

**XXIII.****Eine Beri Beri-ähnliche Krankheit der Hühner.**

(Aus dem Institut für Pathologie in Weltevreden, Batavia.)

Von Dr. C. Eijkman.

Es ist schon einige Jahre her, als ich in Batavia zum ersten Male eine Hühnerkrankheit beobachtete, die, wegen ihrer in mancher Hinsicht auffallenden Aehnlichkeit mit der menschlichen Beri-Beri, sogleich meine besondere Aufmerksamkeit erregte und deren fortgesetztes Studium mich bis zu meiner im Anfang des vorigen Jahres erfolgten Rückreise nach Europa fast ununterbrochen beschäftigt hat<sup>1)</sup>.

Die ersten Krankheitsfälle traten spontan auf unter dem kleinen Hühnervorrath meines Laboratoriums.

Wie Beobachtungen an neu angeschafften Hühnern lehrten, ging dem Ausbruch der Krankheit ein Incubationsstadium von 3—4 Wochen voran, während dessen die Thiere beträchtlich abmagerten. Unter bestimmten Umständen aber, die wir erst später kennen lernten, kann die Incubation auch bedeutend länger dauern und die Abmagerung dabei ganz ausbleiben.

Der Anfang der Krankheit kennzeichnet sich durch einen unsteten Gang, der sich zunächst bemerkbar macht beim Gehen auf der Hühnerstange, als wenn das Thier, indem es die Zehen nicht fest genug anzudrücken vermag, sich offenbar anstrengen muss, damit es nicht herabfällt. Die Motilitätsstörungen nehmen alsbald sowohl an In- als an Extensität zu. Das Huhn vermag nicht mehr auf die Stange zu steigen, es hält vor Schwäche die Beine gespreizt und in Knie- und Fussgelenk gebeugt, beim Laufen sinkt es öfter zusammen oder fällt um. Schliesslich bleibt es auf einer Seite liegen und bei den vergeblichen Bemühungen desselben, sich aufzurichten, macht sich nun auch die eingetretene Parese der Flügel Muskeln kenntlich. Rasch schreitet

<sup>1)</sup> Vergl. Géneesk. Tijdschr. v. Ned. Indie. Bd. 30, 32, 36.

die Lähmung der Körpermusculatur von unten nach oben fort. In wenigen Tagen ist das Thier meistens schon soweit heruntergekommen, dass es ohne Beihülfe weder zu trinken noch zu fressen vermag; Schluckbewegungen können zwar noch ausgelöst werden, aber den Kopf kann das kranke Thier nicht mehr aufheben, um Nahrung zu sich zu nehmen. Auch zeigen sich jetzt Symptome, die auf Parese der Athemuskeln hindeuten. Das Thier, das in den ersten Tagen noch gierig frass und munter und kampflustig war, wie ein gesundes Huhn, lässt die Flügel hängen und ist dyspnoisch. Die Athmung ist verlangsamt, der Schnabel geöffnet, Kamm und Haut werden cyanotisch, der Nacken ist nach hinten gekrümmmt, der Kopf eingezogen. Mit der eintretenden Asphyxie wird das Thier mehr und mehr soporös, die Augen sind von der Nickhaut geschlossen, die Körper temperatur sinkt um einige Grade unter die Norm. Ist es einmal soweit gekommen, so erfolgt meistens in kurzer Zeit der Tod, beim peracuten Verlauf am 2.—3. Krankheitstage, für gewöhnlich aber einzelne Tage später.

Der tödtliche Ausgang ist die Regel, wenn nicht die Krankheitsursache, die, wie sich herausstellen wird, in der Nahrung zu suchen ist, zeitig genug beseitigt wird. Im letzteren Falle aber tritt allmähliche Besserung ein, die erst nach Monaten in vollständige Genesung übergeht.

Wie die Symptome und der Verlauf der Krankheit schon vermuten liessen und die in einer ganzen Reihe von Fällen angestellte mikroskopische Untersuchung ausser Frage stellte, handelte es sich dabei um eine Form von Polyneuritis. Indess wurden, ausser in den peripherischen Nerven, auch hier und da im Rückenmark, namentlich an den Ganglienzellen der Vorderhörner, degenerative und atrophische Aenderungen angetroffen.

Im Uebrigen war, wenigstens in den Fällen, die nicht mit Emaciation einhergingen, der Obduktionsbefund ein ziemlich negativer.

In den Fällen, wo Abmagerung vorhanden war, wurde, ausser Muskel- und Fettschwund, ziemlich regelmässig noch Hydropericardium vorgefunden, während auch eine etwa vermehrte Feuchtigkeit an der Innenseite der abgestreiften Haut und der Ober-

fläche der Muskelfascien, namentlich der unteren Extremitäten, dann und wann nicht zu erkennen war.

Was die Aetiologie anlangt, so wurde unsere anfängliche Vermuthung, dass wir es mit einer infectiösen Krankheit zu thun hatten, nicht bestätigt. Infectionversuche mit Material, von kranken oder an der Krankheit gestorbenen Thieren entlehnt, ergaben kein unzweideutiges Resultat, indem alle Hühner ohne Unterschied, auch die nicht inficirten Controlthiere, von der Krankheit heimgesucht wurden. Ein specifischer Mikrobe wurde nicht aufgefunden, eben so wenig ein höher organisirter Parasit.

Ein zufälliger Umstand lenkte alsdann den Verdacht auf die Nahrung, und zwar mit Recht, wie sich alsbald herausstellte. Es waren die Hühner nehmlich, wie ich erst nachträglich erfuhr, seit einiger Zeit ausnahmsweise mit gekochtem Reis gefüttert worden, einem Ueberbleibsel aus der Spitälküche, das jedesmal erst Tags nach dem Kochen gereicht wurde. Die Verabreichung dieser Nahrung hatte nur vom 10. Juni bis zum 20. November stattgefunden; danach war wieder das übliche Hühnerfutter, roher ungeschälter Reis, gegeben worden. Die Epizootie aber begann am 10. Juli und endete in den letzten Tagen vom November; danach fielen keine neuen Schlachtopfer mehr und die bereits erkrankten Thiere genasen. Nachdem dies alles in Erfahrung gebracht war, wurden absichtliche Fütterungsversuche angestellt zur näheren Prüfung des muthmaaslichen Zusammenhangs zwischen Nahrung und Erkrankung. Daraus ergab sich mit Bestimmtheit, dass die Krankheit ihren Ursprung fand in der Ernährung mit gekochtem Reis, und zwar traf dies auch noch zu für den Fall, dass der Reis ganz frisch, statt erst Tags nach dem Kochen verabreicht wurde. Die Hühner wurden bei dieser Ernährungsweise nach 3—4 Wochen, bisweilen auch etwas später, von der Krankheit befallen, während die mit rohem, ungeschältem Reis gefütterten Controlthiere gesund blieben. Auch gelang es nicht selten, bereits erkrankte Thiere durch entsprechende Nahrungsänderung wieder herzustellen.

Bei den fortgesetzten Fütterungsversuchen mit Kochreis ergab sich nun, dass es nicht darauf ankam, von welcher Herkunft derselbe war. Verschiedene Reisproben, darunter eine solche,

die jedesmal unmittelbar vor der Verabreichung unter unserer Aufsicht geschält wurden, sind versucht worden, immer mit positivem Resultat. Und dies bezieht sich nicht nur auf Proben von *Oryza sativa*, sondern auch von *Oryza glutinosa* (Klebereis). Noch ist zu bemerken, dass die Reiskörner dem Anschein nach stets von tadelloser Beschaffenheit waren. Dass die in Rede stehende Krankheit zurückzuführen sei auf Fütterung mit über-altem, verlegeneim, etwa nach dem Schälen von einem pflanzlichen oder thierischen Parasiten inficirtem Reis, konnte demnach mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden.

Auch der Genuss von rohem Kochreis erzeugte bei Hühnern die nämliche Krankheit, nur dass hier das Incubationsstadium öfter etwas länger dauerte.

Dem gegenüber gelang es eben so wenig, wie mit ungeschältem Reis, die Krankheit hervorzurufen durch Fütterung mit halbgeschältem Reis, worunter ich solchen versteh'e, der nur von der groben, äusseren Schale, dem Reispelze, befreit worden ist, die innere, feinere Hülle, das sogenannte Silberhäutchen, aber be-halten hat.

Da wir vermuteten, dass es sich bei unserer Hühner-krankheit um eine Polyneuritis von toxischem Ursprung handelte, etwa um die Production eines Nervengiftes aus der Nahrung in Folge von Gährungsprozessen im Darmkanal, so glaubten wir den heilsamen Einfluss der Reiskornhüllen zunächst darin suchen zu müssen, dass diese den Samenkern gegen die Invasion von Mikroben schützen. Diese unsere Vermuthung fand sich aber bei der daraufhin gerichteten Untersuchung nicht bestätigt. Denn als wir ungeschälten oder halbgeschälten Reis feinmahlten oder kochten und dadurch der Einwirkung von Mikroorganismen leichter zugänglich machten, wurde das Resultat der Fütterungsversuche davon nicht im mindesten beeinflusst. Ja, es genügte schon, dem Kochreis Reiskleie (Silberhäutchen) beizumischen, um die nachtheiligen Folgen der Reisfütterung aufzuheben. Nicht allein, dass die Hühner bei solcher Nahrung nicht krank werden, sondern die von der Krankheit befallenen Thiere kann man damit heilen. Nur darf die Menge beigemischter Kleie nicht weit unter die, dem Samenkern von der Natur beigegebene Menge herabgehen, sonst kann die Krankheit dennoch

aufreten, wenn auch immer viel später (nach vielen Monaten bis auf ein Jahr), als bei Fütterung mit Kochreis allein.

Beimischung von lauter groben Reispelzen hingegen, oder von Kreide, Steinchen u. s. w., vermochte nicht den gleichen günstigen Effekt hervorzubringen. Dem entsprechend sahen wir die Krankheit auch auftreten bei einem nicht eingesperrten, sondern in den Hof des Laboratoriums freigelassenen Hahn, dessen Hauptnahrung zwar aus gekochtem Reis bestand, der aber nebenbei auch andere Dinge aufzupicken fand.

Nach alledem sind es also nicht Mangel an mechanischen Darmreizen und zu weit getriebene Einförmigkeit in der Ernährungsweise, welche die Krankheit veranlassen. Dagegen sprechen auch die gleich zu erwähnenden Versuche mit Kartoffelstärke und mit anderen Kohlehydraten, aus welchen ja hervorgeht, dass reizlose und monotone Kost auf längere Zeit genossen werden kann, ohne dass Zeichen von Polyneuritis zu Tage treten.

Am nächsten lag nun wohl der Gedanke, dass der Nährstoffgehalt der Reisnahrung zur Erhaltung des Körperbestandes und der Gesundheit nicht hinreiche. Ja, angesichts der Thatssache, dass die Hühner beträchtlich abmageren und meistens nach einiger Zeit anfingen, den dargereichten Kochreis schlecht zu fressen, war sogar die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass einfaches Hungern schon die Krankheit hervorrufe. Indess sahen wir, in Uebereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Forscher, bei unseren ziemlich zahlreichen Hungerversuchen niemals Nervendegeneration auftreten, auch nicht, wenn der Versuch durch Darreichung kleiner Mengen von ungeschältem Reis etwas in die Länge gezogen wurde. Dahingegen finden wir in der Literatur Beispiele dafür, dass Thiere bei Armut der Nahrung an Salzen oder an Eiweiss unter nervösen Erscheinungen, worunter auch Lähmungen, zu Grunde gingen. Wir erinnern hier an Forster's bekannte Untersuchungen<sup>1)</sup> über „Salzhunger“ und an Munk's Versuche über die Folgen eiweissärmer Nahrung<sup>2)</sup>.

Mit dem Entfernen des Silberhäutchens aber verliert das Reiskorn gerade jene Theile, welche reicher an Salzen und an

<sup>1)</sup> Zeitschr. für Biologie.

<sup>2)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1891. 15.

Stickstoffsubstanz sind, als der Samenkern. Namentlich der Gehalt an Nährsalzen wird dadurch um mehr als die Hälfte herabgesetzt.

	Stickstoff	Nährsalze
1. Reispelze (äussere, grobe Hülle) . . . . .	0,23 pCt.	$\pm 2,0$ pCt.
2. Kleie (Silberhäutchen) . . . . .	2,23 -	$\pm 7,7$ -
3. Halbgeschälter Reis (Reis + Silberhäutchen)	1,21 -	$\pm 1,4$ -
4. Kochkreis (roher) . . . . .	1,12 -	0,6 -

Es war mithin wohl Grund vorhanden zu der Annahme, dass die Krankheit ihren Ursprung fände in Salz- oder in Eiweishunger oder etwa in beiden zusammen. Und diese Auffassung schien in der That bestätigt zu werden durch das Ergebniss der von uns angestellten Fütterungsversuche mit Stärke, einem Nahrungsmittel, das bekanntlich immer nur geringe Mengen von Salzen und Spuren von Stickstoffsubstanz enthält. Unterschiedene indische Stärkesorten, wie Ambon-Sago, Perl-Tapiocca und Sago der Aren-Palme (*Arenga vaccharifera*), vermochten eben so gut, wie Kochkreis, die Krankheit bei Hühnern hervorzubringen. Und es war fast als ein Experimentum crucis anzusehen, als die erkrankten Thiere wieder genasen durch ausschliessliche Fütterung mit Fleisch, mit anderen Worten durch Darreichung jener Stoffe, die in der ersten Nahrung fast gänzlich fehlten. Jedoch, ungeachtet dieser augenscheinlich so eindeutigen Resultate, stellte sich bei der fortgesetzten Untersuchung heraus, dass wir auch jetzt noch nicht das Richtige getroffen hatten. Denn entgegen aller Erwartung sahen wir nun auch die Hühner erkranken, die mit einem Gemisch von Fleisch und Stärke gefüttert wurden. Nur kam in diesen Fällen die Krankheit immer viel später zum Ausbruch, als bei ausschliesslicher Stärkenahrung, und, was besondere Beachtung verdient, war der Ernährungszustand der kranken Thiere ein ganz vorzüglicher. Wieder ein Beweis dafür, dass Inanition, wenn sie auch dem Ausbruch der Krankheit Vorschub leistet, dennoch die wesentliche Ursache derselben nicht sein kann. Zugleich fällt damit weg ein gelegentlich von uns hervorgehobener Unterschied von der Beri-Beri, welche letztere Krankheit bekanntlich nicht selten gerade die besternährten, kräftigen und jungen Individuen dahinrafft.

Eine den beiden Krankheiten gemeinsame Eigenthümlichkeit dürfte noch die sein, dass das männliche Geschlecht am empfäng-

lichsten sich erweist. Fast ausnahmslos sahen wir unter den gleichen Versuchsbedingungen die Hähne eher erkranken, als die Hennen.

Was nun aber die weiteren Fütterungsversuche mit Stärke anbetrifft, so erwartete uns dabei eine zweite Ueberraschung, indem sich nehmlich Kartoffelstärke als unschädlich herausstellte. Unsere ersten diesbezüglichen Versuche wurden angestellt mit aus Europa bezogenem Kartoffelmehl; dieser Umstand liess den Gedanken aufkommen, dass bei dessen Bereitung vielleicht ein gewisser Factor fehlte, — sagen wir irgend welcher Mikrobe, — der bei der Bereitung der indischen Stärkesorten constant vorhanden sein dürfte und wovon letztere direct oder indirect ihre krankmachenden Eigenschaften hätten entlehnern können. Aber auch diese Voraussetzung bewährte sich nicht, denn als wir in Batavia selbst aus in Indien gewachsenen Kartoffeln Stärkemehl anfertigten, erhielten wir damit keine anderen Resultate, als zuvor mit dem europäischen.

Im Anschluss an die Versuche mit Stärke haben wir auch mit anderen Kohlenhydraten Fütterungsversuche angestellt. Mit einem Gemisch von Milchzucker und Fleisch (2:1) wurden zwei Hübner fast ein Jahr lang ernährt, ohne dass irgend welche Störungen aufraten. Mit Rohrzucker und Fleisch sahen wir eine nach Fütterung mit Kochreis krank gewordene Henne wieder genesen. Nach diesen, allerdings noch spärlichen Versuchen scheinen also den erwähnten Zuckerarten keine krankmachenden Eigenschaften anzuhafsten.

So viel über unsere Versuche mit Stärke und anderen Kohlenhydraten. Schlossen wir früher, dass es der von den Hüllen entblößte Reis war, der die Krankheit verursachte, so können wir dies jetzt näher dahin präcisiren, dass die Entstehung der Krankheit an das Vorhandensein von Stärke, und zwar von bestimmten Arten dieses Kohlenhydrates, in der Nahrung gebunden ist. Lassen wir das Amylum fort, füttern wir die Thiere lediglich mit Fleisch, oder ersetzen wir es durch Kohlehydrate, so tritt keine Polyneuritis auf und sehen wir sogar die etwa schon ausgebrochene Krankheit wieder verschwinden.

Von der Voraussetzung ausgehend, dass alle Polyneuritiden in letzter Instanz wahrscheinlich auf Intoxication beruhen, müssen

wir folglich annehmen, dass das Amylum in den betreffenden Fällen Träger eines Giftes ist oder dass dieses sich daraus, sei es im Darmkanal (unter dem Einfluss von niederen Organismen?), sei es in den Geweben, etwa durch die chemischen Prozesse des Stoffwechsels, entwickelt.

In dem Silberhäutchen des Reiskornes wäre alsdann ein Stoff (oder Stoffe) vorhanden, wodurch das Gift in irgend welcher Weise unschädlich gemacht, bezw. das Entstehen desselben verhindert würde.

Aehnliches gilt vielleicht auch für Mais und andere Getreidesorten, jedoch fehlt es uns vor der Hand an einer genügenden Zahl von diesbezüglichen Untersuchungen. Nur dies allein ist zu erwähnen, dass wir einen durch Reisnahrung erkrankten Hahn bei nachfolgender Ernährung mit ungeschältem Mais wieder vollkommen gesund werden sahen. Ob der Genuss von Maisstärkemehl die Krankheit zu erzeugen vermag, bleibt aber noch zu erforschen übrig. Vielleicht gehört hierher, was Berger in seiner Monographie über Pellagra<sup>1)</sup> nach Balandini's Versuchen mittheilt, wobei Hühner mit verdorbenem Mais gefüttert wurden. „Dieselben magerten ab, verloren die Federn, wurden paretisch und gingen unter nervösen Erscheinungen zu Grunde.“

Dass der heilsame Einfluss der Reiskleie auf deren Reichthum an Eiweiss und Salzen beruhe, fanden wir, wie gesagt, nicht bestätigt. In Form von Fleisch vermochten die genannten Stoffe die schädigende Wirkung der gleichzeitig gegebenen Stärke nicht zu verhüten, obgleich eine solche Nahrung vollauf zur Erhaltung des Körperbestandes hinreichte. Es ist dabei also weder „Salzhunger“, noch „Eiweisshunger“ im Spiel, womit allerdings nicht gesagt sein soll, dass nicht etwa ein bestimmtes Salz oder ein bestimmter Eiweisskörper das von uns im Silberhäutchen vorhanden gedachte Heilmittel und Gegengift sein könnte.

Auch im Fleisch dürfen wir auf Grund unserer Versuche das Vorhandensein eines solchen Schutzkörpers, wenn auch in verhältnissmässig zu geringer Menge, für wahrscheinlich halten. Daraus nun liesse sich weiter folgern, dass jener Körper ein normaler Bestandtheil des thierischen Organismus sein muss, der aber bei Ernährung mit dem schädlichen Amylum allmählich

<sup>1)</sup> Wiener Klinik, 6. 1890.

verbraucht wird, womit alsdann der Anlass zum Ausbruch der Krankheit gegeben wäre.

Was nun den Ursprung unseres hypothetischen Nervengiftes anbelangt, so erschien es uns aus mehreren Gründen weniger annehmbar, dass dasselbe von Hause aus in der Nahrung vorhanden sei. Einmal, weil dessen Vorkommen in einer Nahrung, z. B. in frisch geschälten Reiskörnern von dem Anschein nach tadelloser Beschaffenheit, recht zweifelhaft erscheinen muss, aber dann auch, weil man solchenfalls seine Zuflucht nehmen müsste zu der ziemlich gezwungenen Annahme, dass das gleiche Gift, welches auf das Nervensystem der Hühner einen so hervorragend perniciösen Einfluss hat, für viele andere Thiere, wie sich gleich zeigen wird, ganz ungefährlich sein sollte.

Gegen die Hypothese schliesslich, dass das Gift erst durch die chemischen Prozesse des Stoffwechsels entstände, sprach die Unschädlichkeit der Kartoffelstärke und der anderen Kohlenhydrate.

Wir für uns neigten am meisten zu der Vorstellung, dass die stärkehaltige Nahrung im Darmkanal unter der Einwirkung von Mikroorganismen chemischen Zersetzung unterworfen sei, deren Produkte zu einem oder zu mehreren als Nervengift wirken.

So liess sich die auffallende Thatsache erklären, dass Affen, jahrelang von uns mit Kochreis, bzw. Tapiocca ernährt, nicht krank wurden, sowie dass Caviae bei Reisnahrung ohne Zeichen von Polyneuritis zu Grunde gingen. Denn bei diesen Thieren kommt die aufgenommene Nahrung alsbald mit dem sauren, gährungshemmenden Magensaft in Berührung, bei den Hühnern hingegen wird sie stundenlang aufbewahrt und aufgeweicht im Kropf, woselbst besonders günstige Bedingungen für das Auftreten von Gährungsprozessen obwalten. Andererseits sahen wir eine Eule, die, wie die Raubvögel überhaupt, keinen Kropf besitzt, bei Ernährung mit Tapiocca zu Grunde gehen, ohne dass Nervendegeneration constatirt werden konnte.

Die Unschädlichkeit von Amylum solani im Gegensatz zu den übrigen von uns erprobten Stärkearten dürfte alsdann nicht ohne Grund darauf zurückzuführen sein, dass ersteres weniger leicht, wie diese, von chemischen, sowie von organisirten Fer-

menten angegriffen wird. Bei Versuchen mit chinesischer Reishefe z. B. sehen wir, dass diese Reissstärke viel energischer umsetzte, als Kartoffelstärke. Aehnliches wird auch vom Speichel ferment angegeben<sup>1)</sup>.

So wenigstens liess sich eine einigermaassen befriedigende Erklärung geben von dem abweichenden Verhalten des Amylum solani, welchem gegenüber die anderen, oben hinsichtlich der Aetiologie der Krankheit aufgestellten Hypothesen uns ziemlich vollständig im Stiche lassen.

Indess muss ich eingestehen, dass die weiter fortgeföhrte Untersuchung vor der Hand keine Data liefert hat, die dafür sprechen, dass im Kropfmagen der Hühner aus stärkehaltiger Nahrung wirklich ein Nervengift in einigermaassen bedeutender Menge entstehen könnte. Denn Affen, die wir fast ein Jahr lang nur mit Kropfinhalt reisfressender Hühner fütterten, blieben gesund. Auch gelang es weder mit Extract, noch mit Destillat aus solchem Kropfinhalt, die Krankheit bei Hühnern hervorzurufen, und eben so wenig mit mittelgrossen, aber täglich wiederholten Dosen von Milchsäure und von Alkohol, zwei Gährungsprodukten, die, letzteres immerhin nur in äusserst geringer Menge, in jenem Inhalt angetroffen wurden.

Obiges enthält, wenn auch in etwas abgekürzter Form, so ziemlich Alles, was meine Untersuchungen über die merkwürdige Hühnerkrankheit zu Tage gefördert haben. Noch bleibt mancher dunkler Punkt, namentlich in der Aetiologie derselben, aufzuklären. Was aber in dieser Beziehung schon erreicht wurde, dürfte besonders dadurch an Bedeutung gewinnen, dass es, wie die darauf hingerichtete Forschung zu ergeben scheint, ein eben so einfaches als wirksames Mittel zu verschaffen verspricht zur Bekämpfung der menschlichen Beri-Beri. Ich behalte mir vor, darauf in einer folgenden Abhandlung zurückzukommen.

<sup>1)</sup> Vierordt, Daten und Tabellen.