

9. Ribbert, Die Traktionsdivertikel des Ösophagus. Dieses Archiv Bd. 178.
10. Schmorr, Bemerkungen zu der Arbeit von Ribbert: „Die Traktionsdivertikel des Ösophagus“. Dieses Archiv Bd. 179.
11. Ribbert, Zu Schmorr's Bemerkungen im vorigen Hefte dieses Archivs. Dieses Archiv Bd. 179.
12. Kaufmann, Lehrbuch der pathologischen Anatomie, neueste Auflage.
13. Ribbert, Noch einmal das Traktionsdivertikel des Ösophagus. Dieses Archiv Bd. 184.
14. Heinen, Ein Beitrag zur Kenntnis der ... Divertikel des Ösophagus. Frankfurter Zeitschr. f. Path. Bd. 1.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1, 2, 4 und 5 stellen Längsschnitte, Fig. 3 einen Querschnitt der in Frage kommenden Divertikel dar. Die Abbildungen sind zum Teil etwas schematisiert. O Ösophagus, T Trachea, B Bronchus, d Divertikel, g, gl Drüse, c Karzinometastase in der Lunge. Im übrigen vergleiche die Beschreibung der betreffenden Divertikel.

VII.

Untersuchungen über die Ätiologie des Amyloids.

Von

Dr. Carl Davidsohn,

Assistent am Pathologischen Institut der Universität Breslau.

Nach den empirischen Funden neuer Substanzen folgen jedesmal Zeiten, in denen durch Versuche an Tieren und durch chemische Analysen die bis dahin fremden Substanzen mit möglichst großer Treue künstlich dargestellt und in ihre Komponenten zerlegt werden. Beim Amyloid hat es verhältnismäßig sehr lange gedauert, bis die ersten Versuche, es künstlich herzustellen, systematisch ausgeführt wurden, die chemische Analyse hat noch länger auf sich warten lassen, weil man von der falschen Voraussetzung seiner Unlöslichkeit fest überzeugt war.

Erst die Versuche, die A. Czerny an Hunden, Krawkow an Kaninchen und Hühnern vor nunmehr 14 Jahren angestellt haben, sind die Veranlassung zu einer großen Reihe von Arbeiten auf diesem Gebiete geworden.

Ich selbst habe mich auf Anraten meines damaligen Chefs, Herrn Geh. Rat Rudolf Virchow, mit derartigen Experimenten beschäftigt, weil er die Krawkowschen Präparate, die wohl beim Transport oder auch durch die Dauer der Zeit gelitten hatten, nicht ohne weiteres anerkennen konnte.

Er riet mir, möglichst kleine Tiere, „Spatzen“, zu den Versuchen zu nehmen, weil dabei die Individualität, die mit der höheren Stufe entsprechend zunimmt, am besten, soweit möglich, ausgeschaltet würde. Bei der Schwierigkeit bzw. Unmöglichkeit, diese Tiere zu domestizieren und dauernd in der Gefangenschaft zu halten, zog ich die weißen Mäuse in den Kreis meiner Untersuchungen, wie ich vorweg nehmen will, mit so gutem und sicherem Erfolge, daß ich fortan alle meine Versuche hauptsächlich an dieser Tiergattung anstellte. Es gelang mir an einer großen Reihe von Tieren, das erwartete Amyloid zu finden und den Beweis zu erbringen, daß es ganz dieselben Reaktionen in mikrochemischer Hinsicht, dieselben physikalischen Eigenschaften, sowie dasselbe makroskopische wie mikroskopische Aussehen hatte wie das Amyloid des Menschen.

Meine Untersuchungen gingen weiter. Nachdem ich anfänglich geglaubt und durch negativen Erfolg bewiesen zu haben meinte, daß nur der *Staphylococcus aureus* zum Hervorrufen der amyloiden Veränderungen geeignet wäre, gelangte ich auf Grund der Literaturstudien wie eigener Versuche zu der Überzeugung, daß es nicht nur die Aureuskulturen sind, ja daß es überhaupt nicht lebender Materie bedürfe, um die gewünschten Veränderungen zu erzielen. Ich hatte mit Gonokokken positive, mit Bakterientoxinen negative, mit abgetöteten Bakterienleibern positive Erfolge. Dem entsprechen die Erfahrungen, die die Klinik mit nicht perforierten Sarkomen und anderen Geschwülsten macht, bei denen allein ein Kernzerfall, ohne jede Eiterung, Amyloid hervorzurufen fähig ist.

Über die letzterwähnten Versuche will ich hier ausführlich berichten, die vorausgehenden nur vergleichsweise kurz zusammenstellen, ebenso die große Literatur der letzten zehn Jahre nur kurz anführen.

Bei den literarischen Studien hatte ich vor allem die neuen Arbeiten zu berücksichtigen, welche nicht nur in bezug auf Experimente, sondern auch

hinsichtlich der Kasuistik vieles brachten, was früher nicht beobachtet worden, oder doch manches sicher stellten, was früher nur vermutet oder selten gefunden worden war. Die Arbeiten über Statistik, Technik, lokale Amyloidtumoren, sowie über die Corpora amylacea kommen hier nicht in Betracht. Aus ihnen ergibt sich, daß in erster Linie bei tuberkulösen Lungenprozessen Amyloid gefunden wird (Blum¹), andererseits Darstellungen und Tatsachen, die für die Aufklärung und Ätiologie des Amyloids ohne große Bedeutung sind (Technik: Davidsohn^{2,3,4}, Edens^{5,6}, Herxheimer⁷, Meyer⁸, Neumann⁹; lokales Amyloid: Askanazy¹⁰, Burk¹¹, Courvoisier¹², Edens¹³, Gerling und Hueter¹⁴, Glockner¹⁵, Herxheimer⁷, Jaquet¹⁶, Johanni¹⁷, Mager¹⁸, Manasse¹⁹, Roeger²⁰, Saltykow²¹; Corpora amylacea: Catola und Achucarro²², Chiari²³, Lohrisch²⁴, Ophüls²⁵, Wolf²⁶).

Dagegen ist eine ganze Reihe von Abhandlungen erschienen, in welchen über die chemische Zusammensetzung, die experimentelle Erzeugung, Herkunft, Resorption, und über neue Fundorte des Amyloids ausführlich berichtet wird, welche für die Frage nach der Ätiologie von großer Bedeutung sind.

Durch chemische Untersuchungen wollten besonders Monéry²⁷ und Neuberg²⁸ aufklärend wirken, aber die Zusammenfassung Neubergs in dem Satze: man gelangt zu dem Schlusse, daß die Amyloide verschiedener Herkunft ungleiche Substanzen sind“, ist nicht geeignet, auf dem bisher beschrittenen Wege eine völlige Lösung der vielen dunklen Punkte erhoffen zu lassen, dagegen ist es von großer Wichtigkeit, daß er im Gegensatz zu früheren Annahmen und Experimenten die Verdauungsmöglichkeit durch Pepsin bewiesen hat.

Experimente zur Erzeugung amyloider Organe bei Tieren wurden von Browicz²⁹, Dantschakow³⁰, Davidsohn³¹, de Graag³², Lippert³³, Lubarsch³⁴, Maximow³⁵, Nowak³⁶, Obrzut³⁷, Petrone³⁸, Ravenna³⁹, Schepilewsky⁴⁰, Schmidt⁴¹, Stephanowitsch⁴², Tarchetti⁴³, und Zenoni⁴⁴ ausgeführt oder besprochen, dadurch sind manche neue Gesichtspunkte zu den älteren Angaben von Czerny⁴⁵, Davidsohn⁴⁶ und Krawkow⁴⁷ hinzugekommen, ebenso brachten die kasuistischen Mitteilungen manchen neuen Fundort in den Bereich der Untersuchungen: Speicheldrüsen (Davidsohn⁴⁸), Herz (Hübschmann⁴⁹), Schleimdrüsen (Johanni¹⁷), Lungen (Schmidt⁴⁰) wurden neben anderen Organen als Sitz des Amyloids dem bisherigen hinzugefügt.

I. Versuche mit *Staphylococcus-aureus*-Kulturen.

Die Zahl der zu den Versuchen benutzten Tiere überschreitet die 200. In der Regel erhielten die Tiere von möglichst frisch gezüchteten Reinkulturen, die noch nicht lange oder überhaupt nicht auf Nährboden weiter gezüchtet, sondern jedesmal von frischen,

bösartigen Eiterungen des Menschen neu gezüchtet waren, 0,1 bis 2 und mehr Kubikzentimeter subkutan eingespritzt, nachdem die Nährbouillon einen Tag lang mit einer Platinöse Bakterienabstrichs einer Agarkultur geimpft, im Brutofen gestanden hatte. So konnte ungefähr mit der gleichen Menge jedesmal operiert werden, die außerordentlich wechselnden Ergebnisse sind daher dem Empfänger auf die Rechnung zu schreiben.

Außer den weißen Mäusen nahm ich Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hühner. Als geeignet erwiesen sich außer den Mäusen am meisten noch, aber weniger, die Kaninchen; Meerschweinchen absolut gar nicht.

Die Dauer der Versuche betrug, bei den alle 2 bis 3 Tage erfolgenden Einspritzungen $2\frac{1}{2}$ bis viele Wochen. Die Resultate lagen ebenso weit auseinander; ohne von der Zeit oder der Menge der verbrauchten Bakterien abhängig zu sein, zeigte der eine Fall Amyloid, der andere nicht, geradeso wechselvoll, wie bei Menschen mit chronischen Eiterungen sich bald die amyloide Substanz auffinden läßt, bald aber trotz ähnlicher, äußerer Bedingungen wieder nicht.

Die Art der erhaltenen Amyloidsubstanz war von ebenso verschiedener Zusammensetzung, wie man das von den verschiedenen menschlichen Amyloidfällen zu erfahren gewohnt ist, infolgedessen versagten das eine Mal einige chemische Reaktionen fast vollständig, während sie das andere Mal in eklatantester Weise zutage traten. Die höchste Stufe zu erreichen gelang nur in wenigen, höchstens zehn Fällen; bei dieser trat die Blaufärbung mit der Jodschwefelsäurereaktion so prächtig auf, wie es, ebenfalls nicht zu häufig, sonst nur beim Menschen beobachtet worden war. Die Identität der experimentellen Tierprodukte mit dem menschlichen Amyloid, die ohnedies schon ziemlich sicher zu stehen schienen, war durch diese wenigen Fälle nun bewiesen.

II. Versuche mit anderen Bakterien, Gonokokken, Staphylococcus albus usw.

Zunächst verwendete ich Staphylococcus-albus-Kulturen, ferner Streptokokken, Fäulnis-, Koli- und Tuberkelbazillen; im ganzen wurden etwa 30 Mäuse und 20 Kaninchen damit in derselben Weise behandelt, wie mit den Aureuskulturen. Der Erfolg blieb

hier ohne Ausnahme aus, so daß ich anfangs der Ansicht war, daß nur Aureus-Impfungen Amyloid hervorzurufen imstande seien. Bestärkt wurde ich in dieser Annahme dadurch, daß gerade bei chronischen Eiterungen in der Mehrzahl der Fälle, bei denen Amyloid angetroffen wurde, Aureus-Kulturen sich rein züchten ließen und daß ebenfalls Aureus in den Lungenhöhlen der Phthisiker, die an Amyloid zugrunde gingen, mit großer Regelmäßigkeit gefunden und daraus gezüchtet werden konnten (zehnmal von zwölf Fällen), während allerdings bei früheren Untersuchungen von anderer Hand dreimal von fünf Fällen *Staphylococcus albus* und niemals *Staphylococcus aureus* gefunden worden war.

Andere Versuche wurden von mir¹⁾ angestellt, als es sich um die Frage handelte, ist das große Rectumgeschwür, das von einer Periproctitis chronica begleitet, öfters bei Syphilitischen, besonders Frauen gefunden wird und mit Amyloid einhergeht, wirklich als syphilitisch aufzufassen, oder könnte es nicht auch gonorrhöisch sein? Spezifische Zeichen beider Krankheiten waren nicht gefunden, das Geschwür sollte infolgedessen am besten als venerisch bezeichnet werden. Gelang es nun, mit Gonokokken Amyloid zu erzeugen, so wuchs die Wahrscheinlichkeit, daß nicht nur die Syphilis oder daß sie überhaupt nicht die Ursache jener Proktitis und Periproctitis ist und sein kann, weil einige Fälle stets übrig bleiben, wo nachweisbar nur gonorrhöische Infektion vorgelegen hatte, wo nirgends im Körper Zeichen oder Spuren von Syphilis gefunden werden konnten und bei der Sektion Proctitis ulcerosa und Amyloid vorhanden war.

Ich ging mit sehr geringen Erwartungen auf Erfolg an diese Untersuchungen heran, besonders da ich mir der großen Schwierigkeiten bewußt war, welche die Züchtung der Gonokokken, die Beschaffung frischen, virulenten Materials, die geringe Infektiosität für Tiere, mit sich bringt. Allein die weißen Mäuse erwiesen sich auch hier als brauchbares Substrat. Die auf Aszites-Bouillon gezüchteten Gonokokken gaben bei subkutaner Injektion keine nach außen durchbrechenden Abszesse. Die Menge der injizierten Bouillon entsprach den mit Staphylokokken gewonnenen Erfahrungen; es wurde mit 0,1 ccm begonnen und jeden zweiten Tag um 0,1 ccm gestiegen. Gleich aus der ersten Versuchsreihe von drei Tieren gelang es bei einem, voll ausgebildetes Amyloid zu erzeugen, bei einem zweiten Tiere waren nur die ersten zwei Stufen

¹⁾ Im Auftrage meines damaligen Chefs Herrn Geh. Rat O r t h.

des Amyloids nachzuweisen, während das letzte Tier keine Spuren Amyloid, weder histologisch noch mikrochemisch, erkennen ließ.

Die Injektionen der nach Thalmann fortgezüchteten¹⁾, aus frischer Urethritis gonorrhoeica stammenden Gonokokken erfolgten:

- | | | | |
|----|---------|-------------|--------------------------------|
| 1) | 0,1 ccm | am 26. III. | 04 bei Maus 1, Maus 2, Maus 3. |
| 2) | 0,2 „ „ | 28. III. | 04 |
| 3) | 0,3 „ „ | 30. III. | 04 |
| 4) | 0,4 „ „ | 1. IV. | 04 |
| 5) | 0,5 „ „ | 3. IV. | 04 |
| 6) | 0,6 „ „ | 5. IV. | 04 |
| 7) | 0,7 „ „ | 7. IV. | 04 |
| 8) | 0,8 „ „ | 9. IV. | 04 |

Am 10. IV. 04 trat der Tod bei der einen, am 12. IV. bei der zweiten Maus ein, die dritte blieb leben, zeigte nach der Tötung bei der Sektion am 14. IV. keinerlei amyloide Veränderungen, während die Maus 1 vollkommen ausgebildetes, Maus 2 unvollkommen entwickeltes Amyloid erkennen ließ. Die mit der Jodschwefelsäure-Reaktion erzeugte Blaufärbung war so intensiv, daß man sie mit der Farbe der blauen Kupfersulphatkristalle wohl vergleichen durfte. Sie war an der Milz in der deutlichsten Weise, auch quantitativ, am besten darzustellen. Die kernlosen Ringe, welche die Noduli lymphatici in ihrem äußeren Abschnitte ersetzten, zeigten in der gleichen Weise, wie es bei den durch Staphylokokken erzeugten Veränderungen beschrieben und von mir in diesem Archiv (Bd. 150) abgebildet worden ist, eine Lokalisation der toten Massen, wie sie auch beim Menschen bisweilen angetroffen wird. Daneben waren einzelne Kapillärwände (kapillare Venen) der Pulpa verdickt und gaben ebenfalls die Reaktion, während eine sogenannte Schinkenmilz, die der des syphilitischen, oder besser gesagt, in bezug hierauf, des venerischen Menschen entsprochen hätte, ganz und gar nicht zu sehen war. Ebenso wenig zeigte eine etwa 7 Wochen später zugrunde gegangene Maus in ihrer amyloiden Milz ausgedehnteres Pulpaamyloid, es waren auch hier nur meist die äußeren Abschnitte der Lymphknötchen durch die homogene Masse ersetzt, so daß bei Querschnitten durch die Knoten in der Mitte oder ein wenig exzentrisch ein bis zwei Arterien zu sehen waren; dicht um dieselben herum lagen die runden lymphoiden Zellen unverändert in ihrem Reticulum, während die peripherischen Teile des Knötchens durch einen als Ring erscheinenden, mehr homogenen, transparenten, aus konglomerierten Massen zusammengesetzten Körper dargestellt wurden. Zwischen den Schollen und Balken lagen ganz in der gleichen Art, wie man es beim Menschen und Staphylokokkentier zu sehen gewohnt ist, einzelne meist platt und lang verzogene Zellen mit noch gut färbbarem Kern, die Spalten zum geringen Teil ausfüllend. Die Injektionen hatten in ähnlicher Weise, wie vorhin angegeben, stattgefunden, nur war das Tier nach der sechsten Impfung schon so matt, daß von weiteren abgesehen werden konnte, das Tier ging vier Tage darauf, also am 16. Tage nach Beginn der Behandlung, spontan zugrunde. Außer der

¹⁾ z. T. verdanke ich die Kulturen Herrn Thalmann selbst.

Milz waren noch Leber, Nieren, Darm erkrankt, das Amyloid ganz in der durch Staphylokokkenimpfung erzeugten gleichen Anordnung und wenig massigen Ablagerung an den Gefäßen zu finden. Die Rectumschleimhaut war ebenfalls, besonders die mittleren Submukosagefäße, betroffen, von Geschwüren daselbst oder periproktitischen Infiltraten dagegen keine Spur zu finden, wie auch nicht erwartet wurde.

Nachdem es in diesen, die höchste Stufe der Amyloidausbildung erreichenden Versuchen gelungen war nachzuweisen, daß sogar die seltene Blaureaktion bei Tieren ohne Staphylokokken zu erzeugen ist, — ich hatte später in einer Reihe von 20 Versuchstieren nur noch einen sicheren positiven Erfolg mit Gonokokken aufzuweisen, weil die anderen entweder nichts zeigten und die Kulturen meist verunreinigt waren, so daß das Resultat nicht allein auf die Gonokokken geschoben werden durfte, die Neubeschaffung der Kulturen machte aber eine gewisse Zeitlang die größten Schwierigkeiten, äußerer Umstände wegen, defekte Öfen, wechselnder Gasdruck, unbrauchbarer Aszites usw. —, da konnte es nur einem Zufall zuzuschreiben sein, wenn bei meinen Impfungen mit anderen Bakterien niemals zweifelloses Amyloid zu erzielen war. Andere Untersucher haben es gesehen und beschrieben, besonders weit ging Schepilewsky, der mit einer großen Reihe von Versuchen positive Resultate erreichte, ich habe darüber mein Urteil schon einmal in der Weise abgegeben, daß als wirklich einwandfrei nur der eine Fall (Maus 19) gelten kann, bei den übrigen Fällen, wo Stallseuche und andere unkontrollierbare Faktoren mitsprechen, darf nicht gesagt werden, daß es die zu den Versuchen genommenen Agentien gewesen sind, welche die Veranlassung der Amyloidbildung waren. Wenn man aber von dem absolut beweisenden Blau der Jodschwefelsäurereaktion absehen will und alles übrige, was als Amyloid beschrieben, auch dafür gelten lassen will, so ist doch durch die Versuche Schepilewskys gezeigt, daß die weiteren sogenannten amyloiden Veränderungen auch durch andere Bakterien, sogar durch Fermente erzeugt werden können.

III. Versuche mit Toxinen.

Ich ging daher dazu über, auch ohne Bakterien, nur mit den in der Nährbouillon löslichen Toxinen derselben, Versuche anzu-

stellen, aber die Resultate waren sämtlich negativ, nicht ein einziges Tier, das mit den Filtraten zwei Tage alter Kulturbouillon behandelt worden war, zeigte bei der Untersuchung an irgendeiner Stelle des Körpers amyloide Veränderungen, an Kachexie ging kein Tier spontan zugrunde, im Gegenteil nahmen die Tiere bei den Impfungen an Gewicht zu.

Ob es überhaupt Toxine gibt, die Amyloid hervorzurufen vermögen, ist hierdurch nicht entschieden, es gilt, soweit meine Versuche und Erfahrungen reichen, nur für die in Bouillon leicht löslichen Stoffe.

Die Folge der negativen Resultate mit den Toxinimpfungen war die Überlegung, ob nicht, wenn lebende Bakterien nicht unbedingt notwendig wären, andere Stoffe die Eigenschaft haben könnten, das gewünschte Resultat herbeizuführen. Ich dachte schon vor drei Jahren daran und sprach es auch aus³¹, „daß es die Bakterienproteine sind, welche hier in erster Linie in Betracht kommen. Staphylococcus aureus-Proteine, nach Buchners Angaben durch Extraktion aus den Bakterienleibern dargestellt, müßten nach theoretischen Überlegungen Amyloid zu erzeugen imstande sein; praktische Versuche in dieser Richtung sollen erst noch angestellt werden.“

IV. Versuche mit Proteinen.

Die Versuche sind von mir im Jahre 1906 angestellt worden, und zwar, wie ich gleich vorweg nehmen will, mit positivem Resultat.

Die Bakterien wurden auf Agarplatten gezüchtet, mit der Platinnadel abgestreift, nach Buchners Angaben bei 38 Grad mehrere Tage getrocknet, dann mit dem zehnfachen Gewicht der (feuchten) Bakterienmasse heißen Wassers verrieben, auf dem Sandbad mit Rückflußkühler 1 Stunde lang gekocht, durch Kieselgur filtriert; die 0,7 g Bakterienleiber, die ich so erhielt, wurden mit 6,3 g Nährbouillon versetzt, von einer $\frac{1}{10}$ Stammlösung nahm ich zur Injektion zunächst 0,5 auf 4,5 ccm Bouillon = $\frac{1}{100}$ Stammlösung. Davon erhielten 3 Mäuse:

			Nr. 1	Nr. 2.	Nr. 3.	
$\frac{1}{100}$	Stammlösung	am 12. VII.	0,1	0,2	0,3 ccm	
"	"	" 14. "	0,4	0,5	0,6 "	
"	"	" 16. "	0,5	0,7	0,9 "	ist matt, Haare fallen aus

			Nr. 1.	Nr. 2.	Nr. 3.	
$\frac{1}{100}$	Stammlösung	am 18. VII	0,6	0,9	1,2	„ sehr matt, schließt
„	„	20. „	0,7	1,1		die Augen, geht
$\frac{2}{100}$	„	22. „	—	0,65		noch am selben
„	„	24. „		0,75		Tage zugrunde
$\frac{3}{100}$	„	26. „		0,57		
$\frac{4}{100}$	„	28. „		0,47		
$\frac{5}{100}$	„	30. „		0,42		
„	„	1. VIII.		0,46		
„	„	3. VIII.		—		

Maus Nr. 1 und Maus Nr. 3 ließen keine Veränderungen erkennen, die mit Amyloid in Verbindung standen, Maus Nr. 3 dagegen zeigte in der Milz, in den Nieren, in der Leber und im Darm ausgeprägtes Amyloid, bei welchem sogar die Schwefelsäure an den frischen jodierten Präparaten blaue Tönungen, mehr möchte ich von dem Anflug blauer Färbung nicht sagen, hervorzurufen imstande war. Histologisch war das Bild der homogenen, aus Schollen bestehenden, in den Milzknötchen Ringel bildenden, mit Methylviolett sich rot färbenden Massen ganz das gleiche, wie es bei den mit Staphylokokken-Bouillon erzeugten Amyloidfällen gesehen wird.

Die Leberkapillaren zeigten bei frischer Untersuchung ebenfalls deutliche Metachromasie und weinrote Färbung nach Jodzusatz, an den eingebetteten Präparaten waren dagegen keine deutlichen Veränderungen zu erkennen, so daß ich geneigt bin, die Leber besser aus der Reihe der amyloiden Veränderung aufweisenden Organe auszuschalten, und zwar aus denselben Gründen, aus welchen ich die Veränderungen in den Hühnerlebern nicht als amyloide anerkennen zu können dargelegt habe (dieses Archiv Bd. 155).

In der Niere war zweifellos Amyloid vorhanden, mit Methylviolett rot zu färben, mit Jod gelbrot mit jener bei auffallendem Licht den amyloiden Massen eigenen Transparenz, wie sie von keinem anderen Körper in ähnlicher Weise dargeboten wird. Die Veränderung betraf einzelne Glomerulus-Schlingen-Umbiegungsstellen unter der Kapsel, meist aber fleckweise die Wand der Arteriolae rectae in der Nähe der Basis der Marksubstanz.

Die Darmveränderungen saßen an den Gefäßen der Submukosa, nur ganz vereinzelt war auch zwischen den Lieberkühnschen Krypten oder in den Darmzotten ein Gefäß verändert. Auch hier fielen nur die metachromatische Methylviolett- und die einfache Jodreaktion positiv aus.

Die übrigen Organe, von denen ich noch frische Untersuchungen vornahm, Herz, Pankreas, Speicheldrüsen, Nebennieren, Harnblase waren vollständig frei von amyloiden oder amyloidähnlichen Veränderungen.

In einer zweiten Versuchsreihe, die unter ganz gleichen Verhältnissen an sechs Mäusen angestellt, am 20. VII. 06 ihren Anfang nahm, zeigt Maus Nr. 7 nach zwölf Injektionen von zusammen 15,6 ccm der $\frac{1}{100}$ Stammlösung und Maus Nr. 8 nach acht Injektionen von 7,2 ccm die charakteristischen für Amyloid maßgebenden oben ausführlicher beschriebenen Veränderungen, besonders war es wieder jedesmal die Milz, welche die stärksten Veränderungen aufwies;

die Leber hatte im Falle Nr. 7 eine deutliche Amyloiddurchsetzung der Wandungen der mittelgroßen interlobulären Arterien, der Darm war hier ebenfalls in der angeführten Weise beteiligt, die Niere dagegen nicht, wenigstens durch die angewandten Methoden nicht nachweisbar. Im Fall Nr. 8 war in der Leber gar nichts von Amyloid zu finden, in der Niere nur undeutliche Fleckung an den Arteriolae rectae, auf welche ich kein größeres Gewicht legen möchte, am Darm dagegen deutliche amyloide Submukosagefäßwandungen, besonders am Dickdarm. Von Blautönungen konnte ich in beiden Fällen nichts wahrnehmen, ob ich Schwefelsäure oder Salzsäure, langsam oder schnell, konzentriert oder verdünnt zusetzte. Daß die Veränderung als amyloide aufzufassen trotzdem kein Zweifel besteht, ergibt die vergleichende Behandlung menschlichen Amyloids, wo schließlich auch nicht die eine Reaktion oder die eine Farbe als beweisend angesehen werden darf, sondern vielmehr das Verhalten der Teile bei frischer Untersuchung auf Jodzusatz, die Transparenz bei auffallendem Licht, das histologische Bild bei gewöhnlicher Hämatoxylinfärbung in Balsameinschluß, die Metachromasie in mit Essigsäure gehörig differenzierten Schnitten, die besonders gut in Kali aceticum (konzentrierte wässrige Lösung) aufzubewahren sind und monate- und jahrelang ihre roten Flecke bewahren.

Die übrigen vier Mäuse dieser zweiten Reihe hatten keine besonders auffälligen Veränderungen innerer Organe, eine stärkere Hyperämie der Nieren und des Herzmuskels war vorhanden; wie vorsichtig aber derartige leichte Veränderungen zu verwerten sind, ergibt sich erst aus einer sehr großen Zahl von Sektionen; auch das bloße Betrachten und mikroskopische Untersuchen der Organe in Schnitten genügt nicht, um eine leichte oder stärkere Hyperämie der Nierenrinde absolut sicherzustellen.

Deswegen war es mir besonders mit Rücksicht auf die sonst gar nicht kontrollierbaren Angaben der vielen Erstlingsarbeiter, die bei Schilderung der experimentellen Befunde an Tieren unter allen Umständen etwas schreiben wollen und auch finden zu müssen glauben, sehr erwünscht, einmal gerade bei Mäusen einen möglichst genauen und einwandfreien Maßstab für die Weite der Venen zu gewinnen. Aus Serienschnitten durch Mausnieren¹⁾ wurden aus der Mitte der Niere quer zur Längsachse je zehn Schnitte zu 10 μ Dicke herausgenommen — die Nieren waren in Paraffin eingebettet nach Härtung in Alkohol und zwar bei allen Tieren in gleicher Weise: 1 Tag in 90% Alkohol, 1 Tag in Alkohol absolutus, am 3. Tag erfolgte mittelst Chloroform (1 Nacht in Alkohol absolutus, Chloroform aa, 1 Stunde in Chloroform pur.) die Einbettung (1 Stunde in Chloroform. pur., Paraffin. aa bei 30°, $\frac{1}{2}$ Stunde in dünnerem (40° S. P.), $\frac{1}{2}$ Stunde in dickerem Paraffin (52° S. P.) —. Die eine Reihe von Mausnieren stammte von Tieren, die frisch getötet oder nach ein- bis zweitägigem Hungern getötet waren, die andere Reihe von Tieren, die mit Schlangengift, das die Gefäßkonstriktoren lähmte, getötet waren.

¹⁾ Von Herrn Cand. med. Feldhuse n angefertigt.

Dabei ergaben die Messungen mit dem Mikrometer-Okular Werte, die an Unzweideutigkeit nichts zu wünschen übrig lassen: für ein Tier einer jeden Reihe will ich beispielsweise nur die einzelnen Zahlen wiedergeben, es wiederholten sich mit gleich scharfer Differenz in allen Fällen dieselben Unterschiede:

1. gesundes Tier (mit A bezeichnet), 2. Tier mit Hyperämie der Nieren (B); der erste Schnitt entspricht dem 10. der Serie (mit 1 bezeichnet), der 2. Schnitt entspricht dem 20. der Serie (2), der dritte dem 30. (3) usw.

Gemessen wurden in jedem Präparate in vier Gewichtsfeldern (a b c d) aus der Nierenrindenmitte die am auffälligsten weiten Venen im Querdurchmesser bei starker (340 facher) Vergrößerung, jedesmal vier verschiedene Lumina. Dabei ergaben sich folgende Zahlenreihen (a: Durchschnittszahl für vier Venen im Gesichtsfeld a, b: für vier Venen in Feld b usw.).

A.				B.					
	a	b	c	d		a	b	c	d
1.	72,	84,	104,	96.	1.	120,	180,	160,	212.
2.	92,	84,	72,	76.	2.	200,	188,	176,	148.
3.	120,	104,	84,	72.	3.	160,	184,	200,	184.
4.	72,	84,	60,	72.	4.	160,	172,	192,	104.
5.	60,	84,	96,	92.	5.	148,	176,	180,	120.
6.	104,	120,	92,	96.	6.	160,	168,	192,	140.
7.	84,	60,	68,	72.	7.	180,	160,	176,	128.
8.	88,	80,	68,	76.	8.	164,	188,	204,	212.
9.	76,	72,	76,	84.	9.	200,	196,	188,	196.
10.	80,	96,	96,	68.	10.	140,	160,	148,	156.

Die Berechnung der Durchschnittszahlen ergibt für die gesunden normalen Nierenvenenwerte eine zweistellige Zahl $D = 85$, für die Tiere mit ausgesprochener venöser Hyperämie dreistellige Zahlen, und zwar aus dem Ende des zweiten Hunderts $D_1 = 170$ (150—200). Für geringe Hyperämie mögen die Zahlen sich näher stehen oder vielleicht sogar durcheinander gehen, dann ist auch die Messung nicht mehr ausreichend, das bloße Auge aber in keinem Falle.

Deswegen gehe ich mit der größten Vorsicht an die Aufzählung der Sektionsbefunde heran und unterlasse lieber die Bemerkungen über eine geringe Hyperämie.

Durch diese Versuche ist bewiesen, daß durch Einverleibung der in den Bakterien vorhandenen Eiweißstoffe, nicht durch die von ihnen gebildeten Gifte, im Tierkörper Prozesse ausgelöst werden können, die zur Amyloidbildung führen.

Ob beim Menschen ähnliche Verhältnisse zugrunde liegen müssen oder können, wenn es zur Amyloidbildung kommen soll,

ist nicht ohne weiteres durch Analogieschlüsse zu bejahen. Es ist oft mit größter Genauigkeit der Tierversuch studiert und die Resultate deshalb histologisch, bakteriologisch, chemisch untersucht worden: auf den Menschen angewendet, bleibt das Experiment jedoch vollkommen unbefriedigend, entweder fehlen die bei Tieren beobachteten Resultate, oder die histologischen Veränderungen sind ganz anderer Art, die Bakterien wirken oder werden entgiftet, je nachdem die eine oder die andere Tierspezies Antikörper zu bilden vermag, und die chemische Untersuchung, die erst seit kurzer Zeit in das komplizierte Gebäude des Eiweißmoleküls einzudringen versucht, läßt hier vollends im Stich.

Es ist also von vornherein auch die Erfahrung, die an der Hand der Kasuistik aufzustellende Statistik zu berücksichtigen, um Analoga zu finden, die den künstlich hergestellten Verhältnissen von der Natur erzeugte ähnliche unter gleichen oder doch wenigstens annähernd gleichen Bedingungen gegebene an die Seite stellen lassen. Dann erst wird man mit einiger Aussicht auf Erfolg auch die am Tiere erprobten Methoden auf den Menschen anwenden dürfen.

Es würde also bei den Ursachen, die zur Amyloidbildung beim Menschen führen, zu fragen sein: ist auch beim Menschen in den betreffenden chronischen Eiterungen vornehmlich der *Staphylococcus aureus* zu finden, gibt es auch gonorrhöische Eiterungen mit amyloiden Folgeerscheinungen und schließlich: wie steht es mit den Amyloidfunden bei aseptischen Prozessen?

Was zunächst das Auffinden des *Staphylococcus aureus* betrifft, so habe ich schon erwähnt, daß die Untersuchungen zu ganz verschiedenen Resultaten geführt haben. Das eine Mal fand er sich bei dem aus Lungenhöhlen stammenden Eiter amyloider Phthisiker in fast jedem Falle vor (zehnmal bei zwölf untersuchten Fällen), das andere Mal anscheinend gar nicht; ein Zufall ist wohl möglich, wenn auch nicht wahrscheinlich, da bei den negativen Untersuchungen, bei denen hauptsächlich der *Staphylococcus albus* gesehen wurde, die in ungenügend langer Zeit beobachteten weißen Agarkulturen als bezeichnend für den *Staphylococcus albus* angesehen wurden, während bei gewissen abgeschwächten Stämmen die goldgelbe Farbe erst nach mehreren Tagen aufzutreten braucht. Auch die Zusammensetzung des Nährbodens mag dabei eine Rolle

spielen, jedenfalls besteht ein auffallender Gegensatz zwischen den Verhältnissen 10 : 12 und 0 : 5. Es kommt hinzu, daß die bakteriologischen Untersuchungen an Leichenteilen ausgeführt worden sind. Wenn auch diese Art der Feststellung einer Bakterienspezies mit der größten Wahrscheinlichkeit ebenso ausfällt, wie wenn die Untersuchung während des Lebens der betr. Person ausgeführt worden wäre, so ist eine Garantie für eine volle Übereinstimmung nicht gegeben, besonders wenn zahlreiche Fäulnis-erreger die pathogenen Bakterien verdrängen und in ihren Lebens-äußerungen zu beeinflussen vermögen. Eine Erklärung der abweichenden Befunde ist also auch in dieser Weise wohl zu geben. Daß bei langwierigen Knocheneiterungen oft der *Staphylococcus aureus* neben anderen Bakterien aus den Absonderungen der Wunden zu züchten ist, ist eine alte Erfahrung, auch in Haut- und Schleimhautulzerationen bösartiger Neubildungen findet sich die nämliche Bakterienart unter anderen vor.

Es war in zweiter Reihe festzustellen, ob beim Menschen ausschließlich andere Bakterien, welche Eiterungen lange Zeit zu unterhalten vermögen, imstande wären, Amyloid der inneren Organe hervorzurufen. Die gonorrhoeische Kniegelenkseiterung, die bei Punktion des Gelenkes Reinkulturen von Gonokokken wachsen ließ, von denen auch die von mir in der zweiten Versuchsreihe benutzten Stämme zum Teil herstammten, ist ein vortreffliches Beispiel, falls nachher die Sektion ausgeführt werden kann, wie ohne weitere Prozesse im Körper, nur durch Gonokokkeninfektion bedingte Eiterung Amyloid hervorruft. Das ist ein Punkt gewesen, der mit anderen Beobachtungen zu der Ansicht führte, daß die als syphilitisch bezeichnete, oft mit Amyloid einhergehende Proctitis et Periproctitis ulcerosa ätiologisch als gonorrhoeisch bezeichnet werden muß. Die Erfahrung, daß Kranke mit ulzeröser Proktitis angeben, nur Gonorrhoe, niemals Syphilisinfektion erlitten zu haben, ist eine öfters beobachtete, und wegen der Erfolge, welche die Gonokokkeninjektionen bei Tieren hervorgerufen haben, wird man den Angaben der Kranken vielleicht einiges Vertrauen schenken dürfen, insofern die Erklärung der großen Geschwüre nicht anderweitige Bedenken veranlaßt. Jedenfalls kann ein Teil der klinischen Angaben dazu verwertet werden, daß man mittelbar das Auftreten von Amyloid mit der gonorrhoe-

ischen Infektion in Verbindung setzt und die Syphilis ausschalten darf.

Die negativen Toxinversuche lassen einen Vergleich mit beim Menschen beobachteten Vergiftungen nicht zu; so weit bekannt, gibt es aber beim Menschen keine chronische Vergiftung, welche ohne Geschwürsbildung Amyloid machte. Hier ist vielleicht der Platz, der chronischen interstitiellen Nephritis mit Amyloid der Niere zu gedenken, einer Krankheit, die nach der Kasuistik in den Zeitschriften nicht zu den Seltenheiten gehört.

Wenn die geringen Erfahrungen, die ich selbst in elf Jahren zu sammeln Gelegenheit hatte, mit ihren ungefähr 200 Amyloidfällen, die ich untersuchen konnte, in die Wagschale geworfen werden dürfen, so möchte ich die Häufigkeit der Amyloidniere bei chronischer Entzündung dieses Organs leugnen, das Vorkommen beschränkt zugeben, denn im ganzen konnte ich bei dem großen Material, das mir in Berlin zur Verfügung stand, nur zweimal die Schrumpfniere als Hauptplatz des Amyloids nachweisen, in dem einen Falle stellte die genauere Untersuchung der Leiche und Nachfrage bei den Verwandten noch nachträglich fest, daß eine monatelang dauernde Eiterung an der Ulnarseite des einen Armes bestanden und eine dementsprechend große Narbe zurückgelassen hatte, aus welcher ich auf die weiterab liegende Ursache des Amyloids aufmerksam gemacht wurde, der zweite Fall schien, so weit festgestellt werden konnte, ein reiner Schrumpfnierenfall zu sein, trotzdem irgendwelche Knocheneiterungen oder abgelaufene Gonorrhoeen auch diesen einen von 200 noch ausmerzen mögen. Aber zugegeben, daß hier nur die Nierenentzündung vorlag, so bleibt von der Häufigkeit derartiger Fälle nichts bestehen, ich kann hierin nur eine Ausnahme von der Regel sehen, daß bei jedem Amyloidfall eine Stelle im Körper gefunden wird, an welcher ein größerer Herd gelapptkerniger Leukozyten oder Karyorrhesis anzutreffen ist, und halte die Nierenentzündung mit Amyloid nicht für Ursache und Wirkung, sondern beides für gleichzeitige oder, falls die Nierenkrankheit früher festgestellt werden kann, ungleichzeitige Symptome einer weiter zurückliegenden, beides hervorrufenden Schädigung. Die auffällige Tatsache eines weit verbreiteten Irrtums und eines Widerspruchs mit scheinbar zweifellos richtigen und sicheren Erfahrungen würde sich viel-

leicht in derselben Weise aufklären lassen, wie es in so vortrefflicher Art in bezug auf das die Malaria begleitende Amyloid durch *Mannaberg* im Nothnagelschen Handbuche der inneren Krankheiten bereits geschehen ist. Was da schließlich übrig blieb, waren wenige (zwei) auf Sizilien beobachtete Fälle, bei denen aber zuletzt eine chronische Bronchitis mit Bronchiektasieenbildung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Bleibt nun von den Nierenfällen wirklich der eine oder der andere übrig, so wäre da als Ursache des Amyloids vielleicht die chronische Harnstoff-Intoxikation heranzuziehen, eine Art der Vergiftung, für welche analoge Tierexperimente nicht zur Verfügung stehen, da solche mit negativem Ausfall nichts beweisen. Oder es sind anderweitige Eiweißstoffe, die bei chronischer Nierenentzündung, anstatt ausgeschieden zu werden, im Körper verbleiben und zu jener Umwandlung der Organe führen. Die Möglichkeit der Amyloidbildung bei chronischer Nephritis soll nicht bezweifelt, nur ihre Häufigkeit bestritten werden.

Durch die vierte Versuchsreihe erhält die Frage nach bakterienfreier Amyloiderzeugung eine bejahende Antwort.

Schon 1899 war in dieser Hinsicht eine größere Reihe Untersuchungen am Werk, um eine einheitliche Lösung dieser Frage zu bringen, als *Schepilewsky* mit seiner Arbeit im Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, 25. Band Nr. 24, den unzweideutigen Beweis erbracht zu haben glaubte, daß „die amyloide Degeneration an Tieren ohne Mithilfe lebender Mikroorganismen oder von Produkten von Bakterien zustande kommen kann“. Ich greife die Beweiskraft der Versuche an aus Gründen, die ich im folgenden auseinandersetzen werde, und lasse auch für obige Schlußfolgerung nicht mehr den einen Fall (Maus Nr. 19) zu, den ich früher aus der Reihe der übrigen herausgenommen hatte.

Wenn auf die Mithilfe der Bakterien oder ihrer Produkte kein Wert gelegt zu werden braucht, so fallen von vornherein alle diejenigen Versuche fort, bei welchen mit abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen gearbeitet wurde. Dazu gehört jener Fall 19, bei dem die Erzeugung amyloider Substanz sicher gelungen ist, aber entweder war es ein Versuch mit nicht vollständig abgetöteten, sondern nur abgeschwächten Kulturen; das Stehenlassen

in Chloroform ist für die Tötung ausreichend, durch Kontrollkulturen kann man sich leicht überzeugen, ob wirklich alles tot war, oder, falls alles tot war, ist doch sicher mit Produkten der Bakterien operiert worden, da ja die Bakterienleiber injiziert wurden. Dem Erfolge solcher Behandlung soll nicht widersprochen werden.

Was bleibt aber nun übrig, wenn Schepilewskys Versuchsreihe C: Versuche mit Fermenten, analysiert wird!

Die ersten Versuche wurden mit Labferment ausgeführt. Es entstanden subkutane Abszesse bzw. Unterhautphlegmonen. Die Abszesse wurden von dem Zusatz „steril“ begleitet, ebenso ist der Eiter der Phlegmone bei der Untersuchung steril befunden worden, es ist also wohl auf den gebräuchlichen Nährböden nichts gewachsen. Von sieben Versuchskaninchen haben zwei Amyloid gezeigt, bei dem einen bestand eitrige Bronchitis, bei beiden Stallseuche. Wenn bei dieser zeitweise grassierenden Krankheit vielleicht auch noch nicht ein einheitlicher Befund, der den Erreger der Seuche darstellt, erhoben ist, so darf meines Erachtens nicht gesagt werden: Bakterien und Bakterienprodukte fallen als Ätiologie hier aus. Wenn nun noch eitrige Bronchitis hinzukommt, so mit desto weniger gutem Recht.

Die zweite Abteilung behandelt die Versuche mit Pankreatin. Unter sechs Versuchen einmal Amyloid. Auch hier wieder läßt das Vorhandensein der Stallseuche keine Schlüsse auf vollständige Abwesenheit von Bakterienprodukten zu.

Von den in dritter Reihe ausgeführten zwei Versuchen mit Papayotin wird bei dem einen, bei welchem Amyloid vorhanden war, besonders hervorgehoben, daß im Eiter ein nicht näher untersuchter Bazillus gefunden wurde. Von den ganzen vier positiven Fällen bleibt daher auch nicht ein einziger übrig, für welchen die oben angeführten Worte einwandfreie Geltung haben dürften. Infolgedessen halte ich auch den Schlußsatz: „Wir sehen also, daß es uns gelungen ist, mit Hilfe aller oben genannten sterilen Fermente Amyloid bei Kaninchen zu erzeugen“, für ganz und gar nicht berechtigt.

Es ist bisher nicht gelungen, durch künstliche Anordnung von Prozessen, bei denen Bakterienprodukte gänzlich auszuschließen sind, Amyloid zu erzeugen.

Trotzdem können wir in den Bakterien nur den treibenden Faktor sehen, der vielleicht durch Produktion von Stoffen, die unter gewissen Umständen möglicherweise auch ohne bakterielle Einwirkungen zu entstehen vermögen, aus einem chemisch und physikalisch sich ändernden Bildungsmaterial das Amyloid erzeugt. Man könnte das proteolytische Ferment, das bei Zerfall der Zellen, besonders bei gelapptkernigen Leukocyten gebildet wird, dafür verantwortlich machen, damit würde im Einklang stehen, daß die in sich zerfallenden bösartigen Geschwülste ebenfalls bisweilen von Amyloidbildung begleitet sind; die analogen Tierversuche fehlen hierfür bisher gänzlich, wie schon erwähnt wurde. Aber das Ferment, das aus dem Blastem unter Reiz des Bakterienproduktes (oder bei Tumoren eventuell ohne solches) das Amyloid bildet, wird nach meiner Ansicht nicht in den zerfallenden Zellen selbst, sondern in der Milz gebildet. Die Tätigkeit der Milz ist dazu notwendig, ohne Milz gibt es kein Amyloid.

Meine Anschauung gründet sich auf die Versuche, die ich an Tieren angestellt habe.

Ich nahm eine *Staphylococcus-aureus*-Bouillon zu Impfungen bei weißen Mäusen, die ich zur Hälfte entmilzt hatte. Bei den Milztieren traten die amyloiden Veränderungen mit ziemlicher Sicherheit bei jedem zweiten oder dritten Tiere auf (50—33% positive Resultate), bei den entmilzten Tieren in keinem einzigen Falle, trotzdem die Zahl der Entmilzungen an die 100 heranreicht. Ich habe deswegen ein Recht, in der Milz einen wesentlichen Faktor der Amyloidbildung zu sehen.

Es bleibt noch das Material zu ergründen, welches zur Bildung der Amyloidsubstanz dient.

Das Nächstliegende ist, das Material an den Orten zu suchen, wo Amyloid gefunden wird, eine Verschleppung und Metastasierung wäre denkbar, ist aber nach den Befunden nicht notwendig zu fordern, ich bleibe deshalb bei der nächstliegenden Erklärung einer autochthonen Entstehungsweise des Amyloids; es liegt in Gewebsspalten, in Zelllücken, interfibrillär: es entsteht also aus dem überall dort vorhandenen lymphserum-ähnlichen Gewebssaft. Die dagegen zu erhebenden Einwände lassen sich durch die Wucht der dafür sprechenden Erscheinungen leicht beseitigen. Daß es bisher noch nicht gelungen ist, aus dem Lymphserum Amyloid

herzustellen, liegt wohl sicher nicht am maßgebenden Gewebs-saft oder an der falschen Grundlage, sondern vor allem am Fehlen des notwendigen Milzfermentes, welches in vivo wohl durch Bakterienprodukte zu bilden, in vitro aber nicht darzustellen ist.

Ebenso fällt die zweite immer wieder vorgebrachte Forderung aus, man müßte die amyloide Substanz in Lösung oder irgend einer anderen Weise im Kreislauf nachweisen können, wenn sie wirklich mit der Gewebsflüssigkeit Beziehungen hat. Ich meine, gerade das Gegenteil ist bei dieser durch Erstarren der Säfte sich bildenden Masse zu erwarten; die erstarrte Masse haftet durch tausend kleine Ausläufer, mit denen die benachbarten Spalten durchzogen werden, unverrückbar am Orte ihrer Entstehung, und gerade daß niemals im Blut- oder Lymphstrom irgendwelche Substanzen gefunden werden, die dem Amyloid gleich oder ähnlich sind, beweist meiner Ansicht nach am schlagendsten den autochthonen Ursprung des Amyloids am Fundorte.

Wie kommt nun aber das Amyloid in die Elementargebilde der Gewebe hinein? Von einer amyloiden Umwandlung einer Zelle oder Faser jetzt noch zu sprechen, ist Anachronismus, nachdem ausnahmslos alle neueren Forscher den früheren Irrtum aufgeklärt und sich zu der jetzt gültigen Anschauung vom interzellulären Wachstum und Fundort des Amyloids bekannt haben. Interessante Ausnahmen gibt es von jeder Regel, und es soll nicht geleugnet werden, daß es Zellen mit Amyloid-Einschlüssen gibt, ebenso wie mit Pigment- oder Fetteinschlüssen, daß aber ebenso leicht hier wie dort das Eindringen der fremden Substanz von außen, ihr Umflossenwerden von der Zelle nachgewiesen werden kann, so daß auch die ausnahmsweisen Vertreter einer Zelldegeneration nicht Falsches gesehen, sondern nur das Gesehene falsch erklärt haben.

Mit den Fasern, die scheinbar amyloid degenerieren, ist die spaltenfüllende Entstehungsweise des Amyloids trotzdem gut zu vereinen, denn es muß auf die im Zustande der Aufnahme der fremden Substanz vorhandene Beschaffenheit der Fasern hingewiesen werden, nicht normale, sondern in Fibrillen zerfallende und aufgelöste, Spalten zwischen ihren einzelnen Teilen tragende Gebilde sind es, welche Amyloidkörper von einer i h n e n ä h n - l i c h e n Form hervortreten lassen, aber ebenso wie in den Zellen geschieht das dadurch, daß die erstarrende Masse sich zwischen

die primär vorhandenen Teile einschiebt. Wenn sie dann durch das Festwerden an Volumen zunimmt, die anderen Substanzen drückt und allmählich zum Absterben bringt, so kann endlich der Anschein erweckt werden, als wenn die alten Gebilde selbst degeneriert wären, besonders werden die oft total abgestorbenen Blutgefäßwandungen zu dieser Täuschung verleiten.

Es bleibt noch übrig, über die Fundstätten der amyloiden Substanz in bezug auf die verschiedenen Organe nicht allein, sondern vor allem auf den Platz innerhalb der Organe zurückzukommen.

Die alte Anschauung, daß neben den großen Drüsen der Bauchhöhle oberhalb des Zwerchfells nur noch die Schilddrüse in höherem Maße, die Speiseröhre in geringerem Amyloid aufwies, ist infolge der neueren Untersuchungen nicht mehr zu halten. Wir wissen, daß bei jedem mehr generalisierten Fall stets die Speicheldrüsen, das Herz, die Schleimdrüsen der Respirationswege, die Lymphdrüsen, ja auch die Plexus chorioides, die Hypophysis, die Pleura und das Lungengewebe amyloide Einlagerungen tragen können, und zwar in zweierlei Weise, einmal in der Wand kleiner Arterien (Media) oder Kapillaren und sodann in den Spalten des Bindegewebes, in der zwischen Basalmembran und Epithel liegenden ideellen Spalte, zwischen den einzelnen Zellen und Fasern der spezifischen Substanzen, nicht aber zwischen benachbarten Epithelzellen.

Diese Platzanordnung zeigt, daß es in erster Reihe das Blut ist, welches der Vermittler bei der Bildung des Amyloids sein muß, indem durch das Blut die aus der Milz stammende Kraft den mit den amyloidogenen Substanzen durchsetzten Gewebssäften zugeführt wird und als ersten Platz sich den nächsten besten wählt; das sind die Wandungen der Arterien, dort, wo unter ruhigerem Fließen eine innigere Wirkung ausgeübt werden kann, daher fällt die Wand der großen Gefäße meist aus; in den Venen ist wohl deswegen kein geeigneter Platz, weil nur bei hinreichender Sauerstoffzufuhr die Umwandlung vor sich gehen kann. In zweiter Linie wird dann in Ausscheidungsorganen die unter dem Epithel liegende Spalte betroffen (Niere, Leber, Speichel- und Schleimdrüsen), welche sich als Basalmembrandegeneration, in der Leber als Kapillardegeneration, häufig als auffälligstes Ablagerungsgebiet hervordrängt.

Auf diese Weise lassen sich die Sektionsbefunde und Tierexperimente am besten in Einklang bringen; die pathologische Anatomie hat zur Aufklärung der Frage in dieser Hinsicht das ihrige beigetragen, es bleibt noch übrig, die Stoffe zu bestimmen, welche bei dem durch Bakterienwirkung oder Tumorbildung bedingten Kernzerfall entstehen, und das fermentartig wirkende Milzprodukt darzustellen, Aufgaben, welche mehr in das Gebiet der physiologischen Chemie gehören: dann wird über die Ätiologie des Amyloids volle Klarheit herrschen.

Literatur.

I. Statistik.

1. Blum, Wien. klin. Woch. 1903, Nr. 12: Zur Statistik der amyloiden Degeneration mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose.

II. Technik.

2. Davidsohn, dieses Arch. 155, 1899: Zur Erkennung zweier Stadien der Amyloiderkrankung.
3. Derselbe, dieses Arch. 159, 1900: Konservierung gefärbter Amyloidorgane.
4. Derselbe, Münch. med. Woch. 1905, Nr. 7: Zweierlei Amyloidreaktionen. Eine Ergänzung zu dem Aufsatze Neumanns.
5. Edens, Zieglers Beiträge 35, 1904: Zur Histopathologie lokaler und allgemeiner Amyloiddegeneration.
6. Derselbe, dieses Arch. 180, 1905: Über Amyloidfärbung und Amyloiddegeneration.
7. Herxheimer, dieses Arch. 174, 1903: Über multiple Amyloidtumoren des Kehlkopfes und der Lunge. Zugleich ein Beitrag zu den Amyloidfärbungen.
8. Meyer, dieses Arch. 180, 1905: Ein Verfahren zur Erzielung haltbarer Amyloidpräparate.
9. Neumann, Münch. med. Woch. 1904, Nr. 48: Technik der Jodschwefelsäure-Reaktion auf Amyloid.

III. Lokales Amyloid.

10. Askanazy, Deutsch. Pathol. Ges. III. Tag 1904: Über knötchenförmige lokale Amyloidbildung in der Darmmuskulatur.
11. Burk, Zentralbl. f. allg. Pathologie 1901, XII. Bd. S. 673: Über einen Amyloidtumor mit Metastasen.
12. Courvoisier, Münch. med. Woch. 1902, Nr. 30: Über Stenose bei Amyloiddegeneration im Kehlkopf.
13. Edens, dieses Arch. 184, 1906: Lokales und allgemeines Amyloid.

14. Gerling und Hueter, Münch. med. Woch. 1903, Nr. 4: Amyloidtumor im Kehlkopf.
15. Glockner, dieses Arch. 160, 1900: Über lokales tumorförmiges Amyloid des Larynx usw.
16. Jaquet, dieses Arch. 185, 1906: Metastasierender Amyloidtumor.
17. Johanni, Arch. f. Laryngologie 1903, XIV: Über einen Amyloidtumor des Larynx und der Trachea.
18. Mager, Wien. med. Presse 1901, Dezember: Über Amyloidtumoren im Larynx.
19. Manasse, dieses Arch. 159, 1900: Über multiple Amyloidgeschwülste der oberen Luftwege.
20. Roeger, Baumgarten: Arbeiten aus d. Path. Inst. Tübingen IV. 1904, Sarkom der Nase mit amyloider und hyaliner Degeneration.
21. Saltykow, Arch. f. Laryngologie XIV, 1903: Über die sog. Amyloidtumoren der Luftwege usw.

IV. Corpora amylacea.

22. Catola und Achucarro, dieses Arch. 184, 1906: Amyloidkörperchen im Zentralnervensystem.
23. Chiari, Zentralbl. f. allg. Pathol. 1907, Nr. 20: Über die Genese der Amyloidkörperchen im Zentralnervensystem.
24. Lohrich, Lubarsch-Ostertag, VII. Jahrg. 1902, S. 935: Ein Fall von primärem Mediastinalsarkom mit amyl. Deg. und Bildung konzentrischer Körper.
25. Ophüls, the Journal of experim. Medie. IV, 1900: Amyloid substance and amylaceous bodies usw.
26. Wolf, Inaugur.-Dissert. München 1901: Die Amyloidkörperchen des Nervensystems.

V. Chemie.

27. Monéry, Journal de Phys. et de Path. gén. IV, S. 877, 1901: Contrib. chimique à l'étude de la dégén. amyloide.
28. Neuberg, Deutsch. Path. Ges. VII. Tag 1904: Referat über Amyloid.

VI. Experimentelle Erzeugung und Resorption.

29. Browicz, Klin.-Therap. Woch. 1901, 46—47: Über die Herkunft der Amyloidsubstanz.
30. Dantschakow, dieses Arch. 187, 1907: Über die Entstehung und Resorption experim. erzeugter Amyloidsubstanz in den Speicheldrüsen der Kaninchen.
31. Davidsohn, Deutsch. Path. Ges. VII. Tag 1904: Die Rolle der Milz bei der Amyloiderkrankung.
32. de Graag, Weekbl. v. Geneesk. 1905, Nr. 7: Ergebnisse der künstlichen Amyloiderzeugnisse bei Tieren.
33. Lippert, Baumgarten, Arbeiten a. d. Path. Inst. Tübingen II, 1899: Über Amyloidentartung nach rekurrerender Endokarditis.
34. Lubarsch, dieses Arch. 151, 1897: Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid.

35. Maximow, dieses Arch. 153, 1898: Über die experimentell hervorgerufene Amyloidentartung der Leber.
36. Nowack, dieses Arch. 152, 1898: Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der Amyloidosis.
37. Obrzut, Arch. de méd. expér. II, 1900: Nouvelles recherches histolog. sur la dégén. amyloide.
38. Petrone, Arch. de méd. expér. X, 1898: Recherches sur la dégén. amyloide expériment.
39. Ravenna, Zentralbl. f. allg. Path. XIV, S. 677, 1903: Über die experim. erzeugte Amyloiddegeneration.
40. Schepilewsky, Zentralbl. f. Bakteriologie, Paras. und Infektionskr. XXV, S. 849, 1899: Experimentelle Beiträge zur Frage der amyloiden Degeneration.
41. Schmidt, Deutsch. Pathol. Ges. VII. Tag. 1904: Referat über Amyloid.
42. Stephanowitsch, Russische Med. Rundschau I, 1902—1903: Über experimentell hervorgerufenes Amyloid der Leber usw.
43. Tarchetti, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75, 1902: Unters. über experim. amyloide Entartung.
44. Zenoni, Riforma medica II, 59—63, 1901: Toxische Amyloidosis bei der antidiphtherischen Immunisation des Pferdes.

VII. Ältere Arbeiten über Erzeugung von Amyloid.

45. Czerny, Arch. f. experim. Pathologie 31, 1893: Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung.
46. Davidsohn, dieses Arch. 150, 1897: Über experimentelle Erzeugung von Amyloid.
47. Krawkow, Arch. de méd. expér. 1896, Nr. 2: De la dégén. amyloide et des altérations cirrhotiques provoquées expér. chez les animaux.
- Derselbe, Zentralbl. f. allg. Pathol. VI, 1895: Über bei Tieren experimentell hervorgerufenes Amyloid.

VIII. Kasuistik (außer Johanni¹⁷ und Schmidt⁴¹).

48. Davidsohn, dieses Arch. 188, 1907: Beiträge zur Pathologie der Unterkiefer-Speicheldrüse.
 49. Hübschmann, dieses Arch. 187, 1907: Amyloid des Herzens.
-