

(Aus der Universitäts-Augenklinik Berlin. — Direktor: Prof. Dr. W. Löhlein.)

Untersuchungen der Linse, des Blutes und des Kammerwassers von Ratten bei Galaktoseverfütterung.

II. Mitteilung.

Über die Linsenkapselpermeabilität und über den Zuckergehalt von Blut, Kammerwasser und Linse bei der Galaktose-Katarakt.

Von

T. Sasaki (Mukden).

In meiner vorhergehenden Mitteilung habe ich über die klinisch wahrnehmbaren Veränderungen der Augen, insbesondere der Linse, berichtet, die ich bei mit Galaktose gefütterten jungen Ratten habe feststellen können. Diese Untersuchungen führten zunächst zu einer Bestätigung der Befunde von *Mitchell* und *Dodge*^{10, 12}, *Yudkin* und *Arnold*¹¹ und *R. Day*²¹. Darüber hinaus konnte ich aber mit Hilfe der Spaltlampe den zeitlichen Ablauf, die Art der Trübungen und die Altersbedingtheit der Erscheinungen ermitteln. Die ersten Veränderungen in der Linse machten sich in der Gegend der Linsennaht, also in dem tieferen Teile, bemerkbar und erst im Anschluß daran trübten sich die subkapsulären Linsenpartien, wobei diese Trübung auf lange Zeit das Bild beherrschte, so daß ich dieses Stadium als totale subkapsuläre Katarakt bezeichnete. Neben diesen Befunden sind noch 2 Beobachtungen bemerkenswert. Erstens trinken die mit Galaktose gefütterten Ratten außerordentlich viel Wasser und zweitens kommt es als erstes Symptom bei der Galaktosevergiftung zu einer ciliaren Injektion im vorderen Augenabschnitt. Gerade diese beiden letzten Erscheinungen weisen unter Umständen darauf hin, daß eine Störung der osmotischen Verhältnisse bei diesen Tieren vorliegen kann, die vielleicht mit der Linsenschädigung in ursächlichem Zusammenhang steht. Andererseits läßt aber auch die Art der Linsentrübung daran denken, daß auch hier physiologisch-chemische Störungen die Ursache der Linsenschädigung sein könnten.

Da unsere Kenntnisse in dieser Beziehung durch morphologische Studien mit der Spaltlampe kaum mehr erweitert werden können, habe ich eine Reihe von physiologisch-chemischen Untersuchungen ausgeführt und möchte die Ergebnisse im folgenden kurz mitteilen.

Um den Einfluß von möglicherweise vorhandenen Störungen des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Blut, Kammerwasser und Linse kennenzulernen, habe ich zunächst den Zuckergehalt des Blutes, des Kammerwassers und der Linse bei normalen Ratten und bei mit Galaktosekatarakt behafteten Tieren ermittelt.

Zur Bestimmung des Zuckergehaltes verwendete ich die Reduktionsmethode von *Hagedorn-Jensen*. Es muß bei der Beurteilung dieser Untersuchungen berücksichtigt werden, daß diese Methode keine absolute Spezifität besitzt und daß die Galaktose damit nur teilweise erfaßt werden kann.

In Vorversuchen, deren Ergebnis in Tabelle I eingetragen ist, habe ich eine genau dem Gewicht nach eingestellte 100 mg-%ige Galaktose-

Tabelle I.
Reduktionsvermögen nach
Hagedorn-Jensen einer 100 mg-%igen Galaktoselösung
(Kahlbaum).

Lösung I	Lösung II	Lösung III
68	64	69
69	66	71
70	66	70
68	65	71

Mittelwert:

68,75 | 65,25 | 70,25

Durchschnitt: 68,08 mg-%.

lösung nach *Hagedorn-Jensen* untersucht und konnte dabei durchschnittlich nur 68 mg-% Galaktose wieder finden. Die mit dieser Methode gefundenen Werte müßten demnach mit 100/68 multipliziert werden, damit die tatsächlichen Galaktosemengen erfaßt werden. Für biologische Flüssigkeiten oder Gewebsextrakte ist es aber nicht möglich, diesen Faktor anzuwenden, da sie neben der Galaktose auch noch Glucose enthalten. Die von mir gefundenen Zuckerwerte im Blut und Kammerwasser von Ratten, die reichlich Galaktose in der Nahrung aufgenommen hatten, sind also eher zu niedrig als zu hoch.

Zur Bestimmung des Zuckergehaltes des Blutes und des Kammerwassers normaler Ratten verwendete ich Tiere von 52—69 g Körpergewicht (durchschnittlich 71 g). Die bei diesen Tieren gefundenen Werte wurden mit denen bei mit Galaktose gefütterten Ratten verglichen. Diese „Galaktose“-Tiere hatten ein ähnliches Körpergewicht (32—88 g) wie die Vergleichstiere. Die Fütterung mit Galaktose erfolgte in der gleichen Weise, wie ich sie in meiner ersten Mitteilung geschildert habe. Zur Untersuchung wurden die „Galaktose“-Tiere erst zu dem Zeitpunkt verwendet, in dem sich bei ihnen eine vollständige *Cataracta subcapsularis* ausgebildet hatte. Dies war im Durchschnitt am 24. Tage der Fütterung der Fall. Nach der Tötung der Tiere durch Nackenschlag eröffnete ich sofort die Brusthöhle und entnahm daraus 0,3 ccm Blut, die nach der Vorschrift von *Hagedorn-Jensen* auf ihren Blutzuckergehalt untersucht wurden. Die Zuckerbestimmungen wurden also im Vollblut ausgeführt. Zur Zuckerbestimmung im Kammerwasser punktierte ich mit einer Kanüle, an die die Maßpipette direkt angeschlossen war, die Vorderkammern von 4—6 Augen und erhielt auf diese Weise für eine Bestimmung im Minimum 0,043 und im Maximum 0,077 ccm Kammerwasser. Größere Mengen konnte ich nicht benutzen, da sich sonst die Zahl der zum Versuch notwendigen Tiere zu stark hätte erhöhen müssen. Auch ließ sich bei dem relativ hohen Zuckergehalt die Bestimmung trotz der kleinen Flüssigkeitsmenge noch relativ gut ermitteln.

Die Ergebnisse der Zuckerbestimmungen im Blut und im Kammerwasser sind in Tabelle 2 und 3 eingetragen. Man ersieht daraus, daß der Blutzuckerspiegel der normalen Ratten etwa bei 104 mg-% liegt, wobei die Werte bei den 8 Beobachtungen zwischen 64 und 111 mg-% schwanken. Die mit Galaktose gefütterten Ratten zeigen einen sehr stark erhöhten Blutzuckerspiegel. Im Durchschnitt fand ich bei ihnen fast 275 mg-%, im Minimum 210 und im Maximum 326 mg-%. Berücksichtigt man, daß von diesem Zuckergehalt wahrscheinlich nur 100 mg-% durch Glucose und der Rest durch Galaktose gebildet wird, so kann man den Galaktosespiegel des Blutes ungefähr berechnen. Bei dem Durchschnittswert von 275 mg-% werden durchschnittlich etwa 104 mg-% auf Glucose zurückgeführt werden müssen, es verbleiben demnach $275 - 104 = 171$ mg-% für Galaktose. Wie geschildert, muß aber dieser Wert noch mit 100/68 multipliziert werden. Es befinden sich demnach voraussichtlich im Blut der „Galaktose“-Tiere durchschnittlich $\frac{171 \cdot 100}{68} = 251$ mg-% Galaktose und 104 mg-% Glucose.

Dieser Befund steht in grundsätzlicher Übereinstimmung mit dem Ergebnis von Day, der ebenfalls eine Erhöhung des Blutzuckers bei den „Galaktose“-Ratten fand, allerdings fand er durchschnittlich 372 mg-%, also einen Wert, dessen Höhe ich nicht bestätigen kann.

Auch im Kammerwasser steigt der Zuckergehalt im Vergleich zu den normalen Ratten beträchtlich an. Während ich bei den Normaltieren einen Durchschnittswert von 101 mg-% gefunden habe, betrug dieser bei den Galaktoseratten 171 mg-%. Davon würden also voraussichtlich wieder 101 mg-% als Glucose und $171 - 101 = 70$ mg-% als Galaktose aufzufassen sein, wobei man die 70 mg-% noch mit dem Faktor 100/98 zu multiplizieren hätte. Diesen Befunden nach wären also etwa 100 mg-% Galaktose im Kammerwasser der mit Galaktose

Tabelle 2.

Nr.	Zuckergehalt des Blutes in mg-%		
	bei normal ernährten Ratten	Nr.	bei Ratten mit Galaktosekatarakt
1	105	1	290
2	114	2	300
3	99	3	236
4	111	4	246
5	94	5	210
6	98	6	228
7	108	7	272
8	101	8	290
		9	323
		10	260
		11	329
		12	314
Mittelwert 103,75			274,80

Tabelle 3.

Nr.	Zuckergehalt des Kammerwassers in mg-%		
	bei normal ernährten Ratten	Nr.	bei Ratten mit Galaktosekatarakt
1	100,0	1	153,85
2	104,0	2	146,67
3	103,2	3	175,00
4	96,5	4	208,22
5	100,7		
Mittelwert 100,9			170,94

gefütterten Tiere nachweisbar. Es bestände demnach zwischen dem Kammerwasser und dem Blute eine erhebliche osmotische Druckdifferenz, denn das Kammerwasser enthält etwa 101 mg-% Glucose und 100 mg-% Galaktose, während sich im Blut ungefähr gleich viel Glucose, aber 251 mg-% Galaktose befinden. Dieser Unterschied von 150 mg-% Galaktose müßte den osmotischen Druck des Blutes gegenüber dem des Kammerwassers erheblich erhöhen, so daß unseren Erfahrungen nach der Augendruck der „Galaktose“-Ratten eigentlich sehr niedrig sein müßte. Ich muß aber bei dieser Gelegenheit noch einmal betonen, daß mir nur sehr kleine Flüssigkeitsmengen bei der Untersuchung des Kammerwassers zur Verfügung gestanden haben, so daß jeder kleinste Fehler auf das Ergebnis von großem Einfluß war. Ich möchte daher aus meinen Versuchen nur die Tatsache feststellen, daß sowohl im Blut als auch im Kammerwasser der Glucose-Galaktosespiegel sich bei den „Galaktose“-Tieren außerordentlich stark erhöht. Vielleicht besteht zwischen ihnen auch eine erhöhte osmotische Druckdifferenz, doch möchte ich bei der langen Dauer der Galaktosefütterung eher annehmen, daß sich Blut und Kammerwasser annähernd ins osmotische Gleichgewicht gesetzt haben, und daß die gefundenen Unterschiede auf den zu kleinen Flüssigkeitsmengen des Kammerwassers, die zur Untersuchung gelangten, beruhen.

Neben dem Kammerwasser und dem Blute habe ich weiterhin auch den Zuckergehalt der Linse bei normalen Ratten und bei „Galaktose“-Tieren bestimmt. Zu einer Zuckerbestimmung verwendete ich im Minimum 2 und im Maximum 9 Rattenlinsen. Diese wurde sofort nach der Entnahme aus dem Auge frisch gewogen und mit Quarzsand in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, dann unter Auswaschen zentrifugiert, 1 ccm n/10-Essigsäure zugesetzt und im Wasserbad 15 Min. erhitzt. Nach Filtrieren und weiterem Auswaschen wurde das Filtrat auf genau 10 ccm aufgefüllt. Von diesem Filtrat benutzte ich 2 ccm zur Bestimmung nach *Hagedorn-Jensen*.

Tabelle 4.

Der Zuckergehalt von Linsen junger Ratten (Körpergewicht 35—70 g), vor und nach 5stündigem Aufenthalt in *Ringer-Locke*-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%		
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinse	der Linse nach Aufenthalt in der <i>Ringer</i> -Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in <i>Ringer</i> -Lösung
1	5	0,1310	0,1315	102,23	71,42	— 30,81
2	3	0,0900	0,0873	117,18	75,69	— 41,49
3	3	0,0843	0,0852	124,91	74,55	— 50,36
4	4	0,0841	0,0876	139,90	100,50	— 39,40
5	4	0,0804	0,0842	110,00	55,82	— 54,18
6	4	0,1175	0,1189	106,38	77,16	— 29,22
Mittelwert				116,77	75,86	— 40,91

Tabelle 5.

Der Zuckergehalt von Linsen alter Ratten (Körpergewicht 303—335 g), vor und nach 5stündigem Aufenthalt in *Ringer-Locke*-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%		
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinse	der Linse nach Aufenthalt in der <i>Ringer-Lösung</i>	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in <i>Ringer-Lösung</i>
1	2	0,1474	0,1489	121,50	94,23	— 27,27
2	2	0,1631	0,1624	103,80	78,80	— 25,00
3	2	0,1477	0,1449	107,40	66,50	— 40,90
4	2	0,1498	0,1494	115,12	85,66	— 29,46
5	2	0,1662	0,1670	113,22	80,72	— 32,50
Mittelwert				112,21	81,19	— 31,02

Die an jungen und alten Ratten gefundenen Werte sind in Tabelle 4 und 5 eingetragen. Die Zahl der zu einer Bestimmung verwendeten Linsen ist in diesen Tabellen ebenfalls zu erkennen. Es zeigte sich zunächst, daß bei den jungen Ratten (durchschnittliches Körpergewicht 55,4 g) im Durchschnitt 117 mg-% Zucker festzustellen war, während bei den älteren Tieren (durchschnittliches Körpergewicht 322,5 g) nur 112 mg-% Zucker nachzuweisen war. Man findet also hier wieder die offenbar bei allen Tierarten vorliegende Gesetzmäßigkeit bestätigt, daß der Zuckergehalt der Linse mit dem Alter abnimmt.

Ich habe nun weiterhin mit diesen Linsen eine Art Belastungsprobe angestellt. Schon *H. K. Müller*⁷ hat diese bei seinen Versuchen an Rinderlinsen angewendet. Legt man nämlich Linsen in physiologische Kochsalzlösung, wie ich das zunächst getan habe, in *Ringer-Locke*-Lösung, so nimmt ihr Zuckergehalt ab, weil in der Linse ein Zuckerabbau stattfindet und auch die Linse durch Diffusion an die *Ringer-Locke*-Lösung viel Zucker abgibt. Bei meinen Versuchen kamen die Linsen für 5 Stunden in der *Ringer-Locke*-Lösung (0,2% Glucose) in den Brutschrank bei 37°C. Um einen Anhaltspunkt für die Stärke des Zuckerverlustes in der Linse zu haben, untersuchte ich von dem Linsenpaar einer Ratte immer die eine Linse sofort nach der Entnahme aus dem Auge und die andere erst nach dem 5stündigen Aufenthalt in der *Ringer-Locke*-Lösung. Man kann nämlich annehmen, daß in den beiden Linsen eines Tieres ungefähr gleich viel Zucker enthalten ist. Wie Tabelle 4 und 5 zeigen, war nun der Zuckerverlust in den Linsen der jungen Ratten wesentlich größer als bei den alten Tieren. Bei den jungen Ratten betrug die Abnahme des Linsenzuckers etwa 41 mg-%, während die Linsen der älteren Tiere nur 31 mg-% Zucker verloren. Es steht dieser Befund mit den Ergebnissen von *H. K. Müller*, die dieser an Rinderlinsen erhoben hat, im Einklang.

Zu einem sehr bemerkenswerten Ergebnis führten diese Untersuchungen bei den „Galaktose“-Tieren. Die Befunde sind in Tabelle 6

wiedergegeben. Daraus geht zunächst einmal hervor, daß der Zuckergehalt der Linsen bei der Galaktosekatarakt keine Erhöhung gegenüber den Normaltieren aufweist. Während ich ungefähr bei den jungen „Normal“-Ratten einen durchschnittlichen Gehalt der Linsen an Zucker von 117 mg-% gefunden habe, beträgt der Durchschnittswert der „Galaktose“-Tiere, die sich im gleichen Lebensalter befunden haben, 118 mg-%. Trotz des hohen Zuckergehaltes des Kammerwassers erhöht sich also der Zuckergehalt der Linse bei der Galaktosefütterung in dem von mir untersuchten Stadium der Starbildung nicht nachweislich. Es mag dies vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß die Galaktose die Linsenkapsel nur schwer zu durchdringen vermag. Dieser Befund zeigt aber, daß erhebliche osmotische Druckdifferenzen zwischen der Linse und dem Kammerwasser vorhanden sein müssen. Wenn wir auch wissen, daß im allgemeinen bei der Starbildung der Zuckergehalt in der Linse beträchtlich abnimmt, so weist dieses Ergebnis doch sehr darauf hin, daß bei der Entstehung der Galaktosekatarakt Störungen des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Linse und Kammerwasser mit großer Wahrscheinlichkeit eine Rolle spielen. Untersuchungen des Verhältnisses von Kammerwasser und Linsenzucker in den verschiedenen Stadien der Galaktosekatarakt können uns hier weitere Klarheit verschaffen und ich hoffe, über das Ergebnis bald Bericht erstatten zu können.

Tabelle 6. Der Zuckergehalt von Linsen bei Ratten mit Galaktosekatarakt (Körpergewicht 32—88 g), vor und nach 5stündigem Aufenthalt in *Ringer-Locke*-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%		
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der <i>Ringer</i> -Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in <i>Ringer</i> -Lösung
1	3	0,0621	0,0633	114,05	42,60	— 71,45
2	2	0,0422	0,0438	115,74	47,91	— 67,83
3	4	0,1330	0,1340	127,84	36,68	— 91,16
4	4	0,1096	0,1148	109,02	24,25	— 84,77
5	4	0,1072	0,1088	127,89	58,25	— 69,64
6	4	0,1118	0,1146	111,58	50,34	— 61,24
7	4	0,1216	0,1174	117,39	60,17	— 57,17
Mittelwert				117,64	45,74	— 71,90

Die in Tabelle 6 eingetragenen Versuche zeigen aber weiterhin auch, daß die mit Galaktosestar behafteten Linsen während des 5stündigen Aufenthaltes einen über die Norm gesteigerten Zuckerverlust aufweisen. So verlieren sie in dieser Zeit im Durchschnitt 72 mg-%, während die Linse der gleichalten normalen Vergleichstiere nur eine Abnahme des Zuckers um 41 mg-% aufwiesen.

Dieses Verhalten schien mir doch so auffallend, daß ich mich bemühte, es einigermaßen zu klären. Der Zuckerverlust der Linse in der *Ringer*-Lösung beruht, wie erwähnt, darauf, daß die Linse zu ihrem Stoffwechsel Zucker verbraucht und daß Zucker durch Diffusion die Linse verläßt und in die umgebende Flüssigkeit eindringt. Es mußte daher festgestellt werden, welcher Anteil von dem Zuckerverlust in der *Ringer-Locke*-Lösung auf die Diffusions- und welcher auf den intralentiären Zuckerverbrauch zurückzuführen ist. Zu diesem Zwecke durften die Linsen nicht, wie bisher, in eine zuckerhaltige Nährflüssigkeit gelegt werden. Ich habe daher die Linsen in physiologischer Kochsalzlösung aufgehoben und bestimmte nun den Zuckergehalt nach dem 5stündigen Aufenthalt sowohl in der Linse als auch in der umgebenden Flüssigkeit. Ich bin mir dabei bewußt, daß die Bestimmung so kleiner Zuckermengen, wie sie in der Umgebungsflüssigkeit sich befinden, mit der *Hagedorn-Jensenschen* Methode nicht ohne erhebliche Fehlermöglichkeiten ausführbar ist. Bei dem verhältnismäßig regelmäßigen Ausfall der Versuche glaube ich aber doch, daß ich, wenn auch nicht absolut, so doch grundsätzlich das Ergebnis beurteilen kann.

Tabelle 7. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Linsen junger Ratten (Körpergewicht 49,2—64,0 g), während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85%iger NaCl-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker in mg-% des Linsengewichtes	Zuckerverbrauch in den Linsen
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	6	0,1460	0,1468	114,18	64,05	— 50,13	39,12	11,01
2	6	0,1346	0,1390	122,74	76,44	— 46,30	32,79	13,51
3	5	0,1096	0,1138	129,24	87,64	— 41,60	33,94	7,66
Mittelwert				122,05	76,04	— 46,01	35,28	10,73

Tabelle 8. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Linsen alter Ratten (Körpergewicht 246—295 g), während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85%iger NaCl-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker in mg-% des Linsengewichtes	Zuckerverbrauch in den Linsen
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	3	0,1494	0,1490	124,70	84,49	— 40,21	30,49	9,72
2	3	0,1522	0,1518	108,64	78,94	— 29,70	23,33	6,37
3	3	0,1626	0,1660	113,07	80,32	— 32,75	21,14	11,61
Mittelwert				115,47	81,25	— 34,22	24,99	9,23

In der physiologischen Kochsalzlösung verloren, wie aus Tabelle 7 und 8 ersichtlich, die Linsen der jungen Ratten 49 mg-% Zucker, während die Zuckerabnahme in den Linsen der alten Tiere einen Wert von 34 mg-% aufwies. Die Menge des in die physiologische Kochsalzlösung diffundierten Zuckers habe ich auf das Linsengewicht umgerechnet und ebenfalls in Milligrammprozent des Linsengewichtes ausgedrückt. Es zeigt sich nun, daß bei den jungen Tieren die Linsen durchschnittlich 35 mg-% an die umgebende Flüssigkeit abgegeben hatten, während 11 mg-% in ihrem Stoffwechsel im Verlaufe des 5stündigen Aufenthaltes verbraucht wurden. Bei den Linsen der älteren Tiere liegen die Verhältnisse etwas anders. Hierbei verteilte sich der gesamte Zuckerverlust von 34 mg-% auf 25 mg-% in die Umgebungsflüssigkeit diffundierten und auf 9 mg-% im Linsenstoffwechsel verbrauchten Zucker. Wenn diese Zahlen den Tatsachen entsprechen, dann hätten die jungen Linsen einen etwas höheren intralentiären Zuckerverbrauch, was durchaus mit unseren Kenntnissen über den Linsenstoffwechsel alter und junger Tiere übereinstimmt. Es hätten aber auch die Linsen der älteren Tiere etwas weniger Zucker an die umgebende Flüssigkeit abgegeben als die der jungen Ratten. Dieser Unterschied kann wohl kaum allein auf den etwas größeren Konzentrationsunterschied — die Linsen der älteren Tiere enthalten 118 mg-% und die der jüngeren 122 mg-% — zurückgeführt werden. Ich glaube vielmehr, daß diese Unterschiede hauptsächlich eine Folge der verschiedenen Verhältnisse von Oberfläche und Volumen der Linsen der jüngeren und der älteren Tiere sind.

Je größer der Quotient von Oberfläche (O) und Inhalt (V) der Linse ist, desto bessere Diffusionsbedingungen werden vorliegen und desto größere Mengen Zucker werden aus der Linse in die Umgebungsflüssigkeit diffundieren. Der Quotient O/V stellt also ein Maß für den durch Diffusion erfolgten Zuckerverlust dar. Wenn sich daher zeigen sollte, daß das Verhältnis O/V (alte Linsen) : O/V (junge Linsen) ungefähr dem Verhältnis des durch Diffusion bedingten Zuckerverlustes entspricht, dann wäre der gefundene Unterschied vor allem durch die relativ große Oberfläche der jugendlichen Linsen erklärt. Es muß also nachgesehen werden, ob die Werte der Gleichung $O_1/V_1 : O_2/V_2 = 25:35$ den Tatsachen entsprechen (O_1 und V_1 = Oberfläche und Volumen der Linsen der alten und O_2 und V_2 die der jungen Ratten).

Unter der Annahme, daß die Rattenlinsen ungefähr eine Kugelgestalt besitzen, läßt sich das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen ungefähr berechnen. Für eine Kugel gelten die Gleichungen:

$$\frac{O}{V} = \frac{4r^2\pi}{\frac{4}{3}r^3\pi} = \frac{3}{r},$$

wobei r dem Radius entspricht.

Wenn die Annahme richtig ist, daß für den Unterschied in der Zuckerabgabe an die Umspülungsflüssigkeit das Verhältnis der Quotienten

von Oberfläche zu Volumen allein verantwortlich zu machen ist, dann können wir schreiben:

$$\frac{3}{r_1} : \frac{3}{r_2} = 25 : 35 \text{ oder } \frac{r_2}{r_1} = \frac{25}{35}.$$

Der Radius der Linsen läßt sich aus dem Gewicht der Linsen berechnen.

34 Linsen junger Ratten hatten ein Gewicht von 0,7898 g, die einzelne Linse wog also ungefähr 0,023 g, während 18 Linsen der älteren Tiere 0,9210 g wogen, also die einzelne Linse ein Gewicht von 0,052 g besaß. Da sich die Gewichte wie die dritten Potenzen der Radien verhalten, können wir, wenn wir mit r_1 den Radius der Linse der alten und mit r_2 den der jungen Ratten bezeichnen, schreiben

$$\begin{aligned} r_2^3 : r_1^3 &= 0,023 : 0,052 \\ \text{oder} \quad r_2 : r_1 &= \sqrt[3]{0,023} : \sqrt[3]{0,052} \\ \text{oder} \quad r_2 : r_1 &= 0,2851 : 0,3733. \end{aligned}$$

Aus der letzten Gleichung ergibt sich, daß sich $r_2 : r_1$, wie 74,6:100 verhält. Es ist dies ein Verhältnis, wie es ungefähr sich durch die Menge des durch Diffusion ausgetretenen Zuckers ebenfalls errechnen läßt. Hier hatten wir ja die Gleichung $r_2 : r_1 = 25 : 35$, wobei sich $r_2 : r_1$ wie 71,4:100 verhält. Die Menge des tatsächlich aus den Linsen der jungen Tiere diffundierten Zuckers wird also nur geringgradig höher gefunden als sie bei dem Verhältnis von Volumen zu Oberfläche zu erwarten gewesen wäre. Es ist dies wahrscheinlich eine Folge, daß erstens bei den jungen Linsen eine etwas höhere Zuckerkonzentration vorhanden ist, und daß zweitens die Kapsel der Linsen der alten Tiere etwas dicker und damit weniger leicht permeabel ist.

Der Unterschied in dem Zuckerverlust der Linsen junger und alter Ratten während des Aufenthaltes in der physiologischen Kochsalzlösung findet also seine natürliche Erklärung in dem Umstand, daß die Linsen junger Tiere eine zum Inhalt verhältnismäßig größere Oberfläche besitzen, daß sie zweitens etwas mehr Zucker im Stoffwechsel verbrauchen, und daß sie drittens eine etwas dünnere Kapsel besitzen und ihre Zuckerkonzentration etwas höher ist als die bei den Linsen älterer Tiere.

Ähnliche Verhältnisse liegen übrigens auch bei den Rinder- und Kälberlinsen vor. Schon *H. K. Müller*⁷ hat gefunden, daß bei mehrstündigem Aufenthalt von Rinderlinsen in physiologischer Kochsalzlösung die Linse der älteren Tiere einen geringeren Zuckerverlust aufwies als die der jüngeren (14,3 mg-% gegenüber 7,7 mg-%). Auch ich habe Rinder- und Kälberlinsen daraufhin untersucht und dabei die in Tabelle 9 und 10 gefundenen Werte festgestellt. Es zeigte sich, daß der Zuckergehalt der Kälberlinsen sich von durchschnittlich 113 mg-% * um 27 mg-% verringerte, während bei der Rinderlinse der Zuckergehalt von 107 mg-% *

* *Anmerkung.* Der verhältnismäßig niedere Zuckergehalt dieser Linsen bei Versuchsbeginn beruht wahrscheinlich darauf, daß zwischen dem Tod der Tiere und dem Beginn des Versuches mehrere Stunden vergangen waren.

Tabelle 9. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Rinderlinsen während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85% iger NaCl-Lösung bei 37° C.

Nr.	Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker in mg-% des Linsengewichtes	Zuckerverbrauch in den Linsen
	für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	2,5400	2,5362	116,70	84,62	— 32,08		
2	2,7692	2,7720	98,97	91,64	— 7,33		
3	2,5307	2,5414	108,55	67,69	— 40,86		
4	2,8106	2,8220	86,20	66,28	— 19,92	9,08	10,84
5	2,5627	2,5684	95,53	78,80	— 16,73	9,35	7,38
6	2,5224	2,5246	133,70	112,50	— 21,20	7,73	13,47
	Mittelwert		106,61	83,59	— 23,02	(8,72)	(10,56)

Tabelle 10. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Kälberlinsen während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85% iger NaCl-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsen	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker in mg-% des Linsengewichtes	Zuckerverbrauch in den Linsen
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	1	0,8366	0,8402	129,23	101,41	— 27,82		
2	2	1,4640	1,4672	98,60	76,28	— 22,32	8,57	13,75
3	2	1,7570	1,7468	110,65	78,36	— 32,29	12,14	20,15
		Mittelwert		112,83	85,35	— 27,48	(10,35)	(16,95)

durchschnittlich um 23 mg-% abnahm. Die Versuchszahl ist allerdings nicht sehr groß und die Streuung der einzelnen Befunde teilweise recht erheblich, doch zeigt das Ergebnis, daß die Kälberlinsen einen etwas größeren Zuckerverlust als die Rinderlinsen besitzen. Dieser Verlust beruht auch hier wieder auf Abnahme des Linsenzuckers durch Diffusion in die Kochsalzlösung und auf dem Abbau von Zucker in der Linse. Durchschnittlich diffundiert bei den Kälberlinsen etwa 10 mg-% und bei den Rinderlinsen 6 mg-% in die umgebende Flüssigkeit. Es zeigt also auch hier wieder die Linse mit der relativ großen Oberfläche im Vergleich zum Volumen einen großen Zuckerverlust durch Diffusion. Bei diesen Versuchen kam dazu noch die Tatsache, daß die Linsen junger Tiere während des Aufenthaltes in der Kochsalzlösung einen starken Zuckerabbau aufwiesen, sehr deutlich zum Ausdruck. So betrug der Zuckerverlust durch Zuckerabbau in der Kälberlinse durchschnittlich 17 mg-% und in der Rinderlinse nur 11 mg-%. Es dürfte dieser Befund wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, daß mit zunehmendem Alter spezifische Veränderungen der glykolytischen Teilprozesse stattfinden, wie dies von *H. K. Müller* gezeigt worden ist.

Tabelle 11. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Linsen bei Ratten mit Galaktosekatarakt (Körpergewicht 51 bis 70,5 g) während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85%iger NaCl-Lösung bei 37° C.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker in mg-% des Linsengewichtes	Zuckerverbrauch in den Linsen
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	4	0,1072	0,1088	127,89	58,25	— 69,64	49,90	19,74
2	4	0,1118	0,1146	111,58	50,34	— 61,24	49,23	12,01
3	4	0,1216	0,1174	117,39	60,17	— 57,17	46,85	10,37
Mittelwert				118,95	56,25	— 62,70	48,66	14,04

In Tabelle 11 sind nun die Ergebnisse eingetragen, die ich in dieser Beziehung bei den Linsen mit Galaktosekatarakt habe ermitteln können. Man erkennt daraus erstens wieder die Tatsache, daß der Zuckergehalt der Linsen bei der Galaktosekatarakt gegenüber der Norm nicht erhöht ist und daß die Linse mit Galaktosekatarakt während ihres Aufenthaltes in der physiologischen Kochsalzlösung einen erheblichen Verlust an Zucker erleidet, nämlich 63 mg-%. Dieser Zuckerverlust beruht auf einem Zuckerabbau in der Linse von durchschnittlich 14 mg-% und auf einer Diffusion des Zuckers in die Umgebungsflüssigkeit von 46 mg-%. Der Zuckerabbau in der Linse ist also etwa gegenüber der Norm (11 mg-% bei jungen Ratten) erhöht, jedoch ist der Unterschied so klein, daß er noch nicht als unbedingt sicher angesprochen werden kann. Es wäre aber durchaus denkbar, daß dies tatsächlich der Fall ist, denn wir wissen ja, daß geschädigte Gewebe eine erhöhte Glykolyse besitzen. Deutlich zeigt sich aber, daß der Verlust durch Diffusion beträchtlich erhöht ist; er beträgt bei der Galaktosekatarakt 49 mg-% gegenüber 35 mg-% bei den gleichalten Normaltieren. Da dieser Unterschied nicht durch eine Änderung des Verhältnisses von Oberfläche und Volumen erklärt werden kann — die Linsen besaßen ja bei den zum Vergleich herangezogenen Tieren die gleiche Größe — und da auch die ursprüngliche Zuckerkonzentration bei Beginn des Versuches die gleiche war wie bei den Vergleichstieren (junge normale Ratten), so muß man annehmen, daß die Galaktosekataraktlinsen während ihres Aufenthaltes in der physiologischen Kochsalzlösung soviel Zucker verloren haben, weil ihre Linsenkapsel durchlässiger geworden ist. Diese Erkenntnis, daß es bei der Galaktosekatarakt zu einer Erhöhung der Permeabilität kommt, scheint mir von besonderer Bedeutung zu sein.

Von den bis jetzt bei der Galaktosekatarakt erhobenen Befunden müssen die Tatsachen, daß es bei der Galaktosefütterung zu einer erheblichen Störung des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Linse und

Kammerwasser kommt und daß die Linsenkapsel eine erhöhte Permeabilität besitzt, besonders hervorgehoben werden. Es liegt natürlich die Vermutung nahe, daß die Permeabilitätsänderung der Linsenkapsel eine Folge der gestörten osmotischen Druckverhältnisse ist, jedoch können dabei auch direkte chemische Wirkungen eine Rolle spielen.

Tabelle 12. Zuckergehalt von Blut und Kammerwasser bei Ratten (Körpergewicht im Mittel 76 g), deren Nahrung zu 50% aus Glucose bestand.

Nr.	Zuckergehalt in mg-%		
	des Blutes	Nr.	des Kammerwassers
1	132	1	115,73
2	124	2	119,00
3	140	3	109,68
4	126		
5	129		
6	141		
7	144		
8	120		
9	127		
Mittelwert	131,44		114,80

In dieser Richtung hoffte ich durch Versuche mit Ratten, die statt Galaktose, Glucose in ihrer Nahrung erhalten hatten, Aufschluß zu bekommen. Bei diesen Tieren war eine Erhöhung des Glucosegehaltes des Kammerwassers zu erwarten und dadurch mußte es zu einer Störung des osmotischen Gleichgewichtes kommen, deren Wirkung auf die Permeabilität der Linsenkapsel zu prüfen war.

Die für diese Untersuchungen verwendeten jungen Ratten hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 76 g und erhielten die gleiche Nahrung wie die mit Galaktose gefütterten Tiere, nur mit dem

Unterschied, daß ihr Futter nicht zu 50% aus Galaktose, sondern zu 50% aus Glucose bestand. Nach einer Fütterungsperiode von 12—14 Tagen wurde in der gleichen Weise wie geschildert, bei ihnen der Zuckergehalt der Linse, des Kammerwassers und des Blutes ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und 13 eingetragen. Aus der Tabelle 12 erkennt

Tabelle 13. Der Zuckerverlust durch Diffusion und durch Zuckerabbau von Linsen junger Ratten (Körpergewicht 63—77,3 g), während eines 5stündigen Aufenthaltes in 0,85%iger NaCl-Lösung. Die Ratten hatten ein Futter, das zu 50% aus Glucose bestand, erhalten.

Nr.	Anzahl der verwendeten Linsenpaare	Summe der Linsengewichte in g		Zuckergehalt in mg-%			Aus den Linsen in die NaCl-Lösung diffundierter Zucker des Linsengewichtes in mg-%	Zuckerverbrauch in den Linsen
		für die Vergleichslinsen	für die Versuchslinsen	der Vergleichslinsen	der Linsen nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung	Differenz des Zuckergehaltes vor und nach Aufenthalt in der NaCl-Lösung		
1	3	0,0774	0,0788	142,12	86,14	— 55,98		
2	3	0,0715	0,0705	139,86	61,80	— 78,06		
3	4	0,1076	0,1083	134,40	74,13	— 60,27	43,38	16,89
4	4	0,0964	0,0968	137,16	72,90	— 64,26	45,71	18,55
		Mittelwert		138,38	73,74	(— 64,64 (— 62,27)	(44,55)	(17,72)

man, daß der Blutzuckerspiegel durchschnittlich bei diesen Tieren einen Wert von 131 mg-% besitzt. Er ist also wesentlich höher als bei den normalen Vergleichsratten, bei denen ich, wie erwähnt, ein Blutzucker-gehalt von 104 mg-% gefunden hatte. Diese Erhöhung des Blutzucker-spiegels beider Glucosefütterung ist aber viel geringer als bei der Galaktose-fütterung, denn dabei betrug der Blutzucker-gehalt 275 mg-%. Es ist dies ein Zeichen dafür, daß sich der Rattenkörper gegen die übermäßige Zufuhr von Glucose besser schützen kann als gegen die von Galaktose. Dementsprechend zeigten, wie in der ersten Mitteilung schon erwähnt, die mit Glucose gefütterten Ratten eine über die Norm gesteigerte Auf-nahme von Wasser, die aber nicht so groß war wie bei der Galaktose-nahrung. Man muß dies wohl als einen Ausdruck für die stärkere Störung der osmotischen Druckverhältnisse bei der Galaktosevergiftung auffassen.

Durch den hohen Gehalt der Nahrung an Glucose ist es auch, wie aus Tabelle 12 ersichtlich, nicht nur zu einer Steigerung des Blutzuckers, sondern auch, wie zu erwarten, zu einer Erhöhung des Zuckergehaltes des Kammerwassers gekommen. Im Durchschnitt fand ich in 3 Be-stimmungen einen Wert von 115 mg-%. Es sei aber nochmals darauf hingewiesen, daß die im Kammerwasser gefundenen Werte mit einer gewissen Zurückhaltung beurteilt werden müssen, da die zur Bestimmung zur Verfügung gestandenen Flüssigkeitsmengen sehr klein gewesen sind. Man darf wohl annehmen, daß der Zuckergehalt des Kammerwassers in Wirklichkeit ungefähr dem des Blutes entsprochen hat, da wir wissen, daß zwischen Blut und Kammerwasser sich bezüglich der Glucose in verhältnismäßig kurzer Zeit ein Gleichgewichtszustand einstellt. Auf vorübergehende Unterschiede in den durch den Zuckergehalt bedingten osmotischen Verhältnissen zwischen Blut und Kammerwasser weist übrigens der Befund hin, daß ich bei den glucosegefütterten Ratten auch kurz dauernde ciliare Injektionen beobachten konnte.

Der Zuckergehalt der Linsen der Ratten, die mit Glucose ernährt waren, ist in Tabelle 13 eingetragen. Die Linsen hatten dabei durch-schnittlich einen Zuckergehalt von 138 mg-%. Es ist dies ein deutlich über die Norm erhöhter Wert, der den Blutzuckerspiegel ungefähr entsprach und der auch darauf hinweist, daß der Zuckerspiegel im Kammerwasser höher war als sich aus meinen Befunden ergab. Während des 5stündigen Aufenthaltes in der physiologischen Kochsalzlösung verloren diese Linsen erheblich von diesem Zucker. Es betrug dieser Zuckerverlust 65 mg-%. Dies ist ein wesentlich höherer Wert als er bei den Normaltieren (49 mg-%) hat festgestellt werden können. Er hat fast den gleichen Wert wie bei den Galaktosestarlinsen (63 mg-%). Die Abnahme des Zuckergehaltes beruht darauf, daß etwa 45 mg-% auf dem Wege der Diffusion die Linse verließen und etwa 18 mg-% in der Linse verbraucht wurden. Bei normalen Linsen betrugen diese Zahlen 35 und 11 mg-%. Die um etwa 10 mg-% erhöhte Diffusion des

Linsenzuckers kann wohl zwanglos durch die von 122 mg-% auf 138 mg-% erhöhte Konzentration des Zuckers in der Linse erklärt werden. Es besteht somit keine Veranlassung anzunehmen, daß die Permeabilität der Linsenkapsel durch die übermäßige Zuckeraufnahme eine Veränderung erlitten hat. Der Umstand, daß in den Linsen der mit Zucker gefütterten Ratten der Zuckerverbrauch während des Aufenthaltes in der Kochsalzlösung von normalerweise 11 mg-% auf 18 mg-% erhöht gefunden wurde, läßt an eine Steigerung des intralentären Zuckerabbaues denken, doch müssen diese Zahlen, wie schon mehrfach betont, mit Zurückhaltung beurteilt werden, zudem sie sich nur auf 2 Bestimmungen stützen. Eine möglicherweise vorhandene Steigerung des Zuckerabbaues wäre unter Umständen durch den hohen Zuckergehalt der Linse zu erklären.

Diese Versuche bei glucosereicher Nahrung machen es also in hohem Grade wahrscheinlich, daß Linse, Kammerwasser und Blut eine Erhöhung des Zuckergehaltes aufwiesen, wodurch die Permeabilität der Linsenkapsel nicht berührt zu werden scheint.

Allerdings ist es bei diesen Versuchen zunächst nicht, wie erhofft, geglückt, die osmotischen Druckverhältnisse zwischen Kammerwasser und Linse in dem gleichen Sinne wie bei der Galaktosekatarakt zu verändern. Bei dieser befindet sich ja im Kammerwasser ein stark erhöhter Zuckerspiegel, während der Linsenzuckergehalt ungefähr der Norm entspricht. Diese Versuche können daher nicht als Beweis dafür herangezogen werden, daß die Permeabilität der Linsenkapsel bei der Galaktosekatarakt infolge der gestörten osmotischen Verhältnisse für Zucker sich erhöht. Andere Versuche, bei denen es gelingt, die osmotischen Verhältnisse zwischen Kammerwasser und Linse in eindeutigen Sinne zu verändern, müssen hier weitere Klärung bringen.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß bei der Entstehung der Galaktosekatarakt mit hoher Wahrscheinlichkeit osmotische Gleichgewichtsstörungen zwischen Kammerwasser und Linse eine Rolle spielen. Es ist möglich, daß die Folge dieser Störungen die gefundene Erhöhung der Permeabilität der Linsenkapsel ist. Es kann aber auch sein, daß neben diesen nachgewiesenen Störungen im osmotischen Gleichgewicht auch physiologisch-chemische Einwirkungen bei der Erzeugung der Linsentrübungen mitwirken.

Zusammenfassung.

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß durch die Galaktosefütterung nicht nur der Blutzuckerspiegel, sondern auch der Zuckergehalt des Kammerwassers beträchtlich erhöht wird. Belastungsproben der Linse durch Einlegen der Linse in *Ringer-Locke*- bzw. Kochsalzlösungen zeigten weiterhin, daß die Permeabilität der Linsenkapsel bei der Galaktosekatarakt gegenüber der Norm erheblich gesteigert ist. Weiterhin konnte

gezeigt werden, daß bei der Galaktosekatarakt der Zuckergehalt der Linse keine nachweisbare Veränderung erleidet. Es muß daher zwischen dem Kammerwasser und der Linse eine ziemlich große osmotische Druckdifferenz bestehen. Diese Störung des osmotischen Gleichgewichtes ist wahrscheinlich für die Linsentrübung mitverantwortlich zu machen. Jedoch lassen die Ergebnisse dieser Versuche die Frage noch offen, ob, abgesehen von diesen Störungen des osmotischen Gleichgewichtes, noch andere Faktoren bei der Kataraktentstehung mitwirken. Neben der Feststellung dieser Tatsache wird auch noch über Versuche berichtet, die an Rattenlinsen ausgeführt wurden, nachdem die Ratten reichlich Glucosenahrung erhalten hatten. Hierbei konnte eine Erhöhung des Zuckergehaltes in Linse, Kammerwasser und im Blut nachgewiesen werden. Diese Erhöhung des Zuckergehaltes war aber nicht mit einer nachweisbaren Änderung der Linsenkapselpermeabilität verbunden. Es bestanden dabei aber auch wahrscheinlich keine Störungen des osmotischen Gleichgewichtes zwischen Linse und Kammerwasser.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Goldschmidt, M.*: Graefes Arch. 88, 405 (1914). — ² *Goldschmidt, M.*: Graefes Arch. 113, 160 (1924). — ³ *Kronfeld, Peter u. Louis Bothmann*: Z. Augenheilk. 65, 41 (1928). — ⁴ *Friedenwalt, Jonas S.*: Arch. of Ophthalm. 3, 182 (1930). — ⁵ *Friedenwalt, Jonas S.*: Arch. of Ophthalm. 4, 350 (1930). — ⁶ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 108, 41 (1933). — ⁷ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 109, 434 (1934). — ⁸ *Müller, H. K., W. Buschke, A. Gurewitsch u. F. Brühl*: Klin. Wschr. 1934 I, 20. — ⁹ *Straus, Walter*: Arch. Augenheilk. 108, 589 (1934). — ¹⁰ *Mitschell, Helen S. and Warren M. Dodge*: J. Nutrit. 9, 37 (1935). — ¹¹ *Yudkin, Arthur M. and Caroline H. Arnold*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 32, 836 (1935). — ¹² *Mitschell, Helen S.*: Proc. Soc. Biol. exper. a. Med. 32, 971 (1935). — ¹³ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 109, 497 (1936). — ¹⁴ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 110, 128 (1936). — ¹⁵ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 110, 206 (1936). — ¹⁶ *Müller, H. K.*: Arch. Augenheilk. 110, 321 (1937). — ¹⁷ *Goldmann u. W. Buschke*: Arch. Augenheilk. 109, 205 u. 314 (1936). — ¹⁸ *Shoji, Y.*: Acta Soc. ophthalm. (jap.) 40, 155 (1936). — ¹⁹ *Müller, H. K.*: Ber. dtsh. ophthalm. Ges. 1936. — ²⁰ *Müller, H. K.*: Klin. Mbl. Augenheilk. 97, 304 (1936). — ²¹ *Day, Paul L.*: Ref. Ber. Pharmakol. 99, 593 (1937). — ²² *Süllmann*: Arch. Augenheilk. 110, 303 (1937).