

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie zu Osaka, Japan.)

Experimentelle Erzeugung von Amyloidose durch orale und parenterale Verabreichung der Kieselsäure und einer ihrer Verbindungen.

Von

Prof. Dr. M. Murata und Dr. Sh. Yoshikawa.

(Eingegangen am 5. Januar 1927.)

Nachdem *Krawkow* zum erstenmal die experimentelle Forschung über die Amyloidablagerung angebahnt hatte, liegen bisher zahlreiche Arbeiten darüber vor, die jedoch keine befriedigende Erklärung über die Entstehungsweise dieser merkwürdigen Erkrankung geben konnten.

Der Mittelpunkt der Amyloidforschung bewegt sich heute, wie es aus den neueren Untersuchungen von *Kuczynski*, *Leupold* und *Letterer* u. a. deutlich hervorgeht, immer um die Eiweißsubstanz des Amyloids, da die von *Kekulé* zuerst nachgewiesene, und dann durch *Neuberg*, *Hansen* u. a. bestätigte Eiweißnatur, auch durch die neueren Untersuchungen von *Schmiedeberg* und *Eppinger* in den Vordergrund gerückt worden ist.

Im Verlaufe einer anderen Arbeit, der zufolge Kaninchen sehr lange mit Strohasche gefüttert wurden, konnten wir feststellen, daß diese Fütterung ziemlich oft Amyloidosis nach sich ziehen kann. Da die Kieselsäure den hauptsächlichsten Bestandteil dieser Asche bildet, beschäftigten wir uns weiter mit der oralen und parenteralen Zufuhr von kolloidalen Kieselsäure und kieselsaurem Natrium an Kaninchen, wobei wir in allen Versuchsreihen positive Ergebnisse bekommen konnten. So scheint es uns nicht unangebracht, unsere diesbezügliche Arbeit hier zur Veröffentlichung zu bringen, und zwar nicht nur deswegen, weil niemand bisher bei der Entstehung des Amyloids an die anorganischen Bestandteile gedacht hat, sondern weil es uns nicht unmöglich erscheint, daß die Härte und die Durchscheinbarkeit der Amyloidmasse von dem Vorhandensein des Kieselstoffes in dieser Substanz abhängig sein könnte.

I.

Erzeugung von Amyloidose beim Kaninchen durch Fütterung von Strohasche.

Die Strohasche wurde in der Weise hergestellt, daß man Reisstroh in einem dazu besonders zusammengesetzten Ofen unter Luftzufuhr lange glühte.

Da es uns aber bei diesem Verfahren nicht möglich war, das Reisstroh vollständig zu veraschen, haben wir immer etwas graue Asche als Fütterungsmaterial benutzt.

10 g dieser Asche wurden einem Kaninchen täglich, dem Hauptfutter beigemischt, verabfolgt. Als Hauptfutter diente uns „Okara“, die bei der Bereitung von „Tofü“, einem Nahrungsmittel der Japaner aus Sojabohnen, als Schlacke zurückbleibt und als Futter für Kaninchen und Meerschweinchen verwendet wird.

Im ganzen standen uns bei diesem Versuche 16 Kaninchen zur Verfügung, die 975—2150 g Körpergewicht aufwiesen. Die Fütterungsdauer betrug 8—628 Tage, wobei die Tiere teils spontan erlagen oder teils getötet wurden.

Unter diesen 16 Kaninchen wurde in 5 Fällen Amyloidablagerung beobachtet, und zwar bei denjenigen Tieren, welche diese Fütterung über 100 Tage vertragen konnten.

Wir wollen hier die Niederschriften dieser 5 positiven Fälle in ganz knapper Form wiedergeben.

Fall 1. Kaninchen, Körpergewicht 1360 g.

Dieses Kaninchen wurde 112 Tage mit Strohasche gefüttert und ging, nachdem es etwa 400 g an Gweicht zugenommen hatte, unter ziemlich rascher und deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 15 Tage zugrunde.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde die Amyloidablagerung nur im Knochenmark (Femur) festgestellt, wobei sich folgender Befund ergab:

In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten sieht man sehr schön die Ablagerung der homogenen Masse, die von einer Seite des Schnittes nach der anderen zu immer mehr zunimmt.

An einem Teil des Schnittes, an dem diese Ablagerung noch leicht ist, sieht man reichliche Capillaren mit weitem Lumen und inselförmiges Markgewebe in der homogenen Masse, wobei die Markzellen einschließlich der Megakaryocyten oft schon pyknotische Veränderung an ihren Kernen erkennen lassen. Man sieht ferner große, sehr helles Protoplasma aufweisende Zellen mit meist pyknotischen Kernen zerstreut in der hyalinen Masse, die wohl als Reticulumzellen zu deuten sind. An einer anderen Stelle des Schnittes ist die Ablagerung der hyalinen Masse in der Weise fortgeschritten, daß man kaum die Knochenmarkszellen in Haufen mehr nachweisen kann. Hier tritt die homogene Masse überall an ihre Stelle, wobei aber die pyknotischen Kerne und die obengenannten großen hellen Zellen zerstreut in dieser Masse eingebettet sind. Die Capillaren sind hier stark zurückgetreten und die Kerne der Endothelien sind oft nicht mehr nachweisbar, da die Capillaren sich nur durch das eingeschlossene Blut als solche erkennen lassen.

Die metachromatische Reaktion mit Methylviolett ist an dieser homogenen Masse deutlich positiv, während die Jodreaktion und die Jodschwefelsäurereaktion negativ ausfällt.

Fall 2. Kaninchen, Körpergewicht 2070 g. Fütterungsdauer 135 Tage. Tod innerhalb 1 Monats nach fortschreitender Gewichtsabnahme.

Makroskopisch zeigte die Milz auf ihrem Durchschnitt glashelle Zonen entsprechend den Knötchen. Die Schnittfläche der Leber war stellenweise heller.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde die Amyloidablagerung in der Milz, der Leber, den Gekröselymphknoten und der Niere nachgewiesen.

Milz: Entsprechend den Milzfollikeln sieht man überall ringförmige Zonen homogener Masse, in deren Mitte sich noch Follikelgewebe erkennen läßt. In dieser homogenen Masse sind zerstreut pyknotische Kerne eingeschlossen. Nach außen hin sind diese homogenen Zonen mit glatter Oberfläche gegen das anschließende Gewebe abgegrenzt, während sie nach innen stellenweise Fortsätze scholliger Masse aufweisen, was auf das Fortschreiten der Ablagerung nach innen hindeutet.

Deutliche Metachromasie. Keine Jod- und Jodschwefelsäurereaktion.

Leber: Überall zwischen den Leberzellbalken und den Capillaren sieht man einen homogenen, mit Eosin rot färbbaren Saum, und zwar am deutlichsten nach den Rändern der Läppchen zu, wobei die Ablagerung so hochgradig fortgeschritten sein kann, daß die Capillarschlingen dadurch völlig verlegt werden. An den Stellen, wo die Ablagerung deutlich vorhanden ist, erleiden die Leberepithelien eine Verkleinerung ihres Zelleibes, wobei ihre Kerne manchmal Pyknose aufweisen.

Hier und da kann man krystallinische, nadelförmige Ablagerungen rechtwinkelig oder etwas schief zu den Leberzellbalken und der Capillarenwand feststellen, die kammartig oder bürstenartig aussehen.

Metachromasie überall einschließlich dieser krystallinischen Ablagerungen stark positiv.

Niere: An einer Stelle der Marksubstanz, und zwar um und zwischen einigen Capillaren, die in einer kleinen Strecke zwischen geraden Harnkanälchen näher zusammenliegen, sieht man homogene Ablagerung.

Ferner beobachtete man Ablagerung der homogenen Masse um einige Capillaren herum, die in der Rindensubstanz liegen. Die Metachromasie fällt an jener Ablagerung positiv, an dieser negativ aus.

Mesenterialdrüse: Um die Lymphfollikel herum, und zwar am deutlichsten an der Rinde sieht man homogene Ablagerung mit Überbleibseln des Follikelgewebes in ihrer Mitte, wobei sich die Beschaffenheit dieser Ablagerung fast wie bei der Milz zeigt. Die metachromatische Reaktion zeigte sich nur an der Rinde positiv.

Fall 3. Kaninchen, Körpergewicht 2150 g. Fütterungsdauer 135 Tage. Tod bei deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 30 Tage.

Makroskopisch erkannte man schon in der Milz überall glashelle Zonen entsprechend den Follikeln auf dem Durchschnitt. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde die Amyloidablagerung in der Milz, der Leber, der Niere und der Mesenterialdrüse festgestellt.

Die Milz: Um die Lymphknötchen herum sieht man überall dicke homogene Ablagerungen, die in ihrer Mitte noch kleine Überbleibsel des Follikelgewebes einschließen.

Nach innen zu weisen diese Ablagerungen in den Follikeln eine homogene schollige oder strangartige Masse auf, die nach unserem Dafürhalten an den Reticulumfasern der Follikel auftritt. In der homogenen Ablagerung sieht man zerstreut Kerne in fast unerkennbarem Protoplasma und wenige Erythrocyten.

Deutliche metachromatische Reaktion bei negativem Ausfall der Jod- und Jodschwefelsäurereaktion an diesen Ablagerungen.

Leber: Man erkennt fast überall auf dem Schnitt homogene Massen zwischen den Leberzellbalken und der Capillarwand, an der sich stellenweise deutlich kamm- oder bürstenartige krystallinische Ablagerung nachweisen läßt. Diese Ablagerung erweist sich deutlicher nach der Peripherie der Läppchen zu als nach dem Zentrum, wobei die Capillaren stark verengt werden und die Leberzellen Druckatrophie aufweisen können. Stellenweise sieht man bürstenartige Ablagerung zwischen den Leberzellen und den Capillaren. Deutliche Metachromasie an der Ablagerung.

Niere: An einigen Stellen der Marksubstanz kann man leichte Ablagerungen der homogenen Massen um die kleinen Capillaren herum feststellen, die aber weder Metachromasie noch Jod- oder Jodschwefelsäurereaktion zeigen.

Mesenterialdrüse: Der größte Teil der Rinde sowie auch ein Teil der Marksubstanz sind von einer homogenen Masse eingenommen, an der sich noch die Grenze der einzelnen Follikel ungefähr erkennen lässt. Diese Masse schließt zerstreut Kerne ein. Metachromasie deutlich.

Fall 4. Kaninchen, Körpergewicht 970 g. Fütterungsdauer 173 Tage. Tod bei rascher Körpergewichtsabnahme innerhalb der letzten 15 Tage nach Gewichtszunahme bis 1795 g.

Mikroskopisch konnte die Amyloidablagerung nur in der Milz festgestellt werden, und zwar mit folgendem Befund:

Die Milzknötelchen zeigen auf dem Schnitte bei schwacher Vergrößerung meist noch schmale Zonen homogener Masse an ihrer Peripherie bis auf einige Knötelchen, an denen sich schon ein deutlicher Wall dieser Masse bemerkbar macht. Das Follikelgewebe erleidet an den ersten Follikeln wenig Atrophie, während sich dieselbe an den letzteren deutlich geltend macht, besonders beim Auftreten von hellen Zellen, die oft Kernbröckel enthalten.

Bei stärkerer Vergrößerung kann man in dieser homogenen Ablagerung überall eine sehr schöne bürstenartige Anordnung der krystallinischen nadelförmigen Gebilde an den dicht aneinander liegenden, korallenstockartig anastomosierenden Reticulumfasern der Knötelchen bei deutlicher metachromatischer Reaktion sehen.

Fall 5. Kaninchen, Körpergewicht 1710 g. Fütterungsdauer 273 Tage. Tod bei deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 30 Tage nach Gewichtszunahme bis 2560 g.

Makroskopisch zeigte die Milz eine außerordentliche Vergrößerung (7,0 cm mal 1,5 cm) bei glattem und hellem Durchschnitt. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte die Milz folgenden Befund:

Die rote Milzpulpa wandelt sich überall in eine dicke homogene Masse um, in der mehr oder minder verkümmerte Zellen und meist pyknotische Kerne zerstreut eingeschlossen sind. An der Oberfläche lässt sich stellenweise noch die normale Struktur erkennen.

Die Venensinus zeigen sich zwischen den homogenen Balken der Markstränge nur undeutlich, wobei die Milzknötelchen ganz atrophisch erscheinen, indem reichlich große histiocytäre Zellen in ihnen zu erkennen sind. Schwache Metachromasie an der homogenen Masse. Außer in der Milz beobachtete man noch ganz leichte homogene Ablagerung in den Rindenfollikeln der Mesenterialdrüse, die aber weder metachromatische Reaktion noch Jod- und Jodschwefelsäurereaktion zeigte.

Epikritische Betrachtung.

Wie wir oben geschildert haben, konnten wir bei lange fortgesetzter Aschenfütterung fünfmal unter 16 Tieren (45%) Amyloidablagerung feststellen, und zwar: bei Fall 1 nur im Knochenmark, bei Fall 4 in der Milz allein, bei Fall 5 in der Milz und Mesenterialdrüse, während in den übrigen 2 Fällen gleichzeitig in der Milz, Leber, Niere und Mesenterialdrüse diese Veränderung auftrat.

Unter den genannten Organen, in denen wir Amyloidablagerung nachweisen konnten, zeichnete sich die Milz besonders in bezug auf die Stärke der Amyloidablagerung aus; danach folgte die Leber.

Die Amyloidablagerung trat in der Milz in zwei Formen auf, indem sie einmal perinodulär, ein anderes Mal in den Pulpasträngen erfolgte. Die erste Form trat hierbei dreimal unter vieren auf, die zweite dagegen nur einmal. Bei dieser wurde eine außerordentliche Vergrößerung der Milz herbeigeführt. Diese zwei Formen der Amyloidablagerung in der Milz, die noduläre Form und die Pulpaförm, lassen uns an die des menschlichen Milzamyloids erinnern: die Sagomilz auf der einen und die Schinkenmilz auf der anderen Seite.

Die Amyloidablagerung in der Leber, welche wir zweimal beobachten konnten, erfolgte zwischen den Leberzellen und der Capillarenwand, wobei sie sich deutlicher an der Peripherie der Läppchen als am Zentrum derselben zeigte. Stellenweise wurde eine Verengerung der Capillarlichtungen herbeigeführt.

In der Niere konnte man in zwei Fällen nur ganz schwache Amyloidablagerung feststellen, die sich um die feinen Capillaren in der Marksubstanz herum als schmaler Saum erkennen ließ, wobei aber die Glomeruli immer von dieser Ablagerung noch frei blieben.

Die Amyloidablagerung in der Mesenterialdrüse, die wir bald ziemlich schwer, bald aber ganz leicht in drei Fällen trafen, trat immer perinodulär auf, und zwar deutlich in der Rinde. Sehr merkwürdig ist, daß wir auch bei unserer Aschenfütterung beim Kaninchen ganz genau krystallinische nadelförmige Ablagerung des Amyloids, und zwar in der Leber und in der Milz nachweisen konnten, worauf *Kuczynski* bei seinen Mäuseversuchen aufmerksam machte.

Was nun die Amyloidreaktion anbetrifft, so erwies sich die metachromatische Reaktion fast überall bis auf einige Stellen als positiv, während die Jod- und Jodschwefelsäurereaktionen, soweit es sich um unsere fixierten Präparate handelte, immer negativ ausfielen.

II.

Erzeugung von Amyloidose beim Kaninchen durch Fütterung von kiesel-saurem Natrium.

Um das Kaninchen mit möglichst großen Mengen von kiesel-saurem Natrium zu füttern, haben wir zuerst verschiedene Mengen ausgeprobt, wobei wir feststellen konnten, daß das Tier 10 cem von 10 proz. Lösung dieser Substanz gut vertrug, während es sich weigerte, eine größere Menge zu sich zu nehmen.

So haben wir bei unseren Versuchen die genannte Menge von 10 proz. Lösung des kiesel-sauren Natriums täglich an Kaninchen verfüttert, und zwar in Okara, zu Tagesmengen gemischt. Bei diesen Versuchen, die 22—425 Tage dauerten, standen uns 7 Tiere im ganzen zur Verfügung, worunter wir dreimal Amyloidablagerung feststellen konnten.

Wir geben hier unsere diesbezüglichen Niederschriften in ganz knapper Form wieder.

Fall 1. Kaninchen, Körpergewicht 1650 g. Fütterungsdauer 212 Tage. Tod bei deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 25 Tage nach 515 g Gewichtszunahme.

Bei der Sektion stellte man eine ausgedehnte subcutane Vereiterung, die sich von der Analgegend bis in die Mitte der Bauchdecke ausbreitete, fest. Die Leisten- und auch die retroperitonealen Lymphknoten waren dabei angeschwollen und vereitert. Die Milz zeigte auf ihrem Durchschnitt glashelle Zonen um die Follikel herum.

Mikroskopisch (Zenkerfixierung) ließ sich die Amyloidablagerung nur in der Milz feststellen und zwar mit folgendem Befund:

Überall um die Knötchen herum sah man homogene Ringe, die den Eindruck erweckten, als ob sie aus dicht aneinanderliegenden, korallenstockartig anastomosierenden Strängen beständen, deren Mitte dabei mit Hämatoxylin leicht violett gefärbt war.

Bei starker Vergrößerung erkennt man gleich, daß man es bei diesen Strängen mit den Reticulumfasern zu tun hat, an die sich nadelförmige krystallinische Gebilde ziemlich dicht ansetzen, wodurch die Stränge ein bürstenartiges Aussehen erhalten.

Zwischen diesen Strängen sieht man nur vereinzelt Zellen der Lymphknötchen.

Das eigentliche Knötchengewebe, das in diesem homogenen Ring eingeschlossen ist, erleidet deutlichere Atrophie, je weiter die Ablagerung fortgeschritten ist, wobei es kein Keimzentrum mehr aufweist.

Deutliche metachromatische Reaktion bei dieser krystallinischen Ablagerung.

Fall 2. Kaninchen, Körpergewicht 1850 g. Fütterungsdauer 401 Tage. Tod bei deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 30 Tage.

Histologisch ließ sich die Amyloidsablagerung nur in der Milz feststellen und zwar mit folgendem Befund:

Fast an allen Knötchen sieht man kernarme homogene Zonen, die mit Eosin rot gefärbt sind und aus Strängen und Schollen bestehen, wobei sie keine krystallinische Ablagerung aufweisen. Deutliche Metachromasie bei fehlender Jod- und Jodschwefelsäurereaktion.

Fall 3. Kaninchen, Körpergewicht 1970 g. Fütterungsdauer 425 Tage. Getötet bei 3885 g Körpergewicht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte man nur in der Niere Amyloidablagerung feststellen, die folgenden Befund ergab:

In der Marksustanz sieht man zerstreut liegende kleine Herde, die aus mit Eosin rot färbaren homogenen Ringen zusammengesetzt sind. Bei starker Vergrößerung läßt sich erkennen, daß es sich bei diesen Ringen um die Ablagerung der homogenen Masse um die Capillaren und die Basalmembran der Sammelerhöhung herum handelt, wobei sich stellenweise auch krystallinische Ablagerung nadelförmiger Gebilde erkennen läßt.

Deutlich positive metachromatische Reaktion bei fehlender Jod- und Jodschwefelsäurereaktion.

Epikritische Betrachtung.

6 unter 7 Versuchstieren, welche mit großen Mengen kieselsauren Natriums gefüttert wurden, gingen von selbst binnen 22—422 Fütterungstagen zugrunde, während nur eins am 425. Fütterungstage getötet wurde.

Wie wir von vornherein erwartet haben, trat die Amyloidablagerung auch bei der Fütterung von kieselsaurem Natrium auf, und zwar 3 mal unter 7 Versuchstieren, also in etwa 43% und erst nach einer Fütterungsdauer von über 200 Tagen.

Diese Amyloidablagerung machte sich in zwei Fällen in der Milz allein, in einem Falle nur in der Niere geltend.

Dabei trat diese Ablagerung in der Milz immer perinodulär auf, indem sich in einem Falle sehr zierliche krystallinische Ablagerung nachweisen ließ. Die Amyloidablagerung in der Niere war noch ganz schwach; sie beschränkte sich nur auf die Marksubstanz, um die Capillaren und die Basalmembran der Harnkanälchen herum, teilweise mit krystallinischer Struktur.

Die metachromatische Reaktion konnte bei allen Fällen nachgewiesen werden, während die Jod- und Jodschwefelsäurerreaktionen negativ ausfielen.

III.

Erzeugung von Amyloidablagerung beim Kaninchen durch Fütterung mit kolloidaler Kieselsäure.

Nachdem wir durch die Fütterung mit Strohasche Amyloidablagerung beim Kaninchen erzielen konnten und es somit wahrscheinlich ist, daß die Kieselsäure, die den hauptsächlichsten Bestandteil der Asche darstellt, eine wesentliche Rolle bei dieser Fütterungsmamyloidose spielen könnte, beschäftigten wir uns mit einer anderen Form der Kieselsäure, der kolloidalen Kieselsäure.

Die kolloidale Kieselsäure, die wir bei unserem Versuche benutzten, wurde in folgender Weise hergestellt:

Man löst 18,4 g von kieselsaurem Natrium (*Merck*) in 100 ccm destilliertem Wasser unter langsamem Erwärmen in einem Wasserbad auf und fügt nach Erkalten der Lösung etwa 50 ccm Salzsäure (spezifisches Gewicht 1,025) hinzu, wobei man eine leicht opaleszierende Flüssigkeit bekommt.

Nach 2—4 tägiger Dialyse dieser Lösung durch Celloidinmembran im Leitungswasser bewahrt man dieselbe im Eisschrank auf.

Diese Lösung erwies sich bei der Einspritzung an Tieren als stark giftig.

10—20 ccm von dieser Lösung wurde in Okara mit der Tagesmenge vermischt und den Tieren verabreicht.

Zu diesem Versuch benutzten wir im ganzen 6 Kaninchen, wobei wir in zwei Fällen Amyloidablagerung nachweisen konnten. Im folgenden geben wir die Niederschriften der positiven Fälle kurz wieder.

Fall 1. Kaninchen, Körpergewicht 2275 g. Fütterungsdauer 137 Tage. Tod bei deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 30 Tage.

Makroskopisch war die Milz etwa 4fach vergrößert bei etwas derber Konsistenz. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurde die Amyloidablagerung in Milz und Niere nachgewiesen.

Milz: Auf dem Schnitte ist nirgends das normale histologische Bild der roten Pulpa sichtbar, sondern letztere ist in eine homogene kernarme Masse umgewandelt, die bald strangartig, bald schollig aussieht. Die Knötchen sind zum großen Teil verdrängt, klein oder unregelmäßig gestaltet. Die Venensinus sind undeutlich zu erkennen.

An einigen Stellen, und zwar an der Peripherie der Follikel, kann man auch dasjenige Bild treffen, das wir bei perinodulärer Amyloidablagerung schon gesehen haben, nämlich krystallinische, nadelförmige Gebilde, die an die Reticulumfasern der Follikel dicht angesetzt sind und dadurch ein bürstenartiges Ausschen erhalten.

Die metachromatische Reaktion fällt nur an der letztgenannten Ablagerung positiv aus und die Jod- bzw. Jodschwefelsäurereaktion wird überall vermißt.

Niere: In der Marksubstanz sieht man zerstreut kleine, mit Eosin rot färbbare Herde, die aus einigen bald aneinanderliegenden, bald miteinander zusammenhängenden Ringen bestehen.

Bei starker Vergrößerung kann man gleich feststellen, daß es sich bei diesen Ringen um homogene Ablagerung um die Capillaren oder die geraden Harnkanälchen herum handelt. Nur an einigen Stellen läßt sich die metachromatische Reaktion erkennen, während sie an anderen völlig vermißt wird. Die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion fiel überall negativ aus.

Fall 2. Kaninchen, Körpergewicht 2500 g. Fütterungsdauer 143 Tage. Tod bei starker Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 15 Tage.

Bei der Sektion stellte man eine außerordentliche Vergrößerung der Milz ($8,0 \times 4,0$ cm) fest, bei dunkelrotem Querschnitt. Histologisch konnte die Amyloidablagerung in der Milz und Niere nachgewiesen werden.

Milz: Der ganze Durchschnitt der Milz sieht aus, als ob wir ein Cavernom vor uns haben, da die Venensinus überall stark erweitert sind und reichlich Blut enthalten. Die dazwischenliegende rote Milzpulpa läßt sich überall als schmaler Balken erkennen, in denen eine homogene, schollige oder wolkige Masse abgelagert ist und nur zerstreut in Degeneration begriffene zellige Bestandteile einschließt. Die Milzknötchen sind überall klein.

Weder Metachromasie noch Jod- und Jodschwefelsäurereaktion ist bei dieser Ablagerung nachweisbar.

Niere: Überall sieht man an den Glomeruli mehr oder minder mit Eosin rot gefärbte homogene Ablagerungen, die sich bald als rundliche, ovale, bald aber auch, an der Capillare entlang, als längliche Schollen erkennen lassen, welche ganz kernarm aussehen. Einige Glomeruli sind als Ganzes in homogene kernarme Körperchen umgewandelt.

Metachromatische, Jod- und Jodschwefelsäurereaktionen sind bei diesen Ablagerungen nicht nachweisbar.

Epikritische Betrachtung.

Obwohl wir uns darüber noch nicht klar sind, in welcher Form die verfütterte kolloide Kieselsäure vom Verdauungskanal aufgesaugt wird, konnten wir uns doch in zwei Fällen unter 6 Versuchstieren, also in 33%, von der Amyloidablagerung überzeugen, und zwar an den Tieren, die diese Fütterung länger als 100 Tage überstanden und dann zugrunde gingen.

In diesen beiden Fällen kam die Amyloidablagerung in der Milz und Niere zum Vorschein, obwohl sie sich in bezug auf die Farbenreaktionen nicht als typisch erwies.

Was nun das Milzamyloid anbelangt, so trat es in den beiden Fällen als Pulpaamyloid auf mit enormer Vergrößerung der Milz, die uns an die menschliche Schinkenmilz erinnerte.

In einem Falle konnte man hierbei wieder die krystallinische nadelförmige Ablagerung der amyloiden Substanz konstatieren, und zwar an der Ablagerung um den Follikel herum, die sich stellenweise neben dem Pulpaamyloid erkennen ließ.

Die Amyloidablagerung in der Niere erwies sich in einem Falle noch als schwach, indem sie sich nur in der Marksubstanz, und zwar um die kleinen Capillaren und die Basalmembran der geraden Harnkanälchen herum geltend machte. In dem anderen Falle war diese Ablagerung aber ziemlich stark ausgeprägt, wobei sie sich an fast allen Glomerulis mehr oder minder erkennen ließ.

IV.

Erzeugung von Amyloidablagerung beim Kaninchen durch Einspritzung der kolloidalen Kieselsäure.

Zum Beginn dieser Versuchsreihe haben wir die kolloidale Kieselsäurelösung, die wir in der schon angegebenen Weise herstellten, einer Toxizitätsprüfung an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen unterzogen, da wir durch die Untersuchungen von *Gye* und *Furdy* davon unterrichtet sind, daß die kolloidale Kieselsäure bei Einspritzungen stark giftig wirkt. Wir konnten dabei feststellen, daß Kaninchen die Einspritzung von 2,0 ccm in die Blutadern gut vertragen können, ohne gleich darauf nennenswerte krankhafte Erscheinungen aufzuweisen.

Wir hatten zuerst beabsichtigt, tägliche Injektionen an den Kaninchen vorzunehmen, was uns aber nicht immer gelang, da Einspritzungen häufig Thrombose der Ohrvene nach sich zogen, obwohl wir uns peinlichst bemüht haben, durch eine gleich darauf folgende Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung in die Ohrvene dieses Übel zu bekämpfen.

Wir mußten somit auf die Einspritzungen während mehrerer Tage oder gar Wochen verzichten, ehe wir wieder mit denselben beginnen konnten.

Als Versuchstiere standen uns im ganzen 11 Kaninchen zur Verfügung, unter denen wir 4mal Amyloidablagerung feststellen konnten, wie es die nachstehenden Niederschriften zeigen.

Fall 1. Kaninchen, Körpergewicht 2700 g. Beobachtungsdauer 49 Tage, Injektionen 17mal. Tod bei rascher und starker Gewichtsabnahme.

Bei der Sektion stellte man eine mäßige Vergrößerung der Milz fest, die auf dem Durchschnitt zahlreiche hellgraue Körperchen zeigte.

Der größte Teil der linken Lunge war in einen Eiterherd verwandelt, in dem man auf Strichpräparaten reichlich Streptokokken nachweisen konnte.

Mikroskopisch erwies sich in der Milz, Niere und Nebenniere die Amyloidablagerung.

Milz: Fast überall kann man in den Pulpasträngen eine wolkige, fleckig angeordnete, homogene Masse erkennen. Stellenweise trifft man in den Pulpasträngen ganz homogene kernarme kleine Körperchen meist rundlicher Form, die den makroskopisch wahrgenommenen hellgrauen Gebilden entsprechen. Um diese Körperchen herum sind mehrkernige Riesenzellen in einer reichlichen Zahl aufgetreten, die bisweilen diese auffressen. Man sieht ferner vereinzelt homogene Ablagerung an der Peripherie des Follikels, die bei starker Vergrößerung typische bürstenartige Struktur aufweist.

Alle diese genannten Massen in der Milz zeigen deutliche Metachromasie bei fehlender Jod- und Jodschwefelsäurereaktion.

Niere: Auf dem Schnitte kann man die homogene Ablagerung in der Rinde und Marksubstanz feststellen. Dabei sieht man in der Rinde an fast allen Glomeruli entlang den Capillarschlingen eine homogene, mit Eosin rot gefärbte Masse in verschiedener Menge, wodurch die Glomeruli sehr kernarm aussehen.

Im Marke liegt die homogene Masse der Basalmembran der geraden Harnkanälchen an, indem immer stellenweise einige benachbart liegende Harnkanälchen diese Ablagerung zeigten. Die Farbreaktionen bei der Ablagerung verhalten sich wie bei der Milz.

Nebenniere: Nur stellenweise sieht man dünne homogene Ablagerung zwischen den Epithelien und der Capillarwand, und zwar in der Zona fasciculata. An einer Stelle konnte man typische krystallinische Ablagerung feststellen.

Metachromatische Reaktion positiv.

Fall 2. Kaninchen, Körpergewicht 2125 g. Beobachtungsdauer 302 Tage. Einspritzungen 43 mal. Tod bei ziemlich deutlicher Gewichtsabnahme innerhalb der letzten 60 Tage.

Mikroskopisch konnte man ganz schwache Amyloidablagerung in der Milz und Niere feststellen, wie aus folgender Beschreibung hervorgeht:

In der *Milz* befand sich stellenweise homogene Ablagerung an der Media der Zentralarterie der Follikel bei deutlicher Metachromasie.

An der Media der kleinen Arterien in der Rinde der Niere konnte man, wenn auch ganz vereinzelt, homogene Ablagerung nachweisen, die aber keine metachromatische Reaktion zeigte; dagegen wies die homogene Ablagerung, die herdwweise um einige aneinanderliegende Capillaren der Marksubstanz und um die Basalmembran der geraden Harnkanälchen gelagert ist, deutliche Metachromasie auf.

Die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion blieb bei der Ablagerung in den beiden Organen völlig aus.

Fall 3. Kaninchen, Körpergewicht 2020 g. Beobachtungsdauer 108 Tage. Einspritzungen 64 mal. Getötet beim Körpergewicht von 2560 g.

Mikroskopisch stellte man eine noch leichte, aber doch deutlich metachromatische Reaktion aufweisende homogene Ablagerung fest, sowohl in der Milz wie in der Niere. An den Follikeln der Milz, und zwar nur vereinzelt, war eine homogene Masse bald in Schollen, bald aber in Strängen zwischen den Zellen im peripheren Teil der Knötchen abgelagert, wobei die Menge dieser Substanz, je nach den einzelnen Follikeln, ziemlich schwankte. Die Glomeruli der Niere zeigten, wenn auch selten, an den Capillarschlingen eine homogene, mit Eosin rot gefärbte Masse in wechselnder Menge. Im Marke ließ sich auch eine homogene Ablagerung nachweisen, die vereinzelt um die meist aneinanderliegenden Capillaren herum vor-

handen war, wobei auch die Basalmembran einzelner gerader Harnkanälchen diese Ablagerung mit zeigte.

Die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion zeigte sich negativ.

Fall 4. Kaninchen, Körpergewicht 2305 g. Beobachtungsdauer 243 Tage. Injektionen 197 mal. Getötet beim Körpergewicht von 3400 g.

Mikroskopisch konnte man ganz leichte Amyloidablagerung in der Marksubstanz der Niere feststellen, und zwar ganz vereinzelt um die Capillaren und die Basalmembran der geraden Harnkanälchen herum bei deutlicher Metachromasie und fehlender Jod- bzw. Jodschwefelsäurereaktion.

Epikritische Betrachtung.

Nach der Untersuchung von *Gye* und *Purdy* sollen fortgesetzte intravenöse Einspritzungen mit kolloidaler Kieselsäure beim Kaninchen Lebercirrhose und Schrumpfniere nach sich ziehen.

Obwohl wir bei unserem Versuche, bei dem dieselben Einspritzungen wie die der genannten Autoren vorgenommen wurden, nicht imstande waren, die genannten schweren Veränderungen zu erzielen, konnten wir uns doch überzeugen, daß die Einspritzungen zellige Infiltration im Verein mit Bindegewebswucherung in herdweiser Form in Leber und Niere zur Folge haben können. Es ist hierbei zu bemerken, daß diese Injektionen Schädigungen sowohl in den Leberepithelien und Reticulo-Endothelien als auch in den Nierenepithelien hervorrufen können, was aber einer ziemlich starken individuellen Schwankung unterworfen ist.

Wir wollen ferner darauf hinweisen, daß die Milz bei diesen Einspritzungen fast immer vergrößert ist, was sich zum guten Teil auf eine starke reaktive Wucherung reticulo-endothelialer Zellen in diesem Organe zurückführen läßt.

Eine andere, uns hier sehr bemerkenswerte Tatsache, worüber aber *Gye* und *Purdy* bei ihrem Versuche mit intravenösen Injektionen kolloidaler Kieselsäure nicht aufmerksam machten, ist der Befund von Amyloidablagerung an unseren Versuchstieren.

Diese Amyloidablagerung machte sich 4 mal unter 11 Versuchstieren, also in etwa 36%, geltend, und zwar in einem Falle ziemlich ausgeprägt, in einem anderen leicht und in den übrigen zwei Fällen in ganz unbedeutender Weise.

Den positiven Befund bekam man hierbei erst nach 17 maligen Einspritzungen in 49 Lebenstagen, obwohl die Intensität der Amyloidablagerung keineswegs in Parallelle steht mit den Injektionen bzw. den Lebenstagen, an denen die Versuchstiere starben oder getötet wurden.

Die Amyloidablagerung an den getöteten Tieren trat nur schwach auf, weswegen die Tiere sehr lange am Leben bleiben konnten.

Man traf 3 mal das Amyloid in der Milz. Es trat in einem Falle in Form von Pulpaamyloid auf, dem sich aber zum Teil auch perinoduläre Ablagerung zugesellte, während es in den anderen Fällen als leichte peri-

noduläre Ablagerung bzw. Ablagerung an der Media der Zentralarterie des Follikels allein zum Vorschein kam.

In allen Fällen konnte man in der Niere Amyloidablagerung feststellen, und zwar deutlich, bald nur unbedeutend, indem sie sich in den Glomeruli und an den Capillaren bzw. der Basalmembran der geraden Harnkanälchen bemerkbar machte.

Nur einmal sah man Amyloidablagerung in der Nebennierenrinde, und zwar zwischen den Epithelien und der Capillarenwand in der Zona fasciculata. Was nun die krystallinische Ablagerung der amyloiden Substanz anbetrifft, so konnte man sich auch bei diesen Injektionen ebenso von denselben überzeugen wie bei den anderen oben angeführten Fütterungsversuchen, wie es bei dem Amyloid in der Milz und Nebenniere der Fall ist.

Die metachromatische Reaktion fiel bei der Amyloidablagerung immer positiv aus, während die Jod- und Jodschwefelsäurereaktion völlig vermißt wurde.

V.

Zusammenfassende Betrachtung.

Nachdem wir über die Ergebnisse unserer einzelnen Versuche berichtet haben, wollen wir sie nun noch einmal hier einer zusammenfassenden Betrachtung unterziehen.

Übersichtshalber schicken wir zunächst einige Tabellen voraus, in die wichtige Tatsachen unserer Versuche eingetragen sind.

Tabelle 1.

Versuchsreihen	Versuchs-tiere	Positive Fälle	Lebenstage	
			112 (Tod)	135 (Tod)
Aschenfütterung	16	5 (31,2%)	112 (Tod)	135 (Tod)
			173 (Tod)	273 (Tod)
Fütterung von kieselsaurem Natrium	7	3 (42,9%)	212 (Tod)	401 (Tod)
			421 (getötet)	
Fütterung von kolloid. Kieselsäure.	6	2 (33,3%)	137 (Tod)	143 (Tod)
Einspritzung d. koll. Kieselsäure	8	4 (36,4%)	49 (Tod)	302 (Tod)
			108 (getötet)	
			243 (getötet)	

Tabelle 2.

Fütterungsreihen	Befallene Organe					
	Milz	Leber	Niere	Lymph-drüse	Neben-niere	Knochen-mark
Aschenfütterung	1 mal	2 mal	2 mal	3 mal	—	1 mal
Fütterung von kieselsaur. Natrium	2 „	—	1 „	—	—	—
Fütterung von kolloid. Kieselsäure	2 „	—	2 „	—	—	—
Einspritzungen der koll. Kieselsäure	3 „	—	4 „	—	1 mal	—
im ganzen	11 „	2 mal	9 „	3 mal	1 „	1 mal

Aus der Tab. 1 erkennt man leicht, daß die Prozentzahlen der positiven Fälle der Amyloidablagerung sich nicht so erheblich voneinander unterscheiden lassen, da sie zwischen ca. 31% bis 42% schwanken.

Soweit man aber aus unseren Versuchsresultaten feststellen kann, scheint die Amyloidablagerung bei der *Einspritzung* früher zum Vorschein zu kommen als bei der *Fütterung*, was auch durch eine andere Untersuchung mit intravenösen Injektionen der kieselsauren Natriumlösung bestätigt wurde, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll. Eine klinisch nicht erkennbare Tatsache ist, daß die Tiere, an denen sich die Amyloidablagerung nachweisen ließ, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle spontan zugrunde gingen, und zwar unter deutlicher und meist rascher Gewichtsabnahme.

Nur in einigen Fällen wurde die Amyloidose an *getöteten* Tieren nachgewiesen, wobei die Veränderung nicht immer so fortgeschritten war wie bei den von selbst gestorbenen.

In zwei positiven Fällen konnte ein ausgehender Eiterherd subcutan bzw. in der Lunge festgestellt werden, was aber bei den negativen zuweilen auch zum Vorschein kam, so daß es uns nicht berechtigt erscheint, diese Veränderung mit der hier in Frage kommenden Amyloidablagerung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Die Organe, die mit Vorliebe von der Amyloidablagerung befallen wurden, und die Häufigkeit dieser Ablagerung in den einzelnen Organen stimmen bei unseren Versuchen, wie aus Tab. 2 ersichtlich, ungefähr mit den Erfahrungen an bisherigen Tierversuchen und der menschlichen Amyloidose überein.

Die Amyloidablagerung in der Milz, die bei unseren Versuchen der Häufigkeit nach an der Spitze steht, läßt zwei Formen unterscheiden, soweit sie deutlich ausgeprägt ist, die perinoduläre Form und die Pulpiform, die mit der Sago- bzw. Schinkenmilz bei der menschlichen Amyloidose verglichen werden kann. Dabei ist die letztere schon makroskopisch durch die außerordentliche Vergrößerung der Milz ausgezeichnet, was bei der schweren Schinkenmilz beim Menschen auch der Fall ist.

Das Nierenamyloid, welches der Häufigkeit nach bei unseren Versuchen dem Milzamyloid am nächsten steht, war in den Glomeruli nur in schweren Fällen nachweisbar, während dies sonst bei den Capillaren und der Basalmembran der geraden Harnkanälchen zutraf. Die krystallinische Ablagerung der Amyloidsubstanz, die seit *Kuczynskis* Arbeit viel Aufmerksamkeit auf sich lenkt, konnten wir bei unserem Amyloid nicht überall, aber doch stellenweise, und zwar in allen Versuchsreihen auch sehr schön demonstrieren. Das krystallinische Bild erwies sich dabei als besonders zierlich bei den in *Zenker* scher Flüssigkeit fixierten Präparaten.

Was nun die Farbreaktion bei unserem Amyloid anbetrifft, so fällt die metachromatische Reaktion fast überall positiv aus, während die Jod-

und Jodschwefelsäurereaktion immer an ihm vermißt wurde. Wir müssen aber hier gleich darauf hinweisen, daß uns bei diesen Versuchen nicht frische, sondern nur fixierte Materialien als Objekt dienten.

In der anderen schon angedeuteten Arbeit, in der die intravenösen bzw. subcutanen Einspritzungen von Kieselsäurenatriumlösung an Kaninchen vorgenommen wurden und eine sehr starke und ausgedehnte Amyloidose erzielten, konnten wir die positive Jod- und Jodschwefelsäurereaktion am Amyloid feststellen, und zwar meist nicht an fixierten, sondern an frischen Präparaten.

So dürfen wir wohl annehmen, daß unser Amyloid an frischen Präparaten diese Reaktionen auch positiv aufgewiesen hätte. Bei der Sudanfärbung zeigte unser Amyloid auch eine sehr schöne Fettreaktion, wobei die Farbe mehr rosarot als gelbrot erschien.

Der Vollständigkeit halber möchten wir noch darauf hinweisen, daß das Amyloid bei der oralen bzw. parenteralen Zufuhr von Kieselsäureverbindungen zur Entwicklung kommt; wie aber nachher festgestellt wurde, verhält es sich bei vitaler und postvitaler Kongorotfärbung auch positiv. Man wird sich jetzt aus unseren bisherigen Darlegungen darüber klar sein, daß die von uns erzielte Amyloidose beim Kaninchen in anatomisch-histologischer und histochemischer Hinsicht mit derjenigen Amyloidose, die bisher auf mannigfaltigen Wegen experimentell erzeugt werden konnte, grundsätzlich übereinstimmt, obwohl wir von ganz verschiedenen Gesichtspunkten aus und mit grundverschiedenem Material gearbeitet haben. Die Forscher, die sich heute mit der Amyloidfrage beschäftigen, nehmen eine Eiweißnatur der Amyloidmasse an und bemühen sich, nur auf Grund dieser Tatsache aufzuklären, wie diese Eiweißsubstanz in den Organen und Geweben zur Ablagerung gelangen kann.

Wenn wir aber die von uns bei diesen Untersuchungen gewonnenen Tatsachen berücksichtigen, so scheint es uns doch nicht unmöglich, daß die Kieselsäure, die nicht nur in Pflanzen, sondern auch in tierischen Geweben enthalten ist, irgendeine Rolle bei der Entstehung der Amyloidose spielt. Dabei hegen wir noch die Vermutung, daß die Härte und Durchsichtigkeit der Amyloidsubstanz möglicherweise von der Existenz dieses Stoffes in ihr herrührt. Eine Tatsache, die unsere obige Annahme erhärtet, ist der Befund von SiO_2 bei einem Falle der menschlichen Schinkenmilz.

Wenn man die nachstehende gegebene Tabelle ansieht, so ist es sehr auffallend, daß die Schinkenmilz einen viel höheren Kieselsäuregehalt den anderen gegenüber aufweist.

Die Amyloidose gehört bei uns zur größten Seltenheit, und unseres Wissens sind an schweren Fällen derselben kaum über 10 bisher bekannt gegeben, so daß wir leider nicht in der Lage sind, auf die Frage des Kieselstoffgehaltes in den Amyloidorganen weiter eingehen zu können. Wir

Tabelle 3.

Fälle	Gewicht der Mate- rialien	Gewicht der ent- fetteten Masse	Asche		SiO ₂		
			Ge- wicht	Prozen- tualzah- len der Asche z. entfett. Masse	Ge- wicht	Prozen- tualzah- len der SiO ₂ zur ges. Asche	Prozen- tualzah- len der SiO ₂ zur ent- fetteten Masse
			g	g	g	g	g
Schinkenmilz (fixiert) . . .	50	6236	0,0462	0,74	0,0370	80,1	0,590
atrophische Milz bei Uterus- krebs (fixiert)	50	8177	0,0597	0,73	0,0007	1,2	0,009
Milztumor bei Typhus (fixiert)	50	7182	0,0614	0,85	0,0005	0,8	0,007

selber sind uns somit durchaus bewußt, daß unsere Beweise in dieser Hinsicht noch ganz mangelhaft sind und einer weiteren Begründung bedürfen.

Jedenfalls scheint es uns sehr wichtig, daß man die bisher bei Tierversuchen benutzten Einspritzungs- und Fütterungsmaterialien, und zwar Bakterien, Käse, Nutrose usw., mit Rücksicht auf unsere Annahme einmal genau auf ihren Kieselstoffgehalt untersucht.

Es braucht aber natürlich die Kieselsäure, die im Organismus an der Amyloidbildung beteiligt ist, keineswegs exogener Natur zu sein, sondern sie kann auch von eigener Substanz im Zerfallsherde herrühren.

Ferner wollen wir die Bedeutung der Eiweißsubstanzen, die bisher als wesentliche Bestandteile der Amyloidsubstanz angenommen worden sind, nicht in Abrede stellen, sondern als solche anerkennen, und zwar aus folgenden Gründen:

Wenn nun die Kieselsäure, die, sei es exogen zugeführt, sei es endogen entstanden, in einer wahrscheinlich anorganischen Verbindung im Überschuß im Blut umläuft, muß sie aus demselben ausgeschieden werden.

Dabei kommen als Ausscheidungsorgane außer der Niere und dem Darm auch unserer Meinung nach diejenigen Organe in Frage, die mit Reticulo-Endothelien ausgerüstet sind, nämlich an erster Stelle die Milz, dann die Leber, die Lymphknoten, das Knochenmark und die Nebenniere; dieses System ist, wie bekannt, damit betraut, die blutfremden Stoffe aus demselben fortzuschaffen.

Wenn dies nur der Fall wäre, so müßte die Kieselsäure selbstverständlich in einer sehr reichlichen Menge diesen Ausscheidungsorganen zugeführt werden. Sie wird dann von der Capillarenwand in die Gewebspalten ausgeschieden und dort endlich vom Sol-Zustand in den Gel-Zustand (bei Anwesenheit von Chondroitinschwefelsäure ?) übergeführt.

Die Eiweißsubstanzen, die die wesentlichsten Bestandteile der Amyloidsubstanz darstellen, werden dabei durch Adsorptionserscheinung mitgefällt, ebenso werden auch die Lipoidsubstanzen adsorbiert, wodurch die Fettreaktion der Amyloidmasse bedingt wird.

Ob aber die krystallinisch aussehenden Gebilde, die seit *Kuczynskis* Arbeit viel Aufmerksamkeit erregt haben, direkt mit der gefällten, mit Eiweißsubstanzen und Lipoiden adsorbierten Kieselsäureverbinduung zu tun haben, können wir noch nicht entscheiden, wenn es uns auch sehr wohl möglich erscheint.

Wir glauben, daß die Tatsache, warum die obengenannten Organe mit Vorliebe von der Amyloidablagerung befallen werden, sehr gut mit unserer Darlegung vereinbart werden kann.

Oben haben wir den Werdegang erörtert, durch welchen die Eiweißsubstanzen bei der Amyloidbildung zur Fällung gebracht werden, und stellen jetzt die wichtigsten Bestandteile der Amyloidsubstanz dar.

Nun könnten diese Eiweißsubstanzen einmal exogener Natur sein, wie in Fällen der Injektion und Fütterung mit eiweißreichen Materialien und ebenso wahrscheinlich auch bei der Transplantation, wodurch experimentelle Amyloidbildung zustande kommen kann.

Sie könnten aber andererseits auch eine endogene Natur haben, indem sie von einem Zerfallsherde herühren.

Es brauchten wahrscheinlich aber die Eiweißsubstanzen, die hier in Frage kommen, in einem „blutfremden“ oder abbaubedürftigen Zustande im Blut umlaufen, wodurch ihnen wieder Anlaß gegeben würde, in den mit Wegschaffung dieser blutfremden Substanzen betrauten Organen zur Ablagerung zu kommen.

Einige Untersuchungen an Mäusen, die unsere hier geäußerte Meinung in bezug auf die Ablagerungsweise der Amyloidsubstanz stützen könnten, wollen wir hier kurz einfügen.

Nachdem wir bei Kaninchen durch Fütterung von kieselstoffhaltigen Substanzen Amyloidablagerung erzielen konnten, haben wir dieselbe Fütterung auch an Mäusen angestellt, und zwar mit Strohasche, Natrium-Silicatlösung und kolloidaler Kieselsäure, jedoch ohne daß Amyloidablagerung zum Vorschein kam.

Wir haben jedoch beachtet, daß das Grundfutter der Mäuse, dem wir die obengenannten Substanzen zusetzten, sehr wenig eiweißhaltig war, da wir einfach unpolierten Reis dazu benutzten.

Dann haben wir die Mäuse mit Futter gefüttert, welches aus poliertem Reis, Strohasche und ein wenig Casein bestand, wobei wir 6 mal unter 19 Versuchstieren Amyloidablagerung feststellen konnten, und zwar an denjenigen Tieren, die über 100 Tage diese Fütterung überstanden haben.

Bei Vergleichstieren, die mit unpoliertem Reis und Casein gefüttert wurden, ließ sich dagegen niemals diese Veränderung feststellen, obwohl die gesamten 15 Tiere 109—245 Tage am Leben blieben.

Diese an Mäusen gemachte Erfahrung scheint sehr deutlich dafür zu sprechen, einerseits, daß es zum Zustandekommen der Amyloidablagerung des Eiweißes und Kieselstoffes bedarf, die hierbei exogen vom Ver-

dauungsschlauch in die Pfortader resorbiert werden, und andererseits, daß die Amyloidablagerung sich deswegen in der Leber geltend machte, weil diese Substanzen zuerst in diesem Organ zurückgehalten werden können, dank seines reticulo-endothelialen Systems, ehe sie in den großen Kreislauf gelangen.

Daß die Fütterungamyloidose, soweit sie noch leicht ist, wenigstens bei den Mäusen mit Vorliebe die Leber allein befällt, konnten wir in ganz eindeutiger Weise auch bei anderen Versuchen nachweisen, wo Stroh- asche, Natrium-Silicatlösung und kolloidale Kieselsäure im Verein mit Käsebrot- bzw. Brot-Eiweißfütterung an Mäusen per os verabreicht wurde.

Unter 50 Versuchstieren konnten wir bei 13 Tieren Amyloidablagerung feststellen, und zwar in der Leber allein; bei zwei weiteren Fällen ließ sich diese Ablagerung außer in diesem Organe auch noch in der Milz nachweisen.

Wir dürfen dies so deuten, daß die amyloidogenen Stoffe imstande sind, in den großen Kreislauf zu gelangen, um sich dann weiter in den Organen, wie Milz, Niere usw., niederzuschlagen.

Im Gegensatz zu dieser Fütterungamyloidose zeigte die Amyloidablagerung nach der Nutroseeinspritzung eine ganz anders bevorzugte Lokalisation.

Unter 26 Versuchsmäusen, die 8—50 mal Nutroseeinspritzungen bekamen und alle von selbst starben, konnten wir in 6 Fällen Amyloidablagerung feststellen, wobei immer die Milz mehr oder minder stark, während die Leber bzw. Niere in zwei Fällen ganz leicht von dieser Veränderung befallen waren.

Diese stark bevorzugte Lokalisation der Amyloidablagerung in der Milz bei der Nutroseeinspritzung kann unserer Meinung nach so gedeutet werden, daß die amyloidogenen Substanzen, die hierbei in Frage kommen, in den großen Kreislauf resorbiert werden müssen, weshalb sie in der Milz zum guten Teil abgefangen werden können, und zwar dank des Reticulo-Endothelialsystems. Warum die Amyloidablagerung beim Menschen die Milz am stärksten bevorzugt, könnte man auch im obigen Sinne verstehen.

Im Anschluß an unsere obige Darlegung in bezug auf die Amyloidablagerung wollen wir die Frage erörtern, warum die Amyloidablagerung in der Milz einmal als Schinkenmilz und ein anderes Mal als Sagomilz zum Vorschein kommt. Unserer Meinung nach gelangt die Schinkenmilz dann zur Entwicklung, wenn die amyloidogenen Substanzen in einer hohen Konzentration in die Milz eingeführt werden, und zwar so, daß sie gleich an der Sinuswand, nachdem sie durch Sinusendothelien dort ausgeschieden wurden, zur Fällung kommen.

Nach *Kusuki* sollen die Lymphgefäß, deren Vorhandensein im Innern der Milz früher in Abrede gestellt wurde, in den Knötchen ihren

Ursprung nehmen, um an dem Milzbalken entlang weiter zum Hilus zu gelangen.

So dürfte man annehmen, daß Lymphströme wahrscheinlich von den Pulpasträngen nach den Follikeln zu vorhanden sind. Wenn wir nun diese Annahme zur Erklärung der Sagomilz heranziehen dürfen, so ist auch denkbar, daß die amyloidogenen Stoffe, die in einem nicht so konzentrierten Zustande aus dem Sinus fortgeschafft wurden, nach den Milzknötchen zu befördert werden und erst dort, und zwar in den Reticulumfasern, zur Fällung kommen, wodurch die Sagomilz entstehen würde.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschoff* und *Uchino*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1925. — ²⁾ *Davidsohn*, Lubarsch-Ostertags Ergebni. **12**. 1908. — ³⁾ *Eppinger*, Biochem. Zeitschr. **127**. 1922. — ⁴⁾ *Gonnermann*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**. 1917. — ⁵⁾ *Gonnermann*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**. 1917. — ⁶⁾ *Gonnermann*, Biochem. Zeitschr. **94**. 1919. — ⁷⁾ *Gye* und *Purdy*, Brit. journ. of exp. pathol. **3**. 1922. — ⁸⁾ *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ⁹⁾ *Letterer*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tag. 1925. — ¹⁰⁾ *Letterer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1926. — ¹¹⁾ *Leupold*, Lubarsch-Ostertags Ergebni. **21**. 1925. — ¹²⁾ *Murata* und *Yoshikawa*, Verhandl. d. Japan. pathol. Ges. **15**. 1926. — ¹³⁾ *Schmidt, M. B.*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 7. Tag. 1904. — ¹⁴⁾ *Schmiedeberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**. 1920. — ¹⁵⁾ *Yoshikawa*, Mitt. d. med. Ges. zu Osaka **24**. 1925. — ¹⁶⁾ *Uchino*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1926.
-