

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medizin.

Band 187. (Achtzehnte Folge Bd. VII.) Heft 1.

I.

Über die Entwicklung und Resorption
experimentell erzeugter Amyloidsubstanz in
den Speicheldrüsen von Kaninchen.

Von

Dr. Wera Dantchakow,
Prosektor in Ekaterinoslaw.
(Hierzu Tafel I.)

1. Die Entstehung der amyloiden Degeneration.

Von allen Fragen des großen Kapitels der Degenerationen ist noch keine der Gegenstand so zahlreicher Untersuchungen gewesen, wie die der Amyloidentartung, — der Herkunft, der Bedeutung und des Schicksals des Amyloids. Trotz der großen Menge der diesbezüglichen Untersuchungen müssen wir aber gestehen, daß in dieser Frage sehr vieles noch nicht endgültig entschieden ist.

Ich unternahm diese Arbeit in der Absicht, die Frage der amyloiden Degeneration sowohl in bezug auf die Entstehung der fraglichen Substanz, als auch in bezug auf deren Resorption zu untersuchen. Ich verfüge nämlich über Beobachtungen an 45 Kaninchen, die in den verschiedensten Stadien der amyloiden Degeneration getötet worden oder gestorben sind. In dem vorliegenden Artikel möchte ich über meine Untersuchungen betreffs der Entwicklung der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris des Kaninchens, betreffs der degenerativen Prozesse, denen die drüsigen Elemente dieses Organs

anheimfallen, sowie betreffs der Resorption des amyloiden Stoffes berichten.

Das Studium der amyloiden Degeneration dieser Drüse hat mir gezeigt, daß sie eins der geeigneten Objekte zur Erörterung der Frage über die Resorption der amyloiden Substanz ist. Den Hauptvorteil finde ich darin, daß im Vergleich zu anderen Organen diese Drüse, soweit ich feststellen konnte, immer zu sehr früher Zeit, wenn nicht zu allererst erkrankt; sie enthält schon reichlich amyloide Substanz zu einer Zeit, wo in anderen zum Leben notwendigen Organen noch nichts von amyloider Degeneration, sondern nur trübe Schwellung in verschiedenen Stadien und fettige Degeneration in den parenchymatösen Elementen zu finden ist. In den Speicheldrüsen hingegen gibt sich die amyloide Degeneration ungemein früh kund; sie erreicht hier oft ihr Maximum, während das Tier angesichts der erst sehr geringen Veränderungen in den wichtigen Organen noch nicht schwach und angegriffen erscheint.

Um amyloide Degeneration hervorzurufen, benützte ich die Methode Kravkoffs; ich machte nämlich den Kaninchen subcutane Einspritzungen lebender Bouillonkultur von *Staphylococcus aureus*.

Ich will mich nicht weiter mit der Beschreibung der Einspritzungen aufhalten, da ich hier dem üblichen Verfahren folgte. Die Dosen der einzuspritzenden Kultur steigerte ich regelmäßig aber schnell, so daß ich bis auf 20—25 ccm einer dreitägigen Kultur auf einmal kam.

Um frisches Material zu erhalten, ließ ich die Kaninchen selten von selbst sterben, sondern zog vor, sie zu töten; auch schnitt ich mitunter den Kaninchen einzelne Stückchen der Speicheldrüse, meist der Submaxillaris, aus; diese Operation vollzog ich öfters an ein und demselben Kaninchen. Jedoch brachte dieses operative Trauma ein neues Moment in die Entwicklung der amyloiden Substanz: Dr. Stephanowitsch schreibt ihm unter anderem eine große Bedeutung für die Resorption derselben zu. Dieser Eingriff mußte unbedingt ausgeschlossen werden, darum habe ich bei einer ganzen Reihe Kaninchen dieselbe Operation vollzogen, indem ich Stückchen

Drüse bei verschiedenen Tieren nur einmal nach verschieden langer Dauer der Experimente ausschnitt.

Das noch warme Material wurde in Alkohol und in den Flüssigkeiten von Zenker, von Podvissotsky und Altmann fixiert; auch habe ich öfters das unfixierte und ungefärbte Material in einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung beobachtet.

Außer Gentiana-violett und Jodreaktion habe ich noch die verschiedensten Färbemethoden angewandt; so habe ich das Eisenhämatoxylin mit successiver van Giesonscher Nachfärbung, das Saffranin, das polychrome Methylenblau und das Methylenazureosin gebraucht; auch habe ich mit Erfolg Gebrauch von der Altmannschen Färbung für die fuchsinophilen Granulationen gemacht.

Bevor ich zur Beschreibung der experimentellen amyloiden Degeneration übergehe, muß ich noch einige Worte über die Struktur der normalen Submaxillaris des Kaninchens sagen. Wie bekannt, gehört diese Drüse beim Kaninchen zu den rein serösen Drüsen.

Mit der Beschreibung der Struktur der Drüsentubuli will ich mich nicht aufhalten, da deren Bau demjenigen einer jeden serösen Drüse völlig gleicht; ich werde nur das interstitielle Gewebe etwas ausführlicher beschreiben, welches in dieser Drüse ganz besonders reich an Zellelementen ist. Im August 1905 hatte ich auf dem ersten internationalen Anatomenkongreß Gelegenheit, über die in dem interstitiellen Gewebe der Submaxillaris des Kaninchens in großer Anzahl vorhandenen Plasmazellen zu referieren und dieselben zugleich zu demonstrieren.

Die Plasmazellen in den Speicheldrüsen sind schon von Krause beim Igel und von Maximoff in der Retrolingualis des Hundes aufgefunden worden; ich wage nur nicht, mich ebenso bestimmt wie der letztere in bezug auf ihre Entstehung aus Lymphocyten in der Submaxillaris des Kaninchens auszusprechen. Obgleich Maximoff die Schwierigkeit anerkennt, in diesem Falle alle Übergangsformen zwischen den emigrierten Lymphocyten und den völlig ausgebildeten Plasmazellen aufzusuchen, findet er doch zugleich alle Stadien der allmählichen Hypertröphie des Protoplasmas mit den sich zugleich

vermehrenden Granulationen. Unter anderem begründet er seine Anschauung auch auf pathologische Fälle, wo es leichter ist, diese Stadien der allmählichen Verwandlung der Lymphocyten in Plasmazellen zu unterscheiden. Es ist aber zunächst klar, daß man derartige unter abnormen Verhältnissen vor sich gehende Prozesse nicht als typisch für physiologische Verhältnisse hinstellen darf; weiterhin bringen mich meine persönlichen Beobachtungen an Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens zum Schluß, daß diese Elemente hier ein konstanter physiologischer mit bestimmten Funktionen versehener Bestandteil dieser Drüse sind.

Da ich mich mit der Frage über die Herkunft der Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens und über die Identität derselben mit den in den entzündlichen Herden bei pathologischen Prozessen vorkommenden Plasmazellen genauer befassen wollte, habe ich mehrere Drüsen neugeborener Kaninchen untersucht und diese Zellen regelmäßig in allen von mir untersuchten Fällen vorgefunden. Kein einziges Mal gelang es mir, in der normalen Submaxillaris des Kaninchens eine Emigration der Lymphocyten und ihre allmähliche Umwandlung in Plasmazellen zu verfolgen. Diese Stabilität und Unveränderlichkeit spricht meiner Meinung nach für das einmalige Ausdifferenzieren dieser Zellen noch in der frühesten Entwicklungsperiode des Organismus und gegen ihre kontinuierliche allmähliche Umwandlung während der normalen Tätigkeit des Organes.

Mit Bezug auf das Verhältnis der Plasmazellen in der Submaxillaris des Kaninchens zu den epithelialen Elementen habe ich in meinen Präparaten genau dasselbe gefunden, was schon von anderen Autoren beschrieben worden ist; das enge Anliegen an die Drüsenzellen bringt einen unwillkürlich auf den Gedanken, daß die Plasmazellen in physiologischem Zusammenhang mit den letzteren stehen; in der Tat wird dieser Gedanke auch durch gleichartige Farbenreaktionen bestätigt; diese Tatsachen nebst einigen anderen haben mich zu folgenden Schlüssen über die Rolle der Plasmazellen geführt; sie vermitteln den serösen epithelialen Zellen Nahrungsstoffe oder andere in ihnen ausgearbeitete Substanzen. — Ich beschränke mich auf diese kurzen

Bemerkungen über die Struktur der normalen Submaxillaris des Kaninchens, die mir notwendig schienen; über die Existenz der Plasmazellen und ihre Bedeutung glaubte ich mich etwas ausführlicher verbreiten zu müssen, da wir späterhin sehen werden, daß sie eine bedeutsame Rolle bei der amyloiden Degeneration des Organs spielen.

Ungeachtet der ganz allmäßlichen Entwicklung der bei der amyloiden Degeneration sich abspielenden Prozesse werde ich diese nach der Zeit ihrer Entstehung in drei Phasen einteilen müssen, um meine Beschreibung verständlicher und klarer zu machen.

Die erste Phase beginnt unmittelbar nach der ersten Einspritzung; der Schwerpunkt der degenerativen Prozesse liegt bei den parenchymatösen Epithelzellen der Drüsen; zwar dauern diese degenerativen Prozesse auch später fort, jedoch sind sie in der ersten Zeit fast ausschließlich in den letzteren festzustellen.

Die zweite Phase beginnt mit dem Auftreten der amyloiden Substanz; es ist natürlich schwer, die Zeit der ersten Ablagerung zu bestimmen; diese hängt aller Wahrscheinlichkeit nach größtentheils von der Individualität des Tieres ab; bei absolut gleichen Verhältnissen der Experimente begann der amyloide Stoff in einigen seltenen Fällen schon in der zweiten Woche sich abzulagern, in anderen Fällen verzögerte sich dieser Vorgang bis zur 6.—7. Woche.

Als zweites Unterscheidungsmerkmal dieser Periode kann man die starken degenerativen Veränderungen an den Plasmazellen, die mit dem Untergang dieser Zellen enden, ansehen. Die degenerativen Veränderungen an den Epithelzellen, welche eine bemerkenswerte Anstrengung vikarierender Hypertrophie in einigen Teilen der Drüse begleitet, werden während dieser ganzen Phase beobachtet.

Die dritte Phase umfaßt diejenigen Veränderungen in der Speicheldrüse, die sich uns nach dem Untergang der Plasmazellen offenbaren; sie konzentrieren sich ebenso, wie in der ersten Phase, auf die sekretorischen Tubuli. Zu dieser Zeit erreicht die Ablagerung der amyloiden Substanz bald ihre Höhe.

Es ist ebenso schwer die Zeit, zu der die Plasmazellen untergehen, zu bestimmen, als den Anfang der Ablagerung des Amyloids zu präzisieren. In einigen Fällen sieht man diese Veränderungen sehr rasch und deutlich aufkommen, und zwar schon nach den ersten Einspritzungen; auf diese Weise spielen sie sich fast gleichzeitig mit den degenerativen Prozessen an den Epithelzellen ab; in anderen Fällen lassen sich die ersten Merkmale der Degeneration in den Plasmazellen erst nach einer reichlichen Ablagerung der amyloiden Substanz beobachten. So weit ich feststellen konnte, trat ein schneller Untergang der Plasmazellen immer bei denjenigen Kaninchen ein, die die ersten Einspritzungen besonders schlecht vertrugen; im Gegensatz dazu bewahrten die Kaninchen, welche während der ersten Zeit der Einspritzungen keine besonders starke Reaktion zeigten, sehr lange normale Plasmazellen in ihrer Submaxillaris.

I. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Die pathologischen Prozesse, die sich in diesem Stadium abspielen, treten sofort nach der ersten Einspritzung auf; zu dieser Zeit äußern sie sich am intensivsten und lassen sich leichter beobachten als nach wiederholten Einspritzungen, weil in späterer Zeit der Organismus des Tieres etwas an die eingeführte Bakterienkultur gewöhnt und die reaktiven Prozesse an Intensität abnehmen.

In diesem Stadium spielen sich, wie gesagt, die degenerativen Prozesse vorwiegend an den Epithelzellen ab. Schon dem unbewaffneten Auge zeigt die normale Submaxillaris des Kaninchens eine etwas mehr ausgesprochene rosa Farbe, als die Parotis desselben Tieres; nach den ersten Einspritzungen bekommt die Submaxillaris eine intensivere rosa Farbe, die der Färbung der benachbarten Muskeln gleicht; ihre Kapsel spannt sich und sie rundet sich ab, wie eine Haselnuß.

Bei mikroskopischer Untersuchung lässt sich die veränderte Färbung der Drüse, die schon dem unbewaffneten Auge auffällt, aus den stark erweiterten, mit Blut angefüllten Gefäßen leicht erklären; die Kapillaren, die in der normalen Drüse meist

kollabiert erscheinen, sind hier mit Blut prall gefüllt und treten bei verschiedenen Färbungen deutlich hervor.

Der Zustand, in dem wir die epithelialen Zellen vorfinden, deutet auf eine erhöhte Funktion derselben, obwohl das Tier in der ersten Zeit nach den Einspritzungen das Fressen verweigert.

Obgleich die Kapillaren sehr stark erweitert sind und man hier folglich die Epithelzellen zusammengedrückt zu sehen erwarten müßte, findet man letztere eher vergrößert. Ungewöhnlich deutlich treten die Sekretgranula in den ungefärbten Präparaten hervor, jedoch nur im mittleren Teile der Zelle; dem Lumen zu sind sie selten zu sehen, und diese Zone hat in den ungefärbten Präparaten meist ein gleichförmiges Aussehen. Beim Ausdrücken der Granula aus dem Zellprotoplasma stellen sie sich größer dar als in der Norm; dabei zerfließen die größten leicht, verlieren ihre kugelige Form und nehmen eine höchst unregelmäßige Gestalt an.

In den gefärbten Präparaten treten die Sekretgranula in den epithelialen Zellen am deutlichsten beim Gebrauch des Eisenhämatoxyllins nach der Zenkerschen Fixation hervor.

Schon während der normalen Funktion der Submaxillaris fällt eine gewisse Ungleichmäßigkeit des Funktionszustandes der Zellen in verschiedenen Läppchen und sogar deren Teilen auf; außer den Drüsentubuli, welche mit Sekretgranula gefüllt sind (Fig. 1, Taf. I), findet man dann noch andere Tubuli, deren Zellen ihr Sekret schon fast gänzlich abgegeben haben.

In der ersten Zeit nach Beginn der Einspritzungen sind die Tubuli ersten Typs in überwiegenden Zahl; die sie bildenden Zellen (Fig. 2, Taf. I) sind etwas vergrößert und scheinen wie aufgeblasen, und das ohnehin schmale Lumen wird noch enger; obgleich die Sekretkapillaren auch deutlich hervortreten, so scheinen sie ganz besonders eng und oft unterbrochen; die so scharf hervortretenden Sekretgranula füllen fast die ganze Zelle aus und lassen nur eine schmale Zone an ihrer Basis frei; ihre Größe ist sehr verschieden; die kleineren sind, wie in der normalen serösen Zelle, um den Kern verteilt; jedoch nicht nur zum Lumen des Tubulus hin, sondern umringen den Kern von allen Seiten; die größeren, die zuweilen den Durchmesser eines halben Kernes erreichen, befinden sich in der

Mitte der Zelle zwischen Kern und Peripherie; näher zur letzteren hin werden sie wieder feiner; in den meisten Zellen stellen sie im optischen Durchschnitte regelmäßige schwarze Kreischen dar, die selbst beim langen Differenzieren die Farbe sehr schwer abgeben; nur die größeren werden etwas heller; zuweilen verlieren die größeren Granula allmählich die Empfänglichkeit für Farben, und dann bietet die Mitte der Zelle eine hellere Zone dar (Fig. 2a, Taf. I).

Eine etwas hellere Färbung ist dem Gerüste des Protoplasmas eigen; trotzdem aber tritt dasselbe ganz deutlich hervor, und zwar infolge der zwischen den Sekretgranula und dem Protoplasmagerüst befindlichen hyalinen Zone, welche die Sekretgranula umgibt. Der Kern liegt an der Basis der Zelle und hat selten eine regelmäßige runde Form. Die Kernmembran bietet eine deutlich zu unterscheidende Faltung, die sich durch mehrfache Zäckchen am Kerne kundgibt. Die Chromatinpartikelchen bilden feste, zusammengedrückte Klümpchen, die Kernchen treten in der Zahl von eins bis zwei deutlich hervor.

Unzweifelhaft vorhanden, wenn auch noch nicht völlig geklärt, ist die Einwirkung des Kernes auf die Sekretion. Viele Autoren haben Nucleolenkörper und Chromatingranula beschrieben, die aus dem Kern entstehen und sich im Protoplasma ablagern.

Neben den kaum unterscheidbaren roten Pünktchen (an Saffranin-Zenkerschen Präparaten) in unmittelbarem Zusammenhang mit der Kernmembran findet man rasch wachsende und ansehnliche Dimensionen erreichende rote Körper. Auf welche Weise sie sich in Sekret verwandeln, ist hier ebenso schwer zu entscheiden, wie an normalen Präparaten, jedoch fällt ihre große Zahl in allen Zellen, die mit Sekretgranula angefüllt sind, sofort ins Auge.

Die Fixationsflüssigkeit von Podvissotsky gibt uns die Möglichkeit, den intimen pathologischen Prozeß in den serösen Zellen kennen zu lernen; bei dieser Fixation sieht man öfters in der Zone, wo die großen Sekretgranula im Zentrum der Zelle sich verflüssigen, deutlich kleinste Fettröpfchen, die sich bald als ziemlich helle, bald als dunklere Fleckchen darbieten.

Während der ersten Zeit der Experimente bilden ähnliche Zellen die Hauptmasse der Tubuli, jedoch muß ich hinzufügen, daß neben diesen auch eine andere Art wahrzunehmen ist, die mit der ersten durch eine ganze Reihe Übergangsstadien verbunden ist. Dieselben stellen durch ihre Tätigkeit erschöpfte Zellen vor; sie scheinen etwas kleiner zu sein und sind unregelmäßig zwischen den Tubuli ersten Types verteilt, obgleich zuweilen beide Arten ein und denselben Tubulus begrenzen können. Die Sekretgranula sind in diesen Zellen spärlicher vorhanden und umschließen den Kern nicht mehr völlig, sondern befinden sich in einem dem Lumen der Tubuli anliegenden Teile der Zelle; sie haben eine regelmäßige Form, sind nicht groß, und selten sieht man sie fest aneinander gedrängt; infolgedessen tritt das Protoplasma deutlicher zutage. Im meist runden Kerne unterscheidet man die locker miteinander verbundenen Chromatinpartikelchen. In diesen Zellen sind die Nucleoluskörper viel spärlicher im Protoplasma abgelagert. Die Flüssigkeit von Podvissotsky läßt nur höchst selten kleine Fetttröpfchen unterscheiden.

Diese Zellen, die am Ende des ersten und am Anfang des zweiten Tages nur in unbedeutender Anzahl vorkommen, werden mit der Zeit zahlreicher. Unwillkürlich bekommt man den Eindruck, daß nach intensiver Tätigkeit der Zellen eine Phase der Erschöpfung eintritt.

Derart sind die Folgen des einmaligen Einspritzens einer kleinen Bakterienkulturdosis. Bei Wiederholung der Einspritzungen wiederholen sich auch die oben erwähnten Erscheinungen, wenn auch mit geringerer Intensität. Es ist äußerst schwer, die Frage zu beantworten, ob die epithelialen serösen Zellen bei wiederholten Einspritzungen ihre normale Funktion wieder übernehmen können, da ja dann auf ihre Funktion störend wirkende neue Momente, das Auftreten amyloider Substanz und die Degeneration der Plasmazellen hinzugereten sind.

Bevor ich aber zur Beschreibung des zweiten Stadiums übergehe, möchte ich noch die Frage beantworten, wie die ersten Einspritzungen auf die Plasmazellen wirken.

Die ersten Einspritzungen bringen auch im Verhalten der Plasmazellen Störungen hervor. Ihre Zahl verändert sich augen-

scheinlich nicht, ihre Beziehungen zu den Drüsenzellen bleiben dieselben, jedoch nimmt ihre Größe bedeutend ab und sie färben sich viel intensiver als in einer normalen Drüse. Die helle homogene Zone im Zentrum der Zelle, die so charakteristisch für eine Plasmazelle ist (Fig. 1, Taf. I), sieht man hier oft sich verengern (Fig. 2), wie wenn sich das Protoplasma zusammenzöge, in einigen Zellen fehlt sie ganz. Das Protoplasma selbst zeigt selten den normalen lockeren Charakter in dem der Epithelzelle anliegenden Teile; es färbt sich in allen Teilen dunkel und verliert sein grobkörniges Aussehen. Der Leib der Zelle geht aus einer polygonalen Form in eine längliche über, wobei sie mit ihrem größeren Durchmesser der Epithelzelle anliegt. Der Kern erscheint abgeplattet, exzentrisch angelegt, ist sehr dunkel und hat oft eine unregelmäßige Form. Wie sind diese Veränderungen an den Plasmazellen zu deuten?

Wenn wir sie mit denjenigen, welche sich infolge längeren Fastens beim Kaninchen entwickeln, vergleichen, so finden wir eine große Ähnlichkeit; sowohl hier wie auch dort haben die Dimensionen der Plasmazellen abgenommen; diese sind pyknotisch geworden; sie bewahren zwar ihre räumlichen Beziehungen zu den Epithelzellen, platten sich aber ab, und das Protoplasma verliert seinen grobgranulären Charakter. Solche Plasmazellen werden wir auch in einer normal funktionierenden Drüse gewahr; nur bieten sie die oben beschriebenen Veränderungen lange nicht in derselben Intensität; in diesem Falle bedeutet dieser Zustand nur eine Phase der normalen Tätigkeit, einen Zustand von Ermüdung und Entkräftigung nach anhaltender Arbeit. Wie mir scheint, paßt dieselbe Erklärung sowohl für die Folgezustände des Hungerns, als auch für die erste Zeit nach den Einspritzungen; im letzteren Falle waren wir doch Zeugen einer intensiven, ich möchte sagen stürmischen Tätigkeit der Epithelzellen. Da sie bei dieser Tätigkeit offenbar Material von seiten der Plasmazellen erhalten, erschöpfen sich letztere, wobei diese Erschöpfung rascher fortschreitet als ihre Erholung; daher finden wir die Plasmazellen in demselben Zustande vor, wie nach langem Hungern des Tieres.

Ich schließe hiermit meine Beschreibung der pathologischen Prozesse in der Submaxillaris des Kaninchens während des

ersten Stadiums der experimentell erzeugten amyloiden Degeneration, da außerdem keine pathologischen Veränderungen, weder in den Ausführungsgängen noch in den Korbzellen oder anderen Elementen vorzufinden sind.

II. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Wie schon angedeutet, beginnt dieses Stadium mit den ersten Zeichen der Ablagerung der amyloiden Substanz.

Ich wiederhole nochmals, daß alle pathologischen Prozesse, die ich nur zur Erleichterung der Beschreibung voneinander trenne, in Wirklichkeit eng miteinander verbunden sind, und daß man den Moment, der eine Phase von der andern trennt, gar nicht bestimmen kann.

Zu dieser Zeit findet man an der Submaxillaris makroskopisch nicht mehr die intensive rosa Farbe, die sie im ersten Stadium charakterisiert.

Mikroskopisch finden wir ein neues, für dieses Stadium höchst charakteristisches Moment, nämlich — die Ablagerung der amyloiden Substanz; aber schon vor ihrem ersten Erscheinen entdecken wir beim Durchmustern der Präparate einige höchst interessante Phänomene an den Wänden der Gefäße. Ihr Lumen scheint durch rote Blutkörperchen weniger als in dem ersten Stadium ausgefüllt zu sein; doch treten sie viel deutlicher hervor als unter normalen Umständen; man hat den Eindruck, als wenn die Intima der Kapillaren spröder geworden wäre und auf künstliche Weise, wie in einem Falle von Arteriosklerose bei Kalkablagerung, ihr Lumen offen gehalten werde. Sehr interessant sind die Veränderungen in den Endothelien der Kapillaren. Zur Zeit, wo als charakteristisches Zeichen für alle Zellelemente Atrophie und Ermattung erscheint, tritt das Endothelium aller Kapillaren, sowohl in ihren Quer- als in den Längsschnitten, ganz besonders scharf hervor. Die Kerne dieser Zellen, die für gewöhnlich im Querschnitte abgeplattet und in Längsschnitten fadenförmig geschnürt erscheinen, runden sich jetzt in einem gewissen Grade ab und prominieren stark in das Lumen der Gefäße. Die Chromatinelemente dieser Kerne, die im normalen Zustande fast staubartig sind, werden

etwas größer. Das Protoplasma der Endothelien tritt sehr deutlich hervor. Es ist mir nicht gelungen, in der Submaxilaris genauere und bestimmtere Veränderungen zu verfolgen, jedoch sprechen die eben beschriebenen Beobachtungen für eine erhöhte Tätigkeit von seiten der Endothelzellen.

Unmittelbar um die Endothelzellen der Kapillaren beginnt die erste Ablagerung der amyloiden Substanz, welche in einigen seltenen Fällen schon am Ende der zweiten Woche, also nach der dritten Einspritzung, zu bemerken ist. In den frühesten Stadien der Ablagerung kann man ihre Spuren nur durch Gentianaviolettfärbung nach Alkoholfixation erkennen; sie läßt sich als dünne, seichte, rosafarbige Linie, die sich fast unmittelbar an die Kapillarendothelien anschmiegt, erkennen; mit der Zeit bekommt sie ziemlich scharfe Konturen, die immer präziser zur Seite der Epithelzellen und undeutlich zum Gefäß hin sind. Zu dieser Zeit färbt sich die amyloide Substanz mit van Gieson-scher Färbung noch fast gar nicht und zeigt sich nur als höchst zarter grüner Strich bei der Färbung mit Liehtgrün nach Zenker. Die amyloide Substanz lagert sich den ganzen Kapillaren entlang und bildet auf diese Weise eine zweite Gefäßwand, die mit der Zeit überaus deutlich die Verteilung dieser Gefäße in der Drüse veranschaulicht. Die Kapillaren verlieren ihre Elastizität immer mehr, so daß ihr Lumen weit offen bleibt, obgleich zellige Blutelemente in ihnen nur spärlich vorhanden sein können.

Die Vermehrung der amyloiden Substanz wirkt wenigstens in diesem Stadium auf das Endothelium der Gefäße nicht ein. Die Endothelzellen treten bei allen Färbungen ausgezeichnet hervor und man sieht sie noch mehr in das Lumen der Gefäße prominieren; die Vermehrung der amyloiden Substanz auf der Außenseite der Gefäße scheint die Endothelzellen etwas abzuplatten, dafür entwickeln sie sich desto ungezwungener ins Lumen hinein.

Die Kapillaren, welche normalerweise fast immer in colabiertem Zustande erscheinen und nur an ihren Endothelien erkannt werden, bieten am Ende des zweiten Stadiums ein ganz anderes Bild. Die verdickten, unelastischen amyloiden Kapillarscheiden, deren Durchmesser öfters denjenigen des Lumens übertrifft, nehmen bei der Färbung mit Saffranin-

Lichtgrün eine grellgrüne Farbe an (Fig. 5, Taf. I). Wenn man ähnliche Präparate mit einer normalen Submaxillaris vergleicht, fällt unwillkürlich die große Anzahl der Kapillaren auf; diese durchschneiden das Gewebe in allen möglichen Richtungen; die durch die Verzweigung gebildeten Maschen umschlingen jeden Sekrettubulus so, daß jede Epithelzelle oder die zwischen ihr und der Kapillarwand liegende Plasmazelle mit den Kapillaren in innigste Berührung kommt. Auf solchen Präparaten sind die Kapillaren bedeutend besser zu sehen als an injizierten Organen, da man ihre Anwesenheit hier nicht nur an ihrem Lumen, sondern auch an ihrer bedeutend verdickten Wand erkennt.

Wie reagiert nun das Parenchym der Speicheldrüse auf die zunehmende Ablagerung des Amyloids? Wie wir schon wissen, besteht diese Drüse aus zweierlei Elementen: den Epitheltubuli und den Plasmazellen. Die Plasmazellen sind es, die am unmittelbarsten von der Ablagerung der amyloiden Substanz betroffen werden. Die Wirkung dieser Ablagerung ist so schädigend und geht so schnell vor sich, daß das Studium der Degeneration der Plasmazellen durchaus nicht leicht ist. Schon am Ende der ersten Periode haben wir die Plasmazellen erschöpft gefunden, genau so wie nach langem Fasten des Tieres. Dieser Zustand verstärkt sich noch in der zweiten Periode; die kleinen pyknotischen, eckigen Zellen sind augenscheinlich nicht mehr imstande zu funktionieren. Die Ablagerung der amyloiden Substanz wirkt offenbar höchst ungünstig auf dieselben, und zwar auf zweierlei Art: erstens durch mechanischen Druck auf die Plasmazellen, infolgedessen diese sich abplatten und in die Länge ziehen; zweitens durch Umgestaltung und Verdickung der Kapillarwand, deren normale Struktur zur Ernährung der Gewebe nötig ist, während nunmehr die zur normalen Tätigkeit notwendigen Lebensprozesse der Zellen radikal alteriert sein sollen.

Der Prozeß der allmäßlichen Degeneration und Zerstörung der Plasmazellen tritt nirgends so anschaulich hervor, wie in den nach Altmann fixierten und gefärbten Präparaten (Fig. 7, Taf. I). Obwohl die Färbungen auch nach anderen Methoden die allmäßliche Atrophie dieser Elemente gut hervortreten lassen,

so erlaubt uns doch die Färbung der Altmannschen Granulationen die feineren Veränderungen im Zellenprotoplasma zu sehen.

In normalem Zustande sind die fuchsinophilen Granula der Plasmazellen ziemlich regelmäßig über das ganze Protoplasma zerstreut (Fig. 6, Taf. I) und nur um den Kern sammeln sie sich dichter an; ihre Größe ist eine mittlere, sie haben eine ganz runde Form und sind alle einander gleich. Schon in der ersten Periode tritt eine Verdichtung der Granula hervor; diese Erscheinung ist aber offenbar auf ganz natürliche Weise zu erklären, da der Zellkörper zu dieser Zeit sich verkleinert und infolgedessen die fuchsinophilen Granula zusammenrücken.

Was die Plasmazellen im zweiten Stadium anbelangt (Fig. 7), so zeigen sie bei der Altmannschen Methode deutliche Degenerationssymptome; die zusammengedrückten Granula verändern sich sowohl in ihrem Volumen als auch in ihrer Verteilung, in ihrer Form und in ihrer Beziehung zum färbenden Stoffe.

Die Granula werden sichtlich größer und verlieren ihre regelmäßige runde Form; manche erreichen eine bedeutende Größe, andere wieder werden kleiner, infolgedessen fallen die Größenunterschiede leicht auf; in denjenigen Zellen, welche besonders klein sind und bei der Färbung mit polychromem Methylenblau pyknotisch erscheinen, scheinen die fuchsinophilen Granula miteinander zu verschmelzen; infolgedessen färben sich mit Fuchsin einige Teile der Zellen mehr oder weniger diffus. Der Kern, der lange Zeit sich normal differenziert, fängt beim Fortschreiten der Degeneration auch an, eine Anomalie in seinem Verhalten zu dem färbenden Stoff zu zeigen. Indem er allmählich immer kleiner wird, beginnt er die rote Farbe intensiver festzuhalten, so daß in den letzten Stadien der Degeneration die ganze Zelle ein kleines rotes, indifferenziertes Klümpchen darstellt; der Kern sowie das Protoplasma färbt sich diffus und intensiv. Es ist mir in keinem Falle gelungen, irgendwelche Andeutungen einer Regeneration der Plasmazellen zu finden.

Die beschriebenen Phänomene der Degeneration lassen sich ziemlich gleichmäßig in allen Plasmazellen verfolgen und

hängen hauptsächlich von der Quantität des sich ablagernden amyloiden Stoffes ab. In einigen Fällen verteilte sich die amyloide Substanz ziemlich unregelmäßig in der Drüse (die Gründe sind mir unbekannt geblieben); das Amyloid lag dann an manchen Stellen in bedeutenden Massen an allen Kapillaren angehäuft, während es anderswo nur an den größeren Gefäßen in der Nähe der Ausführungsgänge auftrat; in solchen Fällen sah man an den Plasmazellen an verschiedenen Stellen der Drüse eine ganze Reihe Veränderungen auftreten, die die ersten Degenerationssymptome mit dem definitiven Schwund der Zellen verbinden. Wir haben also in den Plasmazellen Elemente, deren Funktion und Dasein auf unmittelbarste und engste Weise mit dem Zustande der sie umringenden und an sie angrenzenden Kapillaren zusammenhängt. Die Folgen des ersten Insults, der der ersten Einspritzung entspricht, können leicht vergehen, werden aber durch das Auftreten der amyloiden Substanz unterstützt und durch deren Ausbreitung verstärkt; endlich bringen die immer wiederholt vorgenommenen Einspritzungen und die rasche Infiltration der Spalträume mit Amyloid die Plasmazellen zum völligen Schwund.

Nicht so intensiv, jedoch nicht weniger charakteristisch sind die in den epithelialen serösen Zellen während der Entwicklung und der Vermehrung der amyloiden Substanz auftretenden Prozesse. Sowohl für die Plasmazellen als auch für die Epithelzellen ist das allmähliche Erlöschen aller Lebensfunktionen charakteristisch, obgleich sich diese Prozesse lange nicht so rasch abspielen, wie wir es an den Plasmazellen gesehen haben. Dabei finden wir in den Epithelzellen eine deutliche Tendenz zu vikariierender Hypertrophie, und zwar ganz besonders in den Teilen der Submaxillaris, wo die amyloide Substanz in kleinerer Quantität vorhanden ist.

Am Ende des ersten Stadiums haben wir schon unter den meistens sehr intensiv funktionierenden Epithelzellen einige angetroffen, deren Aussehen eher auf einen Zustand der Ruhe und Ermattung schließen ließ. Nach einer einmaligen Einspritzung erholen sich diese Zellen allmählich und kehren zu ihrer normalen Tätigkeit zurück. Die wiederholten Einspritzungen bringen ins Leben der Epithelzellen neue ungünstige Momente: das

Auftreten der amyloiden Substanz und den Schwund der Plasmazellen. Diese zwei Momente sind miteinander so eng verbunden, daß es fast unmöglich ist, die Wirkung eines jeden auf die Epithelzellen gesondert zu verfolgen; in der Tat wirkt die erste Ablagerung der amyloiden Substanz zu gleicher Zeit sowohl auf die Plasmazellen als auch auf die Epithelzellen schädlich; andererseits muß der rasche, mit der ersten Ablagerung des amyloiden Stoffes fast gleichzeitig auftretende Schwund der Plasmazellen auch ungünstig auf die Epithelzellen wirken; auf diese Weise sind die endgültigen Veränderungen an den Epithelzellen verknüpft mit beiden zugleich wirkenden schädigenden Ursachen, die schwer zu zerlegen sind und deren Wirkung sich gegenseitig verstärkt.

Infolge der schon erwähnten unregelmäßigen Ausbreitung der amyloiden Substanz zeigen die Epithelzellen der Submaxillaris in der zweiten Periode nicht gleichmäßige Veränderungen zur selben Zeit. So findet man an Stellen, wo die amyloide Substanz eben erst an den größten Gefäßen aufgetreten ist, nur schwer bemerkbare Veränderungen. Letztere werden gut sichtbar nur dort, wo die amyloide Substanz schon an den Kapillaren erscheint; sie drückt die Plasmazellen zusammen, ruft deren Atrophie und Degeneration hervor, wirkt aber auch unbedingt komprimierend auf die Epithelzellen, deren Größe infolgedessen in der zweiten Periode etwas abnimmt. Außer der allmäßlichen Größenverminderung werden wir einer immer weiterschreitenden Verarmung an Sekretmaterial gewahr; auch Nucleolenkörper finden wir in solchen Zellen nur selten; die noch vorhandenen Sekretgranula sind unregelmäßig, verlieren oft die Fähigkeit sich zu färben und offenbaren sich als Vacuolen.

Ähnliche Veränderungen spielen sich in den Teilen der Submaxillaris ab, wo die amyloide Substanz sich schon reichlich abgelagert hat. Ganz anders benehmen sich die Epithelzellen dort, wo sie sich erst spurweise zeigt. Hier fallen uns die großen Dimensionen und der helle Ton der Epithelzellen ins Gesicht (Fig. 3, Taf. I). Bei schwacher Vergrößerung lassen sich ähnliche Stellen als helle Fleckchen in umgebendem Gewebe erkennen; bei derselben Vergrößerung sieht man in einem

Gesichtsfelde eine verschiedene Anzahl von morphologischen Elementen; dabei bekommt man den Eindruck, daß man daselbe Präparat bei verschiedener Vergrößerung untersucht.

Die größer gewordenen Zellen scheinen für die Funktion derjenigen Elemente entschädigen zu sollen, die ihre Funktionsfähigkeit schon mehr oder weniger verloren haben; sie unterscheiden sich jedoch sehr von normalen serösen Drüsenzellen (Fig. 3). Der Zellkörper besteht aus mehreren großen hellen Vacuolen, die voneinander durch ein feines, kaum bemerkbares Protoplasmagerüst getrennt sind; keine von den gebrauchten Fixationen und Färbungen erlaubt in denselben Sekretgranula und Nucleolenkörper zu unterscheiden; das Sekretionsprodukt dieser Zellen liegt offenbar in den Vacuolen; aber man findet es hier nicht mehr als morphologisch nachzuweisendes Element, sondern als flüssige Substanz, die in Präparaten als Vacuolen imponiert. Folglich, wenn ihren Dimensionen und der bedeutenden Quantität der sie ausfüllenden Sekretion nach diese Zellen selbst einige Andeutungen von Hypertrophie zeigen, so nähert sich die Tätigkeit dieser Zellen den normalen Vorgängen nur sehr unvollständig.

Die Frage, wie sich die Epithelzellen zu der allmählichen Vermehrung der amyloiden Substanz verhalten, gehört eigentlich in die dritte Phase, zu deren Beschreibung ich jetzt übergehe.

III. Stadium der amyloiden Degeneration in der Submaxillaris.

Die pathologischen Prozesse an den Epithelzellen nehmen in diesem Stadium ihren Fortgang. Nach dem Schwund der Plasmazellen finden wir fast nirgends in den Epithelzellen Sekret in Form von Granula; die Vacuolen selbst werden allmählich kleiner und verlieren ihren Inhalt, ohne sich von neuem anzufüllen. Das lebende Protoplasma tritt jetzt deutlicher zutage, obwohl die Zellen eine starke Volumverkleinerung aufweisen, da die Sekretgranula und selbst die mit flüssigem Inhalte angefüllten Vacuolen allmählich verschwinden. Der Druck seitens der unaufhörlich sich ablagernden amyloiden Substanz, dem die Epithelzellen ausgesetzt sind, übt auf die letzteren eine schädigende Wirkung aus; einerseits werden sie

durch denselben abgeplattet, andererseits zusammengerückt, so daß bald die letzten Spuren der Sekretkapillaren schwinden. Das Lumen der Sekrettubuli, welches schon im normalen Zustande nicht groß erscheint, ist jetzt kaum zu sehen. Sehr hübsche Bilder bekommt man zu dieser Zeit bei Saffranin-Lichtgrünfärbung. Die kleinen, weit voneinander gerückten Sekrettubuli sind von Amyloid wie von einem undurchdringlichen Panzer umschlossen; die in grellem Grün gefärbten Kapillaren durchschneiden das Gewebe nach allen Richtungen; die kleinen Epithelzellen, aus denen die Sekrettubuli bestehen, haben das Aussehen der Sekretzellen gänzlich verloren, ihr Protoplasma erscheint in allen Teilen der Zelle fein und regelmäßig gekörnt, der runde Kern liegt fast immer im Zentrum der Zelle. Solche Zellen (Fig. 4, Taf. I) scheinen ihre Individualität als Sekretzellen verloren zu haben und haben einen einfacheren undifferenzierten Habitus angenommen. Mit keiner der zahlreichen von mir gebrauchten Färbungen konnte ich die Anwesenheit von Sekretgranula beweisen. Die von Altmann als graugelbe Körner bezeichneten Bestandteile der Zelle, die so deutlich in der ersten, aber auch in der zweiten Periode zu sehen waren, sind jetzt vollends verschwunden. Ein ganz anderes Verhalten zeigen die kleinen fuchsinophilen Körner — die Altmannschen Granulationen; man kann nicht genau feststellen, ob sie an Zahl zu- oder abnehmen, doch scheinen sie jetzt, da das Volumen der Zellen infolge des Verschwindens der Sekretgranula sichtlich abgenommen hat, zahlreicher zu sein; Altmann ist der Ansicht, daß in einer normalen Drüse die fuchsinophilen Granula, stets an Größe und Zahl zunehmend, schließlich in die graugelben Sekretgranula übergehen. In unserem Falle sind die Sekretgranula offenbar durch die vorhergehende starke Tätigkeit verbraucht worden, die fuchsinophilen Granula aber haben ihre Eigenschaft, sich weiter in Sekret umzuwandeln, verloren.

Zu weiteren Veränderungen scheinen die Epithelzellen nicht fähig zu sein. Das allmähliche aber unaufhörliche Zunehmen der amyloiden Substanz übt keine weitere Wirkung auf diese Zellen; so fand ich in der Submaxillaris in vielen Fällen, wo die amyloide Degeneration schon in allen Organen

stark ausgebildet war, dasselbe Bild. Es scheint, als ob die Zellen, die während der Entwicklung des Organes durch Arbeitsleistung und Anpassung differenzieren, doch die Fähigkeit beibehalten, ihren ursprünglichen Charakter wieder anzunehmen.

Noch einige Worte über die Ablagerung der amyloiden Substanz; wie Fig. 5, Taf. I zeigt, lagert sie sich in Form einer dichten Schicht um alle Kapillaren herum und verdickt ihre Wände in dem Maße, daß ihr Durchmesser oft dasjenige des Lumens übertrifft. Wie wir im zweiten Stadium schon gesehen haben, lagert sich die amyloide Substanz vom Anfang an in Form einer wellenartigen feinen Linie; auch bleibt diese wellenförmige Beschaffenheit in den folgenden Stadien bestehen. Dies ist recht deutlich auf Fig. 5 zu sehen, die die amyloide Substanz überall deutlich geschichtet zeigt; doch sind dabei diese Schichten nicht scharf voneinander getrennt, im Gegen teil, man sieht die einen äußerst zart und ganz allmählich in die anderen übergehen. Die Kapillaren haben auch in diesem Stadium ihre Zellen nicht verloren; ihre Kerne treten sehr deutlich an den mit Zenker fixierten und mit Saffranin-Lichtgrün gefärbten Präparaten hervor.

Es geht nicht an, aus Beobachtungen an einem einzelnen Organ irgendwelche Schlüsse über die amyloide Degeneration im allgemeinen zu ziehen, dennoch werde ich versuchen, auch mein Material in den Grenzen seiner Ausnutzbarkeit zu verwerten.

Viele Autoren sind, wie es scheint, geneigt, eine große Rolle in der Entstehung den Parenchymzellen der verschiedenen Organe zuzuschreiben. Wenn wir uns aber erinnern, daß die ersten Amyloidspuren an den großen Gefäßen auftreten, in verhältnismäßig großer Entfernung von den Epithelzellen, so wird uns die hervorragende Rolle der Parenchymzellen wenigstens zweifelhaft erscheinen; die Verbreitung der amyloiden Substanz den Kapillaren entlang und ihre Ablagerung in der unmittelbaren Nähe der Endothelzellen sind für uns ein wichtiger Hinweis auf eine mehr oder weniger aktive Rolle der Endothelzellen in dieser Hinsicht.

Die volle Unmöglichkeit, amyloide Substanz während ihrer Ablagerung in den Zellen nachzuweisen, gibt mir Recht, auf

ihre extracelluläre Entstehung zu schließen. Das Amyloid ist also kein Sekretprodukt der Zelle, sondern ein Produkt einer komplizierten chemischen Reaktion zwischen Stoffwechselprodukten verschiedener Zellen, die in den Zwischenräumen der letzteren stattfindet.

2. Die Resorption der amyloiden Substanz in der Submaxillaris des Kaninchens.

Die Submaxillaris des Kaninchens stellt für das Studium der Amyloidresorption, wie gesagt, ein sehr geeignetes Objekt dar. Erstens gehört dieses Organ nicht zu den lebenswichtigen, zweitens erleichtert seine oberflächliche Lage jeden operativen Eingriff außerordentlich und drittens gehört die Submaxillaris zu den paarigen Organen.

Die Resorption des Amyloids kann von zwei Gesichtspunkten aus untersucht werden.

Man kann sich die Frage stellen: welche Veränderungen erfährt ein Stück amyloid entarteten Gewebes, wenn man es wie einen Fremdkörper einem Tiere an irgend einer Körperrstelle implantiert? Diese Frage wurde schon von vielen Forschern bearbeitet (Litten, Grigoriew, Lubimow, Sirtzow, Pawlowsky, Stephanowitsch) und ich nehme als festgestellt an, daß amyloid infiltriertes Gewebe, in Celloidinrörchen gefüllt und ins Unterhautzellgewebe eines gesunden Tieres transplantiert, von jungem Granulationsgewebe durchdrungen und zum Schwinden gebracht wird.

Solche Experimente entscheiden die Frage aber nicht, ob die amyloide Substanz sich in einem amyloid infiltrierten Organe selbst resorbieren kann. In bezug auf diese letzte Frage gibt es in der Literatur nur einzelne Beobachtungen (Rählmann und Stephanowitsch); die beiden Autoren kommen zu einheitlichen positiven Schlüssen.

Rählmann beschreibt einen Fall, wo die amyloide Substanz sich in einem Tumor der Konjunktiva des Menschen an beiden Augen nach teilweisem Entfernen des degenerierten Gewebes völlig resorbierte, wobei die amyloide Substanz eine hyaline Umwandlung erlitt; diese Resorption wurde vom Autor

in engen Zusammenhang mit den durch den operativen Eingriff wachgerufenen aseptisch entzündlichen Prozessen gebracht.

Um die Frage zu entscheiden, ob die aseptischen Entzündungsprozesse in der Tat für die Resorption der amyloiden Substanz von Belang sind, hat Stephanowitsch eine ganze Reihe Experimente angestellt. Er rief in der amyloid infiltrierten Leber der Hühner Entzündungsprozesse hervor, indem er oberflächliche Kauterisationen und Incisionen vornahm. In der unmittelbaren Nachbarschaft des jungen Granulationsgewebes, das die Operationsdefekte erfüllte, fand er eine allmähliche Resorption der amyloiden Substanz, die intensiv von den Fibroblasten und den Riesenzellen aufgenommen wurde. Eine Verringerung des Amyloids wurde aber nicht nur in der nächsten Nähe der Entzündungsherde beobachtet, sondern im ganzen Organ; auch war diese Verminderung mit deutlicher Abblässung der Farbreaktion der noch vorhandenen amyloiden Substanz verknüpft. Die aus den beschriebenen Experimenten gezogenen Schlüsse sind aber nicht unanfechtbar. Stephanowitsch gründet seine Anschaugung auf Fälle, in denen er nur mit gewisser Wahrscheinlichkeit die amyloide Degeneration vermuten konnte, da er sich von der Anwesenheit des Amyloids durch eine Probeexcision nicht vergewissern konnte. Er vergißt dabei, daß er selber und andere Autoren öfters den Umstand hervorhoben, daß die mehr oder weniger stark verbreitete Amyloidinfiltration nicht konstant unter denselben Verhältnissen auftritt und von der Individualität der Tiere abhängt. Ich habe viele Male Gelegenheit gehabt, mich davon zu überzeugen, daß amyloide Substanz in manchen Fällen schon nach 100 cem injizierter Kultur in großen Mengen auftritt, in anderen aber nach 200 cem nur eben zu bemerken war.

Es ist eben der Vorzug der Submaxillaris, daß sie zu den paarigen Organen gehört. Nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die amyloide Substanz immer zu gleicher Zeit und annähernd in gleicher Weise und Quantität in beiden Drüsen erscheint, konnte ich mich durch eine Probeexcision an einer Drüse vom Vorhandensein der Amyloidinfiltration vergewissern, an der anderen aber hatte ich die Möglichkeit zu verfolgen, inwiefern das Einstellen der Injektionen allein auf die Resorption der amyloiden Substanz einwirkt.

Da ich im Verlauf meiner Untersuchungen die Tatsache feststellen konnte, daß man in einigen Organen, die besonders günstige Bedingungen für Oxydationsprozesse darbieten, so gut wie niemals amyloide Substanz nachweisen konnte, so versuchte ich auch die Submaxillaris in einen Zustand erhöhter Hyperämie und Aktivität zu versetzen, um nachzuforschen, ob nicht dieser ein günstiges Moment auch für die Resorption darstelle; ich versuchte solche Hyperämie hervorzurufen, indem ich aseptische und septische Entzündungsprozesse im Nachbargewebe provozierte. Aber die aseptischen Prozesse im Nachbargewebe beeinflußten die Submaxillaris so unmerklich, die septischen im Gegenteil gingen so leicht auf die Drüse über, daß ich diese Experimente einstellen mußte.

Ich kam jedoch auf folgende Weise zu dem vorgestekten Ziele: ich schnitt einigen Kaninchen die ganze Submaxillaris auf einer Seite heraus; dabei ergab die Untersuchung der Drüse der anderen Seite, daß sich letztere stets in einem Zustande erhöhter Aktivität und Hyperämie befand. Dann wandte ich dieselbe Methode an Kaninchen mit amyloider Degeneration an.

Ich stellte meine Experimente hauptsächlich an Kaninchen an; wie bekannt, bekommen diese an den Injektionsstellen Abscesse, die bald von dickem teigigen, bald von einem mehr dünnflüssigen Eiter erfüllt werden. Im letzten Falle werden die Abscesse besonders groß und deren Höhlen enthalten nicht selten bis 500 cem Eiter; der Eiter gibt gewöhnlich sehr schön ausgeprägte typische Staphylokokkenkulturen.

Meine ersten Experimente gaben mir alle ein negatives Resultat.

Die Kaninchen, welchen 200 — 250 cem eingespritzt wurde, ließen in ihrer Submaxillaris sechs Monate nach Einstellung der Einspritzungen im Vergleich mit dem sechs Monate vorher excidierten Stücke die amyloide Substanz in voller Unversehrtheit nachweisen. Bei Kaninchen, denen weniger eingespritzt wurde — 100 — 150 — habe ich zwei bis drei Monate nach der letzten Einspritzung sogar eine deutliche Anhäufung dieser Substanz gefunden, und erst sechs bis acht Monate nach der letzten Einspritzung, im Falle einer

allmählichen Resorption und Ausheilung der Abscesse, begann auch die amyloide Substanz ihre intensive Reaktion auf Anilinfarben nachzulassen und an Quantität zu verlieren.

Auch ließ mich letzterer Umstand vermuten, daß der negative Ausfall meiner Experimente von der Anwesenheit der Abscesse abhing, die durch Einstellung der Einspritzungen nicht beseitigt wurden. Stephanowitsch hat mit Hühnern gearbeitet, und bei diesen veranlassen die Einspritzungen keine Eiterungsherde; auch beseitigt im letzten Falle die Einstellung der Einspritzungen die Ursachen der amyloiden Infiltration.

Daraufhin stellte ich eine neue Reihe Experimente an, bei denen ich die Einstellung der Einspritzungen mit einer gründlichen Reinigung der Eiterungsherde verknüpfte; ich schnitt sie auf, durchspülte sie mit Desinfektionsflüssigkeit; die kleineren schälte ich aus, dann vernähte ich die Wunde oder ließ sie offen granulieren; in allen Fällen heilten sie ganz vorzüglich. Jetzt, schien mir, mußte doch die eigentliche Ursache der Anhäufung der amyloiden Substanz beseitigt sein. Ich irrte mich nicht; schon zwei Monate nach einer solchen Reinigung gaben mir die excidierten Stückchen ein völlig positives Resultat in Hinsicht auf die Resorption des amyloiden Stoffes.

Ich teile mein Material in bezug auf die Amyloidresorption in vier Abschnitte.

Im ersten werde ich die Ergebnisse darlegen, die ich mit der alleinigen Einstellung der Einspritzungen bekam. Dabei betone ich, daß ich in allen demnächst zu beschreibenden Fällen an das Aufhören mit den Einspritzungen eine gründliche Reinigung der Abscessherde knüpfte.

Im zweiten Abschnitte werde ich vier Fälle beschreiben, in welchen ich zur Zeit des Aufhörens mit den Einspritzungen den Kaninchen die Submaxillaris auf einer Seite ausschnitt und damit die übrig gebliebene in einen Zustand verstärkter Aktivität und Hyperämie versetzte.

Im dritten Abschnitte werde ich mich mit der Frage befassen, inwiefern Traumen — Excision von Stückchen Drüse, Kauterisation und Acupunktur — auf die Beschleunigung der Amyloidresorption von Einfluß sind.

Endlich werde ich im vierten Abschnitte drei Fälle beschreiben, in denen ich im benachbarten Gewebe eine septische Entzündung hervorrief, die dabei nur in gewissem Maße auf die Submaxillaris überging und wobei letztere die Stätte einer kleinzelligen Infiltration wurde.

I. Einfluß des Einstellens der Injektionen auf die Amyloidresorption.

Um die Bedeutung der Einstellung der Einspritzungen zu ergründen, excidierte ich gewöhnlich zu gleicher Zeit ein Stückchen Drüsengewebe an der Submaxillaris von der einen Seite und untersuchte die Drüse der anderen Seite an verschiedenen Kaninchen in verschiedenen Zeitintervallen nach der Einstellung der Injektionen: 14—30 Tage, 2, 4 und 6 Monate.

In keinem einzigen Falle genügte ein vierzehntägiger Zeitraum, um bemerkbare Spuren von Amyloidresorption zurückzulassen; auch die 30tägige Frist gab nur ungewisse Resultate. Erst zwei Monate nach Einstellung der Injektionen bekam ich sichtbare Zeichen von Amyloidresorption. Auch bei so langer Dauer der Unterbrechung der Einspritzungen waren die Ergebnisse verschieden, je nach der Verbreitung, welche die amyloide Infiltration zu dieser Zeit im Organ angenommen hatte.

Bei der Beschreibung der Entwicklung der amyloiden Infiltration teilte ich die dabei zu beobachtenden Prozesse, der Zeit ihrer intensivsten Entwicklung nach, in drei Stadien ein: in dem ersten traten die degenerativen Prozesse der parenchymatösen Elemente in den Vordergrund; im zweiten trat die amyloide Substanz zutage; im dritten häufte sich das Amyloid in großen Mengen auf.

Auch die Einstellung der Injektionen hatte verschiedene Wirkungen je nach dem Stadium, in welchem ich die Einspritzungen unterbrach.

Im zweiten Stadium, wo das Amyloid nur eben an den Kapillaren zum Vorschein kam, war eine zweimonatliche Dauer genügend, um die zarten mit Anilinfarben rosa gefärbten Amyloidschichten zum Schwinden zu bringen.

Im dritten Stadium aber, wo die Amyloidschichten besonders mächtig wurden, äußerte sich sogar nach sechsmonatlicher

Unterbrechung der Einspritzungen die Amyloidresorption nur sehr unvollständig; zwar schwächte sich die Reaktion der amyloiden Substanz auf Anilinfarben in gewissem Grade ab, doch verminderten sich die Amyloidschichten nur wenig. Auch bot die genaueste Untersuchung der Präparate solcher Drüsen im Vergleich zu den im Moment der Einstellung der Injektion excidierten Stückchen in dieser Hinsicht keine bemerkenswerte Unterschiede. Selbstverständlich gab es zahlreiche Fälle, die diese beiden Extreme miteinander durch eine ganze Reihe Übergangsstufen verknüpften.

In welcher Weise fand die Amyloidresorption statt?

Das Amyloid wurde am frühesten an den feinsten Kapillarscheiden resorbiert, die unmittelbar den epithelialen Sekrettubuli anlagen. Auch in der Leber der Hühner beobachtete Stephanowitsch dieses frühe Schwinden der amyloiden Substanz an den Kapillarscheiden in nächster Nähe der Leberzellen, dagegen behielt der amyloide Stoff in den Wänden der größeren Gefäße seine Verwandtschaft zu den Anilinfarben verhältnismäßig länger; von diesem Umstand ausgehend will Stephanowitsch den Leberzellen in der Resorption der amyloiden Substanz eine hervorragende Rolle zuschreiben, da diese den Amyloidschichten so innig anliegen. Ich kann dieser Ansicht aber nicht zustimmen.

Wenn wir uns einerseits erinnern, daß sich die amyloide Substanz ursprünglich den größeren Gefäßen entlang ablagert, daß andererseits die amyloide Substanz während ihrer Ablagerung verschiedene Stadien der chemischen Umwandlung erleidet (was sich durch ihr verschiedenes Verhalten zu unseren Reagentien: Anilinfarben, Jod, Jod-Schwefelsäure kundgibt), so wird uns die raschere Amyloidresorption an den Kapillarwänden ganz natürlich erscheinen; in der Tat wird das Amyloid, da es am frühesten an den großen Gefäßen erscheint, in denselben schon bis zur Jod-Schwefelsäure-Reaktion reif, während es zu gleicher Zeit an den Kapillarwänden nur die Reaktion mit Anilinfarben gibt; bei seiner Resorption erleidet das Amyloid augenscheinlich regressive Metamorphosen; deshalb muß auch natürlich das unlängst abgelagerte Amyloid leichter als das reifere resorbiert werden.

In bezug auf die Beteiligung der parenchymatösen Elemente an dem Prozesse der Resorption konnte ich keine aktive Teilnahme von ihrer Seite wahrnehmen. Wenn die Einspritzungen in der dritten Periode unterbrochen wurden, behielten die Epithelzellen auch während der Resorption ihren indifferenten Bau und ihr gleichmäßig und fein gekörntes Protoplasma; sie weisen ein netzförmiges Protoplasma mit hydropisch degenerierten Sekretgranula auf, wenn mit den Einspritzungen in der zweiten Periode aufgehört wurde.

Den Plasmazellen kommt auch kein Teil an der Resorption zu, weil dieselben während der Anhäufung der amyloiden Substanz in der Mehrzahl der Fälle schon zugrunde gegangen sind.

Wie verhalten sich die Endothelzellen zur Zeit der Resorption?

Es ist schwierig, ja fast unmöglich, irgendwelche Veränderungen auch an diesen Elementen wahrzunehmen; die einzige Tatsache, die ich feststellen konnte, ist die, daß ich nie auch noch so winzige Spuren Amyloid in den Endothelzellen vorgefunden habe. Wenn diese Elemente sich an der Amyloidresorption beteiligen, wie es im Hinblick auf deren Ablagerung scheint, so muß die amyloide Substanz sich zuvor aufgelöst haben. Die Annahme einer aktiven Aufnahme von Amyloidteilchen seitens der morphologischen Elemente scheint mir durchaus nicht notwendig zu sein. Da aber die amyloide Substanz mit der Zeit dichter wird, so ist es auch ganz natürlich, daß sie rascher an Stellen ihrer jüngsten Ablagerung verschwindet.

II. Einfluß der verstärkten Hyperämie auf die Amyloidresorption.

Wenn man zur Zeit der Einstellung der Einspritzungen die Submaxillaris auf einer Seite excidiert, so zeigen die sich in der Drüse der anderen Seite abspielenden Prozesse große Analogie mit denen, die wir soeben verfolgt haben; nur scheinen sie etwas intensiver abzulaufen. Auch hier war es mir unmöglich, irgendwelche aktiven Prozesse in den epithelialen Sekretzellen oder in den Endothelzellen der Blut- und Lymph-

gefäß zu beobachten; keine der Reaktionen gab mir die Möglichkeit, in irgend einer Zelle Amyloidpartikelchen nachzuweisen. Auch hier verschwand die amyloide Substanz (wie nach bloßem Einstellen der Injektionen) am frühesten an den Kapillarscheiden, also da, wo sie am spätesten und am geringsten abgelagert worden war.

Die Resorption der amyloiden Substanz ist jedenfalls ein sehr langwieriger Prozeß, der um so langsamer verläuft, je intensiver die Infiltration war. Bei der Anhäufung der amyloiden Substanz erleidet die letztere eine evidente Verdichtung, die auch ihre Resorption sehr stark verlangsamt; so konnten in zwei Fällen sechs und acht Monate nach dem Einstellen der Injektionen und Excision der einen Drüse noch große Massen amyloider Substanz nachgewiesen werden. In diesen beiden Fällen erschienen nur wenige Kapillaren von amyloider Substanz befreit; die meisten bewahrten ihre breiten amyloiden Wände.

III. Einfluß von Traumen auf die Amyloidresorption.

Um den Einfluß der Traumen, denen Rählmann und Stephanowitsch eine gewisse Bedeutung in der Amyloidresorption zuschreiben, zu ergründen, excidierte ich aus der Submaxillaris kleine Stückchen und machte oberflächliche Kauterisationen; ich durchstach auch mehrmals die Drüse mit einer glühenden Nadel in verschiedenen Richtungen, wobei ich aus ihr Stückchen in verschiedenen Zeiträumen nach der Operation ausschnitt; dies gab mir die Möglichkeit, den Einfluß desselben Trauma zu verschiedener Zeit nach der Verletzung festzustellen. Das excidierte Stück Drüsengewebe wurde in Schnitte zerlegt und der Sitz der Verletzung immer leicht gefunden.

Bei diesen Experimenten sollen die Prozesse, die sich in der unmittelbaren Nähe des Traumas abspielen, und die, welche im Gewebe der ganzen Drüse verlaufen, streng voneinander gesondert werden.

Nach solchen Durchstechungen bot die Submaxillaris die erste Zeit nach der Operation sichtbare Zeichen sehr intensiver Hyperämie.

In allen Teilen konnte man eine allmähliche Verminde-
rung amyloider Substanz wahrnehmen, die offenbar aufschmolz

und vom Gewebe verbraucht wurde. Wie im ersten und zweiten Abschnitte, verhielten sich die Zellen bei diesem Prozeß passiv.

Ganz eigentümliche Erscheinungen charakterisierten das Gewebe in der unmittelbaren Nähe des Trauma. Ich werde mich nicht lange mit der Beschreibung der Entzündungs- und Regenerationsprozesse befassen, die so ausführlich von Prof. Maximow beschrieben wurden und die in meinem Falle von den beschriebenen nur insofern abwichen, als es die Verschiedenheit des Gewebes, in dem sie verliefen, bedingte.

Die in den Zwischenräumen der Drüsentubuli sich abspielenden Prozesse wurden nicht unbedeutend von dem Grade der amyloiden Infiltration der Drüse beeinflußt, da diese Zwischenräume sich in verschiedenen Stadien anders darstellten.

In einer Drüse, die im zweiten Stadium der amyloiden Infiltration sich befindet, wo also die amyloide Substanz nur in sehr kleinen Mengen an den Kapillarwänden erscheint, wird das Gewebe in der Nähe der Verletzungen schon nach den ersten fünf bis sieben Stunden ödematos, in der unmittelbaren Nähe des traumatisierten Gewebes wird man kleine Blutungen gewahr, die durch die Verletzung der Gefäße zustande kommen. Die dünnen Amyloidstreifen werden da, wo sie ununterbrochen in feinen scharfen Linien erschienen, zerbröckelt und manchmal weit voneinander geschoben. Die stark erweiterten Kapillaren sind strotzend mit Blut gefüllt; selten, aber doch von Zeit zu Zeit, kommen deutliche Emigrationsbilder polymorphkerniger Leukocyten sowie Lymphocyten zu Gesicht; diese haben sich schon in die Drüsenzwischenräume vorgeschoben.

Unwillkürlich fällt die große Zahl von Lymphocyten auf zu einer Zeit, wo nirgends im Nachbargewebe karyokinetische Figuren nachzuweisen sind; dieser letzte Umstand nebst den Emigrationsbildern scheint mir der beste Beweis dafür zu sein, daß diese zahlreichen runden Zellen hämatogenen Ursprungs sind.

Die Epithelzellen scheinen etwas vergrößert und hydroatisch, einige von ihnen sind durch die beigebrachte Verletzung zugrunde gegangen.

Die oben beschriebenen Erscheinungen beziehen sich auf eine Drüse, die man im zweiten Stadium der amyloiden Infiltration traumatisiert hatte. In dem Falle aber, wo das Amy-

loid sich in größeren Mengen angehäuft hat, treten einige Verschiedenheiten im Verlaufe der Prozesse auf. Hier ist keine Emigration wahrzunehmen. Die stark erweiterten Kapillaren, deren Wände aber offenbar ihrer Elastizität verlustig gegangen waren, werden leicht durch den Blutdruck zerrissen und gewähren unbedeutenden aber zahlreichen Blutergüssen Durchlaß. Die Drüsenzwischenräume sind infolgedessen nicht allein von polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten, sondern auch von roten Blutkörperchen erfüllt. Die in den unberührten Teilen der Drüse nirgends unterbrochenen Amyloidschichten werden hier zerstückt und zerbröckelt. Die zahlreichen Blutergüsse sind auch für die Epithelzellen schädlich. Die Sekrettubuli werden weit voneinander geschoben, auch die sie zusammensetzenden Zellen verlieren die gegenseitige Verbindung, und nicht selten findet man sie zwischen den das Extravasat bildenden Zellen vereinzelt liegen.

Am 3. und 4. Tage nach der Operation haben wir interessante Erscheinungen zu beobachten. Die polymorphkernigen Leukocyten und die Lymphocyten verhalten sich verschiedenartig. Die Leukocyten, die schon während der ersten Stunden eine gewisse Tendenz zur Phagocytose offenbarten, haben jetzt an Dimension zugenommen; sie haben sich vergrößert auf Kosten nekrotischer Zelltrümmer; dabei zeigt ihr Protoplasma eigentümliche gleichartige, mit Eisenhämatoxylin sich dunkel färbende Klümpchen; diese Klümpchen erweisen sich bei der Anwendung von Anilinfarben als Amyloidpartikelchen; sie sind gewöhnlich im Protoplasma der Leukocyten scharf abgegrenzt und behalten immer eine intensive und gleichmäßige Farbe. Sie scheinen im Innern der Leukocyten keiner regressiven Veränderung fähig zu sein. Unter den polymorphkernigen Leukocyten sieht man öfters solche, die selbst sichtbare Zeichen regressiver Veränderungen bieten; ihr polymorpher Kern bekommt bei verschiedenen Färbungen eine diffuse und dunkle Farbe, nicht selten wird er vacuolisiert, und was noch viel charakteristischer ist, es werden die polymorphkernigen Leukocyten manchmal im Innern anderer, noch größerer Zellen vorgefunden.

Diese letzteren gehören offenbar zu Maximows Polyblasten, oder sie nähern sich noch mehr den von ihm beschriebenen

Eiterphagocyten. Sie sind durch alle Übergangsstadien mit den kleinen Lymphocyten verknüpft; ihr typischer dunkler, nicht selten etwas unregelmäßig gestalteter Kern befindet sich immer in der Einzahl. Diese Zellen üben eine sehr intensive phagocytäre Tätigkeit aus; sie umschlingen gierig die Amyloidklümpchen, sie nagen sich ein, wo die amyloide Substanz in größeren Mengen auftritt und zerteilen sie da, wo sie ununterbrochen erscheint. Im Innern der Lymphocyten blassen die Amyloidklumpen ab und geben keine so deutliche Reaktion mehr mit den Anilinfarben; auch verlieren sie ihre scharfen Grenzen, sie lösen sich im Zelleibe der Lymphocyten und verschwinden allmählich völlig. Die Lymphocyten offenbaren eine aktive Phagocytose auch mit Beziehung auf die roten Blutkörperchen und die zugrunde gehenden Leukocyten; die letzten lösen sich offenbar in ihrem Leibe wie die Amyloidpartikelchen; je weiter die Assimilationsarbeit der Lymphocyten vorrückt, desto größer werden sie; dabei bekommt ihr Protoplasma eine deutlich netzförmige Struktur.

Nicht selten werden wir ein Zusammenfließen der Lymphocyten gewahr, die ihre gegenseitigen Grenzen verlieren und größere Riesenzellen bilden; letztere umschlingen und zerstückeln die Amyloidsubstanz und nehmen sie auf.

Die eben beschriebenen Erscheinungen verlaufen rascher bei den Tieren, bei denen die Amyloidinfiltration noch unbedeutend erschien; hier haben die Phagocyten weniger Arbeit, da die amyloide Substanz und die Erythrocyten in geringerer Menge vorhanden sind; auch scheint die relative Zahl der Lymphocyten größer zu sein; vielleicht hält der letztere Umstand von der in der schwach amyloid infiltrierten Drüse noch möglichen Emigration ab.

Dieselben Prozesse spielen sich in einer von amyloider Substanz stark infiltrierten Drüse viel langsamer ab. Hier haben die Phagocyten nicht allein mehr, sondern auch schwerere Arbeit zu verrichten. Die amyloide Substanz nimmt, wie wir gesehen haben, mit der Zeit an Dichtigkeit zu, und deshalb erscheint die Tatsache ganz natürlich, daß auch hier die Amyloidklumpen an den großen Gefäßen sich viel schwerer resorbieren lassen; hier werden wir auch manchmal einkernige

Phagocyten gewahr, die mit Amyloidpartikelchen vollgepropft erscheinen und zugrunde gehen.

Von dem vierten Tage ab und späterhin gelang es mir auch Regenerationserscheinungen in den parenchymatösen Zellen wahrzunehmen; so erwähne ich seltene Karyokinesen in den Epithelzellen, auch in den unter normalen Verhältnissen sich nur vereinzelt vorfindenden Fibroblasten; öfter beobachtete ich Mitosen in den Endothelzellen, die sich von den Gefäßen ablösten und in die Tiefe der sich bildenden Narbe einzudringen schienen.

Damit schließe ich die Beschreibung der Prozesse, die in einer amyloid infiltrierten traumatisierten Submaxillaris verlaufen. Die Untersuchung nach oberflächlichen Kauterisationen, sowie der Teile der Submaxillaris, aus welchen Stückchen Drüsengewebe excidiert worden waren, bot keine von den oben beschriebenen Erscheinungen bemerkenswerten Unterschiede, deshalb werde ich mich mit diesen nicht befassen.

Es scheint also den Traumen ein tatsächlicher, nicht unbedeutender Einfluß auf die Amyloidresorption zuzukommen. Wenn sie zahlreich sind, so rufen sie eine allgemeine Hyperämie der Drüse hervor, und der dadurch intensiver werdende Stoffwechsel wirkt begünstigend auf die Amyloidresorption.

In nächster Nähe der Einstiche und der Wunden richten die durch das Trauma angeregten Zellen ihre Tätigkeit nicht allein auf die nekrotischen und zugrunde gehenden Gewebssteile, sondern auch auf die Amyloidsubstanz, die für das lebende Gewebe als unnötiger und schädlicher Ballast erscheint. Den hervorragendsten Anteil an dieser letzten Arbeit nehmen die polymorphkernigen Leukocyten und besonders die Lymphocyten und die aus ihnen entstehenden Riesenzellen.

IV. Einfluß intensiver entzündlicher Prozesse auf die Amyloidresorption.

In diesem Abschnitte werde ich einige Experimente beschreiben, in denen ich kleine Dosen Staphylokokkenkultur in das Unterhautzellgewebe in der Region der Submaxillaris einspritzte; dabei rechnete ich auf die Entzündungsprozesse, die

sich im Falle eines akuten entzündlichen Herdes in den Nachbargeweben abspielen. Aber meistens ging der eitlige Prozeß auf die Drüse über, und sie wurde fast vollständig nekrotisch; makroskopisch erschien sie dann gelblich, undurchsichtig und weich. Aus den Resultaten mehrerer vorgenommener Operationen konnten mir nur drei Objekte zur Untersuchung dienen; in dem einen Falle war nur ein Teil der Submaxillaris der Nekrose anheimgefallen, in den zwei anderen fand ich die Drüse kleinzellig infiltriert.

Die Erscheinungen, die man hier in Hinsicht auf die Amyloidresorption wahrnahm, waren von den im dritten Abschnitte beschriebenen nicht verschieden. Die stark erweiterten Kapillaren waren mit Blut überfüllt; auch hier beobachtete man nicht selten Blutungen, da die unelastischen Gefäße dem Blutdruck offenbar nicht mehr standhalten konnten. An einigen Stellen, wo die Eiterung die Drüse selbst arrodierte, konnte man bei Methylenblaufärbung auch in Schnittpräparaten in den Zwischendrüsenräumen sich sehr leicht färbende Staphylokokken nachweisen. Hier waren polymorphkernige Leukocyten in großen Scharen angehäuft, die Lymphocyten hielten sich in gewisser Entfernung auf. Im Zentrum der beschriebenen Herde übten die polymorphkernigen Leukocyten eine intensive Phagocytose aus, indem sie die Staphylokokken in sich aufnahmen; hier werden auch nicht selten degenerierte Leukocyten wahrgenommen; ihr stark vacuolisiertes zerfließendes Protoplasma verlor allmählich die Konturen, ihr Kern färbte sich diffus und zerfiel zuletzt in kleine Körnchen. Die Epithelzellen degenerierten ebenfalls in großen Mengen.

Zu dieser Zeit äußerten die Lymphocyten, die sich an der Peripherie des Herdes aufhielten, eine große Beweglichkeit; nur selten nahm man einen typischen runden Lymphocytus wahr; Fortsätze gaben ihm bald ein mehr längliches, bald sogar ein sternförmiges Aussehen. Im Innern ihres Protoplasmas konnte man öfters mit Gentianaviolett Amyloidenschollen und -körnchen nachweisen, die bald eine intensive rote Farbe, bald eine hellere rosa oder lila Farbe annahm. Solche Phagocyten schienen in ihren Dimensionen vergrößert, gingen aber ihrer Beweglichkeit nicht verlustig, da man sie in späteren Stadien

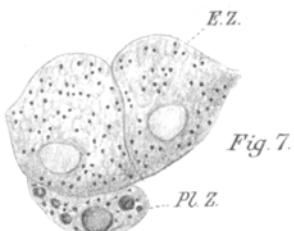
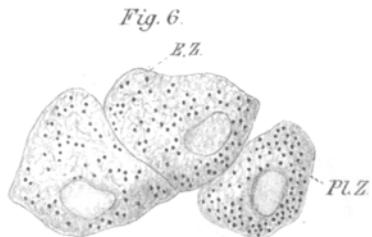
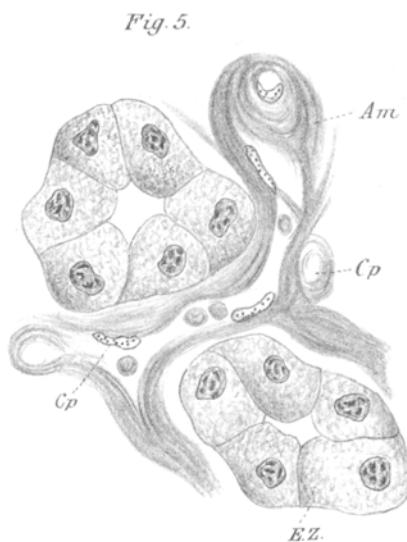
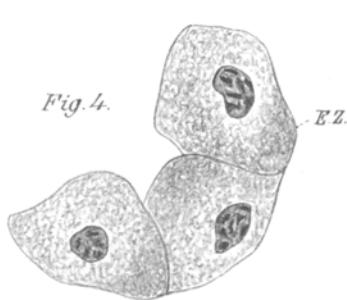
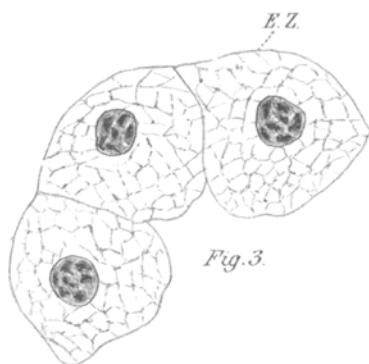
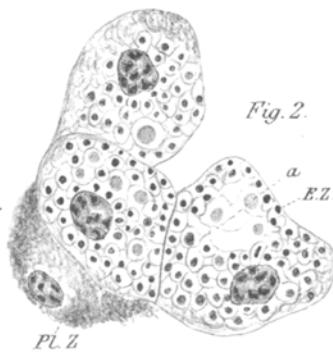
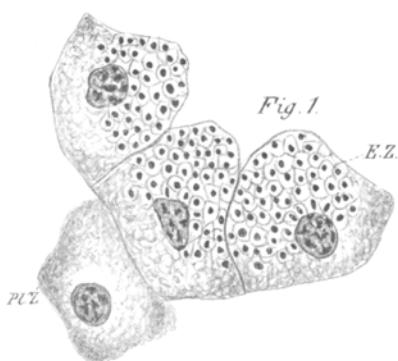
auch zwischen den zugrunde gehenden Leukocyten in großer Zahl vorfinden konnte; hier übten sie immer ihre phagocytäre Tätigkeit aus, die hauptsächlich auf die Leukocyten, die roten Blutkörperchen und die nekrotischen Gewebeteile gerichtet war.

Ich habe die nächstfolgenden Erscheinungen und das endgültige Schicksal der verschiedenen Zellen nicht untersucht, da mir nur die Teilnahme der Zellen an der Amyloidresorption von Belang war.

Wenn wir jetzt die Ergebnisse der Autoren, die sich mit der Resorption amyloid infiltrierter und in das Unterhautzellgewebe transplantiert Gewebebestücke befaßten, mit den oben beschriebenen Erscheinungen vergleichen, so werden wir eine große Analogie bemerken, aber auch gewisse Unterschiede. Das transplantierte, amyloid infiltrierte Gewebe erschien für das Unterhautzellgewebe als Fremdkörper; deshalb wurden dessen parenchymatöse Elemente nebst dem Amyloidstoffe resorbiert. Die Erscheinungen, die sich dort abspielten, entsprachen also den Erscheinungen in den in meinen Experimenten unmittelbar traumatisierten Drüsenteilen; hier wurden auch alle zugrunde gegangenen und toten Gewebeteile resorbiert. An der Peripherie der traumatisierten Teile treten noch neue Momente hinzu: hier häufen sich die weißen Blutkörperchen in großen Scharen an, die bei aseptischen Traumen das Gewebe von toten nekrotischen Teilen zu befreien berufen sind; bei der septischen Entzündung wird ihnen noch der Kampf mit den Mikroorganismen zugewiesen. Sie gehen aber auch an der das Gewebe infiltrierenden Amyloidsubstanz nicht vorbei, sie zerstückeln sie, nehmen sie auf und verdauen sie nebst den toten Zellen.

Im dritten Abschnitte habe ich schon die Tatsache hervorgehoben, daß die Lymphocyten für diese Arbeit geeigneter zu sein scheinen.

Mit Bezug auf die Fibroblasten, denen Stephanowitsch eine hervorragende Rolle in der Amyloidresorption zuschreibt, kann ich nur erwähnen, daß ich sie überhaupt selten in der Submaxillaris zu Gesicht bekam, ihre phagocytäre Tätigkeit konnte ich gar nicht nachweisen; vielleicht hängt dies von



dem Umstande ab, daß sie in den Drüsenräumen nur wenig zahlreich erscheinen.

Die amyloide Substanz ist also ein das Gewebe infiltrierendes pathologisches Stoffwechselprodukt, das einerseits den phagocytären Eigenschaften der Zellen keine unüberwindliche Resistenz entgegenstellt, das andererseits chemische regressive Umwandlungen erleiden, sich auflösen und allmählich von den benachbarten morphologischen Elementen aufgenommen werden kann. Ob die Epithelzellen oder die Endothelzellen oder beide zu gleicher Zeit in dieser Hinsicht eine Rolle spielen, ist schwierig zu entscheiden, da in den ersten zwei Abschnitten weder die einen noch die andern irgendwelchen sichtbaren Anteil an der Amyloidresorption zu nehmen schienen.

Als ein für die Amyloidresorption günstiges Moment kann man einen verstärkten Stoffwechsel im Organe annehmen.

Zum Schluß erlaube ich mir Herrn Prof. Maximow meinen innigsten Dank auszudrücken, der mich bei meiner Arbeit mit Rat und Hilfe auf das entgegenkommendste unterstützt hat.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Aprochrom. Immersion $\frac{1}{2}$ Zeiss.

- Fig. 1. Färbung: Eisenhämatoxylin nach Heidenhain. Teil eines normalen Drüsentubulus (E. Z.) mit einer ihm anliegenden Plasmazelle (Pl. Z.).
- Fig. 2. Dasselbe nach den ersten Einspritzungen; die Sekretgranula der Epithelzellen verlieren allmählich ihre Verwandtschaft zu Eisenhämatoxylin; in a sind sie verflüssigt. Die Plasmazelle ist klein und dunkel gefärbt.
- Fig. 3. Zellen eines Drüsentubulus mit verflüssigten Sekretgranula.
- Fig. 4. Aussehen der Epithelzellen der Tubuli bei vorgeschrittener Amyloidosis.
- Fig. 5. Schnitt der Submaxillaris bei vorgeschrittener Amyloidosis. Cp — Kapillaren, E. Z. — Epithelzellen, Am — Amyloid.
- Fig. 6. Teil eines normalen Drüsentubulus mit einer Plasmazelle (nach Altmann).
- Fig. 7. Dasselbe nach der dritten Einspritzung.