

# Ödemtheorie der Beri-Beri und physiologische Wirkung des Vitamins B.

Von  
Dr. J. Mebius.

(Eingegangen am 15. August 1928.)

Weil ich in 3 Fällen von akuter Beri-Beri im Herzmuskel eine noch nicht näher beschriebene Abweichung fand, deren Deutung einigermaßen eine Einsicht in die physiologische Wirkung des Vitamins B erlaubt, möchte ich darüber berichten.

I. S. Nr. 136, eingeborener Mann, ± 22 Jahre, Sträfling, aufgenommen am 15. IV. 1920, Temp. 37,8°, bald wieder normal. Aufnahmefund\*: Gedunenes Gesicht, Oedema praetibialis, hustet ein wenig, 2. Pulmonalton etwas verstärkt, Zunge blaß, in den Stühlen Ankylostomeneier, Abtreibungskur. 23. IV.: 2. Pulmonalton sehr laut und doppelt, Ödeme bestehen noch. 1. V.: Zustand verschlimmert sich schnell. 2. V.: Tod. Diagnose: Beri-Beri.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht (nur die wesentlichen Befunde wiedergegeben): Obduktion am 2. V. 1920, 3 Stunden p. m. Kräftig gebauter junger Mann, Länge 158 cm, Leichenstarre, geringgradiges Oedema praetibialis, nicht um die Knöchel. Gedunenes Gesicht mit Ödem der oberen Augenlider, keine Blau- und Gelbsucht, keine Hautblutungen. Syndaktylie und Fehlen von mehreren Finger- und Zehengliedern. Das subcutane Fett des Bauches erreicht Fingerdicke, Muskeln des Rumpfes sehr blaß, Unterhautgewebe sehr feucht. Darmserosa blaß, der ganze Darm ein wenig ödematos, in der Bauchhöhle 400 ccm klarer gelblicher Flüssigkeit. Das subperitoneale Fettgewebe der ganzen Bauchhöhle ist sehr ödematos und die Baucheingeweide machen einen sehr feuchten Eindruck. Wurmfortsatz nach der Spitze zu geswollen, sein Mittelteil gerötet. Gekröselymphknoten erbsengroß, dicht am Blinddarm bis kirschgroß; diese zeigen auf dem Durchschnitt gelblichweiße, zackige Herde. In den Brusthöhlen je 500 ccm klare, gelbliche Flüssigkeit, linke Lunge am Unterlappen leicht verwachsen, rechte Lunge frei. Fettgewebe des Mediastinums sehr ödematos, in ihm kein Thymusgewebe zu erkennen. Im Herzbeutel 175 ccm klare, gelbliche Flüssigkeit, vordere Fläche des Herzens beinahe ganz von der rechten Kammer und Vor-Kammer gebildet, Spitze großenteils von der rechten Kammer. Im Epikard beiderseits ziemlich viele kleine Blutungen. Klappen links für 2 Finger, rechts für 4 Finger durchgängig. For. ovale geschlossen, linke Kammer schlecht zusammengezogen, enthält eine kleine Menge flüssiges Blut; die übrigen Herzhöhlen mit fast ganz flüssigem, dunklem Blute gefüllt, gleichfalls die großen Gefäße. Das Blut gerinnt nicht im Perikard. Herzklappen alle normal. Über den Aortasegeln einzelne kleine

\* Für die Überlassung der klinischen Daten bin ich Herrn Dr. Hulshoff, Direktor der C. B. Z. zu Batavia, zu Dank verpflichtet; die Bearbeitung des Materials fand im Geneeskundig Laboratorium daselbst, Direktor Herr Prof. Flu, statt.

Stellen von Intimaverdickung. Lungen- und Kranzschlagadern o. B. Linke Kammermuskel blaß, ziemlich trübe, nicht verdickt, linke Kammer nicht erweitert; rechte Kammer, besonders der Conus pulmonalis, erweitert, und deren Wand stark verdickt, Bälkchen der rechten Kammer und rechten Vorkammer verdickt, rechte Vorkammer ebenfalls erweitert. Muskel des rechten Herzens sehr blaß, trübe und leicht zerbrechlich, besonders im Conus pulmonalis. Maße: linke Kammerwand 8 mm, Aorta 60 mm, rechte Kammerwand  $4\frac{1}{2}$  mm, Art. pulm. 70 mm, Gewicht 345 g. Im Oberlappen der rechten Lunge zwei reiskorn-große, teils verkalkte Herde. Schnittflächen der Lungen ziemlich blutreich, nicht ödematös, k. B. Bronchialschleimhaut mäßig stark gerötet. In der Pleura dia-phragmatica rechts viele kleine Blutungen. Milz 350 g, ziemlich fest, von der Schnittfläche lässt sich viel flüssiges Blut abstreichen, Bälkchen deutlich erkennbar, Knötchen nicht (Stauungsmilz). Inhalt des Magens und Duodenum gallig, Schleimhäute k. B. Ductus choledochus, Pankreas o. B., Nebennieren viel Markgewebe. Wand der Gallenblase, ebenso das umgebende Fettgewebe ödematös, die Schleimhaut von deutlicher Zeichnung, Galle dunkel gefärbt. Leber nicht vergrößert, 1240 g. Kapsel glatt, Konsistenz normal, Schnittfläche blaß, sehr trübe, keine Stauungszeichnung, Lebergewebe leicht zerbrechlich, Gefäße enthalten flüssiges Blut. Nieren nicht vergrößert, 220 g, ziemlich fest, Kapsel leicht abziehbar, Rinde normal breit, Oberfläche glatt, Schnittfläche trübe und blutreich, Ausfuhrgänge o. B. Der ganze Darm ein wenig ödematös, Schleimhaut o. B., keine Würmer. Schleimhaut des Wurmfortsatzes gerötet und geschwollen, keine Geschwüre zu erkennen. Aorta mit einzelnen Intimaverdickungen. Schleimhaut der Luftröhre etwas gerötet, im Kehlkopfeingang leichte Stauung. Schilddrüse pflaumengroß, o. B. Am Schädelgrunde im Raum zwischen harter und weicher Haut viel klare Flüssigkeit. Arterien des Gehirngrundes nicht sklerotisch. Pia-gefäß nicht besonders stark gefüllt, Furchen schmal, Gehirn nicht ödematös, k. B., 1220 g schwer.

*Anatomische Diagnose:* Syndaktylie, Fehlen von mehreren Fingergliedern; kleine Kalkherde im Oberlappen der rechten Lunge, linksseitige Pleuraverwachsung, kleine Käseherde in den retrocœalen Lymphknoten, Schwelling und Rötung der Appendixschleimhaut; geringgradige Tracheitis und Bronchitis; Myodegeneratio cordis, besonders der rechten Kammer und am Conus pulmonalis, Hypertrophie und Erweiterung der rechten Kammer, besonders des Conus pulmonalis, und der rechten Vorkammer; Ödem des Unterhaut-, des subperitonealen Gewebes, des Mediastinums und des Darms; Ascites, Hydrothorax, Hydroperikard; Stauungsmilz; subepikardiale und subpleurale Ekchymosen, flüssiges Blut; blasse Rumpfmuskeln.

Das Herz wurde in 10 proz. Formalin fixiert und am 18. V. 1920 mikroskopisch untersucht.

Linker Kammermuskel, Gefrierschnitt, Sudan III. Keine Verfettung der Muskelfasern. Unterhalb des Epikards etwas Fettgewebe; etwas braunes Pigment, sich mit Sudan hellgelb färbend. Zwischen den Muskelfasern kein Ödem, keine Rundzellenansammlung. Längsstreifung der Muskelfasern sehr deutlich, Querstreifung deutlich zu erkennen; die hellen Bänder scheinen etwas breiter als die dunklen. Die quergeschnittenen Fasern unterhalb des Epikards lassen eine sehr deutliche radiale Ordnung ihrer Fibrillenbündel (Muskelzäpfchen Köllikers) erkennen; diese Fasern enthalten mehr Sarkoplasma als die zentral liegenden.

Linker Kammermuskel, Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosin. Muskelgewebe blutreich, in den Gefäßen viel weiße Blutzellen. In dem feinfaserigen interstitiellen Gewebe mäßig viel Bindegewebskerne; keine Rundzellenansammlung.

Rechter Kammermuskel (Conus pulmonalis), Gefrierschnitt, Sudan. Keine Verfettung, etwas weniger braunes Pigment als links. Längsstreifung der Muskel-

fasern sehr deutlich. Die Querstreifung dagegen nur schwer erkennbar; bei sehr genauer Betrachtung an einzelnen Stellen etwas deutlicher. Die quergeschnittenen Fasern scheinen größer als links, Cohnheimsche Felder (die Querschnitte der Muskelsäulchen *Köllikers*) deutlicher und etwas geschwollen (dies steht im Einklang mit der sehr deutlichen Längsstreifung). Zwischen den Muskelfasern und in den größeren Interstitien geringes diffuses Ödem, in dem sich ziemlich regelmäßig, hier und da etwas perivasculär angeordnet, eine Ansammlung von weißen Blutzellen, hauptsächlich Lymphocyten mit einzelnen Leukocyten, findet.

Rechter Kammermuskel (Conus pulmonalis), Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosin. Rundzellenansammlung in diesem Schnitt deutlicher (der intensiveren Färbung wegen) als im Sudanschnitt; übrigens das gleiche Bild.

Zufspräparate des linken Herzens und des Conus pulmonalis lassen eine sehr deutliche Längsstreifung und undeutliche Querstreifung erkennen. Im Conus pulmonalis die Querstreifung noch etwas undeutlicher als im linken Herzen und nicht oder kaum zu erkennen.

Leber, Gefrierschnitt, Sudan. Geringfügige Verfettung der zentralen Teile der Leberläppchen, wo die Zellen ein wenig atrophisch, die Capillaren weit und blutreich sind. In den Capillarendothelzellen etwas Malaria pigment, periportales Bindegewebe etwas vermehrt und von einkernigen Rundzellen durchsetzt. Geringe Stauung.

II. S. Nr. 137, eingeborener Mann, ± 27 Jahre, Strafling, aufgenommen 27. IV. 1920, Temp. normal, Oedema praetibialis, verstärkte Herzaktion, 2. Pulmonalton verstärkt und doppelt, Klagen über schwache Beine. Diagnose: Beriberi.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht: Obduktion am 2. V. 1920, 11 Stunden p. m. Kräftig gebauter Mann, guter Ernährungszustand, starke Leichenstarre, Länge 153 cm, keine Gelbsucht, erbsengroße Leistenknoten, keine Ödeme an den Beinen. Gesicht gedunsen, obere Augenlider deutlich etwas geschwollen, keine Hautblutungen. Unterhautgewebe sehr feucht, Muskeln blaß, Unterhautfettgewebe in der Nabelgegend 1 Finger dick. In der Bauchhöhle 300 ccm klare, hellgelbliche Flüssigkeit, Gekröseknoten erbsengroß, Schnittfläche feucht, graurot. Darm ein wenig ödematos, besonders im Jejunum; das ganze subperitoneale Gewebe ödematos, Bauchinhalt sehr feucht. Im Gekröse, in der Magenserosa und in der tiefen Fascie des Brustumfels kleine Blutungen. In den Brusthöhlen je 400 ccm klarer, gelblicher Flüssigkeit. Thymus nicht vergrößert, Fettgewebe des Mediastinums anticum etwas ödematos. Im Herzbeutel 75 ccm klare gelbliche Flüssigkeit, Vorderfläche des Herzens großenteils von der rechten Hälfte gebildet, die Spitze von beiden Kammern. Linke Kammer schlecht zusammengezogen, enthält ziemlich viel flüssiges Blut. Auch viel flüssiges Blut in den übrigen Herzhöhlen und in den großen Gefäßen. Das Blut gerinnt nicht im Perikard. Im Epikard der Vorderfläche und links auch in der Hinterfläche viele stecknadelkopfgroße Blutungen. Klappen links für gut 2 Finger, rechts für 4 Finger durchgängig. For. ovale geschlossen, Herzkappen, Lungen- und Kranzschlagadern o. B. Über den Aorta-segeln einzelne Intimaverdickungen. Linke Kammer etwas erweitert, Bälkchen scheinen etwas verdickt, Muskel blaß, trübe, zeigt keine Verfettung. Wand der rechten Kammer, besonders des Conus pulmonalis, stark verdickt, Bälkchen der rechten Vorkammer verdickt, rechte Kammer deutlich erweitert, gleichfalls rechte Vorkammer. Muskel der rechten Kammer sehr trübe und blaß; ein einzelner Papillarmuskel zeigt bandförmige Verfettung, übrigens keine Verfettung erkennbar. Maße: linke Kammerwand 8 mm, rechte Kammerwand 4 mm, Aorta 55 mm, Art. Pulm. 60 mm, Gewicht 365 g. Bronchialschleimhaut beiderseits ziemlich stark gerötet, in den Lungengefäßen flüssiges Blut. Schnittfläche linke Lunge

dunkelrot, nicht ödematös, o. B. In der Pleura des rechten Unterlappens einige kleine Blutungen und mehrere stecknadelkopfgroße Tuberkele, letztere gleichfalls in der des medialen Teiles des Mittellappens. Hilusknoten kirschgroß mit mehreren reiskorngroßen Käseherden. Unterlappen wenig lufthaltig, Schnittfläche zeigt einen apfelformigen, serocellular-pneumonischen Herd, übrigens samartig, nicht ödematös. Milz vergrößert, 420 g, fest. Kapsel glatt, dunkelrot, Schnittfläche gleichfalls, sehr blutreich, Bälkchen erkennbar, viele nicht vorragende, Follikel ähnelnde, jedoch etwas größere Knötchen. Stauungsmilz. Am Milzhilus kirschgroßer, verkäster Knoten, der eine Vene umfaßt. Magen, Duodenum, Pankreas, Ductus choledochus und Gallenblase o. B.; Nebennieren enthalten viel Markgewebe. Leber ungefähr normalgroß, 1400 g, Kapsel glatt, ziemlich fest, Schnittfläche zeigt Stauungszeichnung. Nieren normale Größe, fest, Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, Schnittfläche zeigt Stauung, Rinde trübe, Ausführungsgänge und Geschlechtsapparat o. B. Aorta mit geringen Intimaverdickungen. Darm etwas ödematös, am stärksten im Jejunum, Schleimhaut o. B. Gehirn nicht ödematös, k. B., Gewicht 1290 g. Stauung des Kehlkopfeingangs und geringes Ödem der Plicae aryepiglotticae. In der Schleimhaut der Luftröhre kleine Blutungen, gleichfalls in dem perivasculären Gewebe der seitlichen Halsteile. An der Bifurcatio mehrere kirschgroße, teils verkäste Knoten.

*Anatomische Diagnose: Serocellular-pneumonischer Herd im rechten Unterlappen, geringgradige Bronchitis; Tuberkele in der Pleura des rechten Unter- und Mittellappens, verkäste Knoten an dem rechten Lungenhilus, an der Bifurcatio und am Milzhilus; Myodegeneratio cordis, Hypertrophie und Erweiterung der rechten Kammer, besonders des Conus pulmonalis, und der rechten Vorkammer, geringfügige Hypertrophie und Erweiterung der linken Kammer, Verfettung rechter Papillarmuskel; Ödeme der oberen Augenlider, des Unterhaut-, des subperitonealen Gewebes, des Darms, des Mediastinums anticum und der Plicae aryepiglotticae; Leber, Milz, Nierenstauung; Ascites, Hydrothorax, Hydroperikard; subseröse, subepikardiale Schleimhaut- und Unterhautblutungen; flüssiges Blut; blasses Rumpfmuskel.*

Mikroskopische Untersuchung nach Fixierung in 10 proz. Formalin.

Niere, Gefrierschnitt, Sudan. Ziemlich starke Verfettung der Zellen der Henleschen, besonders der dünnen, Schleifen. Glomeruluscapillaren stark mit Blut gefüllt, übrigens k. B.

Leber, Gefrierschnitt, Sudan. Ziemlich starke Verfettung. In den im Zentrum der Leberläppchen liegenden atrophen Zellen mäßig große Fettröpfchen, Capillaren mit Blut gefüllt, in den Endothelzellen mäßig viel Malaria pigment, kein Ödem. Periportales Bindegewebe etwas vermehrt mit geringer Zunahme der einkernigen Rundzellen.

Linker Kammermuskel, Gefrierschnitt, Sudan. Kein deutliches Ödem, keine Rundzellenansammlung. Geringfügige Verfettung, zwischen den verfetteten Fasern auch nichtverfettetes, an den Kernpolen ein wenig gelblich gefärbtes Pigment. Bei Immersionsvergrößerung das gleiche Bild.

Papillarmuskel der rechten Kammer, Gefrierschnitt, Sudan. Abwechselnd mehr oder weniger starke Verfettung. Die Fasern scheinen etwas auseinander gepreßt (geringes Ödem), an einzelnen Stellen etwas größere oder kleinere Ansammlungen von mehrkernigen, außerhalb der Capillaren liegenden Rundzellen; die Muskelfasern sind da deutlich auseinandergepreßt und sehen dünn und etwas kompakt aus. Bei Immersionsvergrößerung ist dies sehr deutlich, der Raum zwischen den Fasern beträgt häufig mehr als die Dicke derselben (Faserdicke  $7,85\mu$ , Zwischenraum  $12,56\mu$ ). Längs- und Querstreifung der Fasern an diesen Stellen sehr undeutlich, diese Fasern zeigen nur sehr geringe Verfettung. Besonders die Längsstreifung ist in den übrigen Teilen des Schnittes sehr deutlich (erstes Stadium

einer Degeneration? Schwellung?). Bei Immersionsvergrößerung auch außerhalb der beschriebenen Herde mehrkernige Rundzellen zwischen den Muskelfasern erkennbar; die größeren Herde fanden sich etwa in der Mitte des Papillarmuskels, keine Zellenansammlung unter dem Endokard. Hinsichtlich der Anordnung der Verfettungströpfchen folgendes: in einigen Fasern Fetttröpfchen regelmäßig in der Längsrichtung geordnet, in anderen jedoch ist eine Querstreifung erkennbar, die abwechselnd aus verfetteten und nichtverfetteten schmalen Bändern besteht. Diese Querstreifung ist etwas größer als die normale; an einzelnen Stellen, wo die Fetttröpfchen sehr fein sind, sieht es aus, als ob die anisotropen (dunklen) Bänder verfettet sind. Bei stärkerer Verfettung werden die sudanefärbten Bänder viel breiter und lässt es sich nicht mehr aussagen, ob diese mit der anisotropen Substanz übereinstimmen. Die verfetteten Teile der Muskelfasern scheinen gegenüber den nichtverfetteten Teilen derselben Faser ziemlich stark geschwollen, die Verfettung findet sich nicht besonders in der Nähe der Kerne, keine Doppelbrechung der anisotropen Bänder und der verfetteten Bänder erkennbar.

Papillarmuskel rechte Kammer, Gefrierschnitt, Hämatin-Eosin. Rundzellenansammlung bei Immersionsvergrößerung sehr deutlich, hauptsächlich mehrkernige, einzelne einkernige; ein größeres Gefäß zeigt Auswanderung der Rundzellen, Färbung des Gewebes k. B.

Zufpräparate der linken Kammerwand und des rechten Papillarmuskels lassen an den Muskelfasern deutliche Längsstreifung und undeutliche Querstreifung erkennen.

III. S. Nr. 139, eingeborener Mann, ± 28 Jahre, Sträfling, aufgenommen 1. V. 1920, Temp. 37,4°, am folgenden Morgen 38,1°. Gedunsener Mann mit geringen Ödemen, rechtes Bein elefantatisch verdickt, Herz nach rechts vergrößert, Palpitationes. Diagnose: Beri-Beri.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht: Obduktion am 3. V. 1920, 23 Stunden p. m. Kräftig gebauter junger Mann, Länge 150 cm, sehr guter Ernährungszustand, Leichenstarre. Bauch und Schultergegend grünlich verfärbt, ausgedehnter Decubitus; rechter Unterschenkel elefantatisch verdickt, fühlt sich fest an, gerunzelte Haut, keine Grübchen einzudrücken. Das linke Bein zeigt geringfügiges prätibiales Ödem, nicht um die Knöchel, geringes Scrotalödem. Kleine Leistennäden, keine Gelb- und Blausucht, Gesicht etwas gedunsen, Augenlider etwas geschwollen, das rechte Auge zeigt serös-eitrige Conjunctivitis. Brust- und Bauchmuskeln sehr blaß und sehr feucht, Fettschicht zur Höhe des Nabels 2 Finger dick, Därme etwas aufgetrieben, nicht gerötet. Im kleinen Becken 100 ccm blutig gefärbte Flüssigkeit, Bauchorgane sehr feucht. Gekräuselte erbsengroß, Schnittfläche graurot und feucht; dem rechten Beckenrand entlang einige murmelgroße, teils verkäste und verkalkte Knoten. Leber- und Milzadhäsionen. Linker Oberlappen einzelne Verwachsungen, an der rechten Lunge mehrere, in den Pleurahöhlen je 100 ccm blutig gefärbter Flüssigkeit. Mediastinales Fettgewebe etwas ödematos, kein Thymus. Im Herzebeutel 30 ccm blutig gefärbte Flüssigkeit, Vorderfläche des Herzens von der rechten Hälfte gebildet, Spitze von der rechten Kammer, ziemlich viel subepikardiales Fettgewebe. Linke Kammer schlecht zusammengezogen, leer; übrige Herzähnlichen enthalten flüssiges Blut und kleine scheckige Gerinnseln. Klappen links für 2 Finger, rechts für mehr als 3 Finger durchgängig; ovalen Fenster lässt Senkadel durch. Herzklappen, Lungen- und Kranzschlagadern o. B., im Anfang der Aorta einzelne kleine sklerotische Stellen, Linkes Herz o. B., rechtes Herz ein wenig erweitert, die Bälkchen der rechten Kammer und rechten Vorkammer sehr deutlich verdickt; besonders der Conus pulmonalis ist verdickt und erweitert. Herzohren nicht vergrößert, ein linker

Papillarmuskel ist blaß, trübe und zeigt etwas fleckige, gelbliche Farbe, rechter Kammermuskel sehr trübe und blaß. Maße: linke Kammerwand 8 mm, rechte Kammerwand 4 mm, Aorta 60 mm, Art. pulm. 70 mm, Gewicht 290 g. Schnittfläche der Lungen samartig, mäßig starkes Ödem, Bronchialschleimhaut ziemlich stark gerötet, flüssiges Blut in den Gefäßen. Milz faul, k. B. erkennbar, 270 g Inhalt des Magens und Duodenums gallig, Schleimhaut geschwollen mit kleinen Blutungen. Leber ungefähr normal groß, 1410 g, der Fäulnis wegen k. B. zu erkennen. Nierenkapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, sehr faul, 235 g. Asn-führgänge und Geschlechtsapparat o. B., Aorta mit einzelnen kleinen sklerotischen Stellen, Darmschleimhaut etwas ödematos, blaß, im Blinddarm einige Trichcephalen. Ziemlich starke Stauung des Kehlkopfeinganges, geringes Ödem der Plicae aryepiglotticae, geringe Rötung der Schleimhaut der Luftröhre. Gehirn sehr feucht; ziemlich viel, etwas blutig gefärbte Flüssigkeit am Gehirngrund. Schnittfläche des Gehirns k. B., kein Ödem der Windungen, Gewicht 1190 g.

*Anatomische Diagnose: Elephantiasis des rechten Unterschenkels, Decubitus; eitrige rechte Conjunctivitis; Pleuritis und Peritonitis fibrosa circumscripta; einige verkäste und verkallte Knoten am rechten Beckenrand; geringe Bronchitis und Tracheitis; Myodegeneratio cordis, mäßige Hypertrophie und Erweiterung des rechten Herzens, besonders des Conus pulmonalis; Lungenödem; Stauung des Kehlkopfeinganges (der Fäulnis wegen Leber, Milz und Nieren nicht genau zu würdigen); Ascites, Hydrothorax, Hydroperikard; Ödem des Unterhautgewebes, der Darmschleimhaut, der Plicae aryepiglotticae und des Mediastinums anticum; Schleimhautblutungen, großenteils flüssiges Blut; blasses und ödematos Rumpfmuskeln.*

Mikroskopische Untersuchung des Conus pulmonalis am 10. V. 1920, Fixation in 10proz. Formalin.

Zupfpräparat. Längsstreifung der Muskelfasern sehr deutlich, Querstreifung sehr undeutlich, sie ist nur an einigen Stellen schwer zu erkennen. In den Fasern hier und da kleine helle Körnchen mit dunklem Rande. Zusatz von 2% Essigsäure hellt die Fasern etwas auf, Kerne etwas deutlicher; die meisten Körnchen, an den Kernpolen liegend, verschwinden nicht.

Gefrierschnitt, nicht gefärbt. Die längsgeschnittenen Fasern zeigen deutliche Längsstreifung, während die Querstreifung nur hier und da deutlich ist, sie ist außerdem fein.

Gefrierschnitt, Sudan. Keine Verfettung, in den Interstitien hier und da einzelne Fettzellen. An den Kernpolen ein wenig körniges, gelbliches Pigment, die Muskelkerne scheinen etwas geschwollen, breit und plump. Es findet sich ein deutliches Ödem zwischen den Muskelfaserbündeln; in der Ödemflüssigkeit eine geringe Zahl ein- und mehrkerniger Rundzellen.

Gefrierschnitt, Hämatoineosin. Die Muskelfasern machen einen kompakteren und trüberen Eindruck als im Sudanschnitt, das Ödem ist sehr deutlich (starkes Trockensystem).

Ich möchte nun eine Vierzahl der Herzabweichungen, welche die mikroskopische Untersuchung der Gefrierschnitte und Tupfpräparate ergeben hat, erörtern, nämlich: die Verfettung, das intercellulare Ödem, die zu deutliche Längsstreifung und die undeutliche Querstreifung der Herzmuskelfasern. Der mittlere Grad der bei mehreren Beobachtungen des gleichen Gebietes festgestellten Abweichungen findet sich in umstehender Tabelle zusammengefügt.

Tabelle. Übersicht der mikroskopischen Abweichungen des Herzmuskels in drei Beri-Beri-Fällen.

	Verfettung	intercellulares Ödem	zu deutliche Längsstreifung	undeutliche Querstreifung
Fall 1 { 1. Kammermuskel Conus pulmonalis	nicht vorhanden nicht vorhanden	nicht vorhanden geringes Ödem	sehr deutlich sehr deutlich	deutl. b. unter sehr undeutlich
Fall 2 { 1. Kammermuskel r. Papillarmuskel	ger. Verfettung mäß. Verfettung	nicht vorhanden geringes Ödem	deutlich sehr deutlich	undeutlich undeutlich
Fall 3 Conus pulmonalis	nicht vorhanden	geringes Ödem	sehr deutlich	undeutlich

Aus der Tabelle ergibt sich, daß nur im 2. Falle Verfettung der Muskelfasern vorhanden war. Wir dürfen hieraus schließen, daß die Verfettung keine primäre Schädigung der Beri-Beri darstellt.

Ein intercellulare Ödem war in der linken Kammerwand nicht vorhanden. Dagegen fand es sich in allen Fällen in der rechten Kammerwand. Dieses Ödem zeigte sich also in derjenigen Herzhälfte, welche makroskopisch die stärkste Veränderung aufwies und deren Zusammenziehungen, wie aus der Erweiterung hervorgeht, am mangelhaftesten gewesen sind. Dieses intercellulare Ödem ist nur geringfügig, aber ich bin der Meinung, wegen seiner beständigen Anwesenheit und wegen des Umstandes, daß ich kein anderes ursächliches Moment ermitteln kann, daß es in unmittelbarem Zusammenhang mit der Beri-Beri-Krankheit steht. Weil sich weder regressive Änderungen an den Muskelfasern, weder ungewöhnlich starke Füllung der Capillaren, noch Wucherungserscheinungen an den Bindegewebs- oder Capillarendothelzellen finden, dürfen wir ein Entzündungsödem oder eine Myokarditis<sup>1</sup> ausschließen. Leukocyten und Lymphocyten finden sich immer mehr oder weniger in Ödemflüssigkeit, bisweilen sogar in sehr beträchtlicher Menge. Ein Stauungsödem ist auch nicht annehmbar, weil die Capillaren nicht besonders gefüllt sind. Auch die Formen: toxicisch, renal, kachektisch kommen nicht in Erwägung, weil ich die Beri-Beri nicht wie eine Vergiftung betrachte, und weil keine Nierenabweichungen (außer mäßiger Stauung) oder Kachexie vorhanden waren. Das neurotische Ödem, das ich ebensowenig annehmen möchte, wird nachher noch erwähnt werden. Weil ich nun einen Zusammenhang mit dem Beri-Beri-Prozeß zu sehen glaube, liegt es auf der Hand, von einem avitaminotischen Ödem zu reden, vorausgesetzt, daß wir die Beri-Beri wie eine Avitaminose betrachten. Daß es sich nur um eine geringe Transsudation, welche außerdem in der linken Kammermuskel fehlt, handelt, mag ihre Erklärung finden in den Herzzusammenziehungen, die im linken

<sup>1</sup> Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. 2. Aufl. 1900, S. 243. — Castellani und Chalmers, Manuel of tropical medicine, 3 Ed., 1919, 1682. — Ten-deloo, Allgemeine Pathologie 1919, 688.

Herz vollständiger gewesen sind, als im rechten. Ich fand in der Beri-Beri-Literatur kein Ödem des Herzens erwähnt. Über intercellularen Hydrops der willkürlichen Muskulatur berichten von *Bälz* und *Miura*<sup>2</sup>.

Bezüglich des normalen Bildes der Streifung der Herzmuskelfasern<sup>3</sup> sei nur erwähnt, daß in den in Formalin fixierten Gefrierschnitten und Zupfpräparaten die Querstreifung meistens deutlich zu erkennen ist, während die Längsstreifung mehr oder weniger deutlich hervortritt. Betrachten wir zuerst die Längsstreifung. Diese findet sich für das rechte Herz in allen Fällen in der Tabelle mit sehr deutlich bezeichnet, für das linke Herz einmal mit deutlich und einmal mit sehr deutlich. Sie ist also in allen Fällen deutlicher als normal, und im rechten Herz durchschnittlich noch deutlicher als in der linken Kammerwand. Ich war der Meinung, dies einer Schwellung der Fibrillenbündel zuschreiben zu müssen, und weil eine Verfettung hierfür nicht verantwortlich gemacht werden konnte (diese war nur in einem der Fälle vorhanden), mußte an eine Schwellung infolge Wasseraufnahme gedacht werden. Es ist aus dem Schrifttum<sup>4</sup> bekannt, daß infolge Wasseraufnahme Schwellung der quergestreiften Muskelfasern stattfindet. So zeigt eine frische Herzmuskelfaser, welche in physiologischer Salzlösung zur Untersuchung gelangt, eine sehr deutliche Längsstreifung und öfters eine undeutliche Querstreifung<sup>5</sup>. Wenn wir nun unsere Beobachtungen in Zusammenhang mit diesen Tatsachen betrachten, dann glaube ich berechtigt zu sein, zu schließen, daß die zu deutliche Längsstreifung zustande kommt durch eine Schwellung der Fibrillenbündel, der Muskel-saulchen *Köllikers*, infolge Wasseraufnahme. Die von *Aalsmeer* und *Wenckebach*<sup>6</sup> aus anderen Gründen ausgesprochene Meinung einer solchen Schwellung bei Beri-Beri findet in unserer Beobachtung eine Bestätigung.

Daß die zu deutliche Längsstreifung nicht lediglich die Folge einer Schwellung des Sarkoplasmas ist, möge aus der Erörterung der Querstreifung zugleich hervorgehen. In der Tabelle wird die Querstreifung im linken Herzmuskel einmal mit deutlich bis undeutlich bezeichnet, und einmal mit undeutlich. Der rechte Kammermuskel ließ einmal eine sehr undeutliche Querstreifung erkennen, und 2 mal eine undeutliche. Wir dürfen also in allen Fällen ein weniger als normales Hervor-

<sup>2</sup> v. *Bälz* und *K. Miura* in *Mense*, Handbuch der Tropenkrankheiten, 2. Aufl., 3, 514 (1914).

<sup>3</sup> *Kölliker*, Handbuch der Gewebelehre, 6. Aufl., 3 (v. *Ebner*), 611—614 (1902). *Pekelharing*, Voordrachten over weefselleer. 2. Aufl. S. 392, 401 (1917).

<sup>4</sup> *Pekelharing*, l. c. S. 402, 375. — *Tiemann*, Z. exper. Med. 58, 812 (1928) (zit. von *Aalsmeer* und *Wenckebach* l. c.).

<sup>5</sup> *Kölliker*, l. c. 3 (v. *Ebner*), 611.

<sup>6</sup> *Aalsmeer* und *Wenckebach*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1928, 2368; Wien. Arch. inn. Med. — *Wenckebach*, The Lancet, August 1928, S. 267.

treten der Querstreifung feststellen, während diese Verringerung im rechten Herz größer ist als im linken. Dies stimmt mit den erwähnten Befunden der Längsstreifung. Wodurch kommt die undeutliche Querstreifung zustande? Wir haben bereits festgestellt, daß die Fibrillenbündel eine Schwellung infolge Wasseraufnahme zeigen. Von der Gesamtmenge wird jede Fibrille ihren Anteil enthalten. Von *Engelmann*<sup>7</sup> ist festgestellt worden, daß die hellen, isotropen Bänder mehr Wasser enthalten als die dunklen anisotropen. Es stellte sich nämlich heraus, daß nach Alkoholbehandlung die hellen Bänder eine größere Schrumpfung zeigten, als die dunklen. Dies braucht uns nicht zu wundern, denn gerade der größere Wassergehalt macht die isotrope Substanz leichter für Lichtstrahlen durchgängig, und läßt sie deshalb im gewöhnlichen Lichte hell hervortreten. Infolge der Zusammenziehung der Fibrille wird nach der *Engelmannschen Theorie*<sup>7</sup> der Wassersaldo der isotropen Substanz in die anisotrope versetzt. Durch diesen Vorgang treten im zusammengezogenen Teil die anisotropen Bänder in gewöhnlichem Lichte hell hervor. Hieraus ergibt sich, daß die anisotrope Substanz fähig ist, Wasser aufzunehmen. Es gelingt im Versuche, die Muskelfasern von Arthropoden während einer Zusammenziehung zu fixieren. Der zusammengezogene Teil zeigt dann eine deutliche, aber feinere Querstreifung; diese läßt sich sogar, wie *Hürthle*<sup>8</sup> zeigte, an der überlebenden Muskelfaser erkennen. Am Übergang zwischen Ruhe und Zusammenziehung wird aber, wie *Engelmann* an fixierten Fasern feststellen konnte, die Querstreifung undeutlich. Das ist aber gerade die Stelle, wo, laut der *Engelmannschen Theorie*, iso- und anisotrope Substanz ungefähr gleichviel Wasser enthalten. Es ist also dadurch, daß die Querstreifung an jener Stelle undeutlich ist. Wenn wir nun zu unserer undeutlich gestreiften Herzmuskelfaser zurückkehren, so dürfen wir m. E. schließen, daß der Wasserüberschuß hauptsächlich in der anisotropen Substanz enthalten sein muß. Hieraus geht hervor, daß jener Überschuß sich nicht lediglich im Sarkoplasma findet, welches in unseren Präparaten keine deutliche Schwellung oder Entmischung<sup>9</sup> erkennen ließ, außer einer geringen trüben Schwellung. Ich werde mithin die Frage, ob das Sarkoplasma auch zu viel Wasser enthält, nicht berücksichtigen.

Nach dieser theoretischen Ableitung sei erwähnt, daß ödematisches Muskelgewebe keine deutliche Querstreifung zeigt<sup>10</sup>. Von *Castellani* und *Chalmers* wurde im Herzmuskel in akuten Beri-Beri-Fällen öfters

<sup>7</sup> *Engelmann*, Onderzoeken Physiolog. Laborat. Utrecht, 3. Reeks **2**, 149; **3**, 1; **5**, 128; **6**, 43; **7**, 123 u. 141. — *Pekelharing*, I. c. S. 417—419. — *Kölliker*, I. c. **1**, 370.

<sup>8</sup> *Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 5. Aufl., **2**, 4 (1910).

<sup>9</sup> *M. A. v. Herwerden*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1928**, 3176.

<sup>10</sup> *Aschoff*, Pathologische Anatomie, 4. Aufl., **1** (*Dietrich*), 531.

gleichfalls eine undeutliche Querstreifung beobachtet<sup>11</sup>. Eine undeutliche Querstreifung der willkürlichen Muskulatur wurde von *Scheube*<sup>12</sup> und von *v. Bälz* und *Miura*<sup>13</sup> festgestellt.

Welches ist die pathologische Bedeutung dieses Ödems? Das geringe intercellulare Ödem ist m. E. nicht von großem Gewicht. Das intracellularare Ödem hingegen ist von großer Wichtigkeit. Sind doch die anisotropen Bänder dadurch zu stark mit Wasser durchtränkt! Kommt nun der Antrieb zur Zusammenziehung, so wird diesem Folge geleistet, allein die Zusammenziehung kann sich nur mangelhaft vollziehen, weil nur ein Teil des normal von der anisotropen Substanz aufzunehmenden Wassers aufgenommen werden kann. Dadurch muß der Erfolg der Zusammenziehung unterhalb der Normalleistung bleiben, und es findet mithin eine unvollständige Entleerung des Blutes statt. Das Herz arbeitet weiter, und es entsteht sogar eine Hypertrophie, aber vergebens, denn dadurch wird die Unmöglichkeit einer vollständigen Zusammenziehung nicht aufgehoben, und die Herztätigkeit bleibt mangelhaft. Daß auch das ödematöse, aber nicht ganz mit Wasser gesättigte Froschherz nur zu unvollständigen Zusammenziehungen imstande ist, geht aus Versuchen *De Boers*\* hervor. Wir konnten feststellen, daß sowohl der linke als der rechte Kammermuskel eine undeutliche Querstreifung zeigt. Hieraus ergibt sich, daß sich das ganze Herz auch unvollständig zusammenzieht. Bei einer solchen Lage muß, wie dies von *Aalsmeer* und *Wenckebach*<sup>14</sup> dargelegt worden ist, zuerst eine Erweiterung der rechten Kammer mit nachfolgender Stauung des venösen Systems erfolgen (*Wenckebachsches Gesetz*). Durch Voraussetzung einer Erkrankung des ganzen Herzens infolge Quellung der Herzmuskelfasern, die durch unsere Beobachtungen nachgewiesen ist, konnten diese Forscher die m. E. richtige Erklärung des Beri-Beri-Herzens ermitteln. Beziüglich der Hypertrophie möchte ich noch hervorheben, daß diese, wie aus den mikroskopischen Abweichungen hervorgeht, eine Pseudohypertrophie infolge des inter- und intracellularen Ödems darstellt.

Bei männlichen, nicht herzkranken Javanern von 20—30 Jahren betrachte ich, anlässlich meines Sektionsmaterials, als normale Hermmaße: linkes Ost. ven. 2 Finger, rechtes Ost. ven. 3 Finger, linke Kammerwand 7—9 mm, rechte Kammerwand  $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$  mm, Gewicht

<sup>11</sup> *Castellani* und *Chalmers*, I. c. S. 1682.

<sup>12</sup> *Scheube*, I. c. S. 245.

<sup>13</sup> *v. Bälz* und *Miura*, I. c. S. 514.

<sup>14</sup> *Aalsmeer* und *Wenckebach*, I. c. S. 2365—2367. — *Wenckebach*, The Lancet I. c., S. 266.

\* *S. De Boer*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1928, S. 119.

190—250 g, Aorta 55—70 mm, Art. pulmonalis 60—75 mm. An der Hand dieser Angaben läßt sich in unseren Fällen die Erweiterung und Hypertrophie der rechten Kammer und das zu große Gewicht des Herzens feststellen. Regelmäßig findet sich in der Beri-Beri-Literatur ein verstärkter 2. Pulmonalton erwähnt; in unserem 1. und 2. Falle wird dies auch von *Hulshoff* berichtet. Ein erhöhter Blutdruck im Pulmonalsystem ist jedoch nicht annehmbar: 1. Es findet sich keine Stauung im Lungenkreislauf (*Wenckebach* und *Aalsmeer*; unser 1. Fall); 2. die bei jeder Systole zugeführte Menge ist kleiner als normal wegen der unvollständigen Zusammenziehung der rechten Kammer; 3. die Gefäßwand zeigt, laut *Shimazono*<sup>15</sup>, verringerten Tonus (unsere Befunde deuten auch darauf hin). Hieraus folgt sogar, daß der Pulmonaldruck eher niedriger ist als normal. Und doch findet sich ein verstärkter 2. Ton! Ich kann deswegen, noch von anderen Gründen abgesehen, nicht annehmen, daß der 2. Pulmonalton ein Klappenton ist, sondern suche mir die Erklärung mit Hilfe der *Talmaschen Theorie*<sup>16</sup>, welche den 2. Arterienton auf die Schwingungen des Arterienblutes infolge des Rückstoßes an den sich schließenden Klappen zurückführt. Der in unseren Fällen, besonders im 1. und 2., festgestellte, stark erweiterte Conus pulmonalis kann sich bei der Systole, infolge der Unmöglichkeit einer vollständigen Zusammenziehung, nicht ganz entleeren. Findet nun die Schließung der Pulmonalklappen statt, dann gerät im gleichen Augenblicke auch die im Conus enthaltene Blutmenge in stehende Schwingungen und erzeugt ebenfalls einen Ton, der den 2. Pulmonalton verstärkt. Die systolischen Geräusche, die öfters vorhanden sind, halte ich mit *Scheube* für akzidentell. Sie sind sehr deutlich über der Art. pulmonalis, aber meistens, wie *Aalsmeer* und *Wenckebach* erwähnen, am deutlichsten im 3. Zwischenrippenraum links vom Brustbein. Ein organisches Geräusch infolge einer bedingten Tricuspidalschlußunfähigkeit ist also nicht annehmbar. Und eine physiologische Verengung des Pulmonalostiums bezüglich des erweiterten Conus liegt nicht vor, weil die entleerte Blutmenge kleiner ist als normal. Dagegen entspricht der Conus pulmonalis, wie von *Russell*<sup>17</sup> nachgewiesen worden ist, dem 3. Intercostalraum links vom Brustbein und kann sogar, bei starker Erweiterung, die 2. Rippe erreichen. Ich bin deswegen der Meinung, daß jene systolischen Geräusche im erweiterten Conus pulmonalis entstehen, weil sie oberhalb des Conus am deutlichsten hörbar sind. Bei dieser Deutung stütze ich meine

<sup>15</sup> *Shimazono*, Die Avitaminosen. Jul. Springer 1927 (zit. von *Aalsmeer* und *Wenckebach*).

<sup>16</sup> *Talma*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1875, 1876, 1880. — *Boekelman*, Leerboek der physische diagnostiek, 2. Aufl. 1916, S. 243, 248.

<sup>17</sup> *Russell*, Investigations into some morbid cardiac conditions, 1886. — *Boekelman*, I. c. S. 295, 297.

Meinung auf die Untersuchung *Talmas*<sup>18</sup> und *van Dorstens*<sup>19</sup> über die Entstehungsweise von akzidentellen Geräuschen bei Chlorotischen und bei chininierten Hunden. Infolge der Erweiterung und der starken Blutfüllung schmiegt sich die rechte Kammer dem Brustkorb viel ausgiebiger an. In unseren Fällen wurde die Vorderfläche des Herzens großenteils oder ganz von der rechten Hälfte gebildet. Die systolischen Conusgeräusche werden also leicht nach der Spitze des Herzens fortgepflanzt, weil diese, wie aus unseren Fällen hervorgeht, teils oder ganz von der rechten Kammer gebildet wird. Ich denke mir die Erklärung der systolischen Geräusche an der Vorderfläche und der Spitze deswegen durch Fortpflanzung jener Conusgeräusche. Die sicht- und fühlbaren, wellenförmigen Pulsationen in der Herzgegend werden von *Aalsmeer* und *Wenckebach* mit Recht auf die Zusammenziehungen des rechten Herzens unter Berücksichtigung der geänderten Lage zurückgeführt. Die von vielen Forschern erwähnten, heftigen, ziehenden und brennenden Schmerzen unterhalb des Brustbeines\* sind m. E. auf die sehr akut und bisweilen anfallsweise auftretende Überdehnung des Conus pulmonalis zurückzuführen; gerade der Conus weist makroskopisch und mikroskopisch die stärkste Degeneration auf. Die Schmerzen in der Lebergegend führe ich mit *Wenckebach* und *Aalsmeer* auf Kapselspannung infolge venöser Stauung zurück.

Tritt dann zuletzt die Lage ein, daß sich die anisotrope Substanz infolge der Beri-Beri-Krankheit annähernd mit Wasser gesättigt hat, dann können keine für das Leben genügenden Zusammenziehungen mehr zustande kommen, und es tritt der Tod ein. Dazu ist nur eine geringe Wasserzunahme erforderlich. Die bei Beri-Beri öfters unerwartet einsetzende Herzlähmung findet m. E. hierin ihre Erklärung.

Jetzt drängte sich die Frage auf: Ist diese Myodegeneratio hydro-pica primär, oder sekundär infolge einer Nervendegeneration? Weil in der Pathologie eine derartige Wirkung der Nervendegeneration nicht bekannt ist, worauf ich noch zurückkomme, möchte ich die Annahme einer sekundären hydropischen Muskeldegeneration, welche sich aus der Neuritistheorie von *Scheube* und *v. Bälz* notwendig ergibt, nicht annehmen. Das Elektrokardiogramm des Beri-Beri-Herzens<sup>20</sup> weist darauf hin, daß sich in akuten Beri-Beri-Fällen sogar keine Nervenschädigung<sup>21</sup> vorfindet. Der Zusammenhang zwischen Muskelschädigung und Nervendegeneration wird gleichfalls noch näher ins Auge gefaßt werden. Ich

<sup>18</sup> *Talma*, Berl. klin. Wschr. 1895, 953—956; 1898, 1037—1039; Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1895.

<sup>19</sup> *van Dorsten*, Inaug.-Diss. Utrecht 1895.

<sup>20</sup> *Aalsmeer* und *Wenckebach*, l. c. S. 2353.

<sup>21</sup> *Castellani* und *Chalmers*, l. c. S. 1682 (*Wright*).

\* *Manson*, Tropical diseases, 6. Ed., 1918, S. 417.

bin der Meinung, daß diese Veränderungen bei der Beri-Beri die Folgen einer primären Muskelschädigung sind, und ich werde versuchen, dies zu beweisen. Die Bedenken, die ich gegen die Neuritistheorie habe, sind:

1. es ist pathologisch-anatomisch nicht nachgewiesen worden, daß die Neuritis ausschließlich primär und die Muskeldegeneration ausschließlich sekundär ist;

2. es war nicht möglich, in allen untersuchten akuten Fällen eine Degeneration der motorischen Muskelnerven nachzuweisen<sup>22</sup>;

3. die Neuritis der vasomotorischen Nerven, welche die Ödeme veranlassen würde, ist nur eine Annahme;

4. die Neuritistheorie erklärt nicht das ziemlich regelmäßige Vorhandensein von Muskeldruckschmerz und Fehlen von Nervendruckschmerz;

5. die Erklärung der unregelmäßig begrenzten und täglich an Stärke und Ausbreitung wechselnden Unterempfindlichkeit, die nur vereinzelt zu Gefühllosigkeit führt, stößt mit der Neuritistheorie auf Schwierigkeiten<sup>23</sup>.

Betrachten wir jetzt die Abweichungen, die eine gemeinsame Erklärung verlangen. Die geringe Gerinnungsfähigkeit des Blutes weist auf eine Schädigung des normalen Gerinnungsvorganges hin. Die subcutanen und subperitonealen Ödeme, die das Sektionsbild beherrschen, stehen in großem Mißverhältnis zu der mäßigen Stauung der Leber, Milz und Nieren. Diese Ödeme sind mithin nicht Folge einer mangelhaften Herztätigkeit, sondern sind m. E. dem intercellularen Ödem des Herzmuskels und der willkürlichen Muskulatur<sup>24</sup> gleichzustellen. Der intercellulare Hydrops und das intracellulare Ödem der quer gestreiften Muskeln (auch die willkürliche Muskulatur<sup>25</sup> zeigt, ebenso wie die Herzmuskelfasern, eine undeutliche Querstreifung) sind die primären Abweichungen der Beri-Beri und verlangen deshalb eine gemeinsame Erklärung. Um jedoch zu diesem Ziele zu gelangen, sind einzelne Punkte der Capillarpathologie von Wichtigkeit. 1. Nicht alle Capillargebiete reagieren auf den gleichen Reiz in gleichem Maße. Dies geht aus dem Verhalten verschiedener allergischer Reaktionen hervor und gleichfalls aus demjenigen des Reticuloendothelialsystems der verschiedenen Organe. Der ungleiche Bau verschiedener Capillargebiete, z. B. der Muskeln, der Leber, der Lymphknoten und der Nierenglomeruli, stellt hierfür die anatomische Unterlage dar<sup>26</sup>. So findet sich in Beri-Beri-Fällen meistens kein Lungen-, Leber-, Nieren-

<sup>22</sup> Scheube, I. c. S. 244. — v. Bälz und Miura, I. c. S. 513.

<sup>23</sup> Kiewiet de Jonge, Voordrachten over tropische ziekten, 2. Aufl. 1911, S. 86, 88.  
v. Bälz und Miura, I. c. S. 533.

<sup>24</sup> v. Bälz und Miura, I. c. S. 514.

<sup>25</sup> Scheube, I. c. S. 245. — v. Bälz und Miura, I. c. S. 514.

<sup>26</sup> Kölliker, I. c. 1, 380; 3, 667.

und Gehirnödem. 2. Die Capillarendothelzellen besitzen Contractilität (*Ebbecke*<sup>27</sup>, *Krogh* u. a.). Die allgemeine Eigenschaft der protoplasmatischen Contractilität beruht, aller Wahrscheinlichkeit nach, sowohl in Muskel- als in Capillarendothelzellen, auf der gleichen Grundlage. Diese hat sich in der quergestreiften Muskelfaser, infolge bestimmter Anordnung der zusammenziehbaren Substanz, sehr hoch differenziert, und findet sich in der glatten Muskelzelle weniger hoch und in der Capillarendothelzelle in noch geringerem Maße ausgebildet. Die glatten Muskelzellen beherrschen u. a. den Tonus der Organe, und so beherrschen die Capillarendothelzellen auch zugleich den Tonus der Haargefäße, durch den sie ihre Weite regeln<sup>28</sup>. 3. Jede Capillarerweiterung setzt erhöhte Durchlässigkeit der Wand. *Ebbecke* hat dies besonders hervorgehoben<sup>28</sup>. *Krogh* konnte feststellen, daß bei Capillarerweiterung Kolloide durch die Wand hindurch gehen und Ödem setzen<sup>29</sup>. Bei Asthma, Rhinitis vasmotorica und Urticaria z. B. fällt dieser Zusammenhang sehr ins Auge. Sollte also bei Beri-Beri eine allgemeine Capillarerweiterung angenommen werden müssen, so wäre m. E. das Eintreten der Ödeme erklärt.

Versuchen wir jetzt den Zusammenhang und die Erklärung der intra- und interzellulären Ödeme zu ermitteln. Weil ich kein bekanntes pathologisches Moment erblicke, das den Wasserüberschuß der contractilen Substanz der übrigens ganz normalen und funktionierenden Herzmuskelfaser erklären könnte, kann ich mich der Meinung nicht erwehren, daß dieser die Folge einer vitalen Kraft sein müsse. Dann muß aber jene Kraft auch unmittelbar mit dem Wesen der Beri-Beri-erkrankung zusammenhängen. Meiner Meinung nach kann nur eine Störung der normalen Zusammensetzung der Kolloide der contractilen Substanz, und zwar der anisotropen Teile, weil ja gerade diese durch ihren Wasserüberschuß die undeutliche Querstreifung veranlaßten, die Ursache des Hineintretens des Wassers gewesen sein. Jene normale Kolloidenzusammensetzung bestimmt jedoch den normal notwendigen osmotischen Druck der anisotropen Teile. Wir müssen aber zugleich hervorheben, weil die Zusammenziehungen sich ja bis zu einem gewissen Sättigungsgrad erhielten, daß nur die optimale Tätigkeit der zusammenziehbaren Substanz mit jenem bestimmten osmotischen Druck verbunden ist. Hieraus folgt also, daß eine Störung des zur optimalen Tätigkeit der contractilen Substanz notwendigen, osmotischen Druckes der anisotropen Teile die Ursache ist des Hineintretens von Gewebsflüssigkeit. Sie ist also das Charakteristische der Beri-Beri-Krankheit.

<sup>27</sup> *Ebbecke*, Klin. Wschr. 2, Nr 37, 38 (1923). — *E. Pulay*, Ekzem und Urticaria. 1925. S. 105.

<sup>28</sup> *Pulay*, I. c. S. 106. — *Ebbecke*, I. c.

<sup>29</sup> Vortrag des Herrn Prof. *Krogh* zu Utrecht im Februar 1927. — Vergl. *P. Iversen*, Klin. Wschr. 1928, 2001.

Allein, dann muß diese Störung auch das Eintreten der Ödeme erklären. Das ist tatsächlich der Fall. Sie ergreift ja auch die contractile Substanz der Capillarendothelzellen. Deren optimale Tätigkeit muß also gleichfalls einen schädlichen Einfluß erfahren, wodurch die Instandhaltung des notwendigen Tonus beeinträchtigt wird. Infolge des verringerten Tonus erweitern sich die Haargefäße ein wenig. Dadurch kommt eine größere Durchlässigkeit der Wand zustande, welche die ungewöhnliche Transsudation veranlaßt und das Auftreten der intercellularen Ödeme erklärt.

Dank den Forschungen *Eykmans*, *Vordermans*, *Grijns* und vieler anderer ist nach und nach mit Bestimmtheit festgestellt worden, daß Vitamin B das spezifische Heilmittel der Beri-Beri darstellt. Seine Wirkung ist derart, daß man annehmen darf, daß es imstande ist die Störung des osmotischen Druckes der anisotropen contractilen Substanz zu beseitigen, weil nur dann die Krankheiterscheinungen bald verschwinden werden. Hieraus ergibt sich, daß Vitamin B jenen normalen osmotischen Druck imstande erhält, und ich möchte es deshalb folgendermaßen bestimmen: *Vitamin B ist derjenige Ergänzungsstoff, der den osmotischen Druck der anisotropen contractilen Substanz derart beherrscht, daß bei seinem Mangel die beste Zusammenziehung unmöglich ist.* Wir können noch hinzufügen, daß Vitamin B-Mangel im Körper, eine Störung der Blutgerinnung herbeiführt. Und *Beri-Beri muß jetzt bestimmt werden als eine Krankheit, die gekennzeichnet ist durch eine Störung des osmotischen Druckes der anisotropen contractilen Substanz.* Ich denke mir, daß zwischen den Haargefäßen, der Gewebsflüssigkeit und der Muskelfaser ein bewegliches Gleichgewicht vorhanden ist. Jeder Anteil besitzt einen eigenen osmotischen Druck. Diese sind verschieden hoch, aber derart aufeinander eingestellt, daß normale Funktion möglich ist. Stellt sich nun in der anisotropen zusammenziehbaren Substanz Vitamin B-Mangel ein, so sinkt ihr normaler osmotischer Druck. Die Folge ist ein verhältnismäßiger Überdruck der Gewebsflüssigkeit, durch den diese in die Muskelfaser hineingepreßt wird zur Durchtränkung der anisotropen contractilen Substanz.

Vermag die primäre Schädigung der contractilen Substanz eine zufriedenstellende Erklärung der Beri-Beri-Erscheinungen zu geben?

*1. Herzschwäche.* Die primäre Muskelschädigung erklärt sowohl einen geringen Grad von Herzschwäche wie die Herzlähmung, wie wir schon dargelegt haben. Gleichfalls ist der schnelle Rückgang der Erweiterung und der Pseudohypertrophie bei der Heilung jetzt verständlich. In chronischen Fällen muß, wenn der ernstere Grad der Muskelentartung, welcher noch näher erwähnt werden wird, sich einstellt, eine sekundäre Degeneration von Nervenfasern erfolgen. *Wencke-*

*bach* und *Aalsmeer* konnten die Erklärung des Beri-Beri-Herzens, wie sich das auch in unseren Fällen fand, feststellen, aus Gründen, die in unseren Beobachtungen eine Bestätigung finden. Die von *Zwaardemaker* festgestellte, gleich belebende Wirkung des bestrahlten Vitamins B und der von ihm und *Arons* aus Muskelgewebe ausgezogenen Herzautomatine auf das stillgelegte Herz verträgt sich gut mit unserer Vorstellung\*.

2. *Blutdruck*. Der niedrige Mindestblutdruck, der von *Shimazono*<sup>30</sup> festgestellt und auf eine Verringerung des Gefäßwandtonus zurückgeführt wurde, ist mit unserer Darstellung im Einklang.

3. *Muskelschwäche*. Die Parese sowohl als die Paralyse sind in entsprechender Weise zu erklären wie die verschiedenen Grade der Herzschwäche. Die Pseudohypertrophie des Wadenmuskels dankt ihre Entstehung dem inter- und intracellulären Ödem. Die Degeneration der motorischen Nerven und gleichfalls diejenige der sensiblen Muskelnerven findet ihre Erklärung in der primären Muskelschädigung, wie aus dem folgenden hervorgehen möge. Wenn sich in der Muskelfaser ein ernsterer Grad der Entartung einstellt, so müssen die motorischen Endorgane, die sich zwischen den Muskelfibrillen ausbreiten, samt den Endplatten mit der zugehörigen Nervenfaser, mit afunktioneller Atrophie reagieren unter dem Bilde der einfachen Nervendegeneration. Dieses Bild ist von *Scheube*<sup>31</sup> und *v. Bälz*<sup>32</sup> tatsächlich bei der Beri-Beri beschrieben worden; sie nannten es aber, m. E. zu Unrecht, Neuritis. *Pekelharing* und *Winkler*<sup>31</sup> reden von einfacher Degeneration. Welche Verhältnisse finden sich nun bei der Annahme einer primären Nervendegeneration? Infolge einer Neuritis, Nervendegeneration oder Nervendurchtrennung stellt sich eine neurogene Muskelatrophie mit Erhaltung der Querstreifung der dünner werdenden Muskelfasern<sup>33</sup> ein. Bei einer primären Nervenschädigung wäre also dieses Bild zu erwarten. Bei der Beri-Beri findet sich jedoch eine undeutliche Querstreifung, sowohl im Herzmuskel als in der willkürlichen Muskulatur, während sich in einem späteren Stadium körnige und kolloide Entartung einstellt<sup>34</sup>. Die Polyneuritistheorie geht also von der Voraussetzung einer primären Nervenschädigung aus, die pathologisch-anatomisch die Merkmale einer einfachen Nervendegeneration zeigt, und derart auf die zugehörige Muskelfaser einwirken würde, daß sie eine von der neuro-

<sup>30</sup> *Shimazono* 1. c.

<sup>31</sup> *Scheube*, 1. c. S. 244.

<sup>32</sup> *v. Bälz* und *Miura*, 1. c. S. 513.

<sup>33</sup> *Kaufmann*, Lehrbuch der spez. path. Anatomie, 6. Aufl., 2, 1228—1229 (1911). — *Wertheim Salomonson*, Pathologie en Therapie de Neuritis usw. 1911, 19—20.

<sup>34</sup> *v. Bälz* und *Miura*, 1. c. S. 514.

\* *Zwaardemaker*, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1928, S. 477.

genen Muskelatrophie abweichende Entartung aufweisen würde. Soweit mir bekannt ist die Richtigkeit oder Wahrscheinlichkeit dieser eigen-tümlichen Nervenwirkung weder von *Scheube* und *v. Bälz*, noch von anderen Forschern nachgewiesen worden. Ich kann sie deshalb nicht annehmen, und glaube berechtigt zu sein, die Myodegeneratio hydro-pica als die primäre Veränderung bei Beri-Beri zu betrachten. Und die notwendige Folge des Zugrundegehens von Muskelfasern ist eine sekundäre Entartung von motorischen Nervenfasern, welche die Merkmale zeigt der einfachen Nervenentartung, wie dies von *Scheube*, *v. Bälz*, *Pekelharing* und *Winkler* bei der Beri-Beri beschrieben worden ist. Anstatt der primären Neuritis stellen wir also die sekundäre Degeneration von motorischen und evtl. auch von sensiblen Fasern der Muskelnerven. Hiermit ist im Einklang, daß in chronischen Beri-Beri-Fällen nur in den Nerven der quergestreiften Muskulatur, und besonders in den der sehr beanspruchten Muskeln des Beines, des Armes, des Herzens und des Zwerchfelles, regelmäßig degenerative Veränderungen nachgewiesen worden sind. Die im Rückenmark festgestellten Abweichungen wurden schon von *Scheube* als von sekundärer Natur betrachtet<sup>35</sup>.

Das erste Stadium der Muskelschädigung, die Myodegeneratio hydropica, ist, auch in Anbetracht der Behandlungsergebnisse, rückbildungsfähig. In dem späteren Stadium, wenn sich körnige und kolloide Entartung zeigt, findet eine Aufsaugung dieser Massen statt, wodurch die starke Muskelatrophie sich erklärt, während die noch erhaltenen Muskelkerne mit umgebendem Sarkoplasma, sich vermehren<sup>35</sup>. Tritt in diesem Stadium die Heilung ein, dann differenzieren sich in dem Sarkoplasma wieder quergestreifte Fasern. So kann, sogar nach langer Zeit, noch mehr oder weniger Besserung der Leistung stattfinden. *Heller* und *McCallum* berichten auch über eine derartige Regeneration in Herzmuskelfasern, wenn auch nicht bei Beri-Beri<sup>36</sup>. Von *Kaufmann* werden die Ausdrücke hydropische und vakuoläre Degeneration wie Synonyme verwendet; ich möchte nur dann von einer vakuolären Entartung reden, falls Vakuolen vorhanden sind.

*4. Zwerchfellähmung.* Diese findet gleichfalls in der Muskelschädigung evtl. mit sekundärer Degeneration des N. phrenicus, ihre Erklärung.

*5. Verstopfung.* Im Anfange der Beri-Beri findet sich öfters dieses Anzeichen. Bei der chronischen Beri-Beri der Säuglinge ist es schwer zu bekämpfen<sup>37</sup>. Eine Schädigung der contractilen Substanz der glatten Muskelzellen des Magen-Darmschlauches kann diese Erscheinung er-

<sup>35</sup> *Scheube*, I. c. S. 245.

<sup>36</sup> *Kaufmann*, I. c. S. 1236. — *Mac Callum*, Textbook of Pathology, 1918, S. 193.

<sup>37</sup> *De Langen* und *Lichtenstein*, Leerboek de tropische geneeskunde S. 465.

klären. Dadurch erklärt sich auch das Gefühl von Fülle oder Druck in der Magengegend, welches gleichfalls öfters im Anfang der Krankheit verhanden ist.

6. *Ödeme*. Wir konnten den unmittelbaren Zusammenhang zwischen der größeren Durchlässigkeit der Capillarwand, welche die Ödeme veranlaßt, und der Schädigung der contractilen Substanz ermitteln; die Wassersucht ist mithin avitaminotischen Ursprungs.

7. *Bauch-, Brust-, Herzbeutelwassersucht*. Wenn man die in unseren Fällen mäßige Stauung der Leber, Milz und Nieren, welche der mangelhaften Tätigkeit des rechten Herzens ihre Entstehung verdankt, betrachtet im Vergleich zu dem Ödem des Darmes (kein einziger Fall zeigte Darmstauung) und des subperitonealen Gewebes, dann möchte ich auch diese Ödeme nicht auf die mangelhafte Herztätigkeit beziehen, sondern gleichfalls auf die größere Durchlässigkeit der Haargefäß, die deswegen auch als die Ursache des Ascites betrachtet werden muß. Der Hydrothorax und Hydroperikard sind gleicher Entstehung; jeder unserer Fälle zeigte Ödem des vorderen Mittelfelles.

8. *Empfindungsstörungen*. Ihr Verhalten kann nicht mit einer vom Anfang ab offenkundigen Nervendegeneration erklärt werden. Ein schädlicher Einfluß der ödematösen Umgebung infolge geänderter Nahrungsverhältnisse, Druck, Quellungsbedingungen und Leistungsfähigkeit, auf die sensiblen Endorgane, läßt sich nicht leugnen. Zwischen den Lamellen der *Vater-Pacini*schen Körperchen findet sich sogar ein Capillarnetz. Die täglichen Schwankungen in Grad und Ausdehnung der Gefühlsherabsetzung weisen auf einen ausgesprochenen funktionellen Anteil hin; die sehr seltene Gefühllosigkeit ist hiermit im Einklange.

9. *Sehnenreflexe*. Der normale Reflex verlangt nicht nur einen unveränderten Nervenapparat, sondern auch eine unveränderte Muskelleistung. Ich bin der Meinung, daß gerade die Beseitigung der optimalen Muskelfunktion sich auch offenbaren muß in Schwächung bzw. Beseitigung dieser Reflexe.

10. *Muskeldruckschmerz*. Auch dieser steht, falls man die unveränderten bzw. noch nicht geschädigten sensiblen Nerven des ödematösen Muskels berücksichtigt, mit der primären Schädigung der contractilen Substanz nicht im Widerspruch.

Bennekom (Holland), August 1928.

---