

Histologische und histochemische Befunde bei experimenteller Beriberi.

Von

Dr. Else Petri.

(Assistentin am Pathol. Institut d. Krankenhauses Neukölln, Berlin.)

(Eingegangen am 18. Mai 1924.)

Bereits von vielen Seiten sind Versuche unternommen worden, den klinischen Erscheinungen der als Avitaminose aufgefaßten Beriberi eine pathologisch-anatomische und besonders histologische Grundlage zu geben. Die bisher bekannten Ergebnisse sollten durch die in Folgendem dargestellten Untersuchungen nachgeprüft, vor allem aber nach noch nicht oder wenig berücksichtigten Gesichtspunkten hin ergänzt werden. Herr Dr. Kihn (Erlangen), der schon anderen Orts über Anordnung und klinische Resultate seiner Experimente an kleinen Nagern berichtet hat (Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Festschr. f. M. B. Schmidt Bd. 33), war so liebenswürdig, mir mit Ausnahme des von ihm selbst bearbeiteten Nervensystems, sein gesamtes Material zu histologischen Zwecken zur Verfügung zu stellen. Es waren dies: 1. Gruppe, *Ratten* und *Mäuse*, zum Teil mit typischen klinischen Beriberisymptomen (A), zum Teil, infolge therapeutischer Beeinflussung, mit nicht eindeutigen Krankheitsbildern (B), ferner Ratten mit meist chronischem, von mehrfachen Reparationsstadien unterbrochenem Krankheitsverlauf (C); letztere stammten aus dem Besitz von Prof. Hofmeister. 2. Gruppe, *Hühner*, von denen eines geheilt wurde.

Von Organen kamen zur Untersuchung: Herz, Lunge, Niere, Leber, Magen, Darm, Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark, Schilddrüse, Nebenniere, Pankreas, Hoden, Ovarium, Extremitätenmuskel, Labyrinth. Das Material, das mir in Formalin gehärtet zuging, wurde zum Teil in Gefrier-, zum Teil in Paraffinschnitten mit Hämatox-Eosin, nach v. Gieson gefärbt, mit Sudan und den Methoden von Perls (resp. Turnbull) und Ciaccio behandelt. Bei positiver Sudanreaktion wurden Schnitte in Glycerin unter dem Polarisationsmikroskop geprüft.

Der Kürze halber fasse ich vorerst die gesamten histologischen Befunde zusammen, um später, soweit notwendig, auf die einzelnen Fälle einzugehen.

1. Gruppe: *Ratten* und *Mäuse*.

A. Ratten und Mäuse mit typischer Beriberi. (Ra. I—VIII).

B. Ratten und Mäuse, therapeutisch durch Vitaminzulagen beeinflusst (B. II—V, Bb. I—IV, Mb. I—IV).

C. Ratten mit chronischen Krankheitsbildern und Reparationsstadien (C. I—VI).

Herz: Die Beschaffenheit des Muskels wechselt in den einzelnen Fällen: neben leidlich erhaltenen Fasern mit guter Struktur und Kernfärbung, jedoch meist fehlender Querstreifung, finden sich Muskelbündel, die schwere Veränderungen wie Quellung und Hyalinisierung, Auftreibung, spiralförmige Drehungen, Einschnürungen usw. aufweisen. Keine Kernwucherungen. Nirgends Infiltrate oder Bindegewebsvermehrung. Keine Ablagerung von Fett.

Lunge: Mehr oder minder starke Füllung der Blutgefäße. Vereinzelt Ödem. Bei Ra. I Verdickung und Wulstung der Bronchialschleimhaut mit peribronchialen, spärlichen Rundzelleninfiltraten.

Niere: Hyperämie, sonst im wesentlichen normaler Befund. Keine Ablagerung von Fett.

Leber: Bis auf einen Fall (Ra. I), der umschriebene kleine und kleinste nekrotische Partien in sonst reaktionslosem Gewebe aufweist, durchgehends gute Struktur. Die Parenchymzellen wie auch die Kerne wechseln in Größe und Farbspeichungsvermögen: sie sind mit Hämatoxylin bald mehr bald weniger stark gebläut. Größere Blutgefäße sowie Capillaren überwiegend stark gefüllt. Keine Bindegewebsvermehrung. In einem Fall (Bb. III) geringe perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Hämosiderin ganz vereinzelt nur in Spuren, sowohl in Parenchym als auch in Sternzellen. Keine nennenswerten Mengen sudanpositiver Substanzen, mit Ausnahme des bereits erwähnten Falles: hier finden sich in den zerfallenden Parenchymteilen reichlich Fettsubstanzen mit zum Teil positiver Lipoidreaktion nach *Ciaccio*.

Magen: Schleimhaut mit Ausnahme der Fälle Ra. V, B. V, Bb. V, in denen die Mucosa, wie auch die Muskulatur leicht atrophisch scheinen, gut erhalten. Normal entwickelte Drüsen, deutliche Zeichnung von Haupt- und Belegzellen. Mäßige Füllung der Blutgefäße. Nirgends Blutungen oder Infiltrate. In einzelnen Fällen der Gruppe B. diffus reichlich Zellen in Mucosa und Submucosa: unter eosinophilen und histiocytären Elementen solche von nicht einwandfrei zu ermittelndem Charakter. Kein Hämosiderin, kein Fett, abgesehen von Ra. VI, bei dem sich geringe Sudanreaktion in einzelnen Drüsenzellen der bereits kadaverös veränderten Schleimhaut nachweisen läßt. Die sudanpositiven Substanzen geben zum Teil auch positive Lipoidreaktion nach *Ciaccio*, aber nur, soweit sie in noch kernhaltigen, wenn auch sonst schlecht erhaltenen Zellen liegen (Autolyse!).

Duodenum: Normale Schleimhaut mit gut erhaltenen Drüsen. Stroma der Zottenspitzen reich an Zellen, besonders an eosinophilen Leukocyten. Kein Hämosiderin, kein Fett.

Dünndarm: Schleimhaut bei den Fällen der 1. Gruppe im großen und ganzen normal mit gut erhaltenen Zotten. Ausgedehnte Atrophie bei B. IV, partielle bei B. II und B. III. Bei Ra. IV maximale Schwellung der Follikel; auch fallen hier große Schleimklümpchen in den Epithelien auf (Enteritis?). Interstitium der Zotten meist zellreich, mit Prävalieren der Eosinophilen; daneben lymphocytäre und histiocytäre Elemente. Abgesehen von spärlichsten Hämosiderinkörnern in Follikelzellen, ist kein eisenhaltiges Pigment nachweisbar. Einmal (B. VI) reichlich tropfige Fettsubstanzen im Zottenepithel, wie auch in Zellen des Interstitiums und der Follikel. Die sudanpositiven Stoffe ergeben nach *Ciaccio* negative Reaktion.

Dickdarm: Bei dem überwiegenden Teil der Fälle mehr oder weniger starke Veränderung der Schleimhaut: von partieller Abplattung (Ra. II, Ra. IV, B. II, B. III), umschriebenem Zottenschwund (Bb. I) bis zu ausgedehnter Atrophie (B. IV).

Stroma in einzelnen Fällen (B. III, Bb. I) zellreich, mit Vorherrschen der Eosinophilen. Kein Hämosiderin, kein Fett.

Milz: Normale Struktur. Maximale Hyperämie: die großen Gefäße (weniger die kleinen und die Sinus) sind prall gefüllt und enthalten neben den Erythrocyten auffallend viel weiße Elemente. Das Bindegewebe der Trabekel scheint in einzelnen Fällen vermehrt. Follikel gewöhnlich gut entwickelt, nicht immer mit deutlichen Keimzentren. Hämosiderin stets vorhanden, die Menge wechselt von Fall zu Fall: von Spuren bis zu maximaler Reaktion. Das eisenhaltige Pigment findet sich überwiegend in Pulpa- und Reticulumzellen, mit Vorliebe perifollikulär; die Endothelien beteiligen sich weniger am Speicherungsprozeß. Ganz vereinzelt sind geringe Hämosiderinmengen in Follikelzellen und adventitiellen Bindegewebszellen nachweisbar. Der Fettgehalt schwankt von negativer bis starker Sudanreaktion. Soweit Fettsubstanzen vorhanden, sind sie hellorange tingiert, mittel- und kleintropfig, in Pulpa-, überwiegend aber in Follikelzellen aufzufinden, letztere häufig in meist in Haufen beisammenliegende, große, prall mit Tropfen angefüllte Gebilde mit wandständigem Kern verwandelnd, so daß die ursprüngliche Follikelzelle kaum noch erkennbar. Die in ihnen abgelagerte Substanz gibt bei der Behandlung nach *Ciaccio* mehr oder minder starke Orangefärbung, während der Lipoidnachweis in Pulpazellen nur selten und dann nur in ganz geringem Ausmaß gelingt. Beim Polarisieren in vereinzelt Fällen ganz spärlich doppelbrechende Substanzen in Follikelzellen.

Lymphknoten: Meist normale Struktur, Follikel gewöhnlich wenig entwickelt. Die Menge des Hämosiderin ist, sofern überhaupt solches vorhanden (Ra. IV, Ra. VIII), außerordentlich gering. Vereinzelt finden sich *Hämolymphdrüsen* (Ra. II, Ra. VIII); sie zeigen das bekannte Bild des in ein weitmaschiges Netz umgewandelten Reticulums mit reichem Erythrocytengehalt. Die Sinus sind wenig bluthaltig und schwer auffindbar. Nirgends stärkere Erythrocytenphagocytose; nur vereinzelt finden sich im Sinus größere, blutkörperchenhaltige Zellen mit großem, dunkel gefärbtem, etwas eingebuchtetem Kern.

Knochenmark: Maximale Hyperämie, keine sicheren Blutungen (Ra. I). Normale Erythropoese; meist nur spärliche Myeloplaxen. Größere Mengen von Hämosiderin nur in 1 Fall (Ra. I), sonst nur Spuren.

Schilddrüse: Mehr oder minder starke Hyperämie. Der Kolloidgehalt wechselt von Fall zu Fall innerhalb der physiologischen Grenzen. Keine Blutungen oder Infiltrate. Ausgedehnte Nekrosen ohne Reaktion der Umgebung (Bb. V), bei sonst gut erhaltenem Gewebe.

Nebenniere: Meist blutreich, gelegentlich Ödem. Mark und Rinde gut strukturiert. Protoplasma der Rindenzellen zum Teil körnig, trübe. Die Zonen setzen sich gut gegeneinander ab. Mark- und Rindenzellen in der Gesamtheit von einheitlichem Bau, ohne Zeichen von Wucherungen. Reichlich tropfig bis granuläre Fettstoffe, bald gleichmäßig in allen Zonen, bald mit Bevorzugung der einen oder anderen, ohne Gesetzmäßigkeit, gewöhnlich jedoch in der Zona glomerulosa nur spärliche Granula. Die in letzterer abgelagerten Substanzen geben zum größten Teil positive Lipoidreaktion nach *Ciaccio*. Spuren granulären Fettes sind auch in den Markzellen nachweisbar.

Pankreas: Parenchymzellen zum Teil vakuolisiert. Die Inseln sind meist gut erhalten. Keine Bindegewebsvermehrung. Nirgends Infiltrate, Nekrosen oder Blutungen.

Hoden: Neben Organen von normalem Bau, mit gut entwickelten Kanälchen und reichlicher Spermiogenese, finden sich solche (Ra. VI, Ra. III) mit Wucherung des Interstitiums, Verdrängung und Atrophie des Parenchyms bzw. ungenügender Entwicklung desselben. Hier ist nur spärliche oder überhaupt keine Spermiogenese

nachweisbar. Mehr oder minder starke Fett- bzw. Lipoidablagerung in Zwischenzellen und Parenchym.

Ovarium: Mit Ausnahme zweier Fälle reichlich Follikel in allen Entwicklungsstadien, spärlicher Corpora lutea. Bei Ra. VII ausgedehnte Verödung mit zelliger Wucherung und bindegewebiger Umwandlung der meisten Follikel. B. IV zeigt ein kleines, unentwickeltes Organ mit spärlichen, meist cystisch umgewandelten Follikeln.

Extremitätenmuskel: Einzelne Partien leidlich erhalten. Der weitaus größte Anteil der Muskulatur ist aufs schwerste verändert. Neben homogenen, hyalin gequollenen, scholligen, spindel- und knopfförmig aufgetriebenen Faserbündeln ohne Kerne, finden sich solche mit Vermehrung von Muskel- und Sarkolemmkernen. In anderen Bezirken erscheinen die Fibrillen wie aufgefaserter, fragmentierter (Kunstprodukt?). Zwischen den Muskelschläuchen vereinzelt sichere Rundzelleninfiltrate neben Anhäufungen von Zellen vortäuschenden Gebilden, die offenbar als Reste der Sarkolemmkerne aus zerfallenden Muskelschläuchen anzusprechen sind. Einzelne Muskelkerne auffallend groß, schlank, spindlig, gleichsam in die Länge gezogen (Kernwucherungsprozeß ohne nachfolgende Teilung?); daneben solche mit mehreren Einschnitten und einzelne, die wie aus 4—5 Kernen zusammengesetzt erscheinen. Mit Sudan läßt sich in einem kleinen Teil der schollig-wachsartigen Massen (Ra. VI) ein schmutzig-bräunlicher Orangeton erzielen. Die Reaktion nach *Ciaccio* ist schwach, aber deutlich in ganz umschriebenen, dem scholligen Zerfall entsprechenden Gebieten, jedoch offenbar nur in noch kernhaltigen Gebilden.

Labyrinth: Maximale Hyperämie des Knochens. Sonst normaler Befund, insbesondere in den Häuten keine Blutungen oder Infiltrate. Epithel, Neuroepithel und bindegewebiger Anteil der Häute, soweit das Material gut erhalten, deutlich strukturiert. In den Bogengängen kein abnormer Inhalt.

Bei der kritischen Sichtung der Ergebnisse erübrigt es sich, auf Organveränderungen, die aus früheren Mitteilungen bereits genugsam bekannt sind, noch des näheren einzugehen. Die in den meisten Fällen beobachtete Hyperämie resp. venöse Stase fast aller inneren Organe, ausgedehnte Schädigung der *Muskulatur des Herzens und der Extremitäten*, sind in grundlegenden Arbeiten von *Anderson*, *Bäلتz-Miura*, *Berg*, *Dürck*, *Eijkman*, *Glogner*, *Küstermann*, *Scheube* u. a. ausführlich dargestellt worden. Abweichend von meinen Resultaten waren die Berichte über den Fettgehalt der noch erhaltenen, besonders aber der degenerierenden Muskelfasern. Während *Berg* und *Bäلتz-Miura* fettigen Zerfall und Fettinfiltration quergestreifter Muskelfasern als konstanten Befund erheben, gelang es mir nur einmal (Ra. VI) in schollig-wachsartig umgewandelten Fibrillen mit Sudan einen schmutzig-bräunlichen Orangeton zu erzielen; wesentlich war mir dabei, daß ein Teil der sudanophilen Substanzen sich mit der Methode nach *Ciaccio* als Lipoide erwies. Niemals waren jedoch Fett- oder fettartige Stoffe im Herzmuskel aufzufinden, wie *Bäلتz-Miura*, *Nagayo*, *Simons*, *Wernich* sie angeben, allerdings zum größten Teil nach Untersuchungen an menschlichem Material. Auch *Bickel* stellt die fettige Entartung des Herzmuskels bei avitaminösen Menschen in den Vordergrund.

Die *Nieren*, die keinerlei charakteristische Veränderungen erkennen ließen, zeigten sich im Gegensatz zu den Angaben von *Nagayo* und *Segawa* frei von Fettsubstanzen.

Von der *Leber* wird im allgemeinen nur Hyperämie, geringe Fettinfiltration, wie auch spärliche Speicherung eisenhaltigen Pigments erwähnt. Ich konnte Hämosiderin, auch bei Anwendung der Turnbullmethode, nur in Spuren nachweisen und zwar sowohl in Leber- als in Sternzellen. Ebenso geringe histochemische Ausbeute ergab die Prüfung mit Fettfarbstoffen: mit Ausschluß der Leberteile, die bereits der Autolyse unterlagen (Ra. I), waren Fettsubstanzen nur in minimalen Mengen vorhanden. Die geringe Fettinfiltration hier, wie in den meisten anderen Organen steht in Einklang mit den Berichten von *Ogata* und *Kawakita* über den niedrigen Organfettgehalt der nahrungsinsuffizienten Tiere überhaupt, den man in eine Linie stellen dürfte mit dem Schwund der fettigen und lipoiden Stoffe in den Zellen bei den Unterernährungs- und Erschöpfungskrankheiten des Menschen (*Lubarsch*). Variationen in Größe und Färbbarkeit der Leberzellkerne hebt *Meyerstein* hervor, eine Beobachtung, die ich teilen konnte, sie jedoch, ohne ihr Bedeutung beizumessen, auf verschiedene Funktionsstadien der Zelle resp. ihres Kerns zurückführte. Nach *Ogata* und *Kawakita* sollen Degeneration und Nekrosen des Lebergewebes von älteren Forschern mitgeteilt worden sein; bei ihren Versuchen kam es niemals zu nennenswerten Parenchymläsionen. Wenn ich in einem Falle (Bb. III) nekrotische Partien beschrieb, die sich durch Mangel jeglicher Reaktion in der Umgebung auszeichneten, so möchte ich sie, ihre intravitale Entstehung vorausgesetzt, als Zufallsbefund werten, durch irgendwelche unbekannten, vielleicht parasitären Elemente bedingt.

Das einzige Organ, bei dem die Ablagerung größerer Fettmengen als markant in die Augen springt, ist die *Milz*. *Poscharisky*, wie auch *Konstantinowitsch* geben den physiologischen Fettgehalt der Milz bei normalen Tieren als gering oder gar nicht vorhanden an. *Arnold* konnte nach subcutaner Verabreichung von ölsauem Natrium bei Mäusen in der Pulpa, zuweilen auch in peri-, seltener in intrafollikulären Zellen Fettgranula darstellen. Es existieren bisher nur wenige Literaturangaben über das histochemische Verhalten der Milz bei kleinen Nagern, wie bei Tieren überhaupt, so daß den hier niedergelegten Ergebnissen immerhin eine gewisse Bedeutung für die Frage des tierischen Milzfettstoffwechsels zukommt. Ein Unterschied zwischen dem Fettspeichungsvermögen der Milzzellen bei den zu Vergleichszwecken herangezogenen Normaltieren und den beriberikranken Ratten und Mäusen bestand nicht; bei beiden Kategorien fanden sich sudanophile, tropfige, überwiegend in Follikelzellen lokalisierte Substanzen, von denen der größte Teil auf Grund der bei der Behandlung nach *Ciaccio*

erzielten mehr oder minder starken Orangefärbung als Lipoiden und zwar, soweit sie sich als isotrop erwiesen, als Phosphatide angesprochen werden mußten, während bei den geringen in Pulpazellen aufzufindenden Fettstoffen der Lipoidnachweis nur in minimalem Ausmaß gelang. Die Zellen des reticuloendothelialen Apparates verhielten sich offenbar dem Fettspeicherungsprozeß gegenüber refraktär, zum mindesten war es nicht möglich, sudanpositive Stoffe mit Sicherheit hier färberisch deutlich zu machen. Dagegen ließ sich neben der Pigmentspeicherung der Pulpaelemente ausgedehnte Teilnahme der Reticulumzellen am Eisenstoffwechsel durch die Berlinerblaureaktion dartun. Der Hämosideringehalt, der hier in gewissen Breiten schwankt, sich von Spuren bis zu stärkster Reaktion steigend, wird im Verein mit der Hämosiderose anderer Organe als wesentlich hervorgehoben bei Insuffizienzkrankheiten und Inanitionszuständen aller Art (*Borst, Lubarsch, Nagayo, Segawa, Yamagiva*). Dem ist entgegen zu halten, daß die Milz normaler Tiere Gehalt an eisenhaltigem Pigment in gleicher Ausdehnung und Stärke aufwies. Die Pigmentansammlung scheint demnach nicht auf pathologischen, durch qualitativ oder quantitativ unzureichende Ernährung bedingten Vorgängen zu beruhen, sondern ich möchte sie mit *Kucziński* als abhängig ansehen vom jeweiligen Stadium resorptiver Zellfunktion, da jede Steigerung derselben sicherlich auch Eisenspeicherung der tätigen Zellen fördert.

Von einer Siderose der anderen hämatopoetischen Organe kann nicht gesprochen werden: es findet sich in *Lymphknoten* und *Knochenmark* (ausgenommen C. I), gewöhnlich nur eben Andeutung einer Reaktion. Soweit größere Mengen von Hämosiderin vorhanden, ist es vielleicht auf Blutungen zurückzuführen, welche allerdings nach dem mikroskopischen Bilde nur vermutet werden konnten. Die bei zwei Ratten (Ra. II, Ra. VIII) aufgefundenen *Hämolymphdrüsen*, die in nichts von der bekannten Gewebsstruktur der Blutlymphdrüsen abwichen, sind kaum mit der Erkrankung der Tiere in Zusammenhang zu bringen; sie wurden, wenn auch inkonstant, bereits bei normalen Ratten und Mäusen festgestellt (*Lewis, Vincent* und *Harrison, Weidenreich*).

Der *Magendarmkanal* war nur in den unteren Abschnitten stärker verändert. In der *Magenschleimhaut* sah man kleinste umschriebene, leicht atrophische Partien, jedoch nichts von Ekchymosen, Erosionen oder Rundzelleninfiltraten, wie sie *Anderson, Miura, Whright-Dürk* beschrieben. Dem histologischen Befund nach muß die Mucosa als funktionstüchtig angesprochen werden. Der an manchen Stellen hervortretende Reichtum an vielgestaltigen Zellen dürfte nicht entzündlichen Ursprungs, sondern durch ein Stadium der Nahrungszufuhr bedingt sein (*Rössle, Kucziński*). Die gleichen Bilder der Zelldurchwanderung bieten die verschiedenen Schichten der *Darmabschnitte*: abgesehen von

den färbereich hervortretenden, besonders reichlich vorhandenen eosinophilen Leukocyten und den einwandfrei als histiocytär aufzufassenden Elementen, ist es nicht möglich, in dem zum großen Teil schlecht erhaltenen Material die einzelnen Zelltypen zu identifizieren. Da gewisse Übereinstimmung besteht zwischen aufgenommener Nahrungsmenge und Zellgehalt der Darmschleimhaut (*Hofmeister*), so läßt sich aus dem Gefundenen schließen, daß die Ernährung bei der Mehrzahl der Tiere bis zuletzt quantitativ ausreichend war, wie auch nirgends eine für das Hungertier charakteristische Atrophie der Lymphfollikel auffällt (*Borst, Hofmeister*). Jedoch konnte man bei Tieren der Gruppe I B. ausgedehntere, nach dem Dickdarm hin zunehmende Atrophie der Schleimhaut feststellen, im *Colon* selbst alle Stufen einer pathologisch umgewandelten Mucosa: von partieller Epithelabplattung, umschriebenem Zottenschwund, bis zu schwerster Atrophie sämtlicher Schichten. Im Hinblick auf diese bereits von früheren Untersuchern gesehenen und auf Koprostase zurückgeführten Schleimhautläsionen, suchte *Kihn* durch entsprechenden Zusatz zu der Nahrung seiner Versuchstiere einer Kotstauung vorzubeugen, so daß letztere kaum als Ursache der Darmveränderungen angeschuldete werden kann, zumal die noch im Dickdarm vorhandenen Faeces normale Konsistenz hatten. Auch die von *Kihn* erwähnte nekrotisierende Enteritis, die er selbst nur als das Krankheitsende beschleunigende Komplikation auffaßt, hat nichts mit den geschilderten Befunden zu tun. Wie weit letztere als spezifisch zu werten sind, möchte ich dahingestellt sein lassen; auch finde ich keine Erklärung für den Umstand, daß gerade ein Teil der therapeutisch beeinflussten Tiere betroffen wurde. Die bei B. VI im Dünndarm nachzuweisenden Neutralfette dürften Resorptionserscheinungen und ohne Belang für das Krankheitsbild sein.

Das besondere Interesse gehörte in den letzten Jahren den *endokrinen Drüsen*, die von verschiedener Seite als charakteristisch umgewandelt geschildert wurden. *Mc. Carrison* als erster, nach ihm *Nagayo* u. a., erwogen die Möglichkeit einer auf Hypertrophie des *Nebennierenmarks* basierenden Ätiologie der bei Beriberi auftretenden Erscheinungen am Muskel- und Nervensystem. So stellten *Nagayo, Ohno, Nishimaya* und *Oka* auf Grund des von *Ogata* angegebenen mikrochemischen Adrenalin-nachweises Vermehrung des Adrenalingehalts bei Kakke fest, woraus sich Kontraktionen der peripheren Gefäße mit folgender Schädigung der Muskulatur folgern ließe (*Yamagiva*). Eine histochemische Nachprüfung dieser Angaben war mir nicht möglich, da nur bereits fixiertes Material in meine Hände kam. Die Nebennieren in frischem Zustand ergaben keine Zunahme an Gewicht (*Kihn*); ebenso wenig bot die an Serienschnitten geprüfte histologische Struktur irgend einen Hinweis auf hypertrophische oder hyperplastische Vorgänge,

weder im Mark, noch in der Rinde: die in Größe und Bau einheitlichen Zellen ließen keine Wucherungen erkennen. Der Gehalt an Neutralfetten wie Lipoiden schwankte in physiologischen Breiten, mit Bevorzugung bald der einen oder anderen Zone.

Widersprechende Angaben finden sich über das Verhalten des *Pankreas*; es werden Atrophie, Hypertrophie, dann wieder normale Verhältnisse beschrieben (*Mc. Carrison, Funk, und Douglas, Segawa*). *Ogata* und *Kawakita* sprechen sogar von hochgradiger Hypertrophie und Hyperplasie der Inseln, eine Annahme, die sich mir anfangs auch aufdrängte, jedoch, wie ein Vergleich mit gesunden Tieren zeigte, durch die meist noch gut erhaltenen und klar strukturierten Inseln innerhalb des schneller der Autolyse anheimfallenden Parenchyms vorgetäuscht wurde. Blutungen, intravital entstandener Gewebszerfall, Infiltrate oder Bindegewebsvermehrung konnte ich mit Sicherheit ausschließen.

In der *Thyreoidea* ließen sich bei Bb. V Nekrosen von größerer Ausdehnung feststellen. Wie bei den Lebernekrosen so auch hier reaktionslose Umgebung. In den übrigen Fällen zeigte die Drüse gut erhaltene Struktur mit zuweilen herabgesetzter Kolloidproduktion, welchen Faktor ich noch nicht als pathologisch einschätzen möchte.

Am tiefgreifendsten waren — und dies wird einstimmig von früheren Forschern, allerdings nicht nur bei Avitaminosen, sondern bei Insuffizienzkrankheiten im allgemeinen hervorgehoben (*Abderhalden, Borst, Driol, Funk, Korenchevsky, Meyerstein* u. a.) — die regressive Umwandlung der *Keimdrüsen*, die sich beim Hoden in diffuser Wucherung des Interstitiums, Verdrängung und Atrophie der Samenkanälchen und dem Nachlassen resp. dem völligen Aufhören der Spermatogenese kund tut. Letzteres allein wäre nicht beweisend für eine vorliegende Minderwertigkeit, da zu den Versuchen junge Tiere dienten, die zum Teil offenbar noch nicht geschlechtsreif waren; hierfür sprechen die in den Zwischenzellen einzelner Ratten auffallend reichlich abgelagerten Fett- und Lipoidsubstanzen. Weniger geschädigt scheinen die weiblichen Tiere: gewöhnlich finden sich neben spärlichen Corpora lutea Follikel in allen Entwicklungsstadien, nur Ra. VII läßt ausgedehnte Verödung mit zum Teil bindegewebigem Ersatz der Primärfollikel erkennen. B. VI zeigt ein kleines, schlecht entwickeltes Ovarium mit follikulären Cysten.

Kurz zu streifen sind noch die *Labyrinth*untersuchungen, die ich mit Rücksicht auf die klinisch hervortretenden Kleinhirn-Labyrinth-symptome (*Hofmeister, Kühn*) unternahm. Trotz sorgfältigster Prüfung an Serienschnitten gelang es mir nicht, ein pathologisch-anatomisches Substrat für die Symptome aufzufinden. Knochen und Häute waren gut erhalten und normal getönt, in den Börgängen kein abnormer Inhalt. Maximale Hyperämie der knöchernen Teile war als einzig positives Ergebnis zu buchen.

2. Gruppe: Hühner (H. I—III).

Herz: Bis auf schlechte Querstreifung und undeutliche Fibrillenzeichnung ist die Muskulatur leidlich erhalten. Bei H. I spärlichste, granuläre Fettsubstanzen diffus im Parenchym.

Lunge: Hyperämie, sonst normaler Befund.

Niere: Struktur erhalten, keine Infiltrate. Tropfige und granuläre Fettsubstanzen in den Tubuli contorti, spärlich auch in Tubuli recti. In einzelnen Bezirken kleinste Mengen granulärer und hüllenförmiger ciacciopositiver Substanzen. Kein Hämosiderin.

Leber: Hyperämie. Keine Nekrosen. Geringe granuläre Fettstoffe in den Leberzellen; reichlicher Hämosiderin, diffus, jedoch überwiegend in den Sternzellen.

Magen: Normaler Bau, keine Blutungen oder Infiltrate. Bei H. II vielleicht ganz geringfügige Schleimhautatrophie.

Duodenum: Normale Schleimhaut und gut erhaltene Drüsen. Stroma bei H. III besonders zellreich. In den erweiterten und stark gefüllten Blutgefäßen reichlich weiße Blutelemente.

Dünndarm: Schleimhaut von normaler Beschaffenheit. Bei H. III größere subseröse Blutungen, daneben in der Serosa herdwis pigmenthaltige Zellen (Reste alter Blutungen!). Das Zottenstroma ist durchgehends sehr zellreich: die Zellen von neutrophil-leukocytärem Charakter überwiegen, nur ganz vereinzelt Eosinophile; daneben Zellelemente mit großem, bläschenartigem, blaß gefärbtem Kern. Die Follikel sind groß, meist mit Keimzentren. Fettstoffe sind meist vorhanden, kleintropfig und granulär; sie liegen im Stroma der Zotten, besonders nach der Spitze zu. Der Charakter der speichernden bzw. transportierenden Zellen ist nicht festzustellen, aber augenscheinlich nicht einheitlich. Der kleinste Teil der Fettstoffe gibt die Reaktion nach *Ciaccio*. H. II zeigt stärkeren Pigmentgehalt in den interstitiellen Zellen der Schleimhaut, stärkste Berlinerblaureaktion auch in klumpig zusammenliegenden Follikelzellen.

Milz: Normaler Bau, reichlich gut entwickelte Follikel. Die Arterienwände scheinen verdickt. Nur bei H. III in Pulpa- und Follikelzellen Ablagerung sudanophiler Stoffe, die zum Teil auch positive Reaktion nach *Ciaccio* geben. Hämosiderinspeicherung in allen Fällen mehr oder minder stark, gewöhnlich diffus, klecksig, überwiegend in Pulpazellen.

Nebenniere: Haupt- und Intermediärstränge in normalen Proportionen. Zellen der einzelnen Systeme unter sich gleichartig, ganz vereinzelte Mitosen. In den Interrenalzellen massige Einlagerung von dunkelroten, tropfigen, zum großen Teil auch ciacciopositiven Fettsubstanzen.

Pankreas: Bei H. III kleinste und größere Parenchymnekrosen mit beginnender Bindegewebsbildung. Interstitielle Rundzelleninfiltrate. Inseln intakt. Bei den anderen Tieren bis auf partielle Hyperämie normale Verhältnisse.

Hoden: Bau normal, Kanälchen gut erhalten, keine Bindegewebsvermehrung, Spermiogenese scheinbar herabgesetzt. Normaler Fett- und Lipoidgehalt.

Extremitätenmuskeln: Qualitativ im wesentlichen der gleiche Befund wie bei den kleinen Nagern. Ausgedehntere Sudanreaktion: die Fasern mit scholligem Zerfall nehmen matte und dunklere Gelblichrosa- bis Orangefärbung an.

Die durchschnittlich weniger schwer ergriffenen Vogelorgane weichen nur in unwesentlichen Punkten von den bei Ratten und Mäusen mitgeteilten Bildern ab: in den *Nieren* Ablagerung größerer Mengen von Fett und fettartigen Stoffen, spärlicher in der *Leber*, die dafür aber in hohem Grade am Eisenstoffwechsel teilnimmt, wobei die Tätigkeit der Stern-

zellen besonders in die Augen springt. Auch beim Geflügel stößt man auf die zellige Durchsetzung der *Darmwandungen*, unter Beteiligung überwiegend leukocyitärer Elemente, eine Erscheinung, die wohl auf der Verschiedenheit der Tierart beruht. Die von *Ogata* und *Kawakita* bei der Reiserkrankung des Geflügels — die sie keinesfalls mit Beriberi gleichgesetzt sehen wollen — geschilderte Hypertrophie der *Nebennierenrinde* konnte ich, ohngeachtet einzelner Mitosen, in keinem Fall bestätigen. Wie weit die in H. III nachgewiesenen *Pankreasnekrosen* mit der Erkrankung der Tiere in Beziehung zu setzen sind, wage ich nicht zu entscheiden.

Auf Grund der gesamten Ergebnisse komme ich zu dem Schluß, daß die in die Untersuchungen gesetzten Erwartungen irgendwelcher ständig auftretender charakteristischen pathohistologischen Merkmale, die unsere Kenntnis von dem Wesen der Beriberi oder zum mindesten einzelner ihrer Symptome erweitern könnten, nicht erfüllt wurden. Die Organveränderungen sind nicht spezifisch und schließen sich den Befunden an, wie sie bei Insuffizienz- und Erschöpfungskrankheiten aller Art erhoben worden sind.

Literaturverzeichnis.

- Berg*, Die Vitamine. Leipzig: Hirzel 1922. — *Bickel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 965. — *Borst*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Sonderb., **33**, 306. 1923. — *Dürck*, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **8**, Suppl. 1908. — *Dürck*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1907, S. 325. — *Dürck*, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1903. — *Eijkman*: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **148**, 523. 1897. — *Funk*, Die Vitamine. Wiesbaden: Bergmann 1914. — *Glogner*. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**, 389. — *Hofmeister*, Ergebn. d. Physiol. 1918, S. 1. — *Korenchevsky*, Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, 357. 1924. — *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 185. 1922. — *Küstermann*, Münch. med. Wochenschr. 1896, S. 436. — *Lubarsch*, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **69**, 242. 1921. — *Meyerstein*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 350. 1922. — *Miura*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **111**, 361. 1888. — *Nagayo*, Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, 300. 1924. — *Ogata*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **71**, 316. 1923. — *Ogata*, *Kawakita* u. *Oka*, Mitt. d. med. Fakultät zu Tokyo **27**, 467. 1920. — *Ohno*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **71**, 482. 1923. — *Poscharisky*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**, 369. 1912. — *Rössle*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1923. — *Segawa*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **58**, 41. 1914. — *Vincent* und *Harrison*, Journ. of anat. a. physiol. **31**, 177. 1897. — *Weidenreich*, Arch. f. mikroskop. Anat. **65**, 1. 1904. — *Yamagawa*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**, 451.