

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald. — Direktor: Professor  
W. Gross.)

## Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids.

Von

Dr. med. Gerhard Domagk,  
Assistent am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juni 1924.)

### I.

Die Beobachtung, daß die Retikuloendothelien besonders der Milz, Leber, Lymphknoten zu einer Phagocytose von roten Blutkörperchen, Leucocyten und anderen Zelltrümmern in hohem Maße befähigt sind, legte die Vermutung nahe, daß vielleicht auch in der Blutbahn kreisende Bakterien z. T. hier ihr Grab finden können. Neuerdings mehren sich denn auch die Befunde über Phagocytose in diesen Zellen. *Miller* glaubte beim Kaninchen die Entstehung der Tuberkel auf die Sternzellen zurückführen zu können. Diese sollten die Tuberkelbacillen aufnehmen, sich abstoßen und mit benachbarten Zellen zur Bildung von Riesenzellen verschmelzen. *Wallgreen* (1908) hingegen bestritt die Beteiligung von Sternzellen. *Schilling* (1908) konnte nur eine sehr spärliche Aufnahme von Tuberkelbacillen nach Injektion in die Ohrvene feststellen. Andere Bakterienformen in den Sternzellen sind von *Wissokowitsch* (1886), *Lubarsch* (1891), *Werigo* (1894), *Metschnikoff* (1902), *Marchand* (1904), *Schilling* (1908) beobachtet worden. *Herxheimer* beschrieb 1922 die Phagocytose von Bakterien in einem Fall von Lepra namentlich in Milz und Leber. In ähnlich ausgedehnter Weise konnte ich Tuberkelbacillen in einem Fall von Miliartuberkulose bei einem Kinde in der Milz beobachten; ferner zahlreiche Pneumokokken in Milz und schwer geschädigten untergehenden *Kupferschen* Sternzellen bei einem Pleuraempyem. Daß diese endothelialen Elemente sich ablösen können und frei im Blute auftreten, habe ich in einer früheren Arbeit namentlich bei entmilzten Ratten zeigen können, in diesem Falle waren diese losgelösten Zellen zumeist mit phagocytierten, roten Blutkörperchen überladen. Einmal konnte ich bei einer Pneumokokkensepsis phagocytierte Kokken

in Endothelien im Blutausschlag während des Lebens beobachten. Der Fall kam später zur Genesung.

Im allgemeinen ist aber der Nachweis doch nur äußerst selten gelungen. Fast alle Sepsisfälle, welche im hiesigen pathologischen Institut im vergangenen Jahre zur Sektion kamen, habe ich auf Phagocytose von Bakterien in den Endothelien der Milz und Leber untersucht, es fanden sich fast immer nur Veränderungen im Sinne einer Vergrößerung oder vakuolärer Degeneration der Endothelien, Veränderungen, wie sie neuerdings auch von *Siegmund* in der menschlichen Leber beschrieben worden sind; bisweilen fanden sich in diesen Zellen Gebilde, die wohl als Kokkenreste hätten gedeutet werden können, aber einwandfrei gelang der Nachweis doch nur in den beiden oben angeführten Fällen.

Ähnlich lagen die Verhältnisse bei zahlreichen zur Erzeugung von Amyloid subcutan, intraabdominal oder intravenös mit verschiedenen Arten von lebenden und abgetöteten Bakterien gespritzten Mäusen. Wie die Vernichtung der im Blut kreisenden Keime bei der Bakteriämie vor sich geht, darüber bestehen heute noch verschiedene Vermutungen; am meisten wird wohl an eine humorale Beeinflussung gedacht; aber daß die Antikörper, welche zur Vernichtung der Antigene in den Säften kreisen, in diesen selbst sich entwickeln, erscheint doch sehr unwahrscheinlich. Demnach müßten die Antikörper also in Körperzellen gebildet werden. Dies war natürlich erst dann möglich, nachdem diese Zellen mit dem Antigen in Reaktion getreten waren. Es wurde wohl von manchen Seiten daran gedacht, daß den Endothelien hierbei eine Bedeutung zukommen könnte, aber bewiesen waren diese Annahmen nicht.

Nun zeigte sich bei einer Maus, die acht Tage lang täglich 0,2 ccm einer abgetöteten Staphylokokkenkultur in den Schwanz gespritzt erhalten hatte, bei erneuter intravenöser Einspritzung ein Schock. Das Tier fiel um, zeigte eine auffällig beschleunigte Atmung und verstarb.

Makroskopisch ergab die Sektion keinen auffälligen Befund. Mikroskopisch: (Organe in Formalin fixiert).

Milz: Große Follikel. Pulpa besteht aus dicht aneinandergelagerten, großen mononucleären Zellen, dazwischen reichlich Leukocyten, namentlich auch in den Gefäßen. Vereinzelt große Mastzellen. Sehr viele Riesenzellen vom Typ der Megakaryocyten. Wenig Hämosiderinpigment.

Leber: Läppchenzeichnung deutlich; Endothelien vergrößert. Stellenweise vom Endothel ausgehend rundliche Zellwucherungsherde, in denen sich große mononucleäre Zellen, aber auch einige gelapptkernige Leukocyten finden. Einzelne Endothelien kokkenhaltig. Reichlich Kokken frei in den Blutgefäßen; in den Venen z. T. losgelöste kokkenhaltige Endothelien und Leukocyten. Kein Hämosiderin.

Lunge: Septen verdickt; vermehrter Zellreichtum, bedingt durch gewucherte und vergrößerte, z. T. kokkenhaltige Endothelien. Einzelne Capillaren sind durch die vergrößerten Endothelien vollkommen verschlossen und blutleer, andere

enthalten z. T. reichlich Leukocyten. Große gelapptkernige Zellen liegen stellenweise im Zusammenhang mit den Endothelien. Alveolen frei.

Niere: Vereinzelte Kokken in den Glomeruli, z. T. von den Endothelien phagocytiert.

Herz: Einzelne freie Kokken in den Capillaren, ganz vereinzelt auch von Endothelien phagocytiert. Die Endothelien, auch solche, welche keine Kokken phagocytiert haben, sind stark vergrößert und verschließen z. T. das Capillarlumen.

Gehirn: Keine Kokken gefunden.

Es fanden sich also vorwiegend in den Capillaren von Leber und Lungen phagocytierte Kokken in den vergrößerten Endothelien, aber vereinzelt auch in den Endothelien der Glomeruli und des Herzens. Wir sehen, daß stellenweise ein völliger Verschluß der Capillaren durch die Endothelien eintritt und daß dieser wohl als akute Todesursache bei diesem Schock, unter dem das Tier einging, in Frage kommt. Der anaphylaktische Schock bei Mäusen ist sehr selten, doch habe ich mehrere Fälle, bei denen ein Tier unter ähnlichen Symptomen wie den beschriebenen zugrunde ging, beobachtet. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch beim typischen anaphylaktischen Schock anaphylaxieempfindlicher Tiere eine entsprechende Todesursache in Frage kommt. Nicht immer werden wir in der Lage sein, die Ursache der Vergrößerung der Endothelien wie hier durch deutlich sichtbare Kokken nachzuweisen. Es kann eine Vergrößerung und Quellung der Endothelien auch durch Eiweißpartikelchen bedingt sein, welche unserem Auge nicht ohne weiteres zugänglich sind. Denn wir finden sehr häufig vergrößerte Endothelien, ohne darin sichtbare phagocytierte Partikelchen wahrnehmen zu können. Diese Art der fast augenblicklich einsetzenden Endothelvergrößerung, durch welche der völlige Verschluß wichtiger Capillargebiete bedingt sein kann, kommt wohl auch beim anaphylaktischen Schock nach Seruminjektionen in Betracht. Für solche Untersuchungen müßten aber wohl andere, anaphylaxieempfindliche Tiere, wie Meerschweinchen, herangezogen werden, um das Zutreffen dieser Behauptung auch in diesen Fällen einwandfrei zu beweisen. Außerdem ist natürlich zu berücksichtigen, daß bei unseren Härtungsmethoden eine Schrumpfung besonders auch dieser akut geschwollenen Zellen zu erwarten ist. Aber immerhin haben wir hier einen unter geeigneten Bedingungen morphologisch faßbaren Zustand, während die meisten bisherigen Auffassungen über den anaphylaktischen Schock fast rein hypothetisch waren. Die Lungenblähung, welche bei Tieren, die im anaphylaktischen Schock zugrunde gegangen sind, beobachtet wird, würde durchaus im Sinne der hier vertretenen Anschauung sein; ein Krampf der glatten Muskulatur kleiner Bronchien, wie er teilweise angenommen wird, ist zur Erklärung nicht immer erforderlich; die Atemnot ist bedingt durch den Verschluß zahlreicher Lungencapillaren durch Vergrößerung der Endothelien.

Bei dem Anaphylatoxin *Friedbergers* kann es sich um ein Produkt dieser Zellen handeln. Die Beobachtung von *Prausnitz* und *Küster*, welche die Möglichkeit der Übertragungsfähigkeit der Überempfindlichkeit beobachteten, würde die hier gemachte Annahme nicht ausschließen. Daß wirksame Stoffe aus den Endothelzellen heraus in die Körpersäfte gelangen, erscheint sehr wahrscheinlich. Die Endothelzellen sind der Ort, wo das Antigen zuerst mit Körperzellen in ausgiebige Berührung kommt, hier werden wir die Entstehung der Antikörper vermuten müssen.

Daß wir bei menschlichen Sektionen so selten Kokken in den Endothelzellen finden, beruht wohl darauf, daß die wirksamen Fermente in diesen Zellen weiterwirken und die darin vorhandenen Kokken noch nach dem Tode auflösen können.

Zunächst jedenfalls dürfte erwartet werden, daß bei einem vorbehandelten Tier die Phagocytose und Quellung der Endothelien eine ausgedehntere sein würde, als beim nicht vorbehandelten Tier.

Zu diesem Zwecke mußte versucht werden, möglichst viele Kokken auf einmal in die Blutbahn zu bringen, also die intravenöse Einspritzung, die nun allerdings bei Mäusen mit Schwierigkeiten verknüpft ist. Größere Versuchstiere standen jedoch in der zu Reihenversuchen erforderlichen Menge nicht zur Verfügung. Die intrakardiale Injektion bei Mäusen bot wegen der fehlenden Kontrolle des Auges nicht die volle Sicherheit, zumal eine probeweise Blutansaugung doch nur in geringstem Umfang in Frage kommt. Nach einiger Übung gelang es jedoch, Mäusen intravenös Einspritzungen in die Schwanzvenen zu machen. Daß man intravenös einspritzt, merkt man sofort an der Leichtigkeit, mit der die Injektion möglich wird, während die subcutane Injektion bei dem straffen Gewebe des Schwanzes einen deutlich merkbaren Druck erfordert, außerdem natürlich eine Quaddel hervorruft. Das Fehlen der Quaddel, die größte Leichtigkeit der Injektionsmöglichkeit, konnten bei nicht zu geringer Flüssigkeitsmenge die Sicherheit der intravenösen Einspritzung gewährleisten. Zur Einspritzung wurde eine Aufschwemmung einer üppig wachsenden 24stündigen Schrägagarkultur von *Staphylococcus aureus* verwendet. Die Kultur wurde mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und bei der Vorbehandlung durch 1stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet. Auf zur Kontrolle angelegten Schrägagarkulturen erfolgte dann kein Wachstum mehr. Wenn in den folgenden Versuchen die Methodik dieselbe war, wird sie nicht mehr besonders angegeben.

Es wurden einer Maus, die vom 31. XII. 1923 bis 22. I. 1924 täglich 0,2 ccm der abgetöteten Staphylokokkenkultur subcutan in den Schwanz gespritzt worden waren, am 23. I. 1924 0,3 ccm einer Staphylokokkenkultur, welche durch ein halbstündiges Erhitzen auf 60° abgeschwächt war, intravenös in die Schwanzvene injiziert. Dieselbe Menge erhielt eine nicht vorbehandelte Maus intravenös verabreicht. 5 Minuten nach der Einspritzung wurden beide Tiere durch Halsdurchschneidung getötet.

St. 4 unvorbehandelte Maus. Makroskopisch ergibt die Sektion keine Besonderheiten. Milz nicht besonders vergrößert.

Ein vor der Tötung aus den Halsgefäßen gemachter Blutausschlag ergibt als besonders auffällig das fast völlige Fehlen von intakten Leukocyten. Lymphocyten 88%, Leukocyten 1%, Degenerationsformen 11%, letztere müssen wohl

den Leukocyten zugerechnet werden, sind aber nicht mit Sicherheit als solche zu erkennen. Diffus zwischen den Blutkörperchen ziemlich reichlich freie Kokken, z. T. sind sie in kleine Plättchenhaufen eingeschlossen. Bei unvorbehandelten Mäusen fanden sich im Blutbild durchschnittlich Leukocyten 30%, Übergangsformen 4%, große Mononucleäre 2%, Lymphocyten 64%, keine Degenerationsformen.

Im Milzausstrich (St. 4) finden sich bei Gram- und kombinierter May-Grünwald-Giemsa-Färbung ebenfalls freie Kokken, z. T. aber auch in zerfallenen Leukocyten und nicht selten in großen Mononucleären, welche die Hauptmasse der Zellen darstellen, und wohl im wesentlichen als die die Pulpa bildenden Zellen anzusehen sind. Über die Herkunft dieser großen Mononucleären sind die Ansichten noch sehr strittig (siehe *Naegeli*: Blutkrankheiten 1923, S. 146/47).

Histologischer Befund: (Organe in Formalin fixiert).

Milz: Follikel z. T. reduziert. Pulpa erfüllt von großen mononucleären Zellen mit blässerem Kern als die Lymphocyten, reichlich Hämosiderin enthaltend. Sehr viele Kokken, z. T. frei in Haufen, z. T. in Leukocyten, Pulpazellen und Sinusendothelien. Sinus fast blutfrei. Riesenzellen nicht vermehrt.

Leber: Läppchenzeichnung deutlich. Protoplasma der Leberzellen homogen dicht. Capillarendothelien deutlich vermehrt und vergrößert; fast sämtlich kokkenhaltig, füllen z. T. das Capillarlumen aus. Bei Gramfärbung sind die Kokken etwas weniger zahlreich als bei der Cresylviolett-färbung, was dafür spricht, daß ein Teil nicht mehr grampositiv färbbar ist, obwohl nach Abtötung im Ausstrich alle Kokken grampositiv waren. Leberzellen selbst kokkenfrei.

Lunge: Alveolen z. T. von Erythrocyten ausgefüllt, andere erweitert. Zahlreiche Kokken in den Alveolen, z. T. frei, z. T. von Leukocyten phagocytiert, z. T. von vergrößerten Capillarendothelien, die einige Capillaren völlig verschließen.

Niere: Stellenweise Kokken in den Glomeruli, z. T. von vergrößerten Endothelien phagocytiert.

Herz: Im Blut der Ventrikel zahlreiche freie Kokken; von weißen Blutkörperchen fast nur Lymphocyten vorhanden. Einzelne Endothelien kokkenhaltig.

Gehirn: Vereinzelte Capillarendothelien kokkenhaltig.

Knochenmark der Wirbel: Einige freie und auch phagocytierte Kokken, wenig polynucleäre Leukocyten, meist große einkernige Zellen, z. T. Mitosen. Knochenmarksriesenzellen vorhanden.

Es ergibt sich also die überraschende Tatsache, daß selbst beim nicht sensibilisierten Tier die Endothelien fast sämtlicher Organe, doch am weitaus beherrschendsten die Kupfferschen Sternzellen der Leber, die Endothelien der Milz und Lunge eine ganz enorme Phagocytose von Kokken zeigen, schon nach wenigen Minuten; kolloidale Metalllösungen sind gewöhnlich  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der Injektion in den Sternzellen sichtbar (*Brötz*); *Steckelmacher* beobachtete eine Speicherung von Tolidinblau nach intravenöser Einspritzung bei Kaninchen einige Stunden danach. Die Blutungen in den Lungenalveolen sind wohl dadurch bedingt, daß einzelne Capillargebiete durch die vergrößerten Endothelien vollkommen verlegt sind und dadurch Stasen auftreten, z. T. auch Endothelien abgestoßen sind.

Die vorbehandelte Maus (St. 3) zeigt bei der Sektion eine erheblich vergrößerte Milz, eine ebenfalls vergrößerte Leber, auf deren Oberfläche zahlreiche gelbe, kaum stecknadelkopfgroße Fleckchen zu sehen sind.

Das Tier war während des Lebens stets munter. Ein aus dem Halsblut gemachter Blutaussstrich ergibt bei der Auszählung: Lymphocyten 72%, Leukocyten 4%, Degenerationsformen von Leukocyten 24%, die zahlreiche Vakuolen zeigen und außerdem zahlreiche Kokken enthalten. Blutplättchen sind zahlreicher als bei St. 4; in den Plättchenhaufen sind ebenfalls Kokken eingeschlossen. Im Gegensatz zu St. 4 nur wenig freie Kokken im Blut.

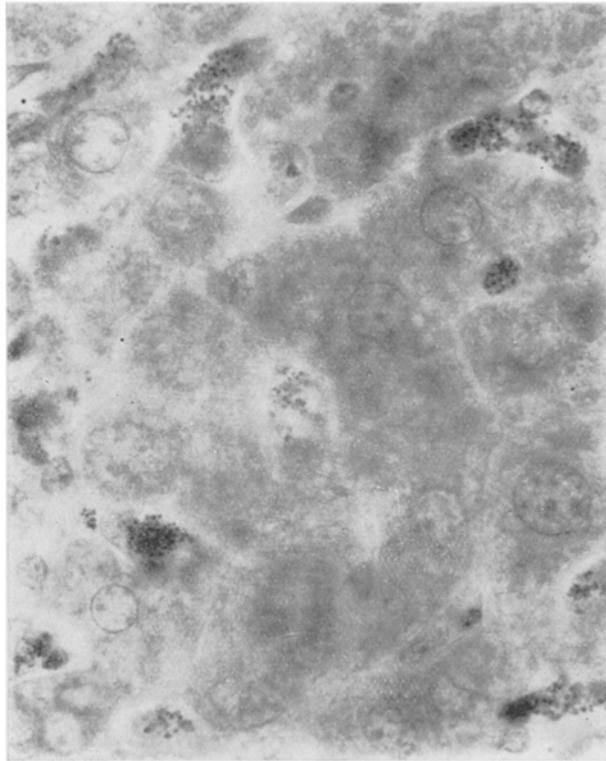


Abb. 1. In großen Mengen phagocytierte Staphylokokken in den Endothelien der Leber.  
Vergr. 1:1000.

Im Milzausstrich viele stark vergrößerte Pulpazellen mit Vakuolen im Kern, fast keine freien Kokken, die vorhandenen phagocytiert von Leukocyten und großen Mononucleären.

*Milz:* Follikel vorhanden. Pulpa sehr zellreich, reichlich Riesenzellen, vom Sinusendothel ausgehende Zellwucherung; Sinus mit großen Mononucleären erfüllt. Endothelien, Pulpazellen sowie Leukocyten kokkenhaltig. Hämosiderin in Spuren.

*Leber:* Läppchenzeichnung deutlich. Endothelien treten deutlicher und größer hervor als bei St. 4, haben noch reichlicher Kokken phagocytiert. In den Kupffer-schen Sternzellen je 20–30 Kokken und mehr (Abb. 1). Die makroskopisch als

gelbe Knötchen und Fleckchen sichtbaren Herde erweisen sich als Zellwucherungs-herde, die von der Kapsel und den Capillarwänden ausgehen. Zwischen den Leberzellbalken auch rundliche Herde, die den tuberkulösen Epitheloidknötchen sehr ähnlich sehen, bei stärkerer Vergrößerung jedoch sieht man außer großen mononucleären Zellen und epitheloidähnlichen Zellen auch reichlich gelapptkernige. Durch diese Zellwucherungen werden die Leberzellbalkchen auseinandergedrängt, an einzelnen Stellen sind sie vollkommen nekrotisch geworden. An den wuchernden Zellen finden sich Einschnürungen des Kerns und Mitosen.

*Lunge:* Septen verdickt, Endothelien gewuchert und vergrößert, haben in großen Mengen Kokken phagocytiert (Abb. 2); in syncytialem Zusammenhang mit ihnen große Zellen mit eingeschnürtem Kern bis zu gelapptkernigen von der-

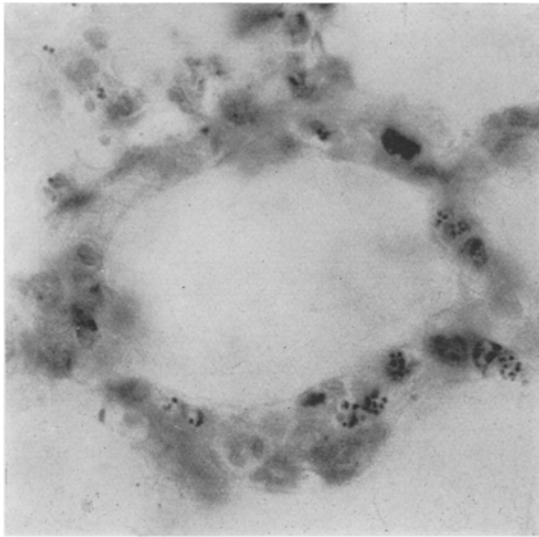


Abb. 2. Phagocytierte Staphylokokken in den vergrößerten Endothelien der Lungencapillaren. Vergr. 1:1000.

selben Form wie große polymorphkernige Blutleukocyten. Alveolen frei, nur vereinzelt darin abgestoßene kokkenhaltige Endothelien.

*Niere:* In vergrößerten Endothelien der Glomeruli reichlich Kokken phagocytiert. Vereinzelt auch ein Leukocyt in den Glomeruli. Einzelne Capillarschlingen durch die vergrößerten Endothelzellen komprimiert, andere strotzend mit Blut gefüllt. Ganz vereinzelte Kokken auch in den Harnkanälchen.

*Herz:* Herzmuskel o. B. Capillarendothelien z. T. vergrößert und kokkenhaltig.

*Gehirn:* Um die kleinen Gefäße herum zeigen sich stellenweise deutlich Zellwucherungen von kleinen Rund- und Plasmazellen. Kokken nicht gefunden.

*Knochenmark:* Reichlich Megakaryocyten. Es finden sich reichlich polymucleäre Leukocyten und deren Vorstufen. Mitosen vorhanden. Nur sehr spärlich Kokken.

*Haut des Rückens:* Endothelien der Hautcapillaren kokkenfrei.

Es zeigt sich, daß die Phagocytose der Kokken in Leber-, Milz- und Lungenendothelien noch viel hochgradiger ist als bei dem Normal-

tier. In der Leber sind sämtliche Endothelien vollgestopft von Kokken, außerdem finden sich ausgedehnte Zellwucherungen, die von dem Glissonschen Gewebe und von den Capillaren ausgehen. Die von den Capillaren ausgehenden Zellwucherungen treten in Form von kleinen Knötchen auf, sie liegen meist in Ausbuchtungen der Capillarwand; z. T. sind die Wucherungen so ausgedehnt, daß die umgebenden Leberzellbalken zusammengepreßt werden, besonders in der Nähe der Kapsel; innerhalb dieser Herde völlig nekrotische Leberzellen. Diese Beobachtung entspricht völlig der bei entmilzten Ratten beobachteten Erscheinung, daß durch die infolge von Phagocytose von roten Blutkörperchen sich vergrößernden und wuchernden Endothelzellen das umgebende Lebergewebe komprimiert wird und aseptische Nekrosen auftreten. In diesen Knötchen finden sich alle Übergänge von Endothelzellen zu großen Mononucleären mit rundem Kern, dann folgender Einschnürung bis zu polymorphkernigen Leukocyten. Durch die Reizung der Endothelzellen sehen wir also Blutbildungsherde in der Leber auftreten, und nicht nur in der Leber, auch in der Lunge sehen wir, daß die hier vorhandenen Endothelien eine lebhaftere Phagocytose mit Bildung großer mononucleärer Übergangsformen und polymorphkerniger Leukocyten zeigen. Daß diese Gebilde nicht nur aus dem strömenden Blut stammen, dafür spricht der oft deutlich zu beobachtende syncytiale Zusammenhang dieser Zellen mit den Endothelien. Daß ein Teil dieser Elemente namentlich aus der Leber eingeschwemmt werden kann, haben die Versuche *Lepeknes* und eigene an entmilzten Ratten gezeigt. Wahrscheinlich war auch hier ein Teil dieser Zellen aus der Capillarwand der Zellen selbst entstanden, nur war der Zusammenhang dieser sich in den Capillaren findenden Zellen mit den Endothelien der Lungencapillaren nicht so deutlich, da die meisten Zellen frei in den Lichtungen der Capillaren lagen. Der Tod der Ratten erfolgte einige Tage nach Entmilzung häufig unter Atemnot, die Entwicklung trat nur nicht so plötzlich und intensiv ein wie die Reaktion der Endothelien namentlich sensibilisierter Tiere. Eine entsprechende Reaktion der Vergrößerung und Vermehrung der Endothelzellen können wir auch bei den Menschen im Anschoppungsstadium einer Pneumonie beobachten; namentlich bei den Bronchopneumonien der Kinder zeigt sich auch in den noch freien Alveolen sehr häufig eine deutliche Verdickung der Septen mit Zellwucherung. Wahrscheinlich stammt ein großer Teil der später in den Alveolen auftretenden Histiocyten und polymorphkernigen Zellen von den Endothelzellen der Capillarwand selbst ab. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, welche Erschwernis für den Blutumlauf durch die Schwellung der Endothelien bedingt sein kann und welche Mehrforderung dadurch an die Herzleistungsfähigkeit gestellt wird. Vergleichen wir die Reaktion des Knochenmarks auf die Infektion mit einem gesunden Tier,



so sind diese Unterschiede nicht so hochgradig wie zu erwarten wäre, wenn alle diese gelapptkernigen Zellen aus dem Blut stammen sollten; ferner ist auch beim infizierten Tier die Reaktion des Knochenmarks gegenüber den enormen Veränderungen am Endothelapparat der Leber, Milz und Lunge nur gering. In der Milz sehen wir ebenfalls eine lebhafte Reaktion des endothelialen Apparates auf die Infektion. Nur liegen hier die Verhältnisse infolge des großen Zellreichtums nicht so übersichtlich wie in Leber und Lungen und es ist nicht so leicht zu entscheiden, woher all die vorhandenen Zellformen sich ableiten.

In den übrigen Capillargebieten ist die Reaktion nicht so ausgesprochen, am regelmäßigsten noch in der Niere zu sehen. Aber hier beobachten wir zweifelsfrei eine deutliche Phagocytose von Kokken in vergrößerten Endothelien. Welche von den Endothelien am meisten auf den Reiz ansprechen, wird von dem Funktionszustand des betreffenden Capillargebietes abhängen. Daß besonders auch die Leberendothelien so lebhaft auf den Reiz ansprechen, wird damit in Zusammenhang zu bringen sein, daß gerade die Leberendothelien schon normalerweise in einem gewissen Tätigkeitsstadium sich befinden, um die aus dem Darm resorbierten Stoffe den Leberzellen zur Weiterverarbeitung zuzuführen. Ferner wird die Reaktion der verschiedenen Capillargebiete abhängig sein von dem allgemeinen Immunitätsgrad des Tieres. Wir sahen, daß beim sensibilisierten Tier die Reaktion der Endothelien hochgradiger ist als beim nicht vorbehandelten Tier und es ist zu erwarten, daß beim sensibilisierten Tier die Fähigkeit von Endothelien, welche normalerweise nicht zu hochgradiger Phagocytose befähigt sind, zunehmen wird. In diesem Sinne müßte vielleicht auch das Auftreten von Glomerulonephritiden nach Scharlach, Erysipel usw. nach Ablauf der eigentlichen Krankheit zu deuten sein, weil es sich doch um hochsensibilisierte Organismen handelt. Fernerhin werden im wesentlichen auf die Endothelien nur solche Stoffe einwirken, welche von ihnen phagocytiert und weiterverarbeitet werden können, also namentlich wohl Eiweißpartikelchen. Leichtlösliche anorganische Bestandteile hingegen werden die Endothelien schneller passieren und in der Niere namentlich nur zur Veränderung des tubulären Apparates führen, während ja bei Glomerulonephritiden die Veränderungen der Tubuli erst sekundär, z. T. sicher infolge der mangelnden Blutzufuhr durch die verlegten Capillaren des Glomerulus bedingt sind.

Wir sahen, daß bei Kresylviolettfröbung ein größerer Keimreichtum in den Endothelien zu beobachten ist als bei Gramfröbung, mit der es uns im Schnittpräparat nur gelingt, die grampositiven Keime darzustellen. Die Kokken werden also in den Endothelien beeinflusst; in welcher Weise, darüber soll die folgende Versuchsreihe Auskunft geben, namentlich auch über den Unterschied beim sensibilisierten und nicht sensibilisierten Tier.

Die eine Gruppe von 4 annähernd gleichgroßen Mäusen (D 1—D 4) erhielt vor dem Versuch 4 mal in 2-tägigen Abständen 0,2 ccm abgetötete Staphylokokken in den Schwanz gespritzt als Erfolgsinjektion intravenös 0,5 ccm einer lebenden Staphylokokkenkultur. D 1 wird nach 2 Minuten, D 2 nach 10 Minuten, D 3 nach 1 Stunde, D 4 nach 24 Stunden durch Durchschneiden des Halses getötet. Entsprechend erhalten 4 normale, nicht vorbehandelte Mäuse (C 1—C 4) dieselbe Kokkenmenge in die Blutadern gespritzt; sie werden nach entsprechender Zeit wie die Mäuse der Gruppe D getötet. Die nicht vorbehandelten Mäuse sind sämtlich etwas größer als die vorbehandelten, aber untereinander annähernd gleich. Zur Injektion wurde die Aufschwemmung mehrerer 24-stündiger lebender Schrägagarkulturen genommen, die mit je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt worden waren, die einzelnen Kulturen miteinander gemischt, so daß alle Mäuse möglichst die gleiche Kokkenmenge eingespritzt erhielten. Makroskopisch ergaben die Sektionen keine Besonderheiten. Bei allen Mäusen der Gruppe C waren die Milzen größer, was sich wohl aus dem Allgemeinzustand der Tiere ergibt, und mehr dunkelrot, während die der Gruppe D kleiner und blasser aussahen. C 4 machte vor der Tötung einen kranken Eindruck.

Zunächst seien die Ergebnisse der Blutaussstriche vor und nach der Injektion vor der Tötung in der Tabelle auf S. 598 u. 599 angeführt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Blutbildern:

1. Die vorbehandelten Tiere zeigen im ganzen mehr weiße Blutkörperchen als das Normalbild und eine etwas höhere Zahl von Leukocyten im Verhältnis zu den Lymphocyten, ferner gegenüber dem Normalblutbild eine vermehrte Zahl von Übergangsformen und großen Mononucleären. Bei D 1 und D 2 wurden vor der intravenösen Einspritzung Blutaussstriche aus dem Pfötchen und dem Schwanz gemacht, weil ja die vorausgegangenen Injektionen in den Schwanz erfolgt waren. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Blutbild aus dem Pfötchen besteht nicht (letzte Einspritzung liegt 2 Tage zurück); es sind im Schwanz einige Degenerationsformen von Leukocyten mehr vorhanden.

2. Nach der Injektion der Kokken erfolgt sowohl bei den vorbehandelten als bei den nicht vorbehandelten Tieren ein ganz enormer Leukocytensturz; 2 Minuten nach der Einspritzung sind z. T. so wenig weiße Blutkörperchen vorhanden (im Halsblut), daß ein Auszählen unmöglich ist. Verhältnismäßig reichlich finden sich die Leukocyten und namentlich die verschiedenartigsten Degenerationsformen mit Vakuolen im Protoplasma und Kern, z. T. nur Kernreste im Schwanzblutaussstrich, also an der Injektionsstelle, wo noch reichlich Kokken haften.

3. Neben Leukocyten, Endothelzellen beteiligen sich auch große Mononucleäre an der Phagocytose der Kokken. Ferner sind die Kokken häufig in Plättchenhaufen eingeschlossen und werden dadurch isoliert.

Tabelle I.

| Ort und Zeit<br>des<br>Blutausstrichs         | Bemerkungen   | Bemerkungen |             |                      |                         |                          | Ort und Zeit<br>des<br>Blutausstrichs          | Bemerkungen |             |                      |                         |                          |
|---|---|-------------|-------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|--|-------------|-------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
|   |   | Leukocyten  | Lymphocyten | Übergangs-<br>formen | Große Mono-<br>nucleäre | Degenera-<br>tionsformen |  | Leukocyten  | Lymphocyten | Übergangs-<br>formen | Große Mono-<br>nucleäre | Degenera-<br>tionsformen |
| Maus C I<br>vor der<br>Injektion<br>(Schwanz) | ---   | 19          | 76          | 3                    | 2                       | —                        | Maus D I<br>vor der<br>Injektion<br>(Prötchen) | 32          | 29          | 24                   | 10                      | 5                        |
| —   | —   | —           | —           | —                    | —                       | —                        | D I vor der<br>Injektion<br>(Schwanz)          | 33          | 27          | 21                   | 9                       | 10                       |
| C I<br>ante mortem<br>(Hals)                  | Sehr wenig weiße Blutkörperchen<br>im Verhältnis zu den roten. In<br>einem großen Mononucleären ein<br>phagoc. rotes Blutkörperchen.<br>Mononucleäre in Kerndurch-<br>sehnung. Kokken meist in<br>Plättchenhaufen isoliert. | 27          | 41          | 8                    | 9                       | 15                       | D I<br>ante mortem<br>(Hals)                   | —           | —           | —                    | —                       | —                        |
| C I<br>ante mortem<br>(Schwanz)               | Reichlich Kokken frei im Blut,<br>zahlreiche große Mononucleäre,<br>z. T. in Kerndurchsehnung.<br>Übergangsformen zahlreich.<br>Leukocyten, z. T. Vakuolen im<br>Protoplasma zeigend und Kok-<br>ken enthaltend.            | 14          | 10          | 6                    | 14                      | 56                       | D I<br>ante mortem<br>(Schwanz)                | 36          | 4           | 2                    | 7                       | 51                       |
| C II<br>vor der<br>Injektion<br>(Schwanz)     | ---   | 21          | 73          | 3,5                  | 2,5                     | —                        | D II<br>vor der<br>Injektion<br>(Prötchen)     | 26          | 53          | 15                   | 6                       | —                        |
| —   | ---   | —           | —           | —                    | —                       | —                        | D II vor der<br>Injektion<br>(Schwanz)         | 26,5        | 42,5        | 22                   | 7                       | 2                        |

Reichlicher weiße Blutkörperchen  
im Verhältnis zu dem roten als  
bei C I.

Desgl.

Es finden sich nur so spärlich  
weiße Blutkörperchen, so daß  
ein Anszählen unmöglich ist.  
Kokken in Plättchenhaufen ein-  
geschlossen.

Zumeist Degenerationsformen von  
Leukocyten und Mononucleären,  
die besser erhaltenen zeigen  
Vakuolen im Protoplasma und  
Kern, viele völlig zerfließend  
mit vielen Plättchen in der  
Umgebung. Kokken in den De-  
generationsformen und frei im  
Blut.

Unter den Leukocyten abnorm  
große Formen, auch die Lympho-  
cyten sind größer als normal  
(Übergänge zu großen Mono-  
nucleären).

|  |    |      |     |    |    |  |   |    |    |    |    |    |  |
|--|----|------|-----|----|----|--|---|----|----|----|----|----|--|
| C II<br>ante mortem<br>(Hals)              | 30 | 50   | 6   | 5  | 9  | Im Verhältnis zu den roten sehr<br>spärlich weiße Blutkörperchen.<br>1 große Endothelzelle enthält<br>einen phagozytierten Erythro-<br>cyten. Kokken finden sich na-<br>mentlich in kleinen Plättchen-<br>haufen | D II<br>ante mortem<br>(Hals)               | 42 | 18 | 9  | 28 | 3  | Im ganzen spärlich weiße Blut-<br>körperchen, auffällig wenig kleine<br>Lymphocyten, reichlich große<br>Mononucleare, unter den Leuko-<br>cyten sehr große Formen, die<br>zum Teil Kokken enthalten. |
| C II<br>ante mortem<br>(Schwanz)           | —  | —    | —   | —  | —  | Reichlich abgestoßene Endothe-<br>lien, Mononucleare und Degen-<br>erationsformen. Kokken nament-<br>lich in Plättchenhaufen   | D II<br>ante mortem<br>(Schwanz)            | 52 | 20 | 11 | 15 | 2  | Leukocyten meist abnorm groß.  |
| C III<br>vor der<br>Injektion<br>(Schwanz) | 21 | 67,5 | 3,5 | 6  | 2  | —  | D III<br>vor der<br>Injektion<br>(Pfötchen) | 26 | 30 | 15 | 23 | 6  | —  |
| C III<br>ante mortem<br>(Hals)             | 40 | 40   | 8   | 2  | 10 | Sehr wenig weiße Blutkörperchen<br>im Verhältnis zu den roten<br>(Kokken spärlich)   | D III<br>ante mortem<br>(Hals)              | 65 | 29 | 4  | 2  | —  | Im Verhältnis zu den roten sind<br>die weißen Blutkörperchen noch<br>spärlicher als normal, aber reich-<br>licher als in C III, unter den<br>Leukocyten sehr große Formen                            |
| C III<br>ante mortem<br>(Schwanz)          | 31 | 13   | 15  | 11 | 30 | Sehr reichlich Degenerationsformen<br>und Blutplättchen, z. T. freie<br>Kokken. Zellkerne von degen-<br>erierten Zellen ohne Protoplasma   | D III<br>ante mortem<br>(Schwanz)           | 51 | 13 | 5  | 15 | 16 | Unter den Leukocyten sehr große<br>Formen, viele mit ringförmigem<br>Kern. Unter den Degenerations-<br>formen finden sich Endothel-<br>zellen, die vereinzelt Kokken<br>enthalten.                   |
| C IV<br>vor der<br>Injektion<br>(Schwanz)  | 18 | 69   | 7   | 4  | 2  | —  | D IV<br>vor der<br>Injektion<br>(Pfötchen)  | 31 | 36 | 12 | 20 | 1  | —  |
| C IV<br>ante mortem<br>(Hals)              | 19 | 44   | 14  | 16 | 7  | Die weißen Blutkörperchen im<br>Verhältnis zu den roten etwas<br>reichlicher als in C III  | D IV<br>ante mortem<br>(Hals)               | 33 | 48 | 7  | 12 | 0  | Die weißen Blutkörperchen haben<br>gegenüber D III zugenommen,<br>sind auch reichlicher als in C IV.<br>Keine Kokken.  |
| C IV<br>ante mortem<br>(Schwanz)           | 25 | 44   | 10  | 15 | 6  | Im Gegensatz zu C III sind jetzt<br>sehr wenig Degenerationsformen<br>vorhanden. Keine Kokken  | D IV<br>ante mortem<br>(Schwanz)            | 32 | 52 | 6  | 8  | 2  | Es sind reichlich weiße Blutkör-<br>perchen im Verhältnis zu den<br>roten vorhanden. Keine Kokken  |

Die Plättchen sind bei den sensibilisierten Tieren meist reichlicher vorhanden.

4. Unter den Leukocyten finden sich namentlich bei den sensibilisierten Tieren nach der intravenösen Einspritzung abnorm große Formen; während beim nicht sensibilisierten reichlich kleine Lymphocyten vorhanden sind, finden sich beim sensibilisierten große Mononucleäre. Bei den großen Mononucleären sieht man häufig Durchschnürung des Kerns in völlig gleichgroße runde Kerne.

5. Eine Stunde nach der intravenösen Kokkeneinspritzung treten beim sensibilisierten Tier wieder mehr Leukocyten auf, die weißen Blutkörperchen sind gegenüber dem nicht sensibilisierten reichlicher vorhanden. Derselbe Befund ergibt sich nach 24 Stunden. Die Degenerationsformen sind nach 24 Stunden beim sensibilisierten Tier auch im Schwanzblutausstrich fast völlig verschwunden, auch beim nicht sensibilisierten Tier haben sie gegenüber dem Blutbild eine Stunde nach der Injektion erheblich abgenommen.

Mikroskopisch ergaben sich folgende Organbefunde: Maus C I: In Milz-, Leber- und Lungenendothelien z. T. phagocytierte Kokken, vereinzelt auch in den Glomerulusendothelien. Von Milz-, Leber-, Lungenendothelien ausgehend die schon früher beschriebenen Zellwucherungen. Im Milzausstrich finden sich zahlreiche untergehende Leukocyten, Endothelien mit phagocytierten roten Blutkörperchen und Kokken; z. T. Vakuolen in Protoplasma und Kern zeigend. Herz, Gehirn, Knochenmark o. B.

Maus D I: Viel hochgradigere Phagocytose der Kokken von Endothelien als bei C I. In fast sämtlichen Endothelien der Leber bis zu 20 Kokken und mehr. Ein wesentlich abweichendes Bild gegenüber C I bietet die Milz. Die Lymphfollikel sind auch hier groß, in der Pulpa zahlreiche Leukocyten und deren Trümmer, reichlich Riesenzellen, verfettete Zellen und Hämosiderin, kokkenhaltige Endothelien, jedoch in den Sinus und um diesen herum, namentlich am Rand der Follikel gegenüber C I jetzt eine homogene Masse, die bei Kresylviolett färbung metachromatisch Rotfärbung zeigt und deutliche Jodreaktion gibt. Mit Methylviolett Metachromasie nicht sehr ausgesprochen. Rotfärbung bei der Amyloidreaktion mit Kongorot. Bei Giemsa färbung metachromatische Rotfärbung. Auch das Protoplasma der Riesenzellen und einiger großer Pulpazellen zeigt ausgesprochene Metachromasie. Im Milzausstrich finden sich neben kokkenhaltigen Leukocyten und deren Trümmern Endothelzellen mit phagocytierten roten Blutkörperchen, z. T. Vakuolen im Protoplasma und Kern zeigend, ebenso wie zahlreiche große Mononucleäre. Sehr reichlich Megakaryocyten und Plättchen.

Maus C II: Die Milz bietet ganz analoge Veränderungen wie bei D I. Auch hier findet sich jetzt ein typisches perinoduläres Amyloid, das dieselben dort angeführten Reaktionen gibt. Die amyloiden Massen liegen innerhalb der Sinus und um diese herum. In Leber- und Lungenendothelien hochgradige Phagocytose von Kokken. An einigen Lebercapillaren findet sich eine mit Kresylviolett sich rotfärbende homogene Masse, auch in der Wand von Zentralvenen, die die oben angeführten Amyloidreaktionen gibt. Stellenweise zeigt die ausgefallene Masse, die von *Kuczynski* beschriebene krystallinische Struktur. Von den Capillarwandungen ausgehend Zellwucherungen in Form kleiner Knötchen, die sich aus großen Mononucleären und Leukocyten zusammensetzen. Niere: Vereinzelte Glomerulus-

endothelien kokkenhaltig. Um größere Gefäßäste herum ziemlich ausgedehnte perivaskuläre Infiltrate, vorwiegend aus Plasmazellen und Lymphocyten bestehend. In den Harnkanälchen Zylinder. Die übrigen Organe o. B.

Maus D II: Die z. T. erheblich vergrößerten Endothelien von Milz, Leber, Lungen und Nieren kokkenfrei. Im Schwanz finden sich große Leukocyteninfiltrate um große Kokkenhaufen herum. Viele Leukocyten in Zerfall. Das Bindegewebe in der Umgebung ödematös. Große Kerne in den Bindegewebszellen. Ferner auffällig große Zellen mit ringförmigem und gelapptem Kern. (Da die Einspritzung nicht beim ersten Einstich intravenös gelang, sind hier an der Einstichstelle reichlicher Kokken als in den übrigen Fällen, wo die Injektion sofort intravenös gelang, im Gewebe hängengeblieben.)

Maus C III: In Milz und Leber von den Endothelien ausgehende Zellwucherungsherde mit vorwiegend großen Mononucleären und gelapptkernigen Zellen, keine deutlichen Kokken in Milz, Leber, Lungen. Nur ganz vereinzelt ein kokkenverdächtigtes Gebilde in den Endothelien dieser Organe; spärlich gut erhaltene Kokken in der Umgebung der Injektionsstelle am Schwanz. Niere: Spuren von Fett in den Tubuli contorti. Im Nierenmark um einen größeren Gefäßast herum Ansammlung von reichlich verfetteten Histiocyten, ferner Plasmazellen, Spindelzellen und kleinen Rundzellen. In den übrigen Organen keine wesentlichen pathologischen Veränderungen.

Maus D III: Auch hier von Milz- und Leberendothel ausgehende Zellwucherungsherde wie in C III. Keine Kokken. Das Mark der Schwanzwirbel, welches normalerweise fast nur Fettzellen zeigt, besteht hier zum großen Teil aus Leukocyten und deren Vorstufen. In der Subcutis sind die Bindegewebszellen stark vermehrt, zahlreiche Histiocyten und Leukocyten, nur vereinzelte Kokken.

Maus C IV: Vergrößerte Endothel- und Pulpazellen, z. T. Vakuolen im Protoplasma und Kern zeigend. Einige Zellen der Pulpa zeigen ausgesprochene Metachromasie des Protoplasmas bei Kresylviolettfrärbung; keine Kokken. Leber: Ganz vereinzelt ein Kokkus in den Endothelien. In Ausbuchtungen der Capillaren rundliche Zellwucherungsherde mit Bildung von großen Mononucleären und gelapptkernigen Zellen. Um Gefäßäste im Glissonschen Gewebe herum Ansammlung von kleinen Rundzellen, Plasmazellen und vereinzelt gelapptkernigen Zellen. Im Gehirn stellenweise diffus außerordentlich zahlreiche Kokken ohne Reaktion in der Umgebung, z. T. in Ganglienzellen eingedrungen, die teilweise zerstört sind, teilweise zahlreiche Vakuolen zeigen. Auch in den Glomeruli und in den Epithelien sowie im Lumen der Harnkanälchen zahlreiche Kokken.

Maus D IV: Milz: Follikel zeigen eine kleine homogene Randzone, die die oben angeführten Amyloidreaktionen gibt. Übermäßig viele Riesenzellen. Ein Teil der Pulpazellen zeigt mit Kresylviolett sich rotfärbendes Protoplasma, einige enthalten phagocytierte rote Blutkörperchen und andere Zelltrümmer. Hämosiderin spärlich. Von Leber- und Lungenendothelien ausgehende Zellwucherungen. Die übrigen Organe (Niere, Herz, Gehirn, Brustwirbel) im wesentlichen ohne pathologischen Befund. Im Schwanz ausgedehnte Leukocyteninfiltrate, dazwischen einzelne Kokken. Leukocyten größtenteils in Zerfall. In Umgebung dieser Herde reichlich Mastzellen. Capillarendothelien stellenweise so stark gewuchert, daß das Capillarlumen völlig verschlossen ist. Das Mark der Schwanzwirbel z. T. zellig umgewandelt, reichlich große einkernige Zellen, weniger Leukocyten.

Als neue Tatsache ergibt sich aus dieser Versuchsreihe, daß die Endothelien die aufgenommenen Kokken nicht nur phagocytieren, sondern mit überraschender Geschwindigkeit auch verarbeiten. Die Phagocytose findet sich bei den Mäusen D 1 und C 2 in fast allen Endothelzellen der

Leber im hochgradigsten Maße; bis zu 20 Kokken und mehr in einer Zelle. Nach Ablauf ihrer Tätigkeit bilden sich die Endothelzellen schnell zu ihrer früheren Größe zurück. Die Phagocytose setzt beim vorbehandelten Tier rascher ein als beim nicht vorbehandelten. Beim vorbehandelten Tier beobachten wir bereits 2 Minuten nach der Einspritzung die hochgradigste Phagocytose in den Capillarendothelien der Milz, Leber und Lungen. Die Verarbeitung dieser Kokken ist beim vorbehandelten Tier wesentlich rascher abgeschlossen. Bereits nach 10 Minuten finden sich beim vorbehandelten Tier dieser Versuchsreihe in Leber-, Milz- und Lungenendothelien keine Kokken mehr, während das nicht vorbehandelte Tier jetzt eine sehr hochgradige Phagocytose der Kokken zeigt. Nach einer Stunde sind auch beim Normaltier nur noch vereinzelt Kokkenreste in diesen Zellen nachzuweisen, nach 24 Stunden bei dem vorbehandelten Tier in den endothelialen Zellen keine Kokken mehr nachzuweisen; bei C 4, dem unvorbehandelten Tier, nur hin und wieder in einer Endothelzelle ein einzelner Kokkus, jedoch finden sich jetzt bei diesem Tier, das krank war, während das vorbehandelte nach 24 Stunden noch vollkommen gesund erschien, reichlich nicht phagocytierte Kokken im Gehirn und in den Nieren. Daß die Kokken sich gerade hier angesammelt haben, ist vielleicht darauf zu beziehen, daß hier keine wesentlich auf Phagocytose eingestellten Zellen in der Nähe sind, auch im Blute sich immer noch sehr wenig Leukocyten finden. Das Hervorgehen von gelapptkernigen Leukocyten ist nicht nur aus kleinen Blutbildungsherden, welche in Milz und Leber auftreten, sondern auch aus den Endothelien der Lunge deutlich, so daß man wenigstens bei so hochgradiger Beanspruchung des leukopoetischen Systems wie im vorliegenden Fall die Bildungsmöglichkeit von Leukocyten und besonders großen Mononucleären und Übergangsformen aus den Endothelien der Milz, Leber und Lunge zugeben muß. Ob die an der Injektionsstelle namentlich bei den sensibilisierten Tieren sich zahlreich findenden Leukocyten, die häufig ringförmige Kerne zeigen und auffallend groß sind, nicht z. T. auch aus dem Gewebe hervorgehen, wie es nach der Auffassung von *Grawitz* geschehen soll, ist hier nicht zu entscheiden.

Der Abbau der Kokken, welche unmittelbar in die Blutbahn und auf diesem Wege in die Endothelien der Lungen, Leber und Milz gelangt sind, erfolgt unvergleichlich rascher als der Abbau der Kokken, die im Gewebe hängengeblieben sind. Die Möglichkeit, sich im Gewebe verhältnismäßig lange zu halten, gibt für die Kokken natürlich die Möglichkeit einer Anpassungsfähigkeit und Resistenzsteigerung.

Die Bedeutung der Milz für die Entfernung der sich im Blut findenden Schlacken tritt auch hier überall deutlich hervor. Die untergehenden Leukocyten sammeln sich in der Pulpa an, gehen wohl z. T. auch extracellulär hier ihrem weiteren Zerfall entgegen. Ihre Reste werden von

Endothel- und Pulpazellen (großen Mononucleären) weiter verarbeitet. Die Tätigkeit dieser Zellen kennzeichnet sich auch dann, wenn keine größeren Zell- und Kokkentrümmern mehr in ihnen nachzuweisen sind, durch bisweilen enorme Vergrößerung und Vakuolenbildung (Abb. 3), Zustandsbilder, wie sie analog auch bei phagocytierenden Leukocyten namentlich im Blutausschlag aus dem Schwanz nach der Einspritzung in großer Zahl zu finden sind. Ferner beobachten wir in dieser Versuchsreihe ein wohl bisher für unmöglich gehaltenes rasches Auftreten des

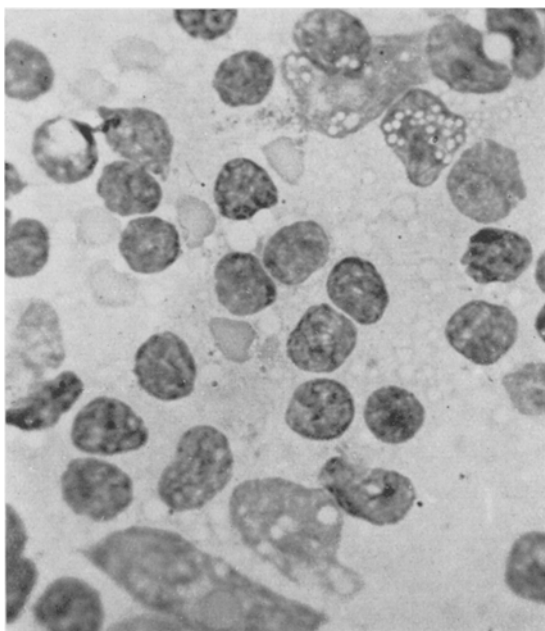


Abb. 3. Milzausschlag (Maus D.) Vakuolen in Endothelzellen und großen Mononucleären. Vergr. 1:1000.

Amyloids, bei einem sensibilisierten Tier bereits 2 Minuten nach der Einspritzung. In diesem Fall war z. T. die nadelförmige Struktur des ganz jungen Amyloids in der Leber sehr deutlich. Bei einer nichtvorbehandelten Maus wurde Amyloidbildung ebenfalls schon nach 10 Minuten beobachtet.

Um zu prüfen, wie das Verhalten der Endothelzellen sein würde bei subcutaner Injektion, ob hier evtl. allmählich ins Blut gelangende Kokken vorwiegend von Leukocyten im Blut bewältigt würden, und die Endothelzellen im Ruhezustand verblieben, wurden folgende Versuchsreihen angesetzt. Es wurde 4 unbehandelten, 4 intraabdominal vorbehandelten und 4 durch subcutane Injektion vorbehandelten Tieren dieselbe Menge der Kokken eingespritzt, wie der Gruppe C und D. Die lebenden Staphylokokken wurden hier durch zahlreiche Einstiche in das subcutane Gewebe



des Schwanzes eingepf. Die vorbehandelten Tiere hatten am 28. I., 8. II., 15. und 22. II. je 0,2 ccm abgetöteter Staphylokokken intraperitoneal resp. subcutan in den Schwanz eingespritzt erhalten. Es zeigte sich, daß auch hier die Endothelien sich am Abbau der Kokken beteiligten, soweit diese ins Blut gelangten. Es wurden auch längst nicht alle Kokken im Gewebe festgehalten und hier abgebaut. Der Abbau im Gewebe erfolgte wesentlich langsamer als in den Endothelien, namentlich der Leber, Milz und Lunge. Auch wurden noch mehrere Untersuchungen mit anderer Variation ausgeführt, z. B. versucht, durch gleichzeitige intraabdominale Einspritzung von Phosphorsäure (1 ccm 0,25proz.) und intravenöser Injektion von Staphylokokken zu prüfen, ob ein Einfluß der Leberschädigung und evtl. Veränderung der H-Ionenkonzentration sich hinsichtlich der Phagocytose anders bemerkbar machen würde. Obwohl die Tiere bald nach der Injektion einen schwer kranken Eindruck machten, zeigten auch hier die Endothelien — auch der Leber — eine lebhaft Phagocytose. Bei einigen spontan eingegangenen Tieren wurden Fettgewebnekrosen im Netz beobachtet. Weitere wesentliche, neue Tatsachen als die oben angeführten haben sich jedoch bisher bei den Versuchen nicht ergeben.

In Fortführung der Versuche *Edwin Goldmanns* über celluläre Vorgänge im Gefolge von Verdauungsprozessen gelang es *Kuczynski*, bei Mäusen durch Fütterung ein künstliches Amyloid zu erzeugen. Bei Tieren, die Nahrung mit hohem Eiweißgehalt erhielten, ergab sich im Verlauf der Versuche eine typische Amyloidose. Eine interkurrente Infektion ließ sich durch genaueste Untersuchung ausschalten. Ferner gelang es, durch parenterale Zufuhr von Casein regelmäßig bei Mäusen eine Amyloidose zu erzeugen.

Die Annahme älterer Autoren, daß das Amyloid entsteht durch eine Störung des Eiweißstoffwechsels, erhielt durch diese Versuche eine neue wesentliche Stütze. *Kuczynski* ist der Ansicht, daß das Amyloid einer gewissen Inkubation bedarf. In dieser Zeit soll es zu einer allgemeinen Sättigung der Säfte mit den Spaltprodukten des ganz ungeheuerlich gesteigerten Eiweißstoffwechsels kommen. Er nimmt an, daß an den Orten dieser Dissimilation die schwer löslichsten Abbauprodukte in dem Augenblick ausfallen, wo ihre Löslichkeit überschritten wird. Die diskontinuierliche Absonderung erfolgt zunächst an den Stellen, wo irgendwelche im einzelnen noch unbekannte Vorgänge das Auskristallisieren übersättigten Materials herbeiführten.

Wir sahen bereits im ersten Teil der Arbeit bei einigen Mäusen ein schon wenige Minuten nach der Staphylokokkeninjektion auftretendes deutliches perinoduläres Amyloid der Milz. Es ergibt sich daraus, daß man das Amyloid durchaus nicht nur als chronische Erkrankung auffassen darf, wie dies bisher geschehen ist. Die Organe, in denen das Amyloid auftritt, zeigen eine hochgradig gesteigerte Zelltätigkeit, namentlich der Endothelien, welche sich kennzeichnet durch eine hochgradige Phagocytose dieser Zellen, die einhergeht mit deutlicher Vergrößerung dieser Gebilde. In ihrem Protoplasma und Kern werden später zahl-

reiche Vakuolen beobachtet. Die verschiedenen Stadien der Zelltätigkeit lassen sich besonders auch im Milzausstrich bei kombinierter May-Grünwald-Giemsa-Färbung gut beobachten. Das Amyloid tritt nun nicht auf zur Zeit der hochgradigsten Phagocytose, sondern wird gefunden nach Ablauf des Verarbeitungsprozesses der Kokken in den Endothelien. Aber daß die Entstehung des Amyloids nur auf den Untergang der Kokken zu beziehen sein sollte, erschien doch sehr unwahrscheinlich. Wir beobachteten nun auch kurze Zeit nach der Kokkeninfektion im Blutbild den hochgradigsten Leukocytensturz und fanden die Reste der untergehenden Zellen namentlich in der Milzpulpa wieder. Auch diese Trümmer mußten weiterverarbeitet werden. In einer Versuchsreihe, bei der sowohl vorbehandelten als auch nichtvorbehandelten Mäusen die doppelte Kokkenmenge wie die der Gruppe C und D intravenös verabreichte durch mehrere Einspritzungen subcutan verabfolgt wurde, konnte nur einmal Amyloid in Spuren beobachtet werden. Das wesentliche Moment für die rasche Entstehung des Amyloids schien also in einer ganz akuten Überschwemmung des Blutes mit Eiweißschlacken und Abbauprodukten zu liegen. Um weitere Einblicke in die Entstehung des Amyloids zu erhalten, mußte also weiter versucht werden, den Körper möglichst schnell mit abbaubedürftigem Eiweißmaterial zu überschwemmen. Zu diesem Zweck wurde einer Gruppe A von 4 unbehandelten und einer Gruppe B von 4 vorbehandelten Mäusen je 1 ccm einer bei 60 Grad und mit geringem Carbolzusatz abgetöteten Staphylokokkenaufschwemmung eingespritzt. Würde die Entstehung des Amyloids im wesentlichen allein auf die aus den Kokken stammenden Eiweißabbauprodukte zurückzuführen sein, so konnte man annehmen, daß es dem Körper gelingen würde, die vollkommen abgetöteten Kokken schneller zu verarbeiten als die lebenden. Unter dieser Bedingung wäre also ein noch hochgradigeres und häufiger auftretendes Amyloid zu erwarten gewesen als bei der Gruppe C und D.

Die Gruppe B hatte am 28. I. und 30. I. je 0,2 ccm einer abgetöteten Staphylokokkenkultur intravenös eingespritzt erhalten. Erfolgseinjektion am 1. II. 1924 mit 1 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung. Sämtliche Mäuse wurden durch Halsdurchschneidung getötet, und zwar je ein Tier einer Gruppe nach 2 Minuten, 10 Minuten, 1 Stunde und 24 Stunden. Die Kokken, welche zur Injektion verwendet werden, zeigen im Ausstrich, sich zumeist nur schwach grampositiv färbbar, sind aber in ihrer Form deutlich erhalten. Ein Ausstrich auf Schrägagar zeigt kein Wachstum mehr.

Zunächst wurde von allen Mäusen unmittelbar vor der Einspritzung ein Blutausstrich aus dem Schwanz gemacht. Das Resultat war folgendes (kombinierte May-Grünwald-Giemsa-Färbung):

Tabelle II.

|       | Poly-<br>morph-<br>kernige<br>Leuko-<br>cyten<br>% | Lymphocyten<br>% | Über-<br>gangs-<br>formen<br>% | Große<br>Mononucleäre<br>% |       | Poly-<br>morph-<br>kernige<br>Leuko-<br>cyten<br>% | Lymphocyten<br>% | Über-<br>gangs-<br>formen<br>% | Große<br>Mononucleäre<br>% | Degenerations-<br>formen<br>% |
|-------|--|------------------|--------------------------------|----------------------------|-------|--|------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| A I   | 17   | 80               | 2                              | 1                          | B I   | 31   | 42               | 12                             | 8                          | 7                             |
| A II  | 18   | 73               | 9                              | —                          | B II  | 50   | 32               | 8                              | 3                          | 7                             |
| A III | 25   | 65               | 7                              | 3                          | B III | 54   | 26               | 10                             | 3                          | 7                             |
| A IV  | 30   | 61               | 8                              | 1                          | B IV  | 77   | 14               | 3                              | 1                          | 5                             |

Es ergab sich aus den Blutaussstrichen bei den vorbehandelten Tieren sowohl absolut als relativ eine höhere Zahl von Leukocyten als bei den unvorbehandelten Tieren. Ebenso finden sich mehr Übergangsformen und große Mononucleäre. Außerdem finden sich bei den ersteren Degenerationsformen von Leukocyten mit Vakuolen z. T. mit kaum erkennbarer Struktur. Bei der Tötung wurde ein Blutaussstrich aus dem Schwanz- und Halsblut gemacht.

Tabelle III.

|                                  | Poly-<br>morph-<br>kernige<br>Leuko-<br>cyten<br>%         | Lymphocyten<br>% | Über-<br>gangs-<br>formen<br>% | Große<br>Mononucleäre<br>% | Degenerations-<br>formen<br>% |                               | Poly-<br>morph-<br>kernige<br>Leuko-<br>cyten<br>% | Lymphocyten<br>% | Über-<br>gangs-<br>formen<br>% | Große<br>Mononucleäre<br>% | Degenerations-<br>formen<br>% |
|----------------------------------|--|------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Hals A I<br>2 Min.<br>n. Injekt. | 26   | 52               | 15                             | 2                          | 5                             | Hals B I<br>n. 2 Min.         | 22   | 71               | 2                              | —                          | 5                             |
| Hals A II<br>n. 10 Min.          | 22   | 66               | 11                             | —                          | 1                             | Hals B II<br>n. 10 Min.       | 12   | 78               | 3                              | —                          | 7                             |
| Schwanz<br>A II<br>n. 10 Min.    | 22   | 20               | 8                              | 2                          | 48                            | Hals B III<br>n. 1 Std.       | 20   | 64               | 2                              | 1                          | 13                            |
| Hals A III<br>n. 1 Std.          | 28   | 57               | 11                             | 2                          | 2                             | Hals B IV<br>n. 24 Std.       | 11   | 86               | 2                              | —                          | 1                             |
| Schwanz<br>A III<br>n. 1 Std.    | 78   | 2                | 5                              | —                          | 15                            | Schwanz<br>B IV<br>n. 24 Std. | 36   | 6                | 9                              | —                          | 49                            |
| Hals A IV<br>n. 14 Std.          | 40   | 48               | 2                              | 10                         | —                             |                               |  |                  |                                |                            |                               |
|                                  | auffallend wenig weiße Blutkörperchen, sehr viel Plättchen |                  |                                |                            |                               |                               |  |                  |                                |                            |                               |
| Schwanz<br>A IV<br>n. 24 Std.    | 80   | 10               | —                              | —                          | 10                            |                               |  |                  |                                |                            |                               |

Wir sehen bei der A-Gruppe (unvorbehandelt) im allgemeinen eine relative Zunahme der Leukocyten, großen Mononucleären und Übergangsformen nach erfolgter Injektion (als Übergangsformen sind solche großen mononucleären Zellen bezeichnet, deren Kern nicht mehr rund ist, sondern bereits eine Einbuchtung zeigt). Im ganzen jedoch sind die weißen Blutkörperchen spärlicher als in dem Ausstrich vor dem Versuch. Im Ausstrich aus dem Schwanzblut finden sich jedoch bedeutend mehr Leukocyten als im Halsblutausstrich, darunter viele abnorm große Leukocyten z. T. mit ringförmigem Kern, außerdem sehr viele Degenerationsformen mit Vakuolen im Protoplasma und Kern, viele in völligem Zerfall, welche man wohl unbefangen als zerquetschte Leukocyten ansehen würde. Die Ausstriche wurden jedoch in der üblichen, vorgeschriebenen Weise gemacht und solche Zellen auch bei normalen Tieren niemals gefunden. Daß sich im Schwanzblut besonders reichlich Leukocyten finden, muß wohl darauf zurückgeführt werden, daß sich diese hier um die Injektionsstelle besonders reichlich ansammeln, zumal nicht bei allen Tieren die Injektion sofort beim ersten Einstich intravenös gelang. Außerdem fanden sich im Schwanzblut bei allen Tieren meist auffällig zahlreiche Blutplättchen, die ja nach den neuesten Untersuchungen *Komockis* nicht nur aus Megakaryocyten, sondern auch anderen Zellen der myeloischen Reihe hervorgehen können. Eine Vermehrung der Blutplättchen konnte ich gleichfalls früher bei entmilzten Ratten beobachten, und zwar etwa gleichzeitig mit dem Auftreten und besonders mit dem Zerfall aus der Leber losgelöster Endothelzellen, welche rote Blutkörperchen in großen Mengen phagocytiert hatten. Kokken fanden sich einwandfrei nur im Schwanzblutausstrich des erkrankten Tieres A IV, und zwar z. T. im Protoplasma zerfallener Leukocyten. Bei der Gruppe B der Mäuse ist eine so auffällige Abnahme der weißen Blutkörperchen wie bei der Gruppe A nicht wahrzunehmen. Relativ findet sich eine Zunahme der Lymphocyten. Schwanzblutausstriche wurden im allgemeinen nicht gemacht, da ja die Verhältnisse hier durch frühere Injektionen bereits verändert waren. Es sind also die Ausstriche, die bei den Tieren der B-Gruppe vor dem Versuch gemacht wurden, auch nur mit der nötigen Vorsicht zu verwerten.

Mikroskopisch ergaben sich folgende Organbefunde (Organe in Formalin fixiert).

Maus A I (nach 2 Min. getötet, nicht vorbehandeltes Tier): In der zellreichen Milzpulpa verfettete Zellen und Hämosiderin, vergrößerte Pulpazellen enthalten Vakuolen. Von den Megakaryocyten zeigt ein Teil metachromatische Rotfärbung des Protoplasmas. Im Milzausstrich reichlich Leukocyten und Plättchen, keine deutlichen Kokken.

Leberzellen und ihre Kerne sehr groß, oft mehrere Kerne in einer Zelle. Endothel vergrößert, aber kokkenfrei.

Nieren: In den Tubuli contorti feine Körnchen im Protoplasma der Zellen (kein Fett, bleiben auch nach Vorbehandlung mit Schwefelammonium bestehen. Eiweiß? Kokkenreste?)

Maus A II (nach 10 Min. getötetes, nicht vorbehandeltes Tier) zeigt im wesentlichen denselben Befund wie A I.

Maus A III (nach einer Stunde getötet) zeigt besonders in der Milz gegenüber A I und A II wesentliche Abweichungen im histologischen Bild.

Follikel sehr groß. Ringförmig um die Follikel herum, namentlich zu beiden Seiten der angrenzenden Sinusendothelien eine geronnene homogene Masse, die sich mit Kresylviolett metachromatisch rot färbt. Metachromasie mit Methylviolett nicht sehr ausgesprochen. Jodreaktion und Jodschwefelsäurereaktion +. In der Pulpa große runde einkernige Zellen und Endothelien mit Vakuolen im Protoplasma. Sehr reichlich vielkernige Riesenzellen, deren Zelleib von Plättchen erfüllt ist. Keine Kokken.

Leber: Um die Zentralvene herum geringe Sudanfärbung und Metachromasie mit Kresylviolett.

Maus A IV (nach 24 Stunden getötet): In der Milz zahlreiche mit Kresylviolett metachromatisch rot gefärbte vergrößerte Pulpa- und Riesenzellen. Kein typisches Amyloid.

Bei den vorbehandelten Tieren B I bis B IV nirgends Kokken gefunden.

B II (nach 10 Min. getötet): Typisches perinoduläres Amyloid in der Milz von etwa derselben Anordnung und Ausdehnung wie bei A I. Außerdem in der Leber um Capillaren und Zentralvenen herum stellenweise homogene, die oben angeführten Amyloidreaktionen gebende Massen, z. T. von nadelförmiger Struktur. Perivaskuläre Infiltrate im Glissonschen Gewebe, auch hier Spuren von Amyloid. Bei dem 1 Stunde nach der Injektion getöteten Tier B III Spuren von Amyloid in der Milz; etwas ausgedehnter bei B IV (24 Stunden nach der Injektion getötet). Im übrigen zeigen die Organe dieser Tiere gegenüber denen der A-Gruppe keine wesentlichen pathologischen Veränderungen, z. T. reichlicher Leukocyten in den Capillaren und bisweilen von den Endothelien ausgehende kleine Zellwucherungen. Auffallend bei allen Tieren sowohl der A- und B-Gruppe sind die enorm vergrößerten Leberzellen, die oft auch mehrere Kerne enthalten. Capillarlumina in der Leber z. T. kaum zu erkennen.

Es zeigen also von den 8 Versuchstieren dieser Reihe ein nicht vorbehandeltes Tier perinoduläres Amyloid in der Milz eine Stunde nach der Injektion, von den vorbehandelten das 10 Minuten, eine Stunde und 24 Stunden nach der Einspritzung getötete Tier (und außerdem das nach 10 Minuten getötete, vorbehandelte Tier) deutliches beginnendes Amyloid in der Leber. Ein so deutlich häufigeres Auftreten des Amyloids bei vorbehandelten Tieren gegenüber nicht vorbehandelten Tieren hat sich jedoch in anderen Versuchsreihen nicht ständig ergeben. In der Gruppe C und D wurde Amyloid bei den vorbehandelten Tieren nach 2 Minuten und 24 Stunden beobachtet, bei den 4 nicht vorbehandelten Tieren in einem Fall 10 Minuten nach der Injektion (Abb. 4).

Amyloid 1 Stunde bis 24 Stunden nach ausgiebigen intravenösen Kokkeninjektionen konnte auch in anderen Versuchsreihen nicht selten beobachtet werden.

Die Annahme *Kuczynskis*, daß es zur Entstehung des Amyloids einer gewissen Inkubationszeit bedarf, scheint nach den Ergebnissen dieser Versuche also nicht erforderlich, zumal auch bei gesunden, unvorbehandelten Mäusen bereits kurze Zeit nach der Injektion Amyloid

beobachtet werden konnte (A III und C II). Es handelt sich bei allen diesen Fällen um ein Amyloid, das am ausgesprochensten perinodulär in der Milz sich findet. Eine Amyloidose bei einer nichtinfizierten Maus konnte ich bisher unter der großen Anzahl der bereits untersuchten Tiere niemals beobachten. Daß es sich hier um keine Zufälligkeit handelt, ergaben zahlreiche andere Versuche, welche hier nicht alle in extenso wiedergegeben werden sollen, da sich die hier beobachteten Tatsachen

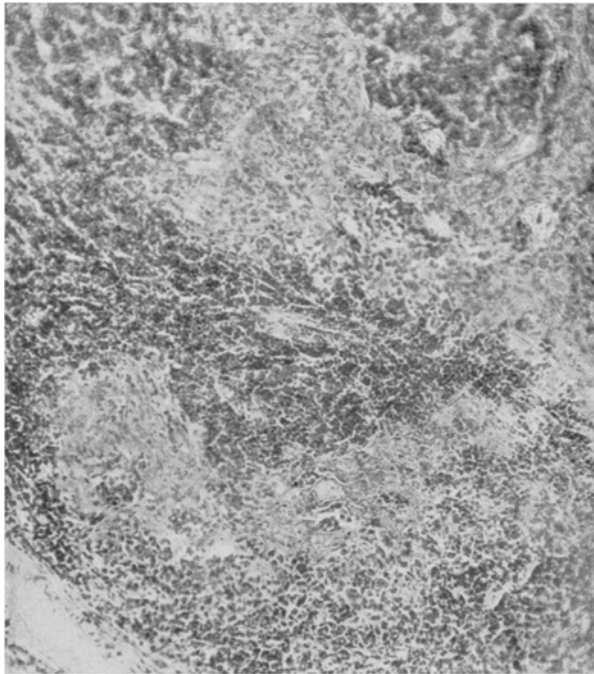


Abb. 4. Perinoduläres Amyloid einer Maus 10 Minuten nach intravenöser Staphylokokkeninjektion aufgetreten. Vergr. 1:100.

immer wiederholen. Es wäre nun zu erwarten gewesen, daß in einer Versuchsreihe, in der zu einem bestimmten Zeitpunkt das erste Auftreten von Amyloid beobachtet wurde, alle später getöteten Tiere derselben Reihe auch Amyloid gezeigt hätten; das war aber nicht der Fall. Es läßt sich auch nicht mit Bestimmtheit voraussagen, ob wir in diesem oder jenem Fall Amyloid erhalten werden. Die Entstehung ist eben von mehreren Einflüssen abhängig, und so lange wir nicht jeden dieser Faktoren beliebig verändern können, wird es unmöglich sein, Amyloid zu einem bestimmten Zeitpunkt sicher zu erhalten. Bei der chronischen Amyloidentstehung liegen natürlich die Verhältnisse in dieser Beziehung

noch viel unübersichtlicher. Wir werden also unsere Voraussagungen auch nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit machen können. Man muß doch auch daran denken, daß es zu einer Resorption des Amyloids gekommen sein könnte. Dafür, daß das gebildete Amyloid evtl. in der kurzen Zeitspanne, über die sich die hier in Frage stehenden Versuchsreihen erstreckten, resorbiert werden sollte, dafür liegen jedoch keine Anhaltspunkte vor. Die Untersuchungen *Kuczynskis* über die Rückbildungsfähigkeit des Amyloids sprechen auch in dem Sinne, daß die Entstehung des Amyloids rascher erfolgt als die Resorption; es waren doch ziemlich große Zeitspannen nötig, um die völlige Resorption des durch Caseininjektion erzeugten Amyloids zu bewerkstelligen. Die häufig in meinen Versuchen beobachteten Riesen- und Pulpazellen, die eine Metachromasie des Protoplasmas bei Kresylviolett-färbung zeigen, z. T. auch nur metachromatisch gefärbte Schollen im Protoplasma enthalten, möchte ich hier nicht als die das Amyloid resorbierenden Zellen ansehen. Sie werden auch häufig beobachtet in Fällen, in denen überhaupt kein Amyloid vorhanden ist. Die Metachromasie mit Kresylviolett- und Giemsa-färbung wird zwar nicht allgemein als Amyloidreaktion anerkannt, daß diese aber beim Amyloid der Maus besonders deutlich hervortritt, kann einer Besonderheit des Mäuseamyloids entsprechen, sie ist jedenfalls dafür charakteristisch. Daß nun alle Eiweißsubstanzen genau dieselben sind wie beim Menschen, ist nicht anzunehmen. Wie wissen, daß der Eiweißstoffwechsel nicht bei allen Tieren auf dieselben einfachen Bausteine im Abbau führt. Dies ändert nichts an der Tatsache, daß wir es beim Amyloid der Maus mit dem analogen Zustandsbild wie beim Amyloid des Menschen zu tun haben. Der Hauptwert wird vorläufig auf das physikalische Verhalten des Amyloids und das Gesamtbild zu legen sein. Als spezifisch für das Amyloid kann keine der drei sog. typischen Reaktionen angesehen werden. Wir wissen bisher nicht einmal, ob diese an einen Eiweißkörper geknüpft sind. Es scheint mir wahrscheinlich, daß sich im Protoplasma dieser sich mit Cresylviolett rotfärbenden Pulpa- und Endothelzellen ein ähnlicher Vorgang abspielt wie bei der extracellulär beobachteten typischen Amyloidentstehung, und bei dieser handelt es sich um einen Fällungsvorgang. Dafür spricht: 1. die homogene Struktur. Die häufig gleichzeitig zu beobachtende krystallinische Struktur, die sich mehr oder weniger deutlich bei vielen Fällen beobachten ließ, beruht vielleicht auf einem Auskrystallisieren von Aminosäuren. Übrigens sind auch Eiweißarten bekannt, welche sowohl im kolloiden als auch krystalloiden Zustand vorkommen, z. B. Aleuronkrystalle im Pflanzenreich, Dotterkrystalle in Fischeiern.

Es spricht 2. für einen Fällungsvorgang die Schnelligkeit des Auftretens. 3. Die Lokalisation des beginnenden Amyloids. Im beginnen-

den Stadium sieht man stets, daß die Amyloidentstehung in der unmittelbaren Umgebung von tätigen Endothelzellen erfolgt.

Die vermehrte Tätigkeit dieser Zellen im Sinne einer Eiweißspaltung erkennen wir histologisch an der Phagocytose, der Vergrößerung und Vacuolenbildung. Es zeigt sich ein zusammenhängender Weg über vermehrte Phagocytose von eiweißhaltigen Substanzen, Zelltrümmern, Bakterien usw. bis zur Entstehung des akut auftretenden Amyloids.

Welches sind nun die Vorstadien und der Beginn des chronisch erzeugten Amyloids? Darüber sollen die folgenden Versuche Auskunft geben.

Zunächst wurden einige Gruppen von Mäusen unvorbehandelt mit lebenden Bakterien gespritzt, z. T. in den Schwanz, z. T. intraabdominal. Zur Injektion wurden 24stündige Schrägagarkulturen von Streptokokken, Pneumokokken, *Bacterium coli* und *Staphylococcus aureus* verwendet, die mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt wurden. Im allgemeinen wurden bei diesen Versuchen 0,2 ccm eingespritzt und die Tiere in verschiedenen Zeiten danach getötet. Es zeigten sich bei der Injektion der verschiedenen Bakterien im wesentlichen analoge Veränderungen in den Organen, wenn auch bisweilen graduell verschieden.

Von der mit einer Aufschwemmung von abgetötetem *Bacterium coli* (durch 1stündiges Erhitzen auf 60° mit geringem Carbolzusatz) gespritzten Mäusegruppe magerte ein Tier stark ab und verstarb nach 8 Tagen. Es waren täglich 0,2 ccm in den Schwanz injiziert worden.

Milz: Makroskopisch klein. Mikroskopisch: Follikel nur in den zentralen Partien erhalten, die periphere Zone ist fast kernlos, homogen und zeigt bei Kresylviolett-färbung metachromatische Rotfärbung, Metachromasie mit Methylviolett nicht sehr deutlich ausgesprochen. Jodreaktion +. Jodschwefelsäurereaktion +. In den Resten der Pulpa reichlich Hämosiderinpigment. Gefäßwände z. T. völlig kernlos.

Leber: Auch hier finden sich um die Wand der Capillaren herum homogene, sich mit Kresylviolett rötlich färbende Massen. Methylviolettreaktion auch hier nicht sehr ausgesprochen. Jodreaktion +. Gefäßwände z. T. völlig nekrotisch. In den erhaltenen Endothelzellen und in den Leberzellen z. T. ziemlich reichlich Hämosiderinpigment.

Nieren: Epithelien der Tubuli contorti z. T. völlig kernlos. Reichlich Zylinder in den Harnkanälchen. In den Epithelien z. T. stäbchenförmige kleine Gebilde (Bakterienreste?). Capillarendothelien vermehrt und vergrößert. Um einige größere Gefäße herum ein Infiltrationsmantel von Plasmazellen und Lymphocyten.

Lungen: Endothelzellen an einigen Stellen deutlich gewuchert. Vermehrter Blutgehalt. Kleine bronchopneumonische Herde.

Zwei 8 Tage später getötete Mäuse, welche weiterhin täglich 0,2 ccm lebende Colikultur erhalten hatten, zeigten amyloide Herde in Milz und Leber, z. T. auch in den Glomeruli. Methylviolett- und Jodreaktion waren positiv.

Dieselben amyloiden Entartungen treten nach Injektion von Staphylokokken und Streptokokken auf; die mit Pneumokokken gespritzten Mäuse gelang es nicht,



so lange am Leben zu erhalten. Jedoch wurde das Auftreten des Amyloids bei den mit Streptokokken gespritzten Mäusen erst später beobachtet als bei den mit *Bacterium coli* gespritzten Tieren, was z. T. vielleicht darin begründet sein mag, daß eine 24stündige Streptokokkenkultur viel weniger üppig ist als eine gleich alte Colikultur. Bei Streptokokkenmäusen wurde das Amyloid zuerst bei einem Tier beobachtet, welches vom 16. bis 20. X. 1923 täglich 0,2 ccm abgetöteter, vom 20. bis 30. X. täglich 0,2 ccm lebender Streptokokkenkultur in den Schwanz injiziert erhalten hatte.

Milz: Follikel nur in spärlichen Resten erhalten, z. T. fast völlig zugrunde gegangen, wie der größte Teil der Pulpa, ersetzt durch eine homogene Masse, welche die Amyloidreaktion gibt. Nur wenig erhaltene Zellen in dieser Masse. In den Resten der Pulpa reichlich Hämosiderinpigment, viele Riesenzellen, welche z. T. scheinbar amyloide Partien enthalten und in Zerfall begriffen sind.

Leber: Kleine amyloide Partien in den Capillarwandungen sowie in den Wandungen der Venen. Endothelien z. T. abgelöst und gequollen.

Niere: Beginnende Amyloidentartung an einzelnen Capillaren, an einigen größeren Gefäßästen amyloide Partien, um diese herum findet sich ein dicker Mantel von Plasmazellen.

Auch beim chronisch erzeugten Amyloid zeigt sich ein ununterbrochener Weg über vermehrte Phagocytose von eiweißhaltigen Schlacken bis zur Entstehung des Amyloids. Da nun die Gefäßwandzellen und das ganze reticulo-endotheliale System besondere phagocytäre Eigenschaften besitzen, erklärt sich die Lokalisation des Amyloids und die Prädisposition der Gefäßwand. Die Milz, welche schon normalerweise das Blut von allen möglichen Schlacken durch Phagocytose und Weiterverarbeitung zu befreien hat, steht deshalb bei der amyloiden Degeneration auch an erster Stelle. Besonders leicht zu verfolgen ist der Vorgang der Phagocytose und der Verarbeitung roter Blutkörperchen. Als Ersatz für die Milz und bei erhöhten Ansprüchen an diese können die Endothelzellen besonders der Leber, und wie wir bei der Verarbeitung der Kokken gesehen haben, auch anderer Organe helfend eintreten. Das Eintreten der Leberendothelien für den Ausfall der Milz hatte sich früher bereits klar aus den Versuchen über die Blutverarbeitung bei entmilzten Tieren ergeben. Phagocytose weißer Blutkörperchen in den endothelialen Elementen ist auch beim Menschen beschrieben (*Schilling* und eigene Beobachtungen). Meist wird es sich jedoch nur um Verarbeitung von Trümmern dieser letzteren handeln. Denn wir sehen die untergehenden Leukocyten oft in der Pulpa liegen, finden aber ganze phagocytierte weiße Blutkörperchen doch nur verhältnismäßig selten, meist nur Trümmer von diesen, während wir doch scheinbar intakte, in ihrer Form jedenfalls deutlich erhaltene Erythrocyten sehr häufig phagocytiert beobachten können. Über den Vorgang der Phagocytose und der Verarbeitung von Bakterien in diesen Zellen haben uns die zuerst beschriebenen Versuche neue Auskünfte gegeben. Um die gesteigerte Zelltätigkeit zu beobachten, ist nicht unbedingt erforderlich eine auch makroskopisch sichtbar vergrößerte Milz, im Gegenteil wurden bisweilen bei chronischen

Infektionen oft kleine anämische Milzen bei Mäusen gesehen. Eine akute außerordentliche Inanspruchnahme der Funktionen führt auch bei der Milz entsprechend wie bei anderen Organen (z. B. Muskel) viel mehr zu Hypertrophie und Hyperplasie. Bei chronischer Inanspruchnahme tritt für die immer spärlicher werdenden Zellen der Milz schließlich eine Überlastung ein, und dann kommt es zu denselben Folgeerscheinungen wie bei der akuten Überschwemmung eines normalen oder sogar funktionell überwertigen Organs mit abbaubedürftigem Eiweißmaterial.

Das Auftreten von Amyloid in anderen Organen ist meines Erachtens ebenfalls an die Anwesenheit hochgradig phagocytär tätiger Elemente geknüpft, obwohl wir nicht immer in der Lage sind, die Phagocytose z. B. kleiner Eiweißpartikelchen mit dem Auge zu verfolgen. Daß die Zellen tätig sind, läßt sich jedoch auch schon an Veränderungen ihrer Struktur erkennen, Zunahme der Größe, Vakuolenbildung usw. Für die Nebennieren, bei welcher wir auch beim Menschen relativ häufig Amyloid, wenigstens bei ausgedehnter Amyloidose beobachten, sind solche Veränderungen, welche für die Möglichkeit einer ziemlich erheblichen phagocytären Tätigkeit sprechen, von *Paunz* aus dem Berliner pathologischen Institut beschrieben. Er konnte in den endothelialen Elementen der Nebenniere eine ziemlich erhebliche Speicherung von Hämosiderin beobachten.

Über phagocytäre Zellen in der Darmwand, wo ebenfalls verhältnismäßig häufig Amyloid beobachtet wird, berichteten die Untersuchungen *Goldmanns*. Auch die Endothelien der Glomeruli und der Nierencapillaren müssen wohl zu diesen Zellen gerechnet werden. Speicherung von Hämosiderin in den Endothelien der Glomeruli konnte ich bei vor mehreren Monaten entmilzten Ratten beobachten, die zuletzt mit Streptokokken gespritzt worden waren. Daß auch Kokken in den Endothelien der Glomeruli und zuweilen auch der übrigen Nierenkapillaren beobachtet werden können, haben die zuerst beschriebenen Versuche einwandfrei gezeigt.

Bei der Entstehung des Amyloids handelt es sich also nicht um einen rein passiven Vorgang; die Ausfällung ist erst das sekundäre. Erste Bedingung ist das Vorhandensein von eiweißabbauenden Zellen, in deren Umgebung unter gegebenen Bedingungen es zur Ausfällung der entstehenden Spaltprodukte kommt, entweder, weil es erstens teilweise nicht bis zum Abbau zu leicht löslichen Aminosäuren infolge Überangebots und Zellschädigung kommt, oder zweitens Fermente in der Richtung wirksam sind, daß sie lösliches Eiweiß in unlösliches überführen, also aus dem Sol- in den Gelzustand. Solche Fermente sind in großer Zahl bekannt. Es ist anzunehmen, daß sie sich am Orte der Amyloidentstehung vermehrt finden. Sie können stammen 1. aus den Endothelien selbst, 2. aus zerfallenden Leukocyten. Vielleicht ist auch

den in frischen Stadien des Amyloids reichlich aufzufindenden Blutplättchen dabei eine Bedeutung zuzuschreiben. Auch muß in Erwägung gezogen werden, daß bei der Entstehung des Amyloids Fermente wirksam wären, welche in der Richtung nicht nur des Abbaus sondern auch des Aufbaus wirken können. Welche Faktoren bei der Amyloidentstehung außerdem eine Rolle spielen können, ist zur Zeit noch nicht zu übersehen; eiweißfällend begünstigend wirkende Stoffe sind ja im Körper in großer Zahl vorhanden. Vor allen Dingen wird auch die H-Ionenkonzentration zu berücksichtigen sein, wofür die Prädisposition bestimmter Capillargebiete, z. B. die Randzone der Lymphfollikel der Maus (Übergang von arteriellem in venöses Blut?) spricht.

Als sekundär könnte auch die zwar nicht in der Amyloidsubstanz selbst, aber doch in Amyloid degenerierten Organen vermehrt gefundenen Chondroitinschwefelsäure eine Bedeutung zukommen. Die Auffassung von *Hanssen*, welcher insofern zwischen Amyloid und Chondroitinschwefelsäure einen Zusammenhang annimmt, daß beide ihre Entstehung möglicherweise ein und derselben Schädlichkeit verdanken, erscheint mir sehr wahrscheinlich. Jedenfalls gelang es mir durch Verfütterung von Thiosulfat, welches im Körper zur Bildung von Schwefelsäure führen soll, nicht häufiger Amyloid zu erzeugen, als bei normal gefütterten Tieren.

Nach der Auffassung von *M. B. Schmidt* sind zur Entstehung des Amyloids Chondroitinschwefelsäure, ein Ferment und ein Eiweißkörper erforderlich.

Chemische Organanalysen, welche in der Richtung des Eiweißabbaus die im histologischen Bild gemachten Beobachtungen nachprüften, haben ihre Richtigkeit ergeben.

Zunächst konnte beobachtet werden, daß bei infizierten Mäusen ein Ansteigen des Reststickstoffes in der Milz erfolgt, bei solchen Tieren, welche amyloide Degeneration zeigen, auch eine erhebliche Zunahme des N von nichtlöslichen Eiweißsubstanzen. Die Menge des in der Milz sich ansammelnden Stickstoffs übertrifft bei weitem die Menge des N, welche sich aus der injizierten Kokkenmasse ergibt. Der hohe Reststickstoff stammt also wahrscheinlich aus den im histologischen Bild beobachteten untergehenden Leukocyten und aus den diese Zell- und andere Eiweißreste verarbeitenden endothelialen Elementen. Nun liegen die Verhältnisse bei der Maus insofern anders als beim Menschen und auch dem Kaninchen, als sich hier schon normalerweise ein höherer Reststickstoffgehalt findet, wodurch wohl die Möglichkeit, bei der Maus relativ leicht Amyloid zu erzeugen, zu erklären ist.

Im übrigen liegen jedoch beim Menschen die Verhältnisse ganz entsprechend denen bei der Maus. Bei infektiösen und septischen Milzen finden wir ganz hochgradig erhöhte Werte für den Reststickstoff. Bei den

bisherigen Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Amyloids (*C. Schmidt, Friedrich, Kekulé, Hanssen*) hatte sich gezeigt, daß das Amyloid ein schwer löslicher Eiweißkörper sei. Über die genaue chemische Zusammensetzung gibt die Untersuchung *Eppingers* Auskunft. Danach baut sich das Amyloid aus den verschiedensten Aminosäuren auf. Die Substanz ist phosphor- und schwefelsäurefrei, enthält also keine Chondroitinschwefelsäure. Über die Genese des Amyloids werden wir jedoch auch chemisch erst etwas erfahren, wenn wir die Vorstadien des Amyloids untersuchen.

Daß die Versuche *Leupolds*, durch Organautolyse Amyloid zu erzeugen, nicht zu dem gewünschten Ergebnis führten, erscheint nach der hier vertretenen Anschauung, welche als wichtigste Voraussetzung zur Amyloidentstehung die vermehrte Erzeugung von Eiweißspaltprodukten durch hochgradig tätige Zellen hat, verständlich.

Amyloidmilzen beim Menschen standen mir zur Untersuchung leider nicht zur Verfügung; aber wichtiger, um über die Genese des Amyloids etwas zu erfahren, schienen mir die Untersuchungen an Milzen, welche ein entsprechendes Stadium zeigen, wie die bei den Mäusen beobachteten Milzveränderungen vor der Entstehung des Amyloids. Als solche müssen wir nach dem histologischen Bild die infektiösen Milzen ansehen. Hier ist eben der Körper noch imstande, die zum Abbau den Zellen angebotenen Eiweißschlacken zu verarbeiten, ohne daß es in der Umgebung dieser tätigen Zellen zu einer Übersättigung mit Abbauprodukten in den Körpersäften und zur Ausfällung kommt. Daß die Milz imstande ist, die angebotenen Eiweißschlacken bis zu löslichen Eiweißspaltprodukten abzubauen, darüber geben auch die Analysen an menschlichen Milzen Auskunft. Und welchen Vorrang die Milz in dieser Aufgabe gegenüber anderen Organen einnimmt, darüber belehren vergleichende Untersuchungen an anderen Organen der Fälle, von denen eben auch die Milzen untersucht wurden.

Die Untersuchungen über den Reststickstoffgehalt der Milz sowie über den Stickstoffgehalt des koagulablen Eiweißes wurden in gleicher Weise ausgeführt wie die Untersuchungen *Hoppe-Seylers* über die chemische Zusammensetzung der Leber und eigene Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Herzmuskels bei verschiedenen Erkrankungen. Über die Angaben der Methodik sei auf diese Arbeiten verwiesen. Die Kontrollen wurden z. T. mit dem Mikrokjeldahlverfahren ausgeführt, sie ergaben gut übereinstimmende Werte. Von den untersuchten Fällen seien nur einige angeführt.

Tabelle IV.

| Lfd. Nr.<br>Sekt.-Nr.<br>Geschlecht<br>und Alter<br>des Pat.<br>Datum | Zeit der Sektion<br>nach dem Tode<br>in Stunden | Kurze anatomische<br>Diagnose   | Milzgewicht<br>in g | Makroskopischer Befund<br>der Milz  | Mikroskopischer Befund<br>der Milz   | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>der frischen<br>Substanz in % | Rest-N der<br>frischen Subst.<br>in % | Gesamt-N der<br>frischen Subst.<br>in % | Trockensubst.<br>in % | Bemerkungen |
|---|---|---|---------------------|---|--|--|---------------------------------------|---|-----------------------|-------------|
| 1<br>S. 186/23<br>♂ 51<br>7. XI. 23                                   | 2   | Bronchopneumonie.<br>Pleuritis exsudativa<br>dextra   | 160                 | Größe: 13:7:8. Kapsel etwas<br>gerunzelt, zart. Konsistenz<br>ziemlich weich, kleine Follikel.<br>Pulpa nicht vorquellend, grau-<br>rot. Trabekel deutlich  | Follikel klein. In der Pulpa<br>ziemlich reichlicher Blutge-<br>halt, wenig Hämosiderin                              | 2,35   | 0,29                                  | 2,64                                    | 20,69                 | —           |
| 2<br>S. 185/23<br>♂ 30<br>2. XI. 23                                   | 6   | Lungentuberkulose<br>beidseits (proliferativ-<br>cirrhotisch).<br>Meningitis tubercul.  | 120                 | Organ nicht vergrößert, von<br>fester Konsistenz und dunkel-<br>roter Farbe. Pulpa zeigt<br>stellenweise schwarze Ein-<br>lagerungen, ist nicht ab-<br>streifbar  | Follikel deutlich, in der Pulpa<br>reichlich anthrakotisches Pig-<br>ment  | 2,2  | 0,31                                  | 2,51                                    | 19,97                 | —           |
| 3<br>S. 201/23<br>♂ 27<br>6. XII. 23                                  | 7   | Proliferative acinö-<br>nodöse Lungentuber-<br>kulose beidseits   | 210                 | Glatte, blaurote Kapsel. Mitt-<br>lere Konsistenz. Die Follikel<br>treten sehr deutlich hervor.<br>Pulpa etwas abstreifbar  | Pulpa zellreich, stellenweise<br>reichlicher Blutgehalt. Kein<br>Amyloid   | 2,41   | 0,57                                  | 2,78                                    | 19,1                  | —           |
| 4<br>S. 225/23<br>♂ 47<br>9. I. 24                                    | 5   | Gangrän beider Füße<br>(Erfrörung). Sympath-<br>ektonie bei der Ar-<br>teria femoral. Eitrige<br>Arrosion der Arteria<br>femoralis. Blutung | 310                 | Kapsel zart, gespannt, auf der<br>Schnittfläche quillt die Pulpa<br>vor, bleikrot. Trabekel und<br>Follikel kaum zu erkennen<br>(beginnendes Stadium der<br>septischen Milz)  | Follikel klein. Die Pulpa zell-<br>reich. Erythrophagie  | 2,27   | 0,48                                  | 2,75                                    | 22,3                  | —           |
| 5<br>S. 192/23<br>♂ 68<br>16. XI. 23                                  | 12  | Hochgradige Verbren-<br>nung der Extremitäten<br>und des Rückens mit<br>beginnender Granu-<br>lationsgewebsbildung                          | 225                 | Milz mit der Umgebung stellen-<br>weise fest verwachsen, von<br>weicher Konsistenz. Weiße<br>zerfließliche Pulpa  | Das lymphatische Gewebe redu-<br>ziert. Pulpa zeigt vermehrten<br>Zellreichtum. Kapsel und<br>Trabekel verdickt      | 2,05   | 0,49                                  | 2,54                                    | 17,9                  | —           |
| 6<br>S. 226/23<br>♂ 89<br>2. I. 24                                    | 19  | Paralysis progressiva,<br>therapeutisch mit<br>Malaria geimpft  | 190                 | Milz mit der Umgebung stellen-<br>weise verwachsen, von mitt-<br>lerer Konsistenz. Auf der<br>Schnittfläche auffällig dunkel-<br>braun, Follikel nicht zu er-<br>kennen. Trabekel deutlich.<br>Pulpa kaum abstreifbar | Follikel sehr klein, in der Pulpa<br>sehr reichlich Pigment, das<br>zum größten Teile positive<br>Eisenreaktion gibt | 2,5  | 0,55                                  | 3,10                                    | 24,6                  | —           |

|  |    |   |     |   |  |      |      |      |       |   |
|--|----|---|-----|---|--|------|------|------|-------|---|
| 7<br>S. 197/23<br>♂ 48<br>25. XI. 23   | 10 | Perniziöse Anämie   | 290 | Größe: 14:10:5. Kapsel an einer Stelle mit dem Zwerchfall verwachsen, sonst zart. Konsistenz weich. Schnittfläche dunkelrot. Follikel nicht zu erkennen | Follikel klein. In den Sinus guter Blutgehalt. Nur wenig Hämosiderinpigment  | 2,08 | 0,49 | 2,57 | 19,4  |   |
| 8<br>S. 194/23<br>♂ 58<br>20. XI. 23   | 3  | Essentielle Thrombopenie. Glomerulonephritis  | 250 | Kapsel glatt. Ziemlich feste Konsistenz. Schnittfläche braunrot. Trabekel und Follikel zu erkennen  | In der Pulpa sehr reichlich Hämosiderinpigment, namentlich in den vergrößerten Endothelien der Capillaren. Die Wände der kleinen Arterien z. T. verdickt, namentlich die Intima  | 2,47 | 0,78 | 8,25 | 19,6  | Der hohe Rest-N vielleicht z. T. auf die Glomerulonephritis zu beziehen |
| 9<br>S. 169/23<br>♂ 59<br>17. XII. 23  |    | Retrocöcaler Absceß, Sanktionsabscesse, Peritonitis des Beckens   | 160 | Glatte, blaurote Oberfläche. Derbe Konsistenz. Die Follikel springen sehr deutlich vor (Verdacht auf Sagomiltz)   | Follikel sehr groß. In der Pulpa sehr reichlich Blut und Hämosiderinpigment. Kein Amyloid  | 2,3  | 0,79 | 8,09 | 22,4  | —   |
| 10<br>S. 211/23<br>♂ 15<br>17. XII. 23 | 18 | Typhus abdominalis (markige Schwellung, teilweise Verschorfung und Geschwürsbildung) Perforation und umschriebene eitrige Peritonitis | 430 | Größe: 17:12:5. Kapsel dunkelrot, nicht verdickt. Mäßige Konsistenz. Die Pulpa quillt vor, läßt sich leicht abstreifen. Follikel eben sichtbar          | Follikel klein. Pulpa zellreich, auch reichlich Erythrocyten, z. T. 5 und mehr von Pulpazellen phagocytiert. Auch einzelne Bakterien in den großen Pulpazellen, die z. T. Vakuolen zeigen. Bei Anreicherung im Brutschrank wachsen massenhaft Typhusbacillen | 2,5  | 0,99 | 3,49 | 23,8  | —   |
| 11<br>S. 171/23<br>♀ 54<br>14. X. 23   | 24 | Typhus abdominalis  | 530 | Größe: 15:10:5; von dunkelroter Farbe, ziemlich fester Konsistenz. Follikel nicht zu erkennen. Pulpa kaum abstreifbar                                   | Die Lymphfollikel nur in kleinen Resten erhalten. In der Pulpa viele Histocyten und stellenweise kleine Bakterienhaufen. Vereinzelte kleine Nekrosen   | 2,87 | 1,03 | 3,90 | 22,98 | —   |
| 13<br>S. 173/23<br>♂ 37<br>15. X. 23   | 10 | Puerperale Streptokokkensepsis  | 260 | Konsistenz weich. Auf der Schnittfläche sind Follikel und Trabekel nicht zu erkennen. Pulpa vorquellend und leicht abstreifbar                          | Follikel spärlich und klein. Pulpazellen gequollen. In den Sinus abgestoßene Endothelien, einige Leukocyten und Kokken   | 2,04 | 1,07 | 3,11 | 22,8  | —   |

Tabelle IV (Fortsetzung).

| Lfd. Nr.<br>Sekt.-Nr.<br>Geschlecht<br>und Alter<br>des Pat.<br>Datum | Kurze anatomische<br>Diagnose   | Milzgewicht<br>in g | Makroskopischer Befund<br>der Milz  | Mikroskopischer Befund<br>der Milz  | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>der frischen<br>Substanz in % | Rest-N der<br>frischen Subst.<br>in % | Gesamt-N der<br>frischen Subst.<br>in % | Trockensubst.<br>in % | Bemerkungen |
|---|---|---------------------|---|---|--|---------------------------------------|---|-----------------------|-------------|
| 13<br>S. 174/28<br>♀ 2 1/2<br>17. X. 23                               | Tbc. Kaverne im r. Ober-<br>lappen. Tbc.-Knötchen<br>in der übrigen Lunge,<br>Leber und Milz. Ver-<br>käste Lymphknoten an<br>der Bifurkation, der<br>Trachea und im<br>Mesenterium | —                   | Die Milz ist vergrößert, dunkel-<br>braunrot, mit zahlreichen,<br>durch die Kapsel durch-<br>scheinenden Knötchen von<br>grauweißer Farbe. Konsistenz<br>ziemlich derb. Auf der Schnitt-<br>fläche Knötchen bis zu Reis-<br>korngröße | Ziemlich zahlreiche Tuberkel-<br>knötchen mit Epitheloid-<br>und typischen Riesenzellen,<br>in den zentralen Partien Ver-<br>käsung zeigend; besonders<br>an der Randzone der Knöt-<br>chen finden sich reichlich, zu-<br>meist phagocytierte Tuberkel-<br>bacillen. z. T. auch frei neben<br>Kerntrümmern. Auch in der<br>fibrigen Pulpa vereinzelte<br>Tuberkelbacillen | 2,57   | 1,1                                   | 8,67                                    | 22,46                 | —           |
| 14<br>S. 189/23<br>♀ 49<br>9. X. 23                                   | Embolie der Arteria<br>fossae Sylvii. Verruköse<br>Endokarditis an der<br>Mitralis. Ascites und<br>Hydrothorax chylosus   | 100                 | Glatte graurote Oberfläche. Auf<br>der Schnittfläche Trabekel<br>deutlich. Follikel klein. Pulpa<br>nicht abstreifbar   | O. B.   | 2,46   | 0,44                                  | 2,90                                    | 22                    | —           |
| 15<br>S. 148/18<br>♂ 37<br>23. X. 23                                  | Hirntumor<br>(Trepanation)  | 170                 | Kapsel zart, etwas gerunzelt.<br>Konsistenz ziemlich weich.<br>Follikel deutlich. Pulpa nicht<br>vorquellend  | O. B.   | 2,24   | 0,45                                  | 2,69                                    | 21,9                  | —           |

Bei den beiden zuletzt angeführten Fällen handelt es sich um Milzen, bei denen weder makroskopisch noch mikroskopisch ein pathologischer Befund zu erheben war. Besonders im Fall 15 handelt es sich um einen sofort nach dem Tode seziierten, kräftig gebauten Mann, der bei der Operation eines Hirntumors verstarb, und an den übrigen Organen keine Veränderungen zeigte, welche den Verdacht auf eine Reststickstoff-erhöhung rechtfertigten. Werte bis zu 0,45% Reststickstoff der frischen Milzsubstanz werden also noch als obere Grenze des Normalen gelten können, obwohl wir in anderen Fällen (Fall 1—3) noch niedrigere Reststickstoffwerte fanden. Erhöhte Reststickstoffwerte wurden beobachtet bei eitrigen Einschmelzungsprozessen im Körper, die höchsten Werte jedoch bei allgemeiner Sepsis, Typhus und in einem Fall von Miliartuberkulose bei einem Kind. In den Sepsis- und Typhusfällen finden wir ausgesprochen deutlich die Merkmale für eine erhöhte Funktion der Milz, Phagocytose von Zelltrümmern und Bakterien, Vermehrung und Vergrößerung der großen mononucleären Pulpazellen, z. T. mit Vakuolenbildung. Daß auch die perniziöse Anämie und ein Fall von essentieller Thrombopenie erhöhte Reststickstoffwerte zeigen, deutet auf gesteigerte Zerfallsprozesse in der Milz auch bei diesen Erkrankungen hin. Hindeuten möchte ich noch auf eine bei diesen Untersuchungen gemachte Beobachtung, daß sich in der Milz einer Gravida im 5. Monat, die an einer Diphtherie der Bronchien und der Trachea starb, nur ein niedriger Reststickstoffwert fand (0,31%), obwohl man doch auch hier einen erhöhten Reststickstoffgehalt hätte erwarten können. Vielleicht ergibt sich hier eine Parallele zu den Goldmannschen Farbspeicherungsversuchen, und man müßte dementsprechend auch in Placenta und Fruchtwasser erhöhte Reststickstoffwerte erwarten, die unter Umständen das vorzeitige Absterben des Kindes bei Infektionen der Mutter erklären würden. In diesem Falle war diese Untersuchung nicht mehr möglich, da das Fruchtwasser bereits abgeflossen war. Solche Fälle müßten möglichst frühzeitig schon in den Kliniken untersucht werden. — Daß wir im Fall 13 noch so reichlich deutlich phagocytierte Tuberkelbacillen finden, ist wohl so zu erklären, daß die Tuberkelbacillen eine relativ große Widerstandskraft gegen die Phagocytose zeigen, denn bei den übrigen septischen Prozessen gelingt es doch nur außerordentlich selten, Phagocytose von Kokken nachzuweisen, eben darum, weil die Fermente in diesen phagocytierten Zellen auch noch einige Zeit nach dem Tode weiterwirken. Man könnte daran denken, daß dadurch eine noch wesentlichere Zunahme des Reststickstoffes postmortal erfolgt. Im beschränkten Maße ist diese Annahme sicher gerechtfertigt, aber sie ist längst nicht so hochgradig, daß sie die enormen Reststickstoffwerte bei ausgesprochen septischen Prozessen erklären würde. Ich habe mehrfach abgewogene Mengen von septischen Milzen 24 Stunden lang kühl im



Wägegläschen aufbewahrt und konnte gegenüber dem Reststickstoff, der sich bei sofortiger Untersuchung ergab, und dem Reststickstoff des 24 Stunden später untersuchten Materials keine wesentliche, manchmal überhaupt keine Zunahme feststellen. Wenn wir daran denken, wie rasch der Abbau von Kokken in den Endothelzellen vor sich ging, so werden wir auch hier annehmen müssen, daß wahrscheinlich gerade die allerersten Minuten nach dem Tode in Frage kommen werden für Prozesse, die zu einer Reststickstoffhöhung gegenüber dem lebenden Organ führen.

Zusammenfassend ergab sich also bei infektiösen und septischen Prozessen eine Erhöhung des Reststickstoffes in der Milz, und zwar so hochgradig, wie er bei anderen Erkrankungen nie beobachtet wird. Im Vergleich zu den anderen untersuchten Organen, Herz, Leber, Nieren, zeigten die infektiösen Milzen erheblich höheren Reststickstoffgehalt als diese Organe. Aus dieser Beobachtung mußte der Schluß gezogen werden, daß die in der Milz entstehenden, löslichen N-haltigen Abbauprodukte entweder aus dem Körper durch Vermittlung der Körpersäfte ausgeschieden werden, sich jedenfalls nicht gleichmäßig hoch auch in anderen Organen anhäufen oder aber, daß sie z. T. in anderen Organen wieder verwendet werden. Es ergaben sich nun zwischen Milz und Leber besondere Beziehungen auch im intermediären Eiweißstoffwechsel. Wir wissen zwar, daß die Milz in vielen Beziehungen durch die endothelialen Elemente der Leber in ihren Funktionen wenigstens scheinbar voll ersetzt werden kann, ob dies jedoch auch unbeschadet bei septischen Prozessen bei der hohen Bedeutung der Milz für den intermediären Eiweißstoffwechsel geschehen kann, erscheint doch mindestens sehr fraglich.

Es sei nun noch hingewiesen auf einige Beobachtungen, welche besondere Beziehungen zwischen Milz und Leber im intermediären Eiweißstoffwechsel ergaben. Bei Reihenuntersuchungen an Mäusen fiel auf, daß die Leber nach der Injektion von Kokken konstant einen zwar erhöhten, aber doch wesentlich niedrigeren Reststickstoff zeigte als die Milz, selbst in den Fällen, wo sich eine lebhaftere Phagocytosetätigkeit der Kupfferschen Sternzellen zeigte. Dies konnte nur möglich sein, wenn die Leber den gebildeten Reststickstoff wieder zu anderen nicht-löslichen N-haltigen Produkten verwandelte. Für eine hochgradige Ausscheidung von N-haltigen Schlacken durch die Galle liegen keine Anhaltspunkte vor. Nun beobachten wir auch beim Menschen bei infektiösen Prozessen, Pneumonien, Eiterungen, gewissen Sepsisfällen das Bild der trüben Leberschwellung, welche nach den ausgedehnten Untersuchungen *Hoppe-Seylers* an der Leber sich chemisch kennzeichnet durch eine Zunahme des koagulablen Eiweißes, welche sich zwar meist nicht in einer Zunahme des prozentualen Eiweißgehaltes äußert, sondern in der absoluten Gesamtmenge des koagulablen Eiweißes in dem ver-

größerten Organ zum Ausdruck kommt. Neben Vergrößerung der Zellen und den im Protoplasma zu beobachtenden Körnchen, welche auf Zusatz von Essigsäure verschwinden, findet man in diesen Lebern sehr häufig und reichlich Zellteilungen. Es erscheint mir wahrscheinlich, daß der im Übermaß zugeführte Reststickstoff Anlaß zu diesen Veränderungen ist und zur Vergrößerung der Leber führt, indem die aus der Milz kommenden N-haltigen Spaltprodukte ebenso wie die aus der Darmwand zuströmenden Aminosäuren in der Leber weiterverarbeitet werden und z. T. noch zum Aufbau verwendet werden können. Ich habe bei Sepsisfällen beim Menschen die Beobachtung, daß der Reststickstoffgehalt in der Leber gewöhnlich bedeutend niedriger ist als in der Milz, bestätigt gefunden, z. B. bei einer von einem Gesichtserysipel ausgehenden Allgemeininfektion in der Milz einen Reststickstoffwert von 0,78%, in der Leber einen Reststickstoffgehalt von 0,45%. Auch bei Kaninchen, die mit Staphylokokken infiziert waren, ergaben sich entsprechende Resultate: Kaninchen 1: 3 mal in Abständen von 8 Tagen mit abgetöteten Staphylokokken, nach weiteren 8 Tagen mit lebenden Kokken gespritzt. Reststickstoffgehalt der Milz 0,52%, Reststickstoffgehalt der Leber 0,42%. Kaninchen 2: 14 Tage lang täglich intravenös mit abgetöteten Staphylokokken gespritzt (Milz nicht vergrößert, kein Amyloid). Reststickstoffgehalt der Milz 0,79%, Reststickstoffgehalt der Leber 0,47%. Nicht in allen Fällen liegen die Verhältnisse so charakteristisch, aber in der Mehrzahl der Fälle finden wir diesen Unterschied. Die Leber wirkt also für den übrigen Körper als Filter für die aus der Milz stammenden Spaltprodukte und verhindert die allgemeine Überschwemmung des Körpers mit N-haltigen Schlacken. Danach ist es auch erklärlich, daß wir bei Sepsisfällen im Herzmuskel gewöhnlich nur mäßig erhöhte Werte für den Reststickstoff beobachten. Auch beim chronischen Amyloid selbst wird man nicht immer mit erhöhten Reststickstoffwerten rechnen können, sondern nur im wesentlichen mit erhöhten Stickstoffwerten für nichtlösliches Eiweiß, denn hört die zum Amyloid führende ursächliche Schädigung auf, so werden auch die erhöhten Reststickstoffwerte verschwinden. Hieraus erklärt sich, daß wir beim Amyloid erhöhte Reststickstoffwerte im Serum nicht zu finden brauchen.

Es ist ja auch auffällig, daß in anderen Organen als in der Milz so hochgradige Reststickstoffanhäufungen fast niemals zu beobachten sind. Im Herzen fand ich nur einmal einen entsprechend hohen Wert bei einer akuten Leberatrophie (Reststickstoff 1,6%), also in einem Fall, wo die Leberfunktion auf schwerste geschädigt war, ferner einen erheblich gesteigerten Reststickstoffgehalt, wie er sonst nur im Herzen bei Glomerulonephritiden beobachtet wird, bei einem Icterus gravis (Sektion 27. VI. 1923), bei dem eine Cholecystektomie gemacht worden war (Herztod bei der Operation), also ebenfalls bei einem Fall, wo die Leberfunk-

tion schwer geschädigt worden war. Der nicht seltene Tod nach Gallenblasenoperationen, bei denen sich oft auch bei der Sektion keine eigentliche Todesursache finden läßt, erklärt sich vielleicht aus Beobachtungen, die man an diesen Fällen an der Leber und am Herzen machen kann. Bei diesen Fällen findet man meist besonders deutlich ausgesprochen das Bild der Dissoziation der Leberzellen, gleichzeitig die Loslösung zahlreicher Endothelien aus den Lebercapillaren, was ich auf eine foudroyante Infektion vom Darm her beziehen möchte, die Loslösung der Endothelien ist uns noch ein Anhalt für ihre Überfunktion, wenn es auch nicht immer gelingt, die Infektion nachzuweisen. In mehreren Fällen konnte ich übrigens in den Capillaren der Leber und des Herzens auch massenhaft Stäbchen finden, namentlich auch bei Ruhrfällen finden sich entsprechende Veränderungen der Leber. Auch Schaumorgane sind nach Gallenblasenoperationen ein häufig zu erhebender Befund, auch dann, wenn die Sektion bald nach dem Tode und im Winter stattfindet. Man sollte diese Beobachtung nicht mit den nichtsagenden Worten „post-mortale Veränderungen“ abtun. Gewiß schreitet der Prozeß auch postmortal fort, aber die Vorbedingung dazu ist schon im noch lebenden Organismus gegeben. Vielleicht ließe sich hier ein günstigeres Operationsresultat erzielen, wenn man diese Fälle mit einer Aufschwemmung abgetöteter Darmbakterien vorbehandelt und dadurch die Leistungsfähigkeit der Endothelien im fermentativen Abbau steigert. Wir sind wohl zu der Hoffnung berechtigt, daß es nunmehr durch systematische Untersuchungen und genaue Beobachtung der Veränderungen am Endothelapparat gelingen wird, die Endothelzellen begünstigend für die Phagocytose zu beeinflussen. Welche überragende Bedeutung diese für die Vernichtung von Infektionserregern besitzen, haben uns die Ergebnisse des ersten Teiles der Arbeit gezeigt. Die spezifische und unspezifische Eiweißtherapie sowie die Therapie mit kolloidalen Substanzen überhaupt muß es gelingen, auf eine exakte Grundlage zu stellen. Wesentlich für den Fortschritt wird auch die Verfolgung des intermediären Eiweißstoffwechsels sein. Die Ansätze dazu sind bereits vorhanden. Untersuchungen von *Isaac*, *Freund* und *Rupp* haben gezeigt, daß sowohl die spezifische als auch unspezifische Vorbehandlung eines Tieres in einer Steigerung des Reststickstoffes der Leber zum Ausdruck kommen.

Die Dissoziation der Leberzellen ist übrigens eine Erscheinung, die man auch bei ganz foudroyant verlaufenden Sepsisfällen machen kann, bei denen es dann nicht zum ausgesprochenen Bilde der Leberschwellung kommt. Hier werden die Endothelzellen so in Anspruch genommen, daß in großen Capillarstrecken sie bisweilen fast völlig zugrunde gehen können, und die aus der Milz resp. dem übrigen Gebiet der Pfortader kommenden Spaltprodukte in einer abnormen Konzentration an die

Leberzellen herantreten und diese zu Schrumpfungen und Auseinanderreißen bringen können.

Aus den vergleichenden Untersuchungen über den Reststickstoffgehalt in den verschiedenen Organen bei den verschiedenen Erkrankungen werden sich bei Durchführung großer Versuchsreihen noch zahlreiche wichtige Befunde erheben lassen. Leider stehen uns ja heute zu groß angelegten Versuchen, welche hier erst endgültig entscheiden können, die Mittel nicht zur Verfügung. Über die Beziehungen des Reststickstoffgehaltes der einzelnen Organe und den sich daraus ergebenden interessanten Beziehungen seien nur einige Beispiele angeführt (s. Tab. S. 630).

Im ersten Fall (Sektion 291/23) handelt es sich um eine hochgradige verrucöse Endokarditis an den Mitral- und Aortenklappen. Klinisch waren Symptome von Meningismus vorhanden gewesen. Es fand sich bei der Sektion ein kleiner Erweichungsherd im rechten Thalamus. Im Urin hatte sich Eiweiß gefunden, beide Nieren zeigten bei der Sektion frische Infarkte. In den Lungen fanden sich bronchopneumonische Herde.

Leber erheblich vergrößert, von dunkelbrauner glatter Oberfläche. Auf der Schnittfläche war die Läppchenzeichnung zu erkennen, mikroskopisch fand sich in den zentralen Partien der Acini eine ziemlich ausgedehnte feintropfige Verfettung. Im Glissonschen Gewebe kleine Rundzelleninfiltrate. In den Capillaren z. T. reichlicher Blutgehalt. Leberzellen sind groß mit flockigem Protoplasma. Die Endothelzellen stark vergrößert, zeigen z. T. Kernteilungsfiguren, reichlich Leukocyten in den Capillaren.

Berechnen wir aus dem Wert für das N des koagulablen Eiweißes den Gesamtwert für koagulables Eiweiß, so finden wir eine erhebliche Zunahme auf 287 g. *Hoppe-Seyler* gibt als ungefähres Mittel bei einem Lebergewicht von 1350 g (mit einer Trockensubstanz von 294 g = 24%) den Gesamtstickstoff auf 2,7% an, in Eiweiß ausgedrückt, 243 g. Davon kommen auf koagulables Eiweiß 2,3% N = 218 g Eiweiß, auf Reststickstoff 0,36%. Der Reststickstoff ist in unserem Fall ebenfalls erheblich vermehrt. Mikroskopisch bietet die Leber durchaus das Bild eines hochgradig sensibilisierten Organismus. Dasselbe Bild der Endothelvergrößerung z. T. mit Phagocytose roter Blutkörperchen finden wir namentlich auch bei der Endocarditis lenta. Eine Züchtung von Kokken aus dem Herzblut gelang in diesem Falle nicht.

Die Milz ist stark vergrößert, von blauroter Farbe und ziemlich fester Konsistenz. Mikroskopisch zeigte sich, daß die Milz aus dicht aneinandergelagerten großen Pulpazellen besteht, von Follikeln nur kleine Reste erhalten; in der Umgebung dieser Follikelreste reichlicher Blutgehalt, in der Pulpa Eisenpigment und sehr reichlich Leukocyten und Blutplättchen. In den Pulpazellen phagocytierte rote Blutkörperchen. Das Protoplasma der vergrößerten Pulpazellen mit Kresylviolett z. T. metachromatisch rot gefärbt. Ein Embolus im Bereich eines kleinen Infarktes konnte nicht gefunden werden. Es erscheint aber durchaus wahrscheinlich, daß durch Verlegung zahlreicher Capillaren durch die vergrößerten Endothelien in solchen Milzen ein Infarkt zustande kommen kann.

Auch die in diesem Fall ziemlich zahlreich vorhandenen kleinen Hautblutungen werden auf Verschluß kleiner Hautcapillaren durch Wucherung der Endothelien oder durch Verstopfung kleiner Capillaren durch losgelöste Endothelien aus der Lunge oder Leber zurückzuführen sein. Wir finden stark vergrößerte Endothelien in den Capillaren der Haut, die z. T. das Lumen völlig verschließen und Blutaustritte in der Umgebung zeigen. Keine Kokken.

Tabelle V.

| Lfd. Nr.<br>Sekt.-Nr.<br>Alter<br>Datum | Kurze anatomische<br>Diagnose  | Körpergewicht<br>in kg | Lebergewicht<br>in g | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>% | Rest-N % | Trockensubst.<br>% | Milzgewicht<br>in g | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>% | Rest-N % | Herzgewicht<br>in g | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>% | Rest-N % | Trockensubst.<br>% | Nierengewicht<br>in g     | N des koagu-<br>lablen Eiweißes<br>% | Rest-N % | Trockensubst.<br>% |
|---|--|------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|----------|---------------------|--------------------------------------|----------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------|--------------------|
| 1<br>S. 291/23<br>♀ 19<br>22. III. 24.  | Endokarditis an den Mi-<br>tral- u. Aortenklappen,<br>fische Infarkte in Milz<br>und Nieren. Kleiner<br>Erweichungsherd im<br>Thalamus ?.  | 40                     | 1840                 | 2,44                                 | 0,448    | 22,25              | 350                 | 2,40                                 | 0,68     | 21,08               | 255                                  | 2,14     | 0,49               | 19,7<br>l: 150<br>r: 160  | 2,01                                 | 0,65     | 18,57              |
| 2<br>S. 272/23<br>♂ 23<br>7. III. 24.   | Kleine käsig - pneumo-<br>nische Herde in beiden<br>Unterklappen. Hoch-<br>gradige verkäsende<br>Tbc. der bronchialen u.<br>trachealen Lymph-<br>drüsen. Hochgradige<br>Schwellung von Milz<br>und Leber | 43                     | 2110                 | 2,51                                 | 0,50     | 24,8               | 630                 | 2,77                                 | 0,52     | 24,4                | 270                                  | 2,35     | 0,47               | 20,7<br>l: 160<br>r: 180  | 1,86                                 | 0,59     | 23,5               |
| 3<br>S. 256/23<br>♀ 19<br>25. III. 24.  | Decubitus am Gesäß u.<br>beiden Fersen. Hoch-<br>gradiger Ikterus. Sep-<br>tischer Infarkt in Milz<br>u. rechter Niere. Ne-<br>krotisierende Cystitis.   | 39                     | 1660                 | 2,17                                 | 0,478    | 22,56              | 320                 | 2,11                                 | 0,947    | 21,7                | 230                                  | 2,35     | 0,41               | 20,07<br>l: 165<br>r: 175 | 1,83                                 | 0,33     | 18,2               |
| 4<br>S. 255/22<br>♂ 39<br>14. II. 24.   | Thrombose der Vena<br>femorals. Großer los-<br>gerissener Thrombus<br>im r. Vorhof. Cron-<br>pöse Pneumonie r.<br>Hochgradige Milz- u.<br>Leberschwellung  | 52                     | 2650                 | 2,06                                 | 0,31     | 27,2               | 300                 | 2,04                                 | 0,5      | 21,2                | 310                                  | 2,05     | 0,39               | 19,9<br>l: 190<br>r: 150  | 2,12                                 | 0,24     | 23,5               |
| 5<br>S. 259/23<br>♂ 25<br>21. III. 24.  | Hochgradige Hydrone-<br>phrose beiderseits mit<br>fast völliger Zerstö-<br>rung des Nierenparen-<br>chyms. Herzhypertro-   | 39                     | 1090                 | 3,1                                  | 0,52     | 25,27              | 120                 | 2,38                                 | 0,17     | 21,5                | 370                                  | 2,61     | 0,48               | 22,5                      | —                                    | —        | —                  |

In 100 cem Serum koa-  
gulables Eiweiß  
N: 971 mg  
Rest-N: 201 mg  
Sektion 9 Stunden post  
mortem

In 100 cem Serum: koa-  
gulables Eiweiß  
N: 1126 mg  
Rest-N: 150 mg  
Sektion 1 Stunde post  
mortem

Lunge (pneumonischer  
Teil): N für koagu-  
labiles Eiweiß: 1,84 %  
Rest-N 0,41 %  
Sektion 2 Stunden post  
mortem

Sektion 1 1/2 Stunde post  
mortem

Im Herzmuskel stellenweise feintropfige Verfettung, außerdem bei Kresylviolettfrärbung feine Körnchen in größerer Zahl als den Fettröpfchen entsprechen. Endothelien vergrößert und vermehrt, zahlreiche Leukocyten in den Capillaren. Vereinzelte kleine leukocytaire Infiltrate. Bindegewebe nicht vermehrt.

In den Auflagerungen der Herzklappen keine Kokken, vorwiegend aus Fibrin und Plättchen bestehend. Wir sahen bereits bei sensibilisierten Mäusen ein vermehrtes Auftreten von Plättchen, vielleicht kommen diese als begünstigend für das Auftreten einer verrukösen Endokarditis bei hochsensibilisierten Individuen in Frage. Der Reststickstoffgehalt im Herzmuskel ist erhöht, entspricht den Werten, die auch sonst bei septischen Prozessen und frischer Endokarditis im Herzmuskel beobachtet wurden. Bei chronischen Klappenfehlern hingegen konnte keine erhebliche Vermehrung des Reststickstoffes festgestellt werden. Normal 0,2—0,35%.

Der hohe Reststickstoffgehalt in der Niere ist wohl z. T. auf die Infarkte zu beziehen. Leider liegen ja für Nieren noch nicht genügend ausgedehnte Untersuchungen über den N-Gehalt vor.

Von demselben Fall wurden Leber und Herz in abgewogener Menge in verschlossenen Wägegläsern kühl aufbewahrt und nach 48 Stunden erneut N-Bestimmungen gemacht. Im Herzmuskel fanden sich fast unveränderte Werte. Für N des koagulablen Eiweißes 2,14%, für Reststickstoff 0,5%. In der Leber war der Reststickstoff etwas erhöht (0,56%), N des koagulablen Eiweißes 2,31%.

Im 2. Fall lautete die klinische Diagnose Sepsis, Bronchopneumonie in beiden Unterlappen, Pleuritis exs. haem. dextra. Aus dem Blut waren hämolytische Streptokokken gezüchtet worden. Bei der Sektion fanden sich käsig-pneumonische Herde in beiden Unterlappen, Pleuritis tuberculosa dextra, Pericarditis tbc., hochgradig verkäsende Tbc. in den bronchialen und trachealen Lymphknoten. Frische miliare Aussaat in beiden Lungen, katarrhalische Pneumonien, sehr starke Milzschwellung, Trübung und Schwellung der Leber, kleine Tuberkel in Milz, Leber, Nieren, verkäsende Tbc. der mesenterialen Lymphknoten.

Das Lebergewicht, welches normalerweise beim Erwachsenen ca. 2,5—2,7% des Körpergewichts ausmacht, beträgt hier 4,9%. Im mikroskopischen Bild zeigt die Leber sehr große Zellen, die an vereinzelt Stellen fast völlig zugrunde gegangen sind, namentlich in Bezirken, wo die Capillaren vermehrten Blutgehalt oder Wucherung der Endothelien zeigen. Vereinzelte Epitheloidknötchen. Auch hier ist die Größenzunahme im wesentlichen auf Zunahme des koagulablen Eiweißes zu beziehen. Der Wert für koagulables Eiweiß beträgt 338 g, Reststickstoffgehalt ebenfalls erheblich erhöht.

Die makroskopisch feste, dunkelrote, stark vergrößerte Milz zeigt mikroskopisch vermehrten Blutgehalt, in der Pulpa vorwiegend Histiocyten, Lymphfollikel nur in Resten erhalten, stellenweise kleine Nekrosen. Kein Hämosiderin. Auch hier findet sich chemisch eine erhebliche Zunahme der Stickstoffwerte. Das Herz zeigt mikroskopisch Verdickung des Epikards, darin zahlreiche Histiocyten, vereinzelt Leukocyten und Lymphocyten, stellenweise kleine Nekrosen, keine typischen Tbc.-Knötchen. Im Herzmuskel ebenfalls ein erhöhter Reststickstoffwert. Auch in Nieren und den käsig-pneumonischen Teilen der Lunge hohe Werte. Mikroskopisch zeigt die Niere außer Veränderungen an den Tubuli contorti, deren Epithelien gequollen sind, und die in den Lumina z. T. geronnene Massen enthalten, nur noch vereinzelte hyaline Glomeruli.

Im Fall 3 handelt es sich um eine länger zurückliegende Wirbelsäulenfraktur mit Blasen- und Mastdarmlähmungen, schwerer Blaseninfektion, Decubitus und von hier ausgehender allgemeiner Sepsis mit hochgradigem Ikterus. Bei der Sektion fand sich ein septischer Miltzumor, Infarkte in Milz und Nieren, multiple Lungenabscesse und eine schwere nekrotisierende Cystitis. Die makroskopisch

vergrößerte Leber zeigt auf der Schnittfläche ikterische Verfärbung, erkennbare Läppchenzeichnung. Ihr Gewicht beträgt 4,25% des Körpergewichts. Die Gallenblase enthält reichlich dicke, fadenziehende schwarze Galle, Schleimhaut glatt. Mikroskopisch zeigen die Leberzellen dichtes homogenes Protoplasma, die Endothelien sind stark vergrößert und haben Erythrocyten phagocytiert, z. T. 4–5 in einer Zelle. Vereinzelt in den Endothelien auch Mitosen zu beobachten. In den Capillarlumina abgestoßene Endothelien. Der Wert für das koagulable Eiweiß der Gesamtleber beträgt 230 g.

Die vergrößerte Milz ist nicht sehr weich, auf der Schnittfläche braunrot, Follikel und Trabekel zu erkennen. Mikroskopisch Follikel sehr klein, in der Pulpa reichlicher Blutgehalt. Im Bereich eines keilförmigen Bezirkes mit hyperämischer Randzone nur spärliche Lymphocyten, die übrigen Zellen fast kernlos. In der übrigen Milzpulpa auch zahlreiche Leukocyten; in den Endothelien, die vermehrt und vergrößert sind, phagocytierte Erythrocyten. Der Reststickstoffwert ist sehr erhöht, erheblich höher als in allen anderen Organen.

Herz makroskopisch und mikroskopisch o. B., Reststickstoff erhöht.

Die Niere zeigt außerhalb des Infarkts keine Veränderungen, an der Randzone des Infarkts reichlich Leukocyten.

Da die Gallenwege in diesem Falle vollkommen durchgängig waren, handelt es sich wohl um einen Ikterus, der durch vermehrten Blutuntergang bedingt ist. Hochgradige Erythrophagie in Milz- und Leberendothelien. Das Serum war braun verfärbt, bei der Enteiweißung färbte sich das koagulable Eiweiß intensiv grün. Der Wert des Reststickstoff in dem Serum war erhöht.

Im Fall 4 handelt es sich um eine 39 jährige Frau, die vor 8 Tagen einen normalen Partus durchgemacht hatte. Im Anschluß an die Geburt trat eine Pneumonie auf, in den letzten Tagen wesentliche Besserung, seit mehreren Tagen fieberfrei. Bei der Sektion fand sich ein großer Thrombus in der rechten Vena femoralis und ein Embolus im rechten Vorhof, croupöse Pneumonie im rechten Unterlappen, hochgradige Leber- und Milzschwellung, geringgradige Stauung in Leber, Milz und Nieren, ein Placentarrest im Uterus.

Die stark vergrößerte Leber zeigt glatte dunkelbraune Oberfläche, feste Konsistenz. Auf der Schnittfläche reichlicher Blutgehalt. Erkennbare Läppchenzeichnung. Mikroskopisch vermehrte Füllung der Capillaren, die Leberzellen groß, enthalten z. T. reichlich Glykogen. Das Gewicht der Leber beträgt hier sogar 5,1% des Körpergewichts. Das koagulable Eiweiß ist auf 349 g erhöht. Die stark vergrößerte Milz zeigt ziemlich feste Konsistenz, Schnittfläche dunkelrot, keine Pulpa abstreifbar. Mikroskopisch reichlicher Blutgehalt, in der Pulpa ziemlich reichlich Leukocyten. Niere geringe Stauung, sonst o. B. Herz o. B. Lunge: In den Alveolen zahlreiche verfettete Leukocyten, stellenweise Einwachsen von Fibroblasten in den Alveoleninhalt.

Dieser Fall ist insofern besonders lehrreich, als es sich um einen durchaus lebensfähigen Organismus handelte, bei dem durch die Embolie ein plötzlicher Tod eintrat. Daß die Pneumonie wesentlich als Todesursache in Frage kommen könnte, ist unwahrscheinlich. Der ganze rechte Oberlappen und die linke Lunge zeigten guten Luftgehalt. Die Pneumonie befand sich z. T. im Stadium der Lösung, z. T. in Organisation. Der große Lebertumor ist bedingt durch die entsprechend starke Zunahme des koagulablen Eiweißes auf 349 g infolge vermehrter Zuführung löslicher N-haltiger Substanzen aus der Milz, in der wir einen erhöhten Reststickstoffwert finden, letzterer erklärt sich aus dem der Milz aus der Lunge zugeführten abbaubedürftigen Eiweißmaterial. Auch in der Lunge finden wir hohe Reststickstoffwerte, hier bedingt durch die verdauende Tätigkeit der Leukocyten. Im Herzen nur wenig erhöhter Reststickstoff, am niedrigsten ist der Reststickstoff-

gehalten in der Niere. Es wäre nun wichtig, festzustellen, ob bei normalen Nieren sich stets der niedrigste Reststickstoffwert findet, also ein Gefälle von anderen Organen bis zur Niere, wo dann die Ausscheidung erfolgt, für den Rest-N vorhanden ist. Die Zunahme des koagulablen Eiweißes auf 341 g entspricht ganz dem Bild der von *Hoppe-Seyler* beschriebenen Lebervergrößerungen bei Pneumonien und eitrigen Prozessen. Der hohe Trockensubstanzwert weist auf den erhöhten Glykogengehalt hin.

Im Fall 5 handelt es sich um einen 25jährigen Mann in herabgesetztem Ernährungszustand. Dieser hatte im 17. Lebensjahr angeblich eine Nierenentzündung gehabt. Seit 3—4 Jahren bisweilen Krämpfe und seitdem angeblich beginnende Verkrümmung der Beine. Nach Diätfehler vor einigen Tagen ganz plötzlich Verschlimmerung, wurde in benommenem Zustand in die Klinik eingeliefert. Urin niedriges spezifisches Gewicht, einige Leukocyten, wenig Eiweiß, keine Zylinder, keine Erythrocyten. Serum-, NaCl 678 mg-%, Gesamt-N 1,400 mg-%, Reststickstoff 142,8 mg-%. Diagnose: Urämie. Bei der Sektion fand sich eine ganz hochgradige Hydronephrose beiderseits. Vom Parenchym nur kleine Reste erhalten. Die Reste des Nierenparenchyms bestehen fast nur aus erweiterten Harnkanälchen, die stark abgeflachtes Epithel zeigen, dazwischen Infiltrationsherde von Lymphocyten und Plasmazellen. Nur ganz spärlich Glomeruli, die außerdem größtenteils bindegewebig degeneriert sind. Die Blase war stark erweitert mit hellem Urin angefüllt, auf Druck auf die fluktuierende Niere entleert sich Urin nur tropfenweise aus den Ureteren (Ventilverschluß). Blasenschleimhaut glatt und blaß, nur im Bereich des Trigonums gekörnt. Das linke Herz ist hypertrophisch.

Wir haben es hier mit einer ganz akut aufgetretenen Urämie zu tun. Es finden sich erhöhte Reststickstoffwerte in allen untersuchten Organen, außerdem eine auffällige Zunahme des koagulablen Eiweißes der Leber, die hier schon in den prozentualen Werten deutlich zum Ausdruck kommt. Eine wesentliche Gesamtvergrößerung des Organs ist noch nicht festzustellen. Das Lebergewicht beträgt 2,8% des Körpergewichts. Der Wert für koagulables Eiweiß 216 g.

Mikroskopisch findet sich kein Fett in den Leberzellen, ziemlich reichlich braunes Pigment. In den Capillaren etwas vermehrter Blutgehalt, Endothelzellen etwas vergrößert. Das Protoplasma der Leberzellen zeigt dichte Wabenstruktur.

Die Milz ist makroskopisch nicht vergrößert und zeigt ziemlich feste Konsistenz und eine glatte blaurote Oberfläche, auf dem Schnitt dunkelrot, Trabekel deutlich, Follikel nicht zu erkennen. Mikroskopisch Follikel klein, Pulpazellen nicht vergrößert, guter Blutgehalt. Die Arterien zeigen Verdickung der Intima, teilweise kleine homogene Schollen in der Media.

Hier sehen wir, daß bei einer Hydronephrose der Reststickstoff in der Milz etwas niedriger ist als in der Leber, eine Beobachtung, die ich bisweilen auch bei Glomerulonephritiden machen konnte.

Wie hochgradig die Leberschwellung bei Nephritisfällen sein kann, mögen noch einige Beispiele erläutern.

1. Sektion Nr. 102/23. 13jähriges Kind. 1 Stunde post mortem sezirt. Klinische Diagnose: Urämie, akute hämorrhagische Nephritis infolge Gesichtserysipels auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis. Anatomische Diagnose: Chronische Glomerulonephritis (große weiße Niere), Stauungsblutung und Ödem der Lunge besonders links. Hypertrophie des linken Ventrikels, Ödem der Gesichtshaut (abgelaufenes Erysipel) Narbe in der rechten Rachenmandel, ödematöse Schwellung der Darmschleimhaut. Herzblut bakteriologisch keimfrei. Mikroskopisch zeigt die Niere in der Rinde streifenförmige Verfettung, Fett z. T. doppellichtbrechend. Die verfetteten Massen liegen vorwiegend als Zylinder in erweiterten Harnkanälchen, an denen z. T. vom Epithel nichts mehr zu erkennen



ist. Im Interstitium ebenfalls feintropfiges Fett. Kleinzellige Infiltrationsherde in der Rinde, kein intakter Glomerulus, an fast sämtlichen ist die Bowmannsche Kapsel bindegewebig verdickt. Viele Glomeruli geschrumpft und blutleer. Im halbmondförmigen Kapselraum gewucherte und abgestoßene Epithelien, vereinzelt Erythrocyten auch in den Harnkanälchen.

Körpergewicht 22,3 kg. Gewicht der Leber 1170 g. Demnach beträgt das Lebergewicht 5,2% des Körpergewichtes. Makroskopisch zeigt die Leber eine zarte Kapsel, etwas abgerundete Ränder. Farbe auffallend blaß, gelblich, Schnittfläche glatt, fest, keine Läppchenzeichnung zu erkennen. N des koagulablen Eiweißes in der Leber 2,76%. Daraus berechnet sich für ein 13jähriges Kind stark erhöhter Wert von 206 g koagulablem Eiweiß. Reststickstoff stark erhöht, 1,29%. Mikroskopisch diffus in den großen Leberzellen mitteltropfige Verfettung.

Das Herz, welches mikroskopisch ganz geringe feintropfige Verfettung zeigt, ergibt für koagulables Eiweiß einen Wert von 2,66%, für den Reststickstoff den hohen Wert von 1,02%.

Im 2. Fall handelt es sich um einen 48jährigen Mann, bei dem die klinische Diagnose lautete: Perikarditis mit kleinem Exsudat, Nephritis, sekundäre Anämie, Sepsis? Urämie? Krankheitsbild zuletzt Apathie, Dyspnoe, Milz- und Lebertumor. Anatomische Diagnose: (Sektion 241/23) Pericarditis fibrinosa, alte cirrhotische Narben in beiden Oberlappen, Bronchiektasien, Stauungslungen, frische fibrinöse Pleuritis rechts, chronische Glomerulonephritis. Mikroskopisch finden sich in der Niere die Glomeruli in allen Stadien der Entartung, viele bindegewebig umgewandelt. Tubuli contorti verfettet, im Lumen der Harnkanälchen reichlich Erythrocyten. Körpergewicht 58,7 kg. Lebergewicht 2320 g, also 3,9% des Körpergewichtes. Mikroskopisch in der Leber geringe Stauung und mäßige Verfettung. Das koagulable Eiweiß-N beträgt 2,3%. Daraus berechnet sich für koagulables Eiweiß der stark erhöhte Wert von 341 g. Reststickstoffgehalt der Milz, welche mikroskopisch kleine Follikel und vermehrte Pulpa zeigt, beträgt 0,36%, Reststickstoff im Herzen 0,59%, hier wohl z. T. auf die frische Perikarditis zu beziehen. Im Fibrinbelag des Herzens vereinzelt Diplokokken. Auch hier beobachten wir eine gewaltige Zunahme der Lebergröße mit Zunahme des koagulablen Eiweißes.

Es ergibt sich also die bemerkenswerte Tatsache, daß Vergrößerungen der Leber, welche sich chemisch durch die Zunahme des koagulablen Eiweiß-N kennzeichnen, nicht nur dann sich finden, wenn Pneumonien oder ausgedehnte eitrige Prozesse im Körper vorhanden sind, wie sie zahlreich von *Hoppe-Seyler* untersucht sind, sondern daß eine Zunahme des koagulablen Eiweißes der Leber auch bei Nephritisfällen beobachtet werden kann, also immer bei Fällen, wo der Leber vermehrt lösliche N-haltige Substanzen zugeführt werden. Besonders hinweisen möchte ich in diesem Zusammenhang noch auf zwei von *Hoppe-Seyler* beobachtete Fälle, wo sich eine hochgradige Leberschwellung mit Zunahme des koagulablen Eiweißes fand. 1. Bei einem Oberschenkel Sarkom (Lebergewicht 2500 g, mikroskopisch Hyperplasie der Leberzellen, nur geringe Stauung und Fettinfiltration). Das koagulable Eiweiß betrug in diesem Falle 341 g. 2. Bei einem Lungencarcinom, wo das Lebergewicht 3490 g betrug und das koagulable Eiweiß einen Wert von 456 g ergab. Auch *Hoppe-Seyler* nimmt an, daß in diesen Fällen Zerfallsprodukte aus den Tumoren in die Leber gelangten und dort wie andere

Gifte unschädlich gemacht wurden. Übrigens sind von *Hoppe-Seyler* auch Vergrößerungen der Leber mit Zunahme des koagulablen Eiweißes beschrieben worden bei Leuten, die besonders kräftig waren und immer im Übermaß Nahrung zu sich nahmen, besonders bei Trinkern und Diabetikern.

Hatten wir vorher gesehen, daß sich zwischen Milz und Leber wichtige Beziehungen im intermediären Eiweißstoffwechsel ergaben, so sehen wir bei den zuletzt angeführten Fällen entsprechende Veränderungen an der Leber, wie sie bei infektiösen und septischen Prozessen beobachtet werden, auch bei Nephritisfällen auftreten. Auch früher von *Hoppe-Seyler* an Lebern gemachte Untersuchungen können in dem Sinne gedeutet werden, daß die Leber bestrebt ist, vermehrt auftretende lösliche N-haltige Produkte zu isolieren und in unlösliches Eiweiß überzuführen, ganz gleich, ob diese durch die Pfortader aus dem Darm oder der Milz oder durch das bei Glomerulonephritiden mit N-haltigen Schlacken beladene Blut ihr zugeführt werden.

Wahrscheinlich wird auch für die Entstehung des Amyloids der Grad, in dem die Leber imstande ist, die N-haltigen Schlacken zu verarbeiten, von Bedeutung sein. Die Art der Ernährung wird für amyloidgefährdete Personen nicht gleichgültig sein.

Es sei nun noch auf einen im letzten Jahr im hiesigen Institut beobachteten Fall hingewiesen, der ebenfalls in dem Sinne spricht, daß die Entstehung des Amyloids kein rein passiver Vorgang ist, sondern das Vorhandensein funktionsfähiger Zellen voraussetzt. In diesem Fall fand sich eine amyloide Degeneration in der Milz sowie in der einen Niere, während die zweite Niere durch Nierenbeckensteine stark verändert war und starke Schrumpfung mit gleichzeitiger Bindegewebswucherung zeigte. An den Resten der Glomeruli dieser Niere sowie an den übrigen Capillaren zeigte sich hier keine amyloide Degeneration.

Hier findet sich der Übergang zur Entstehung des lokal beschränkt beobachteten Amyloids in Organen, die sonst kaum eine amyloide Degeneration zeigen. In der Umgebung chronischer Entzündungsherde, z. B. in den Tonsillen, findet man an den Capillaren häufig ausgedehnte Vergrößerung und Wucherung der Endothelzellen, und bei Methylviolett-färbung z. T. sich metachromatisch rot färbende kleine Partien in der Umgebung dieser Zellen. Erst kürzlich ist in der dermatologischen Zeitschrift über eine ausgesprochene Amyloidose des Papillarkörpers der Haut einer 25jährigen Frau mit einer disseminiert papulösen Hauterkrankung berichtet worden (*Gutmann*, Derm. Z. 38, 2/3).

*Zusammenfassend ergab sich aus den Versuchen:*

1. Daß es bei der Maus relativ leicht gelingt, durch Injektion abgetöteter und lebender Bakterien (*Bacterium coli*, Streptokokken, Staphylo-

kokken) Amyloid zu erzeugen. Es ergab sich, daß ein Inkubationsstadium zur Entstehung des Amyloids nicht Voraussetzung ist. Durch intravenöse Einspritzung großer Kokkenmengen trat typisches perinoduläres Amyloid in der Milz, beginnendes Amyloid in der Leber, bei einer gesunden Maus in einem Fall bereits 10 Min. nach der Injektion, bei einem vorbehandelten Tiere, bereits 2 Min. nach der erfolgten Injektion auf.

2. Bei Entstehung des Amyloids handelt es sich um einen Fällungsvorgang, welcher charakterisiert ist 1. durch die Schnelligkeit des Auftretens, 2. die homogene Struktur; die nicht selten gleichzeitig zu beobachtende krystallinische Struktur besonders in den jüngsten Stadien beruht vielleicht auf einem gleichzeitigen Auskrystallisieren von Aminosäuren, 3. durch die Lokalisation des Amyloids.

3. Das erste Auftreten des Amyloids geschieht in der Umgebung phagocytierender und eiweißabbauender Zellen, besonders der Capillarendothelien der Milz und Leber, welche sich durch besondere phagocytäre Eigenschaften auszeichnen. In der Umgebung dieser Zellen findet bei Übersättigung der umgebenden Gewebssäfte mit Eiweißspaltprodukten eine Ausfällung dieser statt. Es ist wahrscheinlich, daß bestimmten Fermenten und Änderungen der Ionenkonzentration wie auch sonst bei Eiweißfällungen dabei eine große Rolle zukommt.

4. Es wird die Bedeutung der Milz für den intermediären Eiweißabbau durch chemische Analysen an Mäusen sowie an infektiösen Milzen des Menschen festgestellt. In der Milz werden die höchsten Konzentrationen von Reststickstoff bei infektiösen und septischen Erkrankungen gefunden. Der Milzreststickstoff ist in diesen Fällen wesentlich höher als in anderen Organen, Leber, Herz, Nieren.

5. In Amyloidmilzen von Mäusen findet sich außer Zunahme des Reststickstoffes eine erhebliche Zunahme des N des koagulablen Eiweißes. Die Zunahme des N in den Milzen ist wesentlich größer als dem N-Gehalt der eingespritzten Kokkenmassen entspricht. Also wird auch das Eiweiß untergehender Zellen, namentlich der Leukocyten, bei der Entstehung des Amyloids von wesentlicher Bedeutung sein.

6. Es ergaben sich zwischen Milz und Leber wichtige Beziehungen im intermediären Eiweißstoffwechsel. Die Leber wandelt die ihr zugeführten löslichen N-haltigen Substanzen in koagulables Eiweiß um; dadurch kommt es zu hochgradiger Lebervergrößerung. Dieselbe Erscheinung konnte auch bei Glomerulonephritiden beobachtet werden.

7. Daß die Entstehung des Amyloids nur in funktionell tätigen Organen erfolgt, konnte in einem Fall beobachtet werden, in dem sich nur in der einen Niere amyloide Degeneration fand, während die andere, durch Steinbildung und Bindegewebswucherung schwer geschädigte Niere kein Amyloid aufwies.

8. Die Tätigkeit der eiweißabbauenden Zellen kennzeichnet sich im histologischen Bild, auch wenn keine sichtbaren Partikel mehr in ihnen nachzuweisen sind, durch Größenzunahme des Kerns und Protoplasmas und häufig darin zu beobachtender Vakuolenbildung.

9. Versuche über die Bedeutung der Endothelien für die Abwehr von Infektionserregern zeigen die überragende Bedeutung dieser Zellen in der Phagocytose und Verarbeitung der Kokken, namentlich der Endothelien von Leber, Milz und Lungen.

10. Die Phagocytose von Kokken setzt beim vorbehandelten Tier wesentlich rascher ein, und der Verarbeitungsprozeß verläuft schneller als beim nicht vorbehandelten Tier. In einer Versuchsreihe finden sich beim vorbehandelten Tier nach intravenöser Injektion von Staphylokokken in sämtlichen Endothelzellen, namentlich der Leber, enorm zahlreich phagocytierte Kokken, oft 20—30 in einer Zelle.

11. Die Schwellung der Endothelien auch in der Lunge, namentlich beim sensibilisierten Tier, ist oft so hochgradig, daß es dadurch bisweilen zum Verschluß vieler Capillargebiete kommt, und wenn auch bei Mäusen relativ selten, bei Reinjektionen der Tod im Schock erfolgt.

12. Das Hervorgehen von gelapptkernigen Leukocyten ist besonders beim sensibilisierten Tier nicht nur in Blutbildungsherden, welche in Leber und Milz auftreten, sondern auch aus den Endothelien der Lunge zu beobachten.

13. Der Abbau der Kokken, welche direkt in die Blutbahn gelangt sind, erfolgt in den Endothelien der Milz, Leber und Lungen unvergleichlich rascher als der Abbau der Kokken, die im Gewebe hängengeblieben sind.

14. Fast momentan nach der intravenösen Einspritzung von Kokken erfolgt ein hochgradiger Leukocytensturz. Es finden sich im Blutbild die mannigfachsten Degenerationsformen von weißen Blutzellen. Im histologischen Bild sind diese untergehenden Zellen in der Milzpulpa wiederzufinden.

15. Beim sensibilisierten Tier findet man im Blutbild neben vermehrtem Auftreten von Leukocyten eine Verschiebung zugunsten der Mononucleären und Übergangsformen, Formen, welche auch beim nicht-vorbehandelten Tier einige Zeit nach der Einspritzung relativ vermehrt im Blutbild auftreten. Neben Endothelzellen und Leukocyten beteiligen sich auch Monocyten an der Phagocytose von Kokken. Ferner sind die Kokken häufig in Plättchenhaufen eingeschlossen und werden dadurch isoliert. Die Blutplättchen sind beim sensibilisierten Tier auch schon vor der Erfolgsinjektion meist reichlicher vorhanden.

*Anmerkung bei der Korrektur:* Neuerdings von Oeller aus Leipzig (Dtsch. med. Wochenschr. 1924, H. 10 u. 11) mitgeteilte Versuche zeigen, daß bei einem normalen Meerschweinchen nach Hühnerblutinjektion

eine allmähliche Phagocytose dieser fremden Blutkörperchen in Milz und Leber einsetzt. Mit der fortschreitenden intracellulären Fremdblutauf-  
lösung kommt 15—30 Min. nach der Einspritzung ein humoraler Prozeß in  
Gang, der zur Bildung kleiner Häufchen Hühnerblutkörperchen führt. Beim  
intravenös reinjizierten Meerschweinchen liegen die Verhältnisse grund-  
sätzlich anders, als hier je nach dem Grade der Immunität mitunter fast  
augenblicklich das Hämoglobin der fremden Blutkörperchen gelöst wird.  
Fast momentan kommt es zu einer mächtigen Phagocytose der Hühner-  
blutkörperchen durch die Endothelien, namentlich auch der Lungen-  
capillaren. Die phagocytierenden Zellen machen bald Zellveränderungen  
durch. Das anfangs ungranulierte Protoplasma nimmt bald Granula-  
tionen an. Ein großer Teil der Phagozyten löst sich aus dem Zellverband  
ab und wird nunmehr in einer Form, die sich in nichts mehr von den  
echten polynukleären Leukocyten unterscheidet, abgestoßen.

Die Oellerschen Versuche zeigen also mannigfache Parallelen zu den  
im Anfang dieser Arbeit mitgeteilten Versuchen über die intravenöse  
Einspritzung von Staphylokokken.

#### Literaturverzeichnis.

- Aberhalden*, Lehrb. d. phys. Chem. Berlin-Wien 1922. — *Bender*, Frankfurt.  
Zeitschr. f. Pathol. **29**, 3. — *Davidsohn*, Virchows Archiv **150**. — *Domagk*, Zeitschr.  
f. klin. Medizin **98**, 1/4. — *Domagk*, Virchows Archiv **249**. — *Ernst*, Virchows  
Archiv **130**. — *Eppinger*, Biochem. Zeitschr. **127**. — *Freund und Rupp*, Arch. f.  
exp. Pathol. u. Pharmakol. **99**, 3/4. — *Hanssen*, Biochem. Zeitschr. **13**. — *Hoeber*,  
Physik. Chem. der Zelle. 1922. — *Hoppe-Seyler*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **116**. —  
*Hoppe-Seyler*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **130**. — *Komocki*, Virchows Archiv **248**,  
1/2. — *Kuczynski*, Virchows Archiv **239**, 2. — *Kuczynski*, Klin. Wochenschr. **48**.  
(1923.) — *Landau*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellsch. 17. Tag. 1914. — *Leu-  
pold*, Zieglers Beiträge **64**. — *Lubarsch*, Virchows Archiv **150**. — *Mayeda*, Zeitschr.  
f. physikal. Chem. **58**. — *v. Möllendorf*, Erg. d. Physiol. (*Asher und Spiro*), 18. Jahr-  
gang. — *Neuberg*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellsch. 7. Tag. 1904. — *Paunz*,  
Virchows Archiv **242**, 1/2. — *Raubitschek*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellsch.  
14. Tag. 1910. — *Schmidt, M. B.*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Gesellsch. 7. Tag.  
1904. — *Schilling*, Zeitschr. f. klin. Medizin **88**. — *Siegmund*, Verhandl. d. dtsh.  
pathol. Gesellsch. 19. Tag. 1923. — *Steckelmacher*, Zieglers Beiträge **57**.