

YALE
MEDICAL LIBRARY

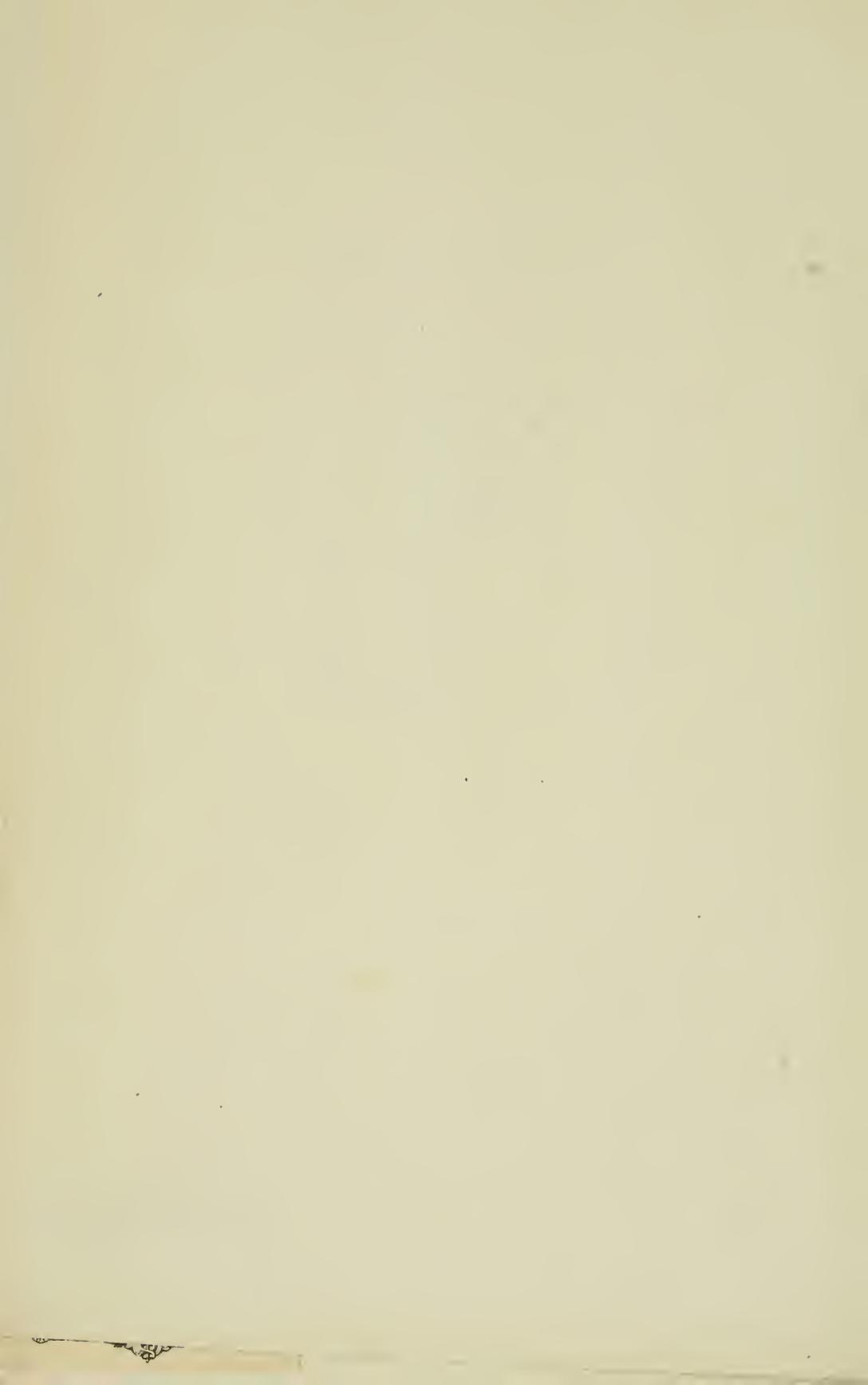


HISTORICAL
LIBRARY





Digitized by the Internet Archive
in 2012 with funding from
Open Knowledge Commons and Yale University, Cushing/Whitney Medical Library



Die Vitamine

ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie

mit besonderer Berücksichtigung der

Avitaminosen:

(Beriberi, Skorbut, Pellagra, Rachitis)

Anhang:

Die Wachstums substanz und das Krebsproblem

Von

Casimir Funk,

Leiter des physiologisch-chemischen Laboratoriums,
Cancer Hospital Research Institute, London

Mit 38 Abbildungen im Text und 2 Tafeln.

Wiesbaden

Verlag von J. F. Bergmann

1914

Klinik der Darmkrankheiten.

Von

Prof. Dr. Adolf Schmidt,

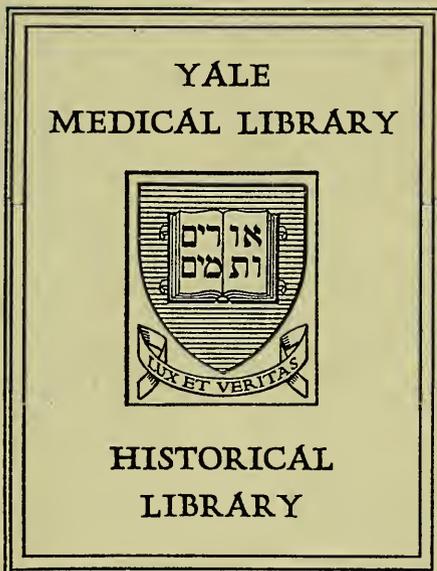
Geh. Med.-Rat, Direktor der Medizinischen Klinik in Halle a. S.

I. Teil. Mi
Anatomische
— Darmdys

II. Teil. M
Geschwürige
kungen der D
und Gestaltsv
— Kontinuitä
schliessungen

Mk. 12.—
ostik—Therapie
n des Darmes.

Mk. 11.—
ste — Erkan-
erworbene Lage-
krankheitsbilder
rungen und Ver-
mes — Nervöse



Dem Buch
eigentlich überfü

mit Recht, denn es gibt eine vortreffliche und sorgsame Bearbeitung dessen, was auf diesem Gebiet einschliesslich der Anatomie und Physiologie des Darmes längst bekannt, und dessen, was in den letzten Jahren neu hinzugekommen ist. Wie kaum nötig zu sagen, kommt dem Verf. dabei eine eigene reiche Erfahrung und Forschungsarbeit zugute; und dass er sich dabei auf die letztere stützt und bezüglich der diagnostischen Methoden wesentlich seine Richtung zur Geltung bringt, ist natürlich und berechtigt, wenn auch nicht ganz objektiv.

... Aber abgesehen davon, gereicht es mir zur Freude, den Wert des vorliegenden Buches voll anzuerkennen und vornehmlich die Kapitel über die funktionellen Störungen bei der Darmverdauung und über die entzündlichen Erkrankungen des Darmes vom klinischen Standpunkt aus als ganz besonders gelungen zu bezeichnen. Sie geben zweifellos weitaus die beste zusammenfassende Darstellung dieser schwierigen Gebiete, die uns die letzten Jahre gebracht haben, und sind sowohl in bezug auf die Klarheit und Flüssigkeit des Stils als auf die Gruppierung, Verwertung und Bewertung unserer Kenntnisse in hervorragendem Masse berufen, dem Studierenden, d. h. jedem, der sich in das Studium der Darmkrankheiten vertiefen will, ein Leitfaden zu sein.

Berliner klinische Wochenschrift.

EX LIBRIS

HARVEY CUSHING

Goldschmidt Cat 48
April-May 1933.

THE TERM "VITAMINE."

(76) **FUNK, CASIMIR.** Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen: (Beriberi, Skorbut, Pellagra, Rachitis). Wiesbaden, 1914. 8vo. With 38 illustrations and two coloured plates. Orig. wrappers. £3.3.

First edition, and a book which has already become rare. Casimir Funk was in charge of the laboratory of the London Cancer Hospital Research Institute, when he wrote this first standard work on vitamins. Shortly before he introduced the term "vitamine" to denote the missing accessory factor in polished rice and the incidence of beriberi. Pellagra is in this book classed for the first time among the deficiency diseases.

Die Vitamine

ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie

mit besonderer Berücksichtigung der

Avitaminosen:

(Beriberi, Skorbut, Pellagra, Rachitis)



Die Vitamine

ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie

mit besonderer Berücksichtigung der

Avitaminosen:

(Beriberi, Skorbut, Pellagra, Rachitis)

Anhang:

Die Wachstums substanz und das Krebsproblem

Von

Casimir Funk,

Leiter des physiologisch-chemischen Laboratoriums,
Cancer Hospital Research Institute, London

Mit 38 Abbildungen im Text und 2 Tafeln.

Wiesbaden

Verlag von J. F. Bergmann

1914

Nachdruck verboten.

Übersetzungsrecht in alle Sprachen auch ins Russische und Ungarische vorbehalten.

Copyright by J. F. Bergmann, Wiesbaden 1914.



Hist
Q0201
V5
1914 F
locked

Vorwort.

Dieser erste Versuch einer Zusammenstellung unserer Kenntnisse über Vitamine und Avitaminosen enthält neben Tatsachen, persönliche Ausblicke des Autors, neue Fragestellungen, Ideen und Arbeitspläne. Vieles in diesen Ausführungen ist fragmentarisch, vieles rein hypothetisch. Es ist dieses kleine Buch als der erste Schritt in einer neuen Richtung der Physiologie und Pathologie anzusehen. Tatsachen fehlen noch vielfach auf diesem Arbeitsgebiete, und so müssen vorläufig Hypothesen die Lücken ausfüllen. Und wenn das Gebäude noch lose zusammengefügt ist, so sind doch die Fundamente fest und sicher.

Es ist mir eine angenehme Pflicht an dieser Stelle den Herren Dr. Fraser und Stanton, Prof. Axel Holst, Dr. Mott, Dr. Roberts, Dr. Sandwith und Dr. Zeller, sowie der Londoner Society of Tropical Medicine für gütige Überlassung von Zeichnungen bestens zu danken. Ferner danke ich Dr. Donald Macaulay aus Cape Town, der mich auf eine süd-afrikanische Rinderkrankheit aufmerksam machte. Ganz besonders aber bin ich meinem Vater Dr. med. J. Funk für seine bereitwillige und unermüdliche Hilfe zum grössten Dank verpflichtet.

Die Herren Autoren, die sich mit in diesem Buch behandelten Problemen befassen, werden höflichst aufgefordert mir Separatabdrücke ihrer Arbeiten, die oft schwer zugänglich sind, einsenden zu wollen.

Cancer Hospital Research Institute. Brompton. London. S. W.

Oktober 1913.

Der Verfasser.

Inhalts-Verzeichnis.

	Seite
Vorwort	V
Einleitung	1
I. Beriberigruppe (Beriberi, experimentelle Beriberi bei Tieren)	7
Geographische Verbreitung der Beriberi	11
Pathologische Anatomie der Beriberi	12
Symptomatologie der Beriberi	13
1. Die sensibel-motorische Form	13
2. Die trockene atrophische Form	15
3. Die hydropische Form	16
4. Die akute perniziöse oder kardiovaskuläre Form	17
Experimentelle Beriberi beim Geflügel	19
Das Wesen der Krankheit und die chemische Natur der heilenden Substanz	27
Die Untersuchung der chemischen Natur der heilenden Substanz mit physiologisch-chemischen Methoden	30
Chemische Untersuchung der Reiskleie	30
Chemische Untersuchung der Hefe	38
Tierversuche mit den aus der Vitaminfraktion der Hefe isolierten Substanzen	45
Isolierung der Vitaminfraktion aus anderem Rohmaterial	47
Nachweis der Vitamine in manchen Futter- und Genussmitteln	49
In welcher Form sind Vitamine in der Natur vorhanden?	50
Ein Versuch das Wesen der Beriberi-Krankheit zu erklären	54
Bemerkungen zur Diagnose der Beriberi	67
Bemerkungen zur Prophylaxe und Therapie der Beriberi	67
Literatur über Beriberi	69
II. Skorbut-Gruppe (Skorbut, experimenteller Skorbut bei Tieren, Schiffberiberi, Barlowsche Krankheit)	73
1. Skorbut. Ätiologie des Skorbut	75
Anatomo-Pathologie des Skorbut	76
Symptome des Skorbut	76
Therapie des Skorbut	77
2. Experimenteller Skorbut	77
Die chemische Untersuchung des Zitronensaftes	81
3. Schiffberiberi	82
4. Barlowsche Krankheit (Infantiler Skorbut)	82
Anatomo-Pathologie der Barlowschen Krankheit	84
Symptome der Barlowschen Krankheit	84
Diagnose der Barlowschen Krankheit	85
Therapie des infantilen Skorbut	86
Zur Frage des Vitamingehalts der Milch	86
Tierversuche über den Unterschied zwischen roher und gekochter Milch	87
Klinische Erfahrungen über den Wert der rohen und gekochten Milch	89
Die Beziehungen zwischen Beriberi und Skorbut	94
Literatur über Skorbut	96
III. Pellagra	99
Geographische Ausbreitung der Pellagra	99
Verlauf der Pellagra	100

	Seite
1. Akute maligne Form	100
2. Leichte subchronische Form	100
3. Schwere kachektische subchronische Form	100
4. Chronische Form	101
Symptomatologie und Anatomic-Pathologie der Pellagra	101
1. Gastro-intestinal Traktus	101
2. Haut	102
3. Das Nervensystem	103
4. Kreislaufsystem	104
5. Knochen	104
6. Sexualorgane	105
Prognose	105
Theorien der Pellagra	105
1. Die Intoxikationstheorie	105
2. Die Autointoxikationstheorie	106
3. Die Infektionstheorie	106
4. Photodynamische Theorie	108
5. Die Vitaminmangeltheorie	111
Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der Pellagra im Lichte der Vitamintheorie	114
Zur Vitaminmangeltheorie der Pellagra	118
Literatur über Pellagra	119
Anhang „Sprue“	122
Symptomatologie	122
Anatomic-Pathologie	122
Therapie	123
Pathogenese	123
Literatur	123
IV. Rachitis, Rachitis bei Tieren, Osteomalazie, Spasmophilie	127
Experimentelle und spontane Rachitis bei Tieren, Kalkstoffwechsel bei Rachitis, Osteomalazie, Spasmophilie	128
Domestikationstheorie	132
Theorien, die den Mangel an Kalk, oder eine gestörte Assimilation desselben als die Krankheitsursache ansehen	133
Rachitis und Drüsen ohne Ausführungsgang	134
Die Vitamininsuffizienztheorie der Rachitis	135
Literatur über Rachitis	137
V. Ernährungsstörungen beim Säugling (Mehlnährschaden, Atrophie, Milch-nährschaden) und ihre Ursache	143
Literatur	145
Anhang: Die Noordensche Haferkur der Diabetes	146
Literatur	147
VI. Stijfziekte und Lamziekte beim Rindvieh	151
Literatur	153
VII. Der Chemismus des Wachstums	157
Wachstum bei Pflanzen	161
Literatur	161
Wachstum und das Krebsproblem	162
Neue Richtungen der experimentellen Krebsforschung	168
Literatur	169
VIII. Die Vitamine in ihren Beziehungen zu der Ernährungs- und Stoffwechsellehre.	173
Zur Frage: Ist das Leben ohne Bakterien möglich	177
Vitamine und die innere Sekretion	178
Vitamine und die Ernährung	180
Literatur	182

Einleitung.

Diese Darstellung enthält Studien über physiologische Bedeutung der Vitamine, über den Vitaminhunger und durch ihn verursachte Krankheiten, die Avitaminosen. Die hier aufgeworfene Fragen scheinen, trotz ihrer eminenten Bedeutung für die Physiologie und Pathologie noch sehr wenig in die weiteren Ärzte- und Physiologenkreise vorgedrungen zu sein. Wir würden vergeblich dieses Kapitel in den älteren, neueren und sogar den neuesten Handbüchern suchen. Die neuen Ideen, die hier besprochen werden sollen, haben nur sehr langsam ihre Berechtigung zur Existenz erobert und es wird noch eine geraume Zeit vergehen, bis sie endgültig die natürliche Trägheit des menschlichen Gehirns überwunden haben werden.

Diese neue Forschungen knüpfen sich unmittelbar an die Erkenntnis der Beriberi, einer Krankheit, die in tropischer Zone bei reisessenden Völkern vorkommt. Das Wesen dieser Krankheit blieb eine lange Zeit ein vollständiges Rätsel. Dieselbe trat epidemisch auf und konnte auf den ersten Blick als eine Seuche angesehen werden. Die medizinische Wissenschaft befand sich gerade in der Blütezeit der Bakteriologie und Pharmakologie. Es wurde nun unermüdlich darauf gearbeitet den Erreger oder das Gift aufzufinden. Wir haben hier ein gutes Beispiel, dass eine grosse Entwicklung eines Teiles unserer Wissenschaft nachhaltige Folgen auf andere Gebiete haben kann. Es kann sogar zu einer regulären Hemmung kommen. Dies war gerade der Fall bei der Erforschung der Beriberi. Erst am Ende des 19. Jahrhunderts, dank einer grossen Anzahl hervorragender Kolonialärzte, unter welchen Eykman (jetziger Professor der Hygiene in Utrecht), Gryns, Fraser und Stanton, Takaki zu nennen wären, begann ein Licht in die dunkle Angelegenheit zu kommen. Trotz der vielen Bemühungen der so ausgezeichneten Forscher wäre das Problem der Beriberi noch lange nicht gelöst, wenn ein Zufall hier nicht geholfen hätte. Diese Hilfe kam in dem Durchdringen der europäischen Kultur in die Kolonien. Die Krankheit, die bis daher höchstwahrscheinlich nur spärlich vorkam (genaue Angaben darüber habe ich allerdings nicht gefunden), begann sich ausserordentlich schnell zu verbreiten, so dass die europäischen Mächte ernsthaft eine schnelle Abhilfe suchen

mussten. Nach langem Suchen wurde die Ursache der enormen Ausbreitung darin gefunden, dass die Eingeborenen, die den Reis bis dahin mit ihren primitiven Handmühlen behandelten, plötzlich in Besitz von tadellos funktionierenden Maschinenmühlen kamen. Auf den ersten Blick wird man sich sicherlich wundern, was die Einführung der modernen Maschinen mit der Entstehung der Beriberi gemein hat. Dies wird uns eher verständlich, wenn wir den Bau eines Reiskornes (s. beigegebene Tafel 1) uns genau ansehen. Das Reiskorn ist mit einer Spelze wie jede Kornfrucht umgeben. Wird nun die Spelze abgenommen, so kommt das Korn selbst zum Vorschein. Das letzte besitzt schmutzig ziegelrote Farbe und man würde darin kaum den schön weiss aussehenden Reis erkennen, der uns zugeführt wird. Wir sehen, wenn wir Reis histologisch untersuchen, dass der Samen aus zwei deutlichen Schichten besteht, die äussere und die innere. Die zwei Schichten sind auch chemisch nicht gleichwertig. Aus diesem natürlich vorkommenden Zufall entstand dieser neue Teil unserer Wissenschaft, die hier zur Besprechung kommt. Die Eingeborenen, die von Reis leben, pflegen seit Urzeiten den Reis von der äusseren Schicht partiell mittelst Handmühlen zu befreien, da sie behaupten, dass der natürliche Reis nicht schmackhaft sei. In solchen Gegenden, wo Handmühlen gebraucht werden, kommt Beriberi erfahrungsgemäss nur äusserst selten vor. Mit dem Vordringen der Kultur wurden immer mehr die Handmühlen durch Maschinen ersetzt, die den Reis so modifizieren, wie wir ihn auf dem Markt sehen. Dieser Prozess geht so vor sich, dass die Körner mit Hilfe von Lederriemen und Paraffin so lange geschliffen (poliert) werden, bis die äussere Schicht total entfernt worden ist. Die Eigentümer der Mühlen haben ein besonderes Interesse daran, dass der Prozess möglichst komplett wird, da die Polierabfälle (Reiskleie, engl. rice-polishings, franz. son de riz) als Viehfutter sich als ausgezeichnet erwiesen haben und hohen Marktpreis besitzen. Auch wird der maschinell gereinigte Reis zu einem höheren Preis verkauft, als der handgemahlene, da er als feiner gilt.

Die Einführung der modernen Reispbearbeitung fiel zeitlich zusammen mit der grössten Beriberiausbreitung. Diese Tatsache konnte trotz dem eifrigen Suchen nach einem Erreger oder Giftstoff nicht lange verborgen bleiben. Die klinische Erfahrung hat uns bald gezeigt, dass die Ausbreitung der Beriberi dem Genuss von hoch poliertem Reis folgt. Später konnte gezeigt werden, dass die Diätänderung oder der Zusatz von Reiskleie die Krankheit zu verhüten imstande ist. Allmählich kam Licht in die dunkle Ätiologie der Beriberi und wir können jetzt mit Stolz sagen, dass Beriberi vollständig in ihrem Wesen aufgeklärt ist und gänzlich verhütet werden kann. Man muss sich fragen warum, da dies tatsächlich der Fall ist, noch Tausende von Beriberifällen jährlich vorkommen, die so oft tödlichen Ausgang haben. Die Antwort darauf ist, dass die Behörden nur sehr langsam die Ergebnisse der

modernen Beriberiforschung sich zunutze ziehen. Den Anfang scheinen die Vereinigten Staaten von Amerika gemacht zu haben, indem sie ein Gesetz votiert haben, das die vollständige Polierung des Reises in den Philippinen verbietet. Nicht geringe Schuld daran haben einige Untersucher, indem sie das bereits klar gewordene durch unwissenschaftlich geführte Experimente zu verdunkeln suchen.

Die moderne Forschung hat es zustande gebracht, die Frage so weit zu klären, dass man schon vor einigen Jahren mit Sicherheit sagen konnte, dass Beriberi durch Fehlen gewisser Substanzen im polierten Reis entsteht und durch Zufuhr dieser Substanzen gänzlich verhütet werden kann. Nun wurde eifrig nach diesen hypothetischen Substanzen gesucht, allerdings mit meistens irrümlichen Resultaten. Erst als die Frage mit korrekten chemischen Methoden in Angriff genommen wurde, konnte das Problem dem Ziele näher gerückt werden. Hier lagen enorme experimentelle Schwierigkeiten im Wege, die später ihre Besprechung finden werden. Gegenwärtig kann die Frage als nahezu gelöst angesehen werden. Es gelang nämlich nachzuweisen, dass es sich um vollständig chemisch definierbare Substanzen handelt, deren Spaltungsprodukte tatsächlich rein isoliert und in ihrer Zusammensetzung erkannt worden sind. Wenn wir auch augenblicklich noch nicht viel über die Struktur derselben wissen, so lässt sich schon voraussehen, dass auch diese Erkenntnis in kurzem erbracht wird.

Es handelt sich hier um eine ganze Gruppe von Substanzen, für die ich den jetzt schon vollständig eingebürgerten Namen: Vitamine vorgeschlagen habe. Diese Substanzen können auf folgende Weise charakterisiert werden: es sind dies stickstoffhaltige sehr kompliziert gebaute kristalline Körper, die chemisch einer neuen Gruppe angehören; sie lassen sich durch gewisse Fällungsmittel abscheiden. Ihre pharmakologische Wirkung ist noch nicht sehr weit erforscht worden, doch können diese Substanzen in jeder beliebigen Menge verabreicht werden, ohne eine schädliche Wirkung zu entfalten. Sie sind für das Leben unentbehrlich. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass wir den ganzen Vitaminvorrat von der Pflanze beziehen. Manche Tiere allerdings kommen auf die Welt mit einem gewissen Vorrat an diesen Stoffen, der im Ei abgelagert ist, andere bekommen die Vitamine in der Milch. Die niederen Tiere oder Pflanzen, die mehr einen Tierstoffwechsel besitzen, sind mit Ausnahme der Hefe in dieser Hinsicht noch gar nicht untersucht worden. Bei Pflanzen finden wir den grössten Vitaminvorrat im Samen, und im Reiskorn gerade in der äusseren Schicht. Auch haben wir Anzeichen dafür, dass beim Keimungsprozess chemische Umwandlungen in den Vitaminen vorkommen, was uns zu der Vermutung führt, dass diese Substanzen bei dem Keimungsprozess und später beim energischen Wachstum eine entscheidende Rolle spielen.

Über die Rolle der Vitamine im tierischen Organismus, mit dem wir uns hier hauptsächlich befassen wollen, wissen wir leider noch nichts Positives. Es sind wohl Vermutungen ausgesprochen worden, die aber über das Stadium der Hypothese noch nicht hinausgehen. Wir wissen aber sicher, dass das Fehlen derselben in der Nahrung, insbesondere bei Tieren, bei denen die synthetischen Fähigkeiten nicht so hochgradig ausgebildet sind, ernste Erkrankung und bei längerem Fehlen den Tod herbeiführt. Wir stehen hier vor einer Tatsache: Ohne Vitamine kein Leben. Einzelne Tierarten verhalten sich dabei verschieden, sie sind in bezug auf den Stoffwechsel nicht gleichartig eingestellt. Sie bedürfen eben verschiedener Vitamine und antworten auf das Fehlen der letzteren mit verschiedenen Symptomen.

Wir wissen schon jetzt, dass ausser Beriberi noch andere Krankheiten vorkommen, deren Ursache im Fehlen der Vitamine zu suchen ist. Ich möchte hier vorschlagen, diese Krankheiten mit dem Kollektivnamen *Avitaminosen* zu bezeichnen. In englischer Sprache hat sich der von mir eingeführte Ausdruck *Deficiency Diseases* vollständig eingebürgert. Zu dieser Gruppe der Krankheiten rechnen wir ausser Beriberi noch die experimentelle Beriberi beim Geflügel (auch *Polyneuritis gallinarum* genannt), ferner Skorbut, experimentellen Skorbut bei Tieren, Barlowsche Krankheit und Pellagra. Im Laufe unserer Ausführungen werden wir jedoch sehen, dass diese Gruppe höchstwahrscheinlich erweitert werden kann. Es wird sich wohl zeigen, dass Mehl Nährschaden, Sprue (*Aphtae tropicae*), tropische endemische Neuritis, Spasmophilie bei Kindern, Rachitis, Osteomalazie und manche Syndrome, auf die wir weiter unten aufmerksam machen, wohl zu dieser neuen Gruppe der Krankheiten gerechnet werden müssen.

Alle die hier genannten Krankheiten zeigen gemeinsame Charakteristik, die ihre Zugehörigkeit in eine Gruppe wohl ausser Zweifel lässt. Diese Krankheiten entstehen nur dann, wenn eine einseitige in spezieller Weise zusammengesetzte Nahrung lange Zeit ohne Unterbrechung genossen wird. Bei einem Patienten, der mehrere Wochen oder Monate von Brot, Mehl, weissen Reis, Mais oder gekochter Milch gelebt hat, muss der Verdacht unverzüglich auf Avitaminosen gelenkt werden. Die Symptome der Avitaminosen können im allgemeinen in einige Gruppen eingeteilt werden. Hier gehört erstens der Symptomkomplex der multiplen Neuritis, mit Lähmungen und Kontrakturen, ferner ein kardialer Symptomenkomplex mit Erweiterung des rechten Herzens, Dyspnoe, Cyanose und Oligurie, ferner Anasarca mit *Hydropericardium*, *Ascites*, *Hydrothorax*. Diese drei Syndrome sind der Beriberi eigen, müssen aber in ihrem sporadischen Auftreten neu erforscht werden. Als vierter Symptomenkomplex ist das bekannte Skorbutbild zu nennen, in letzten Jahren als Barlowsche Krankheit beim Kinde erkannt. Das Bild besteht in Zahnfleischschwellung und -Blutung, multiplen Hämorrhagien in der Haut und unter dem Periostium, sowie in typischen Knochen-

läsionen. Das fünfte Bild, nämlich das pellagröse, besteht in Magendarmläsionen, typischem Erythem der Haut und Symptomen seitens des Zentralnervensystems. Diese Syndrome vereinigen sich in vielen Fällen, und in dieser Weise entstehen Übergangsfälle mit mannigfach kombinierten Symptomen der Beriberi, des Skorbutus und der Pellagra, was als Beweis der Zusammengehörigkeit dieser Krankheiten aufzufassen ist.

Manche Läsionen sind allen Avitaminosen gemein: der Angriffspunkt der Causa morbi, d. i. des Vitaminhungers ist das zentrale Nervensystem. Hier, im Gehirn und Rückenmark sind primäre Läsionen zu suchen; alle anderen Veränderungen, wie Entartung der peripheren Nerven und trophoneurotische Vorgänge in den Geweben entstehen sekundär. Manche von diesen Symptomen finden wir bei sämtlichen Avitaminosen mehr oder weniger ausgebildet: Magendarmkrankungen, Blutungen, Knochenläsionen etc. Sämtliche Avitaminosen lassen sich ferner dadurch gut charakterisieren, dass durch einfachen Diätwechsel oder Zufuhr des fehlenden Vitamins vielfach Heilung erbracht werden kann und zwar ohne irgend eine andere Therapie.

Die hier mühsam eroberten Tatsachen werden ausserdem von ganz eminenter Bedeutung für unsere Auffassung des Stoffwechsels. Es ist für die Physiologie eine ganz neue Tatsache, dass durch Fehlen gewisser Substanzen in der Nahrung, manche mit konstanten Symptomen verlaufende Krankheiten und sogar Tod herbeigeführt werden kann, obwohl es der Nahrung weder an Kalorien, noch an Stickstoff und Salzen mangelt. Die Auffindung der Vitamine kam gerade zu einer Zeit, wo wir fest daran geglaubt haben, alle oder nahezu alle unsere Nahrungsbestandteile gekannt zu haben. Nun müssen jetzt einige, als feststehend geltende Tatsachen einer gründlichen Revision unterzogen werden. Die Vitamine befinden sich in unserer Nahrung in sehr kleinen Mengen und doch beherrschen sie das ganze Stoffwechselbild in ungeahnter Weise. Es ist demnach nicht genügend für einen Stoffwechselversuch eine Nahrung zu wählen, die in bezug auf Eiweiss, Fett, Kohlenhydrate und Salze als ausreichend erscheint. Das Tier kann trotzdem an Gewicht verlieren und schliesslich eingehen. Auch für einen anderen physiologischen Vorgang scheinen die Vitamine von hervorragender Bedeutung zu sein, nämlich für den Wachstumsvorgang. Die neuen Arbeiten auf diesem Gebiete haben es glänzend dargetan, dass unter Umständen eine Nahrung, die für ausgewachsene Tiere vollständig ausreichend ist, das Wachstum bei jungen Tieren zum Stillstand bringt.

Demnach können wir zu der Liste der bekannten Nahrungsbestandteile: der Eiweisskörper, Fette, Kohlenhydrate, Purine, Lipotide und Salze, eine neue Gruppe hinzufügen, die Vitamine. Über die Funktion dieser neuen Gruppe

im Haushalt der Natur wissen wir noch sehr wenig. Man kann aber ruhig sagen und dies ist schon einige Male behauptet worden, dass die geringen Mengen, die wir nachweisen konnten, es nicht als berechtigt erscheinen lassen, dass die Vitamine als Nahrung im engeren Sinne des Wortes aufgefasst werden können. Man gewinnt eher die Ansicht, dass diese Körper als Mutter-substanz gewisser Stoffe dienen, die eine lebenswichtige Funktion haben müssen. Man hat daher schon an den Zusammenhang mit Hormonen, Fermenten und Produkten der Drüsen ohne Ausführungsgang gedacht. Doch müssen wir gestehen, dass ausser der Analogie der Wirksamkeit in geringen Mengen, keine weiteren Beweise für diese Auffassung ins Feld gezogen werden können. Um so mehr müssen wir unsere Aufmerksamkeit der zukünftigen Forschung auf diesem Gebiete zuwenden. Sicher werden Vitamine im Stoffwechsel verbraucht; dies kann aus dem Umstand geschlossen werden, dass immer neue Mengen zugeführt werden müssen. Es muss daher der zukünftigen Zeit überlassen werden, was das Schicksal dieser Substanzen im Körper ist. Neue interessante Tatsachen werden wohl nicht lange auf sich warten lassen. Wir können hier auf die Entdeckung von Funktionen kommen, deren Gegenwart wir nicht einmal vermutet haben.

Die Isolierung der Vitamine hat auch in physiologisch-chemischer Hinsicht eine grosse Bedeutung. Vitamine sind Substanzen, die in sehr geringen Mengen aktiv sind, sie sind, wie wir später sehen werden, auch thermolabil. Sie erinnern demnach an Fermente. Wir dürfen demnach hoffen, dass die Isolierung der Vitamine einen Ansporn zur chemischen Identifizierung der als instabil betrachteten Substanzen führen wird. Im Laufe meiner Fraktionierungen einer ganzen Reihe von Nahrungstoffen hat sich allmählich herausgestellt, dass, wenn man eine grosse Menge Ausgangsmaterial bearbeitet, man eine ansehnliche Anzahl von neuen Substanzen antrifft, über deren Bedeutung wir noch nicht näher unterrichtet sind. So z. B. hatte ich Gelegenheit neue Purin- und Pyrimidinbasen, auch Basen der Cholinreihe zu finden. Man kann sagen, dass, wenn das Gebiet der physiologischen Chemie, was jedenfalls die Substanzen betrifft, die sich in relativ grossen Mengen befinden, allmählich erschöpft wird, bleibt oder vielmehr eröffnet sich uns ein neues Gebiet, das Gebiet der mikrophysiologischen Chemie, das dank der allmählichen Entwicklung der Mikromethoden, einer systematischen Bearbeitung zugänglich geworden ist.

I.

Beriberi-Gruppe.

(Beriberi, experimentelle Beriberi bei Tieren.)

Von den partiellen Unterernährungskrankheiten ist besonders sorgfältig die sog. Beriberi (japan. Kakke) studiert worden, und deshalb wollen wir am längsten bei ihr verweilen¹⁾. Die Krankheit, die seit etwa 20 Jahren sehr intensiv das Interesse von vielen Forschern in Anspruch genommen hat, kommt fast ausschliesslich in Ländern vor, deren Hauptnahrung Reis bildet. Nur ganz ausnahmsweise ist in letzter Zeit berichtet worden (Little 2), dass auch der Genuss von weissem Brot wie z. B. in New Foundland die Ursache von Beriberi sein kann; Beriberi kommt auch bei Sagoessern (Molukken) vor. Ganz besonders verbreitet ist die Krankheit in Japan, auf der malayischen Halbinsel und auf den Philippinen, und das sind auch die Länder, wo dem Studium dieser Krankheit besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Über das Wesen der Krankheit mit seinen noch jetzt zum Teil rätselhaften Symptomen blieben wir lange Zeit im Dunkeln. Es ist zuerst als eine Art von Intoxikation oder als Infektion aufgefasst worden, und nur langsam hat sich hier die richtige Erkenntnis den Weg gebahnt.

Es ist wohl zuerst von Wernich (3) und van Leent (4) vermutet worden, dass zwischen dem Reiskonsum und Beriberi ein kausaler Zusammenhang existiere. Im Jahre 1882 führte Takaki (5) eine Änderung der Diät in der japanischen Marine ein, (eine gemischte Diät mit Fleisch, Brot, Obst und Gemüse) und seit dieser Zeit ist die früher so schwere Beriberi so gut wie verschwunden.

Die Tabellen von Takaki sind ausserordentlich lehrreich. So zeigt die Figur Nr. (1), dass gleichzeitig mit der Abschaffung der Reisdiet im Jahre 1882 in der japanischen Marine ein jäher Absturz der Zahl der Beriberifälle erfolgte, die darauf dauernd gering blieb. Aus der Fig. 2 und 3 ersehen wir ferner, dass, obwohl der Kalorienwert der neuen Diät geringer war im Vergleich zur früheren (beriberiauslösenden) Diät, das durchschnittliche Körpergewicht der Mannschaft bedeutend anstieg.

Viel wichtigere Fortschritte wurden dagegen auf Java von holländischen Forschern erzielt. Auf Grund von sehr reichem statistischem Material, das auf Eykmans Veranlassung in 101 japanischen Gefängnissen in den Jahren

¹⁾ Eine gute Darstellung der klinischen Beriberi findet sich im Handbuch der Tropenkrankheiten von Castellani und Chalmers (1).

1895—1896 gesammelt wurde, gelang es Vordermann (6) nachzuweisen, dass die Krankheit mit dauerndem Konsum von weissem (poliertem) Reis in Beziehung gebracht werden kann. Diese Tatsache wurde an sehr grossem Material von Braddon (7) auf der malayischen Halbinsel bestätigt. Er konnte zeigen, dass die Eingeborenen, wie die Stämme von Tamilen, welche sich von Reis nähren, der als „cured“ oder als „parboiled“ bezeichnet wird, frei von dieser Krankheit sind. Dieser Reis zeichnet sich dadurch aus, dass er vor dem Gebrauch gedämpft wird, wodurch die Spelzen leicht abgehen und das Polieren unnötig machen.

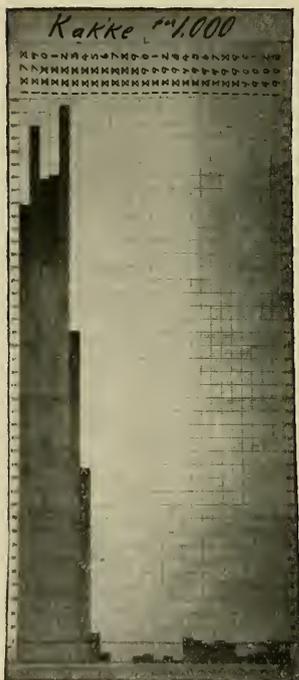


Fig. 1. Abfall der Zahl der Beriberifälle in der japanischen Marine infolge der Fleischzuzugabe: (nach Takaki).

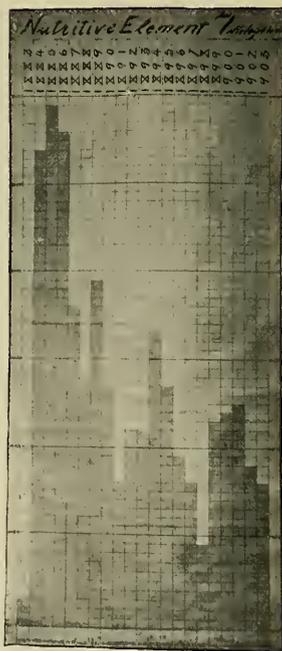


Fig. 2. Der Kalorienwert der Nahrung sank (vgl. Fig. 1).

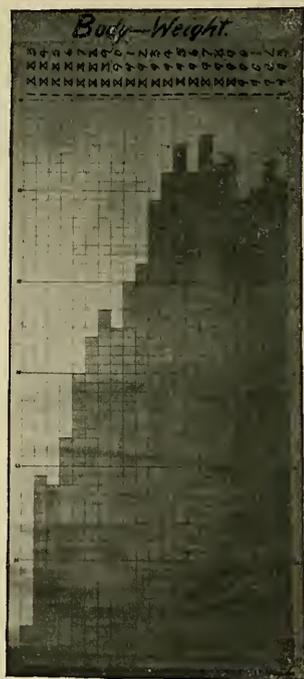


Fig. 3. Das Körpergewicht stieg an (vgl. Fig. 1 u. 2).

Im Jahre 1897 fand Eykman (8), dass Beriberi durch einen dauernden Konsum von weissem (poliertem) Reis verursacht ist, d. h. dass durch den Polierprozess ein Bestandteil des Reises verloren geht, der vor dem Ausbruch der Krankheit schützt. Als der wichtigste Teil des Reiskorns wurde von den holländischen Autoren das sog. „Silberhäutchen“ (silvervlissen) betrachtet, das die aus dem weissen Reis entstehenden Toxine neutralisieren sollte.

Daraufhin gelang es Fraser und Stanton (9) an der Hand von Reisschnitten klarzumachen, dass die schützende Substanz auf der Peripherie des

Reiskornes lokalisiert ist. Es liess sich auf diese Weise zeigen, dass beim Polieren des Reises Substanzverluste eintreten, die beim unpolierten und gedämpften Reis niemals vorkommen. Zum klaren Verständnis dieser Unterschiede bringen wir die Original-Zeichnungen der genannten Autoren, an denen die obengenannten Unterschiede ohne weiteres zu erkennen sind. (Vgl. die Tafel 1.)

Geographische Verbreitung der Beriberi.

Ostasien mit den ostasiatischen Inselgruppen (Polynesien inbegriffen) bildet den Hauptherd der Beriberi. Der zweitgrösste Herd findet sich in Brasilien und den angrenzenden Ländern. Ferner zeigt die Afrikaküste zahlreiche Herde. Es wurde häufig behauptet, dass das feuchtwarme Klima besonders prädisponierend auf die Entstehung der Krankheit wirkt. Diese Behauptung ist unrichtig, so z. B. wurde während des russisch-japanischen Krieges im japanischen Heere ein starker Beriberiausbruch beobachtet, trotz des strengen Winters; auch im Norden Japans ist Beriberi endemisch. Die oben genannte Behauptung hat vielmehr ihren Grund darin, dass Reis nur in feuchter Wärme gut gedeiht. Japan ist das am stärksten befallene Land. Bälz und Miura (10) schätzen die Zahl der Beriberierkrankungen in Japan auf etwa 50 000 jährlich. Die Krankheit selbst ist hier länger wie tausend Jahre bekannt. Bedeutend weniger ist China befallen, dagegen finden wir in Korea zahlreiche Herde. Ferner finden wir die Krankheit stark verbreitet in der Malayischen Halbinsel (Fraser [10] gibt für 1911 5540 Fälle an, wovon 695 starben), Inseln des Malayischen Archipels, besonders Sumatra, aber auch Java, Borneo, Celebes, die Molukken, Neu-Guinea. In Hawaii, Neukaledonien und Nordaustralien wird die Krankheit meistens unter den eingewanderten Japanern und Chinesen beobachtet. Weitere Beriberiherde finden wir in Koehinehina, Siam und Birma, an der Ostküste von Ostindien, weniger an der Koromandelküste, Ceylon, Malabar und an der Gangesmündung.

In Afrika sind zahlreiche Herde an der Ost- und Westküste bekannt. So berichtet Chevalier (12) über eine Epidemie in Serenli (Ost-Afrika) mit 112 Fällen in 6 Monaten und 44 Todesfällen. Am Kongostrome werden oft die reisessenden Kaffern von der Krankheit befallen, während andere Eingeborene, den die Reismahrung unbekannt ist, davon verschont bleiben. Ebenso ist Beriberi auf den Madagaskar-, Mauritius- und Réunioninseln bekannt.

In Amerika bilden die Philippinen und Brasilien zwei wichtige Herde. In Brasilien (Lovelaee [13] berichtet z. B. über 934 Fälle in den letzten 4 Jahren) ist die Krankheit seit 250 Jahren bekannt. Dieser Herd breitet sich aus gegen den Norden bis Cayenne und Venezuela, nach dem Süden bis Rio de la Plata.

In Europa wurde Beriberi in den Jahren 1894, 1896 und 1897 in einigen Irrenhäusern Irlands beobachtet, so kamen im Jahre 1894 im Richmond Asylum bei Dublin 174 Fälle zur Beobachtung, wovon 25 starben. Chantemesse und Raymond (14) berichten über einen Ausbruch im Jahre 1898 in der Irrenanstalt zu Saint-Lemmes bei Angers mit 40 Todesfällen.

Pathologische Anatomie der Beriberi.

Zur Sektion kommen meistens die akuten Fälle. Die Haut der Beriberischen ist meist ödematös, cyanotisch an den Extremitäten, Lippen, Ohren, oft mit subkutanen Hämorrhagien; auch die Muskulatur ist ödematös. Zu den häufigsten typischen Befunden gehört Hydroperikardium, welches infolge der Degeneration der Herzbeutelnerve entsteht. Auch Hydrothorax, Ascites und punktförmige Hämorrhagien an den serösen Häuten werden oft gefunden. Im Magen, im Duodenum werden in akuten Fällen nicht selten Ecchymosen notiert. Das Herz und besonders der rechte Ventrikel und Vorhof ist bedeutend dilatiert und hypertrophisch. Der Herzmuskel selbst zeigt gelbliche Flecken und Streifen (fettige Entartung). Die Lungen sind meist ödematös. Die Nieren sind blutreich, es werden hier wie auch in anderen Organen kleine Blutungen gefunden. Nephritis kommt nicht zur Beobachtung.

Die wichtigsten Veränderungen werden bei der Beriberi in den peripheren Nerven und Muskeln gefunden. An den peripheren Nerven sind makroskopisch ausser selten vorkommenden kleinen Blutungen unter der Scheide oder zwischen den Fasern keine Veränderungen sichtbar. Mikroskopisch dagegen finden wir alle Stadien der Degeneration. Die Entartung beginnt damit, dass das Nervenmark varikös wird, besonders in der Nähe der Schnürringe, es zerfällt in Klumpen und Kugeln und schliesslich in einen körnigen Detritus. Der Achsenzylinder bleibt dagegen oft lange Zeit erhalten, doch schliesslich zerfällt auch dieser. Die Schwannsche Scheide bildet dann einen schlaffen Schlauch mit Vermehrung der Kerne. In frischen akuten Fällen ist die Zahl der degenerierten Fasern nur gering. An den Nervenendigungen in den Muskeln sind nur diejenigen Nervenfasern gequollen und granuliert, welche an die degenerierten Muskelfasern herantreten. Diese degenerative Neuritis befällt hauptsächlich an den Beinen die Nervi peronei, tibiales und sapheni, an den Armen die Nervi ulnares, radiales und mediani, ferner den Nervus phrenicus und vagus. Bälz fand dieselbe auch in den Nierennerven. Höchstwahrscheinlich sind aber fast sämtliche Rückenmarksnerven von der Degeneration betroffen. Bälz (15), Ellis (16) fanden Veränderungen am Sympathikus, besonders am Plexus cardiacus und pulmonalis, am Splanchnicus, am Plexus solaris. Rumpf und Luce (17) fanden auch degenerative Vorgänge in den hinteren Wurzeln. Im Hirn und Rückenmark, wie auch in anderen Organen, findet man venöse Stauung und

ödematöse Durchtränkung. Einzelne Autoren haben die motorischen Ganglienzellen des Vorderhorns atrophisch vakuolisiert oder vorsatzarm gefunden. Der Kern liegt oft asymmetrisch, durch eine grosse Vakuole zur Seite gedrückt. Rumpf und Luce fanden frische parenchymatöse, diffuse Markscheidendegeneration in der weissen Substanz des Rückenmarks. Die pathologo-histologischen Veränderungen im Nervensystem, finden ihre weitere Besprechung unter Pellagra mit Beifügung zahlreicher Abbildungen, denn nach der Meinung eines hervorragenden Neuropathologen, Mott (18), gehören diese Veränderungen in beiden Krankheiten zu demselben Typus.

Die kranken Muskeln zeigen alle Stufen der Entartung und Atrophie. Das erste Zeichen der Degeneration besteht im Undeutlichwerden der Querstreifung. Oft werden die Muskelfasern wachsartig, homogen und brüchig.

Die Symptomatologie der Beriberi.

Eine latente Form der Beriberi existiert ohne jeden Zweifel. So werden nicht selten schwere Beriberisymptome, meist akut verlaufend, nach einem Trauma oder Überanstrengung ausgelöst. Es entstehen oft nach einer Operation schwere, meist tödlich verlaufende Erkrankungen bei Personen, die vor der Operation keine manifeste Symptome der Krankheit zeigten. Bei Soldaten nach langen Märschen kommen akute Beriberifälle vor. Nach Hirota (19) bekommen Säuglinge manchmal eine akute Beriberi, obwohl die stillenden Mütter noch keine Symptome aufweisen. Den Einfluss der Überanstrengung werden wir auch weiter bei der experimentellen Beriberi der Tiere sehen. Leichte abortive Fälle kommen sehr häufig vor. Die Patienten klagen dann über ein Gefühl von Schwere in den Beinen und über Unsicherheit beim Gehen oder Stehen in den Knien, so dass sie oft zusammensinken. Diese Beschwerden werden besonders in den Sommermonaten vorgebracht. Oft wird über Herzklopfen nach einer Austrengung, über Kribbeln oder Taubheit in der Haut der Unterschenkel geklagt. Zu den Frühsymptomen gehört auch Hemeralopie; die alte Therapie von Hippokrates (Leber) bekommt somit eine wissenschaftliche Erklärung. Auch gehört Hemeralopie zur Symptomatologie des Skorbuts und der Pellagra, kann somit als Symptom des Vitaminlengers aufgefasst werden. Eine Verminderung der geschlechtlichen Fähigkeiten wird meistens beobachtet.

Das Krankheitsbild der Beriberi zeigt nach Bälz und Miura vier verschiedene Formen:

- I. Die leichte sensibel-motorische Form,
- II. die trockene, atrophische Form,
- III. die hydropisch-atrophische und
- IV. die perniziös-akute Form.

Diese Formen können auch ineinander übergehen. Im wesentlichen zeigt das Krankheitsbild beim chronischen Verlauf vorwiegend Paralysen und Muskelatrophien, beim akuten Verlauf dagegen gastro-intestinale Störungen, Anasarka, Hydroperikardium und schwere kardiale Symptome.

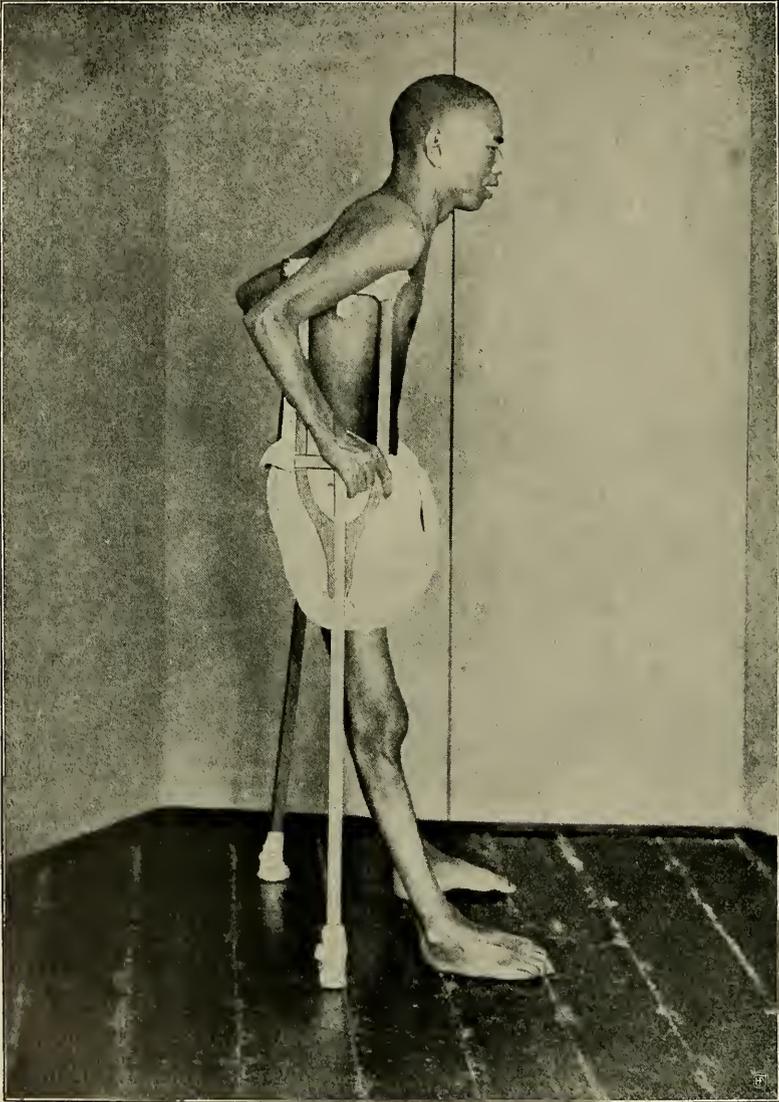


Fig. 4. Atrophische Beriberi nach Bälz und Miura.

I. Die sensibel-motorische Form. Dieselbe ist die am häufigsten vorkommende in Beriberi. Nach einer Anstrengung, besonders in den Sommermonaten, fühlt der Kranke Unsicherheit und Schwäche in den Beinen, oft Taubheit der Fussrücken und der Unterschenkel. Die Wadenmuskeln sind druck-

empfindlich. Dazu gesellt sich Herzklopfen nach einer Anstrengung und Ödem an den Unterschenkeln. Der Kniereflex ist am Anfang gesteigert, später gewöhnlich erloschen. Die Temperatur bleibt normal. In diesem Stadium kann Heilung eintreten, oder aber kommt es zum Fortschreiten der Sym



Fig. 5. Atrophische Beriberi (Rückenansicht) nach Bälz und Miura.

ptome mit dem allmählichen Übergang in die trockene atrophische oder die hydropische Form.

II. Die trockene atrophische Form. (Fig. 4, 5, 7). In diesem Stadium kommt es zur allmählichen Lähmung und Muskelatrophie, zuerst der Unter-

schenkel, dann der Oberschenkel, der Hände und Arme. Schliesslich werden auch die Rumpfmuskeln befallen. Die Kranken zeigen dann eine skelettartige Abmagerung. Auch in diesem Stadium der Krankheit kann unter Umständen eine Besserung und schliesslich nach Monaten eine vollständige Heilung erfolgen. Die Motilität, elektrische Reaktion, die ursprüngliche Muskulatur, der Patellarreflex kehren langsam wieder zurück. In anderen Fällen kommt es zu Rezidiven, die Lähmungen und Atrophien nehmen zu, der Fuss bleibt dauernd in Stellung des Pes equinovarus (Fig. 6), die Hand hängt schlaff herunter, mit halbgeschlossenen Fingern wie bei jeder Radialislähmung. Nach langem Bestehen der Krankheit entwickeln sich dauernd bleibende Kontraktionen am Fuss, seltener an den Fingern



Fig. 6. Muskelkontraktur und Atrophie bei Beriberi (Spitzfussstellung) nach Bälz und Miura.

und am Bizeps. Der Kranke kann nur auf Fussspitzen mit Hilfe von Krücken gehen. Diese schwere chronische Zustände sind unheilbar.

III. Die hydropische Form (Hydropisch-atrophische Form, Bälz-Miura) (Fig. 8). Unter dem Namen Epidemic Dropsy wurde eine Krankheit beschrieben, die von Greig (20) mit der hydropischen Beriberiform identifiziert worden ist. Bei dieser Form sind neben den oben beschriebenen Symptomen die Zirkulationsstörungen schärfer ausgeprägt. Hier beherrscht Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe, Oligurie, Wadenschmerz und Ödeme das Krankheitsbild. An den Knöcheln, an der Tibia findet man ein blasses Ödem, in schweren Formen auch an den Oberschenkeln und am Rumpf, besonders in der

Schulter- und Nackengegend, oft auch an den Armen und am Gesicht. Zu den wichtigsten Erscheinungen gehört Hydrops der serösen Höhlen, namentlich des Perikardiums und der Pleurae. Die Harnabsonderung ist stark vermindert, oft auf 200—300 ccm oder noch weniger. Der Harn hat ein hohes spezifisches Gewicht, ist eiweissfrei, lässt Urate ausfallen und zeigt eine deutliche Indikanreaktion. Tritt Heilung auf, so verschwindet unter starker Diurese das Ödem, wobei die starke Abmagerung und Muskelatrophie zum Vorschein kommt. In zahlreichen Fällen tritt der Tod ein teils durch die Folgen des schweren Hydroperikardiums, teils durch Lähmung des Herzmuskels oder endlich durch den Übergang in die akute perniziöse Form. Bei puerperaler Beri-beri wird in der Regel die hydropische Form beobachtet. In schweren Fällen kommt es mitunter zur Lähmung der Interkostalmuskel, des Zwerchfells, seltener der Hirnnerven (Nn. optici, abducens, facialis, hypoglossus). Häufiger werden die Kehlkopfmuskel gelähmt. Vaguslähmung wird allgemein als Todesursache angesehen.

IV. Die akute perniziöse oder kardio-vaskuläre Form. Diese Abart entsteht akut und primär oder aus den oben beschriebenen Formen, nämlich durch Überanstrengung, nach einer Operation, auch ohne nachweisbare Ursache. Ganz plötzlich, oft binnen einiger Stunden, entwickelt sich ein schweres Krankheitsbild: Präkordialangst, Schmerz im Epigastrium, Dyspnoe, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Jaktation. Die Temperatur bleibt normal, das Bewusstsein klar. Das Herz ist stark vergrößert, besonders der rechte Ventrikel; die ganze Herzgegend und ihre Umgebung pulsiert infolge der Parese der Interkostalmuskel und der verstärkten Herzarbeit. Die



Fig. 7. Paralytische Form der Beri-beri.
(Gütigst vom Dr. Henry Fraser zur Verfügung gestellt.)

sichtbare Pulsation am Epigastrium gehört zu den Frühsymptomen der Krankheit. Oft besteht ein systolisches Geräusch an der Spitze, auch im zweiten oder dritten Interkostalraum, der zweite Pulmonalton ist verstärkt. An der A. cruralis hört man ein arteriell-diastolisches Geräusch, in schweren Fällen einen ebensolchen Ton. Der Puls ist beschleunigt, 120, in schweren Fällen 130 und 140, voll und weich.



Fig. 8. Hydropische Form der Beriberi.
(Gütigst vom Dr. Henry Fraser zur Verfügung gestellt.)

Die Atmung ist wild und keuchend, der ganze Thorax wird krampfhaft gehoben. Es entsteht oft Heiserkeit oder Aphonie. Die Urinmenge ist stark vermindert, bis 100–200 ccm pro die und noch weniger. Der Harn liefert eine starke Indikanreaktion, in manchen Fällen ist er schwach eiweiss-haltig, seltener gibt er eine schwache Diazoreaktion.

Der Tod tritt ein unter kleinem frequentem Puls, Cyanose und Lungenödem binnen einigen Tagen oder Wochen, aber auch mitunter plötzlich nach einigen Stunden.

Säuglinge, die von beriberikranken Müttern gestillt werden, zeigen ein ähnliches Bild: hartnäckiges Erbrechen, Cyanose um den Mund und Nase, Dyspnoe, Tachykardie, Aphonie, Ödem des Gesichts und der Beine, Oligurie, stets ohne Fieber. Beim Wechsel der Milch oder durch Verabreichen eines Reiskleienextraktes verschwinden diese schweren Symptome rasch binnen wenigen Tagen, oft schon nach wenigen Stunden. In manchen von diesen Fällen befindet sich die Mutter noch im latenten Stadium der Krankheit

und zeigt nur Indikanurie, während sich manifeste Symptome der Beriberi erst später bei ihr einstellen.

Die Mortalität bei Beriberi bewegt sich in weiten Grenzen. In manchen Epidemien in Sumatra, Java und Manila war die Sterblichkeit eine erschreckende bis 60–70% und noch höher, während unter den holländischen Truppen in Insulinde 2–6%, unter den japanischen Truppen 2–4% besteht. Die Sterblichkeit bei der hydropischen Form ist grösser, als bei der

troekenen, während die akute perniziöse Form die höchsten Ziffern liefert. Früher wurde die Durchschnittsziffer auf 37% geschätzt, doch sind in den letzten Jahren infolge einer besseren Kenntnis der Ursache und Therapie der Krankheit, bedeutend niedrigere Ziffern notiert. Ein Teil der chronischen Fälle stirbt an Komplikationen, unter welchen die Tuberkulose die grösste Zahlen aufweist.

Die experimentelle Beriberi beim Geflügel (Polyneuritis).

Trotz der Erkenntnis, dass Beriberi mit der Reismahrung im Zusammenhang steht, wären wir nicht sehr weit vorgeschritten, wenn es nicht Eykman (9) gelungen wäre durch Verfütterung von weissen Reis an Geflügel (Hühner, Enten, Gänse und Tauben) eine Krankheit hervorzurufen, die er Polyneuritis gallinarum nennt (s. Fig. 9, 10 u. 11, die dem Werke Fraser und Stanton entnommen sind).



Figur 9. Polyneuritis. 1. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit glaubt Eykman (20a) gefunden zu haben, dass Hühner und Tauben sich in bezug auf Symptome und Heilung verschieden verhalten. Er sagt nämlich, dass, wenn man Tauben ein Gemisch von chemisch reinem Kochsalz und Potassiumchlorid im Verhältnis von 1:3 und in Mengen von 20—40 mg subkutan verabreicht, dieselben rasch geheilt werden, während dieses Präparat bei Hühnern ohne Wirkung ist. Er schliesst aus diesem Experiment, dass Resultate, die aus Heilversuchen an Tauben gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf Hühner übertragen werden dürfen. Da diese Behauptung von Eykman meine meistens an Tauben erhaltenen Resultate stark erschüttern würde, habe ich die Versuche wiederholt. Ich habe (20b) gefunden, wie dies übrigens von vorne rein aus meinen Arbeiten abzuleiten war, dass Eykmans Angaben nicht stimmen. Das oben genannte Salzgemisch besitzt auch bei Tauben nicht die geringste Wirkung. Wir können demnach ruhig behaupten,

dass die experimentelle Beriberi bei Tauben und Hühnern identische Krankheiten sind.

Eine vorzügliche Darstellung dieser Krankheit bei Hühnern finden wir in einer Arbeit von Vedder und Clark (21). Die ersten Symptome beim Huhn bei ausschliesslicher Ernährung mit weissem Reis erscheinen nach 20—30 Tagen. Sie bestehen in einer beginnenden Paralyse der Extensoren der Beine: der Vogel sitzt oder bewegt sich auf flexierten Tarsometatarsalgelenken. Die Paralyse übergeht rasch dann auf die Flügel, Nacken und



Figur 10. Polyneuritis. 1. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

schliesslich auf die gesamte Muskulatur. Der Vogel liegt dann bewegungslos auf einer Seite, eine schwere Prostration erscheint oft schon am zweiten oder dritten Tage vom Beginn der Paralyse, spätestens in einer Woche und führt in allen Fällen zum Tode. Wie wir sehen, entwickelt sich das gesamte Krankheitsbild in sehr kurzer Zeit. Von den einzelnen Symptomen der experimentellen Beriberi sind folgende besonders erwähnenswert:

Cyanose. Der Kamm wird schon sehr früh blaurot und diese Erscheinung kann als Prodromalsymptom betrachtet werden.

Paralyse der Flügelmuskulatur gehört zu den späteren Symptomen, die Flügel hängen dann lose zu Boden.

Spastizität erscheint selten im Anfangsstadium der Krankheit, viel öfter im weiteren Verlaufe. Hierher gehört die typische Retraktion des Kopfes gegen den Rücken, seltener der spastische Gang auf den Zehenspitzen mit steifen Knien. Dysphagie gehört zu den Frühsymptomen, eingeführtes Wasser fließt wieder aus dem Schnabel heraus, beim Füttern aus der Hand verschluckt sich oft der Vogel. Das Atmen ist langsam und tief. Der Gewichtssturz ist nach Angaben von Vedder und Clark konstant und beträgt ca. 20% des initialen Gewichtes.

Verlauf der Krankheit.

Die oben genannten Autoren schildern den Verlauf der Krankheit bei Hühnern in folgender Weise: In akuten Fällen, mit Prostration und grossem



Fig. 11. Polyneuritis. 2. Tag der Krankheit. Nach Fraser und Stanton.

Gewichtssturz, entwickeln sich alle Symptome binnen 24 Stunden. Der Vogel liegt auf einer Seite, zeigt Dyspnoe und Cyanose und verendet nach einigen Stunden. Der zweite Typus ist mehr chronisch, in diesen Fällen sehen wir eine Lähmung der Beine, aber guten Allgemeinzustand. Der Appetit bleibt gut und der Gewichtsverlust ist unbedeutend, der Kamm bleibt rot; in diesem Zustand kann das Huhn bis vier Wochen leben. Nach meiner persönlichen Erfahrung ist der zweite Typus für Heilversuche nicht sehr geeignet.

Anatomo-pathologie. Das Herz ist in den meisten Fällen unverändert, nur selten werden Ödem, Pigmentation und Spuren parenchymatöser Degeneration gefunden. Hypertrophie, wie bei menschlicher Beriberi, kommt beim Huhn nicht vor. Vagus ist gewöhnlich degeneriert, doch nicht hochgradig. N. sciaticus zeigt dagegen Degeneration in allen Fällen ohne Ausnahme, auch in den Fällen ohne Lähmungserscheinungen. Schon nach sieben Tagen bei

Ernährung mit poliertem Reis wurde Entartung am Sciaticus gefunden. Eine grosse Anzahl von Fasern ist fettig degeneriert, doch ist die Zahl der degenerierten Fasern in keinem Verhältnis zur Schwere der Lähmungssymptome. Fälle mit leichten Erscheinungen zeigen oft eine enorme Degeneration, während schwere Fälle oft nur 5—10% degenerierte Fasern aufweisen. Die Markscheiden sind fettig degeneriert und zerfallen in grössere und kleinere Tropfen, bei starker Entartung zerfällt auch der Achsenzylinder in Segmente. In der Regel werden 10—15% der Faser degeneriert gefunden. Die Entartung ist gleichmässig im Sciaticus und seinen peripheren Ästen, wie dies bei sekundärer Entartung vorzukommen pflegt. Dieselbe Erscheinung wurde auch in den dorsalen und ventralen Nervenwurzeln, sowie in sämtlichen Strängen des dorsalen Rückenmarks gefunden. Ferner sind Veränderungen in den Zellen der Vorder- und Hinterhörner des lumbo-sakralen Rückenmarks konstatiert, hier sind die tigroiden Körper unsichtbar und die färbare Substanz (Nissls Methode) ist oberhalb des Axenzylinders angesammelt. In manchen Zellen sind die Kerne schwach gefärbt. Es unterliegt übrigens keinem Zweifel, dass auch bei menschlicher Beriberi nicht nur die peripheren Nerven leiden, sondern auch das ganze Zentralnervensystem in Mitleidenschaft gezogen ist.

Tauben. Hier habe ich persönlich einige hundert Fälle beobachtet. Werden diese Tiere mit poliertem Reis gefüttert, so essen sie in der ersten Woche mit grosser Gier. Dann nimmt der Appetit bedeutend ab und gelegentlich sieht man die Tiere durch heftige Schüttelbewegungen des Kopfes den Reis wieder aus dem Kropfe abgeben. Man erhält den Eindruck, dass die Tiere Ekel vor Reis haben. In diesem Stadium muss zur Zwangsfütterung gegriffen werden. Werden die Tiere sich selbst überlassen, so stellen sie das Fressen gänzlich ein. Etwa 30% dieser hungernden Tauben entwickeln trotzdem typische Krankheitssymptome, während der übrige Teil unter allgemeinen Schwächeerscheinungen allmählich eingeht, ohne irgend welche Symptome seitens des Nervensystems zu zeigen. Die künstlich gefütterten Tiere verfallen der Krankheit nach einer Zeitperiode, die in einzelnen Fällen grossen Schwankungen unterworfen sind. Man kann aber sagen, dass etwa nach 10 bis 21 Tagen die Krankheit gewöhnlich ausbricht. Dabei macht man manchmal die Beobachtung, dass die Tiere, die gleichzeitig auf die Reisdät gesetzt worden sind, meistens zusammen in Abständen einiger Tage der Krankheit anheimfallen. Es könnte dadurch der Eindruck erweckt werden, dass es sich um eine Epidemie handelt. Diese Erscheinung ist nicht rätselhaft, man darf sich nicht wundern, dass die Krankheit bei identischen Lebensbedingungen gleichzeitig entsteht. Wird dafür gesorgt, dass ausgewachsene Tiere mit einem Gewicht über 300 g angewandt werden, so sieht man zwei Haupttypen der Krankheit sich entwickeln, gerade wie es bei den Hühnern der Fall ist.

Bei einem Typus, den ich als akut bezeichnen möchte, bemerkt man, dass die Gehfähigkeit vermindert ist. Wird das Tier erschreckt, so läuft es eine Strecke ohne Schwierigkeit, doch wenn die Ermüdung kommt, so behilft sich



Fig. 12. Spastische Form.

das Tier beim Laufen der Flügel, und sitzt bewegungslos wenn sich selbst überlassen. Versuche zu fliegen kommen selten zur Beobachtung. Das nächste Symptom ist, dass das Tier unkoherente Bewegungen mit dem Kopfe aus-



Fig. 13. Atrophische Form.

führt. Schwingt man das Tier einige Male schnell in der Luft, so lässt sich in den meisten Fällen aus der latenten Form die akute Form provozieren. Diese Erscheinung tritt ganz plötzlich auf, der Kopf wird durch eine Kontraktur

der Halsmuskel gegen den Rücken gedrückt (Fig. 12, 13), die Beine an den Bauch herangezogen, das Tier rollt wie eine Kugel über den Kopf; dieses Rollen kann unter Umständen stundenlang fort dauern, wenn das Tier nicht gefesselt wird.



Fig. 14. Paralytische Form.

Eine Abbildung dieser Symptome finden wir hier beigefügt. In diesem Stadium bleibt das Tier nicht lange am Leben. Es tritt im Laufe einiger Stunden eine Störung der Atmung auf, das Tier reißt den Schnabel weit auf, offen-



Fig. 15. Spastisch-paralytische Form.

bar kämpft es gegen Erstickung und schliesslich verendet es, indem die Kontrakturen aufgelöst werden. Dies kann als letztes Symptom vor dem Tode aufgefasst werden. Der Tod tritt nach 12—24 Stunden nach dem Beginn der Symptome ein.

Der zweite Typus, der chronische (Fig. 14, 15) verläuft wie folgt. Das Tier wird im Käfig nach etwa zwei Wochen sitzend aufgefunden. Es bewegt sich nur ungern, trotzdem es sich am Anfang sehr gut aufzurichten vermag. Nach einigen Tagen verliert es diese Fähigkeit und sitzt bewegungslos auf einem Fleck. Nur selten geht diese Form in die spastische über. Gewöhnlich lebt das Tier noch einige Wochen und verendet auf derselben Stelle ohne sich zu rühren. Diese Fälle sind für die Heilungsversuche nicht brauchbar. Zu solchen Zwecken müssen stets die Tiere der ersten Kategorie zur Anwendung kommen.

Die Tiere der ersten Kategorie zeigen auch verschiedene Typen. Bei manchen bleibt der spastische Zustand konstant bis zum Tode, bei anderen löst sich der spastische Zustand in kurzen Intervallen, um verstärkt wiederzukehren.

Es scheint somit, dass beim Geflügel, in Analogie zu menschlichen Fällen auch verschiedene Typen der Krankheit vorkommen, eine Erscheinung, die auch von Vedder und Clark bei Hühnern zur Beobachtung kam. Die Spekulationen, die diese Forscher auf dieser Erscheinung basieren, sind aber unbegründet.

Eine weitere Erscheinung, die den beiden Krankheitsformen bei Tauben gemeinsam ist, ist der Gewichtssturz. Dieser, der etwa 20–45% des ursprünglichen Gewichts beträgt, kommt nach meiner Erfahrung bei Tauben immer vor. Die Gewichtskurven finden wir an einer anderen Stelle des Buches. Der Gewichtssturz tritt ein, gleich ob das Tier gefüttert wird oder nicht. Anderslautende Angaben kommen daher, dass die Tauben, höchstwahrscheinlich infolge einer Lähmung der Kropfmuskulatur, denselben nicht zu entleeren vermögen. Bei der Sektion findet man den Kropf prall mit Reis gefüllt, und wird dieser gewogen, so beträgt sein Gewicht bis 100 g, die als Körpergewicht in Berechnung kamen. Auch die Arbeiten, die den Einfluss verschiedener Zusätze auf das Körpergewicht studierten, sind aus diesem Grunde nicht einwandfrei. Ferner tritt Diarrhoe auf. Die Tiere geben etwa jede 15. Minuten eine wasserklare oder nur schwach gelb gefärbte Flüssigkeit ab. Ausser dem polierten Reis kann die Krankheit, wie wir später sehen werden, auch mit verschiedenen Stärkearten, sowie verschiedenen Brot- und Zuckerarten hervorgerufen werden. Die Krankheitsercheinungen, die hier beobachtet werden, sind ganz identisch mit den am Reis erhaltenen. Es kann nicht genug hervorgehoben werden, dass in experimenteller Beriberi, infolge von strikt durchgeführter Diät, ohne jeden Zweifel bei 100% aller Fälle der Tod eintritt. Infolgedessen müssen die zahlreichen Behauptungen, dass die menschliche Beriberi angeblich ohne jede Therapie zurückgehen kann, als irrig zurückgewiesen werden. Würden die experimentellen Bedingungen bei Menschen so genau innegehalten werden, wie beim Tierexperiment, dann müsste ein jeder Fall tödlich enden. Es hat sich gezeigt, dass bei genauer Innehaltung

der Reisdät, wie bei den Experimenten an zum Tod verurteilten, von Strong und Crowell (22) ausgeführt worden sind, die Krankheit nicht nach 6 bis 7 Monaten, wie behauptet worden ist, sondern schon nach 6 Wochen eintritt.

Bei anderen Vögelarten und besonders bei fleischfressenden Vögeln sind analoge Experimente nicht ausgeführt worden. Ich glaube sie wären in mancher Beziehung lehrreich.

Therapie. Zu diesem Zwecke können zwei Wege eingeschlagen werden. Der erste besteht in einer Diätänderung. Bei kranken Tauben habe ich die Erfahrung gemacht, dass Zusatz von Mais, sogar in dem kritischen, moribunden Stadium eine gewisse Anzahl von Fällen zu retten vermag, wahrscheinlich in solchen Fällen, wo die Verdauung noch gut funktioniert. Hier genügen schon einige Maiskörner, um eine Besserung hervorzurufen. Die Heilung geht aber nur stufenweise vor sich und oft vergeht eine Woche, bis der Zustand als normal bezeichnet werden kann.

Der zweite Weg besteht in der Zufuhr per os oder parenteral von verschiedenen Extrakten, sowie Präparaten oder auch rein chemisch isolierten Substanzen, auf die wir weiter unten ausführlich zu sprechen kommen.

Werden nun diese Substanzen in einer entsprechenden Menge per os eingeführt, so tritt bei den akuten Fällen eine vollständige Heilung am nächsten Tag ein. Deswegen lässt sich nur schwer beobachten, infolge der zeitlichen Ausdehnung, wie die einzelnen Symptome allmählich zurücktreten. Die Heilung ist komplett, d. h. man kann den geheilten Vogel kaum von einem normalen unterscheiden. Den Rückgang der Symptome kann man viel besser beobachten, wenn man konzentrierte Extrakte einverleibt. Die Besserung tritt in diesem Falle schon oft nach 6—9 Stunden auf. Noch besser ist es, den Effekt der parenteralen Einverleibung zu beobachten. Schon nach 2—3 Stunden lösen sich teilweise die Kontrakturen, der Kopf kommt immer für längere Zeitperioden in normale Stellung, bis endlich die Besserung dauernd eintritt. Gleichzeitig mit der Lösung der Kontrakturen beginnt das Tier Gehversuche. Die Heilung ist bald vollendet. Interessant ist es, dass die Tiere, die bei der Krankheit einen Widerwillen gegen Reis zeigen, nach der Kur den Reis von selbst zu fressen anfangen, indem scheinbar der Appetit wiederkehrt. Werden die geheilten Tiere dann auf normale Nahrung gesetzt, so bleibt die Kur dauernd, werden sie dagegen wieder auf polierten Reis gesetzt, so entwickelt sich in einer Zeitperiode, die zwischen 4—12 Tagen schwankt, und die von der Menge des eingeführten Heilmittels abhängt, ein neuer Ausbruch der Krankheit, die ebenso wie der erste, wenn auch nicht so gut, geheilt werden kann. Nach der Heilung kommt es konstant zu einer Gewichtszunahme.

Nun fand Eykman, dass die Tiere nur dann krank werden, wenn man sie in Analogie zur menschlichen Beriberi mit weissen Reis füttert,

dem durch Polieren das Perikarp entzogen wurde. Beim Verabreichen von Paddi (unpoliertem Reis) oder von gedämpftem Reis (cured rice) bleiben die Vögel gesund. Somit wurde die volle Analogie mit der menschlichen Beriberi erwiesen. Wie wir später sehen werden, geht die Analogie so weit, dass wir ohne weiteres berechtigt sind, Schlüsse von einer Krankheit auf die andere voll zu übertragen. Wie wir hier aus dem Mitgeteilten ersehen, ist Geflügelpolyneuritis, für welche ich den Namen experimentelle Beriberi vorschlagen möchte, und die menschliche Beriberi in bezug auf Pathogenese, Symptome und Therapie vollständig identisch (s. Fig. 16.).



Fig. 16
Fettige Degeneration des N. ischiadicus eines an Polyneuritis erkrankten Huhnes. *W. S. Hoar*

Hiermit war uns ein Mittel an die Hand gegeben die Untersuchungen weiter zu führen und etwaige Hypothesen experimentell zu prüfen. Dies ist dann gleich darauf in Angriff genommen worden.

Das Wesen der Krankheit und die chemische Natur der heilenden Substanz.

Auch hier war es Eykman (l. c. 23), der die ersten Schritte in dieser Richtung machte. Er fand nämlich, dass der Zusatz von Perikarp oder Reiskleie zum weissen Reis den Ausbruch der Krankheit bei den Tieren zu verhüten imstande ist. Für diese Tatsache fand er allerdings nicht die richtige Erklärung, er glaubte nämlich, dass sich aus der Stärke des Kornes Toxine entwickeln, die auf das Nervensystem deletär wirken, und die durch den Zusatz von Perikarp verhindert werden. Es ist ja weiter nicht merkwürdig, da in damaligen Zeiten das Wesen der Krankheit recht rätselhaft war.

Er machte die wichtige Beobachtung (24), dass der wässrige Extrakt der Reiskleie heilende Eigenschaften besitzt. Phytin wurde darin entdeckt und gezeigt, dass es unwirksam ist. Er fand, dass die heilende Substanz dialysierbar ist und durch Zusatz von Alkohol nicht ausfällt. Die im Jahre 1897 gemachten Beobachtungen waren übrigens die einzigen, auf die sich die moderne Beriberiforschung stützen konnte. Es gebührt daher Eykman das Verdienst, die Grund-

lagen für die in dieser Zusammenfassung aufgeführten Untersuchungen geschaffen zu haben.

Die Untersuchungen wurden daraufhin auch von Gryns (25) aufgenommen. Er konnte die Angaben von Eykman völlig bestätigen. Er war übrigens der erste Forscher, der sich klar für die auch jetzt gültige Auffassung der Beriberi ausgesprochen hat. Gryns sagte nämlich, dass die Krankheit ausbricht, wenn in der Nahrung Stoffe fehlen, die für den Stoffwechsel des peripheren Nervensystems von Bedeutung sind. Ähnliche heilende Stoffe wie in der Reiskleie konnte er in einer Bohnenart, in Katjang-idjoe (*Phaseolus radiatus*) und in Fleisch nachweisen, und konnte zeigen, dass die Nahrungsmittel ihre heilende Kraft verlieren, wenn sie auf 120° C erhitzt werden. Diese Experimente waren von grosser Bedeutung für die weiteren Untersuchungen, sie wurden auch von Eykman (l. c. 24) bestätigt. Bréaudat (26) benutzte Reiskleie in Fällen von menschlicher Beriberi mit gutem Erfolge. Fraser und Stanton (27) versuchten die Substanz aus der Reiskleie näher zu charakterisieren. Sie fanden, dass dieselbe in starkem Alkohol löslich ist, und nach der Eliminierung von alkohollöslichen Proteinen ihre Aktivität behält. Sie führten Analysen von vielen Reissorten aus und machten die Beobachtung, dass Reis, der arm an Phosphor ist, den Ausbruch von Beriberi auszulösen vermag. Daraufhin empfahlen sie den Gehalt an Phosphor als einen praktischen Indikator, der besagt, ob der Reis schädlich oder unschädlich ist. So sollten z. B. Reise, die mindestens 0,46% P_2O_5 enthalten, als unschädlich betrachtet werden. Doch haben Schüffner und Kuenen (28) klar bewiesen, dass die Zubereitung der Reismahrung ebenfalls wichtig ist. Es muss nämlich der Reis mitsamt der Brühe genossen werden. Wird die Brühe regelmässig weggegossen, so kann leicht Beriberi entstehen. Auf diese Zahlen gestützt betrachtete Schaumann (29) Beriberi als eine durch Mangel an organisch-gebundenem Phosphor verursachte Störung des Stoffwechsels. Diese Theorie wurde daraufhin von Schaumann auf andere Avitaminosen, wie auf Skorbut und Schiffberiberi, erweitert. Sie fand Anhänger (Simpson und Edie [30]) und beherrschte dieses Gebiet der Pathologie die letzten Jahre hindurch. Zu jener Zeit war wohl diese Hypothese am plausibelsten wegen des grossen Unterschieds im P-Gehalt von weissem Reis gegenüber der Reiskleie. Wir werden noch weiter unten auf dieselbe zurückkommen.

In den letzten Jahren erschien in rascher Folge eine ganze Anzahl von Arbeiten, die sich mit der chemischen Natur der heilenden Substanz befassten. Zu ihrer Darstellung wurden verschiedene Nahrungsmittel verwendet. Hulshoff Pol (31) konnte nachweisen, dass ein wässriger Extrakt von Katjang-idjoe-Bohnen die heilende Kraft behält, nachdem man die Lösung mit Bleiacetat gereinigt hat. Aus dem in dieser Weise gereinigten Filtrat erhielt dieser Autor eine krystallinische Substanz, die er X-Säure

nennt; ob die Substanz irgendwelche physiologische Eigenschaften aufweist, darüber fehlen nähere Angaben.

Schaumann (32), der die Reihe der heilenden Nahrungsstoffe um einen neuen bereicherte, nämlich Hefe [worauf Thomson und Simpson (33) dieselbe zur Behandlung der Beriberi anwandten], versuchte die Wirkung der schon bekannten Hefebestandteile. Unter anderem versuchte er die Wirkung von Hefenukleinsäure und Hefelecithin, ohne eindeutige Resultate erhalten zu haben. Den Grund dafür werden wir später sehen. Eykman (34) konnte zeigen, dass man den aktiven Bestandteil der Hefe mit Alkohol extrahieren kann (88%). Verfasser (35) konnte schon früher diese Beobachtung machen, doch gelingt es in dieser Weise nur einen Teil des aktiven Prinzips zu extrahieren. Sogar nach vielstündigem Extrahieren mit Alkohol, unter häufigem Wechsel desselben, gelang es nur einen geringen Teil der Substanz aus der Hefe zu gewinnen. Die Hauptmasse war in der Hefe zurückgeblieben und konnte auf keine Weise isoliert werden. Teruuchi (36) extrahierte Reiskleie mit schwacher Salzsäure, neutralisierte die Lösung, wobei Phytin ausfiel, dann dampfte er das Filtrat ein und extrahierte den Rückstand mit Alkohol. Die so erhaltene Lösung erwies sich als aktiv und enthielt nur einen geringen Teil des ursprünglichen P-Gehalts. Ähnliche Resultate wurden auch von Chamberlain und Vedder (37) erhalten. Sie fanden, dass die heilende Substanz durch Tierkohle absorbiert wird, und wollten darauf ein Darstellungsverfahren gründen, das aber fehlschlug. Shiga und Kusama (38) fanden, dass das aktive Prinzip der Reiskleie durch Erhitzen auf 130° C in ½%iger Salzsäurelösung, oder in 1%iger Sodalösung vernichtet wird, nicht aber bei 100° C.

Darstellungsversuche aus der Reiskleie wurden auch von Tsuzuki (39) mit wenig Erfolg versucht. Wegen des enormen Reichtums der Reiskleie an Phytin, wurde diese Substanz von Aron und Hocson (40) vorübergehend als die heilende betrachtet; die guten Resultate, die von diesen Autoren erhalten wurden, können dadurch erklärt werden, dass das Phytin etwas von der wirksamen Substanz mitgerissen hatte. Die Experimente mit Phytin wurden schon früher von Eykman ausgeführt und als resultatlos bezeichnet; sie konnten auch von Cooper und Casimir Funk (41) widerlegt werden. Kilbourne (42) betrachtete den Mangel an Kaliumsalzen als die Ursache der Krankheit, ohne jedoch experimentelle Beweise für seine Anschauung zu liefern. Kohlbrugge (43) zählt Beriberi zu den Gärungskrankheiten. Diese Ansichten gehören zur Vorgeschichte der Beriberi.

Das epidemische Auftreten von Beriberi legte vielen Autoren den Gedanken nahe, dass es sich hier um eine Infektionskrankheit handelt. Es wurde lange Zeit übersehen, dass es sich in diesen Fällen um Personen handelte, die unter identischen Bedingungen lebten, in Gefängnissen, Kasernen, und deren Diät annähernd die gleiche war. Es wurde ebenfalls oft be-

hauptet, dass beim Transport von Kranken von einem Pavillon in einen anderen die Krankheit plötzlich zum Stillstand gebracht wurde. In diesen Fällen zeigte eine eingehende Untersuchung, dass der Transport entweder eine Änderung in der Diät, oder eine Änderung in den Kochapparaten zur Folge hatte. Diese Tatsachen müssen um so mehr betont werden, da es immer noch Anhänger der Infektionstheorie gibt.

Wollen wir unsere Kenntnisse über die chemische Natur des aktiven Prinzips bis 1911 kurz resümieren, so waren folgende Tatsachen mit Sicherheit bewiesen:

1. Die Substanz ist löslich in Wasser, Alkohol und säurehaltigem Alkohol.
2. Die Substanz ist dialysierbar.
3. Durch Erhitzen auf 130°C wird sie zerstört.

Obwohl nicht viel über die chemische Natur der heilenden Substanz bekannt war, war es wohl an der Zeit diese Substanz mit rein chemischen Methoden zu untersuchen. Die Frage wurde deshalb von physiologischen Chemikern in Angriff genommen, und hat Resultate gegeben, die im nächsten Abschnitt zusammengefasst werden.

Die Untersuchung der chemischen Natur der heilenden Substanz mit physiologisch-chemischen Methoden.

Die Untersuchungen hatten, wie wir gesehen haben, ergeben, dass die Substanz sehr instabil ist. Es war daher zu befürchten, dass dieselbe den chemischen Eingriffen überhaupt nicht widerstehen würde. Als ich die Beriberifrage in der Mitte des Jahres 1911 aufnahm, ergaben sich vor allem drei Fragestellungen, nämlich: ist die Substanz stabil genug, um den chemischen Manipulationen zu widerstehen, zu welcher Klasse der chemischen Körper muss sie gerechnet werden, besitzt sie einfachen Bau, d. h. ist sie gebunden oder frei in der Natur vorhanden, und ist sie in dieser letzten Form wirksam?

Um diese Fragen zu entscheiden unternahm der Verfasser (l. c. 41) eine Reihe von Untersuchungen, indem trockene Presshefe 24 Stunden mit 20% H_2SO_4 hydrolysiert wurde. Das neutralisierte Hydrolysat hat sich als aktiv erwiesen. Diese merkwürdige Stabilität gegenüber Säuren machte es sehr wahrscheinlich, dass die in Betracht kommende Substanz stickstoffhaltig ist, und durch die dieser Klasse üblichen Eigenschaften gekennzeichnet ist. Auf diese Ideen gestützt konnte dann eine systematische Untersuchung der Reiskleie in Angriff genommen werden. (Casimir Funk [44].)

Chemische Untersuchung der Reiskleie.

Da keine chemische Reaktion für die wirksame Substanz zu jener Zeit bekannt war, wurde jede erhaltene Fraktion an Tauben, die an exp. Beriberi

litten, geprüft. Als der richtige Moment für die Einführung (die übrigens zuerst per os geschah) wurde das Erscheinen von Nacken-, Flügel- und Bein- kontrakturen angesehen. Sich selbst überlassen, starben die Vögel nach etwa 12 Stunden, vom Anfang dieses Stadiums gerechnet.

Ganze Reihen von Vorversuchen wurden ausgeführt um eine möglichst einfach zusammengesetzte wirksame Lösung zu erhalten. Dies wurde erreicht, indem die Reiskleie, die der Hauptsache nach aus Cellulose, Phytin und Fett zusammengesetzt ist, durch Schüttelein auf der Schüttelmaschine mit Alkohol, der zu einem gewissen Grade mit gasförmiger Salzsäure gesättigt war, extrahiert wurde. Dieses Verfahren besass gegenüber den älteren den Vorzug, dass die Lösung von alkohol-unlöslichen Substanzen vollkommen frei wurde. Die alkoholische Lösung wurde daraufhin im Vakuum eingedampft, wobei schliesslich ein fettiger Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde auf dem Wasserbade geschmolzen, heiss mit Wasser extrahiert und die beiden Schichten heiss im Scheidetrichter getrennt. Der wässrige Extrakt, der sehr aktiv war, wurde mit Schwefelsäure versetzt, bis die Lösung 5%ig war, und mit einer 50%igen Phosphorwolframsäurelösung, solange noch eine Fällung eintrat, gefällt. Der erhaltene Niederschlag wurde in üblicher Weise mit Baryt zersetzt und das erhaltene Filtrat nach Eliminierung des überschüssigen Baryts auf das Heilungsvermögen gegenüber den beriberikranken Tauben geprüft. Die Lösung erwies sich als sehr wirksam und war phosphor-, protein- und kohlehydratfrei (l. c. 44). Die erste Schwierigkeit, der hier begegnet wurde, war die, dass es nicht möglich war, die richtige Dosis für kranke Tauben zu finden. Wie sich später herausstellte, war diese Lösung reich an freiem Cholin, das für Tauben sehr giftig ist. Diese Schwierigkeit konnte überwunden werden, indem die Dosis auf die verwendete Reiskleie, die übrigens aus Malay bezogen wurde, umgerechnet wurde. Mit jeder weiteren Fraktion musste natürlich, den eingetretenen Verlusten entsprechend, die Dosis vergrössert werden.

Die Tatsache, dass die Lösung phosphorfrei war, gab der Schaumannschen Phosphormangel-Hypothese den letzten Stoss, denn hier wurde zum erstenmal deutlich gezeigt, dass **eine vollkommen phosphorfreie Lösung wirksam sein kann**. Da das phosphorwolframsaure Filtrat gänzlich inaktiv war, so musste die ganze wirksame Substanz in den Niederschlag übergegangen sein.

Hier wurden dann die üblichen Methoden angewandt, die für die Aufarbeitung solcher Niederschläge gewöhnlich gute Dienste leisten. Die erhaltene Lösung, die viel Kali enthielt und deswegen ziemlich stark alkalisch reagierte, wurde mit Salzsäure neutralisiert und zum Sirup im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Alkohol aufgelöst, wobei der grösste Teil des Kaliumchlorids zurückblieb. Die alkoholische Lösung wurde daraufhin mit Sublimat gefällt, der erhaltene Niederschlag aus Wasser

unter Zusatz von etwas Sublimat umkrystallisiert. Die erhaltenen Krystalle wurden in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Diese Lösung, sowie die, die durch Eliminierung von überschüssigem Quecksilber erhalten wurde, erwiesen sich beide als aktiv. (Das Filtrat jedoch viel stärker). Somit gelang es nicht, eine Trennung durch Sublimat zu bewirken. Die aus dem Niederschlage erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Platinchloridlösung fraktioniert gefällt. Es wurde eine ganze Anzahl von Fraktionen erhalten, die nach den Analysen aus reinem Cholin bestanden. Die alkoholische Lösung war immer noch wirksam, nachdem das ganze Cholin quantitativ entfernt worden war. Es bestand daher kein Zweifel, dass die heilende Substanz nicht der Cholingruppe angehört. In der nach der Fällung mit Sublimat zurückgebliebenen Mutterlauge wurden darauf verschiedene Fällungsmittel probiert, die die wirksame Substanz niederzuschlagen vermochten.

Als solches wurde Silbernitrat vom Verfasser gewählt, und zwar in alkalischer Lösung, also der Histidingruppe entsprechend. Zu diesem Zweck wurde die Lösung mit Silbersulfat von Chlor befreit. Nach Entfernung des Silbers und der Schwefelsäure, wurde die Lösung mit Salpetersäure und dann mit Silbernitrat so lange versetzt, bis die Lösung mit Baryt eine braune Fällung gab.

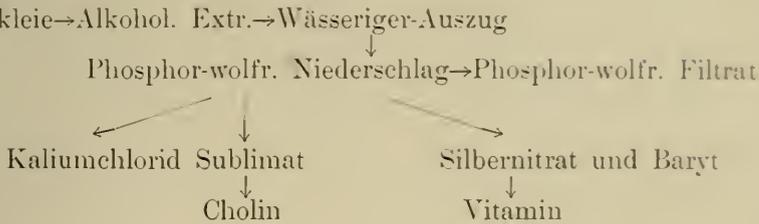
Dann wurde eine gesättigte Barytlösung zugesetzt, solange ein Tropfen der klaren Lösung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung versetzt nur eine geringe weisse Fällung ergab. Der erhaltene Niederschlag wurde von Salpetersäure gut ausgewaschen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, von letzten Spuren Baryt mit einer sehr verdünnten Schwefelsäure befreit, und im Vakuum eingeeengt. Die so erhaltene Lösung erwies sich als sehr aktiv. Durch langsames Verdunsten der Lösung im Exsikkator unter Zusatz von Alkohol wurde eine farblose krystallinische Substanz erhalten. Die Ausbeute betrug 0,4 g aus 50 kg Reiskleie. Die sehr geringe Ausbeute erschwerte die weitere Untersuchung ungemein. Es gelang trotzdem eine ganze Anzahl von Reaktionen auszuführen, die ergaben, dass hier offenbar eine neue Verbindung vorlag. Die in Nadeln krystallisierte Substanz schmolz sehr scharf bei 233° (unkorr.), war ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser und in kaltem Alkohol. Eine andere Substanz liess sich zu damaliger Zeit in der Fraktion nicht nachweisen.

Über die therapeutische Bedeutung dieser Substanz habe ich mich damals nur mit grosser Vorsicht ausgedrückt. Wie wir bald sehen werden, gestaltete sich das Problem schwieriger, als ich am Anfang angenommen habe.

In einer späteren Arbeit (l. c. 35) habe ich vorläufig den Namen Beriberi-Vitamin für die wirksame Substanz vorgeschlagen, um auszudrücken,

dass es sich hier um eine stickstoffhaltige und für das Leben unentbehrliche Substanzen handelt.

Um den Darstellungsgang zu veranschaulichen, wollen wir denselben in einem Schema rekapitulieren:



In einer späteren Arbeit versuchte ich das Verfahren zu vereinfachen (45). In erster Linie wurde die Reiskleie statt mit salzsäurehaltigem mit gewöhnlichem Alkohol extrahiert. Der wässrige Auszug wurde dann, statt mit Phosphorwolframsäure, gleich mit Silber und Baryt gefällt. Ich konnte nun die Beobachtung machen, dass dieses Extrakt sich ganz verschieden von dem früheren verhielt; er schien weniger Kali zu enthalten, auch kein freies Cholin, die Erklärung dafür werden wir später sehen. Durch Zersetzen des Silberniederschlags wurde zu meinem grossen Erstaunen nicht etwa Vitaminfraktion, sondern eine ähnliche Substanz erhalten, die bei 231° C schmolz und mit Allantoin identifiziert werden konnte. In einer Mitteilung glaubt Schaumann (46) eine N-haltige Substanz aus der Reiskleie isoliert zu haben. Diese Substanz wurde nicht weiter untersucht, weder chemisch noch therapeutisch.

Somit gelang es mir in der Reiskleie in der ersten Instanz zwei schon bekannte stickstoffhaltige Substanzen zu isolieren, nämlich Allantoin und Cholin und eine vitaminähnliche Substanz. Die von mir in meiner ersten Arbeit über Reiskleie beschriebene Methode erwies sich ohne jeden Zweifel als sehr geeignet für die Isolierung der Vitaminfraktion. Bei meinen späteren Fraktionierungen der Reiskleie und Hefe habe ich jedoch den Eindruck allmählich gewonnen, dass das Problem komplizierter ist, als es auf den ersten Blick erscheint. Dazu kam es noch, dass ich bald darauf eine eigentümliche Wirkung von Allantoin und anderer Purin- und Pyrimidinderivate aufgefunden habe, die das Problem noch mehr komplizieren. Als ich bei meinen späteren Arbeiten genug Substanz erhielt, um diese umkrystallisieren zu können, glaubte ich zu bemerken, dass das gereinigte Produkt bedeutend an der heilenden Kraft einbüsst. Dies konnte nur dahin gedeutet werden, dass bei der Reinigung, eine zweite wichtige Substanz verloren geht, die wegen der geringen Menge nicht mehr gefasst werden konnte. Meine Vermutungen wurden bestätigt, als ich die Reinigung der Vitaminfraktion in einem grossen Massstabe wieder aufnahm. Diese Resultate wurden zuerst bei der Hefe gefunden und publiziert (Casimir

Funk [47]), doch aus Übersichtlichkeitsrücksichten möchte ich hier mit der Untersuchung der Reiskleie fortfahren, auf die auch die neuen Befunde teilweise erweitert worden sind.

Die Untersuchung wurde an 380 kg Reiskleie begonnen (43). Die angewandten Methoden waren genau die gleichen, wie in meiner früheren Arbeit mit Reiskleie. Aus technischen Gründen war es empfehlenswert, die Entfettung der Reiskleie vorwegzunehmen. Anstatt salzsäurehaltigem Alkohol wurde absoluter Alkohol benutzt und der eingedampfte Extrakt wurde zwei Stunden mit 5% Schwefelsäure hydrolysiert. Der weitere Gang der Untersuchung war wie oben geschildert, die einzelnen Fraktionen wurden nicht mehr untersucht, nur die Vitaminfraktion einer erneuten sorgfältigen Untersuchung unterzogen. Die anderen für die Frage nicht in Betracht kommenden Substanzen werden bei einer späteren Gelegenheit zur Bearbeitung gelangen.

Durch fraktionierte Krystallisation der Vitaminfraktion liessen sich zwei Substanzen rein isolieren. Zuerst, wenn die ursprüngliche Lösung eingeengt wird, krystallisieren die beiden Substanzen scheinbar zusammen, besonders wenn die Einengung zu weit getrieben wird. Ich konnte mich bei den im nächsten Abschnitt beschriebenen Heferversuchen völlig überzeugen, dass diese ursprüngliche Krystallisation die kranken Tauben, wenn intramuskulär injiziert, in erstaunlich kurzer Zeit (2—3 Stunden) heilt. Die dazu nötige Dosis ist 4—5 mg und kann unter Umständen noch bedeutend herabgedrückt werden. Bei Innehaltung der Reisdiet bleibt das Tier für 4 bis 6 Tage vollständig gesund, ein Experiment, aus welchem in einfacher Weise der Bedarf des Organismus an den Vitaminen berechnet werden kann.

Diese Tatsache besitzt eine gewisse Analogie mit den Befunden von Fühner (49) an den Hypophysesubstanzen. Auch hier wurde in erster Linie eine krystallisierte Substanz isoliert, die sich jetzt im Handel befindet und die gesamte Wirkung der Hypophyssextrakte aufweist. Wird dieselbe fraktioniert, so lässt sich dieselbe in nicht weniger als vier rein chemische Substanzen zerlegen, von denen die einzelnen nur eine Teilwirkung des ursprünglichen Extraktes besitzen. Um die Wirkung vollständig zu machen, müssen die einzelnen Substanzen gemischt werden.

Es wäre daher empfehlenswert, für therapeutische Zwecke die erste krystallinische Fraktion als solche zu verabreichen.

Wird nun die erste Fraktion umkrystallisiert, so wird zuerst eine in Nadeln krystallisierende Substanz erhalten, die bei 233° (unkorr.) schmilzt und die bei der Mikroverbrennung nach Pregl folgende Zahlen liefert:

4,796 mg Substanz liefert 10,34 mg CO₂ und 1,685 mg H₂O; gef. 58,80% C und 3,93% H.

4,212 mg Substanz liefert 9,095 mg CO₂ und 1,465 mg H₂O. Gef. 58,89% C und 3,89% H.

4,367 mg Substanz liefert (713 mm, 18) 0,420 cm³ N. Gef. 10,58% N. Nur ein geringer Teil des Stickstoffs lässt sich in van Slykeschen Apparat freimachen. Nach Kjeldahl lässt sich kein Stickstoff bestimmen.

Diese Zahlen ergeben die Formel C₂₆H₂₀N₄O₉, für welche 58,62% C, 3,79% H und 10,53% N berechnet wird. Die Substanz ist identisch mit der früher beschriebenen. Während das Gewicht der ursprünglichen Fraktion 2,5 g betrug, war das Gewicht der umkrystallisierten Substanz nur 1,8 g. Durch weitere Reinigung liess sich der Schmelzpunkt nicht mehr erhöhen. Die Mutterlauge wurde weiter fraktioniert und ergab schliesslich eine Substanz, die leichter löslich war im Wasser als die erste, und in farblosen Nadeln krystallisierte, zum Unterschied zu der ersten Substanz, die etwas grau aussieht. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren schmolz die Substanz scharf bei 234° (unkorr.). Diese Substanz, mit wässriger Pikrinsäure versetzt, liefert ein schwer lösliches Pikrat, das aus Wasser umkrystallisiert bei 218° (unkorr.) schmilzt, von hellgelber Farbe ist und in Form von Prismen und Platten krystallisiert. Die Substanz liefert bei der Analyse folgende Zahlen:

4,217 mg liefert	9,025 mg CO ₂ und	1,48 mg H ₂ O;	58,37% C.	3,93% H,
4,276 " "	9,16 " "	und 1,55 " "	58,45% "	4,06% H,
3,11 " "	0,315 cm ³ N	(714 mm, 19,5);	11,11% N,	
3,608 " "	0,362 " "	(712 " 19,5);	10,97% N.	

Für die Formel C₆H₅O₂N (123,05) wurde berechnet: 58,3% C, 4,08% H und 11,34% N.

Das Pikrat besitzt folgende Zusammensetzung:

4,471 mg liefert	6,74 mg CO ₂ und	0,895 mg H ₂ O;	41,12% C.	2,24% H,
2,404 " "	0,349 cm ³ N	(707 mm, 19);	15,79% N.	

Diese Zahlen passen auf die Formel C₁₂H₈O₉N₄ (352,12), auf die 40,9% C, 2,29% H und 15,91% N berechnet wurde. Die Zusammensetzung der freien Substanz, sowie des Pikrats, lassen die Vermutung nahekommen, dass es sich um Nikotinsäure (m-Pyridinkarbonsäure) handelt. Diese Substanz ist zum ersten Male in der Natur aufgefunden worden von Suzuki, Shimamura und Odake (50), die es ebenfalls aus der Reiskleie, aber mit anderer Methode isoliert haben. Die Literaturangaben passen sehr gut mit den gefundenen Eigenschaften überein, die einzige Differenz besteht darin, dass ich etwas höhere Schmelzpunkte beobachtet habe.

Wie wir im folgenden Kapitel über Hefe sehen werden, besitzt die Nikotinsäure entschieden eine geringe Wirkung auf kranke Tauben. Wir werden ebenfalls sehen, dass dieselbe Substanz auch aus der Hefe und nämlich in der gleichen Fraktion isoliert worden ist. Diese Tatsachen lassen es als sehr wahrscheinlich erscheinen, dass die Nikotinsäure in sehr engen Beziehungen zu dem Vitamin steht. Es lässt sich allerdings zurzeit noch nicht entscheiden, ob die Nikotinsäure einen Bestandteil des ursprünglichen Vitamins ausmacht. Vieles spricht zugunsten dieser Auffassung. Auch

zwischen der Formel der Nikotinsäure und den Formeln der aus der Vitaminfraktion isolierten Substanzen lässt sich ebenfalls eine Beziehung herauslesen. Diese Substanzen erscheinen auf den ersten Blick als Kondensationsprodukte dieser Säure mit sich allein oder mit einer anderen Substanz.

Aus der Mutterlauge der Nikotinsäure liess sich eine weitere Substanz isolieren, die die Millonsche Reaktion, jedenfalls als Rohprodukt liefert. Die Untersuchung der Reiskleie ist noch nicht zu Ende geführt. Ganz besonders wird die Frage, ob dieselben Substanzen auch ohne vorhergehende Hydrolyse isoliert werden können, bearbeitet.

Nachdem meine erste Arbeit erschienen war, unternahm Schumann (51) eine Untersuchung der Reiskleie unter Anwendung der von mir beschriebenen Methode. Er konnte eine geringe Menge einer krystallisierenden Substanz aus der Sublimatfraktion der Reiskleie darstellen und dieselbe als wirksam erkennen. Er konnte meine Resultate vollständig bestätigen, eine Reindarstellung des Vitamins gelang ihm aber nicht.

Vor kurzer Zeit erschien eine Arbeit von Suzuki, Shimamura und Odake (l. c. 59), die auch dasselbe Thema behandelt. Die angewandte Methodik weicht nur in Kleinigkeiten von der meinigen ab. Sie extrahierten entfettete Reiskleie am Rückflusskühler mit Alkohol drei Stunden einige Male bis die Extraktion vollständig war. Die alkoholischen Auszüge wurden vereinigt und eingedampft. Der Extrakt wurde mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure versetzt (bis die Lösung 3prozentig war) und mit 30 proz. Phosphorwolframsäurelösung gefällt. Zur Extraktion der Reiskleie wurde keine Salzsäure angewandt, wodurch die etwas abweichenden Resultate später ihre Erklärung finden werden. Die durch Zersetzung des Phosphorwolframsäureniederschlages erhaltene Lösung erwies sich als sehr aktiv und wurde Rohoryzanin I genannt. Die Ausbeute betrug 1,2 g aus 300 g entfetteter Reiskleie. Diese Fraktion heilte Tauben in Mengen von 3—4 cg prompt. Das Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung erwies sich dagegen als unwirksam. Die Fraktion war löslich in Wasser und in Alkohol, schwach sauer, zeigte eine positive Millon- und Diazoreaktion, Reaktionen, die in meinem Falle negativ waren. Die Substanz war durch Bleiessig teilweise fällbar, besser durch Zusatz von Ammoniak, durch Sublimat, Quecksilberacetat und -nitrat wird die Substanz partiell gefällt. Die Autoren führten daraufhin eine Aufspaltung dieser Fraktion aus, wobei sie bemerken, dass dabei die physiologische Wirkung vollständig verloren gehen soll. Wie wir später sehen werden, muss dies als irrtümlich bezeichnet werden, auch wurden die diesbezüglichen Tierexperimente nicht aufgeführt. Aus meinen Hefeexperimenten ergibt sich, dass die Substanz gegen Säuren höchst resistent ist. Es ist wohl möglich, dass diese Angabe der japanischen Autoren aus den Experimenten Gryns (l. c. 25) ohne weitere Versuche abgeleitet ist. Dagegen scheint das Vitamin gegen Alkali, wenigstens nach meinen Experimenten, sehr empfindlich zu sein.

Die Spaltung wurde durch zweistündiges Erhitzen mit 3%iger Salzsäure bewerkstelligt. Beim Erkaltenlassen schieden sich aus der Lösung gelbbraun gefärbte Krystalle ab, die aus heissem Alkohol umkrystallisiert wurden. In dieser Weise wurden zweierlei Substanzen erhalten, von denen die erste bedeutend schwerer löslich ist als die zweite. Beide Substanzen sollen sehr schwer im Wasser löslich sein, sauer reagieren; sie sind in Alkali löslich und werden durch Säuren wieder aus der Lösung abgeschieden. Bei der Analyse gab die erste Substanz die Formel $C_{18}H_{16}N_2O_9$ und wurde α -Säure genannt, die zweite Substanz besass die Formel $C_{10}H_8NO_4$ und wurde β -Säure genannt. Beide Substanzen sollen angeblich die Millonsche und die Diazoreaktion geben. Leider fehlen hier die Schmelzpunkte und die Tierexperimente, also das Entscheidende. Aus dem Hydrolysat konnte ausserdem Cholin und Nikotinsäure (m-Pyridincarbonsäure, Schmelzpunkt 214°) in Form von Pikraten isoliert werden, ferner Traubenzucker. 100 Teile Rohoryzanin gaben 10 Teile α - und β -Säure, 30 Teile Cholin und Nikotinsäure und 23 Teile Glukose.

1 g Rohoryzanin gab 0,044 g N.

0,035 durch Phosphorwolframsäure fällbar

0,009 in anderer Form (α - und β -Säure).

Wie diese Zusammensetzung zeigt, ergibt die von den japanischen Autoren untersuchte Reiskleie wesentlich abweichende Resultate. Dies ist vielleicht zum Teil durch die Nichtanwendung von Salzsäure zu erklären, wodurch keine sekundäre Spaltung zu befürchten war. Andererseits scheint die japanische Reiskleie anders zusammengesetzt zu sein. Die von mir benutzte Reiskleie stammte von der malayischen Halbinsel und konnte ausserdem durch langdauernde Lagerung eine wesentliche Spaltung erlitten haben.

Das Rohoryzanin I wurde daraufhin einer weiteren Reinigung unterworfen, es wurde in Wasser gelöst und mit einer 20%igen Tanninlösung so lange gefällt, bis nur eine schwache Trübung entstand. Die Fällung wurde abfiltriert, mit einer 1%igen Tanninlösung rasch gewaschen. Der Niederschlag wurde in einem Mörser einige Male mit einer 3%igen Schwefelsäure verrieben, bis vollständige Lösung eintrat. Die Lösung wurde mit einem Überschuss von Baryt versetzt, die Fällung filtriert und im Filtrat der Überschuss an Baryt mit Schwefelsäure entfernt. Die Lösung wurde mit Äther geschüttelt und eingedampft. In dieser Weise wurde ein Präparat erhalten, das Rohoryzanin II genannt wurde, und das dreimal wirksamer war wie das Präparat I.

Wurde eine konzentrierte wässrige Lösung dieses Präparats mit einer wässrigen Pikrinsäurelösung unter Vermeidung eines Überschusses verrieben, so schied sich eine flockige Fällung ab, die beim Stehen in der Kälte krystallinisch wurde. Die Krystalle enthielten noch etwas Nikotinsäurepikrat bei-

gemengt, beim vorsichtigen Arbeiten bleibt letzteres in Lösung. Das Oryzanin-pikrat wurde durch Lösen in kaltem Aceton und Verdunstenlassen der Lösung im Exsikkator umkrystallisiert: gelbbraune sternförmig gruppierte mikroskopische Nadeln. Den Tauben verabreicht erwies sich das Präparat als sehr aktiv, eine Menge, die 2 cg Pikrat entsprach, entfaltete auf die Tiere eine ausserordentlich günstige Wirkung. Die Substanz wurde nur zwei Tauben verabreicht. Die Menge des erhaltenen Pikrats war so gering, dass es sogar für eine Schmelzpunktsbestimmung nicht ausreichte. Die Frage, ob das reine Oryzanin dieselben Spaltungsprodukte wie das Rohoryzanin I geben würde, wurde deshalb von den Autoren offen gelassen. Inzwischen wurde von mir die Methode von Suzuki genau nach den Angaben der Autoren einer Nachprüfung unterzogen, die bis jetzt vollständig resultatlos verlief. Die Gründe dafür wurden schon oben diskutiert. Ich gehe jetzt zu meinen Untersuchungen der Hefe über.

Chemische Untersuchung der Hefe.

Die Hefe wurde von mir nach zwei verschiedenen Methoden untersucht (l. c. 45). Nach den erhaltenen Resultaten unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass das Vitamin sich in der Hefe in gebundenem Zustande befindet. Im ersten Versuch wurden 75 kg getrocknete Hefe mit Alkohol extrahiert, der alkoholische Extrakt im Vakuum eingeeengt und in kleinen Portionen mit 10% Schwefelsäure fünf Stunden am Rückflusskühler hydrolysiert. Die Fettsäuren wurden abfiltriert, das Filtrat mit demselben Volumen Wasser verdünnt und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Die erhaltene Fällung wurde in üblicher Weise zersetzt und die Lösung eingeeengt. Daraufhin wurde eine konzentrierte wässrige Silbernitratlösung so lange zugesetzt, bis ein Tropfen der klaren Lösung, mit einer wässrigen Barytlösung versetzt, nicht mehr eine weisse, sondern eine braune Fällung von Silberoxyd aufweist. Die von einem sehr voluminösen Niederschlage von Purinbasen befreite Lösung wird abfiltriert und zum Filtrat so lange eine gesättigte Barytlösung zugesetzt, bis die Flüssigkeit mit einer ammoniakalischen Silbernitratlösung noch einen weissen Niederschlag liefert.

Der so erhaltene Silberniederschlag wurde mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das Filtrat nach Entfernung der letzten Spuren Baryts im Vakuum zum kleinen Volumen eingedampft, der Rückstand in eine kleine Schale übergeführt und unter Zusatz von Alkohol im Exsikkator stehen gelassen. Nach einigen Tagen schieden sich Krystalle aus, deren Menge 0,6 g ausmachte. Dieselben wurden aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, wobei 0,45 g in farblosen Nadeln (s. Figur 17) erhalten wurde, die getrocknet bei 233° C schmolzen, also bei derselben Temperatur, wie die Substanz aus Reiskleie. Überhaupt waren die beiden Substanzen in Löslichkeit und anderen Reaktionen einander sehr ähnlich. Vor allen Dingen war auch die Substanz aus Hefe

physiologisch wirksam; in Mengen von 2–4 cg kranken Tauben gegeben, vermochte sie dieselben in kurzer Zeit zu heilen. Die Substanz war durch Quecksilberacetat, aber nicht durch -nitrat und -sulfat fällbar. Sie gab mit einer Nitronlösung versetzt keinen Niederschlag und besass neutrale Reaktion. Mit Kupferoxyd gekocht wurde kein Kupfersalz erhalten, das die Substanz als eine Aminosäure charakterisiert hätte. Was die chemische Natur des Vitamins betrifft, so macht es die Neutralität der wässerigen Lösung, die Unfähigkeit mit Säuren Salze zu geben, sowie die Zugehörigkeit zu der Pyrimidinbasenfraktion sehr wahrscheinlich, dass es sich hier um eine neue Pyrimidinbase handelt. Es ist jedenfalls sehr wahrscheinlich, dass zwei Stickstoffatome im Vitamin ein Urcid bilden.

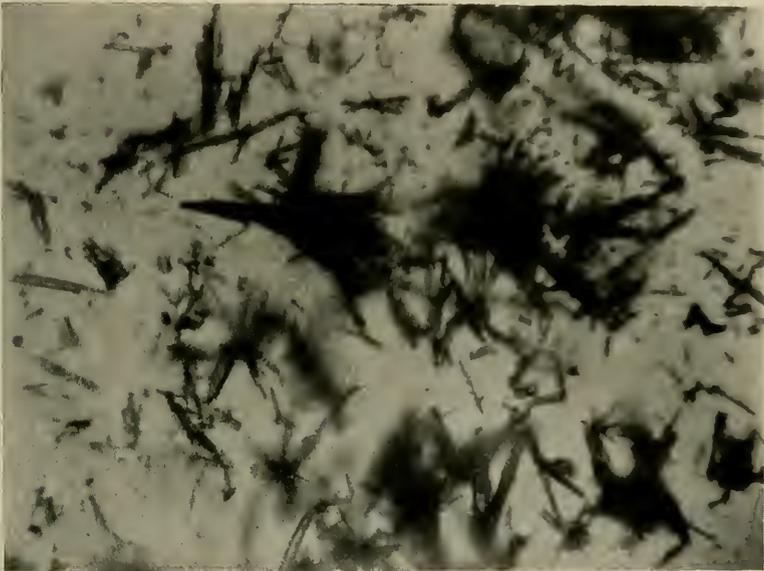


Fig. 17. Mikrophotogramm der Beriberi-vitamins-Kristalle aus Hefe.

Das Filtrat der Silberfällung erwies sich als vollständig inaktiv. Meine Meinung, dass das Vitamin eine Substanz von Pyrimidinecharakter ist, wurde durch spätere Versuche bestätigt, die weiter unten ihre Besprechung finden werden. Diese letzte Erkenntnis wird überhaupt für unsere weitere Betrachtung der Nahrungsbestandteile, die für den Lebensvorgang von Bedeutung sind, von grossem Nutzen sein.

Eine andere Hefemenge wurde nach einer abweichenden Vorschrift verarbeitet. Der alkoholische Extrakt der Hefe wurde nämlich nach dem Einengen im Vakuum einfach mit Wasser extrahiert. Dabei ging das Vitamin in die wässerige Lösung über. Dies zeigt, dass man unter die alkohollösliche Substanzen nicht etwa nur Lipoide rechnen muss. Im Laufe dieser Hefeuntersuchung hat sich gezeigt, dass in den Alkohol Stoffe über

gehen, die mit Lipoiden nichts zu tun haben, und hauptsächlich zur Purin- und Pyrimidingruppe gehören. Diese Beobachtung ist übrigens auch von Lipoidforschern schon gemacht worden und wird weiter unten ihre Besprechung finden. Wurde nämlich die hier erhaltene wässrige Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt und überhaupt wie oben verfahren, so wurde aus der Silberfraktion nicht Vitamin, sondern eine Substanz isoliert, die mit Uracil identifiziert werden konnte. Da das ganze Vitamin sich im Filtrat befand, so muss geschlossen werden, dass das Vitamin sich in der Hefe im gebundenen Zustand befindet. Dies erklärt auch manche Literaturangaben, die behaupten, dass das Silberverfahren nicht quantitativ die Isolierung des Vitamins gestattet. In solchen Fällen ist es wahrscheinlich, dass das Vitamin teilweise im freien, teilweise im gebundenen Zustande sich befand. Daraufhin wurde das Silbernitratfiltrat mit Schwefelsäure hydrolysiert und das ganze Trennungungsverfahren nochmals angewandt. Auch hier wurde ein Gemisch von Pyrimidinbasen vorgefunden, so dass nach einem umständlichen Trennungungsverfahren (mit Quecksilbersalzen) nur eine Spur der aktiven Substanz isoliert werden konnte. Aus dieser Fraktion konnte übrigens auch Thymin in reinem Zustand erhalten werden.

Die neuen Gesichtspunkte, die wir schon unter Reiskleie besprochen haben, haben eine Neubearbeitung der Vitaminfraktion nötig gemacht (l. c. 47, 48). Während in der Bearbeitung des Extrakts keine wichtigeren Veränderungen der Methoden als nötig erachtet worden sind, ist die Chemie der Vitaminfraktion bedeutend vorwärts gebracht worden. Die Vitaminfraktion ist, wie ich in meiner vorläufigen Mitteilung beschrieben habe, in drei Substanzen zerlegt worden, die genau untersucht und analysiert worden sind. Der Gang der Untersuchung war folgender.

Zur Bearbeitung kam 2,5 g Substanz, die nach meiner alten bewährten Methode aus 100 kg getrockneter Hefe dargestellt worden ist. Diese Substanz, die durch Zersetzen der Silber- und Barytfraktion gewonnen wurde und die der Kürze wegen als rohe Vitaminfraktion bezeichnet werden soll, besass krystallinische Struktur und schmolz bei 210° (unkorr.). Die Substanz erwies sich in einer ganzen Anzahl von Fällen als ein vorzüglicher Heilstoff für experimentelle Beriberi der Tauben. Wie die beigefügten Photogramme zeigen (Fig. 18–23), vermag dies Präparat kranke Tauben in sehr kurzer Zeit (2–3 Stunden) vollständig zu heilen. Nähere Angaben darüber finden wir im Protokoll, das in Form einer Tabelle am Ende dieses Kapitels die Wirkung der aus der Hefe gewonnenen Substanzen, sowie die Kombination derselben veranschaulicht. Die angewandte Dosis war 4–8 mg, und zwar war das Präparat intramuskulär beigebracht.

Die weitere Untersuchung hatte die Aufgabe zu entscheiden, ob das Präparat einheitlich war. Obwohl diese Fraktion in drei einheitliche Substanzen zerlegt worden ist (Casimir Funk, l. c. 47), so lässt sich die Frage

nicht so ohne weiteres entscheiden. Die daraus isolierten Substanzen, wie dies aus den Formeln ersichtlich ist, lassen mannigfache Beziehungen zu einander erkennen. Es wäre denkbar, dass die rein isolierten Substanzen nur Spaltungsprodukte der ursprünglichen Fraktion darstellen. Die Methoden, an die wir momentan noch in der physiologischen Chemie angewiesen sind, sind leider zu roh, um Substanzen von so hohem Molekulargewicht, wie die hier in Betracht kommende, ohne Zersetzung zu isolieren. Als ein Beweis für diese Anschauung mag es gelten, dass bei der Fraktionierung eine Farbenreaktion vollständig verlustig geht. Es handelt sich hier um eine Reaktion, die Folin und Macallum (52) für die kolorimetrische Bestimmung der Harnsäure ausgearbeitet haben. Dies ist die Reaktion mit Phosphorwolframsäure von bestimmter Zusammensetzung. Bei der Untersuchung von Extrakten, die vermutlich Vitamine enthalten, habe ich mit Macallum die Beobachtung gemacht, dass diese Reaktion zusammen mit einer anderen Reaktion, die ebenfalls von den oben genannten Autoren (die Phenolreaktion mit Phosphorwolframsäure und Phosphomolybdänsäure) beschrieben worden ist, konstant von diesen Extrakten gegeben wird. Auch die oben besprochene rohe Vitaminfraktion aus Hefe liefert diese Reaktionen. Werden nun die Substanzen daraus erhalten, so zeigen sie diese Reaktion ebenfalls, solange sie noch nicht absolut rein sind. Werden sie aber sorgfältig gereinigt, so verschwindet die Harnsäurereaktion vollständig, die Phenolreaktion bleibt, wie wir später sehen werden, bei einer Substanz erhalten. Auch die letzte Mutterlauge verliert die Eigenschaft, die erste Reaktion zu liefern. Es scheint demnach, dass die Substanz für die diese Reaktion charakteristisch ist, allmählich eine Zersetzung erleidet. Nun wissen wir, dass die Vitamine, wie Gryns (l. c. 25) schon vor Jahren gefunden hat, sehr zersetzlich sind. Es wäre demnach denkbar, dass gerade diese Substanz einen physiologisch wichtigen Bestandteil bei der Reindarstellung verliert. Durch diesen Verlust liesse sich die Tatsache erklären, warum den weiter unten beschriebenen Substanzen eine etwas verringerte (wenn auch nicht viel, wie wir aus den Versuchsprotokollen ersehen werden) Heilkraft zukommt. Ich bin nun mit Macallum bestrebt die Substanzen ausfindig zu machen, die die oben genannte Reaktion liefern. Über diese Versuche, die sich erst im Anfangsstadium befinden, kommen wir noch bei einer späteren Gelegenheit zu sprechen.

Nun wurde die 2,5 g der rohen Vitaminfraktion aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und lieferte 1,6 g einer Substanz, die in mikroskopischen Nadeln krystallisiert. Trotz mehrmaligem Umkrystallisieren liess sich der Schmelzpunkt nicht über 229° (korr.) bringen. Die erste Krystallisation zeigte immer noch die Reaktionen, von denen oben die Rede war. Erst die zweimal umkrystallisierte Substanz verliert die Eigenschaft, die Reaktionen zu liefern. Die Substanz wurde in ihrem Schmelzpunkt mit der früher erhaltenen verglichen, auch wurden Mischschmelzpunkte ausgeführt. Es zeigte sich, dass

die neue Substanz deutlich um vier Grade niedriger schmilzt. In gleichen Mengen zusammen gemischt schmelzen die beiden Substanzen bei 229° (korr.). Den Grund für dieses merkwürdige Verhalten werden wir später finden. Trotzdem waren die beiden Substanzen in ihrer Löslichkeit, Krystallform und Reaktionen vollständig identisch. Die neue Substanz ist eine starke Säure und liefert mit Millon eine weisse Fällung, andere Farbenreaktionen sind vollständig negativ. Wegen ihrer Unlöslichkeit im Wasser konnte leider noch nicht entschieden werden, ob die Substanz optisch aktiv sei. Bei einer 0,74%igen Lösung konnte eine deutliche Drehung nicht wahrgenommen werden, andere Lösungsmittel konnten nicht benutzt werden. Die Substanz lieferte bei der Analyse, bei 100° im Vakuum getrocknet, folgende Zahlen:

3,267 mg	lieferte	6,63 mg	CO ₂	und	1,05 mg	H ₂ O;	55,35%	C,	3,60%	H
4,224 "	"	8,425 "	"	"	1,36 "	"	55,72%	"	3,69%	"
4,256 "	"	8,66 "	"	"	1,36 "	"	55,50%	"	3,58%	"
3,048 "	"	0,373 cm ³	N	(710 mm,	15,5);				13,53%	N
3,627 "	"	0,430 "	"	(712 "	14);				13,21%	"
3,286 "	"	0,401 "	"	(705 "	18);				13,28%	"

Diese Zahlen entsprechen der Formel C₂₄H₁₉O₉N₅ (521,24), welche 55,25% C, 3,68% H und 13,44% N verlangt. Wird die Substanz bei 100° im Vakuum getrocknet, so erscheint im Rohr ein wenig krystallinisches Sublimat. Es sind deswegen auch Analysen ausgeführt worden, bei welchen die Substanz nur im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurde. Dabei wurden folgende Zahlen erhalten:

3,733 mg	liefert	7,775 mg	CO ₂	und	1,185 mg	H ₂ O;	56,80%	C,	3,55%	H
3,538 "	"	7,35 "	"	"	1,195 "	"	56,66%	"	3,78%	"
3,174 "	"	0,372 cm ³	N	(702 mm,	17);				12,74%	N

Diese Zahlen entsprechen der Formel: C₂₆H₂₁O₉N₅ (547,26), die 57,01% C, 3,87% H und 12,81% N verlangt. Es scheint somit, dass beim Trocknen in höherer Temperatur eine in Kohlenstoff reiche Substanz verlustig geht. Wir hätten vielleicht darin eine Erklärung dafür, warum die neue Substanz um einige Grade niedriger schmilzt, die Substanzen sind nämlich verschieden getrocknet worden. Ausserdem habe ich mich überzeugt, dass bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl nur ungefähr der dritte Teil des Stickstoffs zur Bestimmung gelangt:

0,1328 g verbraucht 4,0 cm³ N/10 H₂SO₄. Gef. 4,21% N.

Wird die Substanz mit Lauge gegen Phenolphthalein titriert, so verbrauchen 0,0373 g 2,8 cc N/10 KOH. Für eine vierbasische Säure von der Formel C₂₄H₁₉O₉N₅ wird 2,8 cc berechnet.

Das Filtrat der ersten Substanz, welches eine starke Harnsäure- und Phenolreaktion zeigt, liefert bei einer weiteren fraktionierten Krystallisation 0,4 g einer Substanz, die bei 210° zuerst schmilzt, und die beiden oben genannten Reaktionen zeigt. Diese zweite Substanz ist in ihrem chemischen Verhalten der ersten sehr ähnlich. Wird nun diese Substanz aus verdünntem Alkohol umkrystal-

lisiert, so steigt der Schmelzpunkt bis 222—223° (unkorr.) und lässt sich durch weitere Krystallisation nicht mehr erhöhen. Mikroskopische Nadeln, die etwas leichter in Wasser löslich sind als die erste Substanz. Die reine Substanz liefert die Harnsäurereaktion nicht, wohl aber die Phenolreaktion, beim negativen Millon. Für die Analyse ist eine Substanzprobe im Vakuum-exsikkator, die andere bei 115° im Vakuum getrocknet worden. Nur über Schwefelsäure getrocknet lieferte die Substanz folgende Zahlen:

3,559 mg lieferte 7,745 mg CO₂ und 1,21 mg H₂O; 59,35 % C, 3,89 % H
 3,445 „ „ 0,375 cm³ N (706 mm, 17); 11,90 % N.

Getrocknet in Vakuum bei 115°:

3,694 mg lieferte 7,99 mg CO₂ und 1,22 mg H₂O; 58,99 % C, 3,70 % H.

Getrocknet in Vakuum bei 100°:

4,172 mg lieferte 9,065 mg CO₂ und 1,535 mg H₂O; 59,26 % C, 4,12 % H
 2,716 „ „ 0,295 cm³ N (711 mm, 15); 12,04 % N.

Diese Zahlen stimmen annähernd gut auf zwei Formeln, doch besser auf die zweite:

Ber. für C ₂₃ H ₁₈ O ₇ N ₄ (462, 22);	für C ₂₉ H ₂₃ O ₉ N ₅ (585, 28)
C: 59,71 %	59,46 %
H: 3,84 %	3,96 %
N: 12,12 %	11,97 %.

Auch die Mutterlauge dieser Substanz zeigte die oben genannten beiden Reaktionen und lieferte, wenn vorsichtig eingedampft 0,45 g seidenglänzende, farblose Nadeln, zum Unterschied von den oben beschriebenen Substanzen, die ein wenig grau aussahen. Nach dem Umkrystallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 235° (unkorr.). Die Krystalle sind ziemlich leicht in Wasser löslich und liefern keine von den oben genannten Farbenreaktion. Auch die letzte Mutterlauge zeigt nach der Bearbeitungen die Harnsäure- und Phenolreaktion nicht mehr. Auf die Bedeutung dieses Phänomens werden wir noch in einem der späteren Kapiteln zurückkommen.

Die Substanz bei 100° im Vakuum getrocknet liefert bei der Analyse folgende Zahlen:

3,432 mg liefert 7,345 mg CO₂ und 1,11 mg H₂O; 58,37 % C, 3,62 % H
 3,784 „ „ 8,11 „ CO₂ und 1,325 „ H₂O; 58,45 % C, 3,92 % H
 3,415 „ „ 0,343 cm³ N (702 mm, 18,5); 10,87 % N.
 2,562 „ „ 0,252 „ „ (713 „ 15,5); 10,92 % N.

Ber. für C₆H₅O₂N (123,05): 58,3 % C, 4,08 % H und 11,34 % N. Eine Probe dieser Substanz wurde durch Versetzen mit einer wässrigen Pikrinsäurelösung in das Pikrat verwandelt (die beiden ersten Substanzen liefern kein Pikrat). Der Niederschlag schmolz nach dem Trocknen bei 217° (unkorr.) und wurde aus heissem Wasser umkrystallisiert. Hellgelb gefärbte Nadeln, die bei 219° (unkorr.) schmolzen und bei der Analyse folgende Zahlen lieferten:

4,70 mg	lieferte	7,115 mg	CO ₂	und	0,98 mg	H ₂ O;	41,29%	C,	2,33%	H,
2,966 "	"	0,436 cm ³	N	(708 mm,	19,5);	15,99%	N,			
4,212 "	"	0,61 "	"	(711 "	18);	15,89%	N,			
0,1061 g	"	0,1652	Nitronpikrat;	65,91%	Pikrinsäure,					
0,1261 "	"	0,1951	"	65,49%	"					

Ber. für C₁₂H₈O₉N₄ (352,12):

40,9% C, 2,29% H, 15,91% N und 65,05% Pikrinsäure. Die Substanz erwies sich als Nikotinsäure. Gemischt mit Nikotinsäure aus Reiskleie zeigte sie denselben Schmelzpunkt, ebenso verhielten sich die Pikrate.

Das Vorkommen der Nikotinsäure in der Reiskleie und Hefe (Suzuki und Matsunaga (53) haben soviel wie 1 g der Säure aus 1 kg Kleie neuerlich isolieren können) in den Vitaminfraktion machen es sehr wahrscheinlich, dass die Nikotinsäure ein Abbauprodukt der Vitamine darstellt. Beim Überblicken der Formeln der aus den Vitaminfraktionen der Hefe und Reiskleie isolierten



Fig. 18. Vogel vor der Behandlung.

Substanzen, bekommen wir leicht den Eindruck, dass die in Frage kommenden Substanzen genetisch zusammenhängen. Es scheint, dass es sich um Kondensationsprodukte der Nikotinsäure handelt, allein oder mit einer anderen noch bis jetzt unbekanntem Substanz. Man gewinnt ausserdem den Eindruck, dass der Stickstoff in diesen zwei Substanzen auf zweierlei Weise gebunden ist. Wir können ruhig sagen, dass der Kern der Vitamine chemisch rein dargestellt worden ist. Es kommt daher nur in Frage, was bei der Reinigung verlustig geht, wodurch die physiologische Wirkung etwas abgeschwächt wird. Aus den unten mitgeteilten Tierexperimenten werden wir ohne weiteres sehen, dass die eine Substanz, die sich chemisch nur wenig von der anderen unterscheidet, in therapeutischem Sinne vollständig inaktiv ist. Wir sehen ebenfalls, dass die erste Substanz allein oder Nikotinsäure nahezu keine Wirkung besitzen. Es ist demnach ausgeschlossen, dass es sich bei den Heilungsversuchen um Beimischung einer hochaktiven Substanz handelt, wie dies so oft behauptet

worden ist. Ich habe nun versucht, durch kombinierte Darreichung dieser isolierten Substanzen die Wirkung der ursprünglichen Krystallisation zu erzielen. Dies gelingt, wenn man die als erste bezeichnete Substanz mit Nikotinsäure in gewissem Verhältnis gemischt, darreicht. Diese Wirkung ist nur sehr unbedeutend schwächer wie die des ersten Präparats. Es braucht wohl nicht speziell hervorgehoben zu werden, dass die von mir bis jetzt erzielten Resultate gewisse spekulative synthetische Vorarbeiten als nötig erscheinen lassen. Diese Versuche sind augenblicklich im Gange und ich hoffe bald darüber mitzuteilen. Wir dürfen jetzt sicher sein, dass die Erforschung der Vitamine sich in guten Bahnen bewegt. Die einzige grosse Schwierigkeit ist die leichte Zersetzbarkeit dieser Substanzen, und das was wir isolieren, ist nicht mehr ganz dasselbe, was in der Pflanze sich befindet. Um das letzte zu erfahren, sind wir noch augenblicklich auf Spekulation angewiesen, wir müssen erraten, welche Veränderung vor sich ging.



Fig. 19. Derselbe (Fig. 18) geheilt mit 8 mg Hefevitamin nach 2 Stunden.

Tierversuche mit den aus der Vitaminfraktion der Hefe isolierten Substanzen.

Die oben beschriebenen Substanzen sind in sehr geringen Mengen intramuskulär Tauben eingespritzt worden, die sich im letzten Stadium der experimentellen Beriberi befanden. Die einzelnen Substanzen werden mit I, II und III bezeichnet, Zahlen, die der Reihenfolge der Isolierung (im experimentellen Teil) entsprechen.

Nr. des Tieres	Verabfolgte Substanz	Dosis	Wirkung	Überlebung
1	Rohkrystallisation	4 mg	Heilung in 3 Std.	4 Tage
2	" (Fig. 18, 19)	8 "	" " 2 "	6 "
3	" (Fig. 20, 21)	4 "	- " 3 "	4 "
4	" (Fig. 22, 23)	8 "	" " 3 "	4 "

Nr. des Tieres	Verabfolgte Substanz	Dosis	Wirkung	Überlebung
5	Subst. I	8 mg	Part. Heilung i. 7 Std.	3 Tage
6	" "	4 "	Besserung	4 "
7	" "	2 "	Besser. in einig. Std.	3 "
8	Subst. I u. Nikotinsäure	5 u. 2 mg	Heilung in 2 ¹ / ₂ Std.	4 "
9	" " " "	4 " 2 "	" " 3 "	5 "
10	" " " "	3 " 2 "	" " 2 "	6 "
11	" " " "	4 " 2 "	" " 2 ¹ / ₂ "	7 "
12	" " " "	3 " 2 "	" " 4 "	4 "
13	Nikotinsäure	1 cg	Geringe Besserung	2 "
14	"	5 mg	Vorüberg. Besserung	3 "
15	"	4 "	Keine Wirkung	2 "
16	"	4 "	Besserung	1 "
17	Subst. II	5 "	Keine Besserung	— "
18	"	5 "	" "	1 "
19	Die Mischung der 3 Subst.	1 cg	" "	— "
20	" " " " "	1 "	Zeitw. Besserung	2 "
21	" " " " "	1 "	" "	1 "

Während die obige Tabelle keine weiteren Erläuterungen braucht, möchte ich auf einen Punkt zurückkommen, der sich an diese Frage anknüpft.



Fig. 20. Vor der Behandlung.

Barsickow (54) in einer vor kurzer Zeit erschienenen Arbeit probierte die therapeutische Wirkung gewisser Hefepräparate. Es kommt zum Schluss, dass die Wirkung nur lebenden oder abgetöteten Hefezellen zukommt, während er die Extrakte als unwirksam fand. So fand er z. B., dass Cerolin (alkoholischer Extrakt der Hefe von der Firma Böhringer) unwirksam ist. Ich habe mich schon seit langer Zeit an zahlreichen Experimenten überzeugt, dass gerade dieses Präparat ganz vorzüglich wirkt. Es braucht wohl nach dem oben Gesagten nicht weiter hervorgehoben zu werden, dass Barsickows Behauptungen vollständig unrichtig sind.

Das Problem der Isolierung der aktiven Substanz aus Hefe wurde auch von anderer Seite in Angriff genommen. Edie, Evans, Moore, Simpson und Webster (55) hydrolysierten die Hefe nicht, sondern verarbeiteten den alkoholischen Extrakt nach dem Abdampfen dieses Lösungsmittels direkt mit Silbernitrat und Baryt. Sie erhielten dabei einen hygroskopischen Sirup, der für Tauben sich als sehr wirksam erwies. Dieses Gemisch besserte den Zustand der kranken Tauben in sehr geringen Dosen (6 mg). Durch weitere Reinigung wurde eine krystallinische Substanz erhalten, deren geringe Ausbeute eine weitere Reinigung nicht gestattete. Sie analysierten dieselbe, da sie aber noch Asche enthielt, so kommt wohl die Analyse nicht ernsthaft in Betracht. Angaben über die physiologische Wirkung der isolierten Substanz fehlen in der Arbeit. Im übrigen konnten diese Autoren meine Angaben über die verschiedenen von mir angewandten Fällungs- und Isolierungsmittel vollständig bestätigen.



Fig. 21. Derselbe (Fig. 20) nach 3 Stunden mit 4 mg Hefevitamin geheilt.

Isolierung der Vitaminfraktion aus anderem Rohmaterial.

Es gelang mir auch aus anderen Quellen die Vitaminfraktion zu isolieren und wenigstens durch das physiologische Verhalten gegenüber den Polyneuritis-Tauben zu charakterisieren. In den beiden hier weiter unten mitgeteilten Fällen wurde der alkoholische Extrakt oder das Rohlipoid zuerst hydrolysiert. Die angewandte Methode war übrigens identisch mit der zur Untersuchung der Hefe benutzten.

Die Darstellung der Vitamine aus Milch wurde nahezu an 1 kg eines Trockenmilchpräparates ausgeführt, das unter dem Namen „Trumilk“ im Handel bekannt ist.

Nachdem die Wirksamkeit des alkoholischen Extraktes und des Phosphorwolframsäure-Niedersehlagtes festgestellt war, wurde nach der üblichen Methode fraktioniert. Schliesslich wurde eine geringe Menge einer in Nadeln krystallisierenden Substanz erhalten, die bei 230° schmolz und die bekannten Vitamineigenschaften zeigte.

Die Bedeutung dieser Tatsache, Isolierung des Vitamins aus Milch, unserem wichtigsten Nahrungsmittel, werden wir in einem anderen Kapitel, nämlich bei der Barlowschen Krankheit diskutieren.

Suzuki, Shimamura und Otake (l. c. 50) fanden allerdings, dass der alkoholische Auszug aus Milch, wie auch die frische Milch, Tauben bei



Fig. 22. Vor der Behandlung.

Reisdiät nicht viel länger, als bei Reis allein am Leben erhalten kann, während es bei Mäusen einen sehr günstigen Erfolg gab.

Dass die Milch wirklich Vitamin enthält, ersieht man aus einer sehr interessanten Arbeit von Andrews (56), der gefunden hat, dass die Säug-



Fig. 23. Derselbe (Fig. 22) nach 3 Stunden mit 8 mg Hefevitamin geheilt.

linge auf den Philippinen oft an infantiler Beriberi sterben, wenn sie durch beriberikranke Mütter gestillt werden. Diese Milch unterscheidet sich in ihrer chemischen Zusammensetzung kaum von normaler, sie ist P- und Ca-reicher, dagegen fettärmer. Beim Wechseln der Milch verschwinden alle Symptome bei den schwerkranken Kindern (Erbrechen, Cyanose, Dyspnoe,

Tachycardie) binnen wenigen Tagen. (Hirota, l. c. 19). Junge Hunde gehen, mit dieser Milch ernährt, zugrunde.

Auch aus Ochsenhörn (l. c. 45) gelang es mir eine Spur von Vitaminen zu isolieren. Der Schmelzpunkt wurde bei 230° gefunden. Dieser Befund besitzt für das Verständnis der Beriberi einige Bedeutung, auf die wir noch später zurückkommen werden.

Nachweis der Vitamine in manchen Futter- und Genussmitteln.

Das Beriberivitamin ist in unserer Nahrung fast universell verbreitet. In den früheren Abschnitten haben wir schon eine ganze Reihe von Nahrungsmitteln aufgeführt, in denen die Vitamine enthalten ist. Die Anwesenheit dieser Substanzen in den weiter unten behandelten Nahrungsmitteln ist allerdings nur durch Tierexperimente am Geflügel festgestellt worden. Da aber die Vitamine eine so spezifische Wirkung entfaltet, so muss dies als ein genügender Beweis ihrer Anwesenheit betrachtet werden.

So fand Schaumann (l. c. 32), dass das Testikulin des Handels sehr wirksam ist. Thésé fand (57), dass das Handelslecithin wirksam ist, wie wir aber gesehen haben, beruht dies nur auf Verunreinigungen, die bei der Extraktion mit Alkohol mit hinübergehen.

Auch in verschiedenen Zerealien sind die Vitamine aufgefunden worden, so im Hafer, in Weizen und Gerste, in verschiedenen Bohnenarten und auch im Mais.

Von Maclean (58) ist die Substanz im Waschwasser der Lecithinmutterlaugen (aus Fleisch) aufgefunden worden. Die Untersuchung ist daraufhin von Cooper (59) aufgenommen worden, doch verlief die Isolierung resultatlos. Suzuki, Shimamura und Odake (l. c. 50) haben gezeigt, dass Hirse und andere Kornarten die Substanzen enthält. Interessant ist ihre Beobachtung, dass entkleite Gerste, die noch dazu mit Wasser gewaschen wurde, immer noch genug Vitamine enthält, um Tauben am Leben zu erhalten. Es scheint, dass in der Gerste die Vitamine nicht in der Weise an der Oberfläche des Kornes lokalisiert sind, wie im Reis. Auch im gewöhnlichen Weizenbrot fanden dieselben die aktive Substanz. Die relative Menge von Vitaminen, die in verschiedenen Nahrungsmitteln sich vorfindet, wurde auf folgende Weise festgestellt. Die Tauben wurden mit geschältem Reis gefüttert, dazu wurden variierende Mengen von dem zu untersuchenden Futtermittel zugesetzt. Die obengenannten Autoren fanden auf diese Weise, dass die Weizenkleie etwa 10 mal ärmer an Vitamin ist als die Reiskleie; Gerstenkleie etwa 5 mal, Hafer 10 mal, trockener Kohl 10 mal, Adzukibohnen 10 mal ärmer, auch im Gerstenmalz. in Raphanusblättern wurde ihre Gegenwart nachgewiesen.

Eykman (l. c. 34) wies die Gegenwart der Vitamine im Eidotter nach dagegen haben die japanischen Autoren keine Vitamine darin nachweisen können.

Überhaupt stossen wir in der Beriberi-Literatur immerfort auf solche Gegensätze. Das kommt daher, dass die Vitamine sich überhaupt in sehr geringen Mengen finden, und es kommt sehr darauf an, wieviel von dem Ausgangsmaterial zum Experiment verwandt worden ist.

Cooper (60) untersuchte auch eine ganze Reihe von Nahrungsmitteln und kam zu folgenden Ergebnissen. Er untersuchte zwei Faktoren, erstens wieviel von dem betreffenden Nahrungsmittel zugesetzt werden muss, um Polyneuritis zu verhüten, zweitens wieviel, um den Gewichtsabsturz zu vermeiden. Die erhaltenen Resultate fasste er in einer Tabelle zusammen, die hier beigegeben sein mag.

Nahrungsmittel	Täglicher Zusatz zur Verhütung der Polyneuritis		Täglicher Zusatz zur Verhütung des Gewichtsverlustes	
	Frisch	Getrocknet	Frisch	Getrocknet
Ochsenfleisch	20 g	5 g	20 g	5 g
Ochsenherz	5 ..	2 ..	5 ..	2 ..
Schafhirn	12 ..	2,5 ..	3—6 ..	0,6—1,2 g
Fisch	> 10 ..	> 2 ..	> 10 ..	> 2 ..
Eigelb	3 ..	1,5 ..	10 ..	5 ..
Presshefe	2,5 ..	0,5 ..	2,5 ..	0,5 ..
Linzen	15 ..	3 ..	30 ..	6 ..
Gerste ungeschält	3,75 ..	3,25 ..	7,5 ..	6,5 ..
.. geschält	5 ,	4,5 ,	10 ..	9 ..

Die Quanten sind berechnet für Tauben von 350 g Gewicht, wenn sie $\frac{1}{20}$ ihres Gewichts von poliertem Reis als Nahrung erhalten. Die Versuche zeigen, dass die Nahrungsmittel in bezug auf Gewichtserhaltung und Verhütung von Polyneuritis die gleiche Resultate liefern. Die aufgefundenen Unterschiede beruhen wohl auf Ungenauigkeit der Methode. Die besten Resultate wurden mit Hefe und Eigelb erhalten.

Neulich haben Aberhalden und Lampe (61) berichtet, dass sie erhebliche Besserung bei starken Tauben mit Rizinusöl erhalten haben. Demnach scheint es, dass auch Rizinusöl, was ja weiter nicht merkwürdig ist, schwach vitaminhaltig ist.

In welcher Form sind Vitamine in der Natur vorhanden?

Obwohl wir die Frage schon zum grossen Teil diskutiert haben, müssen wir noch einige Punkte näher betrachten. Mannigfache Untersuchungen haben gezeigt, dass die Vitamine durch Äther und Petroläther nicht extrahierbar ist. Andererseits ist gezeigt worden, dass Wasser, säurehaltiges Wasser, Alkohol und säurehaltiger Alkohol vorzügliche Extraktionsmittel sind. Doch kommt es vor, dass auch diese Lösungsmittel sehr oft nur einen geringen

Teil ausziehen, wie es z. B. bei Hefe der Fall ist; Alkohol extrahiert aber eine ganze Anzahl von anderen Substanzen, und man darf auch nicht vergessen, dass Stoffe, die in reinem Zustande in diesem Lösungsmittel vollständig unlöslich sind, darin in Gemengen sich spielend leicht lösen können. Diese Erfahrung ist besonders häufig bei Eiweissderivaten und bei Polypeptiden gemacht worden. Deshalb müssen wir in dem Alkoholextrakt auch ein grosses Gemenge erwarten, was auch tatsächlich zutrifft. Haben doch ausser mir noch Lipoidforscher wie Winterstein und Smolenski (62) und Maclean (l. c. 58) gezeigt, wie unglaublich schwer Phosphatide von manchen stickstoffhaltigen Substanzen (wie ich gezeigt habe, von Nukleinsäurederivaten) zu trennen sind. Auch die unter den Ärzten jetzt so beliebte Darreichung von Phosphorpräparaten beruht wohl lediglich auf den in ihnen eingeschlossenen Verunreinigungen. Andererseits wurde von Fingerling (63) und Abderhalden (64) gezeigt, dass der tierische Organismus wohl imstande ist, seinen Bedarf an organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten zu decken. Doch das konstante Vorkommen der Vitamine zusammen mit der Lipoidfraktion im Alkoholextrakt legte die Vermutung nahe, dass es sich hier um ein Phosphatid handeln könnte. Kennt man den Fettgehalt eines Extraktes oder Rohmaterials, so kann von vorne rein gesagt werden, ob dieses betreffende Ausgangsmaterial arm oder reich an Vitaminen ist. Dies stimmt, wie wir uns schon überzeugt haben, für die Beriberivitamine, aber nicht, wie wir sehen werden, für andere Vitamine. Es handelt sich jedoch jedem Anschein nach um eine Lösung in der Lipoidfraktion und nicht etwa um eine chemische Bindung. Meine Untersuchungen haben klar bewiesen, dass Fraktionen ohne jede Spur von Phosphor heilend wirken können. Ich konnte zeigen, dass es sich um stickstoffhaltige Körper handelt, die einer neuen Körperklasse zuzurechnen wären. Entweder handelt es sich hier um einen neuen Typus von Pyrimidinbasen in Kombination mit gewissen Pyridinderivaten oder jedenfalls um eine Substanz, die mit diesen Gruppen in engem Zusammenhang steht. Alle meine Bemühungen waren darauf gerichtet, zu untersuchen, ob die Substanz nur in gebundenem Zustand, so wie sie wahrscheinlich in der Natur vorkommt, oder auch im freien Zustande wirksam ist. Meine Hydrolyseversuche wurden ausgeführt, um diesen Punkt zu entscheiden. Sie haben klar gezeigt, dass nach Spaltung mit einer Säurekonzentration, der keine von den bisher in der Natur beobachteten komplizierten Verbindungen widerstehen konnte, die physiologische Wirkung vollständig erhalten bleibt. Dieser Befund muss besonders betont werden, da er zu der Behauptung von Suzuki, Shimamura und Odake im Gegensatz steht.

Trotzdem ist es sehr wichtig zu erforschen, ob das Vitamin frei oder an einem grösseren Komplex gebunden vorkommt. Die neuesten Ergebnisse von mir und den obengenannten japanischen Autoren berechtigen zu dem

Schlusse, dass der letzte Fall zutrifft. Ich glaube durch meine Untersuchungen sichergestellt zu haben, dass die Grundsubstanz, der Vitaminkern, überall der gleiche oder nahezu der gleiche ist. Habe ich doch gezeigt, dass aus vier verschiedenen Ausgangsmaterialien, wie aus Reiskleie, Hefe, Milch und Gehirn anscheinend eine Substanz isoliert werden konnte, die derselben Körperklasse angehört. Diese Resultate sind ganz eindeutig. Doch ist es leicht möglich, dass der Komplex, der als solcher wegen des in ihm enthaltenen Vitamins auch heilend wirkt, noch ausserdem andere Bestandteile enthält. Leider stehen uns die Substanzen in so geringen Mengen zur Verfügung, dass wohl noch eine lange Zeit verstreichen wird, ehe alle diese Punkte klargestellt werden. Immerhin konnte ich es sehr wahrscheinlich machen, dass das Vitamin in der Hefe in gebundenem Zustande vorkommt, die Liverpooler Schule (mit Moore) konnte dasselbe bestätigen, indem sie in der heilenden Fraktion eine Substanz nachweisen konnte, die durch Spaltung Trimethylamin lieferte. Die japanischen Forscher (Suzuki) fanden dasselbe für die Reissubstanz, indem sie durch Spaltung der Rohsubstanz zwei verschiedene stickstoffhaltige Substanzen und ausserdem Cholin und Glukose isoliert haben. Ich bin gerade dabei, zu entscheiden, ob eine Fraktionierung des Reiskleienextraktes ohne vorhergehende Hydrolyse andere Bestandteile liefert. Die Resultate werde ich bald bekannt machen.

Was die Stabilität gegen höhere Temperatur betrifft, so ist dieselbe nicht so gering, wie man nach den Ergebnissen von Gryn's erwarten sollte. Konnte ich doch zeigen, dass sogar nach 20stündigem Erhitzen mit Schwefelsäure die heilende Wirkung teilweise noch erhalten bleibt. Immerhin haben alle Untersucher die unangenehme Erfahrung gemacht, dass während der Fraktionierung, besonders am Ende derselben der grösste Teil der Substanz verloren geht (vgl. das exper. Kapitel). Es ist nicht unmöglich, dass es sich hier um eine thermolabile Substanz handelt. Als eine solche wäre z. B. auch Allantoin zu betrachten. Dieselbe gibt in reinem Zustande nach 1 Min. langem Kochen mit Triketohydrindenhydrat (Abderhalden und Schmidt [65]) keine Färbung. Die Färbung tritt aber beim längeren Kochen (2 bis 3 Min.) auf und ebenso wenn Allantoin mit Wasser oder besser mit Bleisuperoxyd am Rückflusskühler erhitzt wird. Ob die Färbung auf das Entstehen der Allantursäure zurückzuführen ist, ist von mir noch nicht entschieden worden. Es wäre wichtig, den Grund für die Labilität des Vitamins zu finden. Es ist möglich, dass er in der Anwendung des Alkalis zur Eliminierung der Phosphorwolframsäure oder des Tannins zu suchen ist. Ich suchte dies zu vermeiden, indem ich gleich eine Fällung mit Silbernitrat und Baryt vornahm, in welchem Falle nur sehr wenig Alkali angewandt wird. Leider stiess ich hier auf Schwierigkeiten, indem ich Stoffe fand, die bei Anwendung der gewöhnlichen Methode ins Filtrat übergehen (Auffindung von Allantoin in der Reiskleie). Ich glaube, dass eine Methode, die

das Vitamin in wenigen Manipulationen ohne Anwendung von starkem Alkali zu isolieren erlaubte, die Ausbeute an diesem Stoff ganz bedeutend steigern würde.

Die Untersuchungen in der Beriberifrage werfen auch ein neues Licht auf die Chemie der Lipide, indem sie uns Mittel geben, die Reinheit derselben zu prüfen. Wir besitzen dafür zwei Methoden: eine biologische und eine chemische. Die erste beruht darauf, dass unreine Lipide Geflügel-Polyneuritis zu heilen vermögen. Zeigt sich ein Lipoid mittels der sehr empfindlichen Reaktion als frei von Vitamin, so können wir ruhig schliessen, dass das isolierte Lipoid auch frei von anderen Verunreinigungen ist. Eine zweite Methode beruht darauf, dass die gewöhnlichen Verunreinigungen zu der Klasse der Purin- und Pyrimidinsubstanzen gehören. Als solche können sie mit Silbernitrat allein oder mit Silbernitrat und Baryt nachgewiesen werden. Wird die Lipoidfraktion mit Wasser ausgekocht und können im Waschwasser die obengenannten Substanzen nicht nachgewiesen werden, so ist wohl die Substanz als rein zu betrachten. Wir werden jetzt kaum ein Phosphatid als rein erklären wenn diese Prüfungen nicht vorgenommen worden sind. Es ist zu hoffen, dass dies die Lipoidchemie sehr vereinfachen wird.

Ausser den bekannten Purin- und Pyrimidinderivaten kommen noch andere unbekannt Substanzen im Alkoholextrakt vor, die, wie ich mit Macallum gefunden habe (65a), mit dem Harnsäure- und Phenolreagens von Folin und Macallum (l. c. 52) blaue Färbungen liefern. Wir haben gefunden, dass vitaminhaltige Extrakte konstant diese Reaktion geben. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, dass denselben eine gewisse Rolle bei dem Heilungsprozess zukommt. Wir suchten nun zu definieren, zu welcher Körperklasse diese reaktiongebende Substanzen gehören können. Wir haben gefunden, dass die Harnsäurereaktion ausser der Harnsäure noch stark von 3-Methylharnsäure und schwach von der 7-Methylharnsäure gegeben wird. Diese Reaktion wird sehr stark von Alloxanthin aber nicht von Alloxan gegeben. Andere Nukleinsäurederivate liefern die Reaktion nicht. Die Phenolreaktion wird von nahezu allen Tyrosinderivaten und von manchen Purinderivaten, wie Xanthin, Heteroxanthin und Guanin gegeben und auch von Alloxanthin. Es scheint demnach, dass bei dieser Reaktion die Art der Substitution der Wasserstoffatome im Purinring eine Rolle spielt, so wird die erste Reaktion von manchen Monosubstitutionsprodukten nicht mehr gegeben, die zweite Reaktion wird dagegen nicht mehr von den Dimethylderivaten geliefert. Wir sind nun damit beschäftigt, diese reaktiongebende Substanzen aus Reiskleie und anderen vitaminhaltigen Rohmaterialien zu isolieren und werden bald darüber ausführlich berichten. Es ist uns vorläufig gelungen, zwei Substanzen aus der Reiskleie zu isolieren, eine die nur mit Phosphowolframsäure, und eine andere die nur mit Phosphomolybdänsäure, reagiert. Diese Reaktionen können auch mit sehr gutem Erfolg für die Beurteilung der Reinheit der Lipide sowie

anderer Produkte, z. B. Kasein benutzt werden. Nur ganz reine Produkte zeigen diese Reaktion nicht.

Ein Versuch das Wesen der Beriberi-Krankheit zu erklären.

Wie wir aus dieser Zusammenfassung ersehen können, wissen wir über die chemische Natur der fehlenden Substanz mehr, als über das Wesen der Krankheit. Diese ist für uns noch ein vollständiges physiologisches Rätsel geblieben. Wir sind leider hier nur auf Vermutungen angewiesen. Auf die Intoxikations- und Infektions-Theorien wollen wir hier nicht eingehen, da sie meiner Meinung nach durch keine Beweise gestützt sind. Die meisten modernen Beriberi-Forscher akzeptieren den Vitaminhunger als die einzige Ursache der Krankheit. Vergl. u. a. die grundlegende Arbeit von Strong (l. c. 22) und Crowell, die die Frage ausführlich behandelt. Eykmann (66) glaubt noch jetzt, dass ausser dem Vitaminhunger es sich noch in letzter Instanz um ein Nervengift handelt, das sich infolge des gestörten Stoffwechsels bildet.

Caspari und Moszkowski (66a) glauben ebenfalls, dass Beriberi eine Toxikose ist. Sie fanden, dass Eier allein bei Tauben keine Beriberi hervorrufen, dagegen nach Zusatz von poliertem Reis. Wir sahen aber, dass 3 g Eigelb täglich zum polierten Reis zugegeben, den Anbruch der Krankheit total verhindert. Augenscheinlich war im Experiment von Caspari und Moszkowski die Eizulage nicht gross genug gewählt worden. Auch kommen von Zeit zu Zeit ganz willkürliche Meinungen zum Vorschein, wie die vor kurzer Zeit erschienene von Shibayama (67), der in Beriberi ausser dem Diätfaktor noch eine Infektion zu erblicken sucht.

Allerdings muss zugegeben werden, dass die Entstehungsweise der Krankheit — der Avitaminose — infolge des Vitaminmangels in der Nahrung vollständig unbekannt ist; die Zwischenglieder dieser Kette müssen erst erforscht werden. In welcher Weise der Vitaminmangel zur Nervenentartung führt, wissen wir vorläufig auch nicht. Da die meisten Neuritiden als toxischen Ursprungs aufgefasst werden, wollen manche Forscher dieselbe Entstehungsweise auf die Beriberi übertragen. Ich vermute aber, dass es sich hier um eine neue physiologische Erscheinung handelt, nämlich um den Ausfall einer unbekanntes, lebenswichtigen Funktion. Hier eröffnet sich ein neues Gebiet der physiologischen Experimentalforschung.

Die oben besprochenen Meinungen veranlassen mich hier näher auf die Ätiologie der Beriberi einzugehen. So berichtet z. B. Browning (68), dass bei einer Schiffsbesatzung die Krankheit nur im Maschinenraum ausbrach, während auf dem Deck keine Fälle vorkamen; die Diät sollte in beiden Fällen genau die gleiche sein. Mit Recht antwortet darauf Vedder (69), dass bei schwerer Arbeit die Krankheit akut auszubrechen

pfllegt, es lässt sich ein enormer Einfluss der Ermüdung feststellen. Ich brauche nur auf meine Taubenversuche zu verweisen, wo ich nach Schwingen derselben den Ausbruch der Krankheit schneller hervorrufen kann. Man hört immer noch Stimmen, die sich entweder für die Infektion oder Intoxikation aussprechen. Nur fehlen immer experimentelle Beweise für diese Theorien oder sind die Experimente so fehlerhaft angelegt, dass sie zu Trugschlüssen unbedingt führen müssen.

Die Vertreter der Vitaminmangelhypothese der Beriberi haben ihren Standpunkt gerechtfertigt. Sie haben gezeigt, dass diese Krankheit ausbricht, wenn die Nahrung an spezifischen, lebenswichtigen Substanzen fehlt, sie tritt dagegen nie bei vollständiger, abwechslungsreicher Kost auf. Sie haben ebenfalls gezeigt, dass der krankhafte Zustand sehr schnell behoben werden kann, wenn die fehlenden Substanzen, die Vitamine, zugesetzt werden. Wir können somit mit voller Sicherheit behaupten, dass Beriberi und experimentelle Beriberi beim Geflügel nicht auf eine Infektion oder Intoxikation zurückzuführen sind, sondern auf Mangel der Vitamine. Wir müssen deshalb unbedingt verlangen, dass die Anhänger der Infektions- und Intoxikationstheorie zum mindestens ihren Standpunkt so weit experimentell stützen, wie es die Anhänger der Vitaminlungertheorie getan haben.

Unter dem Titel: „Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe“ veröffentlichten Abderhalden und Lampé (l. c. 61) vor kurzer Zeit eine Arbeit, in der sie den von mir vertretenen Standpunkt einer eingehenden Kritik unterwerfen. Sie kommen zum Ergebnis, dass eine Intoxikation doch nicht ganz ausgeschlossen ist, das sie aus folgenden Versuchen ableiten:

I. Der gekochte Reis soll von Tauben besser vertragen werden als der rohe Reis und die Krankheit soll später zum Ausbruch kommen.

II. Tauben, nach einer Woche Fasten, sollen später erkranken, als die Tiere, die vom Anfang des Experiments an mit Reis gefüttert wurden.

III. Rizinusöl soll den Zustand der Tauben bessern.

Diese Schlussfolgerungen sind aus einer kleinen Zahl der Experimente abgeleitet, mit einer geringen Zahl oder gar keinen Kontrollversuchen. Einen erheblichen Unterschied in der Ausbruchszeit der Krankheit konnte ich aus den Experimenten der oben genannten Autoren nicht ersehen. Die Zahlen schwanken in Grenzen, die man immer bei Tauben beobachtet und die auf individuelle Schwankungen zurückzuführen sind. Was die Wirkung des Rizinusöles anbelangt, die die Autoren offenbar als eine Eliminierung eines Giftstoffes auffassen, so ist sie wahrscheinlich auf einen geringen Vitamin-gehalt des Öles zurückzuführen. Als die Autoren zu demselben Zwecke Magnesiumsulfat gaben, blieb die Wirkung vollständig aus.

Fassen wir das zusammen, was wir über die Ätiologie dieser Krankheit sicher wissen, so finden wir, dass Beriberi nur dann ausbricht, wenn eine vitaminarme oder vitaminfreie Nahrung durch lange Zeitperioden hindurch genossen wird. Als solche einseitige Nahrung können wir auf Grund unserer Erfahrung polierten Reis, Weissbrot und Stärke bezeichnen. Dass darin nur das Vitamin fehlt, ersieht man daraus, dass, wenn zum Reis nur ein wenig Reiskleie, Hefe oder Bohnen zugesetzt wird, die Patienten in der früheren Nahrung alles finden, was sie zum Lebensprozess benötigen. Nun müssen wir uns die Frage stellen, welche physiologische Bedeutung das Vitamin besitzt. Dass diese Substanz eine sehr grosse Rolle im Organismus spielen muss, ergibt sich aus der Schwere der Symptome, die durch ihr Fehlen verursacht werden. Man kann mit voller Sicherheit behaupten, dass das Leben mancher Tiere, und vor allem des Menschen, auf die Dauer unmöglich ist, wenn das Vitamin in der Nahrung vollständig fehlt. Wie wir allerdings aus der Liste der Nahrungsstoffe ersehen, in denen die Gegenwart des Vitamins nachgewiesen worden ist, sind wir bei normaler Ernährung wohl kaum der Beriberigefahr ausgesetzt. Das gilt jedoch nur für unsere Breiten und für Erwachsene. Da die Ernährung der Säuglinge sehr einseitig ist, so kommen sie viel mehr in die Gefahr unter dem Mangel an Vitamin zu leiden; wir werden dies noch ausführlich bei der Barlowsehen Krankheit besprechen. Doch nicht jede einseitige Ernährung bringt die Beriberigefahr mit sich. Wir sehen Bauern in Russland und in Irland sich fast ausschliesslich mit Kartoffeln ernähren, ohne dass irgendwelche Schäden daraus entstehen. Die europäischen Völker haben nämlich mit ihrem Instinkt herausgefunden, dass die Kartoffeln alles bieten, was zur Erhaltung des Lebens nötig sei. Seit der Einführung der Kartoffel in Europa, sind die grossen Skorbutepidemien, die im Mittelalter hauptsächlich in den Städten viele Opfer forderten, vollständig erloschen. Eine Kartoffelzulage zur Reiszunahme könnte meiner Meinung nach segensreich in den Beriberizonen wirken.

Der Gewichtssturz bei Beriberi scheint nach neueren Erfahrungen kein konstantes Vorkommnis zu sein, auch von Versuchstieren ist dasselbe behauptet worden. Ich konnte jedoch bei Tauben den Gewichtsverlust immer finden. Wurde nämlich der mit Reis gefüllte Kropf entleert, so konnte regelmässig ein Gewichtssturz notiert werden. Ob dagegen eine grössere Reiszufuhr den Ausbruch der Krankheit beschleunigt oder verlangsamt, darüber sind die Autoren nicht einig. Während Cooper behauptet, dass das erste der Fall ist, sind Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne (70) der Meinung, dass die Krankheit durch Unterernährung schneller hervorgerufen wird und ich schliesse mich vorläufig dieser Meinung an. Sie behaupten sogar bei hungernden Tauben typische Polyneuritis gesehen zu haben. Ich kann dies zum Teil bestätigen. Werden nämlich Tauben nicht

künstlich ernährt, sondern einfach der Reis in den Käfig gestreut, so fressen die Tiere den Reis am Anfang sehr gierig, nach etwa einer Woche verlieren sie jedoch gänzlich den Appetit und hören mit dem Fressen auf. Kommt so eine Taube zur Sektion, so wird im Kropf nie ein Reiskorn aufgefunden. Die meisten von diesen Tauben sterben an allgemeiner Schwäche, doch in etwa 40% aller Fälle sieht man eine typische Polyneuritis sich entwickeln.

Was die nervösen Störungen anbetrifft, so war ich bemüht dafür eine plausible Erklärung zu finden, und suchte meine Vermutung auch experimentell zu stützen. Ich stelle mir den Vorgang folgendermassen vor.

Wird das Versuchstier mit poliertem Reis ernährt, so sucht es das ihm unentbehrliche Vitamin auf irgendeine Weise zu beschaffen. Nun besitzt es in der Regel einen Vorrat, der von früherer normaler Diät stammt, dieser wird nun mobilisiert und für die Stoffwechselfvorgänge verwendet. Zuerst kommen wohl Organe in Betracht, wie z. B. die Muskeln, deren physiologische Rolle nicht so bedeutend ist. Ist dieser Vorrat erschöpft, so werden andere Organe dieser Substanz beraubt. Steht dem Tier nichts mehr zur Verfügung, so werden schliesslich das Gehirn, in welchem ich das Vitamin nachgewiesen habe, und die Nerven herangezogen. Nun scheint es gerade, dass in diesen Organen das Vitamin eine grosse Rolle spielt. Es treten dann die charakteristischen Symptome auf, die das bekannte Bild der Beri-beri und Polyneuritis darstellen. In der Tat finden wir in den Nerven und im Herzen eine fettige Degeneration, die nie ausbleibt. Nun wissen wir gerade, dass das Vitamin in den Organen besonders lokalisiert ist, die uns als lipoidreich bekannt sind. Das Vitamin ist wenigstens biologisch, wenn nicht chemisch mit den Lipoiden assoziiert.

Dass die Tiere nur nach einer gewissen Zeit der Krankheit verfallen, die in einzelnen Fällen sehr variiert, findet vielleicht seine Erklärung in dem Vorrat an Vitamin, das in den Organen aufgestapelt ist.

Ich suchte nun experimentell festzustellen (Casimir Funk [71]), ob sich in den Organen der kranken Tiere chemische Differenzen gegenüber den normalen feststellen lassen. Zu diesem Zwecke wurden Taubenhirne analysiert, und zwar auf Stickstoff und Phosphor, Elemente, die wohl zusammen den Gehalt an Lipoiden gut genug anzeigen. Ich habe in dieser Richtung normale Tiere, sowie eine Anzahl Polyneuritis-Tauben untersucht. Zum Vergleich habe ich auch Fälle untersucht, in welchen Tiere mit verschiedenen Mitteln geheilt worden sind. Als Kontrolle wurden Tauben benutzt, die mit einer Maismenge gehalten wurden, die stark unter dem normalen Bedarf lag. Als diese soviel an Gewicht verloren hatten, wie die Polyneuritis-Tauben wurden sie getötet und das Gehirn analysiert. Die Resultate mögen in einer Tabelle wiedergegeben werden.

	Anzahl der Tiere	An- fangs- gewicht	End- gewicht	Hirn feucht	Hirn trocken	N%	P%	N in mg	P in mg
Normal	8	—	320	1,8	0,3848	9,77	1,84	37,6	7
Polyneuritis	12	300	232	1,75	0,3602	9,31	1,53	33,7	5,5
Geheilte	6	314	259	1,82	0,3914	9,37	1,57	36,7	6,1
Unterernährung . .	3	352	269	1,98	0,4330	9,62	1,85	41,7	8

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, gegenüber den normalen Tieren, ist der P- und N-Gehalt des Gehirnes bei Polyneuritis bedeutend niedriger, was einen Abbau der Phosphatide sehr wahrscheinlich macht. Bei den geheilten Tieren, die 24 Stunden nach der Kur getötet worden sind, scheint der normale Zustand noch nicht eingetreten zu sein. Die unterernährten Tiere zeigen keine merkliche Verminderung dieser beiden Elemente. Ist es doch eine in der Physiologie lange bekannte Tatsache, dass im Hunger das Gehirn das letzte Organ ist, das Verluste erleidet. Wieland (72) scheint allerdings anderer Meinung zu sein. Auf die Arbeit Palladin's (73) sich stützend, der bei hungernden Hunden (bloss ein Experiment und eine Kontrolle) im Gehirn, grosse allgemeine Verarmung an organischen Bestandteilen feststellte, glaubte er, dass es sich in meinem Falle um Hungerfolgen handelt. Im übrigen finde ich meine Ansicht in seinen Experimenten bestätigt, da er bei Mäusen, die mit poliertem Reis ernährt worden sind, eine sehr deutliche Abnahme des organisch gebundenen Phosphors feststellen konnte, während der gesamte Phosphor eher anstieg. Dies ist im Einklang mit den klinischen Beobachtungen an Beriberi-Patienten, bei welchen eine Vermehrung der Phosphorauscheidung im Harn oft konstatiert worden ist. Wieland fand bei normalen Mäusen im Mittel 0,74% Gesamtphosphor des Trockengewichtes, während bei ernährungs-kranken 0,89% gefunden wurde; für den organisch gebundenen Phosphor waren die Zahlen: 0,19% für gesunde, 0,17% für kranke Tiere.

Es ist fraglich, ob meine Auffassung von der Ursache des Auftretens nervöser Symptome durch meine Arbeit streng bewiesen ist. Trotzdem glaube ich, dass die von mir gegebene Erklärung zur Zeit die plausibelste ist. Das ganze Bild der Krankheit bleibt nichtdestoweniger ein Rätsel. Es ist fraglos, dass der Mangel an Vitamin den ganzen Stoffwechsel beeinträchtigt. Es muss daher dem Vitamin noch irgendeine wichtige physiologische Funktion zugeschrieben werden. Die kleine Substanzmenge, die hier ins Spiel tritt, kann wohl kaum vom Standpunkt des Energie- oder Kalorienwertes betrachtet werden. Ich habe schon früher (l. c. 35) die Ansicht ausgesprochen, dass das Vitamin eine Ausgangssubstanz für die Bereitung gewisser, im Stoffwechsel nötiger Substanzen sein muss. Als solche kommen Hormone, Fermente und die Sekrete der Drüsen ohne Ausführungsgang in Betracht. Eine Stütze für

meine Anschauung bringt die Arbeit von Watson (74). Watson fand bei jungen Mäusen und Ratten, bei ausschliesslicher Mehlnahrung, Degeneration der Schilddrüse, während die Kontrollen bei Milchnahrung gesund blieben. Vedder (75) gelang es aber nicht Tiere durch Zufuhr der Schilddrüsensubstanz vor Polyneuritis zu schützen. Schaumann (l. c. 51) sprach sich für eine ähnliche Auffassung aus, da er aber seine Phosphormangelhypothese noch nicht ganz verlassen will, so nimmt er an, dass das Vitamin bei der Synthese organischer Phosphorverbindungen eine Rolle spielt. Für diese Auffassung fehlen jedoch jegliche Beweise.

Im Verlauf meiner Untersuchungen stiess ich auf Tatsachen, die, wenn sie auch keine Ansprüche auf die Lösung des Problems erheben, doch meiner Meinung nach manches dazu beitragen können. Obwohl die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, möchte ich sie kurz skizzieren. Bei der Fraktionierung der Reiskleie (l. c. 45) konnte ich vor kurzem Allantoin isolieren. Diese in so mannigfachen Beziehungen der Harnsäure nahestehende Substanz zeigt grosse Ähnlichkeit mit dem Vitamin. Ich habe dieselbe auch Polyneuritis-Tauben verabreicht und habe sehr interessante Resultate erhalten. Wird das synthetische Präparat in kleinen Mengen gegeben, so zeigt sich nach einigen Stunden eine sehr deutliche Besserung. Während in der Regel Tauben in diesem Stadium nach 6—12 Stunden sterben, konnte ich diese Tiere durch tägliche Gaben dieser Substanz einige Tage am Leben erhalten. Ich habe eine ganze Anzahl solcher Versuche ausgeführt und konnte meine Beobachtung vollauf bestätigen. Dies ist um so merkwürdiger, als allgemein angenommen wird, dass das Allantoin sich leicht aus Harnsäure bilden kann.

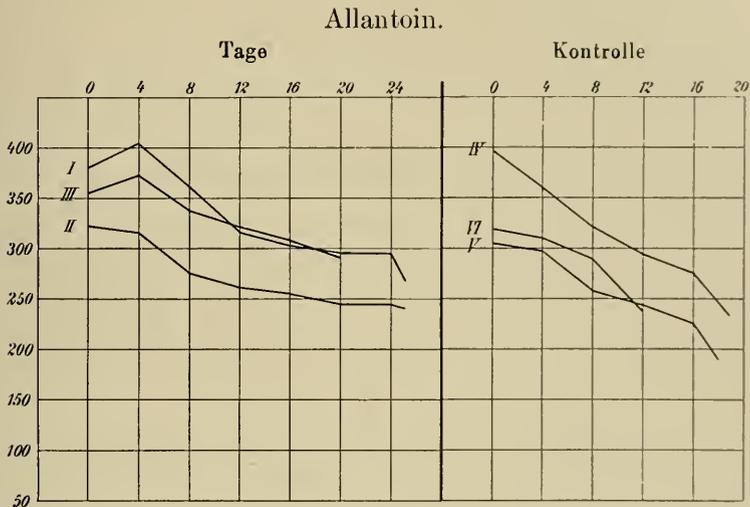
Harnsäure ist bekannterweise ein Endprodukt im Stoffwechsel der Vögel und wird als solche ausgeschieden. Ich kam daher zur Ansicht, dass Allantoin von Tauben nicht aus Harnsäure bereitet werden kann, da sonst diese Substanz kaum eine Wirkung entfalten könnte. Ich gab daher den kranken Tauben Harnsäure und sah, dass diese ohne Wirkung war. Bei Durchsicht der einschlägigen Literatur fand ich übrigens meine Ansicht vollständig bestätigt. Battelli und Stern (76) geben an, dass die einzigen Tiere, die in ihren Organen kein urikolytisches Ferment (Urikoxydase) aufweisen, die Vögel und der Mensch seien. Es ist auffallend, dass dies ebenfalls die einzigen Tiere sind, die für Gicht veranlagt sind. Es ist auch sehr auffallend, dass sie zugleich die einzigen Tiere sind, die durch Zufuhr von weissem Reis typische Beriberi bekommen. Es wäre vergeblich, bei einem Allantoin führenden Tiere, das heisst bei solchem, das auf eine Zufuhr von Harnsäure oder Purinen mit einer vermehrten Allantoinausscheidung im Harn reagiert, Polyneuritis erzeugen zu wollen. Werden diese Tiere auf eine spezifisch ungenügende Nahrung gesetzt, so erkrankten sie unter Symptomen, die an Skorbut erinnern. Zu solchen Tieren gehören Kaninchen, Meerschweinchen, Hunde, Mäuse, Ratten und wahrscheinlich Affen.

Es muss nun die Frage aufgeworfen werden, woher die Spuren von Allantoin kommen, die von Wiechowski (77) mit einer verfeinerten Methode konstant im Menschenharn gefunden worden sind. Die Tatsache, dass in menschlichen Organen keine Urikooxydase aufgefunden werden konnte, zusammen mit der, dass nach Zufuhr von Harnsäure und Purinderivaten keine Vermehrung der Allantoinausscheidung stattfindet, zeigt, dass der Mensch unfähig ist, Allantoin zu bilden. Die Spuren dieser Substanz, die im Harn aufgefunden worden sind, stammen aus der Nahrung und nicht durch Abbau der Harnsäure, wie Wiechowski behauptet. Der Ursprung des Allantoins war so rätselhaft, dass Abderhalden und Einbeck (78) und Abderhalden, Einbeck und Schmid (79) versucht haben, ob nicht die Histidinzufuhr bei Hunden eine vergrösserte Allantoinausscheidung im Harn hervorrufe, übrigens mit negativem Resultat. Allantoin wurde schon oft in unserer Nahrung nachgewiesen. So fanden Richardson und Crampton (80) Allantoin in Weizenkeimen, Lippmann (81) in Rübensaft, Smolenski (82) in der Zuckerrübe, Power und Solvay (82a) in den Wurzeln von *Phaseolus multiflorus*, Stieger (82b) in den Wurzeln von *Mirabilis Jalappa*, in Wurzeln und oberirdischen Organen von *Stachys silvatica*, *Anabasis aret.*, Keimlingen von *Borago officinalis*; Ackroyd (83) in Milch und in anderen Nahrungsmitteln in folgenden Mengen: Milch 0,199 g im Liter, Bohnen 0,078 %, Weissbrot 0,006 g im Kilo, Erbsen 0,0002 %. Dagegen nicht in Eiern, Bananen, Rhabarber. Ackroyd glaubt, dass die Allantoinspuren, die man im Harn findet, den geringen Mengen entsprechen, die in der Nahrung vorhanden sind. Ich schliesse mich hier vollständig der Ansicht Ackroyds an. Die Frage kann natürlich auch experimentell in Angriff genommen werden. Da wir im polierten Reis eine Nahrung haben, der Allantoin offenbar fehlt, so müsste bei dieser Ernährung das Allantoin aus dem Harn verschwinden. Ein Ausbruch der Beriberi ist natürlich nicht bei kurzen Versuchsperioden zu befürchten, da beim Menschen diese Krankheit erst nach 6 bis 7 Wochen bei ausschliesslicher Ernährung mit weissem Reis zum Ausbruch kommt. Wir verstehen deshalb, warum verschiedene Tiere verschieden auf Reismahrung oder auf eine andere ungenügende Nahrung reagieren. Die Untersuchungen von Schittenhelm (84), Jones (85) haben klar bewiesen, dass die einzelnen Tierarten in bezug auf ihren Purinstoffwechsel und auf die Verteilung der dazu gehörenden Fermente stark differieren. Mensch und Vögel sind nicht imstande Allantoin zu bilden, Schweine dagegen sind nicht imstande, Guanin anzugreifen, und weisen die sog. Guaningicht auf.

Die Beobachtung, die ich bezüglich der Allantoinwirkung auf kranke Tauben machte, habe ich schon früher bei einer Fraktion aus Zitronensaft (lime-juice) (l. c. 35) gemacht. Wir werden später beim Skorbut sehen, dass auch dies nur auf die Gegenwart eines Nukleinsäurederivats zurückzuführen ist. Ich habe auch Versuche ausgeführt, bei welchen zum polierten Reis

eine tägliche Zulage von Allantoin gemacht wurde. Es wurden 3 Tauben als Kontrolle benutzt, 3 Tauben erhielten dagegen einen täglichen Zusatz von 0,025 g Allantoin. Beide Versuchsreihen wurden mit 30 g Reis täglich künstlich gefüttert. Die Resultate waren wie folgt: die Allantointiere lebten länger und zeigten viel geringeren Gewichtsverlust als die Kontrolltiere. Bei einem ähnlichen Versuch mit Hydantoin wurde eine geringe Lebensverlängerung, dagegen ein viel geringerer Gewichtsverlust erreicht (Casimir Funk (86). (Vergleiche dazu die beigefügten Gewichtskurven, Figur 24 und 25.)

Nun wurde eine ganze Reihe von Purin-, Pyrimidin- und Nukleinsäurederivaten auf ihre Wirkung gegenüber den Beriberitauben geprüft. Die



Figur 24.

Versuchstiere.

Tauben: 30 g polierter Reis und 0,025 g
Allantoin täglich.

Kontrolltiere.

30 g Reis (poliert).

Versuche wurden ausgeführt erstens um zu erfahren, ob diese lebensverlängernde Wirkung auf das Vorhandensein gewisser chemischer Gruppen zurückzuführen ist und zweitens, um zu erforschen, ob diese Wirkung uns nicht irgendwelche Anhaltspunkte über die chemische Struktur des Vitamins liefern könnte. Die Versuche wurden so ausgeführt, dass Tauben, bei welchen durch Reiszufuhr experimentelle Beriberi erzeugt worden war, nach Ausbruch der typischen Symptome, der zu untersuchende Stoff per os eingeführt wurde. Als Dosis wurde gewöhnlich 0,1g benutzt. Die meistens schwer zu beschaffenden Substanzen habe ich mir nur zum geringen Teil selbst dargestellt, ich verdanke dieselben der grossen Liebenswürdigkeit von Dr. Levene vom Rockefeller-Institute, Prof. Winterstein-Zürich und Prof. Schittenhelm-Königsberg.

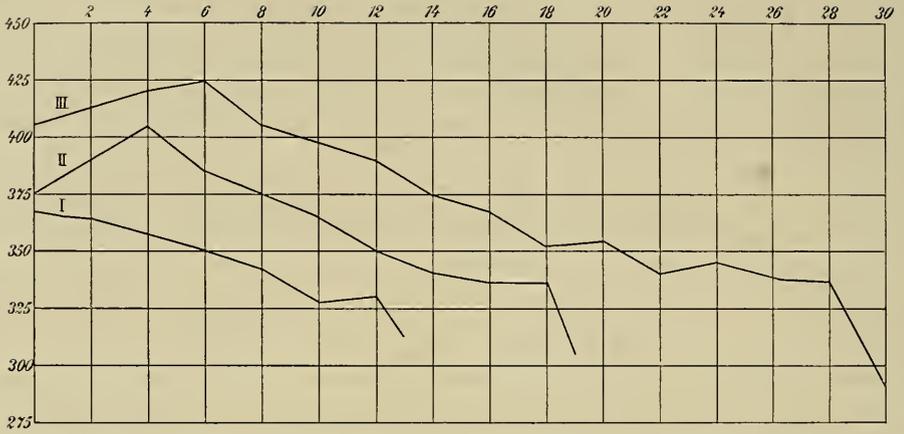
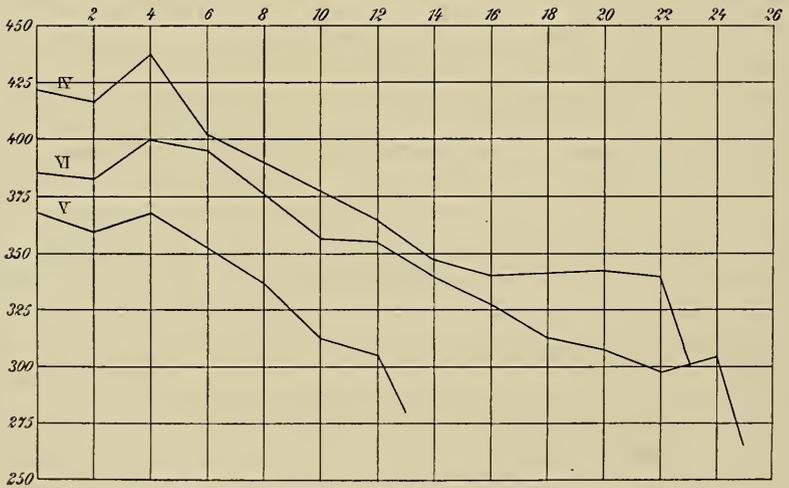


Fig. 25. Versuchstiere. 30 g polierten Reis und 0.1 g Hydantoin täglich.



Kontrolltiere. 30 g Reis (poliert).

Purinsubstanzen.

Substanz	Formel	Tägliche Dosis g	Zahl der Tiere	Ursprung des Präparats	Resultate
Harnsäure	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{NH} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{NH}-\text{C}-\text{NH} \quad \text{CO} \end{array} $	0,2	2	Kahlbaum	Keine Wirkung
Adenin	$ \begin{array}{c} \text{N}-\text{C} \cdot \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{NH}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH} \end{array} $	0,1	4	Winterstein	Überlebung 30-50 Stunden
Guanin	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{NH}_2-\text{C} \quad \text{C}-\text{NH} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{N}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH} \end{array} $	0,1 Sulfat	2	Levene	Überlebung 24-30 Stunden
Hypoxanthin	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{C}-\text{NH} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{N}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH} \end{array} $	0,1	2	Winterstein	3-5 Tage am Leben
Xanthin	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{NH} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{NH}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH} \end{array} $	0,1	2	Winterstein	2-4 Tage am Leben
Paraxanthin	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N}-\text{CO} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{N} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{NH}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	0,1	2	Winterstein	Sehr deutliche Wirkung und Heilung für 5 Tage, aber nur in einem Falle.
Theophyllin	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{NH} \\ \quad \quad \diagup \\ \text{CH}_3-\text{N}-\text{C}-\text{N} \quad \text{CH} \end{array} $	0,1	2	Winterstein	Toxische Wir- kung

Pyrimidine.

Uracil	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{CH} \\ \quad \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array} $	0,1	2	Eigenes Präparat	Deutliche Wir- kung, 67-100 Stunden am Leben.
Thymin	$ \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH}-\text{CH} \end{array} $	0,05	2	Levene	Keine Wirkung 1-2 Tage am Leben

Andere Substanzen, die mit den Purinen im engem Zusammenhang stehen.

Substanz	Formel	Tägliche Dosis g	Zahl der Tiere	Ursprung des Präparats	Resultate
Allantoin	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CO} \quad \text{CO} \\ \quad \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{NH} \end{array}$	0,1	7	Eigenes Präparat	Sehr deutliche Wirkung. 48 bis 79 Stunden am Leben
Alloxantin	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \quad \text{CO}-\text{NH} \\ \quad \quad \\ \text{CO} \quad \text{C}(\text{OH})-\text{C}(\text{OH}) \\ \quad \quad \\ \text{NH}-\text{CO} \quad \text{CO}-\text{NH} \end{array} \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{CO}$	0,1	2	Winterstein	3 Tage am Leben
Hydantoin	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO} \\ \\ \text{CO} \\ \\ \text{NH}-\text{CH}_2 \end{array}$	0,2	5	Eigenes Präparat	Sehr deutliche Wirkung. 2 bis 9 Tage am Leben

Nukleinsäuren und Nukleoside.

Hefenukleinsäure	$\text{C}_{23} \text{H}_{49} \text{N}_{15} \text{O}_{29} \text{P}_4$	1	1	Böhringer	4 Tage am Leben
Thymusnukleinsäure	$\text{C}_{43} \text{H}_{51} \text{O}_{30} \text{N}_{15} \text{P}_4$	0,2	2	Schittenhelm	10—15 Tage am Leben
Guanosin	$\text{C}_{10} \text{H}_{13} \text{O}_5 \text{N}_5$	0,1	3	Levene	1 bis 4 Tage am Leben
Adenosin	$\text{C}_{10} \text{H}_{13} \text{O}_4 \text{N}_5$	0,05	2	Levene	4 Tage am Leben
Cytidin	$\text{C}_9 \text{H}_{13} \text{O}_5 \text{N}_3$	0,05	2	Levene	2—6 Tage am Leben
Uridin	$\text{C}_9 \text{H}_{12} \text{O}_6 \text{N}_2$	0,05	2	Levene	3—10 Tage am Leben

Bei der Betrachtung der erhaltenen Resultate fallen uns hauptsächlich folgende Punkte auf. Die Purinsubstanzen haben wenig oder keine Wirkung. Wirksam sind vor allem die Pyrimidine, sowie Komplexe, die dieselben enthalten. Sehr wirksam sind auch Allantoin und Hydantoin. Die Tiere mit den wirksamen Substanzen behandelt, zeigen Perioden, die fast an echte Heilung erinnern. Der einzige Unterschied ist, dass die Besserung höchstens einige Stunden dauert, die Tiere bleiben dann gewöhnlich einige Tage am Leben, nur vorübergehend eine Besserung (meistens in einigen Stunden nach der erneuten Gabe) zeigend. Mit Paraxanthin erhielt ich eine Besserung, die 5 Tage andauerte. Ich möchte die Resultate dahin interpretieren, dass

diese Substanzen in einigen Funktionen die Vitamine ersetzen können. Eine ähnliche Wirkung wie die der oben genannten Substanzen wurde bei einigen Substanzen aufgefunden, die aus der Vitaminfraction der Hefe und der Reiskleie dargestellt worden sind. Es ist daher nicht unmöglich, dass der Vitamin kern auch teilweise aus Purin- oder Pyrimidinderivaten besteht. Die von mir aufgenommenen Aufspaltungsversuche dieser Substanzen werden das hoffentlich entscheiden.

Bemerkungen zur Diagnose der Beriberi.

Könnte Beriberi auch ausserhalb der Reisbauzone vorkommen, und ist diese Krankheit in Europa und Amerika zu fürchten? Wir wollen auf diese Frage näher eingehen. Im allgemeinen schützt die übliche Nahrung die kaukasischen Völker vor Beriberi; auch in den ärmsten Bezirken bietet die Kartoffel einen genügenden Schutz. Beriberiendemien werden in Europa nur selten und unter besonderen Bedingungen getroffen, so in Asylen, oder in belagerten Städten, wie in Paris im Jahre 1871, teils als typische Beriberi, teils als Skorbut mit Beriberisymptomen. Nun können aber bei exklusiver Ernährung mit weissem Mehl, Weissbrot, stark ausgekochtem Gemüse sporadische Beriberifälle entstehen und unerkant bleiben, da die europäischen Ärzte mit Beriberisymptomen nicht vertraut sind. Nach W. Schüffner (87) sind Polyneuritiden im allgemeinen verdächtig, manche alkoholische und posttyphöse mitbegriffen; sie entstehen meist infolge exklusiver Mehlnahrung. Déjérine (88), Goldflam (89), Mirailié (90), Rosenblat (91) beschreiben Fälle von Polyneuritis mit Hydropsien und Herzdilatation, die zweifellos als Beriberi anzusprechen sind. Alle auf Beriberi verdächtigen Fälle von Polyneuritis sind mit vitaminreicher, gemischter Nahrung und Hefe zu behandeln. Ferner ist der zweite Symptomenkomplex der Beriberi, nämlich der kardiale und kardiohydropische Komplex zu beachten. Bei strenger Prüfung werden sich hoffentlich manche Dilatationen des rechten Herzens mit Anasarka, Hydroperikardium, Hydrothorax, Aszites (Polyserositis) als Beriberi erweisen, und muss jeder verdächtige Fall sofort mittelst Diätänderung und Hefepräparaten auf seine Natur geprüft werden. Das Bild der akuten Beriberi bei kleinen Kindern (Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie, Erbrechen, Aphonie) sowie ein ähnliches Bild bei Erwachsenen darf ebenfalls nicht ausser Acht gelassen werden. Es wird sich hoffentlich der praktische Arzt mancher Krankheitsbilder erinnern, die hierher gehören, und die unter dem Gesichtspunkte des Vitaminhungers aufzufassen sind. Beriberi ist keine exotische Krankheit und kann überall infolge einseitiger Mehlnahrung entstehen.

Bemerkungen zur Prophylaxe und Therapie der Beriberi.

Durch eine gemischte Diät wird Beriberi sicher vorgebeugt und geheilt. Irgend welche spezifische Mittel gegen Beriberi sind unbekannt. In Japan und in den malayischen Inseln wird *Phaseolus radiatus*, eine Bohnenart, viel

gegen Beriberi gebraucht und besitzt eine zweifellose Wirkung; auch der wässerige Extrakt der Bohne ist wirksam. Es ist bewiesen, dass Hülsenfrüchte überhaupt zu den vitaminreichsten Nahrungsmitteln gehören und als eine vorzügliche Zulage zur Reismahrung anzusehen sind.

Schwere, akut verlaufende Fälle geben trotzdem eine ernste Prognose; es ist in diesen Fällen angezeigt, sofort eine Hefekur zu unternehmen, und zwar mit frischer Hefe, welche sich bekanntlich am Tierexperiment als die vitaminreichste Rohsubstanz erwiesen hat. Die besten Erfolg werden vermutlich bei akuter Beriberi mit Vitaminfraktion in subkutanen Injektionen erzielt. Sehr chronische Fälle, mit alten Paralysen, schwerer Muskelatrophie und Kontrakturen sind nicht mehr therapeutisch zu beeinflussen; in diesen „residuellen“ Fällen ist meistens die aktive Beriberi längst erloschen.

In vielen Beriberigegenden ist frisches rohes Obst leicht zu haben und besitzt hohen prophylaktischen Wert; es ist erwiesen, dass eine Diät, die aus Reis und frischem Obst besteht, vor Beriberi schützt.

Die Volksmassen sind jedoch in den Reiszonen an die fast exklusive Reismahrung angewiesen und wir müssen hier genau auseinandersetzen, unter welchen Bedingungen die Reismahrung unschädlich wird. Wir haben schon erfahren, dass der unpolierte, rote Reis als unschädlich anzusehen ist. Der Wert der Reismahrung hängt aber hauptsächlich von der Zubereitung ab. Der unpolierte Reis muss mit wenig Wasser gekocht und die Brühe mitgenossen werden. Wird die Brühe weggeworfen, so wird auch ein guter Reis minderwertig und kann Beriberi erzeugen. Schüffner und Kuenen (92) haben auf diese prinzipiell wichtige Frage bereits hingewiesen. Der Reis muss auch nicht gewaschen werden, weil auch das einfache Waschen sich als schädlich erwiesen hat. Wie schon vielfach betont wurde, ist der weisse, stark polierte Reis als Hauptnahrung ganz unbrauchbar, aber auch der „cured rice“ ist nicht viel besser.

Wir wollen an dieser Stelle erinnern, dass in den Kartoffelzonen die Hauptnahrung der Landbevölkerung aus einer Kartoffelsuppe besteht, meistens mit Gemüse (Kohl) zusammengekocht. Unter diesen Bedingungen entstehen keine Unterernährungskrankheiten. Wir ersehen aus dem hier Gesagten, dass wir es an der Hand haben, die Beriberi vollständig zum Verschwinden zu bringen. Wenn auch jetzt noch Tausende von Menschen jährlich der Beriberi zum Opfer fallen, so liegt es an der Trägheit der Gesetzgebung.

Literatur über Beriberi.

1. Castellani und Chalmers, *Manual of Tropical Medicine*. II. Edit. 1913.
2. Little, Beriberi caused by white flour. *Journ. Amer. Med. Ass.* 58. 2029. 1912.
3. Wernich, *Geographisch-medizinische Studien*. Berlin 1878.
4. van Leont, *Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie*. 1880.
5. Takaki, *Sei-ikwai* 1885. 1886. 1887.
6. Vordermann, *Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie*. 48. 1898.
7. Braddon, *The Cause and Prevention of Beriberi*. London 1907.
8. Eykman, Ein Versuch zur Bekämpfung der Beriberi. *Virch. Arch.* 149. 157. 1897.
9. Fraser and Stanton, An Inquiry Concerning the Etiology of Beriberi. *Studies from the Institute for Medical Research, Federated Malay States* Nr. 10. 1909; *The Etiology of Beriberi*. *Ibid.* Nr. 12. 1911.
10. Bälz und Miura, Beriberi. In *Menses Handbuch der Tropenkrankheiten*. II. Band. S. 140.
11. Fraser, Report from the Institute of Medical Research for the Period April the 1st to Sept. the 30th 1912.
12. Chevalier, Report on Beriberi at Serenli. *East Africa Protect Trop. Dis. Bull.* 1. N. 9. 487. 1913.
13. Lovelace, The Etiology of Beriberi. *J. Amer. Med. Assoc.* 59. 2134. 1912.
14. Chantemesse und Ramond, *Zit. nach Schüffner*. *Münch. med. Woch.* 642. 1913.
15. Bälz, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 4. 1882.
16. Ellis, *Lancet* 1898.
17. Rumpf und Luce, *Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* Bd. 18.
18. Mott, The Histological Changes in the Nervous System of Dr. Box Case of Pellagra, compared with Changes found in a Case of Pellagra dying in Abassieh Asylum, Cairo. *Trans. of the Soc. of Trop. Med. and Hyg.* 6. 156. 1913.
19. Hirota, Über die durch die Milch der an Beriberi leidenden Frauen verursachte Krankheit der Säuglinge. *Zentr. f. inn. Med.* S. 385. Nr. 16. 1898.
20. Greig, *Epidemic Dropsy. Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary Department of the Government of India*. New Series. Nr. 45. 1911.
- 20a. Eykman, Über die Natur und Wirkungsweise der gegen die Polyneuritis wirksamen Substanzen. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 17. 328. 1913.
- 20b. Casimir Funk, Fortschritte der experimentellen Beriberiforschung in den Jahren 1911—13. *Münch. Med. Woch.* Nr. 36. 1913.
21. E. Vedder and E. Clark, A Study of Polyneuritis Gallinarum. *The Philipp. Journ. of Sc.* 7. 423. 1912.
22. Strong und Crowell, Etiology of Beriberi *Philipp. J. of Sc.* 7. 271, 1912.
23. Eykman, Beriberi ähnliche Krankheit der Hühner. *Virch. Arch.* 148. 523. 1897.
24. Eykman, Ernährungspolyneuritis. *Arch. d. Hyg.* 58. 150. 1906.
25. Gryns, *Geneesk. Tijdschr. voor Nederl. Indie*. 41. 191. 1901; 49. 1909.
26. Bréaudat, Origine alimentaire et traitement du bérubéri. *Bull. de la Soc. de Path. éxot.* p. 13. 1901.
27. Fraser and Stanton, The Etiology of Beriberi. *Lancet* 4515. 1900.
28. Schüffner u. Kuenen, Über den Einfluss der Behandlung des Reises auf die Beriberi und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der Beobachtung. *Jahrb. f. Schiffs- und Tropenhyg.* Beih. 7. 1912.
29. Schaumann, Beriberi und Nukleinphosphorsäure in der Nahrung. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 12. Beih. 5. 1908.
30. Simpson and Edie, On the Relation of the Organic Phosphorus Content of Various Diets to Diseases of Nutrition, particularly Beriberi. *Ann. of Trop. Med. and Paras.* 5. 313. 1911.
31. Hulshoff Pol, Beriberiforschungen in den niederländisch-ostindischen Kolonien, besonders in bezug auf Prophylaxis und Heilung. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 14. Beih. 3. 1910.

32. Schaumann, Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 14. Beih. 8. 1910.
33. Thompson and Simpson, Treatment of Beriberi. Ann. of Trop. Med. and Paras. 6. 53. 1912.
34. Eykman, Polyneuritis gallinarum und Beriberi. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 15. 698. 1911.
35. Casimir Funk, The Etiology of the Deficiency Diseases. Journ. of State Med. June 1912.
36. Teruuchi, Über die Ätiologie der Beriberi unter besonderer Berücksichtigung der Schaumannschen Phosphormangeltheorie. Saikingakuzashi Tokio. Nr. 79. 1910.
37. Chamberlain and Vedder, A Contribution to the Etiology of Beriberi. Philipp. Journ. of Science. Abt. B. 6. 251. 1911; 6. 395. 1911; dieselben und Williams, ebenda 7. 39. 1912.
38. Shiga und Kusama, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Beih. 3. Mai. 1911; Shiga, Experimentelle Studien über Kakke. C. f. Bakt. I. Abt. Beih. 6. Tagung d. Verein. f. Mikrobiol. S. 157.
39. Tsuzuki, Antiberiberintherapie der Beriberikrankheit 1912.
40. Aron and Hocson, Phosphorus Starvation with Special Reference to Beriberi II. Philipp. Journ. of Sc. 5. February, 1910.
41. Cooper und Casimir Funk, Experiments on the Causation of Beriberi. Lance 1266. 1911.
42. Kilbourne, Food salts in Relation to Beriberi. Philipp. Journ. of Sc. 5. 127. 1910.
43. Kohlbrugge, Über die Gärungskrankheiten. C. f. Bakt. I. Orig. 60. 223. 1911.
44. Casimir Funk, On the Chemical Nature of the Substance which Cures Polyneuritis in Birds Induced by a Diet of Polished Rice. Journ. of Physiol. 43. 395. 1911.
45. Casimir Funk, The Preparation from Yeast and Certain Foodstuffs of the Substance the Deficiency of which in Diet Occasions Polyneuritis in Birds. Ibid. 45. 75. 1912.
46. Schaumann, Zu dem Problem der Beriberiätiologie. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 16. 825. 1912.
47. Casimir Funk, Studies an Beri-beri. Further Facts Concerning the Chemistry of the Vitamine-fraction from Yeast. Brit. Med. J. 19. April 1913.
48. Derselbe. Studies on Beri-beri. VII. Further Facts on the Chemistry of the Vitamine-fraction from Yeast and Rice-polishings. Journ. of Physiol. 46, 173, 1913.
49. Fühner, Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Deutsch. med. Wochenschr. März. S. 491. 1913.
50. Suzuki, Shimamura und Odake, Über Oryzanin, ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Bioch. Zeitschr. 43. 89. 1912.
51. Schaumann, Über die Darstellung und Wirkungsweise einer der in der Reiskleie enthaltenen, gegen experimentelle Polyneuritis wirksamen Substanzen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 16. 349. 1912.
52. Folin und Maccallum jun., On the blue color reaction of phosphotungstic acid (?) with uric acid and other substances. J. of biol. Ch. 11. 265. 1912; 13. 363. 1912.
53. Suzuki and Matsunaga, Nicotinic acid in rice bran. Biochem. Bull. 2, 220. 1913.
54. Barsickow, Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentären, multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben. Biochem. Z. 48. 418. 1913.
55. Edie, Evans, Moore, Simpson and Webster, The Antineuritic Bases of Vegetable Origin in Relationship to Beriberi, with a Method of Isolation of Torulin the Antineuritic Base of Yeast. Bioch. Journ. 6. 234. 1912.
56. Andrews, Infantile Beriberi. Philipp. Journ. of Sc. 7. 67. 1912.
57. Thézé, Le traitement de bérubéri. Ann. Hyg. et Méd. colon. 13. 16. 1910.
58. Maclean, On the Purification of Phosphatides. Bioch. J. 6. 355. 1912.
59. Cooper, The Preparation from Animal Tissues of a Substance which Cures Polyneuritis in Birds induced by Diets of Polished Rice. Bioch. J. 7. 268. 1913.

60. Cooper, On the Protective and Curative Properties of Certain Foodstuffs against Polyneuritis Induced in Birds by a Diet of Polished Rice. *Journ. of Hyg.* 12. 436. 1913
61. Abderhalden und Lampé, Gibt es lebenswichtige, bisher unbekannte Nahrungsstoffe? *Zeitschr. f. die gesamte exp. Med.* 1. 296. 1913.
62. Winterstein und Smolenski, Beiträge zur Kenntnis der aus Zerealien darstellbaren Phosphatide. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 58. 506. 1908.
63. Fingerling, Die Bildung von organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten. *Bioch. Zeitschr.* 38. 448. 1912. Derselbe, Einfluss organischer und anorganischer Phosphorverbindungen auf die Milchsekretion. *Bioch. Zeitschr.* 39. 239. 1912.
64. Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Berlin 1912.
65. Abderhalden und Schmidt, Über die Verwendung des Triketohydrindenhydrat. *Zeitschr. f. physiol. Ch.* 72. 87. 1911.
- 65a. Casimir Funk und Macallum jun.: On the Chemical Nature of Substances from Alcoholic Extract of Various Foodstuffs which give a Colour Reaction with Phosphotungstic and Phosphomolybdic Acids (Preliminary Communication). *Biochem. J.* 7. 356. 1913.
66. Eyk mann, Über die Ursache der Beriberikrankheit. *Münch. med. Wochenschr.* 60. 871. 1913.
- 66a. Caspari und Moszkowski. Zur Beriberifrage. *Deutsch. med. Woch.* 39. 479. 529. 1913.
67. Shibayama, Bericht über die Beriberiepidemie bei den Auswanderern auf dem Dampfer „Kaspeles“. *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 16. 721. 1912.
68. Browning, *Brit. Med. J.* 13. July 1912.
69. Vedder, The Etiology of Beriberi. *Brit. Med. J.* 21. Dec. 1912.
70. Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne, A Study of the Influence of Rice Diet and of Inanition on the Production of Multiple Neuritis of Fowls and the Bearing thereof on the Etiology of Beriberi. *The Philipp. Journ. of Sc.* 6. 177. 1911.
71. Casimir Funk, The Effect of a Diet of Polished Rice on the Nitrogen and Phosphorus of the Brain. *Journ. of Physiol.* 44, 51, 1912.
72. Wieland, Analytische Untersuchungen über den Phosphorgehalt von ernährungsranken Tieren. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 69. 293. 1912.
73. Palladino, Ob und wie die Bestandteile der Gehirnschubstanz sich bei normalen und Hungertieren verändern. *Bioch. Zeitschr.* 38. 443. 1912.
74. Watson, The Influence of Diet on the Thyroid Gland. *Quart. Journ. of exp. Physiol.* 5. 229. 1912.
75. Vedder, A forth contribution to the etiology of beriberi. *Philipp. J. of Sc.* 7. 415. 1912.
76. Battelli und Stern, Die Oxydationsfermente. *Erg. der Physiol.* 12. 96. 1912; Untersuchungen über die Urikooxydase in den Geweben. *Bioch. Zeitschr.* 19. 219. 1909.
77. Wiechowski, Das Vorhandensein von Allantoin im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurteilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsels. *Bioch. Zeitschr.* 9. 368. 1909. Das Schicksal intermediärer Harnsäure beim Menschen und der Allantoingehalt des menschlichen Harns; nebst Bemerkungen über Nachweis und Zersetzlichkeit des Allantoin. *Bioch. Zeitschr.* 25. 431. 1910. Die Produkte der fermentativen Harnsäurezersetzung durch tierische Organe. *Hofm. Beitr.* 9. 295. 1907.
78. Abderhalden und Einbeck, Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 62. 322. 1909.
79. Dieselben und Schmid, 2. Mitteil. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 68. 395. 1910.
80. Richardson und Crampton, *Ber.* 19. 1180. 1886.
81. Lippmann, *Ber.* 29. 2645. 1896.
82. Smolenski, Über die nichteiweißhaltigen Stickstoffsubstanzen der Zuckerrübe. *Österr.-Ungar. Zeitschr. f. Zuckerind. u. Landw.* 40. 1911.
- 82a. Power und Solvay. Chemische Untersuchung der Wurzeln von *Phaseolus multiflorus*. *Pharm. J.* (4.) 36. 550. 1913.
- 82b. Stieger, Untersuchungen über die Verbreitung des Asparagins, des Glutamins, des Arginins und des Allantoin in den Pflanzen. *Ztschr. f. physiol. Ch.* 86. 245. 1913.
83. Ackroyd, The Presence of Allantoin in Certain Foods. *Bioch. Journ.* 5. 400. 1911.

84. Schittenhelm, Der Nukleinstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Tier. Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. 148. 1905.
85. Jones und Austrian, Über die Verteilung der Fermente des Nukleinstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 110. 1906. — Jones und Rohde, The Purin ferments of rats. Journ. of biol. Chim. 7. 237. 1910.
86. Casimir Funk, Further Experimental Studies on Beriberi. The Action of Certain Purine- and Pyrimidine-derivatives. J. of Physiol. 45. 489. 1913.
87. Schüffner, Ist Beriberi eine in Europa heimische Krankheit. Münch. med. Wochenschr. Nr. 12. S. 642. 1913.
88. Déjérine, Zit. bei Schüffner.
89. Goldflam, Zit. bei Schüffner.
90. Mirailié, Zit. bei Schüffner.
91. Rosenblat, Zit. bei Schüffner.
92. Schüffner und Kuenen, Über den Einfluss der Behandlung des Reises auf die Beriberi und die daraus entstehenden Fehlerquellen bei der Beobachtung. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Beiheft 7. 1912.

II.

Skorbutgruppe.

(Skorbut, experimenteller Skorbut bei Tieren.
Schiffberiberi, Barlowsche Krankheit).

1. Skorbut. Ätiologie des Skorbut.

Diese allgemeine apyretische Krankheit entsteht infolge langdauernden Mangels an frischen Vegetabilien: die typischen Symptome dieser Krankheit sind: Schwellung des Zahnfleisches, Blutungen in der Haut, um das Periost und in den Muskeln, ferner psychische Depression, allgemeine Schwäche, Diarrhoe. Es ist der längstbekannte Typus einer Diätkrankheit. Skorbut-epidemien brechen auf hoher See, ferner in Hunger- und Kriegszeiten aus in belagerten Städten, wie in Paris im Jahre 1871 und besonders bei Kartoffelmissernten.

Um die Mitte des 18. Jahrhunderts wurde die antiskorbutische Eigenschaft des Zitronensaftes von Kramer erkannt, [zit. nach Schröder (93)] und im Jahre 1795 ist dieses Antiskorbutikum in der englischen Kriegsmarine eingeführt worden. Infolge der besseren Kenntnis der Krankheitsursache und der Einführung der Antiskorbutika verschwindet allmählich der früher so furchtbare Seeskorbut und ist gegenwärtig so gut, wie erloschen. Als beste Antiskorbutika¹⁾, deren Gebrauch am sichersten gegen Skorbut schützt und Skorbutfälle heilt, sind zu nennen: frisches grünes Gemüse, wie Salat, Kohl, Zwiebel, ferner Kartoffel, das praktisch wichtigste Antiskorbutikum: saftige Früchte, wie Zitronen, Pomeranzen, Äpfel; ferner rohe oder kurz aufgekochte Milch.

Die obengenannten Nahrungsstoffe enthalten eine antiskorbutische Substanz, welche beim Austrocknen und Sterilisieren zerstört wird. Der Zitronensaft (Limejuice) ist dagegen stabil und deswegen von so hohem Werte; dieses Mittel hat tatsächlich Tausende Menschenleben auf weiten Seereisen gerettet. Trockene Vegetabilien, wie Getreidekorn, enthalten keinen antiskorbutischen Stoff. Aus diesen Angaben, welche weiter unten vervollständigt werden, ersehen wir klar, unter welchen Diätverhältnissen der Skorbut entsteht: es ist meistens eine einseitige Mehlernahrung, dabei etwa noch sterilisierte Fleischkonserven und getrocknete Vegetabilien. Dieser Entstehungsmodus des Skorbut ist scharf gezeichnet, kann in jedem Einzelfalle bestätigt werden und lässt keinen freien Platz für Hypothesen übrig.

¹⁾ Historische Angaben über Antiskorbutika finden wir bei Schellens (94), der auch senf-führende Pflanzen zu denselben rechnet.

Anatomo-Pathologie des Skorbut.

Schwere Skorbutfälle ausgenommen, ist der Schwund des Fettpolsters und der Muskulatur nicht bedeutend. Das Unterhautgewebe ist, besonders an den Unterextremitäten mit blutig-seröser Flüssigkeit diffus imbibiert, dabei sind zerstreute Blutextravasate, frische und alte zu sehen. Ähnliche Blutungen finden wir in den Schenkel- und Wadenmuskeln, unter dem Periost, besonders an der Tibia, und bei jungen Individuen an der Epiphysengrenze der langen Knochen und der Knorpelgrenze der Rippen. Spärliche Untersuchungen der Knochen bei Erwachsenen zeigten Rarefaktion des Knochengewebes mit Läsionen des Knochenmarks, die mit den Befunden beim infantilen Skorbut übereinstimmen. Ecchymosen finden sich oft an der Pleura, seltener am Peritoneum, in schweren Fällen in den Lungen; beim schweren Skorbut sind blutig-seröse Ergüsse im Perikardium und Pleura gefunden worden, seltener Ascites [Johnson Smith (95)]. Scherer (96) hat in zahlreichen Fällen ausserdem Herzdilatation, Bindegewebswucherung in der Leber, Blutungen in der Dura und Pia konstatiert.

Symptome des Skorbut.

Das Prodromalstadium des Skorbut wird durch eine eigenartige Hautblässe, Apathie, Traurigkeit, Muskelschwäche und leichte Dyspnoe charakterisiert. Später wird die Haut gelblich blass, trocken und schuppig und bedeckt sich, besonders an den Unterextremitäten, mit Petechien und grösseren lividen Flecken. Es entstehen an den Schenkeln, in der Kniekehle, den Waden subkutane, diffuse, schmerzhaftige Schwellungen; das Zahnfleisch wird dunkelrot, weich und geschwollen, besonders in der Umgebung kariöser Zähne, doch fehlt dieses so charakteristische Symptom des Skorbut in manchen Fällen. In späterem Verlauf leiden die Kranken sehr infolge von Dyspnoe und Palpitationen; sie werden leicht ohnmächtig, die Herzschwäche nimmt immer zu. Jetzt magert der Kranke ab und die Muskeln werden atrophisch, die Unterschenkel und Knöchel werden ödematös, das Gesicht gedunsen, es zeigen sich am kranken Zahnfleisch tiefe Geschwüre. In diesem Stadium kommen auch subperiostale Blutungen, blutig-seröse Ergüsse im Perikardium, Pleura oder in einem der grossen Gelenke zum Vorschein; ferner Lungenechymosen und -Gangrän; an der Haut entstehen skorbutische Geschwüre mit lividen Granulationen. In diesem Stadium erscheint auch eine hartnäckige Diarrhoe mit blutig-serösen Entleerungen.

Der furchtbare, unbehandelte Schiffsskorbut des 18. Jahrhunderts mit 50—70% Sterblichkeit gehört jetzt zur Geschichte. Gegenwärtig wird Skorbut in erster Linie mit frischem Obst und Gemüse und guter Nahrung behandelt und die so behandelten Fälle genesen durchweg, trotz schwerer Symptome. Die Sachlage ist aber ganz different, wenn keine Diätänderung platzgreift;

so hatte Scherer (l. c. S. 96) bei 862 Kranken in Deutsch-Südwest-Afrika 289 Todesfälle, und dies im 20^{ten} Jahrhundert. Man muss nicht glauben, dass Skorbutfälle auf festem Lande eine Seltenheit sind. Man findet immer wieder in der Literatur Berichte über Fälle, so berichtete Müller (97) vor kurzer Zeit über zahlreiche Fälle aus dem Nürnberger Krankenhaus. Es kann folglich von einer Abschwächung des Skorbutus nicht die Rede sein; die Umwälzung der Skorbutfrage verdanken wir einzig und allein der richtigen diätetischen Behandlung dieser Krankheit.

Therapie des Skorbutus.

Es gibt in der menschlichen Pathologie kaum etwas einfacheres, als die Prophylaxe und Therapie des Skorbutus. Die richtige Diät muss reichlich frische Vegetabilien, wie grünes Gemüse, Kartoffel, Apfelsinen, Äpfel enthalten, ferner eignet sich zur Verhütung und Behandlung des Skorbutus: Eier, frische Milch. (Paget (98) berichtet über 133 Skorbutfälle, die mit Kamelmilch behandelt worden sind und zwar mit ausgezeichnetem Erfolg), frisches Fleisch und Fleischbrühe. Diese Diät, ohne irgendwelche Medikamente, genügt um in nahe zu allen Fällen sämtliche Symptome binnen zwei Wochen zu heilen. Sogar solche ernste Symptome, wie Hydroperikardium und Hydrothorax weichen unter dieser Behandlung ebenso rasch zurück.



Fig. 26.

Längsschnitt einer skorbutischen Meerschweinchenrippe, mit Fissuren, Blutungen im Periost und unblutigen Mark (nach Holst u. Fröhlich).

2. Experimenteller Skorbut.

Hier, wie bei Beriberi war die Entdeckung der experimentellen Form bei Tieren von Holst und Fröhlich (99) von ganz ausschlaggebender Bedeutung. In ihrer klassischen Arbeit zeigten sie, dass manche Tiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Schweine und Hunde), die mit einer Nahrung gefüttert werden, die bei Menschen Skorbut hervorruft, oder auch mit einer Nahrung, die im Autoklaven hohen Temperaturen ausgesetzt worden war, einer Krankheit anheimfallen, die dem menschlichen Skorbut analog zu sein scheint. Sie haben ge-

funden, dass Meerschweinchen, die mit Roggen- oder Weizenbrot und Wasser auch mit Hafer-, Roggen-, Weizen-, Gersten- und Reismehl oder mit Hafer-, Gerste- und Reisgraupen gefüttert werden, nach einigen Wochen eingehen. In Fällen, wo der Tod erst nach drei Wochen eintrat, wurden konstant folgende Veränderungen aufgefunden. Die Mahlzähne wurden lose, mit Blutungen im Zahnfleisch. Manchmal wurde nur eine bläuliche Hyperämie beobachtet und in wenigen Fällen Ulzerationen; Blutungen wurden ausserdem konstant in den Weichteilen der Kniegegend und unter dem Periost der vorderen Enden der Rippen gefunden (s. Tafel 2 und Fig. 26 und 27 nach Holst und Fröhlich). Öfters wird die Verbindung zwischen Rippen und Knorpel gelockert, oft auch Ablösung der Epiphysen der Röhrenknochen, besonders der Tibiae gefunden. Ferner wurden Knochenbrüchigkeit, Duodenalgeschwüre, Haematurie, Oedeme beobachtet. Die mikroskopischen Befunde sind mit denen bei Morbus Bar-

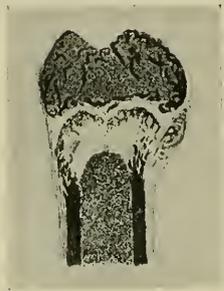


Fig. 27.

Skorbutischer Femur eines Meerschweinchens. Blasses Mark und atrophische Trabekulae (nach Holst und Fröhlich).

low identisch: Ossifikationsstillstand, sowie Atrophie des fertigen Knochengewebes an den Ossifikationszonen; das Knochenmark verliert (an den Diaphysenenden) seinen lymphoiden Charakter, wird zellarm, mitunter homogen („Helles Mark“). Beim Schwein entsteht neben Skorbutläsionen öfters eine erhebliche Polyneuritis mit Lähmungen, also Skorbut mit Beriberisymptomen. Von Holst (100) wurden auch Skorbutfälle beim Menschen beobachtet, die geringe Beriberisymptome zeigten. Für die Skorbutuntersuchungen werden von Holst besonders Meerschweinchen empfohlen, die auf Hafer und Wasser gesetzt werden. Zur Anwendung sollen nur erwachsene Tiere kommen, deren Gewicht 350 g übersteigt. Die Tiere sollen alle paar Tage gewogen werden, sie verlieren nämlich sehr stark an Gewicht (bis zu 40%).

Ähnliche Experimente wurden auch von Schaumann (l. c. 32) ausgeführt. Dieser arbeitete speziell mit Hunden und Affen, welche entweder mit Nahrung von Segelschiffen, die von Schiffberiberi befallen waren, oder mit Nahrung, die mit Natriumkarbonat extrahiert worden war, gefüttert wurden. Er beschreibt Symptome, die er als Neuritis bezeichnet. Nach Holst sind wohl die Symptome total von Geflügel-Polyneuritis verschieden und müssen als Skorbut bezeichnet werden.

In einer neuen Arbeit (101) bestätigen Holst und Fröhlich ihre früheren Angaben und erweitern das Tatsachenmaterial sehr bedeutend. Auf Grund ihrer Versuche kommen sie zu dem Ergebnis, dass wohl kein Grund vorliegt, für den experimentellen Skorbut eine andere Ursache anzunehmen, als für den menschlichen Skorbut. Die Symptome traten nicht ein, wenn Meerschweinchen mit Weisskohl, Karotten oder Löwenzahn gefüttert wurden, auch dann nicht, wenn die Tiere unter einem grossen Gewichts-

verlust (30—40%) verendeten. Andererseits liess sich nachweisen, dass die Tiere nach Getreidekost schon zu einer Zeit skorbutische Veränderungen zeigten, wo noch keine Abmagerung stattgefunden hatte, es ist deshalb ausgeschlossen, dass die skorbutischen Erscheinungen einfach auf Inanition beruhen.

Sehr interessant sind die Versuche der Autoren, die die Wirkung der sog. Antiskorbutika behandeln. Als solche wurden frische Kartoffeln, Weisskohl, Löwenzahn, Karotten, Zitronensaft, Himbeersaft und Sauerampfersaft erkannt. Es ist eine sehr interessante Tatsache, dass die verschiedenen Antiskorbutika sich in bezug auf die Stabilität des antiskorbutischen Prinzips wesentlich unterscheiden. Es kommt dies beim Erhitzen, Aufbewahren und Trocknen zum Vorschein. Über den Grund dieser Erscheinungen sind wir vorläufig noch ganz im dunkeln. Wir wissen nicht, ob es sich in diesen Fällen um verschiedene oder um gleiche Substanzen handelt. Es scheint nach den neuen Untersuchungen klar zu sein, dass dies verschiedene Verhalten nicht unbedingt auf das Vorhandensein verschiedener Substanzen zurückzuführen ist. Es ist wohl möglich, dass dies durch verschiedene Bindungsweise und die Reaktion des Saftes bedingt ist.

Man kann im allgemeinen sagen, dass Antiskorbutika gekocht schwächer wirken als im rohen Zustande, ferner schädigt das Erhitzen auf 110—120° dieselben mehr als das Aufkochen bei 100°. Es ist nicht nur das Erhitzen, das schädigend wirkt, sondern auch das Trocknen, was übrigens mit der Erfahrung übereinstimmt, die bei der Ätiologie des menschlichen Skorbutus gemacht worden ist. Dabei scheint die relative Feuchtigkeit des Trockenraumes von Einfluss zu sein, so z. B. geht die antiskorbutische Wirkung von Kartoffeln, Karotten, Löwenzahn und Weisskohl bei Zimmertemperatur schneller verloren als im Brutraum bei 37°. Der getrocknete Löwenzahn ist, zum Unterschied vom Weisskohl, vollständig unwirksam. Anders verhalten sich die Säfte, die aus diesen Gemüsearten gewonnen wurden. So verliert der Weisskohlsaft seine prophylaktischen Eigenschaften, wenn er 10 Minuten lang auf 60°, 70° oder 100° erhitzt wird, dasselbe geschieht, wenn der Saft bei gewöhnlicher Temperatur (unter Zusatz von Antiseptika) oder auch im Eisschrank aufbewahrt wird.

Gänzlich verschieden im Verhalten zu den oben erwähnten Nahrungstoffen ist der Zitronensaft, und wie wir später sehen werden, auch die Milch. Man kann den Zitronensaft eine Stunde auf 110° erhitzen, ohne dass derselbe merklich an Wirkung verliert. Nun enthält der Saft 7% Zitronensäure, und dies brachte die Autoren auf den Gedanken, dass vielleicht unter Wirkung der Säure die antiskorbutische Substanz stabiler wird. Der Gedanke wurde bestätigt durch den Befund, dass auch andere sauer reagierende Säfte, wie Himbeer- und Sauerampfersaft dieselbe Stabilität gegen Erhitzen aufweisen. Auch die Hitzestabilität des Weisskohl- und

Löwenzahnsaftes lässt sich durch Säurezusatz bedeutend erhöhen, ein Haltbarmachen auf die Dauer gelang aber nicht.

Diese letzte Erfahrung wurde daraufhin bei den Extraktionen nutzbar gemacht. Wurde der frisch getrocknete Weisskohl statt mit reinem Alkohol, mit Alkohol extrahiert, dem etwas Zitronensäure zugesetzt wurde, so erwies sich dieser Extrakt für Meerschweinchen viel wirksamer. Andere Darstellungsverfahren wie das Dialysieren oder Extrahieren mit Petroläther schlugen fehl. Wenn wir noch hinzusetzen, dass es den Autoren nicht gelang, durch intraperitoneale Einspritzungen den experimentellen Skorbut der Meerschweinchen günstig zu beeinflussen, so hätten wir das grosse Tatsachenmaterial besprochen, das Holst und Fröhlich seit vielen Jahren gesammelt haben.

Wie wir daraus ohne weiteres erkennen können, waren diese Angaben für eine chemische Untersuchung nicht gerade ermutigend. Ausser der geringen Stabilität der Substanz waren weitere Schwierigkeiten im Wege. Erstens schienen mir die bekannten Antiskorbutika von keiner so frappanten Wirkung zu sein, wie das von mir untersuchte Vitamin; die nächste Schwierigkeit war, dass die antiskorbutischen Substanzen nur sehr langsam wirken, so dass die Stoffe zu der täglichen Nahrung hinzugesetzt werden müssen, was eine starke Verschwendung des Untersuchungsmaterials bedeuten würde. Trotzdem ging ich an die chemische Isolierung heran. Obwohl die bis jetzt erhaltenen Resultate noch kaum das Problem vorwärts brachten, scheint mir doch, dass dieselben unser Interesse beanspruchen, indem sie uns den Weg für künftige Untersuchungen zeigen. Zuerst galt es, das passendste Rohmaterial ausfindig zu machen. Obwohl der Zitronensaft von Holst und Fröhlich als nicht besonders reich an der antiskorbutischen Substanz gefunden wurde, schien er mir wegen seiner Stabilität als passend für meine Untersuchungen. Ich begann nun nach einem vorläufigen Fraktionierungsversuch, der analog meinen früheren Fraktionierungen aus Reiskleie und Hefe ausgeführt wurde, auf die erhaltenen Fraktionen an Meerschweinchen, die Hafer und Wasser gehalten wurden, zu prüfen. Dabei wurde das Resultat erhalten, dass die Fraktionen, welche bedeutend reicher an dem aktiven Prinzip sein sollten, auch nur eine unbedeutende Wirkung entfalteten. Während z. B. die 11 Kontrolltiere im Durchschnitt nach 24 Tagen eingingen, starben die Meerschweinchen, zu deren Nahrung zersetzter Phosphorwolframsäure-Niederschlag zugesetzt wurde (und zwar in einer Menge, die 300 ccm des Originalsafts entsprechen würde) im Durchschnitt nach 28 Tagen. Dabei wurde beobachtet, dass nach ungefähr 4 Wochen in beiden Fällen die Nahrungsaufnahme vollständig nachliess, so dass meiner Meinung nach der Tod in letzter Instanz auf Hunger zurückzuführen war. Infolgedessen versuchte ich, für diese Experimente Kaninchen zu verwenden, bei welchen die künstliche Ernährung mit grösserem Erfolg angewandt werden kann. Zu meinem Erstaunen sah ich, dass diese Tiere 3 Monate von Hafer

und Wasser leben können und erst nach dieser langen Zeit geringe Symptome zeigen.

Dieselbe Erscheinung fand ich auch bei Ratten, die monatelang an Hafer (sogar im Autoklav erhitzten) leben können.

Darauf ging ich wieder zu den Meerschweinchen zurück und versuchte andere Ausgangsmaterialien. Ich sah, dass ein täglicher Zusatz von frischem Kartoffelsaft die Tiere etwa 36 Tage lang leben lässt, wurde aber der Saft mit basischem Bleiacetat gereinigt, so starben die Tiere bereits nach 27 Tagen. Man ersieht daraus, dass auch der Kartoffelsaft für eine chemische Untersuchung nicht geeignet ist. Schliesslich nach vielen Versuchen kam ich auf Milch, die ja auch der Meinung der Autoren nach (wir werden dies später unter der Barlow'schen Krankheit sehen) zu den gegen chemische Eingriffe ziemlich widerstandsfähigen Antiskorbutika gehört. Ich sah, dass ein Zusatz von 50 cem roher Milch zum Hafer die Tiere 50 Tage lang (der Versuch wurde hier abgebrochen) ohne Gewichtsverlust erhalten konnte, während 25 cem nicht ganz genügten. Wird nun das Kasein aus der verdünnten Milch durch Essigsäure bei 50° gefällt, das Laktalbumin durch dialysierte Eisenlösung gefällt und dann die Lösung durch Ausfrieren konzentriert, so bleibt sie lange Zeit wirksam, wenn sie im Eisschrank aufbewahrt wird. Wird dagegen die Lösung mit Kaolin enteiuweissst, so scheint die Substanz mitgerissen zu werden. Es ist somit wahrscheinlich, dass die Milch, wenn vorsichtig bearbeitet, Hoffnung auf Erfolge verspricht. Diese Untersuchung wird demnächst in grösserem Umfang vom Verfasser in Angriff genommen.

Die chemische Untersuchung des Zitronensaftes.

Wenn auch diese Untersuchung nach dem oben gesagten wohl kaum den Schlüssel zu der Erkenntnis des Skorbutis liefern kann, wurde trotzdem eine chemische Untersuchung ausgeführt um zu erfahren, ob nicht im Zitronensaft Substanzen sich nachweisen lassen, die dem Typus des Vitamins entsprechen und die etwa als Abbauprodukte des antiskorbutischen Agens betrachtet werden können. In meinen früheren Arbeiten konnte ich zeigen, dass sich im Zitronensaft (l. c. 22, 32) eine Substanz befindet, die antineuritische Eigenschaften besitzt und eine andere (vom Pyrimidintypus), die bei den an Polyneuritis erkrankten Tauben das Leben um einige Tage verlängert. Bei der üblichen Fraktionierung wurden einige neue stickstoffhaltige¹⁾ Substanzen nachgewiesen, deren Zusammenhang mit der antiskorbutischen Substanz mir nicht ganz ausgeschlossen erscheint; es wäre nämlich möglich, dass sie Spaltungsprodukte derselben darstellen.

¹⁾ Der Zitronensaft des Handels enthält nach meinen Untersuchungen 0,35% Stickstoff, Heidelbeerensaft 0,011%, Rauschbeerensaft 0,014% nach der Angabe von Feder (102).

Die Fraktionierung (103) wurde ganz nach der früheren, bei Beriberi beschriebenen Methode ausgeführt und zwar wurde eine ziemlich grosse Menge Ausgangsmaterial (400 l) in Angriff genommen. Trotzdem gelang es nur Spuren dieser Substanzen aufzufinden, so dass diese Untersuchung noch nicht ganz abgeschlossen ist. Immerhin ist es von grossem Interesse, dass auch im Zitronensaft stickstoffhaltige Substanzen aufgefunden wurden, die einige Ähnlichkeit mit denen aus Hefe und Reiskleie dargestellten, besitzen.

In der Purinbasenfraktion wurde vor allem eine Substanz isoliert, die, obwohl sie augenscheinlich zu den Purinen gehört, keine der für diese Substanzen charakteristischen Reaktionen lieferte. Die Substanz schmolz bei 282° , die Analyse ergab die Formel $C_6H_7O_2N_5$.

In der Pyrimidinbasenfraktion wurde eine andere Substanz dargestellt, die bei $188\text{--}189^{\circ}$ schmolz und der Formel $C_9H_{18}O_6N_2$ entsprach. Sie besass alle Eigenschaften der letztgenannten Substanzen. Ausserdem konnten noch geringe Mengen von Stoffen erhalten werden, die in Form von Pikraten abgeschieden wurden und wegen der geringen Ausbeute nicht weiter untersucht werden konnten. Schliesslich ist aus der Cholinfraktion eine Base in Form eines Chloroplatinats dargestellt worden. Dieses Doppelsalz schmolz getrocknet bei 220° und entsprach der Formel $(C_3H_{15}O_2N \cdot HCl)_2PtCl_4$. Es ist nicht ausgeschlossen, dass hier ein Pyridinderivat vorliegt. Bei Erhitzen des Salzes entwickelte sich ein eigentümlicher Geruch, so dass es sich hier kaum um ein Trimethylaminderivat handeln könnte. Die Untersuchung wird übrigens weitergeführt.

3. Schiffberiberi.

Diese Krankheit, die sehr stark an Skorbut erinnert, wurde sehr eingehend von Nocht (104) untersucht. Den Untersuchungen des letzten Autors zufolge bricht die Krankheit aus auf Segelschiffen, die sich auf langen Reisen befinden, wenn der Vorrat an frischen Nahrungsstoffen dem Ende naht. Charakteristische Symptome sind Anästhesie in den Extremitäten, Kurzatmigkeit und schliesslich Tod durch Herzschwäche. Zum Unterschied von tropischer Beriberi erholen sich die Patienten sehr rasch, wenn sie frischen Proviant erhalten. Neuritis-Symptome kamen nur äusserst selten zur Beobachtung. Holst und Fröhlich (105) halten diese Krankheit für sehr nahe mit Skorbut verwandt, es scheint demnach, dass alles, was über Skorbut gesagt wurde, auch für die Ätiologie von Schiffberiberi gilt.

4. Barlowsche Krankheit (Infantiler Skorbut).

Diese Krankheit kommt wohl ausschliesslich bei künstlich ernährten Kindern vor. Die einzige Ursache der Krankheit ist eine langdauernde Ernährung der Kinder mit hochsterilisierter Milch

oder mit künstlichen Milchpräparaten, wie kondensierte, homogenisierte, oder Dauermilch, oder endlich mit Kindermehlen als Hauptnahrung (Cheadle und Poynton 106). Nach dem Einführen des Soxhletapparates wurde die Milch nicht selten 45 Minuten und länger erhitzt. Erst nach monatelanger fehlerhafter Ernährung kommt es, unter zunehmender Anämie, Muskelschwäche und Depression, zum akuten Ausbruch der Krankheit mit Schmerzen in den Unterextremitäten infolge von subperiostalen Blutungen. Es entstehen ferner nicht selten Epiphysenlösungen, besonders am Femur und Tibia, subperiostale Blutungen und Frakturen an den Rippen, seltener Ecchymosen in der Haut, Nieren- und Darmblutungen; beim Vorhandensein der Zähne zeigt sich um dieselben eine skorbutische Gingivitis. Nach E. Fränkel kommen leichtere, unerkannte Fälle von Morbus Barlow viel häufiger vor, als angenommen wird.

Die erste eingehende Untersuchung dieser Krankheit verdanken wir Sir Thomas Barlow (107). Die pathologischen Veränderungen wurden besonders sorgfältig von Fränkel untersucht (108). Das Krankheitsbild zeigt eine grosse Analogie der Symptome mit dem experimentellen Skorbut der Meerschweinchen; darauf haben Holst und Fröhlich ganz besonders aufmerksam gemacht. Auch die grosse Ämlichkeit mit dem Skorbut der Erwachsenen brachten Barlow, Holst (l. c. 105) und Looser (109) auf die Idee, dass beide Krankheiten vollständig identisch seien. Diese Anschauung findet eine ganz besondere Stütze in der Arbeit von Hart (110). Er fütterte einen jungen Affen (*Macacus*) mit kondensierter Milch und fand dieselben Knochenveränderungen, auch die sonstigen Symptome, wie bei einem erwachsenen Affen mit derselben Diät. In der Arbeit finden wir ausserdem eine vorzügliche und detaillierte Beschreibung der pathologisch-anatomischen Befunde. Ferner schildern Hart und Lessing (110 A) weitere Fütterungsversuche an jungen Affen mit kondensierter gekochter Milch, Reis und Weissbrot. Diese Versuche führten in sämtlichen Fällen zum typischen infantilen Skorbut mit tödlichem Ausgang, während ein erwachsener Affe an derselben Nahrung unter Symptomen erkrankte, die dem Skorbut des erwachsenen Menschen genau entsprachen: es entstand in diesem Falle eine ulzeröse Stomatitis, subperiostale Blutungen, fibröse Entartung des Knochenmarks mit Atrophie der Knochen und Infraktionen an der Knochenknorpelgrenze der Rippen.

Durch die Arbeit von Neumann (111), der zuerst auf die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen dem Kochen der Milch und dem Entstehen der Krankheit hinwies, ist unser Interesse an diesem Gebiet ganz erheblich gestiegen. Eine kleine Endemie der Barlowschen Krankheit ist dadurch entstanden, dass eine in der Molkerei pasteurisierte Milch noch am nächsten Morgen im Soxhletapparat 10—15 Minuten erhitzt wurde. Neumanns Resultate wurden von Heubner (112) bestätigt, und von

A. Meyer (113) mit weiteren Belegen versehen. Einige Fälle, deren Ursache auf gekochte Milch zurückführen ist, wurden vor kurzer Zeit von Brachi und Carr (114) beschrieben. Im Jahre 1901 berichten die Forschungen der amerikanischen pediatriischen Gesellschaft über 356 Fälle, fast sämtliche durch künstliche Ernährung entstanden, und Cheadle und Poynton hat bis 1908 neunzig Fälle beobachtet. (l. c. 106). Die erkrankten Kinder können durch Zusatz von roher Milch oder Zitronen- und Fruchtsäfte vollständig und rasch geheilt werden. Wir sehen aus dem Gesagten unzweideutig, dass der infantile Skorbut dieselbe Ätiologie besitzt wie der Skorbut der Erwachsenen. Beide Formen sind durch Fehlen einer antiskorbutischen Substanz in der Nahrung bedingt.

Anatomo-Pathologie der Barlowschen Krankheit.

Die wichtigsten Veränderungen bei dieser Krankheit bestehen in Blutungen, hauptsächlich unter dem Periost, im Knochenmark und in den Muskeln. Am intensivsten sind die Unterextremitäten befallen, im leichteren Grade die Oberextremitäten, der Schädel und Rippen. Blutungen kommen ebenfalls vor im losen Bindegewebe der Augenlider und der Orbita, mit Proptose im letzten Falle. Frakturen werden an der Epiphysengrenze der langen Knochen (Femur, Tibia), sowie an der Knorpelgrenze der Rippen gefunden. Wichtig sind die Veränderungen in den Knochen: 1. Das Periost ist blutreich und verdickt, doch frei von kleinzelliger Infiltration; zwischen dem Periost und dem Knochen finden sich ausgebreitete Blutungen. 2. Das Knochenmark zeigt folgende, für den infantilen Skorbut typische Läsionen: an den Diaphysenenden der langen Knochen und den vorderen Enden der Rippen verliert das Knochenmark seinen lymphoiden Charakter und stellt hier ein zellarmes, retikuläres und gefässarmes Gewebe dar, welches sich an gefärbten Schnitten wegen der Zellenarmut durch seine helle Farbe unterscheidet („Helles Mark“). Diese Entartung des Knochenmarks ist für den infantilen Skorbut spezifisch und infolge dieser Entartung wird die normale Ossifikation verhindert. 3. Die Neubildung von Knochen ist herabgesetzt oder ganz aufgehoben und das fertige Knochengewebe atrophiert, besonders an den Ossifikationszonen.

In seltenen Fällen wurden Blutungen unter der Dura gefunden, ferner in manchen Gelenken, in den Lungen, Milz, in den Nieren. Bei Anwesenheit der Zähne wird das Zahnfleisch geschwollen, schwammig und blutend, wie beim Skorbut der Erwachsenen, und die Zähne werden lose.

Symptome des infantilen Skorbut.

Der infantile Skorbut erscheint zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat, selten früher oder später. Als Prodromalsymptome wird Anämie und Muskelschwäche beobachtet, dabei werden in den meisten Fällen auch

Symptome der Rachitis gefunden (Cheadle und Poynton l. c. 106). Das erste Symptom des Skorbut ist eine bedeutende Schmerzhaftigkeit der Beine: das Kind hält die Beine unbeweglich und schreit beim Berühren auf. Bei der Untersuchung wird gewöhnlich eine periosteale Schwellung an den Tibien, mitunter auch Schwellungen in den Muskeln (Hämorrhagien) gefunden. Dabei bleibt die Haut oberhalb der Schwellungen blass, die Körpertemperatur normal; die Haut an beiden Fussrücken ist gewöhnlich ödematös. Ähnliche periostale Schwellungen können auch an anderen Epiphysen der langen Knochen erscheinen, ferner Frakturen an der Epiphysengrenze der langen Knochen und an der Knorpelgrenze der Rippen. Beim Vorhandensein der Zähne erscheint die pathognomonische Zahnfleischschwellung. Diese schwammigen, blutenden Schwellungen werden in manchen Fällen ulzerös, die Zähne werden lose und fallen aus. Zu den selteneren, aber pathognomonischen Symptomen gehört Hämaturie und Protrusio bulbi (Blutung in der Orbita). Die Temperatur bleibt normal; nur selten erscheint Fieber bis 39° C im Anschluss an Blutungen und fällt rasch ab nach Darreichung roher Milch. (Barlowfieber.) Wie wir sehen, unterscheidet sich die Barlowsche Krankheit kaum vom Skorbut der Erwachsenen. Bleibt die defekte Diät unverändert, dann nimmt die Anämie, Herzschwäche, Kachexie, Diarrhoe, Blutungen beständig zu und der Tod kann infolge der Herzschwäche oder einer Blutung eintreten.

Bei richtiger Diätänderung erfolgt dagegen sofort ein wunderbarer Umschwung und das schwer kranke Kind wird binnen 2—3 Wochen vollständig hergestellt (Cheadle und Poynton l. c. 106).

Diagnose der Barlowschen Krankheit.

Die Diagnose des infantilen Skorbut ist leicht beim Vorhandensein der typischen Gingivitis und periostalen schmerzhaften Schwellungen an den Tibien. Doch fehlt bei ganz jungen Kindern die Gingivitis und die Schwellungen können übersehen werden. Die Krankheit wird in so manchen Fällen als Rachitis, Rheumatismus, infantile Paralyse oder tuberkulöse Koxitis diagnostiziert (Cheadle und Poynton l. c. 106).

In zweifelhaften Fällen muss das Vorhandensein etwaiger Blutungen, besonders in der Haut, Freisein der Gelenke, die normale Temperatur, die besondere Diät berücksichtigt werden. Akute Osteomyelitis verläuft mit hohem Fieber. In manchen Fällen wird Hämaturie und Albuminurie als Nephritis diagnostiziert, die Zahnfleischschwellung als banale Stomatitis, die Proptosis als Orbitaltumor (Cheadle und Poynton l. c. 106 S. 913). Eine Fehldiagnose kann verhängnisvolle Folgen haben; es muss in jedem auf infantilen Skorbut verdächtigen Falle eine entsprechende Diättherapie sofort eingeleitet werden.

Therapie des infantilen Skorbut.

Gute Brustmilch, kurz aufgekochte oder rohe, frisch gemolkene Kuhmilch von gesunder Kuh, frisch ausgedrückter Fleischsaft sind gute antiskorbutische Mittel, müssen aber in grösseren Mengen verabreicht werden, da wie gesagt Milch und Fleisch nur geringe Mengen der antiskorbutischen Substanz enthalten. Es müssen deshalb in allen Fällen frische Vegetabilien in entsprechender Form verabreicht werden, da diese viel reicher das antiskorbutische Vitamin enthalten und auch in kleinen Mengen eine energische Wirkung ausüben. Zu den besten gehört durchgeseibte Kartoffelpurée (zur Milch teelöffelweise zugegeben) und durchgeseihter Gemüsebouillon (Kartoffel und Karotten) (Cheadle und Poynton l. c. 106 S. 916), deren Wirkung eine wunderbare zu nennen ist. Für über 1 Jahr alte Kinder eignet sich ausser dem genannten auch Weintrauben-, Orangen- und Zitronensaft, gebackene Äpfel und ähnliches. Irgendwelche andere Kurmittel, ausser guter Luft und Sonnenlicht, sind nicht nötig (Cheadle und Poynton l. c. 106 S. 917).

Zur Frage des Vitamingehalts der Milch.

Aus dem in früheren Kapiteln Gesagten geht ohne weiteres hervor, dass ausser den Milchbestandteilen, die im bekannten Handbuch der Milchkunde von Sommerfeld (115) im Jahre 1909 beschrieben worden sind, noch eine ganze Reihe wenig erforschter Substanzen von Vitamintypus in der Milch enthalten sind.

Wir finden einen Beweis für diese Auffassung in dem Auftreten von infantiler Beriberi bei Kindern, die von beriberikranken Müttern gesäugt werden (Hirota l. c. 19, Andrews l. c. 56). Dieselbe Erscheinung wurde, wie wir in weiteren Kapiteln sehen werden, auch für andere Avitaminosen, so für Skorbut und Pellagra konstatiert. Die vom Verfasser erreichte Isolierung der Vitaminfraktion aus Milch (l. c. 45) liefert eine experimentelle Ergänzung zu diesen interessanten Tatsachen. Es konnte auch gezeigt werden, dass Milch besonders im ungekochten Zustande ein sehr gutes Schutz- und Heilmittel für diese Krankheiten darstellt. Ferner konnte gezeigt werden, dass Milch eine Substanz enthält, die das Wachstum reguliert (s. Kap. über Wachstum). Ausser den Substanzen, den Vitaminen im engeren Sinne, besitzen wir Beweise, dass auch die internen Sekretionen der Drüsen ohne Ausführungsgang in der Milch ausgeschieden werden. So zeigen die Kinder mit kongenitalem Mangel der Schilddrüse, wie Biedl (116) berichtet, infolge des Plazentarkreislaufs noch keine Krankheitsstörungen; auch solange sie von normalen Müttern gestillt werden, wird offenbar die nötige Substanz mit der Milch geliefert. Dagegen wurde bei normalen Kindern, die von strumösen Ammen oder Müttern gestillt werden, von Spolverini (117) das Auftreten von Myxödem beobachtet. Nach Nebennieren-Exstirpation bei jungen Tieren,

die von normalen Müttern gesäugt werden, wird ein späteres Auftreten der Krankheitserscheinungen beobachtet.

Ich habe selbst beobachtet, dass Ratten, denen ein konzentrierter alkoholischer Extrakt aus Milch in grösseren Mengen dargereicht wird, unter den Erscheinungen der Hyperthyreodismus, mit einem enormen Gewichtsverlust zugrunde gehen.

Alle die oben genannten Tatsachen zwangen mich dazu, der Milchfrage besondere Aufmerksamkeit zu widmen.

Da unter Umständen Milch bei Kindern die einzige Nahrung darstellt, so wollen wir vor allem untersuchen, ob die Milch die antiskorbutische Substanz enthält und zweitens ob dieselbe durch Erhitzen verloren gehen kann. Ich glaube, dass die Frage von so grossem praktischem und theoretischem Interesse ist, dass eine erschöpfende Behandlung des Themas wohl am Platze ist.

Wir sahen aus dem unter Skorbut Gesagten, dass Milch ohne jeden Zweifel das antiskorbutische Agens enthält. Ausserdem wurde, wie schon oben erwähnt (l. e. 45), auch Vitamin darin nachgewiesen. Weiter unten werden wir finden, dass in der Milch die Gegenwart einer Substanz nahezu sichergestellt wurde, die höchstwahrscheinlich der Vitamingruppe angehört und die das Wachstum junger Tiere fördert. Obwohl wir wissen, dass die hier in Frage kommenden Substanzen gegen Erhitzen sehr empfindlich sind, gehört Milch zu der Reihe der Nahrungsstoffe, in welchen die antiskorbutische Substanz relativ stabil ist. Ist nun Grund vorhanden, in der Milch die Gegenwart einer Substanz anzunehmen, die durch Erhitzen zerstört wird? Zur Beantwortung dieser wichtigen Frage werden wir das vorhandene Tatsachenmaterial in zwei Kapitel teilen, und im ersten die durch Tierexperimente, im zweiten die durch klinische Beobachtung gemachten Erfahrungen behandeln.

Tierversuche über den Unterschied zwischen roher und gekochter Milch.

Diese Untersuchungen können in zwei Teile zerlegt werden, solche mit arteigener und artfremder Milch. In diesen beiden Fällen scheinen die Ergebnisse nicht ganz gleichsinnig zu sein. Die erhaltenen Resultate scheinen übrigens nicht von einer Art zu sein, auf die man weiter bauen könnte. Gerlach (118) fand, dass Kälber, die auf gekochte Kuhmilch gesetzt wurden, nach den ersten 4 Tagen nicht so gut gediehen, als die Kontrollen, die rohe Milch erhielten. Alle Symptome sollten nach Zusatz von Kochsalz zum Schwinden gebracht werden. Sterilisierte Milch wurde dagegen von Price (119), Doane und Price (120) für Kälber als schädlich gefunden (Durchfall). Hier muss eingeschaltet werden, dass wir pasteurisierte (bis 60—70° erhitzte), gekochte

(nur zum Sieden gebrachte und dann weggestellte) und sterilisierte Milch (d. h. solche, die längere Zeit über 100° erhitzt wurde), unterscheiden. H. H. Dean (121) konnte einen Unterschied zwischen roher und pasteurisierter Milch bei Kälbern nicht feststellen. Hittcher (122) konnte bei Experimenten ähnlicher Art, wie die obengenannten, nur unter Zusatz von verschiedenen Salzen, obwohl er die Versuche über längere Zeit ausdehnte, zu keinen bestimmten Resultaten gelangen.

Experimente mit artfremder Milch an Meerschweinchen.

Bartenstein (123) fand, dass mit gekochter oder roher Kuhmilch ernährte Meerschweinchen einer Krankheit anheimfallen, die er als ähnlich der Osteotabas infantum ansieht. Fröhlich (124), der die Versuche von Bartenstein wiederholte, ist ganz derselben Meinung. Er findet ebenfalls, dass auch die rohe Kuhmilch für die Meerschweinchen offenbar keine passende Nahrung ist. Er findet bei den so ernährten Tieren eine auffallende Porosität der Knochen; wurden dagegen die Tiere mit Milch ernährt, die 10–30 Minuten auf 100° oder 1 Stunde auf 112° erhitzt wurde, so bekamen die Tiere eine ausgesprochene, von vielen Frakturen begleitete Knochenbrüchigkeit. Blutungen um die Frakturen kamen nicht zur Beobachtung, auch die Zähne waren nur ausnahmsweise gelockert. Ein Zusatz von Zitronensaft konnte die Knochenbrüchigkeit verhindern. Ausserdem unternahm Fröhlich eine Reihe von Versuchen, in welchen die gegen Skorbut schützende Wirkung der Milch an mit Hafer gefütterten Meerschweinchen probiert war. Er kam hier zu folgenden Ergebnissen: Während ein Zusatz von roher Milch den Skorbut sicher zu verhindern vermag, verliert die Milch vollständig diese Wirkung, wenn sie 10 Minuten auf 98° erhitzt wird. Wird Milch 30 Minuten auf 70° C erwärmt (pasteurisiert), so ist ihre antiskorbutische Wirkung teilweise erhalten, aber unsicher. Diese mit grosser Sorgfalt ausgeführten Experimente bringen den Beweis, dass durch 10 Minuten langes Kochen der Milch eine Substanz vernichtet wird, welche Meerschweinchen gegen Skorbut schützt.

Mäuse und Ratten.

Keller (125) schliesst aus seinen Versuchen an Mäusen zum Schluss, dass zwischen roher und gekochter Milch kein Unterschied der Ausnutzung besteht. Janet Lane-Clayton (126) fütterte Ratten mit roher und gekochter Milch und konnte keinen Unterschied im Gedeihen derselben wahrnehmen. Da aber in beiden Serien Brot zugesetzt wurde, aus dem die Tiere vielleicht die andere Vitamine schöpfen konnten, so sind die Versuche nicht ganz einwandfrei.

Kaninchen.

Moro (127) fand, dass Kaninchen von Kuh- und Frauenmilch nicht leben können, so dass hier ein Vergleich zwischen der rohen und gekochten Milch nicht gemacht werden konnte.

Hunde.

Rodet (128) fand, dass Hunde sehr gut Kuhmilch vertragen. Die Milch wurde roh, kurz und lang gekocht verabreicht. Die kurz gekochte Milch wurde am besten ausgenutzt. Brüning (129) verabreichte gekochte Kuhmilch und rohe und gekochte Ziegenmilch, weshalb ein Vergleich der Resultate nicht möglich ist. In einem anderen Experiment wurden bessere Resultate mit gekochter als mit roher Kuhmilch erhalten, der Versuch dauerte 75 Tage, bloss ein Tier in jeder Serie. Moro (l. c. 127) fand, dass mit Frauenmilch ernährte Hunde sich sehr schlecht entwickeln, dagegen gut mit Kuhmilch. Peiper und Eichloff (130) fütterten Hunde mit roher und sterilisierter Kuhmilch. Diese Tiere litten an hochgradiger Knochenbrüchigkeit, in einem Falle wurde eine kleine Blutung an der Epiphysengrenze aufgefunden.

Schweine und Ziegen.

Brüning (l. c. 129) fütterte junge Schweine mit roher und gekochter Kuhmilch mit natürlich gesäugten Tieren als Kontrolle. Gekochte Kuhmilch wurde besser ausgenutzt als rohe. Bamberg (131) machte den interessanten Vergleich zwischen zwei Milcharten, nämlich zwischen einer keimfreien und gewöhnlichen Marktmilch. Hier konnte gezeigt werden, dass die keimfreie Rohmilch besser ausgenutzt wurde als die entsprechende gekochte, während bei der Marktmilch das Umgekehrte der Fall war. Bei Ziegen konnte Brüning (132, l. c. 129) bessere Ausnutzung der gekochten Kuhmilch finden, während Brückler (133) einen grösseren Gewichtsansatz bei roher Milch fand. Esser (134) fand bei Ziegen bei Anwendung stark sterilisierter Milch Knochenveränderungen, wie bei der Barlowschen Krankheit bzw. Osteotabes infantum. Vergleichen wir die hier angeführten Resultate, so müssen wir zugeben, dass die Resultate ziemlich unsicher ausfallen. Sterilisierte Milch scheint aber einen entschieden ungünstigen Einfluss zu besitzen. Was die gekochte Milch anbelangt, so scheint die rohe arteigene der gekochten vorzuziehen zu sein, während bei heterogener Milch das Umgekehrte der Fall ist. Diese Schlussfolgerungen scheinen mir doch zu unsicher, insbesondere, da die Versuchsdauer in den meisten Fällen viel zu kurz ausfiel um irgendwelche bindende Schlüsse daraus ziehen zu können.

Klinische Erfahrungen über den Wert der rohen und gekochten Milch.

Aus der Mitteilung von Neumann (l. c. 111) ersehen wir, dass er die Barlowsche Krankheit auf längerdauerndes Erhitzen der Milch im Soxhlet-

schen Apparat zurückführt, derselben Meinung schloss sich auch Heubner (l. c. 112) an. Diese Autoren kommen zu dem Schlusse, dass eine langdauernde Ernährung mit stark und lange erhitzter Milch als die Ursache des infantilen Skorbut angesehen werden muss. Cassel (135) sprach sich dahin aus, dass gewöhnlich die Barlowsche Krankheit zum Stillstand gebracht werden kann, wenn man die kurz zum Sieden erhitzte Milch sofort den Kindern verabreicht. Doch in manchen Fällen versagte dies Mittel vollständig, eine Erfahrung, die auch öfters mit pasteurisierter Milch gemacht wurde; nur die Darreichung roher Milch führte in diesen Fällen zur Besserung. Finkelstein (136) spricht sich sehr entschieden gegen das Kochen der Frauenmilch aus, während kurz gekochte Kuhmilch seiner Meinung nach nicht schädlich sein soll. Moro (137) glaubt, dass die Frauenmilch durch Kochen an Nahrungswert verliert. Langstein und L. F. Meyer (138) kamen in ihrem Buch über die Säuglingsernährung zu dem Ergebnis, dass weder die Frauen- noch die Kuhmilch durch das Kochen an Wert verliert. Potpeschnig (139) fand, dass Frauen- und Kuhmilch durch halbstündiges Erhitzen auf 60° nichts von ihrem Wert einbüsst. Mit Kuh- und Ziegenmilch kamen die Autoren zu sehr verschiedenen Ergebnissen. Was die sterilisierte Kuhmilch betrifft, so kamen Uhlig (140), Variot (141), Koplik (142) zu günstigen Resultaten, während Leeds und Davis (143), Halipré (144) mit sterilisierter Milch und Hohlfeld (145) mit gekochter, keine guten Resultate erhielten. Bendix (146) fütterte ältere Kinder mit sterilisierter Milch, aber unter Zusatz von Apfelgelee und Brot, natürlich war hier der Erfolg ein guter. Was die Beziehungen zwischen dem Kochen der Milch und Entstehen von Skorbut und Rachitis betrifft, sind die Autoren auch nicht einig.

Variot (147) sah unter 3000 Kindern, die mit sterilisierter Milch ernährt worden sind, keinen Skorbut und nur einige Rachitisfälle, zu demselben Ergebnis kam auch Bresset (148). Escherich (149) schliesst sich der Meinung der französischen Autoren völlig an, glaubt aber, dass Rachitis unter den künstlich ernährten Kindern öfter vorkommt, im Vergleich mit den brusternährten. La Fetra (150) berichtet über Skorbutfälle bei brusternährten Kindern, wo die Mütter sich in schlechtem Gesundheitszustand befanden. Über einen ähnlichen Fall berichtet auch Kellock (151), während Cheadle und Poynton (l. c. 106) über skorbutkranke Säuglinge berichtet, deren Mütter an Skorbut litten. Aus den Fällen von infantiler Beriberi, die von Andrews (l. c. 56) beschrieben wurden, ersehen wir, dass das sehr gut möglich ist, in diesem Falle war nämlich die Milch frei oder arm an Vitamin, weil die Mütter ebenfalls an Beriberi litten. Lust (152) und Carel (153) sahen dagegen Skorbutfälle bei sterilisierter Milch, Plantenga (154) berichtet über Fälle von infantilem Skorbut, die unter Ernährung mit Milch entstanden sind, die eine halbe Stunde auf 70° erhitzt worden ist. Schliesslich berichtete Bendix (155) über einen Skorbutfall, der durch Kuhmilch verursacht war (es ist nicht angegeben,

ob die Milch erhitzt wurde), durch Mehlnahrung verschlimmert und durch rohe Milch geheilt wurde. Janet Lane-Claypon (156) kam bei der Übersicht eines sehr reichhaltigen Materials eines Säuglingskonsultations-Ambulatoriums zu dem Ergebnis, dass ein kurzes Kochen der Milch weder Skorbut noch Rachitis verursacht.

In einer späteren Arbeit derselben Verfasserin (157) wird in einem Anhang die Meinung geäußert, dass die Vitaminfrage in Milch einer weiteren sorgfältigen Bearbeitung bedarf. Cautley (157a) meint, auf klinisches Material gestützt, dass durch Erhitzen der Milch ihre antiskorbutische Eigenschaft geschwächt oder vernichtet wird.

Bei der kritischen Betrachtung des vorhandenen Materials möchte ich folgende Punkte kurz hervorheben. Die oben besprochenen Arbeiten wurden meistens in einer Zeit ausgeführt, als man noch nichts über das Vorhandensein von Substanzen in der Nahrung wusste, die gegen Erhitzen sehr instabil sind und offenbar eine sehr grosse physiologische Bedeutung besitzen. Insbesondere ist nicht beachtet worden, ob nicht andere Nahrungsstoffe zu der Milchdiät zugesetzt worden sind, wie dies eben sehr oft vorkommt. Bei einer ambulatorischen und Konsultationspraxis ist diese Kontrolle überhaupt nicht ausführbar. Dies schmälert die oben besprochenen Resultate in ihrem Wert sehr erheblich. Auch die Versuchszeit war in den meisten Fällen zu kurz bemessen.

Es ist jetzt kaum mehr möglich daran zu zweifeln, dass die Milch Stoffe enthält, die gegen Beriberi und Skorbut schützen. Andererseits wissen wir, dass diese Substanzen gegen erhöhte Temperaturen sehr empfindlich sind. Damit ist es nicht gesagt, dass z. B. ein Erhitzen auf 100° die Substanzen vollständig zerstört. Das Verhältnis der durch Erhitzen zersetzten Substanz zu der ursprünglich vorhandenen hängt offenbar von vielen Umständen ab. Ausser der Temperatur kommt auch die Dauer des Erhitzens und die Reaktion der Flüssigkeit in Betracht. Zuletzt darf auch nicht vergessen werden, dass Vitamine in der Milch nicht unbedingt in konstanter Menge vorkommen müssen, sie können auch ganz fehlen, wenn der mütterliche Organismus in der Nahrung nicht genug davon erhält. So wäre es z. B. denkbar, dass Kühe im Winter nur eine sehr vitaminarme Milch liefern, weil sie nicht genug von frischem Futter erhalten (vgl. Andrews l. c. 56). Der letztere Umstand hängt offenbar mit dem Gehalt der Nahrung an diesen Stoffen zusammen; ist die Nahrung an diesen Substanzen arm, so werden sie in der Milch entweder ganz fehlen oder nur in kleinen Mengen vorkommen. In letzterem Falle wird auch ein mässiges Erhitzen die Milch minderwertig machen. Deswegen müssen wir die Frage, ob das Kochen der Milch Skorbut oder Rachitis verursachen kann, jedenfalls so lange offen lassen, bis die Frage mit neuen Methoden und unter Berücksichtigung der obengenannten Punkte erforscht ist. Es muss hier in Erinnerung gebracht werden, dass

die Milch nicht reich an antiskorbutischem Vitamin ist. So ist z. B. eine alte, im Jahre 1898 gemachte Erfahrung, dass 500 bis 750 ccm roher Milch täglich nicht immer genügen, um Skorbut (beim Mangel frischer Vegetabilien) bei Erwachsenen zu verhindern. (Parkes [158].)

Die Frage liesse sich entscheiden, wenn wir eine Methode besäßen, die eine quantitative Bestimmung der hier in Betracht kommenden Substanzen gestattete. Ich habe versucht, die Frage experimentell zu lösen (159).

Die zu untersuchende Milch wurde in einem Vakuumapparat, der aus zwei Hälften bestand, bei 30° zum Schlusse unter Zusatz von Alkohol zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Mörser fein zerrieben und in einem Vakuumexsikkator bis zu konstantem Gewicht getrocknet. Das Pulver wurde nun darauf mit 400 ccm absolutem Alkohol 2 Stunden auf der Schüttelmaschine extrahiert. Nach der Filtration von dem Milchrückstand wurde ein aliquoter Teil des Filtrates in Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser extrahiert und in einen Messkolben quantitativ übergeführt. Das filtrierte Extrakt erwies sich in jedem einzelnen Falle vollständig frei von Protein. Ein abgemessenes Quantum des Filtrates wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit einer 10% igen Phosphorwolframsäurelösung gefällt. Nach 48 Stunden wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit verdünnter Schwefelsäure ausgewaschen. Der Niederschlag, der meinen früheren Angaben gemäss als die Vitaminfraktion betrachtet werden kann, wurde nach Kjeldahl verbrannt. Ebenso das eingedampfte Filtrat, das hauptsächlich aus Allantoin besteht. Der darin bestimmbare Stickstoff wurde mit $\frac{1}{20}$ normalen Lösungen bestimmt. Es wurden dabei folgende Resultate erhalten:

Milch	Gewicht des Trockenrückstandes	PWS Niederschlag mg	PWS Filtrat
1. Zentrifugierte . .	100	2,54	50,9
Kontrolle . .	99,5	2,46	49,6
2. Zentrifugierte . .	133	1,7	30,7
Zentrifugiert .	98	1,53	16,8
3. Nicht zentrifugiert	127	2,5	22,7
Zentrifugiert .	90	1,4	12,1
4. Nicht zentrifugiert	129	1,96	29,6
Zentrifugiert .	92	1,6	15,3
5. Nicht zentrifugiert	132	2,4	49,2
Zentrifugiert .	96	1,6	27,3
6. Zentrifugierte . .	89	1,06	22,4
7. Zentrifugierte . .	105	1,83	44,9

Wir ersehen aus dieser Tabelle, dass die Werte sehr klein sind und sehr schwanken. Diese Untersuchung zeigte, dass bei der N-Bestimmung nach Kjeldahl keine Vergleichsresultate erzielt werden können. Der Grund

dafür ist höchstwahrscheinlich darin zu suchen, dass die Vitaminsubstanzen entweder gar nicht oder nur zu einem geringen Teil nach Kjeldahl bestimmt werden können. Diese Vermutung erwies sich als richtig. Bei der Untersuchung der Hefe und Reiskleie sehen wir nämlich, dass die aus der Vitaminfraktion isolierten Substanzen nach Kjeldahl viel niedrigeren oder gar keinen Stickstoffgehalt zeigten. Wir müssen deshalb die in der Tabelle angegebenen Zahlen sicherlich einige Male multiplizieren, um richtige Zahlen zu erhalten. Es scheint somit, dass Substanzen, die sich in so geringen Mengen vorfinden, nur mit einiger Sicherheit mit kolorimetrischen Methoden zu bestimmen sind. Ich bin gerade dabei mich nach so einer Methode umzusehen. Erst dann lässt sich die Frage, ob der Gehalt an Vitaminen beim Kochen der Milch wirklich abnimmt, experimentell in Angriff nehmen.

Dass bei dieser Methode Resultate zu erwarten sind, zeigt die Arbeit von Bordas und Raczkowski (160), die gefunden haben, dass das Lecithin der Milch durch Kochen eine partielle Zersetzung erleidet, bei 60° soll sogar eine beträchtliche Menge dieser Substanz verschwinden, bei 95° 28%, und wird die Milch 30 Minuten auf 105—110° erhitzt, so soll nicht weniger als 30% des Lecithins verloren gehen. Allerdings muss bemerkt werden, dass diese Angabe von Schlossmann (161) nicht bestätigt werden konnte; ausserdem wird überhaupt das Vorhandensein von Lecithin in Milch von Schlossmann (162) in Zweifel gezogen. Eine Arbeit über den Einfluss der Hitze auf die Milch ist auch neuerdings von Stepp (163) unternommen worden. Er fand, dass ein zweitägiges Erhitzen der Mäusenahrung mit Alkohol (unter Zusatz des Extraktes) die hier in Betracht kommenden Substanzen vollständig vernichtet, während ein sechstündiges Erhitzen nicht so gefährlich ist. Erhitzen mit Wasser tut es in geringerem Grade. Stepp gebraucht allerdings für diese Substanzen noch die Bezeichnung Lipoide, obwohl es sich hier nicht um Lipoide handelt und obwohl er selbst findet, dass Handelslecithin (Riedel) keinen Effekt auf Mäuse besitzt.

Am Schlusse dieses wichtigen Kapitels möchte ich nochmals zusammenfassen, dass dem jetzigen Stand der Frage gemäss wir die Gegenwart von Vitaminen in der Milch unbedingt annehmen müssen. Wir wissen ebenfalls, dass es sich zum grossen Teil um thermolabile Substanzen handelt, die beim kurzen Erhitzen der Milch jedenfalls teilweise zerstört werden, bei langdauerndem Erhitzen oder Sterilisieren total vernichtet werden. Da wir aus hygienischen Rücksichten ein kurzes Kochen der Milch nicht aufgeben können, so müssen wir nach Mitteln suchen, den durch Erhitzen hervorgerufenen Schaden zu beseitigen. Dies wird wahrscheinlich bald dadurch gelingen, dass wir instande sein werden, die vernichteten Substanzen nach dem Erkalten der Milch zu ersetzen. Dies ist für die Beriberisubstanz schon jetzt möglich. Bei der antiskorbutischen Substanz stossen wir dagegen, wegen der Unstabilität derselben, auf grosse Schwierigkeiten. Doch hoffent-

lich werden auch diese bald beseitigt werden. Dann werden wir imstande sein, sterilisierte Milch durch Zusatz der fehlenden Vitamine wieder vollwertig zu machen.

Gegenwärtig ist das wichtigste bei der Kuhmilchernährung: Hygiene der Kühe, gutes Futter, kurzes Aufkochen der Milch, möglichst rasch nach dem Abmelken, mit sofortiger Abkühlung.

Die Beziehungen zwischen Beriberi und Skorbut.

Zwischen den beiden Krankheiten bestehen zweifellos sehr enge Beziehungen. Kennen wir doch Fälle von Skorbut, wie die von Delpéch (164) und Bucquoy (165) während der Belagerung von Paris beschriebenen, die durch ausschliessliche Ernährung mit weissem Reis verursacht waren. Axel Holst (l. c. 100) beschreibt Beriberiendmien auf norwegischen Schiffen (nämlich die hydropische Form), die infolge einer ausschliesslichen Ernährung mit weissem Weizenmehl entstanden sind. Ebenso auf Labrador und Newfoundland entsteht Beriberi infolge einseitiger Ernährung mit Weizenmehl (Little [l. c. 1]). Scherer (l. c. 96) beschreibt eine schwere Skorbutendemie in Deutsch-Südwestafrika mit 30% Sterblichkeit; Skorbut ist hier durch einseitige Reismahrung entstanden und war von Beriberisymptomen (Herzdilatation) begleitet. Ferner muss betont werden, dass Anasarca und seröse Ergüsse im Pericardium, Pleura und Peritoneum zu den gemeinsamen Symptomen der Beriberi und des schweren Skorbut gehören. Wir sahen, dass Reis bei manchen Tieren, wie bei Hühnern, Tauben, Enten etc. Polyneuritis, bei anderen, wie bei Meerschweinchen und Hunden, dagegen Skorbut hervorruft. Bei Schweinen sollen unter diesen Bedingungen (Holst und Fröhlich l. c. 101) gemischte Symptome von Skorbut und Neuritis auftreten. Holst beschreibt auch Fälle von menschlichem Skorbut, die von sehr deutlichen Neuritissymptomen begleitet waren, Greig (166) Fälle von Epidemic Dropsy mit Skorbutsymptomen. Gouzien (167) beschreibt eine interessante Beriberiepidemie in Hanoï. Es wurde nun den Kranken statt des polierten Reises ein handgemahlener Reis verabreicht, wodurch rasche Genesung der 64 Kranken erzielt wurde. 6 Wochen später kehrten dieselben zur alten Nahrung zurück, diesmal aber erkrankten sie sämtlich an Skorbut.

Wir sahen in früheren Kapiteln, dass das verschiedene Verhalten gewisser Tiere gegenüber dem Fehlen derselben oder nur analoger Substanz in der Nahrung auf die Eigentümlichkeiten des Purinstoffwechsels zu setzen sind, die von einer strengen Spezifität der darauf passenden Fermente begleitet sind. Demnach würde es uns nicht wundern, dass artfremde Milch, jedenfalls für manche Tierarten, so schlechte Resultate liefert. Wir können jetzt vermuten, dass jede Tierart, die auf ihren Stoffwechsel eingestellten Hormonogene aufweist, die wiederum von der dem Tiere angepassten Nahrung abhängig sind.

Trotzdem müssen wir Skorbut und Beriberi als völlig verschiedene Krankheiten auffassen, die beide jedoch durch Fehlen gewisser Substanzen in der Nahrung verursacht sind. Dass hier zwei verschiedene Substanzen in Betracht kommen, dafür sprechen viele Tatsachen. Das Beriberivitamin ist ohne jeden Zweifel bei weitem stabiler, als die antiskorbutische Substanz. Verschiedene Nahrungsstoffe, deren Zusatz vor Beriberi und Polyneuritis schützt, wie z. B. Hefe, Hafer und Gerste, sind nicht imstande den Skorbut zu verhüten. Manche Umstände sprechen dafür, dass beim Menschen eine Nahrung, die nur den antiskorbutischen Stoff enthält, gegen beide Krankheiten schützt, Beriberivitamin aber nur gegen Beriberi. Man hat den Eindruck, dass der weniger stabile antiskorbutische Stoff bei der Zersetzung das Beriberivitamin liefert. Dafür spricht das viel raschere Auftreten der Skorbutfälle, wenn die Provision nicht oft genug erneuert wird. Zu dieser Frage liefert die Arbeit von Fürst (168) einen sehr interessanten Beitrag. Dieser Forscher fand, dass gewisse Körner, wie Hafer (der bekanntlich Beriberivitamin enthält) beim Keimen eine Substanz bildet, die vorher fehlte, und die gegen Skorbut schützt. Werden die Körner eingetrocknet, so verlieren sie gänzlich diese neue Eigenschaft, um bei Anfeuchten sie wieder zu gewinnen. Ebenso Erbsen, die so sicher gegen Beriberi wirken, schützen Meerschweinchen vor Skorbut nur dann, wenn sie keimen (Axel Holst [l. c. 100]). Man hätte den Eindruck, dass in den Körnern das viel stabilere Beriberivitamin in latentem Zustande aufgespeichert ist, dass es aber bei dem vitalen Keimungsprozess durch Fermentwirkung in die antiskorbutische Substanz umgewandelt wird. Man wäre geneigt anzunehmen, dass diese letztere Substanz an den vitalen Prozessen (Wachstum) sogar aktiv teilnimmt. Dies ist natürlich nur eine Vermutung, die bisher durch Tatsachen noch nicht gestützt ist.

Diese Vermutungen könnten durch folgendes Schema veranschaulicht werden:

Berberivitamin \longrightarrow Pflanzenfermente \longrightarrow antiskorbutische Substanz
 \longleftarrow Tierischer Organismus \longleftarrow

Wir kennen augenblicklich keine Fakten, die mit dem obigen Schema nicht in Einklang gebracht werden können. Leider besitzen wir für diese Auffassung noch keine definitiven Beweise und vorläufig wollen wir damit nur ausdrücken, dass beide Vitamine und beide Krankheiten in engem Zusammenhang miteinander stehen.

Wir können sagen, dass die Beriberisubstanz sich in ruhendem Stadium, in stark fett- und wenig wasserhaltigen Produkten vorfindet, wo die enzymatischen Prozesse auf ein äusserstes Minimum beschränkt sind. Die antiskorbutische Substanz befindet sich dagegen in stark wasserhaltigen, wenig fettreichen Natursubstanzen und ist gegen Eintrocknen sehr empfindlich. Deswegen sind wir imstande, bei jedem gegebenen Produkt voraus zu sagen, ob ein bestimmtes Produkt gegen Beriberi oder gegen Skorbut schützen wird.

Literatur über Skorbut.

93. Schröder, Ein Beitrag zur Geschichte des Skorbut. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 17. 263. 1913.
94. Schelenz, Scharbock, Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 16. 113. 1912.
95. W. Johnson Smith, Scurvy. System of Medicine, edited by Clifford Allbutt and Humphry Davy Rolleston. 5. 879. 1909.
96. Scherer, Über Skorbut in Deutschsüdwestafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 17. 191. 1913.
97. Müller, Münch. med. Wochenschr. N. 35. S. 1894. 1911.
98. Paget, Annual Medical Report for the Year 1912 from Somaliland.
99. Holst and Fröhlich, Experimental Studies relating to Ship-beriberi and Scurvy. Journ. of Hyg. 7. 634. 1907.
100. Axel Holst, The Etiology of Beriberi. Trans. of the Soc. of Trop. Med. 5. 76. 1911.
101. Holst und Fröhlich, Über experimentellen Skorbut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 72. 1. 1912.
102. Feder, Über die Heidelbeeren und Rauschbeeren. Pharmac. Zentralbl. 53, 1321, 1912.
103. Casimir Funk, The Nitrogenous Constituents of Limejuice. Bioch. Journ. 7. 81. 1913.
104. Nocht, Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch. S. 203. 1903.
105. Holst und Fröhlich, Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen des Skorbut. Verh. d. 6. Nordd. Kongr. f. inner. Med. S. 328. 1909.
106. W. B. Cheadle and F. J. Poynton. Infantile Scurvy. System of Medicine, Allbutt-Rolleston. 5. 898. 1909.
107. Thomas Barlow, Med. Chir. Trans. 46. 187. 1883.
108. Fränkel, Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. Erg. Bd. 17. 35. 1908.
109. Looser, Jahrb. f. Kinderh. Dez. 1905.
110. Hart, Über die experimentelle Erzeugung der Möller-Barlowschen Krankheit und ihre endgültige Identifizierung mit dem klass. Skorbut. Virch. Arch. 208, 367, 1912.
- 110a. Hart und Lessing, Der Skorbut der kleinen Kinder. 1913. (Stuttgart. Ferd. Enke).
111. Neumann, Bemerkungen zur Barlowschen Krankheit. Deutsch. med. Wochenschr. 28. 628. 647. 1912; Säuglingsskorbut. Deutsch. Klinik 7. 341. 1904.
112. Heubner, Deutsch. med. Wochenschr. 29. Vereinsbeil. 109. 110. 117. 1903.
113. A. Meyer, Barlows sygdom. Kjöbenhavn 1901.
114. Brachi and Carr, Infantile Scurvy on a Child fed on Sterilised Milk. Lancet. p. 662. 1911.
115. Sommerfeld, Handbuch der Milchkunde. Wiesbaden 1909.
116. Biedl, Innere Sekretion. II. Auflage.
117. Spolverini, Zit. bei Biedl.
118. Gerlach, Verfütterung von gekochter Milch an Kälber. Landwirtschaftl. Presse 28. 160. 1901.
119. Price, The comparative digestibility of raw, pasteurised and sterilised milk. New York Med. Journ. 79. 405. 1904.
120. Doane and Price, Maryland Agric. St. Bull. 77. 1901; Zeitschr. f. Nahrungs- und Genussm. 1903.
121. H. H. Dean, Pasteurised a. raw skim milk for calves. Rep. of the Ontario Dep. of Agric. 1. 66, 1898.
122. Hittcher, Kälberfütterungsversuche. Landwirtschaftl. Jahrb. 1909.
123. Bartenstein, Beiträge zur Frage des künstlichen Morbus Barlow bei Tieren. Jahrb. f. Kinderh. 61. 22. 1905.
124. Fröhlich, Experimentelle Untersuchungen über den infantilen Skorbut. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 72. 155. 1912.
125. Keller, Fütterungsversuche an Mäusen mit hochsterilisierter Milch. Zeitschr. f. diät. Ther. 7. 90. 1904.

126. Janet Lane-Claypon, Observations on the Influence of Heating upon the Nutritive Value of Milk etc. Journ. of Hyg. 9. 233. 1909.
127. Moro, Experimentelle Beiträge zur Frage der künstlichen Säuglingsernährung. Münch. Med. Wochenschr. 45. 1907.
128. Rodet, Sur la valeur nutritive du lait stérilisé. C. r. de la Soc. de Biol. 48. 555. 1906.
129. Brüning, Vergleichende Studien über den Wert der natürlichen und künstlichen Säuglingsernährung bei Tieren. Wien. klin. Rundschau 27. 481. 503. 521. 539. 556. 1904.
130. Peiper und Eichloff, Korrespondenzbl. d. Ver. d. Ärzte im Reg.-Bez. Stralsund 1904.
131. Bamberg, Zur Frage der Rohmilchernährung. Jahrb. f. Kinderh. 71. 670. 1910.
132. Brüning, Beiträge zur Lehre der natürlichen und künstlichen Säuglingsernährung. Münch. med. Wochenschr. 52. 369. 1903.
133. Brückler, Zwei Ziegenfütterungsversuche mit roher und gekochter Kuhmilch. Jahrb. f. Kinderh. 66. 373. 1907.
134. Esser, 80 Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1903.
135. Cassel, Deutsch. med. Wochenschr. Vereinsb. S. 214. 1902.
136. Finkelstein, Die rohe Milch in der Säuglingsernährung. Ther. Monatsh. S. 508. 1907.
137. Moro, Die Fermente der Milch. Jahrb. f. Kinderh. 56. 391. 1902.
138. Langstein und L. F. Meyer, Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. Wiesbaden 1910.
139. Potpeschnig, Ernährungsversuche an Säuglingen mit erwärmter Milch. Münch. med. Wochenschr. 27. 1326. 1907.
140. Uhlig, Über Versuche einer Ernährung kranker Säuglinge mit sterilisierter Milch. Jahrb. f. Kinderh. 30. 81. u. 105. 1891.
141. Variot, Sur le traitement de l'atrophie infantile par l'emploi du lait stérilisé. Bull. de la Soc. med. des hôp. de Paris 15. 757. 1898.
142. Koplik, The nutrition of infants fed upon raw, boiled, pasteurised and sterilised milk. New York Med. Journ. 61. 455. 1895.
143. Leeds and Davis, On the clinical value of sterilised milk. Amer. Journ. of Med. Sc. S. 560. 1891.
144. Halipré, Le lait crû dans l'allaitement des nourissons. Rev. mens. des malad. de l'enfance. 22. 405. 1904.
145. Hohlfield, Über rohe Milch als Säuglingsernährung. Jahrb. f. Kinderh. 62. 22. 1905.
146. Bendix, Über die Verdaulichkeit der sterilisierten und der nichtsterilisierten Milch. Jahrb. f. Kinderh. 38. 393. 1894.
147. Variot, Rapport sur la consultation a Belleville. C. r. 139. 1002. 1904.
148. Bresset, Rapport de la dispensaire gratuite de la caisse des écoles du VIII^{ème} Arrond. Statistique de 1888—1905. p. 25—26.
149. Escherich, Wien. klin. Wochenschr. 13. 1185. 1900.
150. La Fetra, Infantile Scurvy. Amer. Journ. of Med. Sc. June 1907.
151. Kellock, Zit. bei Cheadle und Poynton. Infantile Scurvy. Allbutts and Rollestons System of Medicine. Vol. V. S. 899.
152. Lust, Six cas de scorbut infantile en trois mois. Arch. de méd. des enfants. 14. 119. 1911.
153. Carel, Un cas de scorbut imputable au lait stérilisé consommé trop longtemps après la stérilisation. Bull. de la soc. de pediatri. Janvier 1910.
154. Plantenga, Über rohe Milch. Gesellsch. f. Kinderh. Februar 1910.
155. Bendix, Barlowsche Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 38. 241. 1912.
156. Janet Lane-Claypon, Value of Boiled Milk as a Food for Infants and Young Animals. Report to the Local Govern. Board. New Series Nr. 63. 1912.
157. Janet Lane-Claypon, „The Biological Properties of Milk“, both of the Human Species, and of Cows, considered in Special Relation to the Feeding of Infants. Report to the Local Government Board. N. 76. 1913.

- 157a. Cautley, Children Diseases. by Garrod etc. London 1913.
158. Parkes, Med. Chir. Riv. Art. 8—48. Oct. 1898.
159. Casimir Funk, An Attempt to Estimate the Vitaminefraction in Milk. Bio. J. 7. 211. 1913.
160. Bordas und Raczkowski, Diminution du taux des lécithines dans les laits chauffés. C. r. de l'acad. des sc. 136. p. 56. 1903.
161. Schlossmann, Ztschr. f. Physiol. Ch. 37, 337, 1903.
162. Schlossmann, Über Art, Menge und Bedeutung des Phosphors in der Milch. Arch. f. Kinderh. 40.
163. Stepp, Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. Über die Hitzezerstörbarkeit lebenswichtiger Lipoide der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 59, 336, 1912.
164. Delpech, Ann. d'hyg. publ. 35. 1871.
165. Bucquoy, Union med. Sept. Oct. 1871.
166. Greig, Note on an Investigation on the Causation of Epidemic Dropsy in Calcutta. Trans. Soc. of Trop. Med. and Hyg. 5. 106. 1912.
167. Gouzien, Le bérubéri au Tonkin. Ann. d'hyg. et méd. colon. 1, 170, 1912.
168. Fürst, Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen Skorbutus des Meerschweinchens. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskr. 72. 121. 1912.

III.

Pellagra.

Anhang: Sprue.

Pellagra ist eine nicht kontagiöse, endemische Krankheit der maiseisenden Landbevölkerung, vorwiegend in Norditalien, Rumänien, Südtirol und Nordamerika. Die Krankheit besteht in einem spezifischen Erythem der Haut, Stomatitis, Gastroenteritis und schweren degenerativen Veränderungen des zentralen Nervensystems; der Verlauf ist akut oder chronisch, die Sterblichkeit bedeutend.

Geographische Ausbreitung der Pellagra.

Norditalien ist das wichtigste Pellagraland; hier ist die Krankheit seit 1700 bekannt; am stärksten ist Piemont, Lombardei, Venezia und Emilia befallen, viel schwächer Mittelitalien. Der Süden ist fast frei, und auf Korsica, Sardinien und Sizilien ist Pellagra unbekannt. Die italienische Pellagra nimmt offenbar ab; im Jahre 1898 waren 3987 Todesfälle, 1905 2359 Todesfälle.

Der Zensus zeigte:

im Jahre	1879	97855	Pellagrafälle
„	„	1881	104067
„	„	1899	72603
„	„	1905	55029
„	„	1910	33869

In Österreich, besonders in Südtirol, waren besonders zwischen 1875 und 1905 zahlreiche schwere Fälle, seit dieser Zeit nimmt die Endemie schnell ab. In Rumänien wird die Zahl der Pellagrafälle gegenwärtig auf zirka 75000 gerechnet; in Serbien und Bulgarien nimmt anscheinend Pellagra zu. In England haben Sambon und Chalmers (169) und Box und Mott (170) und andere Autoren einige Pellagrafälle beschrieben.

In Ägypten, besonders in Unterägypten, finden wir einen unbedeutenden Pellagraherd. Dagegen in Nordamerika ist Pellagra in steter Zunahme, anscheinend seit dem Jahre 1880; es wird gegenwärtig die Zahl der Fälle auf 10000 geschätzt, dabei ist der Verlauf der Krankheit viel akuter, als in Italien und die Sterblichkeit bedeutend höher. Die Endemie ist am stärksten in den Südstaaten (besonders Texas, Arkansas, Louisiana, Mississippi, Illinois, Kentucky, Tennessee, Alabama, Virginia, N.- und S.-Carolina, Georgia und Florida) und Mexiko. Der offizielle Bericht des nordamerikanischen Gesundheitsdienstes zählt für die Jahre 1907 bis 1911 26000 Fälle von Pellagra mit 6205 Todesfällen. Roberts (171).

Verlauf der Pellagra.

Pellagra breitet sich auf dem Lande aus, während die Städte frei von der Krankheit bleiben. In Italien und Ägypten befällt die Krankheit fast ausschliesslich die ärmere Landbevölkerung, in Nordamerika dagegen erkranken auch wohlhabende Landbewohner, welche aber immer die gewöhnliche ländliche Lebensweise führen (Roberts). [Lavinder (172).]

Die ersten Attaken, sowie Rezidiven kommen in Italien meist im Frühjahr, im März oder April, in Nordamerika vom Februar angefangen, den ganzen Sommer hindurch bis zum Spätherbst. Winterremissionen gehören zum Typus der Krankheit.

Pellagra schont kein Alter. Am frühesten erscheint die Krankheit bei Kindern im Alter von 4—5 Monaten, ausnahmsweise noch früher.

Pellagra ist nicht hereditär, dagegen zeigen nicht selten Kinder der Pellagrosen Zwergwuchs, geistige Schwäche und andere Degenerationsmerkmale.

Pellagra ist nicht kontagiös; niemals wurde eine Infektion im Waisenhaus, unter Gästen einer Sommerfrische, unter Ärzten und Wärtern beobachtet.

Der Verlauf der Krankheit ist sehr verschieden; es gibt schwere akute Fälle, die nach einigen Wochen lätal enden, und chronische Formen mit Remissionen und jahrelanger Dauer. Im ganzen können 4 Krankheitstypen angenommen werden. Roberts (l. c. 171).

1. Akute maligne Form.

Dauer 2 Wochen bis 3 Monate. Kann als erste Attacke erscheinen, oder im Verlaufe der Krankheit, oder endlich terminal in chronischen Fällen mit Prostration, Konvulsionen, Fieber und Diarrhoe. Kontinuierliches Fieber 38°—40,5°. Der Puls 120—130 klein, oft arhythmisch. Die Zunge tiefrot, fissuriert, schmerzhaft; schmerzhafte Stomatitis und Pharyngitis; Übelkeit, Diarrhoe; typische Dermatitis, Hautpetechien; Prostratio. Dazu gesellen sich nicht selten: Tremor, Konvulsionen, Tetanus, Delirium, Inkontinenz. Der akute Pellagraanfall endet meist lätal.

2. Leichte subchronische Form.

Vorwiegend bei jungen Individuen, leichte Fälle mit Dermatose und Dyspepsie, mit Ausgang in Heilung. Dauer 1—2 Jahre, kein Fieber. Diese Form ist sehr häufig in Italien und Rumänien, seltener in Amerika. Die Symptome bestehen in leichter Dermatose am Handrücken und Handgelenk, Rötung der Mundschleimhaut, Konstipation oder leichter Diarrhoe.

3. Schwere kachektische subchronische Form.

Temperatur anfänglich 37,7°. Puls 100. Sehr ernste Symptome seitens des Digestionstraktus: die Zunge tiefrot, erodiert, Mund- und Pharynxschleimhaut tiefrot, schmerzhaft, Zahnfleisch geschwollen, blutend; Nausea, Erbrechen, Gastralgie, hartnäckige seröse Diarrhoe, Gewichtssturz. Später zerebrale Symptome, Geistesschwäche, skelettartige Abmagerung.

4. Chronische Form.

Dauer 1 bis 20 Jahre. In den meisten Fällen werden 3 Perioden unterschieden: A) Erste Periode mit Dermatose und Dyspepsie, wie bei leichten subchronischen Fällen. B) Zweite Periode: Symptome seitens des Digestions-traktus werden cruster, es erscheint Gastralgie, tabetoide Magenkrise. Erbrechen, Diarrhoe, Tenesmen. Puls 80—100, mitunter Dyspnoe und leichte Hydropsien. Typische Dermatose; bei Remissionen ist die Gesichtshaut braunrot, schuppig, Handrücken braunrot, runzelig, greisenhaft. Zu diesem Bilde gesellen sich Gehirn- und Rückenmarkssymptome: unsicherer Gang, Vertigo, Tremor, epileptiforme und tetanische Anfälle, Kontraktionen, gesteigerte Reflexe. So kommt es früher oder später zur dritten Periode mit Kachexie und Geistesschwäche, mitunter mit Hemiplegie oder Paraplegie, und endlich mit seröser terminaler Diarrhoe, Petechien, Muskelatrophie, Inkontinenz. Normale Temperatur gehört zur Regel, nur ausnahmsweise wird terminales Fieber in den letzten Tagen der Krankheit beobachtet.

Symptomatologie und Anatomopathologie der Pellagra.

1. Gastro-intestinal-Traktus.

Diagnostisch besonders wichtig ist die pellagröse Zunge: im Frühstadium belegt, später tiefrot, fissuriert in der Mitte und an den Rändern, oft schmerzhaft. Das Zahnfleisch schwammig, rot, leicht blutend, wie im Skorbut; manchmal alveolare Pyorrhoe. Schwellung und Rötung der Mund- und Pharynx-schleimhaut; mitunter Aphten oder kleine Bullen. Pyrosis, Gastralgie, Übelkeit, Erbrechen. Bei der Magenuntersuchung in 20 Fällen hat Johnson bei 16 Salzsäuremangel konstatiert.

Wichtig ist die pellagröse Diarrhoe; bei einem Frühjahrs-anfall kommt es zu 10—20 Entleerungen täglich, oft schleimig und blutig; im Terminalstadium werden die Entleerungen noch häufiger, serös, farblos. Indikanurie wurde oft gefunden.



Fig. 28.
Pellagra in Tirol (nach Roberts).

Sämtliche Symptome seitens des Gastrointestinaltrakts scheinen zentralen Ursprungs zu sein.

Anatomo-pathologisch wurde im Magen in akuten Fällen Schwellung, Rötung mit Erosionen, besonders am Pylorus gefunden; in chronischen Fällen die Magenschleimhaut blass, mit Schleim bedeckt, Muskelatrophie. Im Darm: in akuten Fällen Enteritis mit Ulzerationen im Dünn- und Dickdarm, seltener im Duodenum; in chronischen Fällen war die Mukosa blass, mit Schleim bedeckt, atrophisch, die Muskelschicht verdünnt, die Leber zähe, atrophisch, seltener fettig entartet.

2. Haut.

Die pellagröse Dermatitis gehört zu den wichtigsten Frühsymptomen der Krankheit. In leichten Formen ist diese Dermatitis makulo-papulös, in schweren, akuten Formen vesikulös oder bullös mit intensiver Rötung, Ödem und Schmerz. Sie erscheint in typischer Weise symmetrisch am Handrücken und Handgelenk (Fig. 28) (der pellagröse Handschuh), dann am Nacken (Fig. 29), seltener am Gesicht, an den Füßen (der pellagröse Schuh).



Fig. 29.

Typisches Pellagraerythem des Nackens.
(Nach Zeller.)

Der pellagröse Schuh und Handschuh reicht oft bis $\frac{1}{3}$ des Unterarms resp. des Unterschenkels. Am Gesicht lokalisiert sich die Dermatitis an den Nasenflügeln, Schläfen, hinter den Ohren; manchmal treten Echyosen an den Augenlidern auf. Am Ellenbogen, am Unterarm bleibt die Haut lange Zeit rauh und schuppig; diese langdauernde Schuppung kann mitunter am Gesicht, an den Schultern, sogar am ganzen Körper auftreten. In chronischen Fällen werden manch-

mal die Nägel grauweiss, verdickt und brüchig. Bei Remissionen erscheint die Haut an den affizierten Stellen braunrot, mitunter dunkelbraun, dies in seltenen Fällen am ganzen Körper.

Nach wiederholten Rezidiven wird die Haut am Handrücken, an der Stirn runzelig, atrophisch, verdünnt, greisenartig auch bei jungen Individuen. Diese spezifische Dermatitis scheint eine Trophoneurose zentralen Ursprungs zu sein, doch kann die Mitwirkung der Sonne nicht verneint werden. Zu den nervösen Symptomen gehört auch das Brennen in den Händen und Füßen, ein lästiges, von der Dermatitis unabhängiges Symptom.

3. Das Nervensystem.

Zu den Symptomen der schweren Fälle gehört der Rückenschmerz. Die Reflexe sind im Frühstadium verstärkt (Lateralstränge), oder erloschen (Hinterstränge). Die Muskeln werden in der Hälfte der chronischen Fälle atrophisch, mitunter fettig entartet; an Händen und Füßen entstehen manchmal Kontrakturen in Flexionstellung. Entartungsreaktion fehlt gewöhnlich.

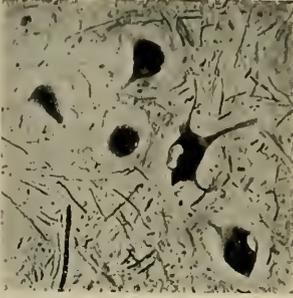


Fig. 30.

Vorderhornzellen mit asymmetrisch gelegenen Kern bei Pellagra. (Nach Mott.)



Fig. 31.

Betz zelle im motorischen Cortex. (Nach Mott.)

Zu den späteren Symptomen gehört Tremor, besonders der Hände, seltener der Zunge, der Lippen, Krämpfe einzelner Muskelgruppen: in schweren Fällen spastischer oder ataktischer Gang. Als terminale Symptome werden tetanische, epileptiforme Anfälle, Paralyse der Sphinkteren beobachtet.



Fig. 32.

Rückenmark, Regio lumbalis bei Pellagra. (Nach Mott.)

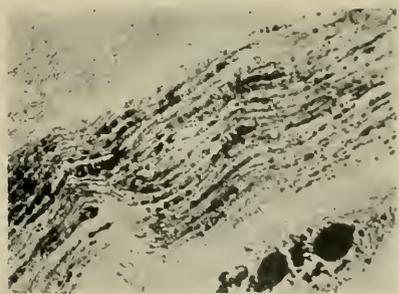


Fig. 33.

Nervus sciaticus bei Pellagra. Längsschnitt. (Nach Mott.)

Geistesstörung gehört zum typischen Bild der schweren Pellagra. Zu den Initialsymptomen gehört Insomnie, Schweigsamkeit, Traurigkeit, später Hypochondrie, endlich Psychosen allerlei Art. Die letzten entwickeln sich in 10% aller Pellagrafälle in Italien, in zirka 5% in Amerika.

Anatomo-pathologisch werden im Gehirn folgende Läsionen gefunden:

Pia und Arachnoidea verdickt, mitunter milchig getrübt, auch eechymotisch. Im Gehirn meist Ödem und Hyperämie mit Hydrops der Ven-

trikel. In chronischen Fällen werden oft das Gehirn und die Gehirnwindungen, besonders die frontalen atrophisch, hart und anämisch. Mikroskopisch sind kortikale Nervenzellen entartet, mit Schwellung, Vakuolenbildung, Verschieben der geschwellten Kerne nach der Seite; später Atrophie der entarteten Zellen.

Im Rückenmark wird in akuten Fällen Gefässerweiterung und Ödem gefunden, in chronischen Fällen hauptsächlich Degeneration der Hinterstränge und der direkten Pyramidaltraktus; zerstreute Herde mit Schwund der Nervenfaser in der ganzen weissen Substanz des Rückenmarks; mitunter sind auch die hinteren Wurzeln degeneriert, mit Arterienverdickung. In der grauen Substanz, und zwar in den Zellen der Vorder- und Hinterhörner finden wir Pigmentierung, Schwellung des Zellprotoplasmas, Chromatolysis, Verschiebung des Nukleus nach der Seite. Im Sympathicus wurde ebenfalls Degeneration, besonders in den Abdominalganglien gefunden. Es muss ausdrücklich betont werden, dass in den Nervenzentren nirgends entzündliche Läsionen zu finden sind; die sämtlichen Veränderungen sind ausschliesslich degenerativer Natur. (Vergl. Mott (173)).

Mikroskopische Blutungen werden oft in den Nervenzentren angetroffen. In einem von Chalmers (174) untersuchten Falle aus Rumänien war eine bedeutende Blutung im unteren zervikalen und dorsalen Teile des Rückenmarks die Ursache des Todes.

Im *N. sciaticus* fand Mott (l. c. 173) zerstreute Entartung der Nervenfaser. (Fig. 33.)

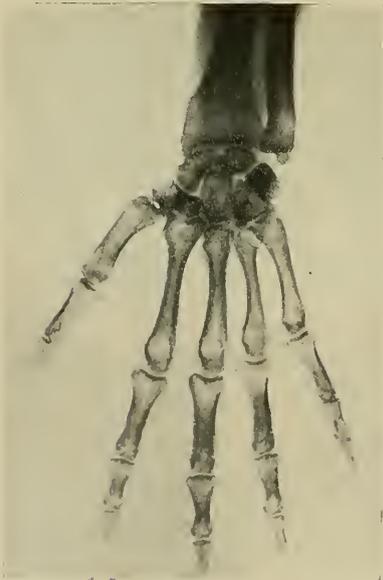


Fig. 34.
Rarefaktion der Phalangenenden bei
Pellagra. (Nach Roberts).

4. Kreislaufsystem.

Im Blut wird meist Lymphozytenvermehrung gefunden; Hämoglobin zirka 80%. Pulsfrequenz gewöhnlich zirka 100, bei akuter Pellagra bis 120; der Blutdruck meist niedrig. Die Blutuntersuchung auf Mikroorganismen absolut negativ. Das Herz meist atrophisch, pigmentiert, bröckelig, seltener fettig entartet. Lungen: manchmal Lungenödem, Hyperämie; Hydrothorax.

5. Knochen.

Lombroso (175), Babes und Sion (176) haben in manchen Fällen von Pellagra Brüchigkeit der Rippen und langen Knochen gefunden. Auch Frakturen der langen Knochen wurden bei Pellagra beobachtet. Ähnliche Läsionen sind charakteristisch für den menschlichen und experimentellen Skor-

but. Bei Roberts (171) finden sich 2 Röntgenogramme pellagröser Hände, welche eine Rarifizierung der Knochenenden zeigen. (Fig. 34.)

6. Sexualorgane.

Bei akuter Pellagra wird nicht selten Vulvo-vaginitis beobachtet, in seltenen Fällen mit Gangrän der Labien. Bei chronischer Pellagra kommt sehr oft Amenorrhoe vor; Abortus wird in 20% bei graviden Pellagrösen notiert, Blutungen nach der Geburt kommen ebenfalls oft vor. Bei latenter Pellagra wird nicht selten infolge von Gravidität ein akuter Ausbruch ausgelöst; eine analoge Beobachtung wird nicht selten bei Beriberi gemacht.

Prognose.

In Italien wurden 55 029 Pellagrafälle für das Jahr 1905 registriert mit 2359 Todesfällen, d. h. über 4% Mortalität. In Amerika ist gegenwärtig die Prognose viel ernster, nämlich 50% Sterblichkeit in den Asylen und 20 bis 25% in der Privatpraxis. Ohne Diätänderung ist die Prognose schlechter. (Roberts [171].)

Theorien der Pellagra.

Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur finden wir 5 verschiedene Theorien, die alle auch jetzt noch ihre Anhänger finden. Das sind die Intoxikations-, die Autointoxikations-, Infektions-, die photodynamische und die Vitaminmangeltheorie. Alle diese Theorien werden hier nacheinander ihre Besprechung finden. Ausserdem finden wir Meinungen, wie die von Hodson (177), dass Pellagra überhaupt keine Krankheit mit einheitlichem Charakter darstellt.

1. Die Intoxikationstheorie.

Diese Theorie ist seit Jahren in Italien adoptiert und findet jetzt noch viele Anhänger. Sie wurde wohl zuerst von Ceni (178) und Otto (179) ausgesprochen. Sie machten die Beobachtung, dass gewisse Aspergillus- und Penicillium-Arten, die konstant in verdorbenem Mais aufgefunden werden, toxische Substanzen produzieren. Diese Substanzen, isoliert und Tieren eingeführt, lösen Symptome aus, die der Pellagra ähnlich sein sollen. Diese Theorie wurde von Lombroso (l. c. 175) erweitert, mit Belegen versehen und energisch verteidigt. Er fand dann Anhänger in Gosio (180) und Gavina (181). Lombroso konnte aus diesen Schimmelpilzen ein Alkaloid isolieren, das Tieren einverleibt toxische Symptome hervorrief, welche etwa an Ergotismus erinnern sollten. Er fasste die Krankheit auf als eine chronische Toxämie, durch toxische Substanzen verursacht, welche im Mais unter der Wirkung von Schimmelpilzen entstehen sollen. Diese Theorie ist auch jetzt in Italien, mit geringen Abänderungen, akzeptiert, wie die Arbeiten von

Bertarelli (182), Antonini (183) und neuerdings von Camurri (184) bezeugen. Der letzte Forscher glaubt, dass ausser der Unzulänglichkeit des Maises als Nahrung und Mangel an Nährsalzen, noch eine Intoxikation eine Rolle spielt. Er macht darauf aufmerksam, dass Maisfermente, die seiner Meinung nach auch die toxischen Produkte zu bilden imstande sind, noch nach dem Kochen ihre Wirkung entfalten können. Auf alle diese Ideen gestützt unternahm die italienische Regierung eine ganze Reihe von Massnahmen, die zur Verhütung der Krankheit dienen sollten. So wurden spezielle Krankenhäuser für Pellagrakranke eingerichtet, die Einfuhr des verdorbenen Maises wurde verboten, die Bevölkerung wurde mit Trockenapparaten versorgt, die die Verschimmelung verhüten sollten, dabei wurden auch freie Fleischrationen den Kranken ausgeteilt, usw.

2. Die Autointoxikationstheorie.

Sie wurde von v. Neusser (185) und von de Giaxa (186) ausgesprochen und besagt, dass Pellagra durch toxische Produkte verursacht ist, die unter dem Einfluss von Bakterien, speziell *B. coli* im Darm gebildet werden.

3. Die Infektionstheorie.

Eine grosse Zahl von Mikroorganismen wurde beschuldigt die Ursache der Pellagra zu bilden. Nur wenige davon, nämlich die sich auf experimentelle Belege stützen, können hier ihre Berücksichtigung finden. Di Pietro (187) fand, dass eine Abart von *Penicillium glaucum* die Ursache der Krankheit sei. Ceni (188) isolierte aus den Organen der Pellagrakranken *Aspergillus fluorescens* und *A. fumigatus*. Tizzoni (189) und Tizzoni und Panichi (190) beschrieben einen Bazillus, den sie *Streptobacillus pellagrae* nannten und der aus den Organen und Fäzes von Pellagrakranken isoliert werden konnte. Auch in verdorbenem Mais konnte er angeblich nachgewiesen werden. Eine Kultur dieses Mikrobs, Meerschweinchen einverleibt, war aber nicht imstande krankhafte Symptome auszulösen, wenn die Tiere nicht auf Maisdiät gesetzt wurden. Sambon (191) kam nach einer sorgfältigen Untersuchung der italienischen Pellagra zum Schluss, dass dieselbe nicht unbedingt an den Genuss von Mais gebunden ist. Die topographische Verteilung der Krankheit (in der Nähe von strömendem Wasser) legte ihm den Gedanken nahe, dass es sich hier um ein Protozoon handelt, das durch eine Fliege von *Simulium*-art übertragen wird. Es gelang ihm aber nicht, das Protozoon nachzuweisen, und mitunter auch keine *Simulium*-fliegen. Ähnliche Assoziation mit der *Simulium*-Fliege wurde auch für Georgia von Roberts (192) vermutet. Neuerdings wurden auch in England Pellagrafälle von Sambon und Chalmers (l. c. 169) beschrieben und auf dieselbe Ursache zurückgeführt. Die Sambonsche Hypothese fand bis jetzt keine Bestätigung.

Auch durch Übertragen von Simulium-Fliegen von Pellagrakranken auf Affen konnten keine Krankheitssymptome ausgelöst werden (Hunter 193). Weiss (194) glaubt, dass diese letzte Hypothese unwahrscheinlich ist, da in Südtirol durch Einschränkung des Maisgenusses allein, die Pellagrafälle sehr viel seltener wurden.

Ravitsch (195) glaubt, dass es sich um ein Trypanosom handelt, das durch wandernde Vögel übertragen wird. Vor kurzer Zeit wurde ein merkwürdiges Gebilde aus der Cerebrospinalflüssigkeit der Pellagrakranken von der Englischen Pellagra-Kommission isoliert und beschrieben (196). Aus den guten Erfolgen, die vor vielen Jahren mit Arsenik gemacht wurden und in letzter Zeit mit Atoxyl, und die von Babes und Vasiliu (197) und Babes, Vasiliu und Gheorghus (198) mitgeteilt wurden, wurde auch geschlossen, dass Pellagra eine Infektionskrankheit ist, und zwar durch ein Protozoon verursaecht. Dieser Schluss ist willkürlich, und andererseits ist Salvarsan nach Cranston (199) und Fritz (200), im Gegensatz zu den früheren Behauptungen, ohne Wirkung bei Pellagra. Auch die Versuche, spezifische Stoffe (Antikörper) im Serum der Patienten nachzuweisen, schlugen fehl. So berichteten Babes und Busila (201), dass es ihnen nicht gelungen sei, spezifische Beziehungen zwischen dem Serum der Kranken und den Mikroorganismen, die aus den Organen und Fäzes der Kranken gewonnen wurden, festzustellen. Negative Resultate wurden auch mit Extrakten aus Mais erhalten. Tizzoni (202) teilte in einer vorläufigen Mitteilung mit, dass es ihm gelungen sei, ein Präzipitin im Serum der Kranken (mit *Streptobacillus pellagrae*) nachzuweisen. Zum Schluss glaubt Alessandrini (203) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Pellagra und fließendem Wasser entdeckt zu haben, worin Nematodenlarven gefunden worden sind, er glaubt somit die letzteren als Grund des Übels annehmen zu müssen.

Nevius-Hyde (204) kritisiert das ganze Tatsachenmaterial und kommt zum Schluss, dass kein Grund vorliegt, als Ursache der Pellagra Infektion anzunehmen. Er glaubt, dass jedes verdorbene Mehl die Krankheit auslösen kann. In einem Amerikanischen Bericht kamen Clarke, Hamill, Pollock, Curtis und Diek (205) zu demselben negativen Ergebnis. Sie waren nicht imstande Affen mit dem Blute der Pellagrakranken zu infizieren. Casa-Bianchi und Vallardi (206) glauben, dass es sich bei Pellagra um eine Überempfindlichkeit gegen Mais handelt. Sie fanden, dass alle Maisextrakte toxisch wirken, die wässerigen stärker wie die alkoholischen und ätherischen. Bei maisernährten Tieren liess sich eine Überempfindlichkeit gegenüber den Maisextrakten feststellen. Extrakte aus verdorbenem Mais waren tödlich. Meersehweinehen lassen sich mit Mais nicht erhalten, man findet Läsionen des Gastrointestinal-Traktus, der Niere und Haarausfall. Verdorbener Mais wird von diesen Tieren besser ausgenutzt.

Neulich berichtet W. H. Harris (206 A) in einer vorläufigen Mitteilung über seine Übertragungsversuche der Pellagra vom Menschen auf *Macacus*

rhesus. Er benutzte zu diesem Zwecke wässerige konzentrierte Extrakte vom Gehirn, Darmmukosa und Haut der Pellagrareichen. Der Extrakt wurde durch Berkefeldkerze filtriert und subkutan, intravenös und subdural injiziert. Von 3 Affen zeigten zwei nach Verlauf von 4—6 Monaten Hautsymptome, die der Verfasser für Pellagra hält. Diese Dermatoze erinnert aber eher an Lupus erythematosus (Schmetterlingsform am Nasenrücken und Wangen, Lokalisation an den Ohrmuscheln etc.).

4. Photodynamische Theorie.

Diese interessante Theorie wurde fast gleichzeitig und unabhängig von einander von Raubitschek, Horbaczewski und Lode publiziert. Wir werden zuerst die Arbeit von Raubitschek besprechen, welche eine wertvolle Kritik der früheren Arbeiten enthält. Raubitschek (207) bespricht zuerst alle Pellagratheorien und findet, dass keine von den ihnen einer eingehenden experimentellen Prüfung standhält. Er findet, dass Polenta (eine aus Mais bereitete Speise) stets steril ist; ebenso verlief die Blutuntersuchung der Pellagrakranken immer negativ. Eine bakteriologische Untersuchung der Organe gab auch keine Anhaltspunkte für die infektiöse Natur der Pellagra, und die serologische Untersuchung des Blutes war nicht imstande, Antikörper weder gegen die Proteine des Mais, noch gegen die darin aufgefundenen Organismen zum Vorschein zu bringen. Im Gegensatz zu vielen italienischen Autoren fand Raubitschek, dass Extrakte, von verdorbenem Mais bereitet und Tieren inokuliert, keine Symptome hervorrufen, die man für analog dem Pellagrabild halten könnte.

Auf die Versuche Aschoffs (208) gestützt, der die Gegenwart von Lichtsensibilisatoren in den Lipoiden der Nahrung annimmt, glaubte Raubitschek, die Ursache der Pellagra darin gefunden zu haben, dass verdorbener Mais toxische Produkte im Organismus entwickelt, die die Fähigkeit besitzen, die Haut gegen Sonnenstrahlen empfindlich zu machen. Es kann wohl als erwiesen gelten, dass solche Substanzen tatsächlich existieren. Konnte doch Hausmann (209) zeigen, dass weisse Mäuse, mit Hämatoporphyrin subkutan injiziert, im strahlenden Licht unter stürmischen Symptomen rasch zugrunde gehen, während die im Dunkeln gehaltenen Tiere keinerlei Krankheitserscheinungen zeigen. Es handelt sich in diesem Falle um eine photobiologische Sensibilisation, die allen fluoreszierenden Körpern zuzukommen scheint. Hausmanns Versuche wurden mit einigen Blutfarbstoff-Präparaten von Hans Fischer und Meyer-Betz (210) wiederholt und vollständig bestätigt. Da hier chemisch reine Präparate zur Anwendung kamen, so ist es interessant, auf dieselben etwas näher einzugehen. Weisse Mäuse, mit reinem Hämatoporphyrin injiziert und mit einer elektrischen Bogenlampe bestrahlt, beginnen nach kurzer Zeit lichtscheu und unruhig zu werden, sich zu beißen

und zu kratzen; nach einigen Stunden tritt der Tod ein. Bei den Tieren wurden auch gewisse Veränderungen festgestellt. Die Ohren waren gerötet, die Gallenblase stark mit einem fluoreszierenden Inhalt gefüllt, der das Hämatoporphyrin-Spektrum gab, und ebenso das Duodenum. Dieselben Resultate wurden mit unreinem Mesoporphyrin und dem durch Reduktion und darauffolgende Oxydation an der Luft aus Hämin dargestellten Porphyrin erhalten. Zum Unterschiede von unreinem Mesoporphyrin gab das reine Produkt keine Sensibilisation. Man ersieht daraus, dass diese Lichtwirkung an die Gegenwart spezifisch wirkender Substanzen gebunden ist. Alle Dunkelkontrollen blieben ohne Krankheitserscheinungen am Leben. Das Mesoporphyrin scheint ausserdem auch toxisch zu wirken. Diese Erscheinungen scheinen grosse Ähnlichkeit mit einer Krankheit zu besitzen, die Fagopyrismus genannt wird und beim weissen Rind ausbricht, das mit Buchweizen ernährt wird. Nach Fessler (210 A) ist die toxische Wirkung der Buchweizensamen auf das Buchweizenchlorophyll zurückzuführen. Raubitscheks Experimente ergaben folgende Resultate: Weisse Mäuse, mit Mais gefüttert und dem Tageslicht ausgesetzt, begannen nach 4 Wochen stark an Gewicht zu verlieren, nach 6 bis 8 Wochen gingen sie ein, oft unter Krämpfen und mit starker Rötung der Ohren und der Schnauze. Weisse Mäuse, die an derselben Nahrung im Dunkeln gehalten wurden, ebenso weisse Mäuse, die bei gemischter Diät im Licht, und dunkelgefärbte Tiere (Maisnahrung) im Lichte zeigten keine Krankheitssymptome. Raubitschek fand ferner, dass die sensibilisierende Substanz sich in der alkohollöslichen Fraktion des Maises befindet. Mais, der vorher einer Alkoholextraktion unterworfen wurde, war ohne Wirkung auf weisse Mäuse im Lichte, während der Extrakt die toxische Substanz enthielt. Dieselben Resultate wurden mit verdorbenem Mais (Polenta) und Reis erhalten. Aus der letzten Tatsache glaubt Raubitschek auch für Beriberi den photodynamischen Ursprung annehmen zu müssen. Ich konnte aber niemals an weissen, mit Reis gefütterten Tieren (Tauben, Ratten) irgendwelche Lichtwirkung beobachten.

Horbaczewski (211) kam wesentlich zu denselben Ergebnissen, wie auch Lode (212). Es scheint mir interessant, einige Punkte aus Horbaczewskis Arbeit besonders hervorzuheben. Bei der Fütterung von weissen Mäusen mit Maisgries, der mit Milch zusammengekocht wurde, traten folgende Symptome auf: Nach etwa 6 Wochen beginnen die Tiere sich heftig zu kratzen, besonders an den Ohren, die blutig infiltriert sind und oft allmählich abfallen; dieselben Erscheinungen treten auch am Schwanz auf. Dabei fallen die Haare stark aus, und schliesslich gehen alle Tiere an Gastroenteritis mit Blutungen zugrunde. Horbaczewski bemerkte nebenbei, dass die Lokomotion der Tiere sich abnorm gestaltete. Graue Mäuse dagegen zeigen bis auf einen merkwürdigen Wechsel der Haarfarbe keine Erscheinungen. Hor-

baczewski stellte aus dem Mais das Maisöl und den Maisfarbstoff dar. Die beiden Präparate wurden subkutan appliziert oder in die Haut eingerieben. Diese Injektionen waren von dem Ausbruch gewisser Krankheitssymptome gefolgt. Es bildeten sich an der Injektionsstelle kleine Geschwülste, aus denen der Farbstoff scheinbar nur sehr langsam resorbiert wurde. Die Haare gingen den Tieren aus, sonst aber konnten keine Erscheinungen zur Beobachtung kommen, die irgendwelche Analogien mit der menschlichen Pellagra hätten. Wurde dagegen das Maisöl oder der Maisfarbstoff in den Magen eingeführt, so konnten keine abnormen Erscheinungen zur Beobachtung gelangen, ausgenommen bei weissen Tieren. Subkutan appliziert treten dagegen bei Tieren jeder Farbe toxische Erscheinungen auf. Auch sollen einem der Eiweisskörper des Maises, dem Zein, toxische Eigenschaften zukommen. Horbaczewski kam im Gegensatz zu Raubitschek zum Schluss, dass auch die mit Alkohol extrahierte Polenta (weisse Polenta) auf weisse Tiere im Licht schädlich wirkt.

Der von Horbaczewski isolierte Maisfarbstoff, der zwar noch nicht mit aller Sicherheit rein dargestellt worden ist, krystallisiert in langen Tafeln und Nadeln, ist von roter Farbe; verdünnte Lösungen sind von rötlich-gelber Farbe, mit grüner Fluoreszenz. Im Gegensatz zu Raubitschek und Horbaczewski nimmt Umnus (213) als Ursache der Pellagra zwei Ursachen an: Eine toxische Substanz aus Mais und die photodynamische Wirkung des Maisfarbstoffs, der das Hauterythem verursacht. Die Maiskrankheit der Tiere und Pellagra hält er für identisch.

Seit der Publikation der photodynamischen Theorie haben sich schon viele Stimmen dagegen geäussert. Bei meinen Tauben, die mit rohem oder gekochtem Mais im Lichte gehalten wurden, konnte ich niemals eine schädliche Wirkung beobachten, Mais scheint für Tauben eine vorzügliche Nahrung zu sein. Lavinder (214) und Rondoni (215) konnten überhaupt die Lichtwirkung nicht bestätigen. Babes (216) glaubt nicht, dass guter Mais Pellagra erzeugen kann. Hausmann (217) hebt hervor, dass die Hautläsionen in der Zeit, wo die Sonne am intensivsten wirkt, in der Regel schwächer auftreten. Wellman und Sparks (218) berichten über Winterfälle von Pellagra, die ohne merkbliche Belichtung entstanden sind, Nutter (219) berichtet über Fälle bei Negern (Fig. 35). Dafert und Kornauth (220) versuchten durch Alkoholextraktion des Maises giftige Substanzen auszuschleiden, doch die Extrakte erwiesen sich als nicht toxisch, Hirschfelder (221) bemühte sich vergeblich, fluoreszierende Stoffe im Serum der Pellagrakranken nachzuweisen.

Beim Menschen kennen wir eine Dermatose (Hydroa aestivale, Summer Eruption), bei welcher ein Lichtsensibilisator, nämlich Hämatoporphyrin die Eruption auslöst. Doch stammt diese Substanz höchst wahrscheinlich nicht aus der Nahrung, sondern entsteht durch abnorme Umwandlung des Blutfarbstoffs.

Immerhin können wir ohne weiteres aus den übereinstimmenden Versuchen von Raubitscheck, Horbaczewski und Lode entnehmen dass in Mais ein Lichtsensibilisator vorhanden ist, der ähnlich wie Hämatoporphyrin wirkt. Diese Wirkung scheint überhaupt vielen fluoreszierenden Substanzen aus der Gruppe des Hämoglobins und Chlorophylls zuzukommen, die in unserer Nahrung immer vorhanden sind. Trotzdem kommen diese Lichtwirkungen nie zum Vorschein, weil eben die Lichtsensibilisatoren nur bei subkutaner Applikation ihre volle Wirkung entfalten können. Es fehlt vorläufig jeder Beweis, dass die hier beschriebenen Symptome irgend etwas mit der Pellagra zu tun haben. Die Tatsachen an und für sich sind aber sehr interessant. Alles was wir oben angeführt haben zeigt, dass der Alkoholextrakt der Nahrung keine Giftstoffe enthält, sondern im Gegenteil Substanzen, die für das Leben unentbehrlich sind.



Fig. 35.
Pellagra bei einer Negerin.
(Nach Roberts.)

Interessant erscheint mir hier anzuführen, dass Schüffner und Kuenen (222) ein Hauterythem, sehr ähnlich dem Pellagraerythem, bei 23% der Beriberipatienten in Ostindien beobachtet haben.

5. Die Vitaminmangeltheorie.

Die kurze Zusammenstellung der für Pellagra heute geltenden Theorien zeigt uns zu Genüge, dass sich die Frage in demselben Stadium befindet, wie die Beriberifrage vor etwa 10 Jahren. Aus der sehr nahen Analogie der beiden Krankheiten, die ohne weiteres aus dem hier Gesagten hervorgeht, schien mir es sogar notwendig, schon früher auf den engen Zusammenhang beider Krankheiten hinzuweisen. Meine dahin zielenden Bemerkungen (l. c. 35) blieben jedoch bis jetzt unbeachtet. Da es bis jetzt nicht gelungen ist, bei Tieren durch Fütterung mit Mais (über diesbezügliche Versuche werden wir weiter unten berichten), einen Zustand hervorzurufen, den wir mit voller Berechtigung als experimentelle Pellagra bezeichnen könnten, müssen wir uns vorläufig an die klinische Erfahrung halten. Das Problem das hier untersucht werden muss, lautet: Welches ist die exakte Zusammensetzung der Nahrung in den Pellagraegenden? Liesse es sich hier zeigen, dass Mais nicht unbedingt daran schuld sei, so wäre dies auch kein Grund die Unterernährungstheorie abzulehnen, solange die Nahrung uns in mancher Beziehung ungenügend erscheint. Es ist wohl jetzt allgemein angenommen,

dass die Ursache der Pellagra in der Maisnahrung zu suchen ist. Ist das der Fall, so muss untersucht werden, ob ein geringer Zusatz von Nahrungstoffen, die bekanntermassen Vitamine enthalten (Fleisch, Hefe, Milch und a. m.) ohne die Hauptdiät zu ändern, die Krankheit zum Stillstand bringen kann¹⁾. Wäre dies der Fall, so müssten alle früher angeführten Theorien entschieden abgelehnt werden. Leider liessen sich in der Literatur keine Angaben finden, die die oben skizzierten Fragestellungen näher behandeln.

Lombroso (l. c. 175) und Camurri (l. c. 184) beschreiben wohl eine Nahrung aus italienischen Pellagradistrikten, da aber dies wohl zu differenten Zwecken geschah, so kommen die Zahlen für unsere Zwecke kaum in Betracht.

Lombroso		Camurri	
Mais	1091 g täglich	Polenta	1500 g
Bohnen	60 „ „	Milch	100 „
Reis und Gerste	67 „ „	Reis	100 „
Kartoffeln	67 „ „	Kartoffeln	100 „
Gemüse	250 „ „	Gemüse	100 „
Speck	21 „ „	Speck	20 „
Olivenöl	33 „ „	Olivenöl	10 „
Fisch	67 „ „	Bohnen	100 „
Geflügel	27 „ „	Käse	50 „

Poppe (222 A) gibt die Zusammensetzung der täglichen Nahrung eines Arbeiters im belgischen Kongo an; dieselbe besteht aus 1 kg Maismehl, 1,4 kg Körnermais, 140 g Fleisch und 14 g Salz.

Grosse Änderungen der Diät wurden in den verschiedenen Jahreszeiten beobachtet, die vielleicht das periodische Auftreten der Krankheit (im Frühling) erklären könnten. Es scheint, dass die italienische Landbevölkerung sich im Winter viel schlechter ernährt. Lombroso berichtet über solche Diätänderungen aus der Provinz der Ferrara.

	Diät in den 8 Wintermonaten	Diät in 4 Sommermonaten
Polenta	1000 g	160 g
Milch	—	—
Eier	fast gar keine	fast gar keine
Zwiebel	eine täglich	2 täglich
Maishrot	50 g	400 g
Hausbrot	50 „	200 „
Fleisch	10 „	60 „
Käse	5 „	20 „
Bohnen	150 „	40 „
Fisch	20 „	wenig

¹⁾ Lombroso berichtet über Fälle (l. c. 175), die durch Fleischzulage gebessert oder sogar geheilt wurden.

Diese Nahrung scheint sehr einseitig zu sein und besteht zum grossen Teil aus Stärke, die ja bekanntlich als einzige Nahrung verabreicht Beriberi erzeugt. Die übrigen Zusätze sind zu gering, um Vitamine in genügender Menge zuzuführen. Doch sehen wir, dass im Sommer entschieden eine bessere Kost genossen wird.

Die Fütterungsversuche mit Mais bei Tieren gaben folgende Resultate.

Bezzola (223) zeigte, dass Mais keine ausreichende Nahrung darstellt, um Meerschweinchen in gutem Gesundheitszustand zu erhalten, sie verlieren Haare, bekommen starke Diarrhoe und gehen ein. Ein Unterschied bei der Verwendung von gutem und schlechtem Mais wurde nicht beobachtet. Lucksch (224) fand, dass Meerschweinchen, mit gutem Mais genährt, die Haare verlieren, eine Hyperämie der Darmmukosa und eine Vergrösserung der Nebennieren zeigen. Mit einem Gemisch von Mais, Mehl und Grünkraut genährt verlieren sie die Haare und erkranken an einer Lähmung der hinteren Extremitäten und Dünndarmkatarrh. Die Maisnahrung erwies sich ebenfalls als ungenügend für Kaninchen und Hunde, wobei im Frühling die erhaltenen Resultate deutlicher waren als im Herbst. Das Blut der Versuchstiere wurde ebenfalls untersucht und immer steril befunden. v. Neusser (l. c. 185) berichtet über eine Krankheit bei Pferden, die unter dem Namen Emmaisadura in Mexiko und Kolumbia bekannt ist, und die durch verdorbenen Mais verursacht sein soll. Als Symptome dieses Übels werden Abmagerung, Schwindel, Traurigkeit, Krämpfe, Tollheit, Ausfallen der Haare und der Zähne und Abfallen der Hufe angegeben. Holst (225) macht auf das häufige Auftreten skorbutischer Symptome bei Pellagra aufmerksam, speziell der Knochenporosität, die charakteristisch für den Skorbut ist. Er wiederholte Luckschs Experimente an Meerschweinchen und kam zu dem Ergebnis, dass er der von diesem Autor beschriebenen Krankheit, die Holst selbst als Skorbut bezeichnet, durch Zusatz von frischem Kohl vorbeugen konnte. Sogar der konstant auftretende Haarausfall konnte vermieden werden, obwohl die Experimente im Frühling zur Ausführung gelangten. Volpino (226) neigt sich auch dazu, die Ursache der Pellagra im Mangel gewisser Substanzen in der Nahrung zu sehen. Wir sehen aus dieser Zusammenstellung klar, dass die durch die Maisfütterung bei den Tieren hervorgerufenen Symptome kaum etwas mit der menschlichen Pellagra zu tun haben. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, dass weitere Forschungen ein Versuchstier ausfindig machen werden, das für Pellagra empfänglich ist.

Es wurde ausserdem von manchen Forschern die Maisnahrung als defizient angesehen, weil Zein, das Protein des Maises, kein Tryptophan enthält. Das letzte ist allerdings richtig, doch enthält Mais 10% Proteine, wovon die eine Hälfte Zein bildet, wogegen die andere Hälfte aus dem vollwertigen Maisglutelin und anderen vollwertigen Proteinen besteht. Die

Experimente von Osborne und Mendel (227) haben bewiesen, dass Ratten, an einer Mischung von Zein und Maisglutelin (zur Hälfte) gehalten, ein nahezu normales Wachstum zeigen.

Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der Pellagra im Lichte der Vitaminmangeltheorie.

Der Weg zum Studium der Pellagrafrage führt unserer Meinung nach über Beriberi und Skorbut. Die genaue Kenntnis dieser Krankheiten, sowie der experimentellen Beriberi und des experimentellen Skorbuts eröffnet einen neuen Weg zum Studium der schwierigen Pellagrafrage. Die Schwierigkeit liegt hier darin, dass eine experimentelle Pellagra noch unbekannt ist. Während wir am Geflügel die Beriberi und am Meerschweinchen und Affen den Skorbut experimentell studieren können, ist ein Pellagratier noch nicht ausfindig gemacht worden.

Meine bisherigen Untersuchungen mit Maisfütterung haben folgende Resultate ergeben (228):

1. Tauben, mit rohem oder sterilisiertem Mais gefüttert, gedeihen gut, zeigen keinen Gewichtsturz und keine krankhaften Symptome. Nach 2 Monaten wurden die Versuche abgebrochen.

2. Beriberikranke Tauben, mit rohem oder sterilisiertem Mais gefüttert, wurden rasch geheilt.

An Meerschweinchen dagegen hat Axel Holst (l. c. 225) bei exklusiver Maisnahrung regelmässig Skorbut gefunden, gleichwohl ob Mais gut oder verdorben war. Bei Maisnahrung mit Zugabe der Antiskorbutica wie Kohl usw. blieben die Meerschweinchen gesund.

Aus den obigen Versuchen geht klar hervor, dass im Mais das Beriberivitamin enthalten ist, während die antiskorbutische Substanz darin fehlt. Mehr können wir heutzutage nicht sagen. Wir werden an anderer Stelle über Beziehungen zwischen Skorbut und Pellagra sprechen und manches gemeinsame bei den beiden Krankheiten auffinden können. Zum gesagten muss zugefügt werden, dass obige Angaben nur auf das volle, unpolierte Maiskorn, nicht aber auf das Maismehl und daraus gefertigte Nahrung zu beziehen ist. (Vergl. S. 118).

Da klare experimentelle Beweise über die Beziehungen der Maisnahrung zur Pellagra bisher fehlen, müssen wir uns an folgende Tatsachen halten:

1. Pellagraendemien sind nur in Maisdistrikten zu finden. Pellagra entsteht nur in Gegenden, wo Mais zur Hauptnahrung geworden ist. Gegenwärtig ist Maiskonsum am intensivsten in Norditalien und den nordamerikanischen Südstaaten und eben in diesen Ländern leidet die Bevölkerung am stärksten an Pellagra.

2. Pellagra erscheint und verschwindet mit dem Maisbau. So wurde in Ägypten im Jahre 1840 der Maisbau eingeführt und 1847 ist der erste Pellagrafall erkannt worden. In Spanien war Pellagra die letzten 2 Jahrhunderte einheimisch, und ist nach Einführung der Maiskultur erschienen; gegenwärtig wird in Spanien viel Roggen, Weizen, Hafer, aber wenig Mais gebaut und Pellagra ist hier verschwunden.

Unsere Behauptung, dass Pellagra infolge der Maisnahrung entsteht und durch das Fehlen im Mais gewisser lebenswichtiger Substanzen, der Vitamine, verursacht wird, erfordert 2 wichtige Korrekture: erstens, entstehen zweifellos sporadische Pellagrafälle ohne Maiskonsum; so berichtet z. B. Sheppard (229) über Pellagrafälle, die in Singapore bei fast exklusiver Reismahrung entstehen; ferner in 40 Pellagrafällen, über welche Stannus (230) berichtet, bestand die Diät aus Reis, Salz, mit sehr wenig Obst und noch weniger Bohnen von Zeit zu Zeit. Eine weitere Tatsache ist, dass Säuglinge der an Pellagra erkrankten Mütter Erscheinungen der Pellagra entwickeln. (Snyder [231]). Offenbar kann derselbe Vitaminmangel bei einer anderen Nahrung, besonders Mehlnahrung vorkommen. Wir haben ähnliche Verhältnisse bei Beriberi gefunden; weder Reis noch Mais enthält irgendwelche spezifische Stoffe, und der Vitaminmangel kann auch infolge einer anderen Nahrung entstehen. Zweitens müssen wir hervorheben, dass Maisbau und Maiskonsum nicht notwendigerweise Pellagraerkrankungen zur Folge haben muss; Mais ist eine harmlose Nahrung, nämlich in mässigen Mengen und neben anderen vitaminreichen Nahrungstoffen (Obst, Fleisch, Milch usw.) genossen. Wir wollen an die bestimmten Verhältnisse hier erinnern, bei welchen die Barlowsche Krankheit entsteht. Es muss hier z. B. eine lang und wiederholt sterilisierte Milch monatelang, ohne Unterbrechung und ausschliesslich gebraucht werden, um die Krankheit auszulösen. Dieselbe Milch, aber nur kurz aufgekocht, kann die schon entstandene Krankheit oft zur Heilung bringen. Ebenso ganz bestimmte Verhältnisse sind für die Entstehung der Beriberi oder des Skorbutus erforderlich. Ausserdem haben wir beim Studium der Beriberi gefunden, dass nicht nur die Art der Nahrung, sondern auch die Zubereitung der Speisen verantwortlich für die Entstehung der Krankheit sein kann. Bei der Entstehung der Pellagra sind sehr wahrscheinlich ähnliche Verhältnisse im Spiele. So ist z. B. wahrscheinlich, dass das lange Trocknen des Korns, das Polieren, das übermässig lange Kochen der Polenta, das Backen eines sehr trocknen Maisbrottes für die Entstehung der Pellagra mitverantwortlich ist. Wir wissen sehr gut, dass eine stark getrocknete oder hochsterilisierte Nahrung beim Ausschluss frischer Nahrungsmittel zum Skorbut führt. Poppe (231 A) gibt an, dass weisser Mais durch Auslaugen 36% seines Nährwerts verliert, falls die Brühe weggegossen wird. Auch können zweckmässige Zugaben, wie Kartoffel oder Gemüse durch fehlerhafte Zubereitung ihren Wert ver-

lieren, so z. B. durch Weggiessen der Brühe nach dem Kochen, wobei die genannten Nahrungsmitteln ihrer Vitamine teilweise oder gänzlich beraubt werden. Die sporadischen Pellagrafälle, die nicht durch einseitige Maisnahrung entstehen, sind besonders lehrreich und könnten zur genauen Kenntnis der Pellagraätiologie führen. Leider fehlen meistens Angaben über die Diät in diesen Fällen gänzlich oder sind sehr ungenügend. Diese spärlichen Angaben deuten meist auf eine einseitige Mehlnahrung hin.

3. Der Diätwechsel kann als das beste Mittel gegen Pellagra angesehen werden. Ohne Diätwechsel wird die Prognose bei Pellagrafällen ernster [Roberts (227), Sandwith (232)], ein Kenner der Pellagra sagt: „Ich habe immer gefunden, dass rezente Fälle von Pellagra durch Hospitalaufnahme geheilt werden. Sie bekommen dort eine gute gemischte Kost, mit Fleisch und ohne Mais. Es ist freilich richtig, dass diese Patienten wieder pellagrös werden, wenn sie nach Hause gehen und zur Maisdiät zurückkehren“. Die mächtige, oft zauberhafte Wirkung des Diätwechsels bei Beriberi, Skorbut und Pellagra ist genügend bekannt und gehört zu den wichtigsten Charakteren dieser Krankheitsgruppe. Dabei muss aber beachtet werden, dass bei Pellagra, wie auch beim Skorbut, Substanzen in der Nahrung fehlen, die sehr labiler Natur sind und beim Austrocknen oder beim langen Kochen zugrunde gehen. Daher eignen sich zur Verhütung und Heilung der Pellagra nur frische Nahrungsmittel und in möglichst unverändertem Zustande. Frisches Obst, frisches Gemüse, halbrohes Fleisch, rohe Milch, Zitronensaft gehören zu den besten. Eben der Mangel einer frischen Nahrung in den Wintermonaten und die beinahe exklusive Maisnahrung im Winter (in Italien) ist die wahrscheinliche Ursache des akuten Ausbruchs der Pellagra im Frühjahr.

4. Das Vorherrschen der Pellagra auf dem Lande und die scheinbare Immunität der Städte beruht offenbar auf der leicht zugänglichen Abwechslung der Diät in der Stadt. Auch der ärmere Stadtbewohner bekommt leicht billige animale Kost, wenn auch in kleinen Mengen, während auf dem Lande auch die reicheren sich mit einförmiger vegetabiler Diät begnügen müssen; die Abwechslung in der Nahrung ist viel leichter in der Stadt zu erzielen.

5. In Mailand werden oft pellagrakranke Frauen in wohlhabenden Familien als Ammen angestellt. Die italienischen Ärzte haben niemals ein Übertragen der Krankheit auf das Kind beobachtet. Freilich bekamen die Ammen in der Regel eine gute gemischte Kost.

6. Die Avitaminosen zeigen manche gemeinsame Symptome: sie bestehen sämtlich in degenerativen Vorgängen des Nervensystems, zeigen Gewichtssturz, ähnliche gastro-intestinale Symptome, Muskelatrophie, Ödeme, Indikanurie, Hemeralopie. Ein Teil der Beriberifälle wird von einem Hauterythem begleitet (l. c. 222). Bei der Pellagra finden wir manche skorbutische

Veränderungen, wie Stomatitis, Gingivitis mit Blutung, Schwellung und Ulzerationen; Petechien und Ekchymosen in der Haut; in manchen Pellagrafällen wurde Knochenbrüchigkeit, Frakturen der Rippen und der langen Knochen gefunden (Lombroso, Babes und Sion) — bekanntlich ein Charakteristikum des Skorbut. Nicholls (233) beobachtete auf S. Lucia Pellagrafälle, mit Blutungen in den Organen, fettiger Nervendegeneration und Veränderungen am Zahnfleisch und Zunge, die auf enge Beziehungen zwischen Pellagra einerseits und Beriberi und Skorbut andererseits hindeuten.

Dr. Macaulay aus Captown, Südafrika schrieb mir neulich, dass bei Einheimischen in Südafrika endemischer Skorbut an Maisnahrung entsteht. Mais wird dort in Dampföhlen energisch geschliffen (ähnlich wie Reis in der Beriberizone) und, wie ich meine, der Vitamine gänzlich beraubt. Meine Untersuchungen zeigten (vergl. S. 53), dass im Maiskorn nur eine einzige Stelle die Farbenreaktion von Folin und Maeallum gibt, nämlich in der Aleuronschicht, und ist somit sehr wahrscheinlich, dass Vitamine nur an dieser Stelle des Maiskornes zugegen sind. Es werden nächstens in meinem Laboratorium die Maismehle aus Südafrika, Italien und Nordamerika auf die Gegenwart der Vitamine untersucht. Dass in Südafrika an Maisnahrung Skorbut, in Italien Pellagra leichteren Grades und in Nordamerika eine schwere Pellagra entsteht, wird sich möglicherweise mit der Art der Bearbeitung und Zubereitung des Maiskornes, ferner mit den Zulagen zur Maisdiät in Zusammenhang bringen lassen.

7. Ferner als Argument gegen die infektiöse Theorie der Pellagra kann angeführt werden, dass im Zentralnervensystem nirgends entzündliche Läsionen zu finden sind, nirgends eine perivaskuläre Zellinfiltration, sondern ausschliesslich degenerative Vorgänge der Nervenzellen und Nervenfasern.

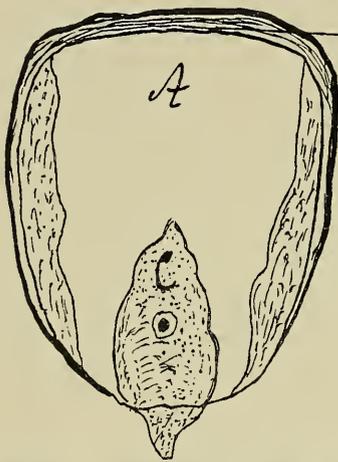
8. Endlich muss bemerkt werden, dass von sämtlichen Theorien der Pellagra nur die Vitaminmangeltheorie zu praktischen Resultaten führt und somit ihr Wert einer Prüfung unterzogen werden kann. Wir meinen hier die diätetische Prophylaxe und Therapie der Pellagra. Seit 25 Jahren ist der Maisbau in Nordamerika im steten Wachsen und hiermit schreitet parallel die Ausbreitung einer schweren Pellagra. Die ganze Geschichte dieser Krankheit zeigt regelmässig ihr Anwachsen und Verschwinden mit der Maiskultur. Hier müssen energische Massnahmen seitens des Staates Platz greifen, ohne abzuwarten, bis sich die Pellagraforscher über das Wesen dieser Krankheit einigen.

Es muss Kartoffelkultur in der Pellagrazone gefördert und für zollfreie Kartoffeleinfuhr gesorgt werden. Billige Kartoffel, nebst billigem Fleisch und Obst vermögen die Pellagrafrage glücklich zu lösen.

Zur Vitaminmangeltheorie der Pellagra.

Wenn wir den Durchschnitt eines Maiskorns untersuchen, so finden wir das stärkereiche Endosperm (A) in einer harten Hülse oder Haut (B) eingeschlossen. Am unteren Ende des Korns befindet sich der Keim (C) und an dieser Stelle ist die Hülse verdünnt. Es gibt feinere Maissorten mit weicher, dünner Haut, aber in Nordamerika z. B. werden fast ausschliesslich niedere Sorten mit dicker Hülse kultiviert, nämlich *Zea Mais indurata* (flint corn) und *Zea Mais indentata* (dent corn).

Nun wollen wir auf eine wichtige Tatsache aufmerksam machen: während nämlich das Maiskorn im ganzen 4,3% Fett enthält, finden wir im Keim 29,6% Fett:



	Fettgehalt %
Das ganze Maiskorn	4,3
Endosperm	1,5
Hülse	1,6
Keim	29,6.

(Die Tabellen von Woods, United States Department of Agriculture. Zit. nach [Roberts l. c.].)

Fig. 36. Durchschnitt eines Maiskorns.
Lupenvergrößerung.
A Endosperm B Hülse C Keim.

Untersuchen wir nun die aus Mais verfertigten Mehle und Speisen, so zeigt sich, dass diese ihr normales Fettgehalt teilweise oder beinahe gänzlich verloren haben. So enthält gebeuteltes Maismehl nur 1,3% Fett (statt 4,3%), körniges Maismehl 1,9% und Hominy (die beliebte nord-amerikanische Volksspeise) nur 0,7% und weniger Fett.

	Fettgehalt %
Maismehl aus vollem Korn	4,3 und mehr
Gewöhnliches Maismehl	1,3
Körniges „	1,9
Frühstücksspeise	1,1—1,8
Hominy	0,7 und weniger
Maisstärke	0,1
Enthülstes Maiskorn	0,9.

Diese Verarmung der Maisprodukte an normalem Fettgehalt entsteht infolge des Schleifens oder Polierens des Maiskorns. Es geschieht dies um die harte Hülse des Maiskorns zu entfernen. Dabei wird aber die unter der Haut gelegene Aleuronschicht mit entfernt, und infolgedessen verarmt das Maisprodukt an Fett und anderen wichtigen Bestandteilen.

Wir haben aber manche Ursachen zu glauben, dass eben vorwiegend in der Aleuronschicht die Vitamine enthalten sind, und geht diese verloren, so wird das Maisprodukt vitaminarm und infolgedessen schädlich.

Dieser Fettgehaltindex der Maisprodukten wird gegenwärtig in meinem Laboratorium experimentell auf seine Zuverlässigkeit geprüft, mit dem Phosphorindex vergleicht, und die ganze Theorie experimentell ausgearbeitet.

Der Maiskeim ist nicht nur fettreich, er ist ebenfalls besonders proteinreich:

	Proteingehalt ‰
Das ganze Maiskorn	12,7
Endosperm	12,2
Hülse	6,6
Keim	21,7.

Beim Polieren des Maiskorns geht auch ein Teil des Proteingehalts verlustig, doch sind die Verluste unbedeutend.

Nun haben wir beim Studium der Vitamine, speziell der Beriberivitamine erfahren, dass diese Substanzen in fett- und proteinreichsten Teilen des Korns enthalten sind, so z. B. im peripheren Stratum des Reiskorns. Im Maiskorn ist die subdermale Aleuronschicht ungewöhnlich reich an Fett und Protein, die Hülse dagegen an beiden Substanzen arm, und schon diese Tatsache lehrt uns, wo wir die Vitamine im Maiskorn zu suchen haben.

Auch manche andere Tatsachen sind schon jetzt für die hier besprochene Theorie zu verwerten. So gibt die Aleuronschicht des Maiskorns eine starke Farbenreaktion von Folin und Maccallum, welche, wie wir gezeigt haben, überall den Vitamingehalt anzeigt (vgl. S. 54). Wir finden ferner in der Literatur eine bemerkenswerte Angabe von Nightingale (zit. bei Castellani und Chalmers (l. c. 1, S. 1239). Dieser Autor studierte eine Pellagraendemie im Viktoriagesängnis in Rhodesia; diese Krankheit ist durch Gebrauch von dampfgemahlene Maisprodukten entstanden und wurde durch Diätänderung geheilt. Als besonders heilsam zeigte sich das handgemahlene Maiskorn „welches seiner Hülse nicht beraubt wurde“. „The effect was almost magical“, sagt der Autor.

Wird unsere Theorie durch weitere Tatsachen gestützt und ergänzt, so erlaubt sie folgende praktische Schlüsse zu stellen: 1. Das Polieren des Maiskorns ist schädlich, 2. Die Maismehle müssen 4% Fett enthalten.

Literatur über Pellagra.

169. Sambon and Chalmers, Pellagra in the British Islands. Br. med. Journ. p. 1093. 1912.
170. Box und Mott, Fatal Pellagra in two English Boys, with the Results of the Pathological Investigation of one Case. Trans. Soc. of Trop. Med. and Hyg. Vol. VI. Nr. 5. 1913.
171. Roberts, Pellagra. London 1912.

172. Lavinder, The prevalence and geographical distribution of pellagra in the United States. U. S. Publ. Health Rep. for the year 1912.
173. F. W. Mott, The Histological Changes in the Nervous System of Dr. Box Case of Pellagra, compared with Changes found in a Case of Pellagra Dying in Abassieh Asylum, Cairo. (Trans. of the Soc. of Trop. Med. a Hyg. Vol. VI. Nr. 5. 156. 1913.)
174. A. J. Chalmers, Ibidem. S. 163. Diskussion.
175. Lombroso, La Pellagra. Torino 1892.
176. Babes und Sion, Zit. nach Roberts.
177. Hodson, Pellagra in Egypt. Lancet 2. 1037. 1910.
178. Ceni, Zieglers Beitr. 39.
179. Otto, Zeitschr. f. klin. Med. 59. H. 2—4.
180. Gosio, Riv. med. 1893; Riv. pellagr. ital. Nr. 3. 1903.
181. Gavina, Riv. pellagr. ital. Bd. 6 u. 8.
182. Bertarelli, Der gegenwärtige Stand der Pellagrafrage in Italien. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. 34. 104. 1904.
183. Antonini, La Pellagra. Milano 1902.
184. Camurri, Einige Betrachtungen über die Pathogenese und die Bekämpfung der Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 53. 438. 1910.
185. v. Neusser, Münch. med. Wochenschr. 1887.
186. de Giaxa, Ann. d'ig. sperim. 2. Nr. 8. 1892.
187. di Pietro, Ibid. Nr. 2. 1902.
188. Ceni, Riv. sperim. di freniatria. Bd. 28 u. 29.
189. Tizzoni, Neue bakteriologische Untersuchungen über die Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 46. 310. 1908.
190. Tizzoni und Panichi, Weitere experimentelle Untersuchungen über die Pellagra. Ibid. 44. 210. 1907.
191. Sambon, Progress Report on the Investigation of Pellagra. Journ. of Trop. Med. and Hyg. 13. 271. 287. 305. 319. 1910.
192. Roberts, S. R. Sambons new theory of pellagra and its application to conditions in Georgia. Journ. of the Amer. med. Ass. 56. 1713. 1911.
193. Hunter, The sand-fly and pellagra. Journ. Amer. med. Ass. 58. 547. 1912.
194. Weis, Zur Frage der Beziehung zwischen Pellagra und Simulium. Österr.-Sanitätswes. 24. 497. 1912.
195. Ravitch, A plea for an earlier diagnosis of pellagra. Journ. Amer. med. Ass. 59. 33. 1912.
196. British Pellagra Commission. Journ. of Trop. Med. and Hyg. 14. 374. 1911.
197. Babes und Vasiliu, Berl. klin. Woch. 44. 1189. 1907.
198. Babes, Vasiliu und Gheorghus. Über kombinierte Behandlung der Pellagra mittelst Atoxyl und arseniger Säure. Ibid. 46. 237. 1909.
199. Cranston, Salvarsan in Pellagra. Journ. Amer. med. Ass. 58. 1509. 1912.
200. Fritz, Ein Fall von Pellagra im Kindesalter. Pest. med.-chirurgische Presse 48. 245. 1912.
201. Babes et Busila, Note préliminaire sur les réactions de spécificité dans la pellagre. C. r. de la Soc. de Biol. 70. 602. 1911.
202. Tizzoni, Über die Existenz eines spezifischen Präzipitins im Blut der Pellagrakranken Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 61. 403. 1911.
203. Allesandrini, Policlin. Seria pratica 1910.
204. Nevius-Hyde, Amer. Journ. of med. Sc. Jan. 1910.
205. Clarke, Hamill, Pollock, Curtis and Dick, Journ. of infect. diseases. 10. 186. 1912.
206. Casa-Bianchi und Vallardi, Maisernährung und Überempfindlichkeit gegen Mais-extrakte. Zeitschr. f. Immunitätsf. 15. 770. 1912.
- 206a. Harris, The Experimental Production of Pellagra in the Monkey. By a Berkeley Filtrate Derived from Human Lesions. A Preliminary note. J. of Am. Med. Ass. June 21. 1913.
207. Raubitschek, Zur Pathogenese der Pellagra. Wien. klin. Wochenschr. 23. Nr. 26. 1910; Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra. Zentr. f. Bakt. 57. 193. 1911; Zur Frage einer spezifisch-diagnostischen Reaktion der Pellagra. Deutsch. med. Wochenschr. 38. 2169. 1912.

208. Aschoff, Handb. der allg. Path. von Krehl und Marchand. Bd. I. S. 159.
209. Hausmann, Wien. klin. Wochenschr. 23. 1287. 1910; Über die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. Bioch. Zeitschr. 2. I. Mittel. 14. 275. 1908.
- 209a. Derselbe und Kolmer, Über die sensibilisierende Wirkung pflanzlicher und tierischer Farbstoffe auf Paramazien. Ibid. 15. 12. 1909.
210. Hans Fischer und Meyer-Betz, Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. I. Mittel. Zeitschr. f. physiol. Chem. 82. 96. 1912.
- 210a. Fessler, Untersuchungen an Buchweizensamenschalen. Zeitschr. f. physiol. Ch. 85, 148, 1913.
211. Horbaczewski, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Ätiologie der Pellagra. Österr. Sanitätswes. Beil. z. Nr. 31. Aug. 1910; II. Mittel. Ibid. Nr. 21. 1912.
212. Lode, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 31. Aug. 1910.
213. Umnus, Die photobiologische Sensibilisierungstheorie in der Pellagrafrage. Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. 13. 461. 1912.
214. Lavinder, Public Health Reports. May 1911.
215. Rondoni, zit. nach Hausmann. Sammelref. Österr. Sanitätswes S. 537. 1911.
216. Babés, International. Kong. d. Path. Turin 1911.
217. Hausmann, Österr. Sanitätswes. S. 537. 1911.
218. Wellman and Sparks, On „Winter Cases“ of Pellagra. Journ. of Trop. Med. and Hyg. 15. 131. 1912.
219. Nutter, A case of pellagra. Journ. Amer. Med. Ass. 58. 132. 1912.
220. Dafert und Kornauth, Über die Verwendung von verdorbenem Mais in der Landwirtschaft und in ihren Gewerben. Mittel. d. landwirtschaftl.-chem. Versuchsstat. Ref. Chem. Zentralbl. Bd. I. 1909. 1929.
221. Hirschfelder, Gibt es besondere fluoreszierende Substanzen im Serum bei Pellagra. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. 66. 537. 1912.
222. Schüffner und Kuenen, Die gesundheitlichen Verhältnisse des Arbeiterstandes des Senembah-Maatschappy. Arch. d. Schiffs- und Tropenhyg. 16. 277. 1912.
- 222a. Poppe, Bemerkungen über die Ernährung in Katanga. Bull. Soc. Chim. Belg. 27. 23. 1913.
223. Bezzola, Beitrag zur Kenntnis der Ernährung mit Mais. I. Einwirkung der Maisfütterung auf Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg. 56. 75. 1907.
224. Lucksch, Untersuchungen zur Pellagrafrage. Ibid. 58. 474. 1908.
225. Axel Holst, Über das Vorkommen skorbutischer Symptome bei Pellagra und ihre Erklärung. Medicinsk Revu's festskrift. Juli 1911.
226. Volpino, Ricerche sulla pellagra. Pathologica 5. 174. 1913.
227. Th. B. Osborne a L. B. Mendel, Feeding Experiments relating to the nutritive Value of the Proteins of Maize. (Scientific Proceedings of Society of Biological Chemistry.) Journal of biological Chemistry V. 14. Nr. 2. XXXI. 1913.)
228. Casimir Funk, Discussion of Pellagra. Trans. of the J. Trop. Med. and Hyg. 6. 166. 1913.
229. Sheppard The Etiology of Pellagra. Brit. M. J. 1773. 1912.
230. Stannus, Pellagra in Nyasaland. Trans. of the Soc. of Trop. a Hyg. 5. 112. 1912.
231. Snyder, Pellagra in Children. Amer. j. of Dis. in Childr. 4. 172. 1912.
- 231a. Poppe, Wanderung der Bestandteile des Maiskorns in Wasser und in wässrigen Lösungen. Bull. Soc. Chim. Belg. 27. 1913.
232. Sandwith, Is Pellagra a Disease due to Deficiency of Nutrition? Trans. of the Soc. of Trop. Med. a Hyg. Vol. VI. 193. 1913.
233. Nicholls, Tropical Pellagra. J. Trop. Med. and Hyg. 15, 241. 1912.

Anhang. „Sprue“.

V. *Aphtae tropicae*, Ceylon sore mouth, *Psilosis linguae et intestini*, *Diarrhoea alba*, tropical diarrhoea, *Diarrhoée de Cochinchine*, (Van der Sheer (234), Castellani und Chalmers 234a). Diese nicht infektiöse Krankheit, seit 1766 studiert, ist endemisch in Asien, besonders in der Malayischen Halbinsel, Siam, Annam, Sumatra und Java, aber auch in Indien, Ceylon; China, Japan, ferner in Australien, und selten in Europa. Die Symptome der Krankheit bestehen in schmerzhafter Stomatitis mit Vesikeln und Erosionen und hartnäckiger Diarrhoe mit grauweißen schäumigen Entleerungen. Die Krankheit ist durch Diättherapie heilbar.

Symptomatologie.

Der Zungenrand und -Spitze ist gerötet, erodiert, mit kleinen Vesikeln und mitunter mit kleinen Geschwüren bedeckt. Ähnliche Erosionen, Vesikeln und Geschwüre werden am Zahnfleisch, Lippen, am weichen Gaumen, Uvula und Wangen gefunden. Die Kranken klagen über bedeutende Schmerzen beim Kauen und Schlucken.

Der Bauch ist aufgetrieben, besonders am Epigastrium, der Kranke klagt über Druck, Völle und Brennen in der Magengegend, besonders nach dem Essen, ferner kommt Sodbrennen, Aufstossen und Erbrechen (ohne Übelkeit) zum Vorschein. Bei Magenuntersuchung wurde nicht selten Hypochlorhydrie und Achlorhydrie gefunden.

In den Morgenstunden kommt es, ohne Leibschmerzen und ohne Tenesmus, zu einigen kopiösen, weichen, schäumigen Entleerungen von grauer Farbe. Der Fettgehalt der Fäzes ist bedeutend erhöht.

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist durchgehend verringert (bis 3—1 Millionen per Kubikmillimeter), Hämoglobinindex 70—60%. In manchen Fällen gesellt sich Tetanie zum klinischen Bilde der Sprue.

In ernsten Fällen kommt es zu bedeutender Muskelschwäche, Gewichtssturz, Depression und zerebralen Reizerscheinungen. Die Haut wird grau und schuppig, die Zunge erscheint glatt, rissig, atrophisch; an den Knöcheln zeigt sich Ödem, die Leber wird atrophisch, die Diarrhoe immer schwerer, der Puls langsam und schwach.

Anatomo-Pathologie.

Im Darm finden wir eine primäre Kongestion in den Gefäßen der Submukosa, später Hämoglobinoxudation und Rundzelleninfiltration, und als Folgeerscheinung Atrophie der Darmschleimhaut. Dieser konstante Befund der primären Läsionen in der Submukosa spricht gegen einen lokalparasitären Ursprung der Krankheit. Ösophagus und der Magen wird in ähnlicher Weise, doch weniger intensiv affiziert. In schweren chronischen Fällen wird Atrophie der Darmwand, der Leber, des Pankreas gefunden.

Therapie.

Die einzig erfolgreiche Therapie besteht in Diätänderung. Mittel, wie Opium, Wismut und dergleichen sind eher schädlich. Zu den besten Mitteln gehört nach reicher Erfahrung Milch, Obst und Fleisch. Es ist dieselbe Diät, die bei Avitaminosen so glänzende Resultate liefert, nur muss diese bei Sprue mit besonderer Vorsicht und mit kleinen frequenten Gaben eingeleitet werden. Besonders empfehlenswert ist rohe oder kurzgekochte Milch, roher Fleischsaft, Fleischbrühe und Fleischgelee, von Früchten besonders Erdbeeren (bis zu 2—3 Pfund täglich), aber auch Äpfel, Apfelsinensaft, Weintrauben. Cantlie (235) rät mit Fleischdiät vorsichtig anzufangen (Fleischsaft, Fleischgelee) und jeden 3.—4. Tag einen Milchtage einzuschalten. Ausschliessliche Milchdiät genügt nicht, um eine Heilung herbeizuschaffen, muss deshalb in entsprechenden Fällen mit Frucht- oder Gemüsediet kombiniert werden. Später wird leichte gemischte Kost vorsichtig und allmählich eingeleitet.

Pathogenese.

Bekanntlich entstehen Diarrhoe, sowie auch Mundaffektionen leicht infolge des Vitaminhungers, so bei Beriberi, beim Skorbut, Pellagra, experimenteller Polyneuritis, bei sogenannten Mehl-nährschäden. Diese spezifische Diarrhoe entsteht erfahrungsgemäss bei einseitiger Mehl-nahrung (weisser Reis, Weizenmehl, Mais), auch trotz Zugabe anderer Nahrungsmittel, falls die letzten in ungenügender Menge vorhanden sind.

In den Anfangsstadien der Sprue zeigt sich oft ein Widerwillen gegen Fleisch, und dieser Widerwillen, zusammen mit der bekannten Furcht vor Obst bei Diarrhoe, führt in fataler Weise zur weiteren Entwicklung der Krankheit. Wir haben gesehen, dass die anatomischen Darmläsionen gegen eine lokalinfektiöse Ursache der Sprue plädieren. Für die Entstehung der Sprue infolge des Vitaminmangels spricht besonders die Therapie der Sprue, nämlich der Erfolg des Diätwechsels; und hier wiederholen sich genau dieselben Verhältnisse, die wir aus dem Studium der Avitaminosen, z. B. des Skorbut, so gut kennen: rohe Milch wirkt besser als gekochte, rohes Obst besser, als Fruchtkonserven, Milch allein genügt nicht, um volle Heilung herbeizuführen. Hier werden Vitamine in konzentrierter Form hoffentlich schneller wirken als Diät allein, wie wir es aus dem Studium der experimentellen Avitaminose kennen gelernt haben.

Literatur.

234. Van der Scheer, *Aphtae tropicae*. Handb. der Tropenkrankh. von Mense. B. II. S. 1.
234a. Castellani and Chalmers, *Manual of tropical Med.* S. 1325. 1913.
235. Cantlie, *The Diet in Sprue*. *Journ. of Trop. Med.* 9. 277. 1906.
235a. Derselbe, *A Discussion on Sprue and Hill Diarrhoea*. *Brit. Med. J.* 11. p. 1281. 1905.
-

IV.

Rachitis.

Rachitis bei Tieren. Osteomalazie. Spasmophilie.

Diese überaus wichtige Volkskrankheit entsteht im ersten und zweiten Lebensjahre infolge mangelhafter Nahrung. Unzweckmässige Nahrung allein, auch unter den besten hygienischen Verhältnissen, genügt schon, um die Krankheit auszulösen, doch soll die Rolle anderer Faktoren, wie Luft- und Lichtinsuffizienz, nicht in Abrede gestellt werden. Im grossen und ganzen wächst die Zahl der Rachitidfälle mit der Abnahme der Brustnahrung und Zunahme der künstlichen Ernährung der Säuglinge. Je stärker eine Kinder-nahrung von der Norm (Brustmilch) abweicht, je weniger sie dem Alter des Kindes entspricht, desto schwerer gestalten sich die Symptome der Rachitis.

Rachitis kommt überall vor, besonders in der mässigen Zone, ist seltener im Norden (Island, Grönland, Norwegen), selten in den Tropen (Ostindien, China, Japan), auch nicht oft in Süditalien und Spanien. Überhaupt kommt Rachitis seltener vor in den Ländern, wo die Brustnahrung zur Regel gehört, häuft sich dagegen in den grossen industriellen Zentren infolge der künstlichen Ernährung der Säuglinge. Irgend ein Rasseneinfluss lässt sich kaum nachweisen: so z. B. leiden Neger und Süditaliener oft an Rachitis in New-York, während sie in ihrer Heimat verschont bleiben (E. Cautley [236]). Kondensierte Milch nebst Mehlpräparaten, sowie eine einseitige Mehlnahrung führt fast regelmässig zur Entwicklung der Rachitis, dagegen entsteht die Krankheit viel seltener bei brusternährten Kindern. Es kann auch die Brustmilch mitunter als insuffiziente Nahrung wirken, besonders bei unzweckmässiger Ernährung der Mutter; wir haben ja analoge Fälle bei anderen Avitaminosen, besonders bei Beriberi gesehen.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass Rachitis nur dann entsteht, wenn in der Nahrung gewisse, für den normalen Stoffwechsel unentbehrliche Substanzen fehlen, oder in ungenügender Menge vorhanden sind. Diese Substanzen befinden sich in guter Brustmilch, auch im Lebertran, fehlen dagegen in sterilisierten Milchpräparaten und in den Mehlen.

Es handelt sich hier weder um Kalk-, noch um Fett- oder Proteinmangel, wie vielfach behauptet wird, sondern höchst wahrscheinlich um Substanzen vom Typus der Vitamine. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind bereits von mir aufgenommen worden. Es ist wahrscheinlich, dass diese Vitamine als Material für endokrine Organe, und speziell für die Thymus und die Epithelkörperchen dienen, und dass die Vitamininsuffizienz zur Hypofunktion dieser Organe und auf diesem Wege zur Entstehung der Rachitis und Spasmophilie führt. Wir kommen noch auf diese Frage weiter unten zurück.

Experimentelle und spontane Rachitis bei Tieren, Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Osteomalazie, Spasmophilie.

Eine sichere experimentelle Rachitis konnte bisher nicht erzeugt werden, und alle z. B. durch kalkarme Nahrung erzeugte Knochenläsionen können im allgemeinen als pseudorachitische Osteoporose, aber nicht als Rachitis aufgefasst werden. Auch spontane Rachitis der Tiere ist noch zu wenig bekannt und stimmt nicht immer genau mit der menschlichen Rachitis überein. So kommt es z. B. bei Herbivoren zum epidemischen Auftreten der Rachitis und Osteomalazie, angeblich infolge eines kalkarmen Futters bei lang anhaltender Dürre. Aber auch diese, wie so manche andere Rachitis der Tiere, wird durch Kalktherapie sehr günstig beeinflusst, was bei der menschlichen Rachitis bekannterweise nicht beobachtet wird. (Schmorl [237].)

Es ist wohl jetzt von der Mehrzahl der Kliniker angenommen, dass die Rachitis eine Stoffwechselkrankheit ist, die besonders in Grossstädten vorkommt und nach v. Hansemann (238) eine Folge der Domestikation ist. Allerdings wird mehr und mehr von Fällen berichtet, die im hohen Norden und in den Tropen zur Beobachtung kamen. Es mangelt aber nicht an Stimmen, die sich der Meinung v. Hansemanns anschliessen und als Ursache der Krankheit schlechte sanitäre Bedingungen und die verdorbene Luft der Grossstädte ansehen. So führt z. B. Peiper (239) das Nichtvorkommen der Rachitis in Deutsch-Ost-Afrika auf diese Momente zurück, er lässt aber vollständig ausser acht, dass die Eingeborenen in Afrika die künstliche Ernährung der Kinder wohl gar nicht kennen. Die statistischen Angaben über die Verbreitung der Krankheit (z. B. die Angabe, dass 90 % der Grossstadtkinder an Rachitis erkranken soll) differieren stark untereinander und leiden sehr an dem Übel, dass die Kliniker den Begriff der Rachitis noch nicht begrenzt haben.

Das wesentliche Merkmal der Rachitis ist das Verharren des Knorpel- und Knochengewebes im unverkalkten Zustand. Das rachitische Knochengewebe wird hauptsächlich durch seinen abnorm geringen Gehalt an Erdalkali gekennzeichnet. Bei Rachitis ist die Ablagerung der Kalksalze in denjenigen Skeletteilen gehindert, die während des normalen Wachstums solche aufnehmen, und zwar im gesamten Skelett (Schmorl [l. c. 237]). Eine intensiv gesteigerte Resorption des bereits verkalkten Knochens gehört nicht zum Bilde der Rachitis, charakterisiert dagegen die experimentelle Pseudorachitis.

Wir halten trotzdem die experimentelle Erforschung der Rachitis bei jungen Tieren für den besten Weg zur Kenntnis der menschlichen Rachitis. Nicht eine kalkarme, sondern eine vitaminarme Nahrung müsste voraussichtlich dazu gewählt werden, in erster Linie die arteigene, aber sterilisierte Milch mit Kontrolltieren an arteigener roher Milch. Wir vermuten, dass sich die Rachitis bei Tieren in manchen Zügen von der menschlichen unterscheidet,

aber die Heilbarkeit mittelst roher arteigener Milch und Lebertran wird in zweifelhaften Fällen auf wahre Rachitis hinweisen.

Bland-Sutton fand starke Rachitis bei jungen Löwen, die zu früh entwöhnt und mit rohem Fleisch gefüttert waren. Sie wurden mittelst Milch und Lebertran geheilt. Dasselbe hat Guérin bei jungen Hunden beobachtet (zit. bei Cautley l. c. 236): junge, mit Fleisch gefütterte Hunde wurden rachitisch, während andere von demselben Wurf, die gesäugt waren, nicht erkrankten. Diese und ähnliche Fälle scheinen doch zur wahren Rachitis zu gehören.

Bei der Untersuchung der rachitischen Knochen findet man ein Überwiegen des Knorpels über das Knochengewebe, so findet Dibbelt (240) in normalem Knochen 29,43 % Knorpel, im rachitischen dagegen 71,29 %. Ausserdem findet man eine übermässige Bildung des osteoiden Gewebes wie Schmorl (l. c. 237) und Veränderungen im Knochenmark, wie sie Marfan, Bardouin und Feuillé (241) und Hutinel und Tixier (242), beschrieben haben. Kassowitz (243) findet an Stellen, die in starkem Wachstum begriffen sind, wie an der Epiphysengrenze, verstärkte Blutfülle, die eine Proliferation der Knorpelzellen verursacht und die Verkalkung derselben stören soll. Diese Ansicht fand viele Anhänger, aber auch viele Gegner. Heubner (244) und Schmorl und auch Pommer (245) finden in diesen Knochen keine Entzündung, sondern nur eine scheinbar abnorme Proliferation des Knorpelgewebes. Auch chemische Unterschiede wurden in rachitischen Knochen gefunden.

Dibbelt (l. c. 240) gibt folgende Zahlen an:

Normaler Knochen	Rachitischer Knochen
Knorpel 29,43	71,29
Fett 1,89	7,50
Ca ₃ (PO ₄) ₂ 57,38	15,11
Normaler Knochen	Rachitischer Knochen
Phosphors. Magnesia 1,72	0,78
CaCO ₃ 8,95	3,15
Salze 0,83	2,20

Gassmann (246) findet folgende Zahlen:

Normal	Rachitis
CaO 24 %	21 %
P ₂ O ₅ 33	30
CO ₂ 3	2,75
MgO 0,10	0,53—0,74

In den rachitischen Knochen wurde ausserdem etwas mehr als 5% organische Substanz gefunden. Bei Rachitis ist die Ausscheidung der Kalksalze mit dem Kot erhöht, dagegen mit dem Harn vermindert, mitunter ganz ab-

wesend. Der Heilung geht eine Hyperretention von Kalksalzen voraus mit gleichzeitigem Ansteigen der Kalkmenge im Harn (Dibbelt [247]).

Ausser in den Knochen wurden von Hagenbach und Burckhardt (248) und von Bing (249) in schweren Fällen Muskeldystrophien aufgefunden¹⁾; auch ist von jeher die besondere Schlaffheit der gesamten Muskulatur bei rachitischen Kindern aufgefallen.

Osteomalazie beruht sehr wahrscheinlich auf einer ähnlichen Stoffwechselanomalie. Die wesentlichen Knochenläsionen bei Osteomalazie sind mit den rachitischen absolut identisch; hier wie dort bleibt das neugebildete Knochengewebe kalklos, und anatomisch bilden Rachitis und Osteomalazie — mit der Rachitis tarda als Bindeglied — unzweifelhaft ein Ganzes. Einen Beweis für diese Anschauung finden wir in der Angabe von Ogata (251). Er berichtet, dass die beiden Krankheiten in der Provinz Toyama in Japan endemisch verlaufen und zwar bei Kindern Rachitis, bei Erwachsenen Osteomalazie. Osteomalazie entsteht vorwiegend bei jungen graviden Frauen und nimmt hier oft einen ernsten Verlauf. Ähnliches wurde ebenfalls bei Tieren, besonders beim Rind, aber auch bei Ziegen und Schweinen beobachtet. Es erkrankten nämlich vorwiegend junge trächtige Tiere, und zwar ausschliesslich infolge ungenügender Nahrung, so z. B. nach langer Dürre, bei Fütterung mit saurem Gras. Unter solchen Verhältnissen kommt es nicht selten zu Osteomalazieendemien. Ein endemisches Auftreten wird auch bei der menschlichen Osteomalazie beobachtet. So berichten, wie oben erwähnt, die japanischen Ärzte, Ogata u. a. über Osteomalazie- und Rachitisendemien in Toyama, welche unter sehr ungünstigen Verhältnissen, bei ungenügender Nahrung entstehen.

Ferner berichtet Januszewska (251 A) über 3500 Fälle, die sie in Bosnien beobachtet hatte. Die Fälle kamen meist zwischen Dezember und April zum Vorschein, bei sehr ungenügender Nahrung und waren in 338 Fällen von Tetanie begleitet. Lebertran wirkte bei dieser endemischen Osteomalazie sehr günstig.

Das endemische Vorkommen der Osteomalazie neben Rachitis unter ungünstigen Nahrungsverhältnissen, ähnliches Auftreten einer endemischen Osteomalazie der Tiere beim schlechten Futter nach langer Dürre, das gleichzeitige Auftreten der Tetanie, die vorteilhafte Wirkung des Lebertrans werfen ein neues Licht auf die Pathogenese dieser Krankheit. Wir können mit grosser Wahrscheinlichkeit vermuten, dass die Ursache der Osteomalazie, ebenso wie der Rachitis in einseitiger und unzureichender Nahrung liegt, wodurch Vitamine in ungenügender Menge dem Organismus zugeführt werden.

¹⁾ Aschenheim und Kaumheimer (250) fanden in schweren Rachitisfällen den Gehalt der Muskeln an Kalk ebenfalls vermindert.

Dass infolge der Gravidität (besonders bei Vielgebärenden) und Laktation der Bedarf an Vitaminen bedeutend steigt, ist klar genug. Die Mutter muss ihren Vorrat an Vitaminen dem Kinde abgeben, und dadurch wird die Krankheit, vielfach bis zu dieser Zeit latent, plötzlich in schwerer Form ausgelöst, wie es ähnlich bei der Beriberi und anderen Avitaminosen vorzukommen pflegt.

Ein ähnlicher Entstehungsmodus scheint auch für die Graviditäts- und Laktationstetanie zu gelten; hier wird eine latente Tetanie durch den wachsenden Anspruch an eine darniederliegende endokrine Funktion ausgelöst, was auch experimentell bestätigt wurde.

Es scheint bei der Osteomalazie, wie bei Rachitis, der Entstehungsmodus ebenfalls über endokrine Organe zu führen und in erster Linie über die Epithelkörperchen und die Thymus. Die in letzter Zeit publizierten Erfolge der Hypophysentherapie sind ebenfalls hier zu erwähnen. Ich vermute auch, dass der bekannte Antagonismus zwischen den Keimdrüsen und der Thymus bei der Entstehung der Osteomalazie mitspielen könnte.

Trotz dieser komplizierten Vorgänge soll die Therapie der Osteomalazie in erster Linie den Vitaminhunger zu decken suchen. Hier ist eine leichte, abwechslungsreiche gemischte Kost indiziert, und zwar im Anfang rohe Milch, rohes Obst, Gemüsesuppen, Fruchtsaft, frischer Fleischsaft, Lebertran und Vitaminextrakte. Erst wenn dieser Weg nicht rasch genug zum Ziele führt, mag die Opothérapie (Thymus, Hypophyse) einsetzen.

Was nun die Kastration bei der Osteomalaziebehandlung betrifft, so möge diese für Fälle reserviert werden, die jeder Therapie trotzen und das Leben direkt bedrohen. Die Erfolge der Kastration sind keineswegs sicher, es gibt hier auch negative Resultate, und die Beobachtungszeit war in den meisten Fällen zu kurz (vgl. Winkel [252]). Dies muss um so mehr hervorgehoben werden, als zahlreiche Heilungen nach Darreichung von Lebertran, nach erfolgter Geburt, bei der Menopause etc. in der Literatur vorliegen. Da die Kastration bekannterweise eine Hypertrophie der Thymus und der Hypophyse zur Folge hat, wäre es vielleicht möglich durch Thymus- und Hypophysedarreichung eine der Kastration ähnliche Wirkung hervorzurufen.

Im Zusammenhang mit der Rachitisfrage muss auch die Spasmodophilie (Eklampsie, Laryngospasmus, Tetanie der Kinder) berücksichtigt werden; eine gemeinschaftliche pathogenetische Grundlage beider Krankheiten ist sehr wahrscheinlich. Die Therapie der Rachitis und der Spasmodophilie ist genau dieselbe: hier wie dort hat sich gute Frauenmilch und in zweiter Linie Phosphorlebertran am besten bewährt (vergl. Tiemich [253]). Dagegen hat sich eine Hungerkur, sowie eine milchfreie Diät d. i. Mehle, mitunter als nicht harmlos erwiesen (Zybell [254]), was mit unseren Vermutungen im Einklang steht. Magendarmstörungen, Obstipation, Überernährung mit Kuhmilch bilden oft das auslösende Moment, sind jedoch nicht

als Ursache der Krankheit anzusehen und fehlen in der Mehrzahl der Fälle. Das seltene Vorkommen der Tetanie bei brusternährten Kindern ist eine Tatsache; dagegen wird ihr Entstehen durch einseitige Mehl-nahrung begünstigt, was von der Breslauer Schule hauptsächlich betont wird. In diesem Sinne äussert sich Guthrie (255). Finkelstein hat in glänzender Weise die Abhängigkeit der Spasmophilie von der Diät bewiesen: er fand nämlich eine kathodische Übererregbarkeit nur bei 2⁰/₀ der Brustkinder, dagegen bei 55.7⁰/₀ der künstlich ernährten Säuglinge (zit. bei F. Lust [256]). Klinisch finden wir sehr oft Rachitis neben Spasmophilie; in negativen Fällen könnte es sich um latente Rachitis, ohne klinische Symptome, doch mit rachitischer Kalkbilanz handeln¹). Dass der Entstehungsmodus der Spasmophilie seinen Weg über die Epithelkörperchen und die Thymus führt und in einer Hypofunktion dieser Organe wurzelt, ist sehr wahrscheinlich. Eine ausführliche Behandlung dieses Themas findet der Leser bei Biedl (257).

Wir wollen nun zu der Besprechung der Theorien kommen, die für die Entwicklung der Rachitisfrage eine nicht untergeordnete Rolle spielen. Gleichzeitig wollen wir die dazu gehörenden experimentellen Arbeiten diskutieren.

Domestikationstheorie.

Hansemann (l. c. 238), Kassowitz (258) suchen die Ursache der Rachitis in den ungünstigen sanitären Verhältnissen, dunkeln und engen Wohnungen der ärmeren Bevölkerung der Grossstädte. Mangel an frischer Luft, etc. Kassowitz findet Rachitis viel seltener bei der Landbevölkerung, ferner häufiger am Ende des Winters, als am Ende des Sommers. Im Einklang mit dieser Anschauung fanden Haushalter und Sabatier (259), dass Hühner, die im Dunkeln und in wenig erneuerter Luft gehalten wurden, Knochenveränderungen zeigten, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den rachitischen haben sollen. Da aber Holz (260) dieselben Knochenläsionen bei Feldhasen gefunden haben soll, so ist es ratsam, die ganze Frage in suspenso zu lassen.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass bei der Landbevölkerung die Kinder nur selten künstlich ernährt werden, ferner dass die Verhältnisse der ärmeren Grossstadtteile auch auf die Nahrung der Mütter und folglich auf den Wert der Brustmilch, sowie auf die Qualität der künstlichen Kinder-nahrung ungünstig wirken.

¹ Im Zusammenhang mit der Tetaniefrage sind noch die angeblichen Tetanieendemien zu erwähnen. Es sind diese Endemien bei Arbeitern in Wien, Breslau, Heidelberg und anderen Orten beschrieben worden; sie sind bei einseitiger Mehl-nahrung entstanden und waren mittelst Diätänderung heilbar. Nach A. Fuchs handelt es sich hier um chronischen Ergotismus, doch fehlen Beweise für diese Behauptung.

Theorien, die den Mangel an Kalk, oder eine gestörte Assimilation desselben als die Krankheitsursache ansehen.

Eine ganze Reihe von Forschern kam auf den Gedanken, dass die Milch und speziell Muttermilch eine Kalkmenge enthält, die unter besonderen Bedingungen, wie bei intensivem Wachstum, nicht ausreicht. Als Vertreter dieser Ansicht muss man vor allem Aron (261) nennen, der mit einer ganzen Reihe von Stoffwechselfersuchen mit Kalk den Nachweis zu führen suchte, dass die Frauenmilch eine Kalkmenge enthält, die gerade an der Grenze des Bedarfs des Säuglings liegt. Die von Aron angewandte Methode scheint jedoch nicht ganz einwandfrei zu sein. Er nimmt als Basis für seine Berechnungen die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen, und rechnet aus dem Gewichtszusatz die nötige Kalkmenge aus. Orgler (262) erhebt in seiner ausführlichen Besprechung des Kalkstoffwechsels bei Rachitis berechtigterweise Bedenken gegen die von Aron benutzte Methode, indem er bemerkt, dass das Wachstum nicht unbedingt mit dem Gewichtszuwachs einhergeht. Ein zweiter Weg besteht darin, dass der Kalkbedarf bei rachitisfreien Kindern festgestellt, und daraus der normale Kalkbedarf berechnet wird. Auch dieser Weg ist nicht einwandfrei, da Kinder, die klinisch noch keine Rachitis zeigen, schon eine Stoffwechselstörung haben können, die später zu der Entwicklung dieser Krankheit führen kann. Andererseits können Säuglinge, die klinisch das Rachitisbild aufweisen, sich in voller Rekonvaleszenz befinden und normalen Stoffwechsel zeigen. Cronheim und Erich Müller (263) hatten offenbar mit solchen Fällen zu tun, die in bezug auf den Kalkstoffwechsel sich normal verhielten. Sie untersuchten auch die Ausnutzung der rohen, gekochten und sterilisierten Milch und konnten eher eine bessere Ausnutzung der gekochten Milch finden. Ich glaube, dass die von diesen Autoren gewählten Versuchsperioden (4 Tagen) diesen Schluss als nicht berechtigt erscheinen lassen.

Während die Annahme einer zu geringen Kalkmenge in der Nahrung nicht bestätigt wurde, scheint eine geringere Ausnutzung des Kalkes bei Rachitikern eine Tatsache zu sein, die durch zahlreiche Untersuchungen von Schabad (264) eine feste Stütze bekam. Er untersuchte in dieser Beziehung viele Kinder und die daraus gezogenen Schlüsse scheinen wohlbegründet zu sein. Die Anhänger dieser Theorie, zu denen auch Dibbelt (l. c. 240, 265) zu rechnen ist, untersuchten den Einfluss der Diät auf die Ausnutzung des Kalkes und kamen zu sehr interessanten Ergebnissen. Während über den Einfluss des Nahrungseiweisses, welcher von L. F. Meyer (266) und Tada (267) untersucht wurde, nur soviel bekannt ist, dass die Stickstoffausscheidung nicht parallel mit der Kalkausscheidung geht, ist über den Einfluss der Kohlehydrate und Fette viel mehr bekannt. Die Versuche von L. F. Meyer (l. c. 266), Rothberg (268) und Orgler (269) haben gezeigt,

dass durch Zusatz von Fett, etwa in Form von Vollmilch, die Kalkausnutzung viel schlechter wird, und zwar infolge von Kalkverlusten im Kot in Form von Fettseifen. Doch ist dieser Einfluss des Fettes nicht etwa konstant, es finden sich Kinder, die diesen Einfluss vermissen lassen. Man ersieht aus den Experimenten von Dibbelt (270), Massanek (271), Tade (l. c.) und Rothberg (l. c.), dass der Einfluss der Kohlehydrate nicht immer in demselben Sinne verläuft. Doch scheint der Einfluss eher günstig zu sein. Orgler glaubt nicht, dass die den Kalkstoffwechsel schädigende Wirkung des Milchfettes allein durch die Verluste an Fettseifen zu erklären ist und meint, dass der Grund dafür im Kinde selbst zu suchen sei.

Sehr interessant ist die günstige Wirkung des Phosphorlebertrans (Kassowitz) auf den Kalkstoffwechsel bei Rachitikern, die u. a. von Schabad (272) und Birk (273) bestätigt wurde. Wie Schabad fand, besitzt Phosphor allein, in gleicher Menge zugesetzt, nicht die günstige Wirkung. Lebertran allein wirkt nahezu ebenso günstig, wie Phosphorlebertran. Dagegen hat Lebertran nach Untersuchungen von Birk keine Wirkung auf gesunde Kinder. Weiter wurde mit Recht betont, wie das schon von Pommer vor langer Zeit geschah, dass der Grund der Kalkstoffwechselstörung in einer allgemeinen Ursache zu suchen sei. Als solche hat Pommer eine Störung im Zentralnervensystem angenommen. Mit aller Vorsicht scheint sich auch neuerdings Schabad (274) dieser Ansicht anzuschließen. Nach Mohr (275) leidet bei der Rachitis auch das Muskel- und Nervensystem.

Die Suche nach einer allgemeinen Ursache der Rachitis führte viele Forscher dazu, einen Zusammenhang mit den Drüsen ohne Ausführungsgang zu suchen. Es entstand auf diese Weise eine ganze Anzahl von Arbeiten, die jetzt besprochen werden sollen.

Rachitis und Drüsen ohne Ausführungsgang.

Stoelzner (276) bezeichnet die Nebenniere als das Organ, dessen Erkrankung Rachitis zur Folge haben soll. Er stützt sich dabei auf die abnorme Kleinheit derselben, geringen Gehalt an Adrenalin, die geringe Ausbildung des chromaffinen Gewebes bei rachitischen Kindern und die guten Erfolge der Nebennieren- und Adrenalintherapie. Im Gegensatz zu Stoelzner konnten Schmorl (l. c.) und Cattaneo (277) bei der Rachitis keine Veränderungen in den Nebennieren nachweisen. Die Angabe von Stoelzner, dass durch Exstirpation einer Nebenniere bei Hunden rachitische Knochenveränderungen erzeugt wurden, konnte von Jovane und Pace (278) nicht bestätigt werden.

Der Einfluss der Thymus auf die Entstehung der Rachitis ist in mehreren Arbeiten untersucht worden. Diese Ansicht, die von v. Mettenheimer (279) zuerst ausgesprochen wurde, ist von Mendel (280) neuerdings

wieder aufgenommen worden. Er stützt sich dabei auf die Untersuchungen von Friedleben (281), der einen Zusammenhang zwischen der Drüse und dem Knochenwachstum annahm und in Rachitidfällen ein Zurückbleiben in der Entwicklung der Thymus feststellte. Im Gegensatz dazu fand Du Castel (282) bei Rachitis die Thymus hypertrophiert. Die Arbeiten von Basch (283), Neumann (284), Klose und Vogt (285) zeigen, dass nach Thymusexstirpation bei Tieren ein typisches Bild mit Störung des Knochenwachstums und Läsionen des Nervensystems entsteht. Die Arbeiten von Basch sind besonders wichtig und wurden vielfach bestätigt. Die ekthymierten Hunde zeigen: gestörte Ossifikation an der Epiphysengrenze der langen Knochen, grössere Biegsamkeit der Knochen, erhöhte Kalkausfuhr, Wachstumshemmung, Übererregbarkeit des peripheren Nervensystems. Diese Symptome erscheinen nach 3—4 Wochen, während ähnliche Erscheinungen nach Entfernung der Epithelkörperchen sofort nach der Operation stürmisch einsetzen. Der Autor weist auf den physiologischen Konnex zwischen der Schilddrüse, Epithelkörperchen und der Thymus (branchiogene Gruppe) hin.

Für die Schilddrüse haben Heubner (286), Knöpfelmacher (287) und Lanz (288) schon vor einer ganzen Reihe von Jahren gezeigt, dass dieselbe mit der Rachitis in keiner Beziehung steht. Hönnike allerdings (289) nimmt eine Beziehung an. Nach Exstirpation der Epithelkörper fand Erdheim (290) bei Ratten-Tetanie fehlende Verkalkung des Dentins, sowie unvollständige Knochenverkalkung, angeblich analog dem Knochenbefund bei Rachitis. MacCallum und Voegtlin (291) glauben, dass die Epithelkörperchen eine Kontrolle über den Kalkstoffwechsel ausüben.

In jüngster Zeit sind einige Arbeiten erschienen, die sich mit der Anwendung von Hypophysenpräparaten beschäftigen. Auf die Versuche von Bab (292) und Neu (293) gestützt, die imstande waren, durch Hypophyse bezw. Pituitrin darreichung einige Osteomalaziefälle günstig zu beeinflussen, versuchte Klotz (294) diese Therapie auch bei Rachitis anzuwenden. Er berichtet über sehr günstige Resultate, die sich besonders in einer allgemeinen Stimulation des Stoffwechsels äusserten. Wir müssen hier weitere Angaben abwarten, bevor wir uns über den Wert dieser neuen Therapie aussprechen können.

Die Vitamininsuffizienztheorie der Rachitis.

Diese Theorie vermutet, dass Rachitis als Folge einer Vitamininsuffizienz in der Nahrung anzusehen ist. Bei Aufstellung dieser Theorie stütze ich mich auf die von mir ausgeführte Isolierung des Beriberivitaminus aus der Milch. Weitere Versuche ergaben, dass der Vitamingehalt der Milch grossen Schwankungen unterworfen ist. Als weitere Stütze für diese Theorie halten wir 1. das seltenere und mildere Vorkommen der Rachitis

bei brusternährten Kindern und 2. die altbewährte günstige Wirkung der Brustnahrung bei rachitischen Kindern. Die ungenügende und oft unzweckmässige Nahrung der stillenden Mütter, die schlechtere Nahrung der Kühe im Winter, der Einfluss des langen Kochens auf den Vitamingehalt der Kuhmilch, die bekannten Folgen der Kinderernährung mit vitaminarmen Mehlen, der gute Einfluss eines Nahrungswechsels auf rachitiskranke Kinder, die Wirkung des Lebertrans, dies sind alles Punkte, die für unsere Auffassung sprechen. Ausserdem müssen wir auf einen wichtigen Umstand aufmerksam machen. Wir finden nämlich bedeutende Knochenläsionen bei sicheren Avitaminosen, wie Skorbut, experimenteller Skorbut und Barlow'sche Krankheit. Und wenn auch diese Läsionen von den rachitischen im ganzen differieren, so ist doch der Stillstand der Ossifikation für Morbus Barlow und Rachitis gemeinsam. Aus dem Studium der Avitaminosen ersehen wir demnach, dass durch Vitaminmangel allein ein Stillstand der Kalkablagerung verursacht werden kann.

Wie oben gesagt, führt die operative Entfernung der Epithelkörperchen bei Tieren zur Tetanie und Störungen des Knochenwachstums. Auch wurde nach Exstirpation des Thymus eine Steigerung der galvanischen Erregbarkeit, Störung des Knochenwachstums und bedeutende Kalkverarmung beobachtet. (Basch l. c. 283, Klose und Vogt [l. c. 285].) Wir halten es für nicht unwahrscheinlich, dass die normale Kindernahrung, d. i. gute Brustmilch unter anderen ein Vitamin enthält, welches für die Funktionen der innersekretorischen Organe, speziell der Epithelkörper und des Thymus unentbehrlich ist. Fehlt dieses Vitamin in der Nahrung teilweise oder gänzlich, so kommt es zur Hypofunktion jener Organe, und die Ausfallerscheinungen gestalten sich zum Bilde der Rachitis und der Spasmophilie. So hätten wir hier also 3 Kettenglieder: Vitamininsuffizienz — Hypofunktion der Epithelkörper und des Thymus — Rachitis und Spasmophilie. Da es sich hier lediglich um eine Hypofunktion dieser Organe handeln soll, halten wir das Suchen nach anatomischen Läsionen der Epithelkörper und der Thymus nicht für aussichtsreich.

Wo soll nun die Therapie bei der Rachitis und Spasmophilie einsetzen? Zweifellos am ersten Kettengliede: es muss nämlich das mangelnde Vitamin dem Kinde beigebracht werden, und zwar mittelst guter Brustmilch und Lebertran. Dagegen hat Opothérapie (Epithelkörper- und Thymuspräparate) dieser Krankheiten nicht viel Aussicht auf Erfolg, und sind Misserfolge bei der Opothérapie keineswegs als Argument gegen unsere Hypothese zu verwerten, da im allgemeinen Epithelkörper- und Thymuspräparate am Tierexperiment in Folge der geringen Stabilität der wirksamen Substanzen keine glänzenden Resultate liefern.

Die Einführung dieser neuen Theorie gestattet neue Versuchsreihen anzustellen, die mir dringend notwendig erscheinen. Vor allem muss unter-

sucht werden, ob alkoholische Extrakte aus nicht erhitzter Milch den Zustand der Rachitis zu bessern vermögen. Auch die günstige Wirkung des Lebertrans bei Rachitis macht es wahrscheinlich, dass auch der Lebertran die Substanz enthält, die den Kalkstoffwechsel bei rachitischen Kindern zu bessern vermag. Es wäre auch vielleicht möglich, durch ein passendes Konzentrationsverfahren, die Wirkung des Lebertrans noch günstiger zu gestalten. Auch halte ich für ratsam, den stillenden Frauen frisches rohes Obst, resp. Frucht- und Gemüsesaft von rohen Pflanzen zu verabreichen; eine stete Abwechslung der Diät bei stillenden Frauen ist von hohem prophylaktischen und therapeutischen Werte und wird wohl nicht genügend beachtet. Auch beim Säugling ist eine Diätabwechslung in Form von geringen (teelöffelweise), leicht verdaulichen, nicht einförmigen Zulagen zur Milchnahrung oft von grossem Nutzen, in der Regel vom sechsten Lebensmonate angefangen, beim Ausbruch der Rachitis jedoch auch früher. Als beste Zulagen halten wir durchgeseigte Gemüsesuppen, Kartoffelpurée, Fruchtsäfte, Fleischbrühe und frischen Fleischsaft. Mehle dürfen, infolge ihrer Armut an Vitaminen, nur einen geringen Teil der Gesamtnahrung im Säuglingsalter ausmachen.

Literatur über Rachitis.

236. E. Cautley, Rickets (in A. E. Garrod, F. E. Batten, H. Thnrfield, Diseases of Children, S. 107). London, 1913. E. Arnold.
237. Schmorl, Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. **4**. 403. 1909.
238. v. Hansemann, Über den Einfluss der Domestikation auf die Entstehung der Krankheiten. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 20 n. 21. 1906.
239. Peiper, Rachitis in Deutsch-Ostafrika. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. **16**. 385. 1912.
240. Dibbelt, Die Bedeutung der Kalkstoffwechselstörungen für die Entstehung der Rachitis. Münch. med. Wochenschr. **57**. 2121. 2186. 1910.
241. Marfan, Bardouin und Fenillé. Lésions de la moelle osseuse dans le rachitisme. C. r. de la Soc. de Biol. **66**. 862. 1909.
242. Hutinel und Tixier, Modifications de la moelle ossense des rachitiques. Ebenda. **66**. 946. 1909.
243. Kassowitz, Über Rachitis. Jahrb. f. Kinderh. **69**. 251. 1909; Über Rachitis II. Osteochondritis rachitica. Ebenda. Bd. **75**. 194. 334. 489. 581. 1912.
244. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig 1906.
245. Pommer, Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis 1885.
246. Gassmann, Untersuchungen von gesunden und rachitischen Knochen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. 161. 1910/1911.
247. Dibbelt, Die Ätiologie der Rachitis und der Kalkstoffwechsel. Deutsche Med. Woch. Nr. 12. 551. 1913.

248. Hagenbach-Burckhardt, Klinische Beobachtungen über die Muskulatur der Rachitischen. *Jahrb. f. Kinderh.* **60.** 471.
249. Bing, Über atonische Zustände der kindlichen Muskulatur. *Med. Klin.* Nr. 1. 1907.
250. Aschenheim und Kaunheimer, Über den Aschegehalt der Muskulatur bei Rachitischen. *Monatsschr. f. Kinderh.* **10.** 435. 1911.
251. Ogata, Rachitis und Osteomalazie in Japan. *Hegars Beitr. für Geburtsh.* **30.** 18. H. 1.
- 251a. Januszewska, Über Osteomalazie mit Anhang über Tetanie. *Wien. klin. ther. Woch.* **21.** 1910.
252. Winckel, Über die Erfolge der Kastration bei der Osteomalazie. *Samml. klin. Vortr.* **71.** 1893.
253. Tiemich, Über die Behandlung der Krämpfe im frühen Kindesalter. *Deutsche Med. Woch. Nr. 12.* 537. 1913.
254. Zybelle, Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilk. Wiesbaden 1912.
255. Guthrie, Tetany. (In Garrod, Batten, Thursfield. *Diseases of Children.* S. 679.)
256. Lust, Die Pathogenese der Tetanie im Kindesalter. *D. Med. Woch. Nr. 23.* S. 1087. 1913.
257. Biedl, Innere Sekretion. B. 1. 90. 1913.
258. Kassowitz, Die Pathogenese der Rachitis 1885.
259. Haushalter und Sabatier, Hypotrophie et rachitisme chez les jeunes poulets. *C. r. de la Soc. de Biol.* **62.** 744. 1907.
260. Holz, Zur Rachitis beim Hunde, Hasen und Reh. *Verh. der Gesellsch. f. Kinderheilk.* Stuttgart 1906.
261. Aron, Kalkbedarf und Kalkaufnahme beim Säugling und die Bedeutung des Kalkes für die Ätiologie der Rachitis. *Bioch. Zeitschr.* **12.** 28. 1908.
262. Orgler, Der Kalkstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes. *Erg. d. inn. Med. u. Kinderh.* **8.** 142. 1912.
263. Cronheim und Erich Müller, Stoffwechselversuche an gesunden und rachitischen Kindern mit besonderer Berücksichtigung des Mineralstoffwechsels. *Bioch. Zeitschr.* **9.** 76. 1908.
264. Schabad, Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. I. Mitteil. Der Mineralgehalt gesunder und rachitischer Knochen. *Arch. f. Kinderh.* **52.** 47. 1909. Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. *Ebenda.* **53.** 380. 1910. Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathogenese der Rachitis. 4. Mitteil. Der Phosphorstoffwechsel bei Rachitis. *Ebenda.* **54.** 83. 1910; Der Kalkgehalt der Frauenmilch. Zur Frage der ungenügenden Kalkzufuhr als Ursache der Rachitis. *Jahrb. f. Kinderh.* **74.** 511. 1911.
265. Dibbelt, Die experimentelle Erforschung der Rachitis. *Erg. d. wissenschaftl. Med.* **2.** 64. 1910/11; Neue experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Rachitis. *Deutsch. med. Wochenschr.* **38.** 316. 1912.
266. Ludwig F. Meyer, Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. *Bioch. Zeitschr.* **12.** 422. 1908.
267. Tada, Die Säuglingsnahrung „Buttermilch“, eine kohlehydratreiche Magermilch. *Monatsschr. f. Kinderh.* **4.** 118. 1905.
268. Rothberg, Über den Einfluss der organischen Nahrungskomponenten auf den Kalkansatz künstlich genährter Säuglinge. *Jahrb. f. Kinderh.* **66.** 69. 1907.
269. Orgler, Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. *Monatsschr. f. Kinderh.* **10.** 373. 1911.
270. Dibbelt, Die Pathogenese der Rachitis. *Arb. a. d. path. Inst. in Tübingen* **4.** 670. 1908.
271. Massaneck, Über Buttermilch. *Jahrb. f. Kinderh.* **60.** 756. 1904.
272. Schabad, Phosphorlebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis, ihr Einfluss auf den Kalk-, Phosphor-, Stickstoff- und Fettstoffwechsel. *Zeitschr. f. klin. Med.* **49.** 435. 1910; Gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalze in Rachitis. *Jahrb. f. Kinderh.* **72.** 1. 1910.
273. Birk, Untersuchungen über den Einfluss des Phosphorlebertranks auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder. *Monatsschr. f. Kinderh.* **7.** 450. 1908.
274. Schabad, Der Kalk- und Phosphorwechsel bei Rachitis. *Berl. klin. Wochenschr.* **46.** 923. 1909.

275. Mohr, Noordens Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels. 2. 865.
 276. Stoelzner, Über Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. *Jahrb. f. Kinderh.* 51. p. 73 u. 199. Histologische Untersuchung der Knochen von neun mit Nebennierensubstanz behandelten rachitischen Kindern. *Ebenda* 53. 515 u. 672.
 277. Cattaneo, Die Nebenniere bei Rachitis. V. Kongr. d. ital. Gesellsch. f. Kinderh. Rom 1905.
 278. Jovane und Pace, Nebennierensubstanz und Rachitis; experimentell-klinische Untersuchung. *Arch. f. Kinderh.* 49. 251. 1908/09.
 279. v. Mettenheimer, zit. nach Zybell l. c. S. 342.
 280. Mendel, Thymusdrüse und Rachitis. *Münch. med. Wochenschr.* 1902.
 281. Friedleben, zit. nach Zybell l. c. 343.
 282. Du Castel, Le thymus rachitique. *C. r. de la Soc. de Biol.* 65. 725. 1908.
 283. Basch, Über die Thymusdrüse. *D. med. Woch.* 39. 1456. 1913.
 284. Neumann, Über die Behandlung der Kinderkrankheiten. Berlin 1905.
 285. Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. v. Brunssche Beitr. klin. Chir. 69. 1.
 286. Heubner, Badekuren im Kindesalter. *Berl. klin. Wochenschr.* 1905.
 287. Knöpfelmacher, zit. nach Zybell (Die Entwicklung der Rachitisfrage im letzten Jahrzehnt. Beitr. 12. zur Med. Klin. 1910) p. 343.
 288. Lanz, *Ebenda*.
 289. Hönnike, *Ebenda*.
 290. Erdheim, Mitteil. aus den Grenzg. der Medizin und Chirurgie. Bd. 16.
 291. MacCallum und Voegtlin. *Journ. of exp. med.* 9. 1909.
 292. Bab, Die Behandlung der Osteomalazie mit Hypophysenextrakt. *Münch. med. Wochenschr.* Nr. 34. 1911.
 293. Neu, Über einen durch Pituitrin günstig beeinflussten Fall von Osteomalazie. *Zentralbl. f. Gyn.* S. 1233. 1911.
 294. R. Klotz, Die Ätiologie der Rachitis auf Grund ihrer therapeutischen Beeinflussung durch Hypophysenmedikation. *Münch. med. Wochenschr.* 59. 1145. 1912.
-

V.

Ernährungsstörungen beim Säugling (Nährschäden) und ihre Ursache.

Anhang: Die Noordensche Haferkur beim Diabetes.

In den Jahren 1905—1910 kamen besonders in Deutschland, aber auch in anderen Ländern, Massenerkrankungen bei Säuglingen zur Beobachtung. Diese traten auf als Folge der Verabreichung von Mehl-nährpräparaten als Hauptnahrung durch längere Zeitperioden. Erst Czerny (295) erkannte die Gefahren dieser Ernährungsweise und nannte die daraus entstehenden Folgen — Mehl-nährschaden. Es braucht wohl nicht besonders betont werden, dass diese Erkrankung nur bei künstlich ernährten Kindern auftritt. Kinder, die die Kuhmilch schlecht oder gar nicht vertragen haben, wurden wochen- und öfters monatelang mit verschiedenen Mehlpräparaten ernährt. Zuerst wird diese Nahrung augenscheinlich sehr gut vertragen, das gute Aussehen der Säuglinge lässt die Vermutung nicht nahe kommen, dass die Nahrung mangelhaft ist. Später aber, nach einer Zeit, die bei einzelnen Kindern in weiten Grenzen schwankt, entwickelt sich ein Krankheitsbild, das nach Rietschel (296) in 3 verschiedenen Formen auftritt, nämlich:

rein atrophischer Form (Hungerzustand),
atrophisch-hydrämischer,
hypertonischer Form.

Die rein atrophische Form kann offenbar auch bei Brustkindern auftreten, wenn die Nahrung spärlich wird. Doch meistens tritt dieser Zustand bei mehlnährten Säuglingen auf und zwar mit folgenden Symptomen. Die Stühle reagieren sauer, mit reichlicher Schleimabsonderung und Fäulnis. Es entwickelt sich allmählich eine hochgradige Atrophie, Hypertonie der Muskulatur; die Muskeln sind prall, was das Wohlbefinden des Säuglings oft vortäuscht. Elektrische Übererregbarkeit der peripheren Nerven gehört zu den oft vorkommenden Symptomen. Dabei besteht eine hochgradige Neigung zu sekundären Infektionen (Soor, Aphtae, Hautabszesse, Otitis, Phlegmone, Pneumonie). Trotz der schwersten Symptome wird oft der Magendarmkanal bei der Sektion fast intakt gefunden.

Die atrophisch-hydrämische Form äussert sich anfänglich in Ödemen an den unteren Extremitäten, die nach Noeggerath (297) wohl auf Herzschwäche beruhen, später zeigen die Kinder oft ein aufgedunsenes Gesicht, manchmal auch skorbutische Veränderungen des Zahnfleisches. [Bogen (298).]

Die hypertönische Form erinnert sehr an periphere Neuritis. Man findet in dieser Kategorie Fälle mit an den Bauch herangezogenen Beinen, steifer

Wirbelsäure, Tetanie mit gesteigerter elektrischer Erregbarkeit und Carpopedalspasmen, die wochenlang anhalten. Die Prognose ist schlecht, die Kinder gehen an Neuritis [Grüneberg (299)] zugrunde.

In der englischen pediatriischen Literatur ist der Begriff Mehlährschaden total unbekannt, diese Störung wird allgemein unter *Atrophie* zusammengefasst [Cautley (300)]. Dieser Autor beschreibt die Symptome folgendermassen. Die Krankheit nimmt ihren Ursprung infolge einer unzureichenden Diät, vorwiegend Mehlahrung. Es tritt grosser Gewichtsverlust ein, Diarrhöe, Erbrechen auf. Oft werden diese Symptome von Stomatitis aphthosa, Enteritis, Bronchitis und Furunculosis begleitet. In schweren Fällen findet er Ödeme an der Haut der Extremitäten und später des Gesichts, Petechien, Opisthotonus. Bei der Sektion wurden Ödeme der Hirnhäute, pleurale Ekchymosen, im Magen und Darm Erosionen und subepitheliale Blutungen gefunden. In chronischen Fällen wurde fettige Degeneration der Leber und des Nierenepitheliums festgestellt.

Die Erklärung dieser Störungen fällt uns nach dem in früheren Kapiteln Gesagten nicht schwer. Es muss dieselbe als eine akute Avitaminose betrachtet werden. Wir werden später sehen, dass einzelne in der Literatur angeführten Fälle zweifellos als infantile Beriberi betrachtet werden müssen. Zurzeit sind aber die Pediatre anderer Meinung. Sie glauben, dass es sich um eine schlechtere Resorption, im Vergleich mit normalen Kindern, handelt. Infolgedessen wurden von Philipps (301) Fütterungsversuche mit dextrinisierten Mehlen angestellt. Es ergab sich auch hier keine bessere Ausnutzung und es trat Mehlährschaden auf. Später konnte Salge (302) zeigen, dass diese Kinder eine normale Resorption (95%) der Frauenmilch zeigen. Daraus konnte geschlossen werden, dass die schlechte Ausnutzung nicht die Ursache des Übels sein kann. Daraufhin wurde die Ursache des Mehlährschadens in der Salzverarmung [Salge (303)] oder in Mangel von Fett und Salzen [Keller (304)] gesehen. Wir wissen, dass die Verfütterung von Mehlen an Tauben typische experimentelle Beriberi erzeugt. Die Mehlpräparate sind entweder vitaminfrei oder vitaminarm, daher darf die ausschliessliche Ernährung mit diesen Nahrungsstoffen, wie dies übrigens in den letzten Jahren richtig erkannt worden ist, nur höchstens einige Tage andauern.

Was die Therapie anbelangt, so werden wir kaum so vorgehen, wie dies Steinitz und Weigert (305) mit ihrem Fall des Mehlährschadens getan haben. Es handelte sich hier um einen 4-monatlichen Säugling, der künstlich ernährt worden war, und zwar die ersten 14 Tage mit $\frac{1}{2}$ Milch und $\frac{1}{2}$ Mehlsuppe, später nur mit Mehlsuppe ohne Milchzusatz, da Milch regelmässig erbrochen wurde. Das Kind zeigte Durchfall und grossen Gewichtsverlust. Das Gewicht ist von 4950 g auf 3711 g gesunken. Als Therapie wurde Tee, Kochsalzklister, Campher und Coffein angewandt, mit lätalem Ausgang. Die moderne Therapie besteht dagegen in Frankreich [Péhu (306)]

in Verabreichung von Gemüsesuppen. In Deutschland wurde diese Therapie von Moro (307) eingeführt, doch hat sie auf grossen Widerstand [Max Klotz (308)] gestossen. Rohe Kuhmilch wurde von Hohlfeld (309) und anderen mit grossem Erfolg angewandt. Aus den oben genannten Gründen müssen wir der von Tischbein (310) und Escherich (311) empfohlenen Mehltherapie der Tetanie ablehnend gegenüberstehen. Die ideale Therapie ist natürlich die Brustnahrung, denn wie Feer (312) im Jahre 1909 aussagt und was wohl noch heute gültig ist, ist noch keine Methode bekannt, welche erlaubt, ein Kind vom ersten Tage an mit Sicherheit künstlich aufzuziehen.

Zu derselben Kategorie der Ernährungsstörungen gehört auch wohl der Milchnährschaden. Feer hält dieselbe als Folge des Fettüberschusses in der Kuhmilch. Seinen Angaben zufolge kann das Verdünnen der Milch das Übel beseitigen. Man darf aber nicht ausser acht lassen, wie in früheren Kapiteln auseinandergesetzt worden ist, dass auch Milch infolge des Erhitzens vitaminarm werden kann.

Dagegen muss die alimentäre Intoxikation mit Auftreten von Zucker im Harn und Acidose, da dieselbe auch bei brusternährten Kindern auftritt, von den oben genannten Erkrankungen total abgegrenzt werden.

Literatur.

295. Czerny in Czerny-Keller, Handbuch der Kinderkrankheiten.
296. Rietschel, Über Mehle und Mehlfütterungen bei Säuglingen und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr. 34. S. 826. 1908.
297. Noeggerath, Zwei Fälle von Mehl Nährschaden beim Säugling. Berl. klin. Wochenschrift 44. S. 1423. 1907.
298. Bogen, Über Mehl Nährschaden. Deutsche med. Wochenschr. 35. S. 326. 1909.
299. Grüneberg, Nährschaden im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 55. S. 140. 1908.
300. Cautley, Atrophie. Diseases of Children. by Garrod, Batten and Thursfield. London 1913.
301. Philipps, Dextrinisiertes und nicht dextrinisiertes Mehl in der Säuglingsernährung. Monatschr. f. Kinderheilk. 6. H. 1. 1907.
302. Salge, Über Säuglingsatrophie und Resorption. Münch. med. Wochenschr. 54. S. 41. 1907.
303. Derselbe, Ein Beitrag zur Pathologie des Mehl Nährschadens des Säuglings. Münch. med. Wochenschr. 58. S. 1915. 1911.
304. Keller, Mehlkinder. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 36. 1906.
305. Steinitz und Weigert, Über den Einfluss einseitiger Ernährung mit Kohlenhydraten auf die Zusammensetzung des Säulingskörpers. Hoffm. Beitr. 6. S. 206. 1905.
306. Péhu, Alimentation des enfants malades. Paris 1908.
307. Moro, Karottensuppe bei Ernährungsstörungen der Säuglinge.
308. Max Klotz, Die Behandlung akuter Ernährungsstörungen bei Säuglingen mit Karottensuppe. Monatsschr. f. Kinderheilk. 8. Nr. 8. 1909.
309. Hohlfeld, Rohe Milch als Säuglingsnahrung. Jahrb. f. Kinderheilk. 12. H. 1. 1905.
310. Fischbein, Therap. Monatsh. 1910.
311. Escherich, Die Tetanie der Kinder. 1909.
312. Feer, Die Ernährungsstörungen im Säuglingsalter und ihre Behandlung. Beih. 1 zur Med. Klinik 1909.

Anhang. — Die Noordensche Haferkur der Diabetes.

Nach der Einführung der Noordenschen Haferkur bei Diabetes wurden die verschiedenen Mehlartern einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Die Befunde von Max Klotz (313) haben uns gezeigt, dass zwischen den einzelnen Mehlen weitgehende biologische Unterschiede bestehen. Er fand (314), dass erstens beim diastatischen Abbau Hafermehle mehr Maltose und weniger Glukose ergeben wie Weizenmehle. Zweitens soll der Hafer auch durch Fermente und Bakterien leichter abgebaut werden als Weizen. Die Tatsache, dass Hafermehl bei Diabetikern oft die Zuckerausscheidung im Harn nicht erhöht, wird auf die Weise erklärt, dass Hafermehl zum Unterschied von Weizenmehl von Darmbakterienflora so energisch abgebaut wird, dass nur Abbauprodukte der Glukose auf anhepatischem Wege zur Resorption gelangen. Diese Ansicht wird von Klotz vertreten. Er glaubt, dass bei fleischfreier Diät eine kräftige amylytische Bakterienflora sich entwickelt.

Gute Erfolge mit Haferkuren wurden auch von Richartz (315) gefunden, insbesondere bei Innehaltung gewisser Vorsichtsmassregeln (Fleischkarenz, Gemüsetage, 3 tägige Haferkuren etc.). Jastrowitz (316) behauptet ebenfalls, auf Grund seiner Versuche mit Hafer bei phlorizinierten Hunden, sowie bei pankreasdiabetischen Hunden, dass bei pankreasdiabetischen Hunden die Leber an Glykogen reicher wird, dass der Blutzuckergehalt wächst und dass bei beiden Diabetesarten der Hunde der Zuckergehalt des Pfortaderblutes ansteigt. Weiland (317) dagegen konnte eine bedeutend bessere Ausnutzung des Hafers beim Diabetiker nicht feststellen, er glaubt, dass es sich hier nur um graduelle Unterschiede gegenüber anderen Mehlsorten handelt. Auch Magnus-Levy (318) stellt den Hafer an erster Stelle, ohne demselben eine Spezifität anzuerkennen. Hier mag erinnert werden, dass auch die Obst- und Gemüsekohlenhydrate beim Diabetiker besser als Brot toleriert werden (nach v. Noorden besonders die Banane).

Wollen wir jedoch die günstige Beeinflussung der Haferkur bei manchen Diabetikern als feststehend betrachten, so müssen wir, glaube ich, eine von Klotz abweichende Erklärung dafür suchen. Wir haben im Kapitel über Beriberi gesehen, dass verschiedene Mehlsorten einen verschiedenen Vitamingehalt besitzen. So sahen wir, dass Gerste und Hafer gegen Beriberi schützt, während andere Mehlsorten, wie z. B. Weizenmehl, sich als vitaminfrei erwiesen haben (wenigstens in bezug auf das Beriberi-Vitamin). Wie das schon Professor MacLeod anlässlich des Kongresses der British Association gesagt hat, wäre es möglich, dass die verschiedene Ausnutzbarkeit der Mehle beim Diabetiker nicht etwa auf verschiedene Abbaupreise der Mehle, sondern auf die Gegenwart einer Substanz vom Vitamintypus beruhen kann. Es knüpft sich daran eine Frage von praktischer Bedeutung: die Kranken zeigen näm-

lich mitunter einen Widerwillen gegen die Haferdarreichung; würde es sich zeigen, dass die oben ausgesprochene Idee richtig ist, so könnte man z. B. Haferextrakt zum Brot zusetzen. Die ganze Frage ist somit der experimentellen Bearbeitung zugänglich geworden. Es wäre interessant zu wissen, ob in England, wo Hafer (Porridge) in grossen Teil der Bevölkerung täglich genossen wird, seltener Diabetesfälle vorkommen. Allerdings suchte Magnus Levy (318a) scheinbar von diesem Standpunkt aus die hypothetische Hafer-substanz durch Alkoholextraktion zu konzentrieren, doch ohne Erfolg.

Literatur.

313. Max Klotz, Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8. S. 593. 1912.
314. Derselbe, Untersuchungen über den Kohlehydratwechsel. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 67. S. 451. 1912.
315. Richartz, Kohlenhydratkuren bei Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. S. 650. 1913.
316. Jastrowitz, Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Bedeutung des Hafermehles. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 12. S. 207. 1912.
317. Weiland, Kohlenhydratkuren und Alkalitherapie bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 12. S. 116. 1912.
318. Magnus Levy, Zit. nach Richartz.
- 318a. Magnus-Levy, Diabetes in Kraus und Brugsch. Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. B. 1. 1913.

VI.

Stijfziekte und Lamziekte des Rindes.

In Südafrika sind zwei endemische Krankheiten des Rindviehs und der Ziegen, Stijfziekte und Lamziekte [Theiler (319)], bekannt, welche einigermaßen an Osteomalazie, Rachitis, Skorbut und Beriberi erinnern und infolge defekter Nahrung entstehen. Ähnliche Krankheiten sind auch in Australien bekannt. [Stewart (320).] Beide Formen entstehen nebeneinander, unter denselben Bedingungen, nämlich nach langer Dürre, im Frühjahr und ausschliesslich am sauren Gras, nie am süssen. Das Austrocknen des Grases infolge langdauernder Hitze ist allgemein als Ursache des Übels angenommen. Befallen werden hauptsächlich junge Tiere und besonders junge Kühe kurz vor und nach dem Kalben, während erwachsene Tiere seltener erkranken.

1. Stijfziekte ist eine Knochenkrankung junger Tiere. Es zeigen sich Schwellungen an den Gelenkenden der Hufe, der Metatarsal- und Metakarpalknochen, in zweiter Linie auch der Epiphysen der langen Knochen. Diese Schwellungen der Epiphysen sind schmerzhaft, und da die Vorderbeine besonders leiden, so versucht das Tier diese nach Möglichkeit zu entlasten und geht mit nach vorn gerückten Hinterbeinen und gewölbtem Rücken. Muskelschwäche und krankhafter Appetit (Pica) gehören zu den Symptomen dieser Krankheit. Die Temperatur bleibt normal. Die Diaphysen der kranken Knochen sind beim Durchschneiden tiefrot und mit blutig-seröser Flüssigkeit suffundiert.

Heilung wird in frischen Fällen durch Diätänderung erzielt. Das kranke Tier muss am süssen Gras weiden oder bekommt grüne Gerste, grüne Hirse und ähnliches.

2. Die zweite Krankheit, Lamziekte, besteht in Paralyse und Kontrakturen, wahrscheinlich infolge einer Entartung des peripheren und zentralen Nervensystems und erinnert an Beriberi (besonders an Getlügelberiberi). Hier sehen wir Paralyse der Vorder- und Hinterbeine, Opisthotonus, später Dysphagie, Parese der Zunge.



Fig. 37.
Stijfziekte (nach Theiler.)

Zu den Frühsymptomen der Krankheit gehört Appetitmangel und Pica, Speichelfluss, Konstipation oder Diarrhöe und Milchverlust. Temperatur ist stets subnormal.

Die gewöhnliche Form ist subakut, dauert einige Wochen und kann beim Nahrungswechsel in Heilung übergehen. Nach der erfolgten Heilung bleiben manchmal Kontrakturen länger bestehen.

Akute Formen haben 2—7 Tagen Dauer; es gibt aber auch foudroyante Fälle welche in wenigen (10—20) Stunden bei einem scheinbar gesunden Tiere einen komatösen Zustand bei subnormaler Temperatur und Tod herbeiführen.

Anatomisch wurde folgendes gefunden: Hydrothorax, Ekchymosen an der Pleura, in der Thymus; das Herz dilatiert, Petechien am Peri- und Endokard;



Fig. 38.

Lamziekte mit Lähmungen (nach Theiler).

mässiges Hydropericardium. Röte und Schwellung im vierten Magen, Enteritis besonders am Dünndarm, oft mit Hämorrhagien, Ascites. Mikroskopische Untersuchungen des Nervensystems sind uns nicht zugekommen.

Beide genannte Formen werden oft nebeneinander und auch gelegentlich bei demselben Tiere vorgefunden. Beide entstehen, wie gesagt, durch Fütterung mit saurem Gras, nach langer Dürre, verlaufen ohne Fieber, sind nicht verimpfbar und werden

in frischen Fällen durch Diätwechsel geheilt. Spruell (320 a) impfte Kühe und Ziegen meist intravenös mit dem Blute, Lymphdrüsenemulsion, Ascitesflüssigkeit, etc. der kranken Tiere, mit stets negativem Resultate. Der toxische Ursprung der Lamziekte wurde vielfach vermutet, konnte aber nie bewiesen werden. Gegen die toxische Theorie dieser Krankheiten mag noch angeführt werden, dass 1. Kälber, durch kranke Kühe gesäugt, gewöhnlich nicht erkranken, 2. dass Tiere, die von gesunden Bezirken übergeführt werden, erst nach einigen Monaten erkranken und 3. dass Kühe, die neben saurem Gras noch andere Nahrung bekommen, von der Krankheit verschont bleiben.

Kurz zusammengefasst, entsteht Lamziekte höchst wahrscheinlich durch Fütterung mit ausgetrocknetem Gras, verläuft akut oder subchronisch mit Paralyse, Kontrakturen und Gastroenteritis, ist durch Diätwechsel zu verhüten, ist nicht verimpfbar und besteht anatomisch in Herzerweiterung, Gastroenteritis, Ergüssen in serösen Häuten und Hämorrhagien. Obwohl mikroskopische Untersuchungen des zentralen und peripheren Nervensystems fehlen, ist die klinische und anatomische Ähnlichkeit der Lamziekte

mit der Beriberi ganz frappant. Es ist deshalb eine Untersuchung der Frage in dieser Richtung notwendig.

Unserer Ansicht nach wäre es ratsam, ausser dem Diätwechsel noch gekochte Hefe, besonders bei Lamziekte anzuwenden.

Die beiden hier skizzierten Formen bilden mit Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose eine Gruppe von Tiererkrankungen diätetischen Ursprungs, welche im allgemeinen mit Diätänderung nebst Zulage vitaminreicher Nahrung zu behandeln sind. Hierzu gehören Kartoffel, Karotten, keimende Gerste, grünes Gemüse, rohe Milch, Lebertran, ferner bei beriberiartigen Krankheiten gekochte Hefe¹⁾.

Literatur.

319. Theiler. Facts and Theories about Stijfziekte and Lamziekte. Agric. J. of the Union of South Africa 1912.
320. Stewart. A Report on the Disease affecting Cattle in the Moruya District. New South Wales Agr. J. 1899.
- 320a. Spruell. Lamziekte on the Cap Plateau Agricult J. May. 1908.
- 320b. Stead. Some Chemical Reflexions concerning Lamziekte. Agric. J. Union of S. Africa. V. 386. 1913.
- 320c. Place. Diet Deficiency and Disease in Live Stock. The Farmers Weekly. 1866. July. 1913.

¹⁾ Bis 1913 war Lamziekte fast ausnahmslos als Infektion oder Toxikose angesehen. Erst in den letzten Monaten sind Notizen von Stead (320 b) und (Place 320c) erschienen, welche sich der Vitaminmangeltheorie zuwenden. Diese Autoren finden zahlreiche Analogien zwischen Beriberi und Lamziekte, und schlagen die Hefe als Heilmittel gegen die letzte Krankheit vor.

Place findet nicht nur eine Erkrankung vom Beriberitypus beim Rind und Pferd, sondern auch Skorbut- (Rind, Pferd, Schaf) infantilen Skorbut- (Kalb, Schwein) und Pellagra-typus mit Haut- und Magenläsionen, und zwar sowohl in Südafrika, wie in Australien, Tasmanien und New-Zealand.

VII.

Der Chemismus des Wachstums.

**Wachstum und das Krebsproblem. — Neue Richtungen der
experimentellen Krebsforschung.**

Wachstum und das Krebsproblem.

Der Chemismus des Wachstums.

Die modernen Arbeiten auf dem Gebiete des Stoffwechsels haben dargestellt, dass unter Umständen eine Nahrung, die für erwachsene Tiere jedenfalls für eine Zeitlang ausreichend erscheint, für junge Tiere ungenügend ist. Diese Erfahrung wurde von Osborne, Mendel und Ferry (321) gemacht, als sie Ratten lange Zeit mit isolierten und sehr sorgfältig gereinigten Eiweisskörpern, Fett- und Kohlehydraten, unter Zusatz von Salzen fütterten. Es waren dies wohl die ersten Stoffwechselversuche, die mit so sorgfältig gereinigtem Material und über so lange Perioden ausgedehnt, ausgeführt wurden. Obwohl ich aus meiner persönlichen Erfahrung nicht glaube, dass Ratten für diese Zwecke geeignete Versuchstiere wären (den Grund dafür werden wir später sehen), verdienen die Versuche aus manchen Gründen ein grosses Interesse. Es gelang diesen Autoren erwachsene Ratten sehr lange Zeit, oft über ein Jahr ($\frac{1}{4}$ der Lebensdauer dieser Tiere) am Leben zu erhalten. Dies gelang, wenn als Eiweissquelle, Kasein, Glutinin und Edestin gewählt wurde, gelang aber nicht mit Eiweisspräparaten, den eine oder mehrere Aminosäuren fehlen, wie z. B. mit Zein und Gliadin. Nach einer gewissen Zeit gingen die Tiere ein, und zwar ganz plötzlich, resp. sie würden eingegangen sein, wenn nicht gleich eine Diätänderung vorgenommen wurde. Auch junge Tiere konnten eine Zeitlang in denselben Bedingungen leben, nur zeigten sie insofern ein abweichendes Verhalten, dass sie das Wachstum ganz einstellten. Das war ja weiter nicht sonderbar, wenn man die Resultate von Stepp (322) in Betracht zieht. Dieser Forscher zeigte, dass Mäuse an einer Nahrung, die mit Alkohol extrahiert worden ist, nicht leben können. Insbesondere galt dies für Milch. Wurde dagegen den Tieren der alkoholische Extrakt wieder zur Nahrung zugesetzt, so erholten sich die Tiere rasch. In einer zweiten Arbeit überzeugte er sich (323), dass es sich nicht etwa um verloren gegangene Salze handelt. Er konnte feststellen, dass durch die Alkoholextraktion eine Substanz verlustig geht, die offenbar lebenswichtig ist. Wenn er auch von der Lebenswichtigkeit der Lipoiden spricht, so meint er nur damit, dass es sich um alkohollösliche Substanz handelt.

Durch Stepps Arbeit angeregt, versuchten nun die amerikanischen Autoren durch einen Zusatz auch das Futter für junge Tiere vollwertig zu gestalten. Es gelang ihnen dies als sie eiweissfreie Milch, d. h. eine Milch, die von Kasein und Laktalbumin befreit war, den Tieren zusetzten. In dem Falle erlangten die Tiere die normale Grösse. Fast zu gleicher Zeit erschien eine Arbeit von Hopkins (324), der sich seit einigen Jahren mit demselben Thema beschäftigte. Er fütterte ebenfalls Ratten mit Kasein, unter Fett-, Kohlehydrat- und Salzzusatz, und konnte ebenfalls einen Wachstumsstillstand bei jungen Ratten beobachten. Wurde aber den Tieren eine minimale Milchmenge (einige ccm) zugesetzt, so erlangten sie die normale Grösse. Besondere Aufmerksamkeit schenkte Hopkins der Reinheit der verfütterten Produkte. Er machte nämlich die wichtige Beobachtung, dass Handelskasein, sowie das verwendete Fett, manchmal das Wachstum bis zu einem geringen Grad gestattet. Diese Eigenschaft geht vollständig verloren, wenn man die Nahrungsmittel vorher mit Alkohol extrahiert. Hopkins konnte auf diese Weise nicht nur die Resultate von Stepp bestätigen, sondern fand ausserdem, dass Spuren einer Verunreinigung in der Nahrung schon die erhaltenen Resultate unsicher gestalten.

In einer weiteren Arbeit (325) gingen Osborne, Mendel und Ferry einen Schritt weiter. Sie gaben den Versuchsratten ein Futtergemisch, das vollständig fettfrei war und als Zusatz die proteinfreie Milch in Pulverform, die vorher mit Äther extrahiert worden war. Auch in diesem Falle zeigten die Ratten ein normales Wachstum. Nun analysierten sie sorgfältig ihr Präparat von proteinfreier Milch (326) und stellten eine künstliche proteinfreie Milch her, die soweit möglich die Zusammensetzung des natürlichen Produktes nachahmen sollte. Auch mit diesem Präparat erhielten die Autoren ein vollständiges Wachstum. Sie nehmen an, dass die zum Wachstum nötigen Substanzen anorganische Salze sind. Wir werden in der Diskussion der Resultate sehen, dass dieser Schluss unrichtig ist. Inzwischen ist von denselben Autoren eine neue Arbeit erschienen (327), die die früher erhaltenen Resultate bestätigt, die Autoren geben aber zu, dass mit der künstlichen proteinfreien Milch doch keine so guten Resultate erzielt werden wie mit dem natürlichen Präparat. Es gelang ihnen Tiere 114 resp. 277 Tage am Leben zu erhalten, beim Zusatz des künstlichen Präparats, doch nach dieser Zeit gingen sie ein, ohne dass die Sektion einen plausiblen Grund dafür erkennen konnte, in einem Falle konnte sogar ein Zusatz vom natürlichen Präparat das Tier nicht mehr vom Tode retten.

Hopkins und Neville (328) geben an, dass sie auch versucht haben die Milch durch ein Präparat zu ersetzen, welches nach den Angaben der amerikanischen Autoren hergestellt war. Sie teilen mit, dass, wenn sie die Handelslaktose, die bekanntlich aus Milch hergestellt wird, durch wiederholtes Umkrystallisieren gereinigt hatten, die Tiere gänzlich das Wachstum einstellten.

Ich habe mich öfters überzeugt, dass Handelslaktose Spuren Stickstoff, offenbar aus der Milch stammend, enthielt und es wäre möglich, dass diese Spuren schon genügen, um das Wachstum auszulösen.

Von den Arbeiten, die hierher gehören, muss auch eine Arbeit von W. Heubner (329) berücksichtigt werden. Hunde, die mit phosphorarmer Nahrung (Reis, Tapioca) ernährt worden sind, stellten ihr Wachstum ein, doch nach Zufuhr von Lecithin, dessen Ursprung nicht weiter angegeben wurde, begannen sie weiter zu wachsen. Durlach (330) aus Heubners Institut kam zu demselben Resultat. Die „phosphorarme“ Diät Durlachs bestand aus weissem Reis, Tapioka, Eierklar, Salzin, Rohrzucker, Salzen und Eisen. Diese Nahrung müsste eigentlich als „vitaminarm“ bezeichnet werden.

McCullum und Davis (331) geben an, dass junge Ratten vom Gewicht von 40—50 g an der Osborne-Mendelschen Diät 3 und mehr Monate normal wachsen können. Nach dieser Zeit stellen die Ratten das Wachstum ein, bei sonst gutem Allgemeinzustand. Die Autoren kommen, in Anbetracht meiner Beriberi-arbeiten, zum Schluss, dass der Wachstumstillstand nicht auf Salz-, Fett- und Phosphatidmangel, sondern auf Vitaminmangel zurückzuführen ist. Sie fanden die Wachstums substanz in Butter und Eigelb, und zwar im ätherlöslichen Anteil. Sie fanden ausserdem, dass trüchtige Ratten an obiger Diät wenig Milch produzierten und die Jungen ein kümmerliches Wachstum zeigten¹⁾. Normales Wachstum wurde angeregt, wenn zur obigen Diät ätherische Extrakte aus Butter oder Eiern zugesetzt wurde.

Hierher gehört auch eine Arbeit von Schäfer (332), die an weissen Ratten geführt wurde. Leider wurde hier eine Nahrung gegeben, die von vornherein ausreichend erscheint, nämlich Brot und Milch. Wurde nun den Tieren eine geringe Menge Ovarial- oder Hypophysengewebe zugesetzt, so hatte dieser Zusatz weder einen Einfluss auf das Wachstum, noch auf den Stoffwechsel. Wurde dagegen Schilddrüsengewebe zugesetzt, so konnte ein grosser Effekt auf das Wachstum konstatiert werden. Aldrich (333) fütterte weisse Ratten mit Hypophyse. Er konnte keinen Einfluss auf das Wachstum feststellen.

Wir wollen nun die Versuche von Osborne, Mendel und Ferry einer kritischen Betrachtung unterziehen. Wir werden es vor allen Dingen, nach dem vorher Gesagten, merkwürdig finden, dass es diesen Autoren gelungen ist, Ratten mit so gut gereinigtem Material so lange am Leben zu erhalten. Nur zwei Erklärungen sind hier möglich: entweder sind bei Ratten die synthetische Fähigkeiten so gross, dass sie sich die nötigen Vitamine

¹⁾ Eine neu erschienene Arbeit von Osborne, Mendel, Ferry und Wakeman (330a) korrigiert manche frühere Angaben, wie dies aus meiner Zusammenstellung zu erwarten war. Sie fanden nämlich, dass „künstliche proteinfreie Milch“ kein Wachstum anregt. Auch die natürliche „proteinfreie“ Milch tut es, im Gegensatz zu den früheren Angaben dieser Autoren, in begrenzter Masse. Um ein volles Wachstum zu erlangen, muss entweder Milch (Milchpulver), oder Butter (McCullum und Davis) zugesetzt werden.

selbst bereiten können, oder enthielt auch in diesem Falle die Nahrung die nötigen Substanzen als Verunreinigung. Ich habe selbst einige Versuche an Ratten ausgeführt, denen weisser Reis als einzige Nahrung verabreicht wurde. Nun wissen wir, dass polierter Reis eine sehr unvollkommene Nahrung darstellt. Obwohl die Tiere nur ganz wenig Reis zu sich nahmen, etwa 3—5 g täglich, verloren sie nur 15% im Mittel am Gewicht, als nach 45 Tagen der Versuch abgebrochen wurde. Man sieht daraus, wie zähe Ratten an ihrem Gewicht festhalten, sogar bei sehr geringer Nahrungsaufnahme. Dasselbe geschieht bei Haferdarreichung als einzige Nahrung. Andererseits ist es möglich, dass die Folgen des Mangels an Vitaminen erst viel später zum Vorschein kommen. Dies scheint auch aus den Versuchen von Osborne und Mendel zu folgen. Überhaupt wäre es ein Fehler aus den Versuchen an Ratten und Mäusen auf andere Tiere, die sich total verschieden verhalten, Schlüsse übertragen zu wollen. Was den anderen Einwand anbetrifft, so wäre es möglich, dass trotz der Sorgfalt, die bekanntlich Osborne bei der Darstellung seiner Pflanzeneiweisspräparate anwendet, dieselben Verunreinigungen in sich doch einschliessen. Ich glaube, dass die Versuche sich viel eindeutiger gestalten würden, wenn die Pflanzenpräparate längere Zeit mit Alkohol in der Hitze extrahiert wären. Was die chemische Natur der hypothetischen Wachstumssubstanz betrifft, so hat keiner der obengenannten Autoren sich näher darüber geäußert. Ich glaube, dass es sich auch hier um Substanzen handelt, die zur Gruppe der Vitamine gehören. Würde sich die Angabe bestätigen, dass die Wachstumssubstanz, zum Unterschied vom Beriberi-vitamin, ätherlöslich sei, so würden sich Winke von praktischer Bedeutung daran anknüpfen lassen. Sämtliche Substanzen, die ich aus der Vitaminfraktion der Hefe erhalten habe, werden von mir auf ihre wachstumfördernde Wirkung jetzt untersucht.

Wie bekannt, kommt es bei jungen höheren Tieren nach operativer Entfernung der Schilddrüse (sowie auch bei menschlicher Athyreosis) zum Zwergwuchs mit spezifischer Kachexie, Knochenläsionen, Hypertrophie der Hypophyse und anderen typischen Symptomen. Es kommt somit beim athyroiden Tiere zur Wachstumshemmung, trotzdem die Wachstumssubstanz mit einer vollwertigen Nahrung dem Tiere zugeführt wird. Andererseits konnte Basch, Klose und Vogt u. a. zeigen, dass bei ekthymierte Tieren ein typisches Bild entsteht, ebenfalls mit Zwergwuchs, Hemmung der Ossifikation, etc. Auch durch Entfernung der Hypophyse beim wachsenden Tier wird eine Wachstumshemmung erzielt und manche Fälle von Zwergwuchs beim Menschen sind hypophysären Ursprungs. Wahrscheinlich muss die mit der Nahrung eingeführte Wachstumssubstanz in den innersekretorischen Organen, die das Wachstum regulieren, und speziell in der Schilddrüse der Thymus (branchiogene Gruppe) und in der Hypophyse einer Umarbeitung unterzogen werden, und erst, nachdem diese Umwandlung stattgefunden hat, vermag die Wachstumssubstanz ihre Wirkung entfalten.

Das Wachstum bei Pflanzen.

Bei Pflanzen wurden den oben angeführten analogen Arbeiten, wenigstens meines Wissens nach, nur in kleiner Anzahl ausgeführt. Ich konnte nur einige Arbeiten finden, die das Thema behandeln. Doch glaube ich, dass gerade bei Pflanzen die Wachstumsversuche mit einigem Vorteil in Angriff genommen werden könnten. Die Versuche gestalten sich vor allem viel eindeutiger, auch sind es Pflanzen, die uns die hypothetische Wachstumssubstanz liefern. Es wäre deswegen wichtig, die Wirkung der Substanz auf die dazu spezifischen Zellen zu untersuchen.

Macalister (334) untersuchte die wundheilende Wirkung von *Symphytum officinale*. Er konnte aus dem Rhizom der Pflanze Allantoin isolieren, das seiner Meinung nach das wirksame Prinzip der Pflanze darstellt. Er führt nun Versuche an Hyazinthen aus, zuerst stellte er die Zwiebel ins Wasser und setzte Allantoin dem Wasser zu. In diesem Falle wurde gefunden, dass die Wurzeln viel schwächer wuchsen, und zwar wurde die Wachstumshemmung proportional der Allantoinkonzentration gefunden. Da wohl normalerweise Allantoin nur innerhalb der Zwiebel vorkommt, wurde ein anderes Verfahren eingeschlagen. Die Zwiebel wurden nämlich mit einer Allantoinlösung injiziert, indem als Kontrollen andere Zwiebel mit demselben Wasservolumen behandelt wurden. Bei allantoingespritzten Zwiebeln wurde ein viel stärkeres Wachstum und ein schnelleres Blütenkonstatiert. Ich habe die Versuche wiederholt, bis jetzt ist es mir nicht gelungen, die Resultate von Macalister zu bestätigen.

Auf Veranlassung von Macalister wurde von Coppin (335) eine ähnliche Untersuchung ausgeführt. Während schwache Lösungen von humussaurem Natrium, apfelsaurem, harnsaurem und oxalsaurem Natrium das Wachstum der Zwiebel förderten und zwar mehr der Wurzel wie der Blätter, wurden stärkere Lösungen hemmend gefunden. Zellteilung wurde durch Kaffein, humussaures, oxalsaures, ölsaures und oleinsaures Natrium angeregt. Ransom (336) fand dagegen, dass Kaffein die Entwicklung der Samen erheblich hemmt.

Die Versuche über die Wachstumssubstanz sind deshalb so wichtig, weil sie uns vielleicht eine Einsicht in das Wachstum der Tumoren gestatten werden, doch darauf kommen wir im nächsten Kapitel zu sprechen.

Literatur über das Wachstum.

321. Osborne, Mendel und Ferry, Feeding experiments with isolated food-substances. Public. of the Carnegie Inst. of Washington. Nr. 156. Part I and II.
322. Stepp, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipide für die Ernährung. Bioch. Zeitschr. 22. 452. 1909.
323. Derselbe, Zeitschr. f. Biol. 57. 135. 1911.

324. Hopkins, Feeding Experiments Illustrating the Importance of Accessory Factors in Normal Diets. *Journ. of Physiol.* 44. 425. 1912.
325. Osborne, Mendel and Ferry, Feeding experiments with fat-free food mixtures. *Journ. of biol. Chem.* 12. 81. 1912.
326. Dieselben, Beobachtungen über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 80. 307. 1912.
327. Dieselben, Maintenance experiments with isolated proteins. *Journ. of biol. Chem.* 13. 233. 1912.
328. Hopkins und Neville, A note Concerning the Influence of Diets upon Growth. *Biochem. J.* 7. 97. 1913.
329. W. Heubner, Versuche über den Nahrungsphosphor. *Münch. med. Wochenschr.* 58. 2543. 1911.
330. Durlach, Untersuchungen über die Bedeutung des Phosphors in der Nahrung wachsender Hunde. *Arch. f. Path. und Pharm.* 71. 210. 1913.
331. McCollum und Davis. The Necessity of certain lipins in the diet during growth. *J. of biol. Chem.* 15. 167. 1913.
- 331a. Osborne, Mendel, Ferry und Wakeman. The relation of growth to the chemical constituents of the diet. *J. biol. Chem.* XV. 311. 1913.
332. Schäfer, The Effects upon Growth and Metabolism of the Addition of Small Amounts of Ovarian Tissue, Pituitary, and Thyroid to the Normal Dietary of White Rats. *Quart. Journ. of exp. Physiol.* 5. 203. 1912.
333. Aldrich, The feeding of white rats on the pituitary body. *Amer. J. of Physiol.* 31. 94. 1912.
334. Macalister, A New Cell Proliferant: its Clinical Application in the Treatment of Ulcers. *Br. med. Journ.* 6th. January 1912; The Action of *Symphytum officinale* and Allantoin. *Ebenda* 21. September 1912.
335. Coppin, The Effect of Purin Derivatives and Other Organic Compounds on Growth and Cell-division in Plants. *Biochem. J.* 6. 416. 1912.
336. Ransom, The Effects of Caffein upon the Germination and Growth of Seeds. *Biochem. J.* 6. 151. 156. 1912.

Wachstum und das Krebsproblem¹⁾.

Aus dem vorigen Kapitel ersehen wir, dass beim Wachstum junger Tiere die Einwirkung einer Substanz angenommen werden muss, die wir als Wachstumsvitamin bezeichnen wollen. Die Ergebnisse der experimentellen Tumorforschung machen es sehr wahrscheinlich, dass auch ähnliche, wenn nicht identische, chemische Kräfte beim Wachstum der Tumoren eine Rolle spielen können. Damit soll nicht etwa gesagt werden, dass dadurch die Entstehung derselben bedingt wird. Das Wachstum der Tumoren und die Beeinflussung derselben ist eine Frage von hervorragendem Interesse und ist auch bereits experimentell in Angriff genommen worden. Den ersten Anlass für die experimentelle Entwicklung der vorliegenden Frage hat wohl Paul Ehrlich (337) mit seiner Theorie der athreptischen Immunität gegeben. Dieser Forscher unterscheidet bei den bösartigen Ge-

¹⁾ Dieses Kapitel habe ich schon in den Ergebnissen der Physiologie Bd. XIII behandelt und im Januar 1913 eingereicht.

schwülsten 1. die natürliche Immunität. 2. Die Immunisierung mit weniger virulenten Tumoren, die vor stärker virulenten Karzinom- und Sarkomarten schützt. Dabei ändert sich mitunter der Charakter des Tumors (Karzinom) in das weniger virulente (Adenom). 3. Die Immunisierung mit normalem Gewebe: Bashford, Murray und Cramer (338) benutzten zu dem Zweck das Blut normaler Tiere, Schöne (339) Extrakte aus den Embryonen, Borrel (340) und Bridré (341) Milz und Lebergewebe. 4. Die Athreptische Immunität. Wird ein Maussarkoma auf Ratten geimpft, so wächst anfänglich der Tumor ganz normal, 8—10 Tage, wird aber später resorbiert. Ehrlich betrachtet diesen Vorgang als eine Erschöpfung der zur Ernährung des Tumors nötigen unbekanntes Substanz. Ist das Versuchstier Träger eines grossen Tumors, so ergibt eine zweite Impfung entweder einen ganz langsam wachsenden oder gar keinen Tumor. Die Impfung mit einem sehr virulenten Tumor schliesst meistens eine solche mit einem weniger virulenten vollständig aus. Die Impfung bei graviden Tieren verläuft nach Haaland (342) entweder negativ oder sehr schwach. Die hier angeführte Immunität sowie die sehr verschiedene Virulenz der experimentellen Tumoren führt Ehrlich auf die verschiedene Avidität der Tumoren zu einer unbekanntes Substanz zurück. Die Ideen Ehrlichs haben eine Fülle von experimentellen Arbeiten und Kontroversen ausgelöst, auf die jedoch nicht ausführlich eingegangen werden soll. Wir wollen hier nur aufführen, dass Bashford (343) die Ehrlichsche Theorie der Tumoren nicht anerkennt, er weist darauf hin, dass die einzelnen Tumorenstämme sowie die Tumorenträger individuelle Unterschiede aufweisen, die die experimentellen Resultate unsicher machen. Ausserdem macht er darauf aufmerksam, dass Impfungen bei jungen Tieren bessere Resultate geben, und dies steht im Widerspruch mit der Erfahrung, die bei menschlichen spontanen Geschwülsten gemacht worden ist. Russel (344) lieferte experimentelle Belege für die Bashfordsche Auffassung. Er fand, dass es Tumorarten gibt, die Mäuse gegen andere Tumoren immunisieren. Es gibt wieder andere, die, wenn operativ entfernt, keine Immunität für denselben Tumor zurücklassen, dagegen immunisieren sie sehr oft gegen andere Tumorarten. Manche stark wachsende Neubildungen geben keine Immunität gegen andere Tumorarten, sie lassen sich auch kaum durch aktive Immunisierung in ihrem Wachstum beeinflussen. Die gleichzeitige Inokulation eines Sarkoms und Karzinoms schwächt meistens das Wachstum des Karzinoms ab. Ich habe die athreptische Theorie experimentell nachgeprüft, und zwar indem ich Ratten mit Mauschondrom impfte und denselben Tieren einen alkoholischen Extrakt des Maustumors wiederholt injizierte. Während bei den Kontrollen der Tumor nur in wenigen Fällen wuchs und dann auch nach einer Woche resorbiert wurde, konnte bei den mit Extrakt behandelten Tieren eine viel bessere Impfungsausbeute und ein besseres Wachstum der Tumoren erzielt werden.

Die Versuche werden in grösseren Massstab wiederholt und, falls sie dasselbe Resultat liefern, würde sich die Ehrlich'sche Theorie in glänzender Weise bestätigen. Auf die Wirkung des alkoholischen Extrakts allein werde ich weiter unten zurückkommen.

Vom Standpunkt der Ehrlich'schen Theorie gingen auch diejenigen Arbeiten aus, die sich mit der Empfindlichkeit der unterernährten Tiere gegen Tumorenimpfung befassten. Jensen (345) glaubt, dass die Diät von grosser Bedeutung für das Wachsen der Tumoren ist, und besonders für die Entstehung der Rezidiven und Metastasen.

Nach Haaland (l. c. 342) sind Mäuse an einer Diät von Hanfsamen, Brot, Hafer und Milch weniger resistent gegen Sarkom, als Mäuse, die an einer knappen Diät (Brot, Hafer) sich befanden. Diese Angaben wurden ebenfalls von Stahr (346) bestätigt. Die Wichtigkeit der Zusammensetzung der Nahrung für das Wachstum der Tumoren wurde ebenfalls von Moreschi (347) und Medigreceanu (348) hervorgehoben. Sweet, Corson-White und Saxon (350) haben in einer sehr interessanten Arbeit das Wachstum der Tumoren an Mäusen und Ratten bei normaler und wachstumssubstanzfreier Diät studiert. Bei letzter Diät war die Impfausbeute verringert, die Latenzperiode länger und die Tumoren kleiner. Durch Kastration wurde das Wachstum der Tumoren gefördert, was auf eine grosse Inanspruchnahme der Wachstumssubstanz durch die Hoden hinweist. Der zweite Teil dieser sehr interessanten Arbeit widerspricht leider den Resultaten des ersten Teiles. Dieser Widerspruch ist offenbar durch einen logischen Fehler bedingt.

Rous fand (349), dass Mäuse, die mit Hafer- und Roggenmehl, Mais, Milch und Zucker ernährt wurden und zwar in einer Menge, die gerade zum Erhalten des Lebens genügte, sich verschieden verhielten, je nachdem die Tumorimpfung während der Unterernährung oder vorher vorgenommen wurde. Bei Tieren, die schon grosse Geschwülste aufweisen, hat die Einschränkung der Diät auf das Wachstum der Neubildung gar keinen Einfluss, wird aber diese Einschränkung 4 Tage nach der Impfung vorgenommen, so ist das Wachstum der Neubildungen etwas verlangsamt. Dies stimmt auch mit der Erfahrung beim Menschen überein, bei welchem sogar bei einer weitgehenden Kachexie ein energisches Tumorwachstum beobachtet wird. Hier muss aber ausdrücklich betont werden, dass eine allgemeine Unterernährung, bei einer sonst kompletten Diät nicht unbedingt ein Fehlen der Wachstumssubstanz mit sich bringen muss.

Ausser der athreptischen Theorie, die die Wachstumshemmung auf ein Fehlen einer spezifischen Nahrung (Wachstumssubstanz) zurückführt, gibt es eine andere Theorie, die besonders von H. C. Ross und Cropper (351) verfochten wird, die als Ursache des Krebses die Einwirkung chemischer Substanzen annehmen, die sie unter dem Namen Auxethica gruppieren. Diese Autoren studieren das Phänomen bei den Leukozyten, unter Anwendung einer Gelatine-

einbettung, der sie die zu untersuchende Substanzen zusetzen. Sie fanden, dass besonders die Purinsubstanzen und ihre Derivate das Vermögen besitzen die Teilung der Leukozyten hervorzurufen. Ähnliche Substanzen konnten sie auch im Teer und Russ nachweisen, die ja bekanntlich die damit arbeitenden Leute zum Krebs prädisponieren. Auf diese Ideen gestützt injizierte Bayou (352) Kaninchen Teer aus Gasanstalten und erzeugte dadurch epitheliale Wucherungen, über deren Natur er sich nicht weiter ausspricht.

An dieser Stelle möchten wir die Tumoren besprechen, die sich durch besondere Eigenschaften auszeichnen. Zu dieser Reihe gehören Tumoren, die durch filtrierte Extrakte übertragbar sind. Zu diesen Tumoren gehört die Hühnerleukämie, welche durch Ellermann und Bang (353) ferner durch Hirschfeld und Jacoby (354) beschrieben wurde. Eine andere Gruppe von Tumoren zeichnet sich durch besonders starke Übertragbarkeit; zu diesen gehört: ein durch den Koitus übertragbares Hundesarkom und ein endemisches Fischkarzinom. In diesen Fällen wurde nicht untersucht, ob das Agens filtrierbar ist.

Rous (355) fand vor einigen Jahren ein transplantables Sarkom in Hühnern, das am Anfang sehr wenig infektiös war und sich nur bei Hühnern einer Rasse (Plymouth Rocks) weiterkultivieren liess, wurde aber allmählich durch Weiterimpfungen infektiöser, eine Beobachtung, die übrigens auch bei anderen Tumoren gemacht wird. Schliesslich wurde der Tumor so hochgradig virulent, dass sogar das getrocknete Gewebe, sowie das Berkefeld-Filtrat eines Extraktes desselben, besonders bei jungen Tieren Tumoren erzeugte, die sich weiter impfen liessen. Obwohl dieser Tumor jetzt allgemein als infektiöser Natur (Filterpasser) betrachtet wird, darf nicht ausser acht gelassen werden, worauf Rous (356) selbst hinweist, dass es sich auch um eine chemische Substanz handeln kann. Das Hühnersarkom lässt sich nach Angaben von Murphy und Rous (357) auch in die Eier injizieren, die schon einen Embryo enthalten. In diesem Falle ist der Tumor sogar viel virulenter, was für unsere Auffassung spricht. Der Tumor wächst auch auf Tauben- und Entenembryonen. Interessant ist auch die grosse Analogie zwischen dem Wachstum der Tumoren und der wachstumfähigen Gewebe, wie Embryonen, auf die Rous (358) hinwies. Die Embryonen liessen sich auf Mäuse impfen, ganz wie Tumoren, auch konnte eine Immunität gegen das embryonale Gewebe erzeugt werden, die offenbar darauf beruht, dass ein Zusammenhang (Gefässe) zwischen dem eingepflanzten Gewebe und dem Wirt fehlte. Höchst interessant ist es, dass die embryonalen Gewebe bei trächtigen Mäusen kein Wachstum zeigen.

In weiteren Arbeiten teilten Rous, Murphy und Tytler mit (359) neue Beobachtungen über diesen interessanten Tumor. Dieser Tumor gibt zahlreiche Metastasen in sämtlichen Organen, besonders in den Lungen, im Herz und in der Leber. Das getrocknete und pulverisierte Tumorgewebe behält seine Virulenz bis 7 Monate. Trotz dieser starken Virulenz werden

Hühner durch Zusammensein mit den infizierten Tieren, sowie durch Verabreichen des frischen Tumors niemals infiziert. Bei 1700 Hühnern sah Rous keinen einzigen Fall von Infektion durch Zusammenleben oder durch Fütterung mit frischem Tumor. Durch sukzessives Übertragen wurde die Latenzperiode von 4 Wochen auf 4 Tage verkürzt. Über die Natur des filtrierbaren Agens berichten Rous und Murphy (360) folgendes. Eine dichte Chamberlandkerze F lässt den Virus nicht durch. Die Autoren geben zu, dass diese Tatsache nicht gegen die chemische Natur des Agens spricht, und mit Recht. So gibt z. B. Holderer (361) an, dass eine ganze Anzahl von Fermenten in neutraler Lösung von der Chamberlandkerze F quantitativ zurückgehalten wird. Ich konnte ebenfalls (362) dieselbe Beobachtung beim Filtrieren des Pepsins, Trypsins und Labs machen. Holderer gibt weiter an, dass die Kerze durchlässig gemacht werden kann, wenn man das Adsorptionsvermögen der Kerze durch Filtrieren eines anderen Kolloids (Eierklar) absättigt. Es würde sich daher empfehlen, auch bei den Rous'schen Sarkomextrakten dasselbe Verfahren anzuwenden, um eine chemische Substanz von einem lebenden Virus zu unterscheiden. Dies ist um so mehr wichtig, da die Substanzen der Vitaminreihe leicht, z. B. durch Tierkohle adsorbiert, oder durch kolloidale Niederschläge mitgerissen werden.

Rous und Murphy (l. c. 360) haben ferner gezeigt, dass das Tumorgewebe auf 50—53° C 15 Minuten lang erwärmt, sich nicht mehr auf Burrows Plasma kultivieren lässt, Hühner aber infiziert. Auf 55° C erwärmt verliert es auch die letzte Eigenschaft. Auch diese Angabe spricht nicht gegen die chemische Natur des Agens. Wir haben gesehen, dass die antiskorbutische Substanz in vielen Fällen bei obiger Temperatur total zerstört wird. Ferner geben die Autoren an, dass das Sarkomgewebe bei 41° C 48 Stunden lang autolysiert seine Virulenz einbüsst, bei Zugabe von 50% Alkohol oder 2% Phenol — schon nach 2 Stunden. — Ich habe selbst eine ganze Reihe von Untersuchungen ausgeführt, die darauf ausgingen, die Natur des Agens näher zu definieren. Zu diesem Zwecke habe ich den Tumor, — den ich der Liebenswürdigkeit des Dr. Peyton Rous verdanke — getrocknet, pulverisiert, und 48 Stunden mit absolutem Alkohol in der Kälte extrahiert, der Extrakt bei niedriger Temperatur im Vacuum eingeengt, der Rückstand im Wasser emulgiert und jungen Hühnern (im Alter von 2—3 Wochen) von Plymouth-Rock-rasse in die Pektoral-muskel injiziert. Nach Verlauf von 3—4 Wochen entwickelten sich an der Injektionsstelle grosse Tumoren mit Metastasen in den Organen, die den Charakter des ursprünglichen Tumors trugen und sich weiter impfen liessen. In den darauffolgenden Experimenten ist es mir bis jetzt nicht gelungen, mit dem alkoholischen Extrakt Tumoren zu erzeugen¹⁾. Ich habe auch aus

¹⁾ Inzwischen ist es mir nochmals gelungen einen Tumor zu erzeugen, und zwar mit trockenem Sarkompulver, das 48 Stunden im absoluten Alkohol belassen war. Weitere Versuche sind im Gange.

anderen Tumorarten Alkoholextrakte dargestellt und Tieren injiziert. Über die Resultate wird nach Abschluss der Experimente berichtet. — Im Anschluss an die Rousschen Experimente berichtet Murphy (363), dass es ihm gelungen ist, Jensensche Rattentumoren, sowie andere Tumorarten im Hühnerembryo zu kultivieren (46 Tage und länger) und dann zurück auf Ratten, resp. Mäuse übertragen. Vom Hühnerembryo liessen sich diese Tumoren auf erwachsene Hühner jedoch nicht transplantieren. Murphy kommt bei der Diskussion dieser interessanten Tatsachen zum Ergebnis, dass entweder das Hühnerembryo, zum Unterschied vom erwachsenen Huhn, über Substanzen verfügt, die das Wachstum von artfremden Tumoren gestatten, oder handelt es sich nur um eine verminderte Resistenz.

Das hier oben mitgeteilte lässt die Vermutung berechtigt erscheinen, dass die Tumoren zu ihrem Wachstum einer spezifischen Substanz bedürfen. Dagegen lassen sich für die Auffassung, dass die Ursache des Krebses in einer Stimulation durch eine chemische Substanz besteht, vorläufig noch keine Anhaltspunkte finden.

Eine weitere Stütze für unsere Auffassung finden wir in den Carrel'schen Versuchen. Dieser Forscher konnte zeigen (369), dass sich verschiedene Gewebe in vitro nicht nur halten lassen, sondern auch zum Wachstum gebracht werden können. Auf diese Weise wurden verschiedene Organe und Tumoren über 4 Monate lang kultiviert. Hier haben wir ein Mittel in der Hand, um die Wachstumsbedingungen experimentell zu untersuchen. Kurz zusammengefasst ist die Carrel'sche Technik die folgende. Das Gewebe (Carrel 365), aseptisch entnommen, wird in ein Plasma mit $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{5}$ destilliertem Wasser gelegt. Am besten eignet sich dazu das Plasma des Versuchstieres selbst oder eines homologen. Je 3—4 Tage wird die Gewebeskultur 1—2 (Carrel 366, Carrel und Burrows 367) Minuten in Ringerscher Lösung gewaschen und in frisches Plasma übertragen. Manche Gewebeskulturen leben schon $4\frac{1}{2}$ Monate, nach 48 Passagen. Ein Herzfragment pulsiert noch nach 104 Tagen. In künstlichen Medien (Lockes Lösung, Agar und Bouillon) wachsen nur embryonale Gewebe und Tumoren. Bei der Kultivierung der Sarkome von Roux fanden Carrel und Burrows (368) folgende interessante Tatsachen. Dies Sarkom wächst im Plasma desselben Tieres sehr gut, während im Plasma anderer sarkomatöser Tiere der Tumor nur sehr spärlich wächst. Das normale Plasma lässt sich viel wirksamer machen durch einen Zusatz von Sarkomextrakt. Die normalen Gewebe wachsen im Plasma sarkomatöser Tiere oder beim Zusatz von Sarkomextrakt ebenfalls besser. Zu normalem Plasma wurde auch öfters Muskelextrakt oder Extrakt aus embryonalem Gewebe zugesetzt, doch wurde auf den Effekt dieser Zusätze nicht speziell eingegangen.

Neue Richtungen der experimentellen Krebsforschung.

Dieser Weg besteht in der experimentellen Untersuchung der Bedingungen, unter welchen das normale Wachstum der Tiere vor sich geht. Durch Wahl einer bestimmten Diät, über welche wir im vorigen Kapitel berichtet haben, gelingt es das Wachstum der Tiere einzuschränken. Vor allem muss untersucht werden, ob solche Tiere bei einer kompletten Diät, aber ohne Wachstumssubstanz, sich mit Tumoren impfen lassen. Gelingt dann die Impfung, so muss daraus geschlossen werden, dass der Tumor zum Wachstum einer anderen Substanz bedarf, als der Organismus selbst. Beim negativen Verlauf dieses Experiments könnte vielleicht der Tumor zum Wachsen gebracht werden, wenn den Tieren ein alkoholischer Extrakt des betreffenden Tumors zu der Nahrung zugesetzt wird. Ist unsere Voraussetzung richtig, so drängt sich eine ganze Anzahl von Problemen auf; es könnte zum Beispiel untersucht werden, ob durch Tumorextrakt, beim Fehlen der Wachstumssubstanz, normales Wachstum wieder herbeigeführt werden kann. Es gilt vor allem hier zu entscheiden, ob das normale Wachstum und das Wachstum der Geschwülste durch dieselbe oder durch differente spezifische Substanzen bedingt wird.

Um das Vorhergehende kurz zusammenzufassen, scheint mir die Annahme, dass das Wachstum der Tumoren durch eine chemische Substanz reguliert wird, recht plausibel. Ich nehme an, dass die Wachstumssubstanz, die bei jungen Individuen, beim normalen Wachstumsprozess Verwendung findet, bei Erwachsenen keine Funktion mehr ausübt und abgebaut wird. Da alle diese Substanzen der Nukleingruppe im weitesten Sinne des Wortes zuzählen sind, so wäre es möglich, speziell beim Menschen, dass in der Lebensperiode, in welcher der Nukleinstoffwechsel verlangsamt wird, diese Substanz nicht mehr abgebaut wird und gewisse Zellen, die noch aus unbekanntem Gründen wachstumsfähig sind, zum Wachstum stimuliert.

Alle die obengenannten Probleme sind einer experimentellen Bearbeitung jetzt zugänglich geworden. Damit soll aber nicht behauptet werden, dass der Weg frei vor uns liegt. Die aus gereinigten Nahrungsstoffen bestehende Diät (Hopkins, Osborne-Mendel) ist nicht nur der Wachstumssubstanz beraubt, sie enthält auch keine Vitamine, oder nur in Spuren. Diese Diät, ebenso wie eine sterilisierte, oder mit Alkohol extrahierte Nahrung bedeutet für viele Tierspezies und für den Menschen ein Todesurteil infolge des Vitaminhungers. Es lassen sich also die an Ratten erhobenen Resultate auf andere Spezies nicht übertragen. Es müssen hier andere Wege gesucht werden, und in erster Linie muss das Verhältnis der hypothetischen Wachstumssubstanz zu den Vitaminen erforscht werden.

Wird es sich zeigen, dass die Wachstumssubstanz aus der Nahrung eliminiert werden kann, mit Belassung der Vitamine, so ist der Weg für das Tierexperiment offen und kann das Problem an vielen Tierspezies studiert

werden. Zeigen sich diese Ideen im Tierexperiment erfolgreich, dann erst dürfen wir unsere Kenntnisse auf die menschliche Pathologie übertragen, und hier diese Therapie prophylaktisch und kurativ anwenden. Prophylaktisch bei erblich Belasteten, beim Uleus ventriculi usw., kurativ bei der Frühdiagnose einer malignen Geschwulst nach den modernen Methoden. Die Krebsforschung ist somit in neue Bahnen geleitet; wir denken, dass dieselbe mit dem Studium der Vitamine und der Zusammensetzung unserer Nahrung untrennbar verknüpft ist. Diese Forschungen sind in meinem Laboratorium auf breitester Basis in Angriff genommen worden.

Literatur über Wachstum und das Krebsproblem.

337. Paul Ehrlich, Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 3. Nr. 7. 1906; Arb. a. d. Kgl. Inst. f. exp. Ther. H. 1. 77. 1906; Derselbe und Apolant, Über die Genese des Karzinoms. Verh. deutsch. Path. Gesellsch. 12. Tag. Kiel 1903.
338. Bashford, Murray und Cramer, Natural and Induced Resistance of Mice to the Growth of Cancer. Proc. Roy. Soc. Bd. 79. 164. 1907.
339. Schöne, Untersuchungen über Karzinimmunität bei Mäusen. Münch. med. Wochenschr. 53. 2517. 1906.
340. Borrel, Le problème du cancer. Bull. de l'Inst. Past. 5. 497. 1907.
341. Bridré, Recherches sur le cancer expérimental des souris. Ann. de l'Inst. Past. 21. 760. 1907.
342. Haaland, zit. nach Ehrlich, Experimentelle Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909.
343. Bashford, The Behaviour of Tumor-cells during Propagation. 4th Scient. Rep. Imp. Canc Research Fund. p. 131. 1911.
344. Russel, The Manifestation of Active Resistance to the Growth of Implanted Cancer. 5th Scient Rep. Imp. Cancer Res. Fund. p. 1. 1912.
345. Jensen, Zeitschr. f. Krebsforsch. 20. 682. 1909.
346. Stahr, Zentr. f. allgem. Path. u. path. Anat. 20. 628. 1908.
347. Moreschi, Zeitschr. f. Immunitätsf. 2. 651. 1909.
348. Medigroceanu, Berl. klin. Wochenschr. 47. 722. 1910; Proc. Royal Soc. 82. 286. 1910.
349. Rous, The rate of tumor growth in underfed hosts. Proc. Soc. for. exp. Biol. and Med. 8. 128. 1911.
350. Sweet, Corson-White und Saxon, The relation of diets and castration to the transmissible tumors of rats and mice. J. of biol. Chem. 15. 181. 1913.
351. H. C. Ross und Cropper, Further Researches into Induced Cell-reproduction and Cancer. The McFadden Researches. Vol. I and II. 1911. u. 1912.
352. Bayon, Epithelial Proliferation Induced by the Injection of Gasworks Tar. Laucet. 183. 1579. 1912.
353. Ellermann und Bang, Zentr. f. Bakt. 46. 595. 1908; Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 63. 231. 1909.
354. Hirschfeld und Jacoby, Zeitschr. f. klin. Med. 71. 107. 1909.
355. Rous, A transplantable avian neoplasm. Journ. exp. Med. 12. 696. 1910.
356. Derselbe, Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. Ibid. 13. 397. 1911. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. Journ. Amer. Med. Ass. 16. 198. 1911.
357. Murphy and Rous, The behaviour of chicken sarcoma implanted in the developing embryo. Journ. exp. Med. 15. 119. 1912.

358. Rous, An experimental comparison of transplanted tumor and a transplanted normal tissue capable of growth. *Journ. exp. Med.* 12. 344. 1910; The effect of pregnancy on implanted embryonic tissue. *Ibid.* 13. 248. 1911.
 359. Rous, Murphy and Tytler, The role of injury in the production of a chicken sarcoma by a filterable agent; The relation between a chicken sarcomas behaviour and the growths filterable cause. *Stud. from Rockefeller Inst. Bd.* 16. 1913.
 360. Rous and Murphy, The nature of the filterable agent causing a sarcoma of the fowl. *Stud. fr. the Rockefeller Inst. Bd.* 16. 1913.
 361. Holderer, *Recherches sur la filtration des diastases.* Thèse. Paris. 1911.
 362. Casimir Funk und Niemann, Über die Filtration von Lab und Pepsin. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 68. 263. 1910.
 363. Murphy, Transplantability of malignant tumors to the embryos of a foreign species. *J. Amer. Med. Ass.* 59. 874. 1912.
 364. Carrel, Technique for cultivating a large quantity of tissue. *Journ. exp. Med.* 15. 393. 1912.
 365. Derselbe, On the permanent life of tissues outside of the organism. *Ibid.* 15. 516. 1912.
 366. Derselbe, *Handb. der biochem. Arbeitsmeth.* 6. 519. 1912.
 367. Carrel and Burrows, An addition to the technique of the cultivation of tissues in vitro. *Journ. exp. Med.* 14. 244. 1911.
 368. Dieselben, Artificial stimulation and inhibition of the growth of normal and sarcomatous tissues. *Journ. Amer. Med. Ass.* 55. 32. 1911.
-

VIII.

Die Vitamine in ihren Beziehungen zur Ernährungs- und Stoffwechselllehre.

Zur Frage: Ist das Leben ohne Bakterien möglich? — Vitamine und die innere Sekretion. — Vitamine und die Ernährung.

Schlussbetrachtungen.

Mit der Auffindung der Vitamine in unserer Nahrung eröffneten sich mit einem Schlage neue Gesichtspunkte, die unsere bisherigen Anschauungen über die Ernährung und Stoffwechsel sehr stark beeinflussen werden. Jetzt wissen wir sicher, dass die Bewertung der Nahrung auf Grund ihres Gehalts an Proteinen, Kohlehydraten und Fetten, sowie ihres Kalorienwertes nicht mehr ausreicht. Sollen wir doch, dass eine in dieser Beziehung tadellose Nahrung sich als vollständig unzureichend erweisen kann, wenn ihr die Vitamine fehlen.

In den vorigen Kapiteln wurden die Tatsachen besprochen, die uns dazu geführt haben, die Existenz von neuen lebenswichtigen Substanzen, der Vitamine, in der Nahrung anzunehmen. Wir konnten es verfolgen, dass die hier in Frage kommenden Produkte aus dem Pflanzenreich fertig gebildet bezogen werden müssen. Die Auffindung neuer wichtigen Bestandteile der Nahrung muss um so mehr betont werden, als in den letzten Jahren Stimmen sich hören lassen, die das Problem der Ernährung mehr oder weniger als abgeschlossen betrachten, indem sie behaupten, dass alle Nahrungsbestandteile uns bekannt sind. Wir sehen aus den vorigen Kapiteln, dass dies nicht zutrifft. Nimmt man ein beliebiges Naturprodukt in grosser Menge als Ausgangsmaterial, so kommt man ohne Ausnahme bei der ehemischen Fraktionierung, neben Vitaminen noch auf eine ganze Reihe von neuen Produkten, über deren Bedeutung wir leider noch nichts wissen. Es ist vorauszusehen, dass die Aufgabe der physiologischen Chemie in den nächsten Jahren es sein wird, diese Produkte zu isolieren und auf ihre physiologische und pharmakologische Wirkung zu prüfen.

Die Basengruppe, die mit Schwermetallsalzen in alkoholischer Lösung fällbar ist, liess sich ohne Schwierigkeit aufarbeiten, da uns vorzüglich ausgearbeitete Methoden zur Verfügung standen. Bei der oben besprochenen neuen Gruppe der Substanzen verfügen wir dagegen noch nicht über zweckmässige Methoden. Ich konnte zwar die Beobachtung machen, dass eine ganze Anzahl dieser Substanzen mit Silbernitrat in saurer Lösung fällbar, eine andere wieder in alkalischer fällbar ist, doch ist die Auffällung nicht quantitativ und bei der weiteren Bearbeitung lassen uns die alten Methoden teilweise in

Stich, Ich glaube jedoch, dass wenn eine grössere Anzahl von Forschern sich diesem neuen Thema zuwendet, das neue Problem sich, nach nötigen Vorarbeiten, in die richtigen Bahnen lenken lässt.

Wir haben bereits gesehen, dass die Vitamine selbst höchst labile Produkte darstellen. Beim Aufarbeiten von grossem Ausgangsmaterial erhalten wir am Ende der Fraktionierung diese Substanzen nur in Spuren. Auch diese Spuren büssen einen grossen Teil ihrer Wirksamkeit beim Umkrystallisieren ein. Man hat jeden Grund anzunehmen, dass die Schuld an der geringen Ausbeute der Vitamine nicht an ihrer geringen Menge in der Natur, sondern an ihrem labilem Charakter liegt. Wir müssen demnach trachten, unsere chemischen Methoden den neuen Anforderungen anzupassen. Ich bemühe mich schon seit einer geraumen Zeit die Ausbeute der Vitamine zu verbessern, ich hoffe darüber bald berichten zu können. Es ist wahrscheinlich, dass die verbesserten Methoden uns auch bei anderen wenig stabilen Substanzen gute Dienste tun werden.

Wir haben gesehen, dass wir genug Beweise in Händen haben, um in der Nahrung die Anwesenheit von mehreren Vitaminen anzunehmen und zwar scheint es möglich dieselben in 2 Gruppen einzuteilen, nämlich solche, die wenigstens für manche Tiere lebenswichtig sind und andere, deren Abwesenheit zwar einige Ausfallserscheinungen, aber nicht den Tod zur Folge hat.

Zu den lebenswichtigen Vitaminen können wir mit einiger Wahrscheinlichkeit folgende Substanzen zurechnen:

1. Das Beriberi-Vitamin,
2. Das Skorbut-Vitamin und
3. Das Pellagra-Vitamin.

Zu der zweiten Gruppe können gerechnet werden:

1. Das Rachitis-Vitamin und
2. Das Wachstum-Vitamin.

Von den hier aufgezählten Substanzen ist bis jetzt nur das Beriberi-vitamin chemisch untersucht worden. Es scheint das stabilste der ganzen Gruppe zu sein. Es ist allerdings noch nicht entschieden worden, ob es sich hier um eine einzige komplexe Substanz, oder um mehrere chemisch verwandte Körper handelt. Ich hoffe diese Frage in der nächsten Zukunft entscheiden zu können. Wir wissen jedoch, dass es sich hier um eine Substanz oder Substanzgruppe handelt, die einer bisher unbekanntem Klasse offenbar gehört. Das erhöht natürlich unser Interesse. Ich habe nämlich gefunden, dass der Stickstoff darin nicht aminartig gebunden ist und mit Säuren nicht reagiert, auch lässt er sich nach Kjeldahl nur zu einem geringen Teil oder gar nicht bestimmen. Ihre pharmakologische Wirkung ist nur gering, es liess sich vielleicht nur eine ganz geringe Wirkung auf die Darmperistaltik nachweisen. Wir sind hier im Besitze von Substanzen, die obwohl physiologisch

eine grosse Rolle spielen, pharmakologisch indifferent sind und in jeder beliebigen Menge verabreicht werden können. Das erhöht ihren praktischen Wert sehr bedeutend. Die Untersuchung anderer oben aufgezählten Vitamine ist chemisch noch nicht aufgenommen worden. Wir befinden uns hier noch im Stadium der Vorversuche. Man kann aber schon mit einiger Wahrscheinlichkeit behaupten dass es sich ebenfalls um Substanzen handelt, die zu derselben chemischen Gruppe gehören.

Da wir über das Wesen der Avitaminosen selbst noch nicht genug unterrichtet sind, sind wir nicht imstande uns die Wirkung der Vitamine zu erklären. Viele Autoren fassen die Wirkung derselben als eine antitoxische auf, indem sie annehmen, dass die bei den Avitaminosen genossene Nahrung giftige Substanzen enthält. Für diese Auffassung sind keine experimentelle Stützen vorhanden. Trotz vieler Mühe gelang es nicht z. B. im polierten Reis irgendwelche Gifte nachzuweisen. Ich konnte ausserdem zeigen, dass statt poliertem Reis man ebensogut Dextrin, Inulin oder sogar einfache Zuckerarten zum Hervorbringen von experimentellen Avitaminosen anwenden kann. Nun lässt sich die Bildung von Giften aus stickstofffreiem Material nur schwer mit den jetzigen Anschauungen vereinbaren. Manche Autoren sind nur schwer von der Giftheorie abzubringen, weil bei den Avitaminosen histologische Veränderungen im Gehirn und Nerven entstehen, wie wir sie bei Intoxikationen, Alkohol, Blei, Diphtherietoxin, zu finden gewohnt sind, nämlich Entartungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Wir kennen aber doch Entartungen des Nervensystems, deren Mechanismus unbekannt ist, so z. B. manche familiäre Erkrankungen des zentralen Nervensystems im Kindesalter.

Bei den Avitaminosen sehen wir, dass eine Nahrung, die keine toxischen Körper enthält, z. B. Reis, Zucker, Weizenmehl, zur Nervendegeneration führt, einzig und allein infolge des Vitaminmangels in dieser Nahrung. Wir können somit den Satz aufstellen: die primäre Ursache der Avitaminosen ist das Fehlen der Vitamine in der Nahrung. Dieser Satz lässt sich dadurch beweisen, dass durch Zufuhr der Vitamine zu derselben vitaminfreien Nahrung alle Symptome zugleich zurückgehen und bei der kontinuierlichen Zufuhr der fehlenden Substanzen auch dauernd ausbleiben.

Nehmen wir den obigen Satz als bewiesen an, so ist es sehr nahelegend anzunehmen, dass die Wirkung der Vitamine darin besteht, dass sie entweder das Ausgangsmaterial gewisser Produkte der inneren Sekretion oder der Hormone liefern. Die Latenzperiode der Vitaminwirkung spricht sehr zu Gunsten dieser Auffassung. Man gewinnt beim Arbeiten mit Vitaminen den Eindruck, dass dieselben im Zustand wie sie sich in der Nahrung befinden, unwirksam sind. Sie werden erst beim Durchgang durch den Körper aktiviert. Wo die Aktivierung vor sich geht wissen wir jetzt noch nicht.

dies wird die Aufgabe der zukünftigen physiologischen und pharmakologischen Forschung sein.

Wenn wir auch die Gegenwart von Giften in einer Nahrung, die Avitaminosen verursacht, mit Sicherheit verneinen können, scheint es nicht ganz unmöglich, dass infolge von Ausfallerscheinungen, die durch Vitaminmangel verursacht sind, im Körper selbst giftige Produkte entstehen, die die Nervendegeneration auslösen. Werden durch Zufuhr der Vitamine die Ausfallerscheinungen behoben, so müsste die Giftproduktion zum Stillstand kommen. Wieweit wir heutzutage berechtigt sind, für die Giftproduktion die Ausfallerscheinungen verantwortlich zu machen, werden wir in einem späteren Abschnitte, über innere Sekretion, sehen. Es ist aber auch nicht unmöglich, wie ich schon früher betont habe, dass der Mechanismus der Nervendegeneration hier gänzlich unbekannte Wege einschlägt.

Betrachten wir näher die Tierarten, die zur Erzeugung von experimentellen Avitaminosen herangezogen wurden, so kommen wir zu der Ansicht, dass verschiedene Tiere auf den Vitaminmangel in der Nahrung verschiedenartig reagieren. Wir sind vorläufig noch weit davon entfernt den Grund dieses Verhaltens zu verstehen. Wir sehen z. B., dass manche Tiere auf jede Art der vitaminfreien Nahrung nur mit einer bestimmten Avitaminose antworten.

Obwohl in unseren Kenntnissen hier noch grosse Lücken und Unsicherheiten vorhanden sind, die noch einer weiteren Bearbeitung bedürfen, können wir die untersuchten Tiere in folgende Gruppen vorläufig einteilen:

Tiere mit Beriberi	Skorbut	Pellagra	Rachitis	Tiere die durch vitaminfreie Nahrung nur schwer resp. eine unbekannte Vitaminose bekommen
Hühner	Meerschweinchen	Mensch	viele Säugetiere	Mäuse
Tauben	Affen		Hühner	Ratten
Gänse	Schwein		Mensch	Katzen
Enten	Mensch			Kaninchen
Schwein				
Mensch				

So begnügen sich z. B. Ratten mit einer sehr geringen Vitaminmenge, sie können von Hafer sehr gut leben, während Meerschweinchen daran zugrunde gehen. Ratten lassen sich sehr lange Zeit mit poliertem Reis am Leben erhalten. Erst unter allmählichem Gewichtsverlust gehen sie ein ohne jegliche Symptome einer bekannten Avitaminose.

Die Versuche mit dem Wachstum-Vitamin wurden bisher nur an Ratten und Mäusen angestellt. Es bleibt deswegen abzuwarten, wie sich andere Tierarten diesbezüglich verhalten.

Die Rolle der Vitamine bei Pflanzen kennen wir noch nicht. Wir wissen aber, dass sie universal im Pflanzenreich verbreitet sind und dass

die Pflanzen als Quelle derselben für das Tierreich dienen. Auch bei niedrigen Pflanzen sind Vitamine vorhanden, wir sahen dies bei der Hefe. Hefe besitzt einen sehr energischen Stoffwechsel, wir dürfen uns nicht wundern, wenn wir bei ihr vielleicht den grössten Vitaminreichtum auffinden. Auch im ruhenden Samen ist ein gewisser Vitaminvorrat in Form vom Beriberi-Vitamin aufgespeichert. Beim Keimungsprozess sehen wir ein neues Vitamin auftreten, nämlich das Skorbut-Vitamin, das den aktiven Zustand des Vitamins repräsentiert. Dies weist wohl darauf hin, dass den Vitaminen bei dem Keimungs- und Wachstumsvorgang eine gewisse Rolle zukommt.

In den nächsten Abschnitten wollen wir auf die Wechselbeziehungen zwischen den Vitaminen einerseits, und Hormonen und Produkten der inneren Sekretion, sowie auf die Beziehungen zum Stoffwechsel kurz eingehen.

Zur Frage: Ist das Leben ohne Bakterien möglich, und ihre moderne Behandlung.

Vor einer ganzen Reihe von Jahren suchte Schottelius (369) die Frage zu entscheiden, ob das Leben ohne Bakterien möglich sei. Dieses sehr bekannte Experiment wurde an jungen Hühnern ausgeführt, die in einem besonders konstruierten Apparat mit steriler Nahrung aufgezogen wurden. Das Experiment verlief negativ, die jungen Tiere wurden kachektisch und liessen sich nicht am Leben erhalten. Zu gleichem Ergebnis und mit ähnlicher Methode kam Belonowsky (370).

Da eine ganze Anzahl von Tieren, allerdings niederen Tieren, wie Skorpionen und Wintereidechsen, einen sterilen Darm besitzen sollen, so versuchten viele Forscher aufs neue die Frage zu entscheiden. Es gelang Wollmanu (371) Fliegenlarven aseptisch aufzuziehen, dagegen gelang es Mme. Metschnikoff (372) nicht Froschlarven steril am Leben zu erhalten.

Da die Versuche nicht eindeutig waren, nahm Cohendy (373) die Versuche von Schottelius an Hühnern wieder auf. Er konstruierte zu diesem Zwecke einen sehr ingeniös gebauten Apparat. Das Futter wurde zusammen mit dem ganzen Apparat sterilisiert und zwar 25 Minuten lang bei 115 resp. 1 1/2 Stunden lang bei 118. Cohendy behauptet mit seiner Methode gute Resultate erhalten zu haben und kommt zu der Schlussfolgerung, dass das Leben ohne Bakterien möglich sei. Bei der Durchsicht seiner Arbeit gewinnt man jedoch den Eindruck, dass die Tiere, obwohl sie mehr Futter frassen als die Kontrollen, doch erheblich leichter waren an Gewicht und schliesslich starben. Bei der Kritik der Arbeit Cohendy's kommt Schottelius (374) zu der Ansicht, dass die Tiere starben resp. mit Darmbakterien sich besser entwickelten. Wir sahen aus den vorigen Kapiteln, dass man die Nahrung nicht ohne Schaden sterilisieren kann, die Vitamine werden bei höheren Temperaturen eben vernichtet. Wir müssen uns nur wundern,

dass die Hühner in Cohendy's Experiment solange am Leben erhalten blieben. Wir wissen, dass das Ei stark vitaminhaltig ist, doch ist es verwunderlich, dass der Vitaminvorrat auf solche lange Zeit ausreicht. Soll die Frage nach dem Wert der Bakterien für das Leben in der Zukunft wieder aufgenommen und einwandfrei entschieden werden, so muss zur sterilisierten Nahrung eine sterile Vitaminlösung zugesetzt werden.

Vitamine und die innere Sekretion.

Die physiologische Untersuchung der Produkte der inneren Sekretion und die damit verbundenen chemischen Untersuchungen haben in letzter Zeit einen grossen Schritt vorwärts gemacht.

Die grosse Entwicklung der Eisweisschemie brachte es mit sich, dass Derivate derselben einem genauen Studium unterworfen worden sind. Ich meine hier die verschiedenen Basen, die durch Karboxylgruppen-Abspaltung aus Aminosäuren, sowie durch Methylation derselben gewonnen worden sind. Ich will hier nur an die interessanten Arbeiten von Ackermann (375), Barger und Dale (376) und Barger und Ewins (377) erinnern. Es erscheint jedoch, dass das weitere Studium der Produkte der inneren Sekretion sich in anderer Richtung bewegen wird. Die aus Aminosäuren entstehenden physiologisch wirksamen Basen sind schon sorgfältig bearbeitet worden. Ihre physiologische Wirkung deckt sich mit keiner der komplexen Wirkungen der endokrinen Organe.

Die neue Richtung in der Untersuchung der Produkte der inneren Sekretion beruht darauf, dass eine scheinbar einheitliche wirksame Substanz — analog dem Beriberi-Vitamin — in einzelne reine Produkte zerlegt wird, deren Summe die volle Wirkung der Extrakte entfalten soll.

Einen Schritt vorwärts bedeutet die Mitteilung von Fühner (l. c. 48), der die Substanzen aus der Hypophyse, die in der Fabrik von Meister, Lucius und Brüning vor kurzem gewonnen wurden. Die Methode war die folgende: Die enteiweissten Extrakte des Mittellappens der Drüse wurden mit Phosphorwolframsäure gefällt und der zerlegte Niederschlag wurde im Vakuum nach Zusatz von Schwefelsäure bis zum Sirup eingeeengt und der Kristallisation überlassen. Die erhaltenen Kristalle, die unter den Namen Hypophysin im Handel sind, sollen die volle Wirksamkeit der Drüse auf Blutdruck, Atmung und Gebärmutter aufweisen. Das kristalline Produkt sah einheitlich aus, gab die Paulyse- und Biuretreaktion und war linksdrehend. Dieses Produkt wurde durch mehrmalige fraktionierte Fällung in seine Bestandteile zerlegt; es wurden vier verschiedene Produkte erhalten, deren chemischen und physiologischen Eigenschaften, soweit angegeben, hier in Form einer Tabelle zusammengefasst werden sollen.

	Löslichkeit	Opt. Verh.	Smp.	Reaktion	Wirkung
I. Substanz	löslich in H ₂ O	D -54,02	Verk.	Pauly Biuret	Blutdruckwirkung.
II. „	unlös. in Alkohol-Aceton, Essigäther	-27,17	198—200	„	Atmung, Blutdr., Gebärmutter
III. „	Lösung in Methylalk.	-39,25	185—6	„	Uteruswirk. stark
IV. Mutterl.	spröde glasart. Masse	-21,26		nur Pauly	„ „

Aus dem Filtrat der Phosphorwolframsäurefällung wurden ebenfalls vier Substanzen isoliert, die aber physiologisch sich als indifferent erwiesen.

Eine andere Arbeit in dieser neuen Richtung wurde von Kendall (378) vor kurzer Zeit veröffentlicht, dabei wurde eine neue Methode benutzt. Die ganzen Schilddrüsen wurden in Natronlauge gelöst und durch Kolodiumsäcke dialysiert. Beim Dialysieren gegen kaltes Wasser ging 10% des Jods in das Dialysat über, bei 60°—70° in saurer Lösung ging 80% des gesamten Jods über. Dabei wurden 12 neue Substanzen aufgefunden, die meistens aus dem abgebauten Eiweiss stammen. Unter anderem wurde ein Produkt mit 23,3% Jod, eine Substanz ohne Jod, welche alkalische Silber, Gold, und Quecksilberlösungen reduziert und eine dritte, die zwar kein Jod enthält, aber solches bindet.

In einer zweiten Arbeit berichtet Kendall (379) über die physiologische Wirkung der erhaltenen Fraktionen. Das erste Stadium der Fraktionierung ergab zwei Lösungen, die erste Lösung A enthält 60% des gesamten Jod und 9% N. die zweite Lösung B enthält 40% Jod und 91% N. Diese zwei Lösungen wurden an zwei Myxödemen, drei Kretinen und zwei Hunden untersucht.

Lösung A wirkt auf den Stoffwechsel, nämlich Gewicht und Temperatur, ferner erzeugt sie Tachykardie, Tremor.

Lösung B bringt die trockene, schuppige Haut zum normalen Zustand, hebt die Knochen- und Gelenkschmerzen, sowie die Muskelkrämpfe auf und übt eine grosse Wirkung auf den psychischen Zustand bei Kretinen. Die beiden Lösungen wurden daraufhin, nach den Angaben des Autors, weiter zerlegt, welche spezifisch auf die einzelnen Symptome einwirken, und können einzeln, je nach den Symptomen, appliziert werden.

Was die Thymusdrüse anbelangt, so kennt man ihren Chemismus noch nicht. Basch (l. c. 283) gibt an, dass die Hypertymisation ganz unschädlich ist, sogar intravenös, wenn man vorher Hirudin einspritzt. Anderslautende Angaben beruhen auf der koagulierenden Wirkung mancher Organextrakte.

Hier sehen wir, dass eine Substanz, deren Fehlen im Körper wichtige Veränderungen nach sich zieht, im Überschuss eingeführt keine pharmakologische Wirkung ausübt. Dieser Verhalten erinnert in mancher Hinsicht an Vitamine.

Einige interessante Tatsachen fand ferner Koch (380) bei parathyreoektomierten Hunden. Im Harn dieser Hunde fanden sich toxische Basen in grösseren Mengen, unter anderen Methylguanidin in sämtlichen Fällen, Imidazolyläthylamin, Neurin und Cholin in einigen Fällen. Die Hunde zeigten schwere Tetanie und blieben 3—5 Tage am Leben. Es fand sich bei der Sektion fettige Degeneration der Leberzellen, Lungenödem, und im Gehirn in den motorischen Zellen typische tetanische Kerne mit Chromatolysis und partiellem Verlust der Niesslschen Substanz. Welche Bedeutung diese toxische Substanzen für das Entstehen der Tetanie besitzen, lässt sich jetzt nicht aussagen. Die basischen Produkte, die bei der Tetanie im Harn auftreten, können sowohl die Ursache als die Folge der Tetanie sein. Manche Autoren nehmen an, dass auch bei der Beriberi in letzter Instanz es sich um toxische Substanzen handelt, die sich infolge eines pathologischen Eiweissabbaus bilden.

Die grosse experimentelle Schwierigkeit bei der Isolierung mancher Produkte der inneren Sekretion ist deren grosse Labilität. Solches Verhalten wurde bei der Thymus, Epithelkörperchen, Nebennierenrinde, Pankreas, Vorder- und Mittellappen der Hypophyse gefunden. Es ist wahrscheinlich, dass hier die verbesserten Vitaminmethoden von grossem Nutzen sein werden. Wird es sich ausserdem zeigen, dass die Muttersubstanzen der Produkte der inneren Sekretion in der Nahrung zu suchen sind, wird die letzte auf ihre Bestandteile und Bedeutung untersucht, so werden diese Resultate wohl etwas Licht auf manche innersekretorische Produkte werfen.

Vitamine und die Ernährung.

Bei der Besprechung der Ätiologie der Beriberi, Skorbutus und der Pellagra haben wir bereits auf die Gefahren einer einseitigen, vitaminarmen Ernährung, durch lange Zeitperioden, besprochen. Wir sahen ebenfalls, dass die Zubereitungsweise der Speisen nicht ohne Bedeutung ist. Es wäre nämlich denkbar, und solche Fälle sind tatsächlich beschrieben worden, dass eine in jeder Hinsicht vollständige Nahrung durch langes Erhitzen oder Austrocknen vitaminarm gemacht wird. Diese Fälle kommen in der Praxis allerdings meist da vor, wo die Herstellung der Speisen in grossen Mengen geschieht, z. B. in Spitälern, Gefängnissen und Kasernen. Dort werden die Speisen lange Zeit in grossen Töpfen erhitzt, die nicht selten nach Art der Autoklaven gebaut sind, d. h. bei einer Temperatur über 100° C arbeiten.

Die Lehre von den Avitaminosen wird hoffentlich manche Anwendung bei der Landwirtschaft finden. In unseren Breiten weidet das Rindvieh nur im Sommer, im Winter bekommt es trockenes Futter.

Nun konnte Fleischmann (381) zeigen, dass Kälber, die mit Heu gefüttert werden, sehr oft erkranken. Es scheint demnach, dass beim Trocknen

des Heues Stoffe verloren gehen, die unentbehrlich sind. Tatsächlich konnte er zeigen, dass das Lecithin darin durch Bakterienwirkung zerstört wird, Phosphatide und Eiweiss dagegen durch Zelltätigkeit zerstört werden und zwar die ersten bis 87%, Eiweiss 10—15%. Der Gehalt an Gesamtstickstoff bleibt aber unverändert. Von Pächtnner (382) wurde gefunden, dass aufgekochte Frischhefe die Milchproduktion bei Kühen erheblich bessert. Die vorliegende Frage ist von grossem Interesse, da die Kuhnahrung im Winter wahrscheinlich mangelhaft wird, wodurch eine vitaminarme Milch erzeugt wird.

Ferner fand Völtz (383), dass Hefe ein vorzügliches Futtermittel für Mastschweine ist, Völtz und Bandrexel (384) fanden dasselbe bei Gänsen; hier zeigte sich, dass die Hefe dem Fleischnmehl in seiner Wirkung nicht nachsteht.

Ebenfalls wird Lebertran mit Nutzen bei der Geflügelzucht gebraucht. Hier sehen wir Andeutungen einer rationellen Vitaminanwendung bei der Viehzucht, auch hoffen wir, mit gekochter Hefe und anderen vitaminreichen Stoffen bei schweren Avitaminosen der Kühe (vgl. S. 152) eine vorzügliche Wirkung, besonders prophylaktisch, zu erzielen.

Wir wollen an dieser Stelle auf den Appetitmangel aufmerksam machen, der als Frühsymptom bei vitaminarmer Nahrung erscheint. Appetitmangel und Widerwillen gegen Nahrung — nämlich gegen vitaminarme Nahrung — wurde hundertfach bei experimentellen Avitaminosen beobachtet und darf als eine der ersten Manifestationen des Vitaminhungers angesehen werden. In der Praxis muss damit gerechnet werden und beim Appetitmangel besonders bei Kindern, chlorotischen Mädchen, schwangeren Frauen, Rekonvaleszenten, bei der Laktation, u. a. m. dürfen wir die Diät in der angegebenen Richtung prüfen und entsprechend modifizieren. In allen diesen Fällen ist eine wechselreiche Nahrung mit frischem Obst, Gemüse, Kartoffeln, Fleisch, Milch etc. am Platze.

Wenn wir einerseits die vollständige Harmlosigkeit eines Vitaminüberschusses, und andererseits die hohen Gefahren eines Vitaminmangels berücksichtigen, so sehen wir ein, dass schon normalerweise ein steter Vitaminüberschuss in der Nahrung anzustreben ist. Dies muss aber besonders bei Kindern, heranwachsender Jugend, bei Schwangerschaft und Laktation, bei Rekonvaleszenten angestrebt werden. Besonders bei Infektionen und Rekonvalenz nach schweren Infektionen etc., wird eine vitaminarme einseitige Nahrung, wie z. B. Mehlsuppen eine zu lange Zeit dargereicht und dadurch die Genesung verzögert. Auch bei rein nervösen Dyspepsien wird mitunter — besonders bei Selbstbehandlung, — eine vitaminarme, einförmige Nahrung gewählt, die zum vollständigen Appetitverlust, Erschöpfung und in manchen Fällen zum Tode führen kann. Doch wurde in ähnlichen Fällen der Widerwillen gegen Nahrung als primäre Ursache der Erschöpfung angesehen, während wir nach unseren experimentellen Erfahrungen den Appetit-

mangel als erstes Zeichen des Vitaminhungers auffassen und in so manchen klinischen Fällen vermuten. Ebenso wenig ist es bekannt, dass infolge einer vitaminarmen Nahrung gastrointestinale Störungen, wie Diarrhoe und Erbrechen, Meteorismus entstehen können. Diese Symptome führen fatalerweise zur weiteren Einschränkung der Diät, besonders bei Kindern und infolgedessen zu den schwersten Symptomen des Vitaminhungers. (Vergl. S. 143 dieses Buches.) Hier eröffnet sich ein neues Gebiet für klinische Forschung.

Der Einfluss der Vitamine auf den Stoffwechsel ist noch gänzlich unbekannt und harret seiner Erforschung, doch können wir vermuten, dass Vitamine als Sparmittel wirken können, und bessere Ausnutzung der Nahrungsstoffe, besonders der Eiweissstoffe erlauben. Ohne dafür sichere Beweise zu haben, vermuten wir somit, dass bei ausgiebiger Vitaminzufuhr eine Verminderung der Nahrungsration, und besonders der Eiweisszufuhr zu erzielen ist.

Es wird voraussichtlich auf diesem Wege erreichbar, die Nahrung auf das strikt notwendige Mass einzuschränken, was so mannigfachen klinischen und ökonomischen Anforderungen entspricht und von Chittenden (385) u. a. vielfach angestrebt wurde. Auch für Kalk- und Eisenassimilation aus der Nahrung scheint das Vitamin wichtig zu sein. Besonders für die Kalkausnutzung ist die entscheidende Wirkung des Vitamins beinahe sicher gestellt. So erinnern wir an dieser Stelle an Knochenbrüchigkeit beim klinischen und experimentellen Skorbut, ferner bei Kälbern, die mit sterilisierter Milch ernährt werden u. a. m.

Die Diätlehre muss nun an der Hand der hier aufgestellten Prinzipien, einer Revision und Reform unterzogen werden, und für die richtige Zusammensetzung und Zubereitung unserer Nahrung sind neue Fragestellungen entstanden, die erst durch Bestimmung des relativen Vitamingehalts der Nahrungsstoffe und eingehende Stoffwechseluntersuchungen genau beantwortet werden können.

Literatur.

369. Schottelius, Arch. f. Hyg. 34. 1899; 42. 1902; 47. 1908.
370. Belonowsky, Sur l'alimentation stérilisée. Zentr. f. Bakter. 44. 322. 1907.
371. Wollmann, Sur la vie sans microbes. Annal. Pasteur. 1. 79. 1911.
372. M^{me} Metchnikoff, Zit. b. Cohendy (373).
373. Cohendy, Expériences sur la vie sans microbes. Annales de l'Inst. Pasteur. 27. 106. 1912.
374. Schottelius, Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Archiv f. Hyg. 79. 1913.
375. Ackermann, Über die Entstehung der Fäulnisbasen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 60. 482. 1908.

376. Barger and Dale, Über Mutterkorn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 61. 113. 1909.
377. Barger und Ewins, Chem. Soc. Lond. 99. 2336. 1911; Biochem. Journ. 7. 204. 1913.
378. Kendall, Studies on thyroid activity. I. The chemical constituents of the thyroid gland. Proc. of the Sec. Exp. Biol. a. Med. 10. 166. 1913.
379. Derselbe, Studies on thyroid activity. II. The specific physiological activity of certain constituents of the thyroid gland. Proc. of the Soc. exp. Biol. and Med. 10. 166. 1913.
380. Koch, Toxic bases in the urine of parathyroidectomized dogs. J. biol. Chem. 15. 43. 1913.
381. Fleischmann, Veränderungen, welche bei der Dürreubereitung im Grase vor sich gehen. Landwirtschaftl. Versuchsstat. 76. 237. 1912.
382. Pächtner, Aufgekochte Frischhefe, ein vorzügliches Futter für Rindvieh. Wochenschr. f. Brauerei. 29. 225. 1912.
383. Völtz, W. f. Brauerei. 28. 550. 1912.
384. Völtz und Bandrexel, Über einige Resultate hinsichtlich des Schlachtgewichtes und der Qualität des Fleisches bei einem Mästungsversuch an Gänsen mit Kartoffelflocken und Hefe im Vergleich zu Kartoffelflocken und Fleischmehl. Woch. f. Brauerei. 30. 165. 1913.
385. Chittenden, Physiological Economy in Nutrition. An experimental Study. New-York. 1904.

Sachregister.

A.

- Allantoin, in den Nahrungsmitteln 60.
- Thermolabilität des 52.
- Tiere 59.
- Wirkung des, bei experimenteller Beriberi 59.
- Antiskorbutika 73, 75, 77.
- Einfluss des Säuregehalts 77, 78.
- Erhitzen und Trocknen der 77.
- Verschiedene Stabilität der 77, 78.
- Aphthae tropicae (Sprue) 122, 123.
- Avitaminosen 4.
- Appetitmangel bei, als Frühsymptom 181.
- Diarrhoe, Erbrechen, Meteorismus bei den 182.
- Experimentelle, bei verschiedenen Tierarten 176.
- Gemeinsame Symptome 5, 116, 117.
- Knochenläsionen bei den 186, 182.
- beim Rind, Pferd, Schaf, Schwein 153.
- Syndrome der 4, 5.

B.

- Barlowsche Krankheit 80—85.
- — Anatomo-Pathologie der 82.
- — experimentelle, beim Affen 81.
- — Diagnose der 83.
- — Fehldiagnosen der 83.
- — Rachitis bei 83.
- — Symptome der 82, 83.
- — Rohe Milch bei 84.
- — Therapie der 84.
- — Ursache der 80, 81.
- Beriberi 9 u. ff.
- Anasarca bei 16, 17.
- Aphonié, Heiserkeit bei 18.
- Akute perniziöse und kardio-vaskuläre Form der 17.

- Beriberi, in belagerten Städten, in Asylen 65.
- Bemerkungen zur Diagnose der 65.
- Bemerkungen zur Prophylaxe und Therapie der 65, 66.
- Die Beziehungen zwischen Skorbut und 92, 93.
- durch Genuss von weissem Brot verursacht 9.
- Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen bei 17.
- Entartungen im Zentralnervensystem 12, 13.
- Entartung der peripheren Nerven und Muskeln bei 12, 13.
- experimentelle, Symptome 20—26.
- Experimentelle, beim Geflügel durch Fütterung mit weissem Reis 19 u. ff.
- Experimentelle. Gewichtssturz bei 25.
- Experimentelle. Nervenentartung bei 21, 22.
- Experimentelle. Tod in allen unbehandelten Fällen 25.
- Experimentelle, nach Fütterung mit Brot, Stärke, Zucker 25.
- Experimentelle, beim Menschen 26.
- experimentelle, Therapie 26.
- Experimentelle. Identität mit der menschlichen 25, 27.
- Experimentelle. P- und N-Gehalt des Gehirnes bei 57, 58.
- Experimentelle. Wirkung von Purin-, Pyrimidin- u. Nukleinsäurederivaten bei 63 u. ff.
- in Europa 65.
- Fieberloser Verlauf der 17, 18.
- Gemischte Diät als Prophylaxe der 65, 66.
- als Folge der Reismahrung 10, 11.
- Gemeinsame Symptome des Skorbuts und 92.
- Geographische Ausbreitung der 11, 12.
- Hefe in der Therapie der 29, 66.
- Hemeralopie bei 13.

Beriberi, Herzdilatation und Hypertrophie bei 12, 17, 18.
 — Herzklopfen, Tachykardie, Dyspnoe, Oligurie bei 16, 17.
 — Hydropericardium, Hydrothorax, Ascites bei 17.
 — Hydrophische Form der 16, 17.
 — Indikanurie bei 18.
 — Infantile 48, 49.
 — keine exotische Krankheit 65.
 — Kontrakturen bei 16.
 — Lähmungen und Muskelatrophie bei 16.
 — Lähmungen der Hirnnerven bei 17.
 — Latente Form der 13.
 — Mortalität bei 18, 19.
 — mit pellagraähnlichem Hauterythem 111.
 — Pathologische Anatomie der 12, 13.
 — Phosphorindikator der Reissorten von Fraser und Stanton 28.
 — durch Genuss von Sago verursacht 10.
 — bei Säuglingen 18.
 — Sensibel-motorische Form der 14.
 — Symptomatologie der 14.
 — Tabellen von Takaki, Einfluss einer Diätänderung 9, 10.
 — Therapie. Subkutane Injektionen der Vitaminfraktion bei akuter 66.
 — Trockene atrophische Form der 15, 16.
 — -tiere, Unterschied von Skorbuttieren 59.
 — Untersuchung der chemischen Natur der heilenden Substanz mit physiologisch-chemischen Methoden 30 u. ff.
 — Unwirksamkeit der Salze bei 19.
 — Vaguslähmung als Todesursache bei 17.
 — vitamin 32.
 — Wesen der 54 u. ff.
 — Wirksamkeit der Bohnenarten bei 28.
 — Wichtigkeit der Zubereitung der Reismahlung für das Entstehen der 28.
 — Wirksamkeit der Reiskleie bei 27, 28.
 Buchweizenfütterung (Fagopyrismus) 109.

C.

Cerolin, Wirksamkeit des, bei experimenteller Beriberi 46.

D.

Diät und diätetische Therapie bei Rachitis 137.
 Diarrhoë de Cochiniline (Sprue) 122, 123.
 Deficiency diseases 4.

E.

Epidemic Dropsy 16, 17.

F.

Fagopyrismus, beim weissen Rind 109.
 Farbenreaktion, von Folin und Macallum in der rohen Vitaminfraktion 41.
 Fruchtsaft, bei Barlowscher Krankheit 84.

G.

Gemüsebouillon, bei Barlowscher Krankheit 84.
 Gicht, beim Geflügel 59.
 Guaningicht, bei Schweinen 60.

H.

Haferkur (v. Noorden), bei Diabetes 146.
 — bei Diabetes, bessere Ausnutzung der Obst- und Gemüsekohlehydrate beim Diabetiker.
 — Biologische Unterschiede zwischen den Mehlen 146.
 — bei Diabetes. Graduelle Unterschiede zwischen den Mehlen 146.
 — — — Vitaminhypothese 146, 147.
 Hauterythem, bei Beriberi 111.
 Hefe, Chemische Untersuchung der 38—47.
 — als Futtermittel für Mast Schweine, für Gänse 181.
 — Isolierung der Nikotinsäure aus 44.
 — — des Uracils 40.
 — als Lactagogum bei Milchkühen 181.
 — Vitaminanwendung bei rationeller Viehzucht 181.
 Hämatoporphyrin, Photodynamische Wirkung des 108, 109.
 — Wirkung beim Menschen 110.
 Hemeralopie, bei Beriberi, Skorbut und Pellagra 13.
 Herzdilatation, bei Beriberi 12, 17, 18.
 Hydantoin, Wirksamkeit des, bei experimenteller Beriberi 62.
 Hydroa aestivale 110.

I.

Indikanurie, bei Beriberi 18.
 — bei Pellagra 101.
 Infantile Beriberi 48, 49.
 Infantiler Skorbut. S. Barlowsche Krankheit.

K.

Kartoffel als Hauptnahrung 56.
 Krebsforschung, Neue Richtungen der experimentellen 168, 169.

L.

- Lamziekte, Akute Fälle 152.
 — Fütterung mit saurem Gras, bei langer Dürre, als Ursache der 152.
 — Beriberisymptome bei 151, 152.
 — Hydrothorax, Hydroperikardium, Ascites, Herzdilatation, Hämorrhagien, wie bei Beriberi 152.
 — Subnormale Temperatur bei 152.
 — Paralysen und Kontrakturen bei 151, 152.
 — Therapie (Diätänderung, gekochte Hefe) 153.
 Leben ohne Bakterien. Moderne Behandlung dieser Frage 177—178.
 Lebertran, bei der Geflügelzucht 181.
 — bei Osteomalazie 130.
 — bei Rachitis 136, 137.
 — bei Rachitis der Tiere 128.
 Lipoide, Methoden zur Prüfung der Reinheit der 53.
 — Bestimmung der Reinheit der, mit Farbenreaktionen 53.

M.

- Mais, Fett- und Proteingehalt im Maiskorn 118.
 — Lokalisation des Vitamins in der subdermalen Aleuronschicht 119.
 — Verluste wichtiger Bestandteile durch Polieren des Maiskorns 118, 119.
 Mehlnährschaden (Czerny), atrophische Form 143.
 — — atrophisch-hydrämische Form 143.
 — hypertonische Form 143.
 — Nervendegeneration beim 144.
 — Skorbut- und Beriberisymptome beim 143, 144.
 — Therapie 145.
 Milch, Experimente an Hunden 87, 88.
 — — mit artfremder, an Meerschweinchen 86.
 — — an Kaninchen 87.
 — — an Mäusen und Ratten 86.
 — — an Schweinen und Ziegen 87.
 — Zur Frage des Vitamingehalts der 84 u. ff.
 — Klinische Erfahrungen über den Wert der rohen und gekochten 87—89.
 — Kritische Bemerkungen über die Wirkung des Kochens auf die 89, 90.
 — Tierversuche über den Unterschied zwischen roher und gekochter 85—87.
 — Untersuchung der Vitamine in der 90, 91.
 Milchfrage, Zusammenfassung 91.
 Milchnährschaden 145.

N.

- Nährschäden beim Säugling und ihre Ursache 143—145.
 Nikotinsäure, Isolierung der, aus Reiskleie 35.
 — Isolierung der, aus Hefe 44.
 — Nichtbestimmbarkeit des, nach Kjeldal 44.

O.

- Opothérapie bei Osteomalazie 131.
 Osteoporose bei Tieren, durch kalkarme Nahrung 128.
 Osteomalazie 130, 131.
 — Anatomische Identität der Knochenläsionen bei Rachitis und 130.
 — Diät bei 131.
 — endemische, in Bosnien 130.
 — endemische, in Japan (und Rachitis) 130.
 — endemische, bei trächtigen Kühen, bei Fütterung mit saurem Gras 130.
 — bei graviden Frauen 130.
 — Heilung durch Lebertran 130, 131.
 — Insuffizienz der Thymus und der Epithelkörperchen bei 131.
 — Kastration bei 131.
 — Opothérapie bei 131.
 — mit Tetanie 130.
 — Vitaminmangel als vermutliche Ursache der 130.

P.

- Pellagra 99 u. ff.
 — Abortus bei 105.
 — Akute, maligne Form 100.
 — Analogien mit der Reispbearbeitung bei Beriberi 119.
 — Atrophische Veränderungen der Haut 102.
 — Blutungen nach der Geburt 105.
 — chronische Form 101.
 — Diarrhoe bei 101.
 — Der Diätwechsel als das beste Mittel gegen 116.
 — Eigene Versuche mit Maisfütterung an Tauben 114.
 — Endemien nur in Maisdistrikten 114, 115.
 — Entartung und Atrophie der kortikalen Nervenzellen 104.
 — — der Nervenzellen im Rückenmark 104.
 — — der Nervenfasern im N. sciaticus 104.
 — Erkrankung des Gastrointestinal-Trakts 101, 102.
 — Geographische Ausbreitung der 99.

- Pellagra, Fälle mit Skorbut- und Beriberi-symptomen 117.
- Frakturen bei 104.
 - Gastralgie, Übelkeit, Erbrechen bei 101.
 - Geistesstörungen bei 103.
 - Hautläsionen bei 102.
 - Indikanurie bei 101.
 - Hirnläsionen bei 103, 104.
 - Infektionstheorie 106, 107, 108.
 - Intoxikationstheorie der 105, 106.
 - keine entzündliche Läsionen in den Nervenzentren 104, 117.
 - Kontrakturen bei 103.
 - Knochenbrüchigkeit bei 104.
 - Läsionen des Magendarmtraktes 102.
 - — des Kreislaufsystems 104.
 - — des Nervensystems 103, 104.
 - — der Sexualorgane 105.
 - leichte subchronische Form 100.
 - Literatur 119—121.
 - Lokalisation der Dermatitis 102.
 - die Maisfrage 119—121.
 - ohne Mais 115.
 - Versuche mit Maisfütterung an Meer-schweinchen 114.
 - -Epidemien, nur in Maisdistrikten 114.
 - einseitige Mehl-nahrung in den Pellagra-distrikten 112, 113.
 - Mortalität in Amerika 99.
 - Muskelatrophie bei 103.
 - Fälle bei Negeren 111.
 - Pathogenese, Prophylaxe und Therapie der, im Lichte der Vitaminmangeltheorie 114 bis 119.
 - Photodynamische Theorie 108—111.
 - der pellagröse Schuh und Handschuh 102.
 - Ratschläge zur Bekämpfung der 117, 119.
 - Rarifizierung der Knochenenden bei 105.
 - an Reismahlung entstanden 115.
 - Rückenmarkläsionen bei 104.
 - Salzsäuremangel im Magen bei 101.
 - Sambous Untersuchungen mit negativen Resultaten 106, 107.
 - Schädlichkeit des Polierens des Maiskorns 119.
 - schwere Form in Nordamerika 99.
 - Skorbutartige Gingivitis bei 101.
 - Skorbutähnliche Knochenläsionen bei 104, 105.
 - Skorbut-symptome bei 113.
 - schwere kachektische subchronische Form 100.
 - Symptomatologie und Anatomopathologie 101—105.
- Pellagra, praktische Ergebnisse der Vitaminmangeltheorie 116, 117, 119.
- Prognose der 105.
 - akuter Ausbruch bei Graviden 105.
 - Prognose ohne Diätänderung schlechter 105.
 - Theorien der 105.
 - Tremor bei 103.
 - Unterschiede des Verlaufs und der Mortalitätsziffer der, im Zusammenhang mit der Maisbearbeitung und -zubereitung 117, 119.
 - Verlauf der 100.
 - Vitaminmangeltheorie 111—119.
 - Wichtigkeit der Zubereitung der Mais-speisen für das Entstehen der 115.
 - Winterremissionen 100.
 - Zentraler Ursprung des Hauterythems 102.
 - — — der Magendarm-läsionen 102.
- Phaseolus radiatus (Katjang-idjoe-Bohne).
Wirksamkeit des, bei Beriberi 28.
- Polyneuritis, Fälle von, mit Hydropsien und Herzdilatation 65.
- Psilosis linguae et intestini (Sprue) 122, 123.
- Purinsubstanzen, Wirksamkeit bei Beriberi 63.
- Purinstoffwechsel, der einzelnen Tierarten 59, 60.
- Pyrimidine, Wirksamkeit der, bei experimenteller Beriberi 63.

R.

- Rachitis 127 ff.
- Diät bei 137.
 - Domestikationstheorie der 132.
 - und Drüsen ohne Ausführungsgang 134, 135.
 - Entstehung der, bei künstlicher Ernährung 127.
 - epidemische, bei Tieren, bei langanhaltender Dürre 128.
 - Experimentelle und spontane, bei Tieren 128 ff.
 - Gehalt an Kalk und Magnesia im rachitischen Knochen 129.
 - Häufung der, in grossen industriellen Zentren, infolge künstlicher Ernährung der Säuglinge 127.
 - Literatur 137—139.
 - Muskeldystrophien bei 130.
 - Hypofunktion der Epithelkörperchen und der Thymus bei 127, 136.
 - Kondensierte Milch und Mehlpräparate, als Ursache der 127.
 - Rachitischer Knorpel, scheinbar abnorme Proliferation des 129.
 - Schlahffheit der Muskulatur bei 130.

- Rachitis und Spasmophilie. Gemeinschaftliche pathogenetische Grundlage 131.
 — — — — Therapie 131.
 — Störung der Knochenverkalkung bei Rattentetanie 135.
 — — des Knochenwachstums bei ekthymierten Tieren 135.
 — Theorien, die den Kalkmangel oder die gestörte Kalkassimilation als Krankheitsursache ansehen 133, 134.
 — Therapie der 136, 137.
 — bei Tieren. Heilbarkeit derselben mittelst Milch und Lebertran 129.
 — Verhältnis des Knorpels zum Knochen bei 129.
 — Verharren des Knorpel- und Knochengewebes im unverkalkten Zustand bei 128.
 — Vitamininsuffizienztheorie der 135—137.
 — Wirkung der Brustnahrung bei rachitischen Kindern 136.
 — Wirkung des Lebertrans auf den Kalkstoffwechsel bei 134.
 Reiskleie, Chemische Untersuchung der 30 ff.
 — Isolierung des Allantoins aus 33.
 — — — Cholins aus 31, 32.
 — — — der Nikotinsäure aus 35.
 — Wirksamkeit des wässerigen Extrakts bei Beriberi 27, 28.

S.

- Schiffberiberi, ihre Skorbutnatur 80.
 Schilddrüse, Degeneration der, bei ausschliesslicher Mehl-nahrung bei jungen Mäusen und Ratten 59.
 Schlussbetrachtungen 173—183.
 Skorbut 73 u. ff.
 — Anatomo-Pathologie des 74.
 — antiskorbutische Wirkung roher Milch bei Meerschweinchen 79.
 — Beziehungen zwischen Beriberi und 92, 93.
 — beim Menschen mit Beriberisymptomen 76.
 — blutig-seröse Ergüsse im Perikardium und Pleura 74.
 — Blutungen beim 74.
 — chemische Untersuchung des Zitronensaftes 79, 80.
 — Dyspnoe und Herzschwäche beim 74.
 — Diarrhoe beim 74.
 — Ätiologie des 73.
 — experimenteller 75 u. ff.
 — — Antiskorbutica beim 77, 78.
 — — Gewichtsverlust beim 76.
 — — „Helles Mark“ beim 76.

- Skorbut, experimenteller. Knochenbrüchigkeit beim 76.
 — — mit Beriberisymptomen beim Schwein 76.
 — — Ossifikationstillstand beim 76.
 — Fütterung von Kaninchen und Ratten mit Hafer (eigene Versuche) 78, 79.
 — Gemeinsame Symptome bei Beriberi und 92.
 — Gingivitis beim 74.
 — Herzdilatation beim 74.
 — infantiler, s. Barlowsche Krankheit 80—85.
 — bei Kartoffelmissernten 72.
 — im 20. Jahrhundert 75.
 — Literatur 94 u. ff.
 — an Maisnahrung 117.
 — Prodromalstadium des 74.
 — Rarefaktion des Knochengewebes beim 74.
 — infolge der Reismahrung 92.
 — Symptome des 74, 75.
 — Therapie des 75.
 Skorbuttiere, Unterschied von Beriberitieren 59.
 Spasmophilie (Eklampsie, Laryngospasmus, Tetanie) 131, 132.
 — Abhängigkeit von der Diät 132.
 — bei rachitischen Kindern 132.
 — und Rachitis. Gemeinschaftliche pathogenetische Grundlage 131, 132.
 — — — — Therapie 131.
 — Seltenheit bei brusternährten Kindern 132.
 — Therapie (Frauenmilch, Lebertran) 131, 132.
 Sprue (Diarrhoea alba) 122, 123.
 — Achlorhydrie bei 122.
 — Ähnlichkeit der Symptome mit Pellagra 122, 123.
 — Anatomo-Pathologie 122.
 — Art der Entleerungen bei 122.
 — Diätänderung als einzig erfolgreiche Therapie 123.
 — Entstehung infolge einseitiger Mehl-nahrung 123.
 — Graue, schuppige Haut bei 122.
 — Milch-, Obst- und Fleischdiät bei 123.
 — Pathogenese 123.
 — Sodbrennen, Erbrechen und Diarrhoe bei 122.
 — Stomatitis und Gingivitis bei 122.
 — Symptomatologie 122.
 — Tetanie bei 122.
 — Therapie 123.
 — zerebrale Erscheinungen bei 122.
 Stijfziekte und Lamziekte des Rindes 151—153.

Stijfziekte, Schwellungen der Epiphysen der langen Knochen 151.
 Stoffwechsellanalogien zwischen Mensch und Vogel 59, 60.

T.

Tetanie, Endemische, bei Arbeitern. Ihre Ursache 132.
 — bei Gravidität und Laktation 131.
 — — Kindern 131, 132.
 — beim Mehlährschaden 144.
 — bei Osteomalazie 130.
 — — Ratten nach Exstirpation der Epithelkörperchen 135.
 — bei Sprue 122.
 — Toxische Basen im Harn bei parathyreotomierten Hunden 180.
 Tropical diarrhoea (Sprue) 122, 123.

V.

Vitamin, Chemische Natur des 42, 43.
 — -fraktion, Darstellung der, aus Milch 47, 48.
 — — Farbenreaktion von Folin und Macallum in der rohen 41.
 — — Isolierung der, aus anderem Rohmaterial 47, 48.
 — — Tierversuche mit den aus der, isolierten Substanzen 45.
 — — Zerlegung der (aus Hefe), in 3 Substanzen 41 u. ff.
 — -haltige Extrakte, Farbenreaktion auf 53, 54.
 — -hunger, die einzige Ursache der Beriberi 54.
 — -Kristalle des Beriberivitamins aus Hefe 39.
 — Skorbutvitamin in keimenden Pflanzen 93.
 — Das Verhältnis zwischen Skorbut- und Beriberivitamin 93.
 Vitamine, Charaktere der 3.
 — Chemische Analysen der, aus Reiskleie 34, 35.
 — — — aus Hefe 42, 43, 44.
 — und die Ernährung 180—182.
 — — innere Sekretion 178—180.
 — Lokalisation der, in der Natur 3.
 — — — den Pflanzen 93.
 — als Material für endokrine Organe 127.
 — Mechanismus der Nervendegeneration ist unbekannt 176.
 — In welcher Form sind, in der Natur vorhanden 50 ff.

Vitamine, Nachweis der, in manchen Futter- und Genussmitteln 49.
 — N-Gehalt der, nach Kjeldal nicht bestimmbar 174.
 — im Ochsenhirn 49.
 — pharmakologisch indifferent 175.
 — Resistenz der, gegen Säuren 36.
 — Schema des Darstellungsgangs der 33.
 — als Sparmittel 182.
 — ihre Rolle im Stoffwechsel 5.
 — vermutliches Ausgangsmaterial für gewisse Produkte der inneren Sekretion 175.
 — Wirkung auf die Kalkausnutzung 182.

W.

Wachstum, „phosphorarme“ Diät ist „vitaminarm“ 159.
 — Versuche an Ratten und Mäusen erlauben keine allgemeine Schlüsse 160.
 — Zwergwuchs nach Entfernung der Schilddrüse, der Thymus, der Hypophyse 160.
 Wachstumshemmung, bei jungen Tieren an gereinigter Nahrung 157 u. ff.
 — durch vitaminarme Nahrung 159.
 Wachstumsstoff in Milch, Butter, Eigelb 159, 160.
 Wachstum, Der Chemismus des 157—161.
 — und das Krebsproblem 162—169.
 — — — — Alkoholextrakte des Rousschen Sarkoms 166.
 — — — — Athreptische Theorie Paul Ehrlichs 162, 163.
 — — — — Carrel'sche Untersuchungen 167.
 — — — — Experimentelle Nachprüfung der athreptischen Theorie Ehrlichs 163.
 — — — — Filtrierte Tumorextrakte 165, 166.
 — — — — Implantation von Embryonen 165.
 — — — — Sarcoma Rous 165, 166.
 — — — — Tumorstadium bei vitaminfreier Nahrung 164.
 — — — — Tumorstadium bei unterernährten Tieren 164.
 — — — — Tumorstadium bei graviden Tieren 163.

Z.

Zitronensaft, die antiskorbutische Eigenschaft des 73.
 — Neue Basen in der Purin-, Pyrimidin- und Cholinfraktion 80.
 — Die chemische Untersuchung des 79.

Autoren-Register.

A.

Abderhalden, 50, 51, 52, 55, 60.
Ackermann, 178.
Ackroyd, 60.
Aldrich, 159.
Alessandrini, 107.
Andrews, 48, 84, 88, 89.
Antonini, 106.
Aron, 29, 133.
Aschenheim, 130.
Aschoff, 108.

B.

Bab, 135.
Babes, 104, 107, 110, 117.
Bälz, 11, 12, 13, 14, 15, 16.
Bamberg, 87.
Bang, 165.
Bardouin, 129.
Barger, 178.
Barlow, Thomas, 81.
Barsickow, 46.
Bartenstein, 86.
Basch, 135, 136, 160.
Bashford, 163.
Battelli, 59.
Baudrexel, 181.
Bayon, 165.
Belonowsky, 177.
Bendix, 88.
Bertarelli, 106.
Bezzola, 113.
Biedl, 84, 132.
Bing, 130.
Birk, 134.
Bland-Sutton, 129.
Bloombergh, 56.
Bogen, 143.
Bordas, 91.
Borrel, 163.

Box, 99.
Brachi, 82.
Braddon, 10.
Bréaudat, 28.
Bresset, 88.
Bridré, 163.
Browning, 54.
Brückler, 87.
Brüning, 87.
Buequoy, 92.
Burckhardt, 130.
Burrows, 167.
Busila, 107.

C.

Camurri, 106, 112.
Cantlie, 123.
Carel, 88.
Carr, 82.
Carrel, 167.
Casa-Bianchi, 107.
Caspari, 54.
Cassel, 88.
du Castel, 135.
Castellani, 9, 119, 122.
Cattaneo, 134.
Cautley, 89, 127, 129, 144.
Ceni, 105, 106.
Chalmers, 99, 104, 106, 119, 122.
Chalmus, 19.
Chamberlain, 29, 56.
Chantemesse, 12.
Cheadle, 81, 82, 83, 84, 88.
Chevalier, 11, 16.
Chittenden, 182.
Clark, 20, 21, 25.
Clarke, 107.
Cohendy, 177, 178.
Cooper, 29, 49, 50, 56.
Coppin, 161.
Corson-White, 164.

Cramer, 163.
Crampton, 60.
Cranston, 107.
Cronheim, 133.
Cropper, 164.
Crowell, 26, 54.
Curtis, 107.
Czerny, 143.

D.

Dafert, 110.
Dale, 178.
Davis, 88, 159.
Dean, H. H., 86.
Déjérine, 65.
Delpech, 92.
Dibbelt, 129, 130, 133, 134.
Dick, 107.
Doane, 85.
Durlach, 159.

E.

Edie, 28, 47.
Ehrlich, Paul, 162, 163, 164.
Eichloff, 87.
Einbeck, 60.
Ellermann, 165.
Ellis, 12.
Erdheim, 135.
Escherich, 88, 145.
Esser, 87.
Evans, 47.
Ewins, 178.
Eykman, 1, 9, 10, 19, 26, 27, 28, 29, 49, 54.

F.

Feder, 79.
Feer, 145.
Ferry, 157, 158, 159.

Fessler, 109.
 Feuillé, 129.
 Fingerling, 51.
 Finkelstein, 88, 132.
 Fischer, Hans, 108.
 Fleischmann, 180.
 Folin, 41, 53, 117, 119.
 Fränkel, 81.
 Fraser, 1, 10, 11, 17, 18, 19,
 20, 21, 28.
 Friedleben, 135.
 Fritz, 107.
 Fröhlich, 75, 76, 78, 80, 81,
 86, 92.
 Fuchs, 132.
 Fühner, 34, 178.
 Fürst, 93.
 Funk, Casimir, 29, 30, 31, 32,
 33, 34, 38, 40, 49, 53, 57,
 58, 59, 60, 61, 63, 64, 80,
 90, 111, 114.

G.

Gassmann, 129.
 Gavina, 105.
 Gerlach, 85.
 Gheorghus, 107.
 de Giaxa, 106.
 Goldflam, 65.
 Gosio, 105.
 Gouzin, 92.
 Greig, 16, 92.
 Grüneberg, 144.
 Gryns, 1, 28, 36, 41, 52.
 Guérin, 129.
 Guthrie, 132.

H.

Haaland, 163, 164.
 Hagenbach, 130.
 Halipré, 88.
 Hamill, 107.
 Hansemann, 128, 132.
 Harris, W. H., 107.
 Hart, 81.
 Haushalter, 132.
 Hausmann, 108, 110.
 Hcubncr, 81, 88, 129, 135, 159.
 Hirota, 13, 49, 84.
 Hirschfeld, 165.
 Hirschfelder, 110.
 Hittcher, 86.

Hoeson, 29.
 Hodson, 105.
 Hönnieke, 135.
 Hohlfeld, 88, 145.
 Holderer, 166.
 Holst, 75, 76, 78, 80, 81, 92,
 93, 113, 114.
 Holz, 132.
 Hopkins, 158, 168.
 Horbaczewski, 108, 109, 110,
 111.
 Hulshoff Pol, 28.
 Hunter, 107.
 Hutinel, 129.

J.

Jacoby, 165.
 Januszewska, 140.
 Jastrowitz, 146.
 Jensen, 164.
 Johnson, 101.
 Jones, 60.
 Jovane, 134.

K.

Kassowitz, 129, 132, 134.
 Kaumheimer, 130.
 Keller, 86, 144.
 Kellock, 88.
 Kendall, 179.
 Kilbourne, 29, 56.
 Klose, 135, 136, 160.
 Klotz, 135, 145, 146.
 Knöpfelmacher, 135.
 Koeh, 180.
 Kohlbrugge, 29.
 Koplík, 88.
 Kornauth, 110.
 Kramer, 73.
 Kuenen, 28, 66, 111, 116.
 Kusana, 29.

L.

La Fetra, 88.
 Lampé, 50, 55.
 Lane-Claypon, Janct, 86, 89.
 Langstein, 88.
 Lanz, 135.
 Lavinder, 100, 110.
 Leeds, 88.

van Leent, 9.
 Lessing, 81.
 Levene, 61, 63, 64.
 Lippmann, 60.
 Little, 9, 92.
 Lode, 108, 109, 111.
 Lombroso, 104, 105, 112, 117.
 Looser, 81.
 Lovelace, 11.
 Luce, 12, 13.
 Lucksch, 113.
 Lust, 88, 132.

M.

Macalistir, 161.
 Macallum, 41, 53, 117, 119,
 135.
 Macaulay, 117.
 Maelcan, 49, 51.
 Mac Collum, 159.
 Mac Leod, 146.
 Magnus-Levy, 146, 147.
 Marfan, 129.
 Massanek, 134.
 Matsunaga, 44.
 Medigreecanu, 164.
 Mendel, 114, 134, 157, 158,
 159, 160, 168.
 Metschnikoff, Mme., 177.
 v. Mettenheimer, 134.
 Meyer, A., 82.
 Meyer, L. F., 88, 133.
 Meyer-Betz, 108.
 Miraillé, 65.
 Miura, 11, 13, 14, 15.
 Mohr, 134.
 Moore, 47, 52.
 Moreschi, 164.
 Moro, 87, 88, 145.
 Mott, 13, 99, 103, 104.
 Moszkowski, 54.
 Müller, 75.
 Müller, Erich, 133.
 Murphy, 165, 166, 167.
 Murray, 163.

N.

Neu, 135.
 Neumann, 81, 87, 135.
 v. Neusser, 106, 113.
 Neville, 158.
 Nevins-Hyde, 107.

Nicholls, 117.
 Nightingale, 119.
 Nocht, 80.
 Noeggerath, 143.
 v. Noorden, 146.
 Nutter, 110.

O.

Odake, 35, 36, 48, 49, 51.
 Ogata, 130.
 Orgler, 133, 134.
 Osborne, 114, 157, 158, 158,
 160, 168.
 Otto, 105.

P.

Pace, 134.
 Pächtner, 181.
 Paget, 75.
 Palladino, 58.
 Panichi, 106.
 Parkes, 90.
 Péhu, 144.
 Peiper, 87, 128.
 Philipps, 144.
 di Pietro, 106.
 Place, 153.
 Platenga, 88.
 Pollock, 107.
 Pommer, 129, 134.
 Poppe, 112, 115.
 Potpeschnig, 88.
 Power, 60.
 Poynton, 81, 82, 83, 84, 88.
 Priece, 85.

R.

Raezkowski, 91.
 Ramond, 12.
 Ransom, 161.
 Raubitschek, 108, 109, 110, 111.
 Ravitseh, 107.
 Richardson, 60.
 Richartz, 146.
 Rietschl, 143.
 Roberts, 99, 100, 105, 106,
 116, 118.
 Rodet, 87.
 Rondoni, 110.
 Rosenblat, 65.
 Ross, H. C., 164.

Rothberg, 133, 134.
 Rous, 164, 165, 166, 167.
 Rumpf, 12, 13.
 Russel, 163.

S.

Sabatier, 132.
 Salge, 144.
 Sambon, 99, 106.
 Sandwith, 116.
 Saxon, 164.
 Schabad, 133, 134.
 Schäfer, 159.
 Schaumann, 28, 29, 31, 33, 36,
 49, 59, 76.
 Schelens, 73.
 Seherer, 74, 75, 92.
 Schittenhelm, 60, 61, 64.
 Schlossmann, 91.
 Schmid, 60.
 Schmidt, 52.
 Schmorl, 128, 129, 134.
 Schöne, 163.
 Schottelius, 177.
 Schröder, 73.
 Schüffner, 28, 65, 66, 111, 116.
 van der Sheer, 122.
 Sheppard, 115.
 Shibayama, 54.
 Shiga, 29.
 Shimamura, 35, 36, 48, 49, 51.
 Simpson, 28, 29, 47.
 Sion, 104, 117.
 Smith, Johnson, 74.
 Smolenski, 51, 60.
 Snyder, 115.
 Solvay, 60.
 Sommerfeld, 84.
 Sparks, 110.
 Spolverini, 84.
 Spruell, 152.
 Stahr, 164.
 Stannus, 115.
 Stanton, 1, 10, 19, 20, 21, 28.
 Stead, 153.
 Steinitz, 144.
 Stepp, 91, 157, 158.
 Stern, 59.
 Stewart, 151.
 Stieger, 60.
 Stoelzner, 134.
 Strong, 26, 54.

Suzuki, 35, 36, 38, 44, 45, 49,
 51, 52.
 Sweet, 164.

T.

Tada, 133, 134.
 Takaki, 1, 9, 10.
 Teruuchi, 29.
 Theiler, 151.
 Thésé, 49.
 Thomson, 29.
 Tiemich, 131.
 Tischbein, 145.
 Tixier, 129.
 Tizzoni, 106, 107.
 Tsuzuki, 29.
 Tytler, 165.

U.

Uhlig, 88.
 Umnus, 110.

V.

Vallardi, 107.
 Variot, 88.
 Vasilii, 107.
 Vedder, 20, 21, 25, 29, 54, 59.
 Voegtlin, 135.
 Völtz, 181.
 Vogt, 135, 136, 160.
 Volpino, 113.
 Vordermann, 10.

W.

Wakeman, 159.
 Watson, 59.
 Webster, 47.
 Weigert, 144.
 Weiland, 146.
 Weiss, 107.
 Wellman, 110.
 Wernich, 9.
 Wiechowski, 60.
 Wieland, 58.
 Winckel, 131.
 Winterstein, 51, 61, 63, 64.
 Wollmann, 177.
 Woods, 118.

Z.

Zeller, 102.
 Zybelle, 131.

Fig. 1



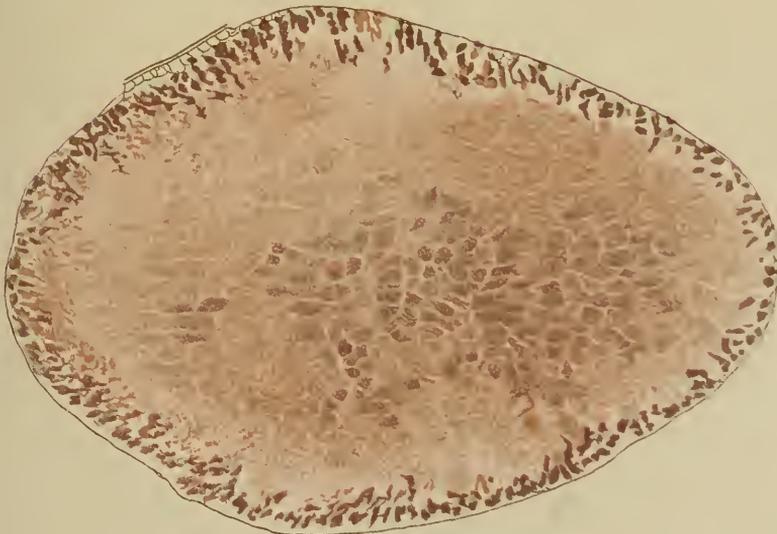
Unpolierter Reis (Padi)

Fig. 3



Polierter (weißer) Reis

Fig. 2



Gedämpfter (unpolierter) Reis



Meerschweindchen = Skorbit.
Blutungen an der Knorpel-Knochengrenze einiger Rippen.



Meerschweindchen = Skorbit.
Blutungen
um das Kniegelenk.

Ergebnisse der Physiologie.

Unter Mitwirkung von Fachgenossen

herausgegeben von

Prof. Dr. L. Asher in Bern und Prof. Dr. K. Spiro in Strassburg.

XIII. Jahrgang. Mk. 20.—.

Aus dem Inhalt.

Die Ernährung der Wassertiere durch die gelösten organischen Verbindungen der Gewässer. (Eine Kritik.) Von Alexander Lipschütz, Bonn. I, Die Theorie von der Ernährung der Wassertiere durch die gelösten organischen Stoffe der Gewässer. — II, Die Kritik der Theorie. — III, Die experimentellen Grundlagen der Theorie.

Ergebnisse des medizinischen Röntgenverfahrens für die Physiologie. Von Hans Dietlen, Strassburg i. Els. Mit 15 Abbildungen im Text.

Physiologie der Sinnesorgane der Haut. Von M. von Frey, Würzburg.

Über die physiologische Bedeutung gewisser bisher unbekannter Nahrungsbestandteile, der Vitamine. Von Casimir Funk, London. Mit 6 Abbildungen im Text und 3 Abbildungen auf Tafel I.

Theoretische Betrachtungen über die Lokalisation im Zentralnervensystem, insbesondere im Grosshirn. Von C. von Monakow in Zürich. Hierzu Tafel II/III.

Die Reflexfunktionen des Zentralnervensystems, besonders vom Standpunkt der rhythmischen Tätigkeiten beim Säugetier betrachtet. I. Teil. Von T. Graham Brown, Liverpool. Deutsche Übertragung von Elsa Asher. Mit 44 Abbildungen im Text. I, Allgemeine Einleitung. — II, Der Kratzreflex. — III, Fortbewegung. — Einleitung. — IV, Technik der Untersuchung. — V, Der Beugereflex. — VI, Der gekreuzte Streckreflex. — VII, Der direkte Streckreflex. — VIII, Propriozeptive Reflexe. — IX, Reflexrückschlag. — X, „Reflexumkehr“.

Die Hautreflexe der Amphibien (Frosch und Kröte). Von S. Baglioni, Rom.

Nachtrag zum Aufsatz Casimir Funk.

Physikalisch-chemische Untersuchungen

über

PHAGOZYTEN.

Ihre Bedeutung von allgemein biologischem und pathologischem Gesichtspunkt.

Von

Dr. chem. et med. **H. J. Hamburger**,
Professor der Physiologie an der Reichsuniversität Groningen.

Mit 4 Abbildungen im Text.

Preis Mk. 9.—, gebunden Mk. 10.20.

- I. Methodik.
- II. Wasserzusatz.
- III. Wasserentziehung.
- IV. In welcher Weise wirken anisotonische Lösungen hemmend auf die Phagozytose, in negativ inotroper oder chronotroper?
- V. Ist eine reine NaCl-Lösung ein Gift für die Phagozyten?
- VI. Einfluss von Anionen, speziell von Halogenionen auf die Phagozytose.
- VII. Anderweitige Anionen.
- VIII. Verschiedenartige Kationen.
- IX. Weiteres über das Calcium.
- X. Einfluss anderweitiger Substanzen auf die Phagozytose.
- XI. Einfluss von Jodoform auf die Phagozytose.
- XII. Einfluss anderer lipoidlöslicher Substanzen auf die Phagozytose.
- XIII. Inwieweit offenbaren sich die sub XI und XII an Phagozyten beobachteten Erscheinungen auch bei anderen Zellen.
- XIV. Experimente über die Rolle des Teilungsgesetzes.
- XV. Die günstige Wirkung von Calcium bei Schädigung von Zellen durch Chloroform.
- XVI. Rückblick.

Die deutsche Literatur erfährt mithin in diesem Werke eine willkommene Bereicherung und eine bedeutsame insofern, als für die Lehre von der Phagozytose hier ein gar umfangreiches Material aus experimentellen Ergebnissen aufgeführt wird. Es sei auch hier gleich vorweggenommen, dass die Art, wie dieses Material dargestellt wurde, alle Anerkennung verdient. Die Anordnung lässt nichts an Übersichtlichkeit zu wünschen übrig; die Versuche sind mit grösster Knappheit beschrieben, die Ergebnisse am Ende jeder Versuchsreihe zusammengefasst. Für alle mit zellbiologischen Fragen, mit allgemeiphysiologischen und -pathologischen, pharmakologischen Studien beschäftigten Forscher wird dieses Buch nicht nur zu einer unentbehrlichen Quelle, sondern zu einem mit Vergnügen gelesenen Werke werden.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Elektrographie

als

Untersuchungs-Methode des Herzens und ihre Ergebnisse

insbesondere für die Lehre von den Herzunregelmässigkeiten

Von Prof. Dr. **Aug. Hoffmann**,
ord. Mitglied der Akademie für prakt. Medizin und Direktor der medizinischen Klinik
in Düsseldorf.

Mit 293 Abbildungen im Text und 3 Tafeln.

Preis Mk. 14.—, gebunden Mk. 15.—.

Aus dem Inhalt:

I. Die Technik der Elektrographie des Herzens. — II. Das Elektrokardiogramm und seine Analyse. — III. Die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei regelmässiger Herztätigkeit. — IV. Die Ergebnisse der Elektrographie bei den Unregelmässigkeiten des Herzschlags.

Lehrbuch der Mikrochemie.

Von

Friedrich Emich,
o. Professor der Chemie an der techn. Hochschule Graz.

Mit 30 Textabbildungen.

Preis Mk. 6.65, geb. Mk. 7.85.

Die Herausgabe des Emichschen Lehrbuches ist sehr willkommen zu heissen. Gerade weil die Mikrochemie noch im Anfang ihrer Entwicklung begriffen ist und zunächst noch viele Mitarbeiter an sich zu ziehen hat, ist ein Lehrbuch wie das Emichsche nicht warm genug zu empfehlen. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sei hier mitgeteilt, dass Emich sein Lehrbuch sehr breit und allgemein gehalten hat, und nicht nur seine eigenen, sondern alle Arbeiten, die die heutige Literatur aufweist, berücksichtigt hat. In dieser Hinsicht unterscheidet es sich sehr vorteilhaft von der Behrens'schen Anleitung. Die knappe, gedrängte Form des Emichschen Lehrbuches ist besonders da vorzüglich brauchbar, wo den mikrochemischen Praktikanten Anleitung bei der Arbeit gegeben wird, und wird durch seine Fülle von Literaturangaben jedem von Nutzen sein, der sich mit der Mikrochemie näher beschäftigen will.

Schoorl i. d. Chemiker-Zeitung.

Die Biochemie und Biologie des Kolostrums.

Von

Professor Dr. **St. Engel** und Dr. **J. Bauer**,

Preis Mk. 1.80.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Allgemeine Chemie der Enzyme.

Von

Hans Euler,

Professor der Chemie an der Universität Stockholm.

Preis Mk. 7.60, gebunden Mk. 8.60.

... Der Hauptwert des Buches liegt aber darin, dass die physikalischen Eigenschaften der Enzyme und die chemische Dynamik der Enzymreaktionen vom Standpunkte der physikalischen Chemie dargestellt werden. Der Autor versteht es, in anschaulicher Weise zu zeigen, wieviel Licht hierdurch in das ehemals so dunkle Gebiet gebracht wird. Eine lesenswerte Beschreibung der Arbeitsmethoden beschliesst das ungemein nützliche Werk.

Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte.

Chemie und Biochemie der Lipoide.

Von Professor Dr. Ivar Bang in Lund.

Preis Mk. 6.65, gebunden Mk. 7.85.

Die rege Tätigkeit, die auf dem Gebiet der Lipoidforschung herrscht, macht den Wunsch einer übersichtlich zusammenhängenden Darstellung rege. Bang hat die übernommene Aufgabe vorzüglich gelöst. Am gelungensten erscheint dem Referenten die kritische Darstellung der analytischen Verfahren. Lipoide werden als Stoffe definiert, die in organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Alkohol, Chloroform und Benzol löslich sind. Zuerst findet sich eine systematische Charakteristik der Fette, Cholesterine, Phosphatide, Zerebroside, der als zweiter Teil eine eingehende Besprechung der Rolle der Lipoide in Fragen der Ferment-Hämolyisin-Narkoselehre etc. folgt.

Die Übersicht über das für Klinik wie Laboratorium gleich wichtige Gebiet ist verdienstvoll und wird jedem modernen Biologen willkommen sein.

Prager med. Wochenschrift.

Der Blutzucker

von

Dr. med. Ivar Bang,

o. Professor der medizinischen und physiologischen Chemie an der Universität Lund.

Mit 13 Abbildungen im Text.

Preis Mk. 7.—, gebunden Mk. 8.20.

Aus dem Inhalt:

Geschichte des Blutzuckers. — Die Bestimmung des Blutzuckers. — Der physiologische Blutzuckergehalt bei den Tieren. — Die reduzierenden Stoffe des Blutes. — Die Verteilung der reduzierenden Stoffe im Blute. — Die physiologischen Schwankungen des Blutzuckers. — Die experimentelle Hyperglykämie. — Die experimentelle Hypoglykämie. — Hyperglykämie bei Krankheiten, abgesehen von Diabetes. — 1. Krankheiten und Zustände mit erhöhtem Sympathikustonus. — 2. Morbus Basedowii und Akromegalie. — 3. Leberkrankheiten. — 4. Nierendiabetes. — Die Hyperglykämie bei Diabetes. — Der Ursprung des Blutzuckers. — Das Schicksal des Blutzuckers. — Glykolyse.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Die Zersetzung und Haltbarmachung der Eier.

Eine kritische Studie
mit zahlreichen eigenen Untersuchungen

von

Prof. Dr. Alexander Kossowicz,

Privatdozent für Mykologie der Nahrungsmittelgewerbe an der k. k. Technischen Hochschule
in Wien.

Preis Mk. 1.—.

Bei der grossen Bedeutung, die den Eiern als Nahrungsmittel und Handelsartikel zukommt, ist es auffallend, dass ein zusammenfassendes Werk über ihre Zersetzung und Haltbarmachung bisher nicht vorhanden war. Diese Lücke ausgefüllt zu haben ist ein Verdienst des Verfassers, der als Spezialforscher auf diesem Gebiet längst bekannt ist. Die vorliegende Schrift bringt im ersten Teile eine kritisch gesichtete Zusammenstellung der älteren und der neueren Literatur über die Zersetzung der Eier durch Kleinwesen. Der zweite Teil enthält die Ergebnisse eigener Untersuchungen des Verfassers über den Bakteriengehalt frischer Eier, die in Markteiern gefundenen Schimmelpilze und das Eindringen von Kleinwesen durch die unverletzte Eierschale ins Innere. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei der bisher noch fehlende Nachweis für das Eindringen des *Proteus vulgaris* in das unverletzte Ei. Im dritten Teil werden die verschiedenen Verfahren zur Frischhaltung der Eier erörtert. Das Buch bildet für jeden Fachmann, insbesondere jeden Nahrungsmittelchemiker ein vorzügliches Nachschlagewerk, das aber auch weitereren Kreisen nur angelegentlichst empfohlen werden kann.

Zeitschrift für angewandte Chemie.

Handbuch der Milchkunde.

Unter Mitwirkung von

städt. Obertierarzt Bongert, Berlin, Dr. A. Burr, Kiel, Professor Dr. St. Engel, Berlin, Prof. Dr. H. Koeppel, Giessen, Prof. Dr. H. Neumann, Berlin, Prof. Dr. M. Pfaundler, München, Geh. Reg.-Rat Prof. B. Proskauer, Berlin, Prof. Dr. R. W. Raudnitz, Prag, Dr. F. Reiss, Berlin, Prof. Dr. P. Römer, Marburg, Prof. Dr. A. Schlossmann, Düsseldorf, Dr. E. Seligmann, Berlin, Prof. Dr. H. Tjaden, Bremen, Dr. A. Weber, Berlin, Prof. Dr. H. Weigmann, Kiel

herausgegeben von

Dr. Paul Sommerfeld,

Vorsteher des Laboratoriums am städt. Kaiser- u. Kaiserin-Friedrich Kinderkrankenhaus zu Berlin

Mit zahlreichen Textabbildungen und drei Tafeln.

Preis Mk. 20.—, in Halbfranz gebunden Mk. 22,60.

Chemische sowie physikalisch-chemische Wirkungen radioaktiver Substanzen

und deren Beziehungen zu biologischen Vorgängen.

Von

Professor Dr. Carl Neuberg,

Abteilungsvorsteher am Tierphysiologischen Institut der Kgl. Landwirtschaftl. Hochschule
in Berlin.

Preis Mk. 1.—.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Deskriptive Biochemie

mit besonderer Berücksichtigung der
chemischen Arbeitsmethoden.

Von

Prof. Dr. Sigmund Fränkel, Wien.

Mit einer Spektraltafel. — Preis Mk. 17.—, geb. Mk. 18.60.

. . . . — Es ist ein besonderes Verdienst S. Fränkels, aus der fast unübersehbaren Literatur im vorliegenden Werk nach kritischer Sichtung das Wertvolle in übersichtlicher und vollständiger Form zu bringen; da das inhaltreiche Buch unter vielem anderen in besonderen Kapiteln auf die Bedürfnisse des Arztes (Chemie der Organe, Sekrete und Exkrete) Rücksicht nimmt und durch sorgfältige Register die Benutzung erleichtert ist, dürfte das Buch für jeden Biochemiker unentbehrlich sein.

Deutsche med. Wochenschrift.

Dynamische Biochemie.

Chemie der Lebensvorgänge.

Von

Prof. Dr. Sigmund Fränkel, Wien.

Preis Mk. 18.60, gebunden Mk. 20.20.

Gewissermassen als zweiter Band zu des gleichen Autors „Deskriptiver Biochemie“ folgt diese dynamische Biochemie, in welcher das Hauptgewicht auf das chemische Geschehen im Organismus gelegt wird. Mehr allgemeiner Natur sind die Kapitel über physikalische und chemische Vorgänge in den Geweben, über speziell chemische Umsetzungen im Organismus und über die Fermente, während die übrigen sinngemäss die hauptsächlichsten chemischen Funktionen des Körpers behandeln. In sehr geschickter Weise wird das weitschichtige Gebiet, welches ja den grösseren und, abgesehen vom Kreislauf, praktisch wichtigsten Teil der Lebensvorgänge umfasst, dargestellt. Für die Lesbarkeit des Werkes ist es wohl ein Vorzug, dass der Autor in der Auswahl des zu besprechenden Stoffes eine gewisse Beschränkung sich auferlegt hat.

Deutsche med. Wochenschrift.

Die Anatomie des Menschen.

Mit Hinweisen auf die ärztliche Praxis.

Von Professor Dr. Friedrich Merkel in Göttingen.

Erste Abteilung:

Allgemeine Gewebelehre: 1. Zelle, 2. Gewebe. — Grundzüge der Entwicklungslehre: 1. Geschlechtszellen, 2. Befruchtung, 3. Entwicklung.

Mit 251 Abbildungen im Text. Preis gebunden Mk. 8.—.

Zweite Abteilung:

Skelettlehre, Passiver Bewegungsapparat, Knochen und Bänder.

Textband gbd. Mk. 6.— und Atlas mit 281 Abbildungen gbd. Mk. 6.—.

Aus Besprechungen:

Bei dem heute bestehenden notorischen Mangel eines auf dem Boden der neuen Forschung fussenden und doch nicht zu umfangreichen Anatomielehrbuches ist das Unternehmen des Göttinger Anatomen freudig zu begrüßen. In kurzer prägnanter Form sind in dem vorliegenden ersten Teile die Elemente der Histologie und Entwicklungslehre dargestellt. Es wird dabei nicht der Anspruch erhoben, eine genaue Kenntnis der Einzelprobleme zu vermitteln, doch sind alle wesentlichen Fragen in ihrem Kernpunkt berührt und durch Hinweise dafür gesorgt, dass der näher interessierte Student sich in der Literatur weiterfinden kann. Dabei sind in der Gewebelehre manche neue Einteilungen (Epithelien, Bindegewebe) gemacht, deren didaktischer Wert sich im einzelnen erproben muss. Der Abschnitt über Entwicklungslehre hat dadurch ein besonderes Gewand erhalten, dass nicht die Ausbildung der einzelnen Organe als Einteilungsprinzip gilt, sondern die Organisation der aufeinanderfolgenden Altersstufen der Embryonen geschildert wird. Dadurch ist eine weitvolle Ergänzung der Lehrmittel für die Embryologie gegeben. Die Ausstattung des Buches entspricht ganz dem, was man von dem bewährten Verlage gewohnt ist. Es ist zu wünschen, dass die übrigen Bände — es sind noch 3 vorgesehen — in recht schneller Aufeinanderfolge kommen. Das Buch kann dann den Studierenden zum Unterricht warm empfohlen werden.

Münchener mediz. Wochenschrift.

Ein neues Lehrbuch der menschlichen Anatomie! Von einem unserer Altmeister, einem vielerfahrenen Forscher und Lehrer. Der Entschluss ist dem Verf., wie er in dem Vorwort sagt, nicht ganz leicht geworden, — aber er konnte sich ja vielfach auf frühere eigene Schriften stützen.

Das Werk, dessen erster Teil vorliegt, will dem Mediziner dienen, es ist daher „bestrebt, die für diese wichtigen anatomischen Tatsachen in das rechte Licht zu rücken und auf die für die ärztliche Praxis in Betracht kommenden Seiten aufmerksam zu machen“. Die Abbildungen sind auf eine möglichst geringe Zahl beschränkt, aber doch noch zahlreich genug. „Der Verlockung, die Bilder in den Farben der Präparate wiederzugeben . . . hat Merkel widerstanden. Die vielfach graue Tönung konzentriert die Aufmerksamkeit des Beschauers ganz von selbst auf den eigentlichen Kern der Sache.“

Die Darstellung ist, wie wir das von Merkel längst kennen, eine ausserordentlich klare und fesselnde, für den Lerneuden ganz vortreffliche. Ebenso sind die Bilder ausgezeichnet; sehr viele bringen ganz neue Ansichten. Der Preis (8 Mk. für 16 Druckbogen mit 250 Bildern, gebunden) ist ganz überraschend niedrig!

Anatomischer Anzeiger.

Acces.

Die III. Abteilung „Muskellehre“ (Textband und Atlas) ist unter der Presse und erscheint in Kürze, die Abteilungen IV und V folgen im nächsten Jahre.

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Handbuch
der
Radium-Biologie und Therapie
einschliesslich der anderen
Radioaktiven Elemente.

Ein Handbuch für Ärzte und Biologen

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. E. F. Bashford-London, Prof. Dr. Jean Becquerel-Paris, Prof. Dr. Paul Becquerel-Paris, Prof. Dr. A. Bickel-Berlin, Geh. Rat Prof. Dr. Brieger-Berlin, Dr. Caan-Heidelberg, Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. Czerny-Heidelberg, Dr. F. Dautwitz-Joachimstal, Prof. Dr. Degrais-Paris, Dozent Dr. Falta-Wien, Oberarzt Dr. Fürstenberg-Berlin, Geh. Rat Prof. Dr. Greiff-Berlin, Prof. Dr. O. Hahn-Berlin, Geh. Rat Prof. Dr. O. Hertwig-Berlin, Prof. Dr. C. Kaiserling-Berlin, Geh. Rat Prof. Dr. Fr. Kraus-Berlin, Prof. Dr. A. Laborde-Paris, Prof. Dr. P. Lazarus-Berlin, Prof. Dr. H. Mache-Wien, Dr. L. Matout-Paris, Prof. Dr. St. Meyer-Wien, Prof. Dr. C. Neuberger-Berlin, Hofrat Prof. Dr. v. Noorden-Frankfurt a. M., Geh. Rat Prof. Dr. Pfeiffer-Breslau, Dr. Plesch-Berlin, Dozent Dr. Prausnitz-Breslau, Prof. Dr. E. Schiff-Wien, Prof. Dr. E. Sommer-Zürich, Prof. Dr. J. Strasburger-Breslau, Dr. Szilard-Paris, Prof. Dr. Wickham-Paris

herausgegeben von

Prof. Dr. Paul Lazarus (Berlin).

Mit 153 Abbildungen und 2 Tafeln.

Preis Mk. 22.65, gebunden Mk. 24.—

[Aus Besprechungen:

Es ist ein hervorragendes Werk, welches durch Zusammenarbeit mit bekannten Forschern von Lazarus herausgegeben worden ist; das Handbuch ist z. Z. das ausführlichste und gründlichste Buch über die Radiumbiologie und Therapie. *Zeitschrift für Röntgenkunde.*

So war es bei der Fülle des schon jetzt vorliegenden Stoffes doch sicherlich am Platze, das gesamte vorhandene Material in einem Handbuch der Radium-Biologie und der Radium-Therapie zu vereinigen. Wir glauben, dass der Herausgeber dieses ersten, die ganze Materie und ihre Grenzgebiete weit umfassenden Handbuches sich ein dauernden Verdienst erworben hat. Die einzelnen Kapitel des Werkes sind von solchen Autoren bearbeitet worden, welche sich speziell und mit der betreffenden Frage beschäftigt haben. Die Namen bürgen für die Vorzüglichkeit des Gebotenen. *Zentralblatt für Röntgenstrahlen.*

Das Werk ist, wie das hier behandelte Wissenschaftsgebiet selbst, in wahrstem Sinne des Wortes international und ist auch, der Hauptforderung eines Handbuches entsprechend, nahezu vollständig. *Prager Mediz. Wochenschrift.*

Die junge Disziplin wird in umfangreicher und systematischer Weise abgehandelt, und zwar ganz international. Der Gedanke, den Forscher das von ihm teilweise erschlossene Thema selbst vortragen zu lassen, ist sehr beachtenswert und für den Erfahrenen zweifellos von grösstem Gewinn . . . Das Buch stellt eine tüchtige Arbeit dar, die oft zu Rate gezogen werden wird und für deren Arrangement man dem Herausgeber sehr dankbar sein kann. *Zentralblatt f. inn. Medizin.*

Accession no. HC

Funk, Casimir
Author

Die Vitamine,
ihre Bedeutung in

Hist Call no. GP 801

V5

1914F

