

Geschwulst, bevor sie vollständig abgelöst war, als gestielter Tumor zwischen Uterus und Beckenwand zu liegen gekommen ist und den rechten Ureter an der Stelle seines Uebertrittes über die Linea innominata comprimirt hat. Dieselbe Lage kann der Tumor vielleicht auch noch nach seiner Loslösung einige Zeit beibehalten haben.

## 2.

### Zur Erkennung zweier Stadien der Amyloiderkrankung.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. Carl Davidsohn,

Volontärarzt am Patholog. Institut.

Die mit Jod und Jod-Schwefelsäure verschieden ausfallenden Farben-reactionen amyloid erkrankter Organe liessen schon längst den Verdacht aufkommen, dass das Amyloid bis zu seiner höchsten Ausbildung verschiedene Stufen durchläuft, auf denen es sich in seinen chemischen Affinitäten zu den gebräuchlichsten Reagentien verändert. Seine später aufgefundenen Beziehungen zu manchen Anilinfarbstoffen, besonders zu den violetten, führten zu der Versuchung, die alten, von Virchow eingeführten Färbungen ganz aufzugeben und allein mit den neuen Mitteln zu arbeiten, besonders weil sich die jodirten Präparate auch nicht conserviren liessen, die Anilinreactionen dagegen in jedem Falle gleich gute Resultate lieferten und bei der von Birch-Hirschfeld angegebenen Färbung mit nachfolgendem luftdichten Einschluss in Kali aceticum sich jahrelang farbig erhielten. Bei einer Prüfung aller in den letzten zwei Jahren im Pathologischen Institut zu Berlin securirten Amyloidfälle war das Ergebniss, welches die beiden Arten des Amyloid-nachweises lieferten, ungefähr so, dass die Jodschwefelsäurereaction in  $\frac{2}{3}$  der Fälle versagte, während die einfache Jod- und vor Allem die Anilinreaction niemals im Stiche liess.

Was hätte also wohl näher liegen müssen, als das complicirtere, oft Stunden und gar Tage in Anspruch nehmende ältere Verfahren völlig aufzugeben?

Noch ein drittes Moment schien zu Gunsten der Anilinfarbstoffe zu sprechen. Die künstlich durch Staphylococci-Bouillon bei Thieren erzeugten Amyloidmassen verhielten sich, soweit bisher die Resultate der verschiedenen neueren Arbeiten vorliegen, meist nur den Anilin-, bzw. einfachen Jod-reactionen gegenüber positiv, während die Jodschwefelsäure-Reaction nur geringe, wenig bestimmte und noch weniger characteristische Farbentöne hervorbringen konnte oder vollständig negative Resultate lieferte. Daher ist

es einigermaassen entschuldbar, wenn Nowack in diesem Archiv Bd. 152, S. 164 schreibt: „Die Jod-Schwefelsäurereaction, die mich gleich bei den ersten Versuchen im Stiche liess, habe ich dann gänzlich aufgegeben“, oder Maximow Bd. 153, S. 358 die Krawkow'sche Ansicht mit den Worten wiedergiebt: „Die Anilinfarbenreaction ist viel empfindlicher, beständiger, genauer und überhaupt viel mehr beweisend als die Jodreaction“ und selbst S. 367 sagt, nachdem er über den Fortschritt der Amyloidforschung durch Anwendung der Anilinfarben gesprochen: letztere seien dem Jod entschieden vorzuziehen.

Wenn ich trotzdem jetzt für die Nothwendigkeit des alten Verfahrens eintrete, so geschieht es nicht deswegen, weil ich eine Conservirungs-Methode gefunden hätte, die das Jodroth oder das Schwefelsäureblau unverändert erhielte, — auch alle Versuche, die ich mit anderen Jodpräparaten anstellte, schlugen fehl, ich versuchte u. a. das Jod durch Fällen und Fixiren nach photographischer Methode in den Mikrotom-Schnitten festzuhalten, für Stärke-kornfärbung von Lagerheim (Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie Bd. XIV, Heft 3, 1897) angegeben —, sondern 1. weil die künstliche Amyloid-Erzeugung in einem Falle einen Schritt vorwärts gekommen ist, und 2. wegen eines weiterhin zu beschreibenden Falles, auf dessen Eigentümlichkeiten ich von Professor O. Israel gelegentlich hingewiesen wurde.

Bei den die Hundert überschreitenden Thier-Experimenten ist es mir neuerdings in einem Falle gelungen, mit der Jodschwefelsäure-Reaction eine Blaufärbung des Amyloids hervorzurufen. Da in mehreren Referaten über meine frühere, in dies Gebiet fallende Arbeit (Bd. 150, S. 16) eine ausführliche Angabe, wie die Injectionen zur Amyloid-Erzeugung erfolgten, vermisst wurde, so will ich über den einen Fall, der zu so günstigem Resultate führte, hier genauer berichten.

Ich will kurz vorweg nehmen, dass ich zu derartigen Versuchen mit Vorliebe nur noch weisse Mäuse nehme, einmal wegen der ausserordentlichen Gleichartigkeit der verschiedenen Exemplare, — keine Grössen- und Rassenunterschiede, wie bei Kaninchen, Hunden und allen grösseren Thierarten —, sodann wegen der relativen Schnelligkeit, mit der das Amyloid aufzutreten pflegt; je kleiner das Thier, desto eher die Kachexie mit den amyloiden Veränderungen. Den äusserlich nicht oder wenig leidenden Hübnern russischer Autoren<sup>1)</sup> möchte ich noch eine kurze Bemerkung widmen. Ist es nehmlich schon höchst auffällig, dass ein Thier wochen- und monatelanger Zufuhr von pathogenen Bakterien widersteht, um dann, erst nach Einverleibung von bei Mäusen und Kaninchen ungekannten und ungebrauchten Mengen der infizirten Bouillon eingegangen, bzw. getötet, die gesuchten Veränderungen zu zeigen, so ist es gerade die Art der Ver-

<sup>1)</sup> Unverträglich ist damit die Krawkow'sche Definition des Amyloids: es sei ein Produkt der Lebenstätigkeit der Mikroben, welche den Organismus fortwährend vergiften und herunterbringen.

änderung in der Hühnerleber, die nicht von dem unbedingten Vorhandensein von Amyloid überzeugen kann. Nur bei frisch untersuchten Präparaten zeigt sich hier die Reaction, bei gehärteten versagt sie; auch ist die Folge, in der die Organe ergriffen werden, geändert, indem die Leber vor der Milz hier den Vorzug hat, wie durch intra vitam excidierte Leberstücke bewiesen wurde (Krawkow, Maximow), während zu gleicher Zeit die Milz noch intact sein kann. Auch ich habe mehrere Hühner in dieser Weise behandelt, auch bei der Section nach Tötung der Thiere mit Methylviolett die rothen Linien um die Leberzellreihen gesehen, also eine sichere Alteration der Gefäßwände gefunden, einmal aber merkwürdigerweise die an excidierten Stücken aufgefundenen rothen Linien nachher bei der Section nicht mehr hervorbringen können. Ich will nicht gegenüber den Hühnern genannter Autoren behaupten, dass die von mir benutzten sich vielleicht wegen anderer Rasse nicht zu derartigen Versuchen eigneten, ich will nur constatiren, dass sich, wenn man die nur in frischen Präparaten sichtbaren rothen Linien für Amyloid hält, wie es vielfach geschehen ist, in meinem Falle das vorhanden gewesene Amyloid wieder aufgelöst haben müsste, entweder durch Resorption, was allen bisherigen Erfahrungen widerspricht, oder durch Rückwandlung einer nekrobiotischen Substanz in eine wieder lebensfähige, — gleichfalls ein unbekannter Vorgang. Wenn man nehmlich dem Amyloid, nachdem das Postulat des Blauwerdens mit Jod-Schwefelsäure aufgegeben, nun auch noch seine Resorptions-Unfähigkeit nehmen will, so kommt man im weiteren Laufe der Zeiten und Entdeckungen sicher dahin, ihm nichts als den Namen allein zu lassen; ich kann daher nicht umhin zu erklären, dass die rothen Linien in der Leber nicht ein Anfangsstadium des Amyloids vorstellen, sondern ein vitales Vorstadium, in dem sich das Eiweiss befinden kann oder muss, bevor es auf dem Wege der Nekrobie dahin gelangt, als Caput mortuum, als Amyloid fertig vor uns zu liegen. Darin liegt ja der eigentliche Werth der experimentellen Forschung; den oder die Wege zu erkennen, die zu dem Endprodukt führen; insofern sind also die verschiedentlichen Leberbefunde von höchster Bedeutung.

Um nun zu dem bisher einzigen Falle künstlich erzeugten Amyloids mit positiver Jodschwefelsäure-Reaktion zu kommen, bemerkte ich: es handelte sich um eine ausgewachsene männliche weisse Maus.

Die zur Verwendung gelangten Staphylococcen stammten in der ersten Hälfte der Injectionen von dem Furunkel eines neugeborenen Kindes, in der zweiten Hälfte aus dem an der Wirbelsäule gelegenen Abscess einer in Folge von Arm-Phlegmone verstorbenen Person. Frisch nach der Thier-, bzw. Menschenpassage müssen die Culturen angelegt sein, sonst schlagen die meisten Versuche fehl. Die Temperatur des Brutschrankes soll dabei nicht 37° betragen, wie sie für menschliches Blut passt, sondern, da es sich um Bakterien handelt, die auf Mausemilzen wirken sollen, nahezu 40°; dabei habe ich, meiner Ansicht nach, die häufigen positiven Resultate erzielt. In den Brutschrank wird nur die infizierte Bouillon gestellt, die

Reinculturen auf Agar-Agar werden am besten bei einer Temperatur von 22° aufbewahrt. Der Rand einer Platinöhse streicht leicht über die Agar-cultur hin, so dass er sichtbar goldgelb gefärbt bleibt, und nun wird die Oehse mehrmals in der Bouillon hin- und herbewegt, so dass die Bouillon nach drei Tagen leicht getrübt opalescirt, während am Boden des Röhrchens sich eine dichte Wolke, die sich beim Drehen des Glases in Wirbeln langsam erhebt, abgesetzt hat. Mit dieser Bouillon erfolgt die erste Injection subcutan am Rücken. Von der Agar-cultur wird neue Bouillon inficirt, drei Tage später die zweite Injection an einer anderen Stelle des Rückens vorgenommen u. s. f., die frische Bouillon immer wieder von den kühle stehenden Culturen beschickt, nicht von den 40° heissen. In dem besonderen Falle erfolgte:

a) Eiterkokken aus dem Furunkel

die I. Injection von 0,2 ccm am	27. IV. 1898.
- II. - - 0,3 - -	30. IV. 1898.
- III. - - 0,4 - -	3. V. 1898.
- IV. - - 0,5 - -	6. V. 1898.
- V. - - 0,6 - -	9. V. 1898.

b) Eiterkokken aus dem tiefen Abscess	
die VI. Injection von 0,1 ccm am	6. VI. 1898.
- VII. - - 0,2 - -	9. VI. 1898.
- VIII. - - 0,3 - -	13. VI. 1898.
- IX. - - 0,4 - -	16. VI. 1898.
- X. - - 0,5 - -	20. VI. 1898.

Bei der letzten Impfung war das Thier schon äusserst schwach.

Der Tod trat am 22. Juni ein unter hochgradiger Kachexie. Die Milz war dabei auffallend gross, zeigte bei frischer Untersuchung mit Ehrlich-schem Dabliablau sehr deutlich rothe Follikel in blauer Pulpa, mit Jod eine rothe, bzw. gelbe Färbung und nach Zusatz von Schwefelsäure eine überraschend schöne Blaufärbung der Follikel, während die Pulpa allmäthlich einen bräunlichen Ton annahm. Das Blau der Follikel war nicht veilchen-blau, sondern eher indigo mit leicht gräulichem Schimmer; die blaue Farbe war noch Tage lang deutlich zu sehen, so lange als das Präparat in der feuchten Kammer aufbewahrt wurde. Gehärtet liess die Milz bei der Birch-Hirschfeld'schen Färbung keine deutliche Rothfärbung der kernlosen, aus scholligen Massen bestehenden Follikel-Abschnitte erkennen, bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung nahmen letztere eine starke Rosafarbe an.

Von den übrigen Organen seien noch erwähnt: die Leber, die mit Dahlia roth und blau, mit Jod sehr deutlich roth und gelb, mit Jod-schwefel-säure blaugrün und gelb an den Capillaren, bzw. Zellen gefärbt wurde. Am Magen wurden die gleichen Reactionen hervorgerufen, und zwar waren hier die Gefässe der Mucosa und Submucosa betroffen. Von der Niere waren nur wenige Arterien in dieser Weise verändert.

Gleichzeitig in der gleichen Art geimpfte Mäuse zeigten auch deutliche Amyloid-Erkrankung, aber keine Spur einer Blaufärbung an irgend einem

Organ durch Jod und Schwefelsäure. Wenn sich also auch einigermaassen Rassen- und Grössenunterschiede bei Mäusen ausscheiden lassen, mit der Individualität muss bei jedem Thierexperiment gerechnet werden.<sup>1)</sup>

Die vollendete Ausbildung des Amyloids bei der Maus liess sich also hier durch die Jod-Schwefelsäure-Methode erkennen; damit ist gezeigt, dass das künstlich bei Thieren erzeugte Produkt dem menschlichen Amyloid gleich ist und unter günstigen Umständen die höchste Stufe der Amyloid-Entwickelung erreichen kann. Dass es bei dem eben beschriebenen Fall sich in der That um eine höhere Stufe handelte, als bei den sonst erzeugten Thier-Amyloiden, geht aus dem jetzt zu behandelnden Fall hervor.

Er betrifft eine mit chronischer Syphilis behaftete 42 Jahre alt verstorbene Frau. Die am 2. November vorgenommene Sektion ergab als Diagnose: Syphilis constitutionalis. Degeneratio amyloides lienis, renum et intestinorum. Atrophia myocardii. Anaemia cerebri. Nephritis chronica interstitialis et multiplex et parenchymatosa. Ulcus chronicum recti et Periproctitis chronica fibrosa et fistulosa. Macies. Atrophia laevis baseos linguae. Perimetritis, Perisalpingitis, Perioophoritis chronica fibrosa. Mikroskopisch wurde bei fast allen daraufhin untersuchten Organen, wie es bei Syphilis oft der Fall ist, eine Amyloid-Erkrankung der Arterienwände gefunden, sowohl in Drüsen, wie in Schleimhäuten und Muskeln.

Ein besonderes Verhalten bot die Milz dar. Die makroskopische Beobachtung zeigte schon ohne Weiteres das Bestehen eines Pulp-Amyloids (Schinkenmilz); daneben waren aber auch die Follikel als schwärzliche, glasige Körner bei auffallendem Lichte wahrzunehmen. Die Jod- und Gentiana-violett-Reaktion liess sowohl makro- wie mikroskopisch eine außerordentliche Verbreitung der amyloiden Massen erkennen, kaum dass die Trabekel und geringe Zonen um die stark verdickten Pulpgefässe frei blieben. Nun wurde gewissermaassen aus alter Gewohnheit auch noch Schwefelsäure zu dem Jodpräparat hinzugesetzt, ich bekenne es offen, nicht um die Diagnose zu sichern, sondern um das Verhalten des Amyloids in Bezug auf die Blaufärbung zu notiren, da zeigte sich ein wohl noch niemals gesehenes, höchst auffälliges Verhalten:

Man sah, wie vom Rande her die röthlichen Theile der Pulp eine blaue Färbung annahmen, wie aber die Follikel selbst von der Umfärbung frei blieben und schliesslich als rothbraune Flecken in der blauen Umgebung lagen; dabei war die Wand der Centralarterie oder bei Theilungsstellen mehrerer Aeste ebenfalls blau gefärbt, also nur die scholligen Massen, die an Stelle der Follikelzellen getreten, widerstanden in gewissem Sinne den Einwirkungen der Schwefelsäure. Auch nach drei und vier und acht Tagen war ein gleiches Verhalten zu bemerken; die Schwefelsäure konnte an den Follikeln nur das centrale Gefäss blau färben, sonst prallte sie an ihnen scheinbar ab. Noch nach Wochen sah man an den in der feuchten Kammer aufbewahrten frischen Schnitten das gleiche Bild; nicht Zeit, nicht Stärke konnte daran etwas ändern. Auch als

<sup>1)</sup> Nachtrag, siehe am Schluss dieses Heftes S. 399.

das jodirte Präparat, vom Deckglase befreit, direkt mit einem Tropfen Schwefelsäure betupft wurde, war dasselbe zweifache Verhalten der sonst für gleichartig gehaltenen Substanz zu beobachten.

Dabei zeigten alle übrigen Organe: Leber, Nieren, Blase, Darm, Magen, Schilddrüse u. s. w. immer eine Blaufärbung, sowohl bei rascher, als bei langsamer Schwefelsäure-Einwirkung.

Von sonstigen Färbungen, die an frischen und gehärteten Milzschnitten vorgenommen wurden, sei noch erwähnt, dass die Birch-Hirschfeld'sche das leuchtende Roth sowohl der Pulpa, wie der Follikel in ganz gleicher Weise hervorbrachte. Mit Hämatoxylin-Eosin waren die rosagefärbbten breiten kernlosen Follikelpartien in gleicher Nuance zu sehen, wie die auffallend dicken Gefässwandungen, mit Orange G ein ähnliches Bild in bräunlichem Ton, auch mit der van Gieson'schen Mischung traten keine Differenzen hervor, nur die Löffler'sche Methylenblaulösung brachte die Verschiedenheiten der beiden Amyloid-Stadien zum Ausdruck: die Follikelschollen erschienenen mehr in röthlichem, die Gefässwandungen der Pulpa- und Centralarterien mehr in grünlichem Blau. In dieser Reaction scheint eine gewisse Aehnlichkeit zu bestehen mit derjenigen, die Hansemann von dem am 7. Juni 1893 in der Medicinischen Gesellschaft zu Berlin (cf. die Verhandlungen) vorgelegten Falle von Amyloid nach Syphilis erwähnte; während aber dort die Jod-Schwefelsäure an verschiedenen Organen zum Theil blaue, zum Theil rothe bis rothbraune Farben hervorbrachte, liegt das Absonderliche meines Falles darin, dass an einem Organ beide Reactionen neben einander vorhanden waren.

Eine Erklärung für diese seltsame und auch wohl seltene Erscheinung möchte ich darin finden, dass zu der älteren, durch Syphilis bedingten „Schinkenmilz“, — von den in den letzten zwei Jahren im Berliner Pathologischen Institut gefundenen „Schinkenmilzen“ gehörten über drei Viertel der Syphilis an, wie auch die Mehrzahl der syphilitischen Milz-Amyloide allein die Pulpa betroffen hatte —, in Folge fortgesetzter frischer Eiterungen ein die weitere Entstehung von amyloider Substanz begünstigendes Moment hinzukam. Nur an den bis dahin noch nicht befallenen Follikeln konnte die neue Masse Platz greifen. Während des Nachschubes unterbrach der Tod, wie bei Thierversuchen fast regelmässig, die volle Ausbildung, so dass sich das fertige Amyloid nur in den Gefässwänden, das unfertige daneben in den Follikeln vorfand. Einzig und allein zu erkennen war die Verschiedenheit beider aber nur durch die alte Jod-Schwefelsäure-Reaction.

Ich bin daher der Ansicht, dass sich die beiden Arten der Amyloid-Darstellung durch Färben der Präparate mit einander nicht in eine Parallelie bringen lassen, sondern dass man zur Anwendung beider Methoden in jedem Falle verpflichtet ist, wenn man über das Stadium der Amyloid-Erkrankung, nicht nur über ihr eventuelles Vorhandensein, unterrichtet sein will.