

(Aus der Prosektur des Krankenhauses von Ssemaschko in Moskau.  
Prosektor: *B. Mogilnitsky.*)

## Zur Frage über Amyloidose und Resorption\*).

Von

**Dr. Zach. Morgenstern,**  
Assistent des Prosektors.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Oktober 1925.)

Auf experimentellem Wege ist es gelungen, eine Amyloidose mittels Einspritzung von Staphylokokkenkulturen (*Bouchard* und *Charrin*, *Krawkow*, *Davidsohn*, *Maximow* u. a.), durch aseptisch ausgeführte subcutane Injektionen von chemischen Substanzen (*Czerny*, *Lubarsch*), von Kulturfiltraten, von angefaulten Bouillon (*Nowak*), von Labferment (*Schepilewsky*) und Gonokokken (*Bouschke* und *Langer*) zu gewinnen. Alle diese Feststellungen lassen sich tatsächlich in die Zahl der meisten Fälle, die gewöhnlich auf dem Sektionstisch angetroffen werden, einreihen. In den Fällen einer allgemeinen Amyloidose haben wir es bei der Autopsie gewöhnlich mit Tuberkulose, Syphilis und irgendeinem anderen chronischen Eiterungsprozeß zu tun. Diese Vorstellung über den Zusammenhang der Amyloidose mit einem chronischen infektiös-toxischen Prozeß gilt seit dem Referat von *M. Schmidt* als allgemein anerkannt (1904). Aber die Obduktion zeigte uns Fälle, die sich nicht in die Grenzen der allgemeinen Definition von *Schmidt* einzwängen lassen.

Solche Fälle wurden als „genuine Amyloidose“ bezeichnet (*Litten*), d. h. eine Amyloidose, für die keine sonst übliche Entstehungsursache angeführt werden konnte. *Nowak*, *Browicz*, *Viktorow* haben die Bedeutung der chronischen Colitis hervorgehoben. Sogar bei Lues ist das Vorhandensein von einer generalisierten Amyloidose nicht immer zu erklären, denn häufig fehlen die bei der allgemeinen Amyloidose üblichen Prozesse eines Gewebszerfalles gänzlich. In der Veterinärliteratur wird auf Amyloidose bei mit Schlempe gefütterten Pferden (*Brückmüller*) und bei mit Hafer stark gefütterten Schafen (*Werner*) hingewiesen. Während des Krieges wurde bei Soldaten allgemeine Amyloidose infolge von Erschöpfung beobachtet. Ich selbst hatte Gelegenheit, Fälle von generalisierter Amyloidose bei der „Ödemkrankheit“ während der

---

\*) Vortrag gehalten auf der Allruss. Pathol. Tagung, September 1925.

Hungerzeit der Jahre 1919—1921 zu beobachten. Wenn wir diesem noch die Bemerkung von *Tanaka* hinzufügen, daß bei den Japanern die Amyloidose zu den seltenen Krankheiten gerechnet wird, was vermutlich von der Besonderheit der Volksnahrung, die wenig Stickstoffsubstanzen enthält, abhängt, so gewinnt der noch von *Schmidt* vorsichtig ausgesprochene Gedanke (1904), daß der allgemeinen Amyloidose vielleicht eine Stoffwechselstörung zugrunde liegt, an Wahrscheinlichkeit. Die Verfütterungsversuche von *Kuczynski* ermöglichen es uns, dieser Vermutung eine experimentelle Unterlage zu geben; dieselben zwingen uns, die beinahe seit *Virchows* Zeiten festgestellte Auffassung von allgemeiner Amyloidose zu sichten. Im Zusammenhang mit diesen neuen experimentellen Befunden und den am Sektionstisch gemachten Beobachtungen schlug mir Herr Prof. *A. Abrikossoff* vor, die vorhandenen Tatsachen über Amyloidose zu prüfen.

#### *Versuch mit Nutroseeinspritzung.*

Es wurde eine 5proz. physiologische Nutroselösung täglich zu je 0,5—1,0 subcutan keimfrei eingespritzt.

*Nr. 19.* Weiße Maus, 49 Tage dem Versuch ausgesetzt.

Das Tier wurde in den letzten Tagen des Versuchs sehr schlaff, unreinlich; wurde tot im Käfig vorgefunden.

*Makroskopisch.* Im Unterhautzellgewebe ist wenig Fett zu sehen, die Leber ist spröde, von zart rosa Farbe, die Milz wiegt 0,45 g; Thymus ist vergrößert, die Nieren weisen einen zart rosa Farbenton auf.

*Mikroskopisch. Milz.* Unter dem Mikroskop gewahren wir nur in einzelnen Lymphknötchen homogene Massen, die in Form von Strängen letztere in ihrer äußeren Zone umranden. Die meisten Follikel sind fast gänzlich von homogenen Massen eingenommen, die von dem Rande nach der Mitte vordringen; im Zentrum ist noch eine geringe Zellenanhäufung erhalten geblieben. Die homogenen Stränge, welche die Follikel umringen, reihen sich konzentrisch an; einige von ihnen werden durch Kongorot stärker gefärbt als die anderen, sie weisen auch eine stärkere Metachromasie auf. Die homogenen Massen zeigen bei der Färbung mit Methylviolett eine schwache Metachromasie. Jod bewirkt eine rotbraune Färbung. Die Jod-Schwefelsäure läßt nach einiger Zeit eine schwache grüne Färbung in Erscheinung treten, Kongorot dagegen eine purpurrote (Abb. 1). Das Amyloid lagert sich nicht nur perinodulär an, sondern auch in der Pulpa.

Die Pulpasinus sind von dichten amyloiden Ablagerungen eingefaßt. An einigen Stellen sind die *Sinus* erweitert, ihr Lumen ist häufig von Zellansammlungen ausgefüllt, die ein basophiles, teils amphophiles Protoplasma aufweisen; ihr Kern ist bald rund, bald stäbchenartig, dann wieder gebogen, öfters mit einem Loch in der Mitte. In der Mitte der von der Amyloidose stark befallenen Follikel finden sich inmitten der Zellen vom Typ der kleinen Lymphocyten in beträchtlicher Menge Zellen mit basophilem Zelleib, mit einem runden, gebogenen Kern vor, welche den im erweiterten Sinuslumen ähnlich sehen. Einige von ihnen geben die Oxydasereaktion. In der Milz sind in bedeutender Anzahl Zellen vom Typus der Megakaryocyten nachweisbar.

In manchen Schnitten treten Riesenzellen auf, welche die Amyloidmassen umringen.

*Leber.* Wir sehen hier eine vollständige Amyloidose der Capillaren und der Gefäßwänden der größeren Verzweigungen Venae portae. Die Leberbalken sind zusammengedrückt, stellenweise ganz verschwunden; nicht selten gewahrt man, daß das sämtliche Gewebe in Form von einem dichten Amyloidherd, mit zusammengeschrunpften, komprimierten Zellen vom Typ der Bindegewebszellen erscheint. Die schmalen protoplasmatischen Stränge der Leberzellen sind öfters vakuolisiert, die Fettreaktion ist unbedeutend. In der Adventitia der großen Gefäße und um die Gallengänge herum sind die oben in der Milz beschriebenen Zellanhäufungen zu erblicken. Die Zellen ordnen sich entweder in Form eines Mantels oder in Form von zwischen den Leberbälkchen eingekeilten Herden an. Solche Herde sind häufig von einer dünnen Schicht langgezogener Zellen eingefast, zuweilen aber schmelzen sie mit den Capillaren zusammen. Die letzteren sind an Stellen



Abb. 1. Milz. Perinoduläre Amyloidose. Progressierende Amyloidose. In den Amyloidablagerungen sind die Zellen komprimiert, nur einzelwise vorhanden, stellenweise überhaupt nicht zu sehen.

einer starken Amyloidablagerung oft sinusartig erweitert und vollständig von Zellen mit einem basophilen Protoplasma ausgefüllt. In einigen Herden finden sich einzelne Erythrocyten vor, in anderen wieder sind sie nicht mehr sichtbar. Unter diesen Zellen sieht man sehr viel Mitosen; eine bedeutende Anzahl dieser Zellen zeigt Oxydasereaktion. Es sind auch viele Zellen vom Typ der Megakaryocyten vorhanden.

*Nieren.* Glomeruliamyloidose; einige von ihnen sind gänzlich vom Amyloid ausgefüllt, in anderen tritt es herdförmig auf. Die Zellenreaktion ist im Vergleich zur Leber schwach ausgeprägt.

*Nebennieren.* Das Amyloid lagert sich an der Grenze der Rinden- und Marksubstanz ab.

*Darmsystem.* Amyloidose der Membranæ propriae und des Bindegewebes der Zotten. In der Membrana propria treten die Amyloidmassen in Form von dünnen, epithelwärts hervorstehenden Nadeln auf.

Nr. 24. 30tägige Nutroseinspritzung; die Milz wiegt 0,46.

Milz. Perinoduläre Amyloidose; um die Follikel herum gewahrt man nur in der äußeren Zone konzentrische Amyloidscheiben.

Reaktion. Jod positiv, Kongorot positiv, Metachromasie negativ, zarte hellblaue Färbung (schwach ausgeprägte Metachromasie).

Leber. Amyloidose fehlt; in der Adventitia treten Anhäufungen von Zellen auf, deren Zelleib basophil gefärbt ist, stellenweise treten Zellenherde buchtenartig in der Richtung der Leberbalken hervor. Große Mengen von Eisenpigment. Zellen vom Typus der Megakaryocyten sind reichlich vorhanden.

In den Nieren keine Amyloidose.

Nr. 23. Nach einer 18 Tage lang andauernden Nutroseinspritzung wurde die Maus tot im Käfig vorgefunden. Amyloidose der Milzfollikel, der Gefäßwände der Pfortader; in den Nieren kein Amyloid.

Diese Reihe von Experimenten wurde an 20 Mäusen angestellt, die in 4 Serien eingeteilt waren, der Versuch dauerte 30—60 Tage. Im Anfang vertragen die Tiere die Nutrose sehr gut, worauf schon *Kuczynski* und *Strasser* hingewiesen haben. Noch im Laufe des Versuchs gehen einige Mäuse unter Vergiftungserscheinungen zugrunde. Ungefähr vom 20. Tage an verlieren die Tiere an Beweglichkeit, und je länger die Einspritzung andauert, desto schlaffer werden die Versuchstiere. Nach 50—60 Tagen sterben die Mäuse, wobei sie in letzter Zeit im höchsten Grade apathisch und unreinlich werden. Ihre Haare sind struppig, fallen teilweise aus. Von 20 Mäusen sind im Laufe des Versuchs 6 gestorben, — 3 am 5.—8. Tage, 2 sind von den anderen am 17. Tage aufgeessen worden, und es wurde keine Amyloidose festgestellt; eine Maus ging am 18. Tage zugrunde und bei ihr wurde Amyloidose der Leber und Milz gefunden. Bei 4 Tieren, welche am 30.—35 Tage getötet worden sind, wurde kein Amyloid vorgefunden, bei den 10 anderen gewahrte man Amyloidose von verschiedener Stärke. So ist bei Nutroseinspritzung wenigstens in 60% der Tiere ausgebreitete Amyloidose festgestellt worden. Es ist nicht gelungen, den Zeitpunkt zu bestimmen, wann bei jedem einzelnen Tier das Amyloid zuerst auftritt. In 1 Falle (Nr. 23) zeigte sich die Amyloidose am 18. Tage, in anderen Fällen fehlte sie sogar am 30. Tage. Unter meinen Versuchen hatte ich 1 Fall von Amyloidose, die am 15. Tage nach Einspritzung von *Staphylococcus aureus* nachgewiesen wurde. *Krawkow* erwähnt 1 Fall von experimenteller, am 11. Tage beim Kaninchen eingetretener Amyloidose. Auch in der Pathologie des Menschen sind uns Fälle von einem frühen Auftreten von Amyloidose bekannt (*Krawkows* Fall von Osteomyelitis bei einem 17jährigen Mädchen, wo nach einem Monat Amyloidose auftrat). Hier stoßen wir auf eine durch Beobachtungen längst festgestellte Tatsache, daß das Auftreten von Amyloidose von der Individualität und Art der Tiere abhängt (*M. Schmidt*). Aber ein Umstand scheint uns bemerkenswert zu sein: bei lang andauernder Nutroseinspritzung (45—60 Tage), erkrankten alle Tiere, falls sie am Leben bleiben, an der Amyloidose. Auf diese Weise

kann man den Prozentsatz der Erkrankung der Mäuse bedeutend, sogar bis zu 100% erhöhen, wenn man die Versuchsdauer verlängert, die Technik einigermaßen umgestaltet, die Einspritzung auf einige Tage aussetzt und sie dann wieder aufnimmt. Diese Erscheinung warnt uns davor, der Individualität bei der Amyloidose die große Rolle zuzuschreiben, die ihr *M. Schmidt* einzuräumen geneigt ist.

In dieser Hinsicht ist die Nutrosemethode sehr lehrreich, denn sie liefert ja uns einen unvergleichlich größeren Prozentsatz der Erkrankung an Amyloidose im Vergleich zur Infektion. Wir wollen gar nicht die Bedeutung der Individualität in der Erkrankung an Amyloidose schmälern, aber man muß immer daran denken, daß diese Bedeutung eine relative ist und, daß wir vielleicht durch Änderungen in der Technik Amyloidose auch da gewinnen könnten, wo sie bisher nicht erhalten werden konnte.

Makroskopisch stellen die Organe der an Amyloidose infolge Nutroseinspritzung zugrunde gegangenen Mäuse bei der Autopsie keine besonderen Veränderungen dar. In Fällen, wo die Einspritzung lange andauerte, ist wenig Fett vorhanden. Die Milz ist um 2—3 mal (0,4 bis 0,6) der Norm gegenüber (0,1—0,25) vergrößert. Häufig werden in der Milz und in der Leber gelbliche nekrotische Knötchen vorgefunden. Die Lymphknoten und die Unterhalldrüse sind vergrößert.

Bei experimenteller Infektionsamyloidose wird als erste die Milz befallen (*Krawkow, Davidsohn, Schmidt*). Dasselbe bietet uns auch die Statistik des menschlichen Materials. Nach *Blum* ist die Milz in 92,5%; nach *Litten* in 99% der Fälle betroffen.

In meinem Material finden sich auch Fälle vor, wo von allen Organen nur die Milz allein erkrankt war (Nr. 24). In frühen Stadien lagert sich das Amyloid perinodulär in der äußeren Zone der Lymphknötchen ab. Im weiteren dringen die Amyloidmassen bis zum Zentrum der Follikel vor und gehen auf die Pulpa über. Häufig können in der Milz nekrotische Herde, welche von reaktivem Gewebe umgürtet sind, wahrgenommen werden. Bei Nutroseinspritzung verändert sich der Charakter des Zellenbestandes. Im Zentrum der durch Amyloid zusammengepreßten Follikel werden unter den gewöhnlichen kleinen Lymphocyten in großer Anzahl Zellen von lympho-myeloblastischem Typ angetroffen. Ähnliche Zellen sind in den erweiterten Sinus zuweilen in solch großen Mengen vorgefunden worden, daß der ganze Sinus von einer Zellenkultur angefüllt erscheint. Die Zahl der Megakaryocyten scheint in der Milz vergrößert zu sein, aber nach der Milz ist schwer zu urteilen, da in diesem Organ auch in gewöhnlichen Verhältnissen dieselben zuweilen in großen Mengen vorhanden sind. Dafür habe ich aber in der Leber bei gesunden Mäusen keine Megakaryocyten feststellen können, bei Nutroseinspritzung aber treten sie oft in großer Anzahl auf. Riesenzellen, welche die Amyloid-

massen umringen, werden sowohl in der Milz wie auch in der Leber gefunden, obgleich sie in der letzteren weit seltener als in der Milz nachgewiesen werden.

In der Leber tritt die Amyloidose am frühesten um das Gefäßsystem der Venae portae, an der Peripherie der Läppchen auf, von wo aus sie längs der Capillare zentralwärts vordringt. Das kann aber nicht als Regel gelten. Das Amyloid kann auch herdweise zwischen den Capillaren und Leberbalken, wie das schon von *Kuczynski* vermerkt worden ist, eingelagert erscheinen.

In stark ausgeprägten Fällen entsteht eine allgemeine Amyloidose der Capillaren, das Endothel quillt scheinbar im verengten Capillarlumen hervor; zwischen demselben und der Leberzelle lagert sich eine Amyloid-schicht ab. Die Leberzellen werden zusammengepreßt, stellen zuweilen ganz schmale Stränge dar, stellenweise verschwinden sie vollständig. Die Amyloidscheiben erscheinen oft sowohl in der Richtung der Leberzellen, als auch endothelswärts radiär gestreift (Nr. 27).

In der Gefäßadventitia sehen wir Mäntel von Zellen mit basophilem oder amphophilem Protoplasma, ihr Kern ist bald rund, bald bohnenförmig und dann wieder mit einem Loch im Zentrum. In einigen Capillaren gewahrt man eine bedeutende Anhäufung dieser Zellen. Einige von ihnen geben Oxydasereaktion. Diese lympho-myeloblastische Reaktion wird nicht nur bei Tieren mit Amyloidose angetroffen, sondern auch bei solchen ohne Amyloid, sie steht mit der Nutroseeinspritzung in Zusammenhang.

In den Nieren tritt das Amyloid zuerst herdweise in den Glomerulis auf, später fließen die Herde zusammen, und der ganze Glomerulus scheint durch eine homogene Masse ausgefüllt zu sein. Nicht selten lagert sich das Amyloid auch in den Basalmembranen der Tubuli contorti ab. In deren Epithel können zuweilen Vakuolen verschiedener Größe erblickt werden; viele von ihnen weisen keine Reaktion auf Fett auf; diese Erscheinung wurde schon von *Raubitschek* bei Nierenamyloidose beschrieben. Im Lumen der Harnröhrchen sehen wir zerfallende Zellen, zuweilen in beträchtlicher Menge, welche eine Art von Zylinder bilden. Solche Bilder werden nicht nur bei amyloiden Mäusen angetroffen, aber auch bei denen, welche mit Eiweiß gefüttert und denen Nutrose eingespritzt wurde, ohne daß Amyloidose aufgetreten wäre; sie stehen scheinbar mit den Prozessen der Ausscheidung der Eiweißstoffe in Zusammenhang. In der Nebenniere tritt das Amyloid am häufigsten um das capillare Netz herum, an der Grenze der Rinden- und Medullarschicht auf.

Im Darm erscheint die Amyloidose entweder als Amyloid der Gefäßwände oder als Amyloid der Zotten. Längs der Membranae propriae der Zotten lagert sich das Amyloid häufig in Form von Krystallnadeln und -Fäden ab.

Auf das Vorkommen einer krystallinen Form des Amyloids hat *Kuczynski* bei seinen Mäuseversuchen wieder hingewiesen, nachdem zuerst *Maximow* in der Pferdeleber, dann *M. B. Schmidt* in menschlicher Leber, auch *Glaus* an verschiedenen Stellen radiärgestreiftes Amyloid gefunden hatten. Die radiäre Streifung der Amyloidscheiben habe ich in der Leber, im Darm und an den *Membranae propriae* sehen können. Bei Formalinfixation tritt sie weniger deutlich hervor, desto besser in Sublimatfixation in ganz frischem Zustand. Überhaupt können Eiweißkörper in krystallinischer Form sowohl intra- wie extrazellulär auftreten. Sie werden von *Löhlein* in den Harnröhrchen bei multiplem Myelom und von *Bovaird* und *Risel* in den großen Zellen bei Splenomegalie von *Gaucher* beschrieben. *Marchand* erklärt diese Erscheinung durch die Fähigkeit der Eiweißsubstanz, sich in Form von Krystallen abzulagern. Ob dabei lokale Verhältnisse eine Rolle spielen? Diese Faktoren hebt *Glaus* hervor. Er meint, daß räumliche Verhältnisse von Bedeutung sind. Die schlingenartige Beschaffenheit des Knochenmarks erscheint als günstige Bedingung für die Krystallisation, aber auch hier können nicht immer krystallinische Formen wahrgenommen werden (*Edens*), in der Milz aber ist das Amyloid noch nie in Krystallen gesehen worden. Deshalb muß gegenwärtig zugelassen werden, daß das Amyloid sich auf zweierlei Art ablageren kann: in Form von amorphen und krystallinen Massen. Ob die amorphen Ablagerungen das Ergebnis einer allmählichen Veränderung der ursprünglichen krystallinen Form sind, wie das *Kuczynski* behauptet, oder die Ablagerung sich unter Einfluß örtlicher Verhältnisse vollzieht, ist noch schwer zu entscheiden.

Die Milz wird bei allgemeiner Amyloidose häufiger und auf größeren Strecken begriffen als die anderen Organe. Hieraus folgte natürlicherweise das Bestreben, die Milz mit der Entstehung der allgemeinen Amyloidose in Verbindung zu bringen. Und besonders *Davidsohn* glaubt auf Grund seiner Versuche an weißen Mäusen den Satz aufstellen zu dürfen, daß ohne Milz keine Amyloidose vorkommt und die Milz das für das Zustandekommen der Amyloidose nötige Ferment liefert.

Diese Ansicht ist schon durch die Versuche von *Kuczynski* widerlegt, und ich kann mich ihm nur anschließen. Ich verfüge über einen Fall von allgemeiner Amyloidose bei rektaler Einverleibung von einer Eiweißmischung, wo die Milz keine Amyloidose aufwies. Ich entfernte ferner bei weißen Mäusen die Milz und nahm dann nach 10—20 Tagen Nutroseinspritzungen vor. Solcher Versuche waren 16 (4 Serien zu je 4 Mäusen).

Nr. 22. Entmilzung und nach 10 Tagen Nutroseinspritzungen. Am 20. Tage wurde die Maus tot im Käfig vorgefunden.

*Leber.* Allgemeine Leberamyloidose. Bedeutende Zellenanhäufung um die Gefäße herum, einige Capillaren sind von Zellen mit basophilem Protoplasma voll-

ständig ausgefüllt. Große Anzahl von Mitosen. Viel Megakaryocyten. Metachromasie positiv, Kongorot positiv.

*Nieren.* In einigen Glomeruli trifft man herdförmige Ablagerungen von Amyloidmassen an, die anderen Glomeruli sind vollständig durch Amyloidmassen eingenommen.

*Nr. 27.* Nutroseeinspritzung 15 Tage nach Milzherausnahme; getötet am 36. Tage.

Amyloidose der Lebergefäße. Eine bedeutende Zellreaktion von lymphomyeloblastischem Charakter.

*Nr. 17.* 20 Tage nach Milzentfernung Nutroseeinspritzung. Am 48. Tage wurde das Tier tot vorgefunden.

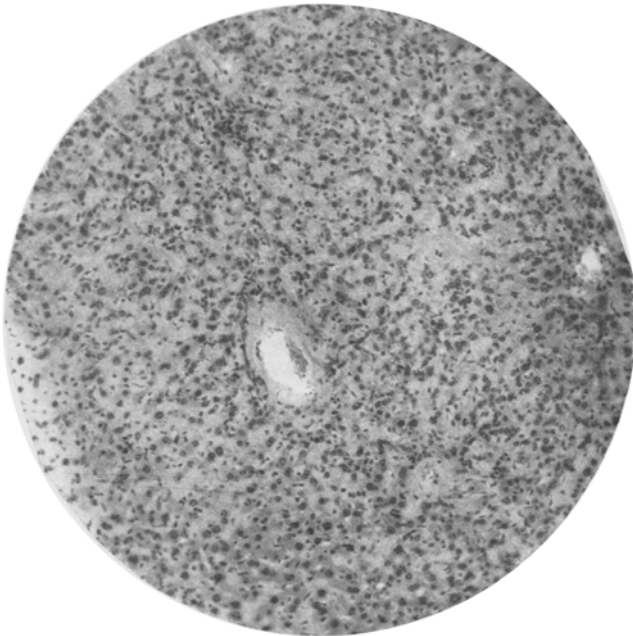


Abb. 2. Leberamyloidose. 35 Tage nach Nutroseeinspritzung mit vorhergehender Entmilzung.

Ausgebreitete Leberamyloidose, die Leberbalken sind durch die Amyloidmassen beträchtlich komprimiert. Metachromasie und Kongorot positiv. Bedeutende Amyloidose der Nieren, der Nebennieren, der Darmzotten.

*Nr. 26.* Versuchsdauer 23 Tage, 10 Tage nach Milzexstirpation keine Amyloidose festgestellt. In der Leber eine bedeutende Zellreaktion vom lymphomyeloblastischen Typ.

*Nr. 25.* 32 Tage Versuchsdauer. 15 Tage nach Entmilzung Nutroseeinspritzungen.

Amyloidose fehlt.

Wir haben hier nur einzelne Protokolle angeführt, aber auf Grund derselben können wir schon schließen, daß die Amyloidose auch ohne Milz in ihrer typischen Form und Struktur auftreten kann, wie schon *Kuczynski* angibt (Abb. 2). Die Zeiträume, in denen die Amyloidose



entsteht, sind dieselben wie bei den Milztieren. Wir erhielten Amyloidose am 20. Tage (Präparat Nr. 22). Das einzige, was bei den ihrer Milz beraubten Mäusen auffällt, ist die bedeutende lympho-myeloblastische Reaktion der Leber. Diese Erscheinung muß offenbar mit dem Funktionsausfall der Milz und mit der Funktionsverstärkung des reticulo-endothelialen Apparats der Leber in Zusammenhang gebracht werden. Die entgegengesetzten Ergebnisse, die von *Davidsohn* häufig und gelegentlich auch von *Kuczynski* und *mir* an milzlosen Tieren erhalten wurden, können durch die verschiedene Technik erklärt werden. Wie bekannt, bediente sich *Davidsohn* der Bouillonkulturen des *Staphylococcus aureus*. Dieser Gedanke wurde durch die ihrer Zahl und Aufstellung nach Achtung einflößenden Experimente von *Davidsohn* unterstützt. Auch theoretisch schien es uns möglich, einen Unterschied in der Wirkung der Bouillonkultur des *Staphylokokkus* und der Nutrose zuzulassen. Sollte diese Vermutung bestätigt werden, so würden wir uns einem sehr dunklen Gebiet der Amyloidosepathologie nähern, und zwar den Zusammenhang zwischen der Affektion des Organs und dem Charakter der eingeführten Substanzen besser verstehen. Auf Grund dieser Erwägungen stellte ich Versuche an Mäusen an, denen die Milz herausgenommen war, indem ich mich der Methode von *Krawkow* bediente.

1. Serie. 5 Mäuse; die Einspritzung der Kultur wurde am 20. Tage nach Milzentfernung begonnen.

Die Mäuse gingen in verschiedenen Zeiträumen von 10—65 Tagen zugrunde. Es wurde hier keine Amyloidose erwiesen.

4 Kontrollmäuse: 2 sind gestorben, 2 blieben 60—75 Tage am Leben.

Nr. 18. Versuchsdauer — 75 Tage — Methode von *Krawkow*; die Maus wurde getötet.

Amyloidose der Milz, der Leber, der Nebennieren. Interessant ist es, daß die Metachromasie mit Methyl-Violett besser gelingt als bei durch Nutroseinspritzung gewonnener Amyloidose (Dauer des Prozesses?).

2. Serie. 9 milzlose Mäuse.

Die Mäuse gingen in verschiedenen Zeiträumen — bis zu 40 Tagen — zugrunde.

Nur eine Maus wies Amyloidose auf. Diese Maus — Nr. 39 — wurde tot im Käfig vorgefunden.

Mikroskopisch fanden wir Amyloidose der Lebercapillaren. Die Metachromasie ist schwach ausgeprägt; Kongorot ist positiv. Auf diese Weise ist es wohl schwer, aber es gelingt dennoch Amyloidose bei milzlosen zu erlangen.

Im Zusammenhang mit den positiven Ergebnissen meiner Versuche ist es interessant der Beobachtung von *Maximow* zu gedenken, die vom 98 des vorigen Jahrhunderts datiert, d. h. einer viel früheren Zeit angehört als die Versuche von *Davidsohn* (1904). *Maximow* führt

eine Versuchsreihe an 4 Kaninchen mit Entmilzung an. 3 von denselben sind während des Experiments zugrunde gegangen, bei dem am Leben gebliebenen Tier aber trat eine Amyloidose der Capillaren ein. In den Versuchen an milzlosen Mäusen fällt ihre schwache Widerstandskraft bei Kultureinspritzungen auf. Wenn wir die spät auftretende Leberamyloidose hinzufügen wollten, so können wir die Erklärung für die negativen Befunde von *Davidsohn* in diesen zwei Faktoren finden. Nur dann erhält man ein positives Resultat, wenn das Tier dank seinen individuellen Eigenschaften dem Versuch lange Zeit widersteht, oder die Amyloidose bei ihm eine rasche Entwicklung erfährt. Die Versuche von *Maximow* stimmen mit meinen Ergebnissen überein und weisen ebenfalls auf eine verminderte Widerstandskraft gegen Infektion bei entmilzten Tieren hin.

Die Amyloidose wurde mit dem chronischen Prozeß, welcher in fortschreitender Weise auf den Organismus einwirkt, und von einem bakteriellen oder abakteriellen Gewebszerfall gefolgt wird, in Zusammenhang gebracht. Die Ansicht *Franks* von einer ausschließlichen Rolle der Bakterien in der Pathogenese der Amyloidose wird gegenwärtig kaum Anhänger finden. Man kann annehmen, daß die parenterale Einverleibung von Nutrose tatsächlich den Versuchen von *Czerny* gleichkommt, d. h. die durch Nutrose hervorgerufene Amyloidose ist das Ergebnis eines Gewebszerfalls an der Stelle der Einspritzung. Zu diesem Zweck setzten wir das Casein tiefgehender Bearbeitung aus, zersetzten es mittels Erwärmen mit einer 0,1proz. NaOH-Lösung. Solche Einspritzungen wurden an 2 Reihen von Mäusen zu je 5 Stück vorgenommen; täglich wurde zu je 0,5–1,0 im Laufe von 60 Tagen eingeführt. Es trat keine Amyloidose ein.

Diese Befunde bestätigen die Vermutung von *Kuczynski*, daß der Amyloidose bei parenteraler Einverleibung von Nutrose die Zirkulation von schwer zersetzbaren Eiweißsubstanzen in den Geweben des Organismus zugrunde liegt.

Wie verhält sich der Magen-Darmschlauch den schwer zersetzbaren Eiweißstoffen gegenüber, und können wir nicht vielleicht durch Nutroseverfütterung Amyloidose erhalten?

Als Antwort dienen die zwei Arbeiten von *Kuczynski* und *Strasser*. Der erste erhielt mittels Verfütterung von Käse, Brot, Eiweiß vom Hühnerei und Milch eine Amyloidose in verschiedenen Zeiträumen. *Strasser* dagegen hatte keine positiven Ergebnisse. Zur Aufklärung dieser Frage stellte ich 4 Versuchsreihen zu je 5 Mäusen an. Ich bediente mich einer anderen Mischung: Quark, Milch und Eier\*). Viele Mäuse gehen Ende des 1. und 2. Monats zugrunde. Aber bei einigem Wechsel der

\*) Bei dieser Nahrung reagierten die Tiere mit starker Diurese und wiesen Eiweiß im Harn auf.

Versuchsanordnung überleben sie diese Zeit sehr gut und nur eine Maus der 4. Reihe erlag am 72. Tage dem Versuch und wies eine Amyloidose der Milz, der Leber, der Darmzotten, der Nebenniere auf (Nr. 46). Die übrigen Tiere wurden am 90.—100. Tage getötet und zeigten keine Amyloidose. Die von mir bei Verfütterung gewonnenen, im Vergleich zu denen von *Kuczynski* unbedeutenden Ergebnisse können auf den ersten Blick hin durch die Verschiedenheit der von uns verabreichten Nahrung erklärt werden. Aber diese Vermutung ist falsch, denn *Strasser* hat die Verfütterungsversuche von *Kuczynski* genau wiederholt und dennoch keine Amyloidose erhalten. Deshalb kam uns auf natürliche Weise der Gedanke, daß die Ursache des Nichtgelingens nicht in den verschiedenen technischen Griffen, sondern eher in der bedeutenden Fähigkeit des Magen-Darmschlauches, die in der Nahrung aufgenommenen Eiweißsubstanzen zu zersetzen, liegt. Bei Verfütterungsversuchen haben wir einigermaßen eine Wiederholung der Versuche mit parenteraler Einverleibung des durch NaOH zersetzten Eiweißes vor uns, nur mit dem Unterschied allein, daß bei der Verfütterung diese Zersetzung unter Einwirkung von Magen-Darmsäften vor sich geht. Es schien mir daher, daß die Amyloidose leichter zu erhalten sei, wenn man die gewöhnlichen Bedingungen der Eiweißzersetzung im Darmschlauch ändert. Zu diesem Zweck führte ich dieselbe Mischung, aus Milch, Eiern und Quark bestehend, in täglichen Einspritzungen (*Klystieren*) per anum zu je 1,0—2,0 ein.

Serie aus 4 Mäusen.

1 — am 60. Tage getötet.

Amyloidose des Dickdarms, Amyloidose der Milz und der Nierenglomeruli.

2 — am 90. Tage getötet.

Ausgebreitete Amyloidose des Dickdarms, Amyloidose der Nierenglomeruli, Amyloidose der Nebennieren, der Milzgefäße, des Dünndarms, des Magens, der Leber (Abb. 3).

Der bedeutende Prozentsatz positiver Befunde kann in diesen Versuchen dadurch erklärt werden, daß das per rectum eingeführte Eiweiß der üblichen Zersetzung nicht anheim fallen konnte, wie das bei Verfütterung auf natürlichem Wege unter Einfluß der Magen-Darmsäfte stattfindet. Die Zersetzung, vielleicht auch die Synthese geht auf andere Weise vor sich. Das bringt auf den Gedanken, daß in der Entstehung der Amyloidose nicht nur die Menge der Eiweißzersetzung, sondern auch — und das ist das Wichtigste — die Art der Prozesse eine Rolle spielen: die Vorarbeitung, vielleicht auch die Synthese der Eiweißsubstanzen. Wenn bei Verfütterung eine Amyloidose zustande kommen kann, so muß die Ursache darin gesucht werden, daß bei einer lang andauernden Einführung von großen Eiweißmengen per os bei den Tieren die Vor-

gänge der gewöhnlichen Eiweißzersetzung sich so weit verändern, daß Produkte erhalten werden, die in der Norm nicht anzutreffen sind. Die chemische Analyse des Amyloids zeigt, daß zu seinem Bestand solche Produkte gehören, welche unter physiologischen Verhältnissen nicht vorkommen (*Neumann, Eppinger u. a.*).

Die Versuche mit Einspritzungen von Eiweißsubstanzen in dem Mastdarm beleuchten die alten Beobachtungen von *Browiez, Nowak* und *Viktorow*, die die Bedeutung der chronischen Kolitis in der Pathogenese der Amyloidose hervorhoben.

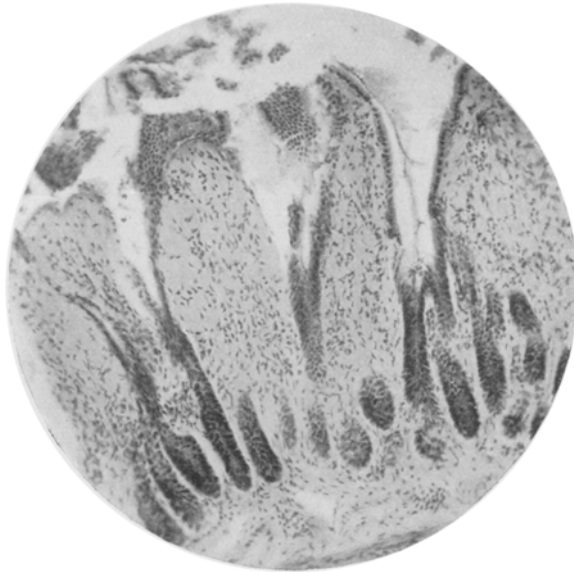


Abb. 3. Ausgebreitete Amyloidose des Dickdarms bei der 90 Tage andauernden täglichen rectalen Einspritzung von einer Mischung aus Quark, Milch und Eiern bestehend.

Die Amyloidose entsteht nicht auf einmal, nimmt aber zu ihrer Entwicklung eine bestimmte Zeit in Anspruch (*M. Schmidt*). Wir müssen annehmen, daß das eingeführte oder bei Gewebszerfall entstandene Eiweiß im Laufe von einiger Zeit der Zersetzung von seiten der Zellen des Organismus ausgesetzt ist. Bei einer lang andauernden Zirkulation einer großen Anzahl dieser Stoffe, sind die Zellen, welche dieses Eiweiß verarbeiten, entweder nicht imstande, alle diese ihnen zugeführten Stoffe zu bewältigen, oder in ihrem Stoffwechsel so weit geschädigt, daß der Charakter der Verarbeitung sich ändert. Die individuelle Eigenart der Tiere, ihre mehr oder weniger ausgeprägte Widerstandskraft der Amyloidose gegenüber wird durch die Fähigkeit ihres reticulo-endothelialen Apparats, in diesem oder jenem Grade die im Blut um-

laufenden Eiweißstoffe zu verarbeiten, erklärt. In den Fällen, wo keine Amyloidose auftritt, war nicht selten die Reaktion des reticulo-endothelialen Apparats sehr stark ausgeprägt.

In solchen Fällen sind die Kupferschen Zellen bedeutend vergrößert. Ihre Schwellenwucherung steht mit der Verarbeitung der in den Geweben umlaufenden Stoffe in Zusammenhang. Wenn aber die Amyloidose früh eintritt (am 15.—18. Tage), ist diese Reaktion gar nicht bemerkbar. Man erhält den Eindruck, daß bei der frühen Amyloidose eine Insuffizienz des Apparats des intermediären Eiweißstoffwechsels besteht. Dadurch wird uns die Bedeutung der Individualität in der Pathogenese der Amyloidose klar. Das frühe oder das verzögerte Auftreten von Amyloidose bis zu einem Nichterscheinen von auf experimentellem Wege erzeugter Amyloidose hängt nicht nur von der Menge oder der Art der umlaufenden Stoffe ab, sondern auch vom Zustand des reticulo-endothelialen Apparats, der die Eiweißsubstanzen zersetzt und synthetisiert. Dieser Standpunkt macht uns die verschiedenen Zeitpunkte, in denen die Amyloidose bei verschiedenen Tieren bei ein und derselben Technik eintritt, begreiflich, und wir kommen zu der Überzeugung, daß der von einigen Forschern ausgesprochene Wunsch, den Zeitraum, in dem bei jedem Tiere die Amyloidose auftritt, mehr oder weniger genau festzustellen, wegen der individuellen Eigenschaften der Tiere unerfüllbar ist.

Die Rolle des reticulo-endothelialen Apparats in der Pathogenese der Amyloidose legt uns die Frage über den Zusammenhang der Amyloidose mit der Funktion des Organs nahe: die häufige Erkrankung der Milz, der Leber, ein Vorhandensein von Amyloid im Plexus und sein Fehlen im Hirn (*Schmidt, Askanazy*).

Verdächtig erscheint in diesem Sinne der Parallelismus, welcher zwischen der Lokalisation des Amyloids und der vitalen Ablagerung von sauren Farben besteht. Das Amyloid wird angetroffen: an der Grenze der an Protoplasma reichen Zellenanhäufungen und des bindegewebigen Stroma, an der Grenze der endothelialen protoplasmatischen Massen (Capillare, Venen) und der epithelialen Kanäle (*Askanazy*), längs des reticulo-endothelialen Apparats, wo sich die Prozesse der Verarbeitung von Eiweißstoffen im Sinne ihrer Zersetzung, Synthese, Dialyse oder Adsorption vollziehen.

Die Bevorzugung des einen Organs vor den anderen kann noch damit zusammenhängen, daß infolge besonderer Verhältnisse diesem Organ besonders viel von Eiweißsubstanzen zugeführt werden, welche einer Verarbeitung bedürfen. Die Versuche mit Einführung von einer Eiweißmischung per rectum zeugen scheinbar zugunsten einer derartigen Vermutung. In beiden Fällen erhielt ich eine bedeutende Amyloidose des Dickdarms. Es entsteht die Frage, ob nicht der Grund der ausgebreiteten Erkrankung des Dickdarms vielleicht darin liege, daß in den Versuchen

diesem Darmabschnitt so lange Zeit und in so großen Mengen Eiweißstoffe zugeführt werden, welche der Verarbeitung harren? Auch die alten Beobachtungen von *Virchow* einer Erkrankung der benachbarten Lymphknoten bei Knochencaries zeugen dafür. In solchen Fällen kann von einer Amyloidenmetastase nicht die Rede sein (*Schmidt*), diese Stellen erkranken nur früher als die anderen, weil durch eine größere Zuführung von Stoffen ihre Resorptionsfähigkeit am ehesten geschädigt wird.

Nach früherer Auffassung waren drei Faktoren für das Entstehen von Amyloidose notwendig: Eiweißkörper, das durch die Milz gelieferte Ferment (*Davidsohn*) und Chondroitinschwefelsäure (*Krawkow, Schmidt*), nach *Leupold* auch noch eine Anhäufung von Doppelschwefelsäure, welche die Acidität des Milieus umsetzt.

Die Untersuchungen von *Hansen, Eppinger* und die negativen Befunde bei Schwefelverfütterung haben die Bedeutung der letzteren in der Pathogenese der Amyloidose erschüttert. Der Grundsatz von *Davidsohn* über das durch die Milz ausgearbeitete Ferment muß nach den Versuchen von *Kuczynski* und den meinigen als irrtümlich erklärt werden. Bei dem gegenwärtigen Zustand der Lehre über kolloidale Chemie, denke ich, ist es zeigemäß, die Frage aufzuwerfen, ob überhaupt ein Ferment zur Ausbildung der Amyloidose nötig sei? Kann nicht vielleicht die Amyloidablagerung als Ergebnis eines Ausfalls der nicht planmäßig oder nicht genügend verarbeiteten Eiweißstoffe aus dem Emulsionszustand in das morphologische Amyloid unter Einfluß verschiedener Ursachen entstehen als da eine Veränderung der Ionenkonzentration, einer bedeutenden Anhäufung von Eiweißprodukten usw. Dafür spricht auch der Umstand, daß bei Ausfall der Eiweißstoffe aus ihrem Emulsionszustand auch andere Substanzen derselben Mitte mit ergriffen werden: die Fett- (*Kuczynski*) und Kalksubstanzen (*Glaus-Kalkreaktion*) und zuweilen auch Eisen, wie ich es beobachten konnte (positive Eisenreaktion).

#### *Zusammenfassung.*

1. Mittels parenteraler Einverleibung von Eiweißstoffen, welche im Laufe von 25—50 Tagen schwer aufsaugbar sind, kann bei weißen Mäusen eine typische Amyloidose erzeugt werden. Durch Verlängerungen des Zeitraumes von Nutroseinspritzung kann der Prozentsatz der Erkrankung der Tiere erhöht werden. Am 30.—40. Versuchstage einer Nutroseinspritzung erkranken ca. 60% der Tiere an Amyloidose.

2. Es ist mir auch gelungen, eine Amyloidose bei weißen Mäusen durch Verfütterung von Quark, Eiern, Milch zu gewinnen, obgleich letzteres recht schwer zu erlangen war. Als Ursache hierfür dient die große Fähigkeit des Magen-Darmschlauchs, die aufgenommenen Eiweiß-

stoffe zu zersetzen. Indem wir die natürlichen Verhältnisse einer Eiweißzersetzung im Darm mittels Einführen derselben Mischung per rectum verändern, können wir den Prozentsatz einer Erkrankung an Amyloidose bedeutend erhöhen.

3. Die Bedeutung der chronischen Kolitis in der Pathogenese der Amyloidose, die zu ihrer Zeit *Browicz, Nowak, Viktorow* hervorhoben, ist bis jetzt noch nicht genügend in der Literatur gewürdigt worden.

4. Die Zirkulation bedeutender Massen von Eiweißkörpern, welche der Verarbeitung bedürfen, in den Geweben des Organismus schädigt oder verändert die Funktion des intermediären Apparats des Eiweißstoffwechsels (bedingt vielleicht auch eine Insuffizienz derselben); infolgedessen treten auch Produkte nicht genügend tiefgehender, vielleicht auch falscher Verarbeitung der Eiweißkörper auf, die als Material zum Aufbau von Amyloid dienen.

5. Das Amyloid erscheint als Ergebnis von Ausfall dieser Körper aus dem Emulsionszustand in Gel.

6. Die Lokalisation des Amyloids ist eng mit den Stellen verbunden, in welchen eine Verarbeitung der Eiweißsubstanzen vor sich geht.

7. Unter den Bedingungen, welche ein Ergriffensein des einen Organs vorzugsweise vor den anderen bewirken, ist auch die verstärkte Materialzufuhr, welche der Verarbeitung bedarf, von Bedeutung.

8. Die individuelle Veranlagung zur Amyloidose offenbart sich in der Fähigkeit des reticulo-endothelialen Apparats die verwickelten Eiweißstoffe in dem oder jenem Grade zu verarbeiten.

9. Nach einer vorhergehenden Milzherausnahme kann man eine typische Amyloidose sowohl bei Nutrose- wie auch bei Kultureinspritzungen erhalten.

10. Die Verfütterungsversuche durch rectale Einspritzungen und parenterale Einverleibung von Eiweißsubstanzen erweitern um ein bedeutendes das Problem der Amyloidose und verleihen ihr eine einheitliche Grundzahl. Sie lösen auch das Rätsel der sog. genuinen Amyloidose.

### *Resorption des Amyloids.*

Noch im vorigen Jahrhundert (1895) stellte *Lubarsch* eine ganze Reihe von Punkten auf, die, seiner Meinung nach, der Amyloidosepathologie gegenüber als Tagesfragen betrachtet werden müssen. 1. Die Frage über die Lokalisation der Amyloidmassen; 2. der Begriff über amyloide Degeneration; 3. die Beziehungen zwischen dem Amyloid und dem Hyalin; 4. die Frage über Amyloidbildung; 5. die Resorptionskapazität des Amyloids. Wenn auch viele dieser Fragen in letzter Zeit mehr oder weniger befriedigend aufgeklärt worden sind, so befindet sich das Problem über die Rückbildung des Amyloids noch in dem Zustand,

wie wir es seit *Virchows* Zeiten kennen. Dieser betrachtet, wie bekannt, die Amyloidablagerung als *Caput mortuum*. Die abgelagerte Amyloidsubstanz werde nicht resorbiert, sondern führe fortschreitend zum Tode. Der Verfasser stützte sich auf den Grundsatz, daß die Amyloidsubstanz seinem Wesen nach keiner Aufsaugung fähig ist, da sie nicht in flüssigen Zustand übergehen kann, die Möglichkeit eines solchen Übergangs ist wenigstens für Amyloid nicht bewiesen. In der Literatur aber wurden Stimmen laut, die behaupteten, daß das Amyloid resorbierbar sei (*Klebs, Wichmann* u. a.), diesen Ansichten wurde aber durch *Virchows* Autorität bis auf *Schmidt* (1904) und *Davidsohn* (1908) lebhaft widersprochen. Das Tatsachenmaterial der experimentellen und menschlichen Pathologie, welches diese Frage hätte entscheiden können, spricht gleichfalls nicht zugunsten der Resorptionsfähigkeit des Amyloids. Die Experimente mit einer Verpflanzung von Amyloidstücken in die Gewebe eines anderen Tieres (*Litten, Grigoriew, Pawlowsky, Stephanowitsch*) konnten nur zugunsten der Tatsache reden, daß das Amyloid, wenn es in die Verhältnisse eines Fremdkörpers versetzt wird, aufgesaugt werden kann; sie ließen den Kern der Frage, ob das Amyloid in den Bedingungen der allgemeinen Amyloidose nicht auch aufgesaugt werden könne, vollständig unberührt. Deshalb müssen wir eingestehen, daß die Versuche von *Stephanowitsch* und *Dantschakowa* dem Ziele näher getreten sind. Der erste spritzte Hühnern und Kaninchen Kulturen von *Staphylococcus aureus* ein. Sobald er sich überzeugen konnte, daß Amyloidose der Leber eingetreten war, stellte er die Einspritzung ein. Bei den zwischen dem 40.—106. Tage getöteten Tieren konnte er eine Färbungsschwächung und Amyloidoseverminderung feststellen. Dr. *Dantschakowa* löste diese Frage auf etwas andere Art. Sie studierte die Amyloidresorption an paarigen Organen. Eine der submaxillaren Speicheldrüsen wurde herausgenommen, und wenn sie Amyloidose aufwies, so wurden die Einspritzungen unterlassen. An der anderen Drüse verfolgte man das Schicksal der Amyloidsubstanz. Die Verfasserin kommt zu dem Schlusse, daß die zarten Amyloidmassen um die Capillaren herum, welche methylviolette Reaktion aufweisen, nach 2 Monaten verschwinden, die sie umringenden Gewebe aber keinerlei Reaktion zeigen. In Fällen einer bedeutenden Amyloidose verringerte sich die Quantität des Amyloids sogar nach 6 Monaten nicht. Solche Resultate konnten nur die alte Ansicht von *Virchow* über Unmöglichkeit, die Amyloidreaktion rückgängig zu machen, bestätigen. Diese Meinung teilt auch *Davidsohn* (1908); er meint, daß die Meinung, das Amyloid werde resorbiert, „aus der Luft gegriffen sei“. Die Versuche mit Nutroseinverleibung zeigen jedoch, daß die Tiere, welche sich in einem sehr schlechten Zustand befinden und bei denen mittels Biopsie Leberamyloidose festgestellt wurde, nach Einstellung der Einspritzungen sich dennoch gut erholen können.



Diese Beobachtung wurde den Versuchen der Amyloidresorption zugrunde gelegt. Meiner Meinung nach liegt die Ursache des Mißerfolgs bei den Versuchen mit Bouillonkultureneinspritzungen darin, daß sogar dann, wenn man mit den Injektionen aufgehört hat, die Infektion noch im Organismus bleibt und, ihre Wirkung fortsetzend, weitere Amyloidoseanhäufung bedingt. Dieser Umstand wurde schon von Dr. *Dantschakowa* berücksichtigt, aber die Methodik, deren sie sich bediente, führte sie nicht zum Ziel. Es ist verständlich, daß nach ihrer Methodik das Ausscheiden der Hautsubstanz allein, nicht den Gesamtzerfall der Gewebe beseitigen konnte, da derselbe mit einer weit vorgeschrittenen, in allen Organen eingekisteten Infektion verbunden war. Deshalb schien mir die Nutrosemethode zum Studium der Amyloidresorption viel zweckmäßiger zu sein. Mit Aufsaugung der Amyloidmassen an den Stellen der Injektion muß der Anhäufung der Amyloidsubstanz jegliche Möglichkeit abgeschnitten werden. Es ist natürlich, daß bei solchen Bedingungen es viel leichter ist, die weitere Umwandlung des sich schon abgelagerten Amyloids zu verfolgen. Auf die Unvollständigkeit der Methodik, mit der *Kuczynski* die Resorbierungsmöglichkeit des Amyloids zu beweisen suchte, hat schon *Lubarsch* (*Revista Médica* Nr. 1, 1925) hingewiesen. Letzterer bemerkt ganz richtig, daß die Versuche nur dann beweiskräftig sind, wenn sie an ein und demselben Versuchstier ausgeführt sind; und zwar, soll vorher durch Biopsie von Leber oder Milz festgestellt werden, ob Amyloid vorhanden ist, erst dann sollen die Nutroseinspritzungen eingestellt werden und nach Verlauf einiger Zeit die Resultate kontrolliert werden. Dieses Verfahren ist um so wichtiger, als bei Anwendung von Nutroseinjektionen positive Resultate in 100% nicht zu verzeichnen sind.

Die Versuchsreihen wurden an Mäusen ausgeführt. Es wurden ihnen die üblichen Dosen von Nutrose im Laufe von 30—40 Tagen einverleibt.

Danach nahm ich eine Leberbiopsie vor. Sobald ich mich von dem Vorhandensein des Amyloids überzeugt hatte, stellte ich die Einspritzungen ein. In verschiedenen Zeiträumen — von 2 Wochen, 1 Monat, 1½, 2, 3, 3½ Monaten wurden die Tiere getötet und ihre Organe einer systematischen Untersuchung ausgesetzt.

Nr. 30. 6. III. 1925 hörte die Einspritzung auf. Biopsie ergab Leberamyloidose. 17. III. 1925 wurde das Tier tot im Käfig vorgefunden.

Mikroskopisch fanden sich enorme Amyloidablagerungen in der Leber vor; die Leberbalken waren komprimiert, stellenweise ganz verschwunden; Amyloidose der Milzfollikel und der Milzpulpa. Amyloidose der Glomeruli und der Membrana propria der Tubuli recti in der Niere. Amyloidose der Nebenniere. Es sind keine reaktiven Erscheinungen um die Amyloidmassen festgestellt worden.

Nr. 32. 6. III. hörte die Einspritzung auf. Den 6. IV. erholte sich die Maus in befriedigender Weise. Keine Spuren von Injektion zu sehen. Den 6. IV. Dekapita-

tion. *Makroskopisch*: Das Fettzellgewebe befindet sich in gutem Zustand. Die Organe weisen keine sichtbaren Veränderungen auf. Die Milz ist vergrößert, derb anzufühlen. *Mikroskopisch*: Bedeutende Ablagerungen von homogenen Massen um die Follikel herum. Sie lassen sich gut mit Kongorot färben, die Methyl-Violettreaktion ist schwächer als gewöhnlich ausgeprägt. Jod erzeugt braunrote Färbung. In der Leber gewahrt man Amyloidose der Gefäßwänden. Die Methyl-Violettreaktion ist schwach ausgedrückt. Kongorot ist positiv. Um einige kleine Amyloidherde herum ist ein Aufquellen der Bindegewebelemente, ein Aufhellen ihrer Kerne und eine Vergrößerung der protoplasmatischen Zone sichtbar. Die an solchen Herden grenzenden Endothelzellen sind in ihrem Umfang vergrößert und weisen eine breite protoplasmatische Randzone auf. In den Nieren sehen wir alle Glomeruli von der Amyloidose befallen.

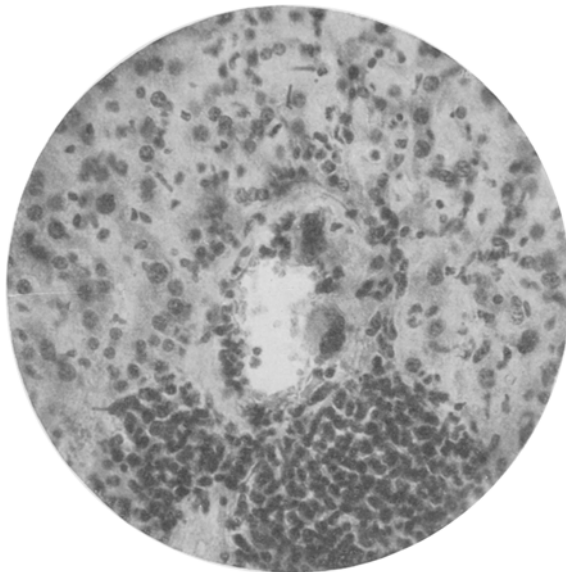


Abb. 4. Bildung von syncytialen Zellenmassen aus dem Endothel um ein amyloid-entartetes Gefäß der Venae portae (45 Tage nach Aufhören der Nutroseinspritzung).

Nr. 35. Am 11. IV. Injektion unterbrochen. Die Biopsie zeigte Leberamyloidose. Den 25. V. Enthauptung (nach 44 Tagen).

*Leber*. Amyloidose der Gefäßwände, Venae portae. Amyloidscheiben inmitten der Läppchen.

Um die kompakten Amyloidmassen der Gefäßwände ist keine Reaktion zu sehen. Die kleinen Amyloidherde sind von Zellanhäufungen umringt, welche schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fallen. Das Immersionssystem erlaubt es uns, die an den Amyloidherd grenzenden Endothelzellen als eine kompakte Syncytialmasse oder in Form von aufgequollenen Zellen mit blasenartigem Kern und breiter protoplasmatischer Randzone wahrzunehmen (Abb. 4). An der Peripherie des Amyloidherdes sieht man eine unbedeutende Anhäufung von Zellen vom Typ der Polyblasten mit rundem, zuweilen bohnenartigem Kern, der ein zartes Chromatinnetz aufweist, und mit breiter protoplasmatischer Randzone. Die zunächst liegenden Leberzellen sind sichtbar gequollen, basophil, ihre Kerne sind

nicht selten nahe aneinandergedrängt. Die Färbung solcher Amyloidherde fällt schwächer aus als diejenige in den konzentrischen Amyloidscheiben in den Gefäßwandungen.

*Milz.* Die Follikel sind von kompakten homogenen Massen eingefasst, die sich mit Kongorot färben lassen. Metachromasie schwach ausgeprägt. Von den Follikeln gehen dünne Zellstränge aus, die in die Amyloidmassen, welche um die Follikel herumliegen, eindringen. Diese Zellstränge verflechten sich teilweise untereinander, in einigen von ihnen befinden sich Erythrocyten. Diese Stränge bestehen aus Zellen mit blasenförmigem Kern und breiter protoplasmatischer Randzone.

*Nieren.* Amyloidherde in den Glomeruli. Amyloidose der Membranae propriae der Tubuli recti. Keine reaktive Erscheinungen bemerkbar.



Abb. 5. Milz. Auftreten von zarten Zelleisten inmitten der Amyloidmassen (56 Tage nach Aufhören der Einspritzung).

*Nr. 43.* 56 Tage nach Aufhören der Einspritzung Enthauptung.

*Milz.* In den homogenen Massen, welche sich mit Kongorot färben lassen und die Follikel in der Art von massiven Ringen einfassen, können sehr viel verzweigte, dünne Zelleisten festgestellt werden, welche zarte, die Amyloidablagerungen durchdringende Verfilzungen bilden. Sie wachsen in die Amyloidmassen von seiten der Follikel hinein. Viele von ihnen enthalten mit Erythrocyten angefüllte Lumina. Auf solche Weise werden die Amyloidmassen vascularisiert. An der Stelle, wo sich die Capillaren kreuzen, treten Anhäufungen von Zellen vom Typ der Polyblasten auf (Abb. 5). Vgl. mit den Abb. 1, 6, 11.

*Leber.* In der Leber werden unbedeutende Amyloidscheiben in den Gefäßwandungen der Venae portae und längs den Capillaren festgestellt. Sie sind mit Kongorot schwach gefärbt, die Metachromasie ist kaum bemerkbar. *V. Gieson* verleiht ihnen einen gelben Farbenton. Um die Amyloidstreifen herum sind Zellanhäufungen zu erblicken. Unter Immersionssystem: ein Knoten, in dessen

Zentrum sich ein von Riesenzellen und Polyblasten umringter Amyloidherd befindet. Die Leberzellen sind gequollen, saftig.

*Nieren.* Glomeruliamyloidose, in einigen Glomeruli ist ein Aufquellen der die Baumannsche Kapsel ausdeckenden Zellen zu sehen.

*Nr. 42.* Am 19. V. Aufhören der Einspritzung. Am 19. VII. Dekapitation.

*Milz.* In den homogenen Massen, welche in Form von kompakten Ringen die Follikel umfassen und sich mit Kongorot färben lassen, gewahren wir ein stark verflochtenes Zellennetz. Dasselbe tritt hier schärfer hervor als in den vorhergehenden Fällen. Viele von den Zellensträngen sind in Capillare verwandelt. Längs den Capillaren sammeln sich Zellen vom Typ der Polyblasten an. Unter der Kapsel sind die Amyloidherde von kleinerem Umfang und von Polyblasten umringt. Die Follikel treten deutlich hervor (Abb. 6). Vgl. mit den Abb. 1, 5, 11.

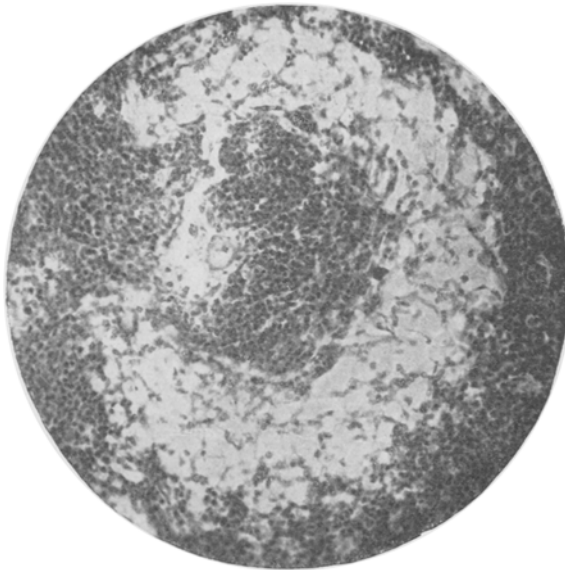


Abb. 6. Milz. Die Zellenstränge in den Amyloidablagerungen sind intensiver ausgeprägt, haben das Aussehen von verzweigten Netzen (2 Monate nach Aufhören der Injektion).

*Leber.* Das an die kompakten Amyloidherde in den Gefäßwänden der Venae portae grenzende Endothel ist gequollen, stellenweise bilden die Zellen eine Syncytialmasse mit vielen Kernen; dieselbe umfaßt die homogenen Massen. Von seiten der Adventitia eine Zellenwucherung, aus der ein Bilden von Zellen vom Typ der Polyblasten sich ergibt; nicht selten werden Riesenzellen, welche in die Amyloidmassen eindringen, angetroffen. In einigen Gefäßen werden die Amyloidablagerungen durch in sie eindringende Zellen geschichtet (Abb. 7). Die Amyloidherde im Leberparenchym sind von Zellenanhäufungen umringt, worunter oft Riesenzellen zu finden sind. Auf einigen Präparaten treten große Knoten auf, die an Granulome erinnern. Sie bestehen aus homogenen Herden, die nach *v. Gieson* gelb und mit Kongorot rot gefärbt werden. Wuchernde Zellen vom Typ der Polyblasten, Riesenzellen und langgezogene Zellen vom Typ der Fibroblasten, zwischen denen schon eine fuchsinophile Zwischensubstanz eingelagert ist (Kollagen), umringen diese Amyloidklumpen (Abb. 8, 9, 10).

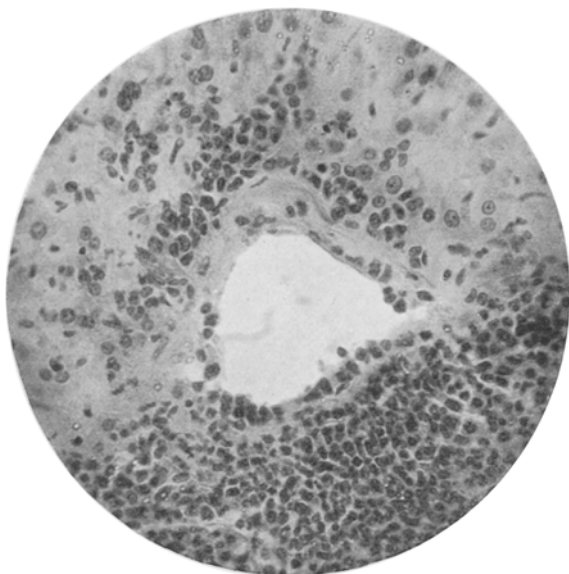


Abb. 7. Wucherung der endothelialen und adventitialen Gebilde um ein amyloid-entartetes Gefäß der Venae portae. Auftreten von Zellen in den Amyloidablagerungen (2 Monate nach Aufhören der Einspritzungen).

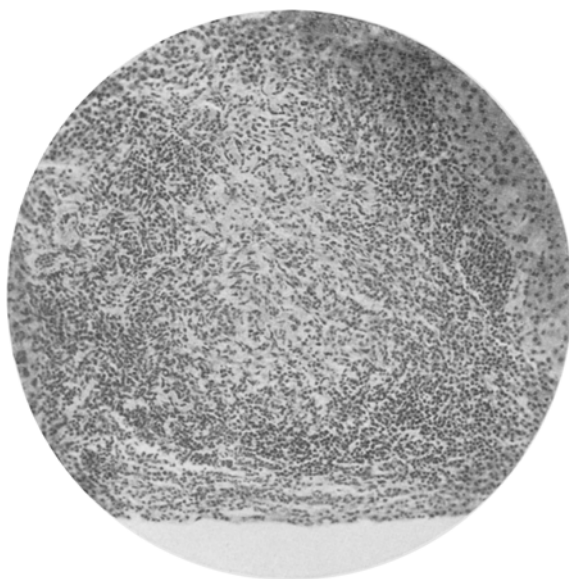


Abb. 8. Granulom in Verbindung mit Amyloidresorption (2 Monate nachdem die Nitroseeinspritzungen aufgehört haben).

*Nieren.* Um einige Amyloidherde in den Glomeruli wuchern Endothelzellen, Zellen, welche die Baumannsche Kapsel mit einer Bildung von syncytiellen Massen ausdecken, und Zellen vom Typ der Polyblasten, die die Amyloidablagerungen umringen.

*Hoden.* Um einige amyloidveränderte Wandungen der kleinen Arterien herum gewahrt man eine Wucherung der Adventitiazellen.

*Nr. 45.* 94 Tage nach Aufhören der Einspritzung Enttaupung.

*Milz.* Die äußere Follikelzone wird nicht mehr von dem kompakten homogenen Ring umfaßt. Die Amyloidmassen liegen in Form von *einzelnen Inselchen*, welche durch Kongorot rot gefärbt sind, um die Follikel herum. Mittels Methylviolett gewinnt man eine schwach ausgeprägte Metachromasie. Die Amyloidherde von verschiedener Größe sind von Zellen vom Typ der Polyblasten umringt. Inmitten der Amyloidmassen sehen wir verästelte Zellenstränge, die zuweilen eine Erythrocyten enthaltende Lichtung aufweisen. Subkapsulär liegen kleinere Amyloidherde, Zellen vom Typ der Polyblasten fassen sie ein. Um die Amyloidherde der Pulpa tritt eine fast gleiche Zellreaktion auf (Abb. 11). Vgl. mit den Abb. 1, 5, 6. Die Follikel sind von gewöhnlicher Größe, in ihnen befinden sich in bedeutender Anzahl Zellen mit blasenartigem Kern und breiter protoplasmatischer Randzone, besonders viele werden in der Nähe der amyloidentarteten Follikelarterien angetroffen.

*Leber.* In den Gefäßwänden der Venae portae sind schon keine konzentrischen Amyloidmassen sichtbar. Letztere treten in Form von einzelnen, von Zellanhäufungen eingefassten Inselchen in der Art von Knötchen auf. Unter dem Immersionssystem besteht solch ein Knötchen aus einem homogenen Herd, um den herum Riesenzellen und Zellen vom Typ der Polyblasten angelagert sind (Abb. 12). Einige von den Amyloidherden lassen sich schlecht mit Kongorot färben, nehmen aber bei v. Gieson-Färbung den gelben Farbenton sehr gut an. Die Amyloidherde, welche inmitten des Leberparenchyms verstreut liegen, stellen

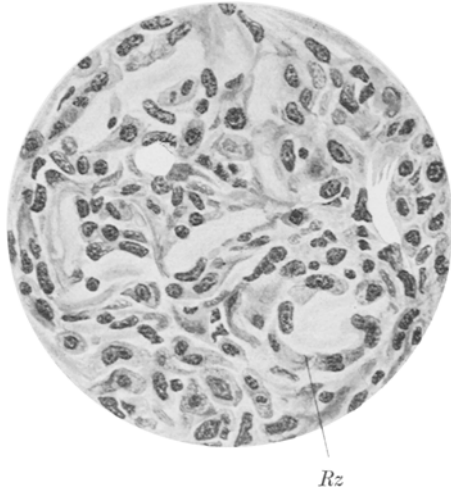


Abb. 9. Dasselbe bei stärkerer Vergrößerung. Färbung nach v. Gieson. Die Amyloidmasse ist von einer Riesenzelle und von Zellen vom Typ der Polyblasten eingefasst.

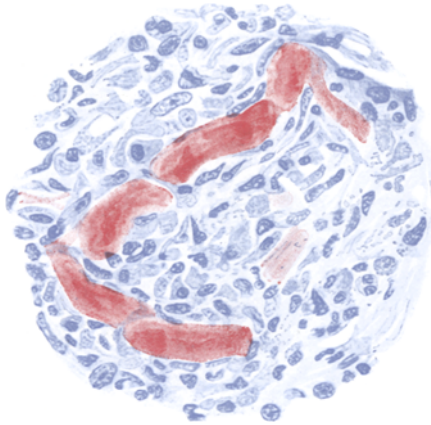


Abb. 10. Starke Vergrößerung der Abb. 8. Kongorotfärbung.

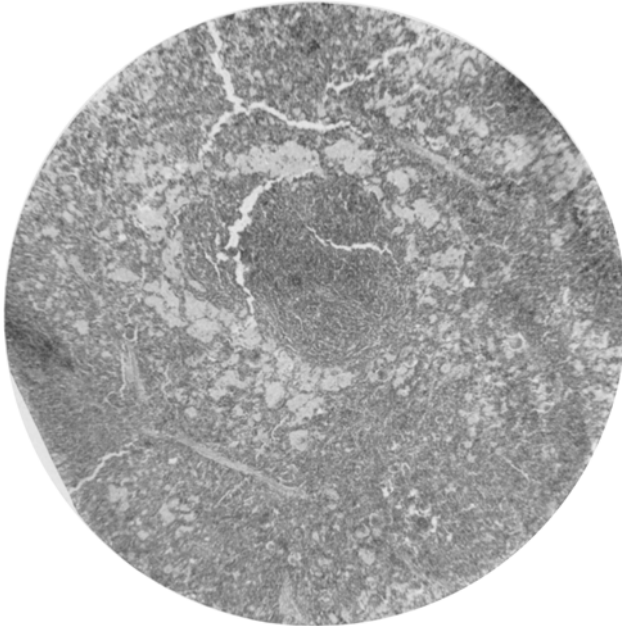


Abb. 11. Milz. Amyloidablagerungen in Form von einzelnen Klumpen. Die Follikel haben ein normales Aussehen (3 Monate nach Aufhören der Einspritzung).



Abb. 12. Amyloid in der Gefäßwandung in Form von einzelnen Herden, die von einer Riesenzelle und von Zellen vom Typ der Polyblasten umringt sind (3 Monate nach Aufhören der Einspritzung).

unbedeutende Knötchengranulome mit einer Wucherung von Zellen vom Typ der Polyblasten dar. Hier treten keine langgezogenen Zellen vom Typ der Fibroblasten auf. Die Leberzellen liegen dicht an den Knötchen, und die protoplasmatischen Ausläufer der Leberbälkchen durchsetzen diese Knötchen.

*Nieren.* In den amyloidentarteten Glomeruli ist eine Vermehrung der Zellen bemerkbar. In den Amyloidmassen der Glomeruli zeigen sich Zellstränge, welche in Capillaren umgewandelt werden und das Amyloid in einzelne Klumpen trennen. Um einige von ihnen tritt die übliche Zellreaktion auf. Die amyloidentarteten kleinen Gefäße sind von Zellansammlungen umringt (Abb. 13). Dieselbe Reaktion wird auch um die amyloidveränderte Membrana propria der Tubuli recti verzeichnet.

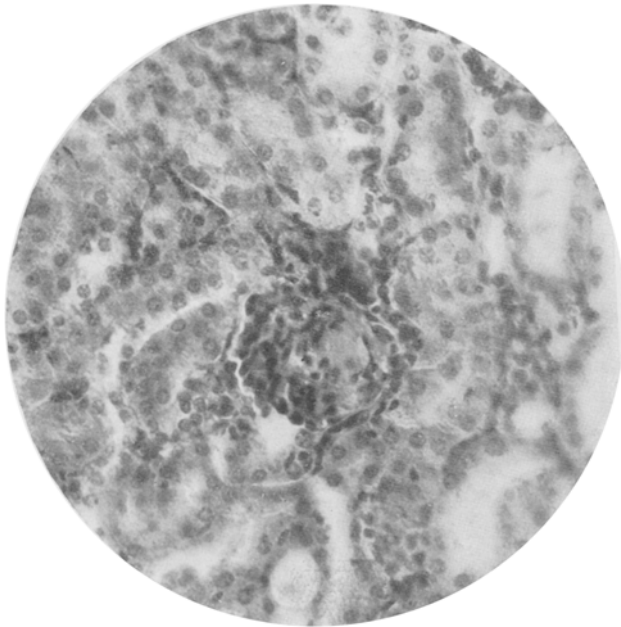


Abb. 13. Niere. Zellwucherung in einem Amyloidherd im Glomerulus (8 Monate nach Aufhören der Einspritzung).

*Nebenniere.* An der Grenze der Rinden- und Medullarschicht sind die Amyloidherde von Zellanhäufungen, vom Typ der Polyblasten, in Form eines Granuloms eingefafßt.

Die angeführten mikroskopischen Bilder weisen darauf hin, daß die Amyloidablagerungen bei den weißen Mäusen einer ganzen Reihe von Veränderungen ausgesetzt sind, sobald die Nutroseinspritzung aufhört. Dieselben sind in der ersten Hälfte des Monats noch schwer feststellbar, dafür aber treten sie in der zweiten Hälfte des 2. Monats deutlich hervor. Am ehesten beginnt die Reaktion um die kleinen Lebergefäße herum, sie wird durch reaktive Erscheinungen von seiten der angrenzenden Endothelzellen und der fixen Bindegewebelemente charakterisiert; es



bilden sich syncytielle Zellmassen und frei liegende Zellen vom Typ der Polyblasten, welche diese Herde umranden. Ende des 2. Monats und im Laufe der folgenden Zeit erscheinen die Amyloidherde von Zellen eingefaßt, welche Knötchen in der Art von Granulomen bilden. Erwähnte Knötchen sind von verschiedener Größe, in ihnen unterscheidet man einen Amyloidherd, um den herum Zellen vom Typ der Polyblasten angelagert sind. Nicht selten ist auch hier eine Riesenzelle vorhanden, die dem Amyloid anliegt oder den Amyloidklumpen umfaßt. In den älteren Amyloidablagerungen, die gewöhnlich in den Gefäßwänden der Venae portae angetroffen werden, beginnt die Reaktion etwas später, im Laufe des 3. oder Ende des 2. Monats, und charakterisiert sich einerseits durch eine Wucherung der endothelialen und adventitischen Gebilde mit einer Bildung von Riesenzellen und Zellen vom Typ der die Amyloidmassen umfassenden Polyblasten; andererseits zeichnet sich die Reaktion dadurch aus, daß die Zellelemente die Amyloidherde durchwachsen und sie in kleine Herde zerteilen. Bei der weiteren Zellwucherung wird bald ein jeder dieser Herde von einer Zellanhäufung in der Art eines Granuloms umfaßt. In der letzteren unterscheidet man einen das Zentrum einnehmenden Amyloidherd, der oft von einer Riesenzelle umfaßt ist, und eine Ansammlung von Zellen vom Typ der Polyblasten. Ende des 3. und im Laufe des 4. Monats können um die Lebergefäße herum schon keine kompakten Amyloidmassen erblickt werden, und es treten nur einzelne Knötchen auf, die die oben erwähnte Struktur aufweisen. In den großen Amyloidherden der Leber vollzieht sich die Resorption auf ebensolche Weise: durch Reaktion der nächstliegenden bindegewebigen Bestandteile und durch Einwachsen von Zelleisten, welche die kompakten Massen in kleinere Amyloidherde einteilen. Jedoch unter den Elementen, welche solch große Granulome in der Leber bilden, werden außer Riesenzellen, Zellen vom Typ der Polyblasten, auch spindelartige Zellen vom Typ der Fibroblasten angetroffen, welche die fuchsinophile Zwischensubstanz bilden. Es muß zugelassen werden, daß in solch großen Amyloidknoten die Resorption sich mit Hilfe der bindegewebigen Organisation vollzieht, was weder in den kleinen Herden noch in den die Gefäße umringenden Herden vorkommt. Die Leberzellen wuchern ebenfalls, es gehen protoplasmatische Stränge von innen aus, welche der Stelle der Amyloidresorption zustreben. Die Amyloidauflösung in der Milz wird erst Ende des 2. Monats bemerkbar. Sie gibt sich kund durch das Erscheinen von dünnen Strängen aus Zellen mit breiter protoplasmatischer Randzone in den amyloiden Massen, welche die Follikeln umringen. In diesen Strängen bilden sich bald Lumina, die mit roten Blutkörperchen ausgefüllt sind. Auf diese Weise werden die Amyloidmassen durch ein dichtes Capillarnetz aus saftigen Endothelzellen vascularisiert. Längs

den Capillaren dauert die Anhäufung der Zellen vom Typ der Polyblasten fort, und am Ende des 3. Monats sind die die Follikel einfassenden Amyloidmassen in einzelne Herde von verschiedener Größe zerlegt; um sie herum ordnen sich Polyblasten an. Die Follikel haben zu dieser Zeit schon ihre gewöhnlichen Maße erreicht. Nach 4 monatigem Einstellen der Nutroseinspritzungen sind in der Milz nur noch kleine Herde homogener sich schwach mit Kongorot färbender Substanz zu vermerken. Die Herde sind an der Peripherie der Follikel, die im übrigen ihr gewöhnliches Aussehen haben, lokalisiert.

In den Nieren wird der Resorptionsprozeß durch dieselben Momente charakterisiert. Ende des 2. und besonders im Laufe des 3. Monats wird in den Glomeruli um die Amyloidmassen herum eine Zellanhäufung sichtbar, die durch Proliferation der Endothelzellen und der Zellen, welche die Bowmannsche Kapsel ausdecken, entsteht; zuweilen trägt die Zellanhäufung ein syncytielles Gepräge. Inmitten der kompakten Amyloidablagerungen der Glomeruli treten Zellstränge auf, welche das Amyloid in einzelne Klumpen zerteilen.

In der Nebenniere erinnert die Reaktion um die Amyloidherde herum an diejenige der Leber.

Im Laufe des 3. Monats kann auch eine Zellreaktion um die amyloid-entarteten kleinen Arterien herum wahrgenommen werden. Gleichzeitig mit der Aufsaugung der Amyloidmassen verringern sich auch ihre färberischen Eigenschaften. In kleinen Leberherden ist die Zellreaktion zuweilen kaum bemerkbar und tritt in Form von einem unbedeutenden Aufquellen der Zellen auf, welche den Amyloidherd umfassen, während der Prozeß der Abschwächung seiner färberischen Eigenschaften im Zusammenhang mit der Auflösung des Amyloids stark ausgeprägt ist. Solch ein Amyloidherd läßt sich mit Kongorot nur schwach färben, die Metachromasie ist nicht mehr zu erlangen.

Auf diese Weise werden die Amyloidablagerungen bei allgemeiner Amyloidose von dem Augenblick an, wo die Nutroseinspritzungen aufhören, einer allmählichen Resorption im Laufe von ungefähr 4 Monaten bis zu seinem vollständigen Verschwinden ausgesetzt; gleichzeitig werden auch alle Wechselbeziehungen der Bestandteile des Nachbargewebes wiederhergestellt. Nur in den großen Amyloidherden der Leber gewahren wir eine bindegewebige Organisation. Die frühere Vorstellung über die Amyloidose als über ein Caput mortuum muß jetzt für irrtümlich gelten; der allgemeinen Amyloidose gegenüber ist die Regel angebracht: „verschwindet die Ursache, so verschwinden auch die Folgen“.

Die Fähigkeit der Amyloidmassen, resorbiert zu werden, verdient bei der allgemeinen Amyloidose eine umfassende Beachtung. Sie weist darauf hin, daß auch bedeutende Stoffwechselstörungen bei Verschwinden der sie hervorrufenden Ursache wiederhergestellt werden können. Noch

bevor die ersten Anzeichen einer Zellreaktion um die Amyloidmassen erschienen sind, tritt in den letzteren schon eine Abschwächung der Jodreaktion und der Metachromasie auf, und in den folgenden Resorptionsstadien finden diese Reaktionen fast gar nicht mehr statt. Die Kongorotfärbung tritt fast die ganze Zeit über auf, läßt aber bemerkbar nach. Die Pikrinreaktion bleibt erhalten. Ebensolche färberische Veränderungen werden bei Einverleibung von Amyloidstücken in die Gewebe eines anderen Tieres vermerkt (*Stephanowitsch, Litten u. a.*). Bekanntlich weisen früh eintretende Amyloidablagerungen (am 15. Tage) auch eine sehr schwache Metachromasie auf; die Färbung mit Kongorot ist ebenfalls schwach, die Stärke der Amyloidfärbung wächst mit der Zeit (mit der Dauer). Dieser Umstand spricht zugunsten der alten Ansicht von *Klebs* über das Vorhandensein eines sog. Stadiums von achromatischem Amyloid; dasselbe läßt sich, wenn auch schwach, mit Kongorot färben. In dieser Eigenschaft des Kongorots liegt sein Vorzug vor den anderen Amyloidfärbungsmethoden, besonders bei Erforschung einer Amyloidresorption. Kongorot ist seinen färberischen Eigenschaften nach den Pikrinkomponenten in der Färbungsmethode nach *v. Gieson* fast parallel. Durch diese 2 Färbungsmethoden unterscheidet sich das achromatische Amyloid vom Hyalin.

Die Veränderung der färberischen Eigenschaften der Amyloidablagerungen bietet sowohl beim Fortschreiten des Prozesses als auch bei der Resorption ein noch viel größeres Interesse: wir ersehen daraus, daß das in den Geweben abgelagerte Amyloid, nicht im gleichen physiko-chemischen Zustand verbleibt, sondern verwickelten Veränderungen unterliegt, deren äußeres Merkmal in den Veränderungen seiner färberischen Eigenschaften zum Ausdruck kommt; ihr physiko-chemisches Wesen aber überschreitet die Grenzen der gegenwärtigen Morphologie und bildet die Aufgabe weiteren Forschens.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Askanazy, M.*, Über Amyloid in der Mamma und die Abhängigkeit der Amyloidablagerung von der Organfunktion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. — <sup>2)</sup> *Beneke*, Über lokale Amyloidose des Herzens. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, H. 99. — <sup>3)</sup> *Davidsohn*, Amyloid und Hyalin. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **12**. 1908. — <sup>4)</sup> *Davidsohn*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1904. — <sup>5)</sup> *Dantschakowa*, Über die Entwicklung und Resorption experimentell erzeugter Amyloidsubstanz in den Speicheldrüsen von Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **187**. — <sup>6)</sup> *Eppinger, H.*, Zur Chemie der amyloiden Entartung. Biochem. Zeitschr. **127**. 1922. — <sup>7)</sup> *Frank* Die Genese des Amyloids. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **87**. — *Glaus, A.*, Über multiples Myelocytom mit eigenartigen, zum Teil krystallähnlichen Zelleinlagerungen, kombiniert mit Elastolyse und ausgedehnter Amyloidose und Verkalkung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **223**. — <sup>8)</sup> *Goldzieher*, Über amyloide Endokarditis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **47**. 1910. — <sup>10)</sup> *Husten*, Über einen eigenartigen Fall von allgemeiner Amyloidose. Virchows

Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**. — <sup>11)</sup> *Herzenberg, H.*, Über vitale Färbung des Amyloids. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. — <sup>12)</sup> *Joest*, Amyloid-entartung bei Tieren. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **12**. 1913. — <sup>13)</sup> *Kuczynski*, Edwin Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, H. 2. — <sup>14)</sup> *Kuczynski*, Neue Beiträge zur Lehre vom Amyloid. Klin. Wochenschr. 1923, N. 16. — <sup>15)</sup> *Krawkow*, Über experimentelle Amyloidose bei Tieren. 1894. — <sup>16)</sup> *Leopold*, Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**. — <sup>17)</sup> *Maximow*, Über die experimentell hervorgerufene Amyloid-entartung der Leber. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. — <sup>18)</sup> *Oppermann*, Über Leberveränderungen bei Serumpferden. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, 18. — <sup>19)</sup> *Raubitschek*, Über Nierenamyloidose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **182**. — <sup>20)</sup> *Schilder*, Über einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. — <sup>21)</sup> *Schuster*, Eine eigentümliche Form von Amyloidentartung der Niere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **134**. — <sup>22)</sup> *Schmidt*, Referat über Amyloid. Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. 1904. — <sup>23)</sup> *Schmidt*, Über Pigment-tumoren der Nebennieren und ihre Beziehung zur Amyloiddegeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **254**. 1925. — <sup>24)</sup> *Strasser*, Über experimentelle Amyloidose. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. 1923. — <sup>25)</sup> *Verse*, Über familiäre Amyloidose. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**.

---