicht mehr zur Entwicklung.

Dies führt mich zu einem Einwand, der nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Man könnte sagen, dass die mit natürlicher Nahrung gefütterten Thiere nur deshalb keinen Katarrh bekamen, weil sie meist vorzeitig an Complicationen zu Grunde gingen, so dass also die Conjunctivitis sozusagen gar nicht Zeit fand, sich zu entwickeln.

Dem ist entgegenzuhalten, dass eine Fleischratte, eine mit Hundekuchen, zwei mit Reis und drei mit Grahambrot gefütterte länger als 6 Wochen lebten, dazu kommen noch 6 Universalratten.

Von diesen 13 Thieren bekam eine Reissratte einen mittelstarken, und eine Universalratte einen leichten Augenkatarrh, die anderen aber nichts.

Von 13 Casein- und Ovalbuminratten blieb der Katarrh nur bei einer Caseinratte aus, bei allen anderen war er meist sehr stark. Dieser Unterschied ist doch recht auffallend und kann kaum mehr nur durch Zufall entstanden sein.

Es handelt sich ja hier um bisher ganz unbekannte und äusserst schwer zu beurtheilende Verhältnisse.

Selbst auf Grund dieser zahlreichen und langwierigen Untersuchungen wäre es jedenfalls voreilig, allzu weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Immerhin glaube ich, das Ergebniss in folgenden Sätzen zusammenfassen zu dürfen:

1. Es gelingt nicht, Ratten mit künstlicher Nahrung dauernd am Leben zu erhalten. Der Grund liegt hauptsächlich darin, dass die Thiere bei der reizlosen einförmigen Kost den Appetit verlieren, in geringerem Grade wohl auch darin, dass die Nahrung mit zunehmender Appetitlosigkeit im Darm auch weniger gut ausgenützt wird.

2. Ratten, die in ihrem Nahrungsgemisch nur einzelne Eiweisskörper, Fett, Kohlehydrate und Salze bekommen, zeigen fast ausnahmslos gegen Ende ihres Lebens eine Neigung zu starker Conjunctivitis.

3. Ratten, die mit complicirteren künstlichen Gemischen oder mit natürlicher Nahrung gefüttert werden, zeigen derartige Katarrhe nur ausnahmsweise und dann in geringerem Grade, bei letzterer Kost auch dann nicht, wenn man sie an Unterernährung zu Grunde gehen lässt. Die Vermuthung erscheint deshalb berechtigt, dass nicht nur die allgemeine Körperschwäche, sondern auch die Art der Nahrung für derartige Conjunctivitiden prädisponirend wirken kann.

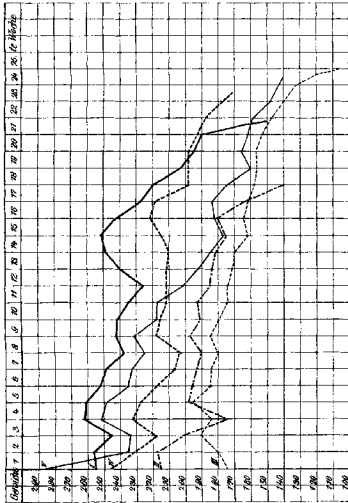
4. Bei länger fortgesetzter Fütterung mit nucleinsaurem Natron können sich schwere Nephritis sowie fettige Degenerationen in der Leber einstellen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, den Herren Prof. His, Voit und Gerhardt, die mir alle Hilfsmittel des Laboratoriums in lebenswürdigster Weise zur Verfügung stellten, meinen besten Dank auszusprechen.

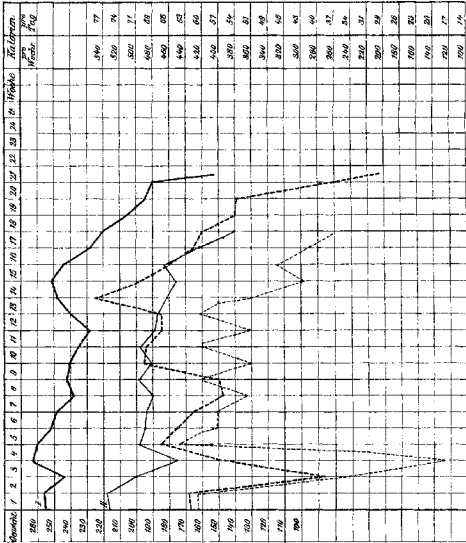
Ganz besonderen Dank aber schulde ich meinem Freunde, Herrn Privatdocent Dr. Falta in Wien, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die werthvolle Mithilfe und die zahlreichen guten Rathschläge bei diesen Untersuchungen.

L i t e r a t u r.

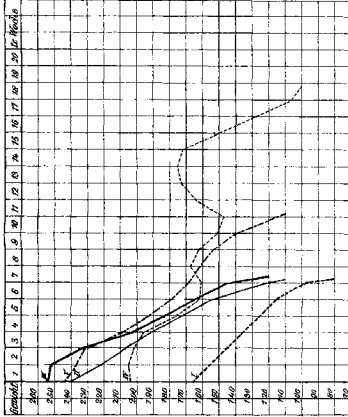
1. Morax, Wirksamkeit der Toxine in der Aetiologie der Bindehautentzündungen. IX. Internat. Congress in Utrecht.
 2. Valenti, Sulla azione di alcune sostanze tossiche sulla congiuntiva oculare. Archiv. di ottalm. 1900. VIII. p. 20.
 3. Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde.
 4. Trousseau, Fluxion de la conjonctive. 1896. Recueil d'ophth.
 5. Leber, Discussion zu dem Vortrag von Wagenmann: Einiges über Augenkrankungen bei Gicht. Bericht über die 25. Versammlung in Heidelberg.
 6. Luigi Luciani, Physiologie des Menschen. 1905. II. Bd.
 7. Falta und Nöggerath, Fütterungsversuche mit künstlicher Nahrung. Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie. Bd. VII. p. 313ff.
 8. Henriques und Hansen, Ueber Eiweisssynthese im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43.
 9. Lunin, Ueber die Bedeutung der anorg. Salze für die Ernährung des Thieres. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 5.
 10. Socin (Arbeit aus Bunge's Laboratorium), In welcher Form wird Eisen resorbirt. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 15.
 11. Rubner, Gesetze des Energieverbrauches. Leipzig u. Wien 1902.
 12. Schittenhelm und Bendix, Ueber das Schicksal der in die Blutbahn gebrachten Nucleinsäure. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
 13. Luigi Luciani, Das Hungern. 1890.
 14. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Bergmann. Wiesbaden 1898.
 15. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie.
 16. Wolff-Eisner, Discussion zum Vortrag von Pirquet (Sitzung der Berliner med. Gesellsch. 8. Mai 1907). Ref Berliner klin. Wochenschr. No. 22.
 17. Calmette, Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par ophthalmoréaction à la tuberculine. Compte rendu des séances de l'académie des sciences. No. 24. 17. Juni 1907.
-



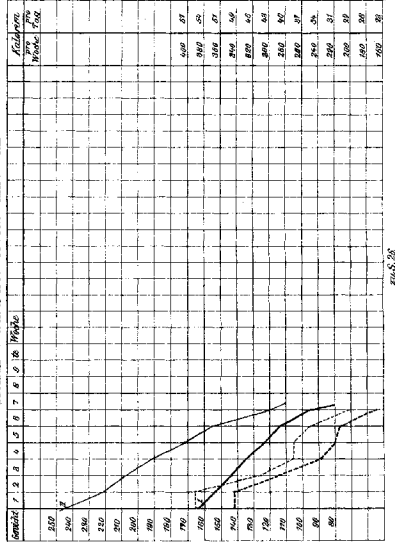
no. S. 87



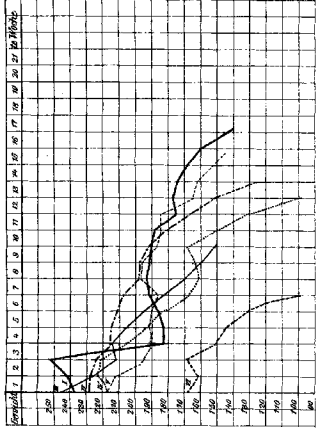
no. S. 26.



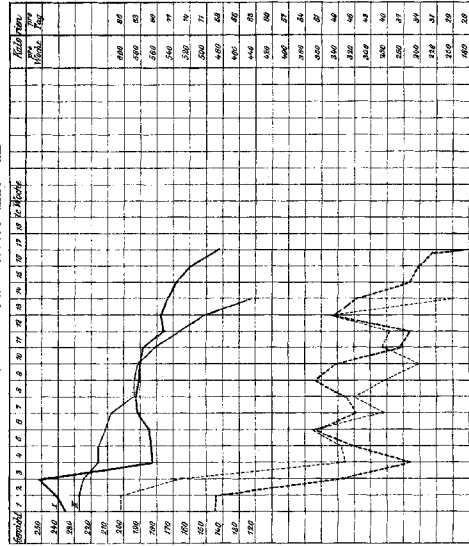
no. S. 24.



no. S. 28.



no. S. 23.



no. S. 24.