

(Aus der Universitäts-Augenklinik Bern [Direktor: Prof. A. Siegrist].)

Arbeiten über das E-Vitamin.

VI. Mitteilung.

Über „Sterilität“ der Rattenweibchen in E-Avitaminose.

Von

A. Juhász-Schäffer, Bern.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 21. Mai 1931.)

Wir haben in dem ersten Bericht unserer Mitteilungen der Arbeiten über das E-Vitamin, in Übereinstimmung mit den amerikanischen Forschern histologisch nachgewiesen, daß durch Mangel an E-Vitamin in der Nahrung die Ovulation der Rattenweibchen nicht eingestellt wird. Der Eierstock wies überhaupt keine morphologischen Veränderungen auf, in seinem Gerüst wurden zahlreiche Follikel in verschiedenen Entwicklungsstufen und Corpora lutea gefunden. Die reife Eizelle ist von normaler Beschaffenheit. Diese Tatsachen machten zur Annahme berechtigt, daß die Ursache des intrauterinen Absterbens der Embryonen, nach anfänglicher Entwicklung, außerhalb des Eierstockes liegen muß. Diese Befunde brachten auch manches Bedenken gegen die Benennung dieses Vitamins („The antisterility vitamine fat soluble E“, nach *Evans* und *Burr*), da man kaum wohl von Sterilität sprechen kann, wo eine Befruchtung regelrecht stattfindet. Um Mißverständnissen vorzubeugen, ziehen wir vor, ohne bestimmte Eigenschaften mit dem Namen zu verbinden, den fraglichen Stoff E-Vitamin zu nennen. Es scheint uns, daß die bisherigen Forschungsergebnisse über dieses Vitamin nur Hinweise sein können, auf weitere Forschungshypothesen, durch welche man erst zur Erkenntnis der Eigenschaften gelangen wird.

In einer anderen Versuchsreihe gelang es uns, zu zeigen, daß das E-Vitamin das Wachstum von Gewebsteilen in vitro beschleunigt, es wirkt als ein die Wucherung fördernder Reiz auf die einzelnen Bestandteile des Explantates. Es ist uns jedenfalls fraglich geblieben, wie wir dieses Ergebnis beurteilen sollen. Solange nicht das E-Vitamin in den Versuchen allein verwendet wird, wird man es als die Ursache von Wirkungen nicht mit Sicherheit anschuldigen können. Das Weizenöl, das als Quelle des E-Vitamins in den genannten Versuchen diente, ist eine

Mischung von verschiedenen Bestandteilen, von denen manche für die erhaltenen Wirkungen in Frage kommen dürften. Eine endgültige Beantwortung dieser Frage hat die Isolierung des E-Vitamins zur Voraussetzung, was bis jetzt noch nicht geschah.

Trotz dieses Bedenkens kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß das E-Vitamin, wenn auch eventuell nur in Gemeinschaft mit anderen Faktoren, in der die Gewebswucherung anregender Wirkung eine Rolle spielt. Diese Annahme würde dann erklären, warum Mangel an E-Vitamin nur das Keimgewebe des Hodens und nicht das des Eierstockes zerstört und warum bei dieser Form von Avitaminose die Embryonen sich nicht entwickeln können. Schon die Amerikaner haben die Vermutung geäußert, daß dieser Unterschied durch die verschieden hohe Wachstumsgeschwindigkeit dieses Gewebes bedingt sein könnte. Die Teilungsgeschwindigkeit der Zellen des Keimepithels ist eine höhere, als der des Eierstockes. Somit würde man eigentlich zwischen der Gesetzmäßigkeit in der Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber E-Vitaminose, und dem *Bergonier-Tribondeauschen* Gesetz über die Radioempfindlichkeit einen gewissen Parallelismus erkennen, was jedoch nicht ganz zutrifft. Der Mangel an E-Vitamin läßt den Eierstock, unabhängig von der Dauer der Avitaminose, vollkommen unbeteiligt, während dieses Organ für Strahlenwirkung stark empfindlich ist. Demgegenüber ist es wohl bekannt, daß der heranwachsende Organismus allen Arten von Avitaminose gegenüber empfindlicher ist als der erwachsene Organismus, was wahrscheinlich nicht ausschließlich durch die Höhe der reproduktiven Tätigkeit seiner Gewebe bedingt sein wird, sondern auch durch die damit verbundenen höheren Stoffwechselvorgänge. Es ist auch wohl möglich, daß die in vitro nachgewiesene wachstumsfördernde Wirkung des Weizenöles in der Förderung der Stoffwechselvorgänge zu suchen ist.

In einer früheren Mitteilung haben wir nachweisen können, daß der Rattenorganismus fähig ist, bei überschüssiger Zufuhr das E-Vitamin aufzuspeichern und somit eine Art Rücklage vorrätig zu halten. Die normalerweise vorhandene Vitaminrücklage ist eine kleinere, daß aber eine solche tatsächlich stets vorhanden ist, erhellt daraus, daß die Folgen der Vitaminmangel erst verhältnismäßig recht spät in die Erscheinung treten. Für das Vorhandensein und den Aufbrauch der Vitaminreserve spricht auch die interessante Beobachtung, daß am Anfange des Avitaminoseversuches, wie wir das unten sehen werden, die Embryonen ausgetragen werden, wenn sie auch unentwickelter und lebensunfähig zur Welt kommen. Der mütterliche Organismus weist dabei eine verständige Sparsamkeit im Verbrauch seiner Vitaminreserve auf. Man würde erwarten, daß bei Abschluß der Vitaminzufuhr der Verbrauch, solange er aus der Reserve reicht, unbeschränkt fortgesetzt wird, um dann plötzlich die ganze Reserve aufgebraucht zu haben. In diesem

Fälle müßten die Mangelercheinungen plötzlich und vollwertig auftreten, also ohne eine gradmäßige Entwicklung. Dies ist aber nicht der Fall. Je weiter der Avitaminoseversuch fortgesetzt wird, desto mehr werden die Früchte gefährdet, die Embryonen kurzlebiger und desto früher wird die intraurine Aufsaugung der Früchte vollbracht.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir die Entwicklung der Mangelercheinungen bei Rattenweibchen verfolgen, die mit E-vitaminfreier Kost ernährt wurden und von Männchen befruchtet worden sind, die Normalfutter erhielten und deren Fortpflanzungstüchtigkeit an normalen Rattenweibchen erwiesen wurde. Bei dieser Mitteilung wollen wir von den anatomisch nachweisbaren Veränderungen in der Frucht absehen; diese Frage soll im Rahmen einer folgenden Arbeit behandelt werden. Wir müssen vorausschicken, daß die hier mitgeteilten Angaben nicht überall ausreichen, da, wo es sich um eine zahlenmäßige Auswertung der Nachkommenschaft behandelter Rattenweibchen handelt, nur mit einer annähernden Genauigkeit gerechnet werden darf, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil das Muttertier ihre Jungen oft auffrißt. Dies trifft besonders für die Zeitabschnitte zu, wo die geworfenen Jungen nicht mehr lebensfähig sind. Man beobachtet dieses unsaubere Benehmen des Muttertieres auch bei Versuchen, die nicht die Jungen schädigen, bei Operationen vor oder nach dem Wurf, oder überhaupt, wenn dem Muttertier nach dem Wurf nicht eine entsprechende Ruhe gesichert wird. Wir beobachteten es öfters bei Tieren, deren künstliche Ernährung mit Weizenölzusatz vollwertig gemacht worden ist. Man findet in solchen Fällen nur noch Reste oder gar Spuren der gefressenen Jungen im Käfig. Man kann also die Vermutung zurückweisen, die Jungen würden aufgefressen, um die für sie gespendeten Vitaminmengen zurückzuerhalten. Versuche von *Evans* und *Burr* haben zeigen können, daß Gewebe neugeborener Tiere von Weibchen, die mit Normalfutter ernährt worden sind, reichlich das E-Vitamin enthalten, dagegen nicht, wenn das Muttertier kein E-Vitamin erhielt.

Unsere Versuchstiere erhielten eine Kost (Grundkost) von folgender Zusammensetzung:

Weizenstärke	65%
Casein	18%
Schweinefett	10%
Salzmischung	4%
Lebertran	2%
Hefe	1—6%

Das zur Verfütterung verwendete Casein, die Stärke und Hefe wurden durch Extraktion mit Äther und siedendem Alkohol, der nachher mittels Pression einerseits, im Vakuum andererseits vollständig entfernt wurde, gereinigt. Das Fett wurde über 120° C erhitzt. Als Salzmischung wählten wir die von *McCollum* und *Simmonds* angegebene. Die sonstige Versuchstechnik ist aus unseren ersten Mitteilungen dieser Versuchsreihe zu ersehen.

22 Rattenweibchen wurden im Monat März auf die genannte Kost gesetzt, nachdem sie nach ihrem letzten Wurf nicht mehr mit Männchen in Berührung gekommen waren. Es wurden zu ihnen für einige Stunden, meistens über Nacht, Männchen geführt, die an Normalfutter gehalten und seit einer Woche nicht mit Weibchen in Berührung gekommen waren. 18 Weibchen warfen Junge, jedoch nur bei 11 Würfen kamen lebendige Jungen zur Welt. Wenn unter den 7 übrigen ein Teil der Jungen bei der Geburt lebendig gewesen sein sollte, mußte ihre Lebensfähigkeit äußerst gering gewesen sein, da sie bei der ersten Beobachtung der Käfige, die spätestens einige Stunden nach dem Wurf erfolgen mußte, und zweimal täglich geschah, die Jungen schon tot waren. Die Tabelle läßt diese Ergebnisse überblicken:

Tabelle 1.

Nr.	Muttertier	Wurf	Anzahl der geworfenen Jungen	Durchschnitts- gewicht der Jungen in g	Zahl der Lebendgeborenen
1	Ad.	+	3	2,3	0
2	Do.	+	6	3,5	1
3	Be.	—	—	—	Trächtigkeit +
4	Al.	+	7	3,3	2
5	Mi.	+	6	4,1	4
6	Fa.	+	3	3,1	0
7	Ga.	+	5	3,8	5
8	Li.	+	7	3,5	3
9	Ho.	+	3	3,2	1
10	Ri.	+	7	3,9	3
11	Il.	—	—	—	Trächtigkeit +
12	Ca.	+	4	3,6	1
13	Si.	+	6	4,2	3
14	Te.	+	2	2,8	0
15	La.	—	—	—	Trächtigkeit +
16	Po.	+	4	3,2	0
17	El.	+	3	3,7	1
18	Vo.	+	8	3,5	3
19	Ci.	+	6	2,5	0
20	Na.	+	4	2,5	0
21	Lo.	—	—	—	Trächtigkeit —
22	Ve.	+	2	2,7	0

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß 18 von 22 Weibchen Junge geworfen haben, d. h. die anfängliche Fruchtbarkeit der Tiere, bei einer E-vitaminfreien Kost 80% ausmachte. Dagegen war die Zahl der lebenden Würfe bedeutend kleiner, und zwar 11 von 22, d. h. nur die Hälfte der Weibchen warf lebendige Junge. Die Gesamtzahl der geworfenen Jungen ist eine auffallend kleine, die sog. Generationsausbeute eine sehr niedrige. Die Gesamtzahl der lebendgeborenen Jungen bei den 18 befruchteten Weibchen war 25, was ungefähr $\frac{1}{7}$ des Normalwertes ausmacht.

Wenn man in Betracht zieht, daß das Normalgewicht unserer neugeborenen Ratten 5—5,5 g ausmacht, so ist es klar, daß diese Würfe

bei einem Durchschnittsgewicht von 2,3—4,2 g nicht lebensfähig sein konnten. Wie es auch zu erwarten war, keines von den 11 lebendgeborenen Jungen überlebte den zweiten Tag. Nur bei 2 Muttertieren versuchten wir durch Zufuhr von großen Mengen Weizenöl die Jungen länger am Leben zu erhalten. Zu diesem Zwecke spritzten wir am Tage des Wurfes bei den Weibchen Si. und Vo. je 0,3 ccm Weizenöl in die Bauchhöhle ein. Beim Weibchen Si. fanden wir am nächsten Tag nur noch einen toten Jungen im Käfig. Von den 3 lebendgeborenen Jungen des Muttertieres Vo. war nur noch 1 Junges am zweiten Tag am Leben, das jedoch den dritten Tag nicht mehr überleben konnte.

An einer Anzahl unserer Versuchstiere haben wir versucht, durch Zufuhr von Weizenöl in größeren Mengen die beschriebenen Mangelerscheinungen zu beheben. Es wurde schon von *Evans* und *Burr* die „Sterilität“ aufhebende, heilende Wirkung des Weizenöles, in jedem Stadium des Avitaminoseprozesses festgestellt. Es lag uns nur noch daran, die von den amerikanischen Forschern behauptete Erscheinung zu bestätigen und nachzuweisen, ob sich tatsächlich unsere Vermutung über die Wirkungsart des E-Vitaminmangels voll bestätigen ließe. Sollte der Vitaminmangel das Muttertier ungeschädigt lassen und seine Wirkung nur an der Frucht entfalten, so ist es überflüssig, sich einen reversiblen Krankheitsvorgang beim Muttertier vorzustellen, der gar nicht bestand. Durch Wiederherstellungsversuche bei Rattenmännchen, wo wir nach durch Avitaminose entstandenen Schädigungen die Mangelkrankheit zu heilen versuchten, stellte sich heraus, daß der Krankheitsvorgang nur unter bestimmten Bedingungen reversibel ablaufen kann; eine *Restitutio ad integrum* nur bei solchen Fällen möglich ist, bei welchen die Hodenveränderungen nur noch im Anfangsstadium sich befinden. Bei fortgeschrittener Schädigung des Hodens ist eine Wiederherstellung nicht mehr in vollem Maße möglich. Bei diesem zum Teil reversiblen Krankheitsvorgang war zur Entstehung des Krankheitsbildes nicht viel mehr Zeit notwendig, als zu seiner Rückbildung: Beide sehr langsam verlaufende Vorgänge. Es war also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwarten, daß im Falle, wenn bei den Rattenweibchen latente Mangelerschädigungen vorliegen, diese nur nach einer längeren Behandlung mittels Übervitaminisierung geheilt werden. Daß dies jedoch nicht der Fall ist, zeigten schon *Evans* und *Burr*, denen es gelang, durch einmalige Zufuhr von 550 mg Weizenöl die „Sterilität“ des Weibchens zu beheben und das Tier wieder „fruchtbar“ zu machen.

Von unseren Versuchstieren isolierten wir 6 Muttertiere, und zwar Nr. 3, 5, 8, 11, 12 und 14, genannt Be., Mi., Li., Il., Ca. und Te.; also Tiere, die entweder keine oder nur tote Junge geworfen haben. Wir fütterten sie mit der schon beschriebenen Grundkost weiter, doch erhielten die Tiere noch eine Zutat von 3% Weizenöl (auf Kosten der extrahierten Weizenstärke), während die übrigen 16 Tiere weiter mit

der Grundkost ernährt wurden. Nach dem ersten Wurf blieben diese Weibchen noch 2—4 Wochen auf die Grundkost gesetzt, um dann nach ihrer Isolierung auch die Ergänzung der Kost mit Weizenöl zu erhalten. Die Isolierung geschah zugunsten einer neuen Brunstperiode, die im Versuch zur weiteren Versuchsanordnung das Maßgebende war; vom Tage der Isolierung an datiert die folgende Versuchsanordnung. Gleich an den ersten Tagen wurden die Paarungsversuche vorgenommen, deren Ergebnisse aus der Tabelle 2 zu ersehen sind.

Tabelle 2.

Nr.	Rattenweibchen	Tag des Wurfes	Anzahl der geworfenen Jungen	Anzahl der Lebend-geborenen	Durchschnittsgewichte der Neugeborenen in g
3	Be.	31.	8	8	5,2
6	Mi.	30.	8	8	5,0
8	Li.	36.	7	7	5,2
11	Il.	29.	5	5	4,7
12	Ca.	32.	8	8	5,3
14	Te.	30.	6	6	5,0
			42	42	5,06

Aus der Tabelle 2 ist zu ersehen, daß — 28 Tage der Trächtigkeit abgerechnet — bei Beginn der E-Vitaminzufuhr die Rattenweibchen die Fähigkeit sofort zurückgewinnen, lebende Junge zur Welt zu bringen. Die Anzahl des Wurfes entspricht mehr oder weniger dem normalen, außerdem waren alle Neugeborenen lebendig und konnten bei weiterer Zufuhr des verbesserten Nahrungsgemisches von den Muttertieren unter normalen Umständen aufgezogen werden. Wenn man die Durchschnittsgewichte dieser Jungen mit den Gewichten der Früchte während der Avitaminose vergleicht, so wird der Unterschied allein ausreichend erklären können, warum jene am Leben geblieben sind. Das Durchschnittsgewicht um und über 5 g entspricht dem Normalgewicht der Neugeborenen unserer Ratten. Die weitere Entwicklung der Jungen haben wir in der Tabelle 3 veranschaulicht. Die Muttertiere blieben unter den bisherigen Bedingungen, sie erhielten die mit Weizenöl verbesserte Grundkost. Die Jungen wurden 3tägig zusammen gewogen und aus dem Gesamtwert wurde der Mittelwert ausgerechnet. Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, konnten 5 Muttertiere ihre Jungen aufziehen. Nur die Früchte des Tieres Ca. gingen zugrunde; am zweiten Tag nach dem Wurf fanden wir nur noch 2 lebendige Junge im Käfig neben 3 toten Jungen, während 3 andere von den 8 Lebendgeborenen vermißt wurden. Am dritten Tag waren auch die am vorigen Tag noch lebendige 2 Jungen tot. Von der Familie Mi. starben am 2. Tag 2 Junge, vom Wurf des Weibchens Il. starb ein Junges am 10. Tag, ein anderes am 18. Tag. Alle übrigen Neugeborenen wurden aufgezogen. Von der Tabelle 3 ist zu ersehen, daß die verbesserte

Grundkost, die alle für die Ratte notwendige Vitaminfaktoren enthält, ausreicht nicht nur um die Geburt lebendiger Jungen, sondern auch ihre Aufzucht zu ermöglichen.

Tabelle 3.

Durchschnittsgewichte in g der Familie					Tage nach dem Wurf
Be.	Mi.	Li.	Il.	Te.	
5,1	6,4	5,5	6,1	6,1	3
7,6	8,2	6,9	8,5	6,6	6
12,3	13,6	12,0	14,5	11,5	9
18,5	21,4	14,8	22,0	14,4	12
21,6	23,5	18,3	25,2	18,0	15
24,2	26,1	22,2	28,6	22,6	18
28,5	30,2	25,3	32,4	29,8	21

Das Rattenweibchen Ca. wurde noch 64 Tage mit der gleichen Kost ernährt, als es 6 lebende Junge warf, von denen 2 unter normalen Umständen aufgezogen wurden. Aus allen diesen Versuchen ist zu ersehen, daß bei einer Kost, in welcher ein im Weizenöl vorhandener Vitaminfaktor fehlt, die Rattenweibchen schon im ersten Wurf lebensunfähige oder überwiegend tote Neugeborene zur Welt bringen, die lebendigen Jungen sterben in den ersten Lebenstagen ab, sie können nicht aufgezogen werden, auch wenn die Muttertiere nach dem Wurf schleunigst größere Mengen Weizenöl zugeführt erhalten. Dieses Mißlingen, die Jungen auszutragen bzw. sie aufzuziehen, scheint nicht durch funktionelle Störungen im mütterlichen Organismus bedingt zu sein, sondern durch Entwicklungsstörungen der Frucht in der embryonalen Lebens- und in Stillzeit. Dafür spricht schon das abnorm geringe Körpergewicht der Neugeborenen. Die Wachstumskurven der Neugeborenen gehen mit solchen von Jungen parallel, deren Muttertiere mit gewöhnlicher Nahrung ernährt werden. Es ist auch lehrreich, die Körpergewichtsverhältnisse der stillenden Muttertiere zu verfolgen. Alle Muttertiere verlieren durch den Wurf plötzlich einen Teil ihres Körpergewichtes; in den ersten 3 Wochen nach dem Wurf folgt ein allmählicher, aber langsamer Körpergewichtsverlust, der in den ersten 10—14 Tagen 10—15% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht. Dabei ist die Größe dieses Verlustes abhängig vom Alter des Muttertieres; jüngere Tiere haben weniger Verluste, wahrscheinlich weil ihre normale Wachstumskurve noch eine aufsteigende ist. In der 3. Woche nach dem Wurf fangen alle Tiere wieder an zuzunehmen, so daß nach dem 21. Tag alle Tiere wenigstens ihr Anfangsgewicht erreicht haben. Die jüngeren Tiere setzen jetzt ihr Wachstum normalerweise fort. Eine Ausnahme machte bloß das Weibchen Ca.; es zeigte einen größeren Gewichtsverlust, nämlich von 18% des Körpergewichtes nach dem Wurf. Dieses Gewicht wird erst am 31. Tage wieder erreicht. Wahrscheinlich spielten in diesem abweichenden

Verhalten der Gewichtsverhältnisse des Weibchens Ca. interkurrente Ursachen eine Rolle, deren Natur nicht festgestellt werden konnte.

Die Wachstumskurven der beiden Muttertiere Vo. und Si., die nur bis zum Wurf an E-vitaminfreier Kost gehalten waren und deren Fruchte in den ersten 3 Tagen abstarben, zeigten in den ersten 3—4 Tagen nach dem Wurf eine Abnahme des Körpergewichtes, die nur 3,5 bzw. 4,2% des Gewichtes nach dem Wurf ausmachte, also einen kaum nennenswerten Verlust, der in den folgenden Tagen reißend wiedergewonnen wurde, um einer stets aufsteigenden Gewichtskurve Platz zu machen. Es handelte

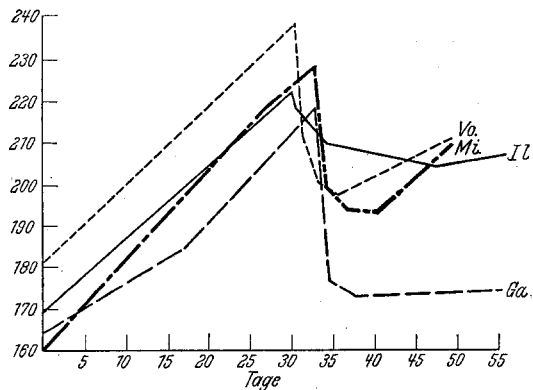


Abb. 1.

sich jedenfalls bei diesen Tieren um eine erste Trächtigkeit in E-Avitaminose. Warum diese Tiere geringeren Körpergewichtsverlust und rapiden Wiedergewinn des Verlorenen gezeigt haben als die Muttertiere Be., Mi., Li., Il. und Te. scheint auf der Hand zu liegen: Sie wurden von der Last des Stillens befreit, eben durch Absterben ihrer Jungen. Die Frage, inwieweit hier die Zufuhr von E-Vitamin in Form von Weizenöl auch eine Rolle spielen konnte, läßt sich annähernd erraten, wenn man die Körpergewichte der Muttertiere betrachtet, die sowohl vor als auch nach dem Wurf mit E-vitaminfreier Kost ernährt wurden. Bei diesen Tieren sinkt das Körpergewicht viel tiefer und in den ersten 2 Wochen ist der Wiedergewinn des Verlustes auch ein verlangsamter. Jedenfalls wird darauf in der 3. Woche eine schnellere Zunahme erfolgen. Nur bei Tieren, die nichts geworfen haben, deren Fruchte intrauterin aufgesaugt wurden, zeigt sich während der Trächtigkeit ein geringer Gewichtssturz, etwa dem Absterben der Fruchte entsprechend, der 4—5 Tage andauert, während der Schwund der Fruchte im Uterus palpatorisch nachzuweisen ist; nach dieser Zeit folgt eine Zunahme des Gewichtes. Die beiliegenden Abbildungen lassen diese Verhältnisse an Gewichtskurven der Muttertiere Mi., Vo., Il. und Ga. (Abb. 1) erkennen.

Aus diesen Kurven ist zu ersehen, daß bei mit E-vitaminreicher Nahrung ernährten Tieren, die ihre Jungen aufgezogen haben, nach dem Wurf durch die Stillung noch weitere Aufforderungen gestellt werden, wodurch weitere Körperversluste während den ersten 14 Tagen bemerkbar werden; in den folgenden Tagen wird der Verlust wiedergewonnen und es wird sich eine weitere steile Zunahme des Gewichtes einstellen (Weibchen Mi.). Bei Tieren, die während der Schwangerschaft vitaminfrei ernährt wurden und die wegen des Absterbens der Jungen der Anforderung des Stillens entgangen sind, zeigt sich nach dem Wurf ein geringer Verlust an Körpergewicht, aber der Wiedergewinn des Verlustes und die weitere Zunahme ist bedeutend verlangsamt (Weibchen Ga.). Nur wenn diese Tiere nach dem Wurf E-Vitamin zugeführt erhalten, zeigen sie einen raschen Anstieg des Körpergewichtes (Weibchen Vo.). Auch die intrauterine Aufsaugung der Feten scheint nicht ganz ohne Störungen im mütterlichen Organismus abzulaufen; man sieht in diesen Fällen einen geringeren Körpergewichtsverlust während der Schwangerschaft, das Gewicht bleibt jedoch 2—3 Wochen lang stabil, ohne Anstieg, um dann langsam die normale Wachstumstendenz zurückzugewinnen.

Nach dem 1. Wurf blieben uns 14 Tiere übrig, die weiter mit E-vitaminfreier Kost ernährt wurden. Von diesen Tieren kam es im Laufe der 2. Befruchtung nur bei 3 Rattenmüttern zum Wurf, jedoch alle Jungen waren totgeboren, mit geringem Körpergewicht, alle recht atrophische Früchte (Tabelle 4).

Tabelle 4.

Muttertier	Anzahl der geworfenen Jungen	Anzahl der Lebendgeborenen	Durchschnitts- gewichte in g
Ga.	3	0	2,60
Ci.	2	0	2,35
Ri.	3	0	2,70

Bei allen übrigen Tieren starben die Früchte im Uterus ab und wurden da resorbiert; die Gewichtskurve dieser Tiere zeigte kleinere stufenförmige Senkungen, die dem Absterben der Feten und der nachfolgenden Aufsaugung derselben entsprechen. Der Anstieg der Kurve war verspätet und verlangsamt. Die Gewichtskurven der 3 übrigen Weibchen mit den Totgeburten zeigten ähnliche Schwankungen, wie wir sie bei der ersten Trächtigkeit in E-Vitaminose beobachtet haben.

Um nachzuprüfen, wie sich die Rattenweibchen nach zweimaligen mißlungenen Trächtigkeiten verhalten, wenn man ihnen Weizenöl zuführt, haben wir bei 6 Weibchen zur Zeit des Wiederauftretens der Brunstzeit die Grundkost mit Weizenölsatz ergänzt und wir ließen sie von normalen Rattenmännchen befruchten. Der Tag der Paarung fiel mit dem Anfange der Fütterung mit E-vitaminreicher Nahrung ungefähr

zusammen. Auch bei diesem Versuch wurden Gewichtskurven der Muttertiere aufgenommen und das Ergebnis der Paarungen in der Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5.

Muttertier	Tag des Wurfes	Anzahl der geworfenen Jungen	Anzahl der Lebendgeborenen	Durchschnittsgewichte in g
Fa.	32.	7	7	5,0
Ho.	33.	8	6	4,7
La.	29.	5	5	5,1
El.	32.	5	5	4,9
Lo.	0	0	0	—
Va.	30.	7	7	4,6
Zusammen		32	30	4,8

Die Gewichtskurven der Weibchen zeigten ähnliche Schwankungen, wie die des Muttertieres Mi. (Abb. 1) und somit auch ähnliche Gesetzmäßigkeiten. Nur beim Weibchen Lo. vermißten wir diese Schwankungen der Gewichtskurve, da dieses Tier zum zweiten Male, aus für uns unbekannten Gründen, unbefruchtet blieb, obwohl es normal entwickelt war, normale sekundäre Geschlechtsmerkmale und ein gesundes Aussehen zeigte.

Tabelle 6.

Durchschnittsgeschwindigkeit in g der Jungen vom Muttertier						Tage nach dem Wurf
Fa.	Ho.	La.	El.	Lo.	La	
6,2	5,2	6,5	6,0	0	6,4	3.
7,5	7,0	8,4	8,0	0	8,5	6.
9,5	8,4	11,5	10,5	0	12,0	9.
13,6	11,8	15,8	13,6	0	16,5	12.
18,5	13,6	19,7	17,2	0	21,4	15.
23,0	18,5	24,2	21,3	0	26,2	18.
26,3	22,5	29,6	24,8	0	32,5	21.

Auch dieser Paarungsversuch zeigte, daß nach einer 2. mißlungenen Befruchtung die Rattenweibchen die Fähigkeit, neue Generationen zu erzeugen, sofort zurückgewinnen, wenn man ihnen entsprechende Mengen Weizenöl, als Quelle des E-Vitamins, zuführt. Da die Wiederherstellung der Zeugungstüchtigkeit auch nach dem 2. mißlungenen Versuch, während der E-Vitaminose lebende Junge zu erzeugen, mit der Zufuhr des Weizenöles gleichzeitig eingetreten ist, erhielt unsere Vermutung, daß eine E-Mangelkrankheit der Muttertiere gar nicht vorlag, eine weitere Stütze. Die geworfenen Jungen waren von normaler Größe und normalem Gewicht und wurden bei weiterer Zufuhr des Weizenöles während der ganzen Stillzeit unter gewöhnlichen Umständen aufgezogen. Die Tabelle 6 zeigt die Wachstumsverhältnisse der Jungen, die den normalen nahe stehen. 2 Junge des Weibchens Ho. sind schon vor oder gleich nach der Geburt gestorben; sie wurden jedenfalls am

33. Versuchstag tot aufgefunden. 2 andere lebendgeborene Junge starben in den folgenden 2 Tagen, ein dritter am 8. Tag der Stillzeit. Ebenso starben 3 Junge des Muttertieres Va. am 3., 5. bzw. 12. Tage der Stillzeit. Alle übrigen Jungen wurden ohne Entwicklungsstörungen aufgezogen und ihre Gewichtskurven haben wir bis zum 21. Lebenstage verfolgt (Tabelle 6).

Um die bisherigen Erfahrungen mit weiteren zu bereichern und unsere Annahme über die Wirkungsart des E-Vitaminmangels weiter zu klären, haben wir bei unseren letzten 8 Tieren den Mangelversuch fortgesetzt und zwischen den 7. und 8. Monat ließen wir die brünstigen Tiere wiederum mit normalen Männchen paaren. Aus diesen Paarungen kam es nicht mehr zu Würfen, wohl aber zu Befruchtungen und einer anfänglichen Entwicklung der Früchte. Die Embryonen starben jedoch im Uterus ab, wo sie auch resorbiert wurden. Es lag uns nur noch daran, zu bestimmen, ob in einer Zeit der Mangelercheinungen, wo überhaupt kein Wurf mehr stattfindet, die normale Fruchtbarkeit der Weibchen durch Zufuhr von E-Vitamin wieder zu gewinnen sei. Es sei hierzu zu bemerken, daß diese Weibchen seit 7—8 Monaten mit E-vitaminfreier Kost ernährt waren. Unter den erwähnten Bedingungen wurde also ein neuer Paarungsversuch vorgenommen, mit gleichzeitiger Zufuhr von Weizenöl (3% des Nahrungsgemisches). Zu dieser Versuchsreihe haben wir wieder 6 Weibchen gewählt, wie das aus der Tabelle 7 zu ersehen ist.

Tabelle 7.

Muttertier	Anzahl der geworfenen Jungen	Anzahl der Lebend- geborenen	Durchschnitts- gewichte in g	Tag des Wurfes
Ad.	6	6	5,0	32.
Do.	5	2	4,2	30.
Al.	4	4	4,5	33.
Pa.	5	4	4,6	36.
Ci.	3	0	4,3	33.
Na.	7	6	4,4	31.
Zusammen	30	22	4,5	

Ausgenommen das Weibchen Ci., dessen Früchte am Tage nach dem Wurf tot aufgefunden wurden und 3 anderer Jungen aus dem Wurf des Weibchens Do., die am 2., 3. bzw. 11. Tage der Stillzeit und eines Jungen des Weibchens Na., das am 14. Tage der Stillzeit starb, haben alle Muttertiere ihre Jungen normalerweise und ohne Entwicklungsstörungen aufziehen können. Die folgende Tabelle 8 veranschaulicht die Wachstumsverhältnisse der Jungen dieser 6 genannten Weibchen. Ein auffallender Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit dieser und in der Tabelle 3 und 6 aufgezählten Jungen wurde also nicht vermerkt. Es ist nur zu bemerken, daß bei diesen letzten 6 Muttertieren, die 2 Trächtigkeiten in E-Vitaminose durchgemacht haben, bei

der 3. Befruchtung nebst Zufuhr von E-Vitamin, ein Wurf sich ergeben hat, bei welchen die Anzahl der lebendgeborenen Jungen und die Körpergewichte dieser Jungen niedrigere Werte ergeben haben als bei Muttertieren, die nur weniger Schwangerschaften in E-Avitaminose durchgemacht haben.

Tabelle 8.

Tag nach dem Wurf	Durchschnittsgewichte in g aller Jungen der Weibchen					
	Ad.	Do.	Al.	Pa.	Cl.	Na.
3.	6,2	5,5	5,2	6,3	0	6,0
6.	8,0	7,2	6,9	8,5	0	8,2
9.	10,8	8,5	8,2	12,2	0	11,5
12.	13,4	11,6	10,8	15,5	0	14,4
15.	16,8	14,2	13,5	19,2	0	18,7
18.	21,0	18,8	18,0	23,1	0	22,3
21.	24,4	23,0	21,4	28,2	0	25,6

Die Gewichtsverhältnisse der Muttertiere entsprachen den normalen während der Stillzeit, indem ein geringes Sinken der Gewichtskurve zu verzeichnen war; in der 3. Woche fing die Kurve jedoch steil zu steigen an. Die Abnahme des Körpergewichtes während der Stillzeit ist stets proportional mit der Anzahl der gestillten Jungen.

Wenn wir die Tabelle 2, 5 und 7 miteinander vergleichen, so fällt uns vor allem auf, daß je mehr Würfe in E-Avitaminose vorausgingen, desto kleiner die Zahl der bei Zufuhr von E-Vitamin lebendig geborenen und aufgezogenen Jungen ist. Die 6 Rattenweibchen der Tabelle 2 hatten einen Wurf in E-Avitaminose hinter sich; beim 2. Wurf unter Zufuhr von E-Vitamin warfen die 6 Weibchen insgesamt 42 Jungen, deren 31 aufgezogen wurden. Die Weibchen, die in E-Avitaminose 2 Trächtigkeiten mitgemacht haben, warfen in der 3. bei Zufuhr von E-Vitamin insgesamt 30 lebende Jungen, von welchen nur 22 aufgezogen werden konnten. Endlich die Weibchen, die durch 3 Trächtigkeiten mit E-vitaminfreier Kost ernährt wurden, warfen bei Zufuhr von E-Vitamin in der 4. Schwangerschaft nur noch 22 lebende Jungen, von denen nur 18 aufgezogen wurden.

Auch die Durchschnittswerte der Gewichte der Neugeborenen nahmen mit der Zahl der in E-Avitaminose vorausgegangenen Trächtigkeiten stetig ab. In der Tabelle 2 ist der Durchschnittswert der Gewichte aller Geborenen nahe 5,1 g, in der Tabelle 5 schon 4,8 g und endlich in der Tabelle 7 nur noch 4,5 g. Da der Unterschied nicht allzu groß ist, würde man denken, daß er vernachlässigt werden kann, da solche Unterschiede in den Bereich der Fehlerquelle gehören. Da aber zwischen 5,1 und 4,5 g der Unterschied schon 12% ausmacht, konnte er wohl auch auf analysierbare Ursachen zurückgeführt werden. Noch auffallender ist jedoch der Unterschied in der Generationsausbeute am 21. Tag nach dem Wurf. Nach einer Trächtigkeit in E-Avitaminose haben 6 Rattenweibchen bei

Zufuhr von E-Vitamin 31 Jungen aufgezogen, mit einem Durchschnittsgewicht von 29,84 g am 21. Lebenstag. Nach 2 Schwangerschaften in E-Avitaminose ist die Gesamtzahl der aufgezogenen Jungen 22, mit einem Durchschnittswert der Körpergewichte von 27,14 g am 21. Tag nach dem Wurf, während nach 3 Schwangerschaften in E-Avitaminose bei Zufuhr von Weizenöl nur noch 15 Junge aufgezogen wurden mit einem Durchschnittswert der Körpergewichte von 24,52 g.

Neben diesen Unterschieden in der absoluten Generationsausbeute ist noch auf eine bemerkenswerte Tatsache hinzuweisen. Es wurden nämlich bei den ersten Trächtigkeiten überwiegend mehr Weibchen geworfen als Männchen. Bei dem ersten Wurf in E-Avitaminose warfen alle 22 Muttertiere (Tabelle 1) nur weibliche Neugeborene lebendig, während männliche Neugeborene nur unter den toten Früchten gefunden wurden. Die 22 Versuchstiere warfen im Laufe der E-Vitaminose beim ersten Wurf 82 Junge, davon 28 Lebendgeborene. Von den 82 Jungen waren nur 13 männliche Früchte und 69 weibliche. Diese Tatsachen machen die Annahme naheliegend, daß männliche Früchte dem Mangel an E-Vitamine gegenüber empfindlicher sind als die weiblichen; sie sterben intrauterin früher ab und kommen meistens nicht mehr lebendig zur Welt.

Es blieb noch die Frage zu entscheiden, wie sich das Rattenweibchen verhält, wenn es längere Zeit an E-vitaminfreier Kost gehalten war, ohne in dem Zeitabschnitt der Avitaminose Trächtigkeiten überstanden zu haben. Wird bei erneuter Zufuhr von E-Vitamin die Generationsausbeute die gleichen Werte aufweisen, als wenn es in der Avitaminose befruchtet gewesen wäre? Dabei lag uns die Annahme nahe, daß nicht nur das längere Zeit vermißte Vitamin die in den schon beschriebenen Versuchsreihen die Verminderung der Generationsausbeute bedingt haben mochten, sondern es konnte irgendwie auch die überstandene Trächtigkeit die Generationswerte beeinflussen. Diese Annahme lag uns deshalb auch schon nahe, da wir in anderen Versuchen, diesem Problem nicht bewußt gegenüberstehend, bei Ratten, die nach einer längeren Avitaminosezeit das Vitamin zugeführt erhalten haben, keine von den normalen abweichenden Verhältnissen in der Generation beobachtet haben. Dabei konnten uns jedoch geringere Unterschiede wohl unbemerkt bleiben, besonders da die Generationswerte von äußeren Bedingungen stark abhängen und um vergleichbare Werte zu erhalten, man gleichmäßige Bedingungen schaffen muß. Wenn unsere Annahme also Recht behalten sollte, so mußte trotz der länger fortgesetzten E-Avitaminose, wenn in dieser Periode keine Trächtigkeiten überstanden wurden, die Generationsausbeute die normalen Werte zeigen. Um diese Frage zu beantworten, fütterten wir 5 Monate lang 6 Rattenweibchen mit unserer E-vitaminfreien Grundkost. Am Anfange des 6. Monats wurden die Rattenweibchen, unter den vorher beschriebenen Versuchsbedingungen

durch normale Rattenmännchen befruchtet, gleichzeitig wurde diesen Tieren Weizenöl als Quelle des E-Vitamins zugeführt. Diese Versuchsreihe ergab eine Generationsausbeute, die zahlenmäßig und nach den Mittelwerten der Körpergewichte aller Jungen der normalen gleichzustellen ist (Tabelle 9).

Tabelle 9.

Muttertier	Anzahl der geworfenen Jungen	Anzahl der Lebendgeborenen	Durchschnitts- gewichte in g
1.	8	8	5,6
2.	7	7	5,2
3.	8	8	5,2
4.	9	8	5,0
5.	6	6	5,3
6.	8	8	5,5
Zusammen	46	45	5,3

Von den 45 lebendgeborenen Jungen wurden nur 32 aufgezogen, jedoch am 21. Tag hatten die Jungen einen Durchschnittswert der Körpergewichte von 31,5 g. Wenn auch von einer einzigen Versuchsreihe keine sicheren Schlüsse zu ziehen sind, scheint doch wahrscheinlich, zu sein, daß die Rattenweibchen, wenn sie in E-Avitaminose Trächtigkeit überstanden haben, in ihrer Generationstüchtigkeit irgendwie beeinträchtigt werden. Die Beeinträchtigung zeigt sich nur in der verhältnismäßig geringeren Generationsausbeute, es entspricht ihr jedoch kein morphologisch nachweisbares Substrat. Die relative Beeinträchtigung der Generationstüchtigkeit bleibt trotz langdauernder Avitaminose fort, wenn die Tiere in der Mangelperiode keine Schwangerschaften zu überstehen hatten.

Es wäre hierzu noch eine Anzahl von Fragen zu beantworten, vor allem das Verhalten der innersekretorischen Drüsensysteme in der Mangelzeit. Unsere histologischen Untersuchungen haben morphologische Veränderungen der innersekretorischen Drüsen, wie das anderwärts berichtet wurde, nie ergeben, doch blieb die Frage noch offen, ob solche doch nicht eintreten, wenn die Muttertiere in der Mangelzeit trächtig werden.

Schlußbetrachtungen.

Wenn wir die wichtigsten Punkte unserer Ergebnisse betrachten, so kommen wir zur Schlußfolgerung, daß unsere Erfahrungen bei ähnlicher Versuchstechnik mit denen von *Evans* und *Burr* mehr oder weniger übereinstimmen. Wir können unter anderem die Tatsache bestätigen, daß Rattenweibchen, die mit E-vitaminfreier Kost ernährt werden und von normalen Rattenmännchen befruchtet werden, am Anfange des Avitaminoseversuches lebendige Junge werfen können. Die Zahl der lebendigen

Neugeborenen ist nur ein Bruchteil des ganzen Wurfs, dessen bedeutenderer Teil aus toten Früchten besteht. Beim zweiten Wurf derselben Tiere in E-Avitaminose, werden keine lebendigen Jungen mehr geworfen und endlich — in unseren Versuchen — kommt es in der 3. Schwangerschaft, gleichfalls noch in E-Avitaminose, überhaupt nicht mehr zum Wurf, die Feten sterben intrauterin ab und werden hier auch resorbiert. Ein Teil der Feten stirbt schon bei der 1. Befruchtung intrauterin ab, bei der 2. Befruchtung betrifft das intrauterine Absterben die meisten Feten und nur bei wenigen kommt es zum Wurf. Jedenfalls unabhängig von der Dauer der Avitaminose bleiben die Rattenweibchen konzeptionsfähig, sie werden befruchtet. Eigentümlicherweise sprechen die amerikanischen Autoren, solange es sich um lebendgeborene Früchte handelt, von einer anfänglichen Fruchtbarkeit (initial fertility) und beim Wurf von toten Jungen oder beim intrauterinen Absterben der Feten wird dieses abnormale Verhalten der Tiere als „Sterilität“ bezeichnet. Wir haben in unseren früheren Mitteilungen darauf hingewiesen — und darin sind die amerikanischen Forscher auch einig — daß bei den Rattenweibchen während der E-Avitaminose eine normale Ovulation und Eiimplantation stattfindet. Unserer Auffassung nach kann keine Rede von Sterilität sein, wo eine Befruchtung stattfindet; die beiden Begriffe, Befruchtung und Sterilität, schließen sich gegenseitig aus. Wir haben auf Grund dieser Tatsachen abgelehnt, bei unseren Avitaminoseweibchen von einer „Sterilität“ zu reden; eine Sterilität entsteht als Folgezustand bei langdaurendem Mangel an E-Vitamin nur bei den Rattenmännchen. Bei Weibchen ist eine derartige Schädigung der Fortpflanzungsfunktionen nicht nachgewiesen worden. Der Gültigkeit unserer Auffassung geben die hier beschriebenen Ergebnisse eine wertvolle experimentelle Stütze. Es wäre keinesfalls zu erwarten, daß bei Unterbrechung des Avitaminosezustandes die normalen Verhältnisse ohne eine Latenzperiode plötzlich sich herstellen ließen, wenn eine funktionelle Schädigung tatsächlich eingetreten wäre. Daß bei den Männchen zur Wiederherstellung der Fortpflanzungsfunktionen, inwieweit dies bei den geschädigten Hoden noch möglich ist, auch bei Zufuhr von größeren Mengen des E-Vitamins eine längere Latenzperiode notwendig ist, darauf sei nur hingewiesen. Die Avitaminoseschädigung an Rattenhoden ist ein, unter Umständen umkehrbarer Vorgang, dessen rückgängiger Ablauf fast so viel Zeit in Anspruch nimmt, als die Entstehung der Veränderungen selber. Eine Regeneration der geschädigten Rattenhoden ist nur dann möglich, wenn die Zerstörung der Kanälchen noch nicht sehr fortgeschritten ist.

Dennoch können wir auf Grund unserer Erfahrungen nicht ausschließen, daß im Organismus der an E-vitaminfreier Kost gehaltenen Rattenweibchen gewisse Veränderungen aufgetreten sind. Wir haben gesehen, daß sich bei jedem weiteren Wurf in der E-Avitaminose eine

geringere Generationsausbeute herausstellte. Die Tabelle 10 läßt diese Verhältnisse veranschaulichen.

Tabelle 10.

Anzahl der Schwangerschaften in Avitaminose	Würfe bei Zufuhr von E-Vitamin				
	Anzahl der ge- worfenen Jungen	Anzahl der Lebend- geborenen	Anzahl der auf- gezogenen Jungen	Mittlere Körper- gewichte beim Wurf	Mittlere Körper- gewichte am 21. Tag
1 Wurf Versuchsreihe 1 . . .	42	42	31	5,1 g	29,84 g
2 Würfe Versuchsreihe 2 . . .	32	30	22	4,8 g	27,14 g
3 Würfe Versuchsreihe 3 . . .	30	22	15	4,5 g	24,52 g

Auf welche Ursache diese Herabminderung der Generationstüchtigkeit der Rattenweibchen bei Ernährung mit E-vitaminfreier Kost zurückzuführen ist, wissen wir noch nicht. Ob eine derartige Reduktion der Generationsausbeute nur vorgetäuscht ist durch Faktoren, die uns entgangen sind, können wir nicht mit Sicherheit ausschließen. Es ist bekannt, daß die Vermehrungsfähigkeit der Ratten von verschiedenen Bedingungen abhängt. Wir suchten die Bedingungen stets gleichmäßig zu gestalten, es ist jedoch immer noch mit unbeachteten Außenweltfaktoren zu rechnen; ob solche tatsächlich eine Rolle bei diesen Begebenheiten gespielt haben, werden unsere zukünftigen Erfahrungen entscheiden können. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß die verminderte Generationsausbeute unserer behandelten Rattenweibchen auf Vorgänge zurückzuführen ist, die mit dem Vitaminstoffwechsel zusammenhängen. Dies scheint uns deshalb auch schon wahrscheinlich zu sein, da unsere Versuche stets ganz eindeutige Ergebnisse gebracht haben, die von unbedeutenderen Außenweltumständen scheinbar nicht wesentlich zu beeinflussen waren. Es wäre vor allem daran zu denken, daß durch die Trächtigkeit der Verbrauch der Vitaminrücklage, deren Vorhandensein wir in unserer 3. Mitteilung nachgewiesen haben, im Körper des Weibchens beträchtlich größer ist als normalerweise. Der heranwachsende fetale Organismus reißt diese Reserve, im Sinne der *Ehrlichschen* Lehre über die Atrepsie etwa, das zellgebundene Vitamin an sich und entleert um so zu sagen den mütterlichen Organismus. Jedenfalls werden die Früchte solcher Weibchen E-Avitaminose gegenüber empfindlicher wie die Früchte von Avitaminoseweibchen, die in der Mangelperiode keine Schwangerschaften durchzumachen hatten. Es bleibt noch die Frage offen, wie wäre die Generationsausbeute eines 2. Wurfes nach der unterbrochenen Avitaminoseperiode? Ebenso bleibt noch zu beantworten, ob nicht bei bedeutend länger fortgeführter Behandlung der Rattenweibchen mit E-vitaminfreier Kost, eventuell kombiniert mit mißlungenen Trächtigkeiten, nicht gröbere, histologisch nachweisbare Veränderungen auftreten? Dies scheint jedoch unwahrscheinlich, da eine Behandlungsdauer von 8—10 Monaten bei Ratten immer

noch einen bedeutenden Teil der ganzen Lebenszeit bedeutet. Wenn wir jetzt die hochgradige Empfindlichkeit der Rattenhoden mit dem refraktären Verhalten der Eierstöcke vergleichen, so wird die absolute Unempfindlichkeit des Ovariums fast fraglich erscheinen. Eine vermutliche Empfindlichkeit der Eierstöcke gegenüber E-Avitaminose wurde jedoch bis jetzt nicht nachgewiesen.

Unsere Annahme, die bei unseren Tieren beobachtete Verminderung der Generationsausbeute sei mit den überstandenen Schwangerschaften in Beziehung zu bringen, gewinnt durch die Versuche eine Stütze, in welchen wir unseren Mangeltieren nach 5 Monaten E-Avitaminose das Vitamin wiederholt zugeführt haben und die Weibchen durch normale Männchen befruchten ließen. In diesem Falle war die Generationsausbeute (Tabelle 9) eine der normalen entsprechende. Somit ist gezeigt worden, daß nicht die Länge der Mangelzeit für die Herabsetzung der Generationsausbeute allein in Verantwortung zu ziehen ist, sondern wahrscheinlich die in E-Avitaminose überstandene Trächtigkeit.

Es bleibt offen die Frage, warum besonders der fetale und der heranwachsende jugendliche Organismus dieses Vitamin nicht entbehren kann und warum umgekehrt der erwachsene Organismus, ohne größere Schäden sich zuzufügen, auf ihn verzichten kann. Ebenso ist noch zu beantworten, warum die beiden Keimdrüsen, der Hoden und der Eierstock, auf den Vitaminmangel verschieden reagieren. Wir haben in unseren früheren Versuchen darauf hingewiesen, daß dieser Unterschied im Verhalten der Gewebe durch ihre verschieden hohe Wachstumsfähigkeit bedingt wird. Da es uns auch gelungen ist, die wachstumsfördernde Wirkung des E-Vitamins *in vitro* nachzuweisen, liegt die Annahme nahe, daß die kräftigeren Gewebesteile dieses Vitamin zu ihren elementarsten Lebensleistungen benötigen, Funktionen, die vielleicht unmittelbar mit dem Wachstum zusammenhängen oder aber mittelbar; ohne sie müssen sie die manifesten Lebenserscheinungen, die Wucherung, einstellen.

Zusammenfassung.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß Rattenweibchen bei E-vitaminfreier Ernährung von Rattenmännchen, die mit normaler, vitaminreicher Kost ernährt wurden, befruchtet werden. Somit entsteht bei Rattenweibchen durch Mangel an E-Vitamin keine Unfruchtbarkeit. Wenn die Weibchen gleich am Anfang des Avitaminoseversuches befruchtet werden, können sie noch lebendige Jungen werfen, jedoch sind die Jungen nicht mehr lebensfähig, sie sterben in den ersten Lebenstagen ab. Die größere Zahl der geworfenen Jungen ist schon bei der Geburt tot, eine kleine Zahl der Früchte stirbt intrauterin ab und wird hier resorbiert. Bei einer folgenden Befruchtung werden keine lebendigen Jungen mehr geworfen, die Zahl der intrauterin resorbierten Feten nimmt beträchtlich zu.

Die 3. Trächtigkeit derselben Rattenweibchen, unter den gleichen Bedingungen, führt nicht mehr zum Wurf; alle Feten sterben intrauterin ab.

Unabhängig von der Dauer des Avitaminoseversuches, auch nach mehreren mißlungenen Schwangerschaften, wenn man den Mangelweibchen Weizenöl als Quelle des E-Vitamins zuführt, werden sie sofort generationstüchtig, tragen ihre Früchte aus und werfen lebendige Jungen, die sie ohne Entwicklungsstörungen der letzteren aufziehen. Auf Grund dieser Tatsachen ist es anzunehmen, daß bei den Weibchen keine Veränderungen im Sinne einer Mangelkrankheit aufgetreten sind, da solche, auch wenn sie umkehrbare Vorgänge wären, nicht ohne eine Latenzperiode rückgängig gemacht werden könnten. Es gibt nur Mangelkrankheit der Frucht und nicht die des Muttertieres. Jedoch zeigte sich die eigentümliche Erscheinung, daß abhängig davon, wieviel mißlungene Trächtigkeiten die Rattenweibchen in E-Avitaminose überstanden haben, die Generationsausbeute eine geringere war. Die Anzahl der bei Zufuhr von E-Vitamin (nach einer Mangelperiode) geworfenen und aufgezogenen Jungen ist mit der Anzahl der in E-Avitaminose überstandenen, mißlungenen Schwangerschaften umgekehrt proportional.

Schrifttum.

Evans u. Burr: The antisterility vitamine fat soluble E. Univ. of California Press. Berkeley 1927. — *Funk*: Die Vitamine. München: J. F. Bergmann 1924. — *Juhász-Schäffer*: Virchows Arch. **281** I, 3—65 (1931). — *McCollum u. Simmonds*: The newer knowledge of nutrition. London: Macmillan & Co. 1929. — *Stepp u. György*: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927. — *Sure*: I. Bull. Univ. of Arkansas, 1930.
