

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig.)  
(Direktor: Prof. Dr. W. Hueck.)

## Über den Einfluß sauren und alkalischen Futters auf Mäuse, besonders auf die Entstehung hyaliner (amyloider?) und wachsartiger Degeneration.

Von

**Rudolf Rabl,**

Assistent am Pathol. Institut.

(Eingegangen am 27. Mai 1927.)

Bei Versuchsreihen mit Mäusen, die verschieden reagierendes Futter erhalten hatten, wurden eine Anzahl von Veränderungen beobachtet, von denen die amyloide (?) und wachsartige Degeneration besonders hervorgehoben werden sollen, da sie mit großer Regelmäßigkeit bei einander entsprechenden Fütterungen entstanden. Außerdem traten Anämien, Arterienverkalkungen und Fellveränderungen auf.

Über die amyloide Degeneration liegen aus jüngster Zeit ausführliche Referate von *Leupold*<sup>1</sup> und *Domagk*<sup>2</sup> vor, so daß ein näheres Eingehen auf die Literatur sich erübrigt. Experimentell ist sie häufig erzeugt worden. Bis vor kurzem wurden dazu chronische Eiterungen verwendet, die durch Bakterien- oder Terpentinöl-injektionen hervorgerufen worden waren. So gelang es *Czerny*<sup>3</sup>, *Lubarsch*<sup>4</sup>, *Davidsohn*<sup>5</sup>, *Dantschakow*<sup>6</sup>, *Krawkow*<sup>7</sup>, *Frank*<sup>8</sup>, *Strasser*<sup>9</sup>, *Domagk*<sup>10</sup>, *Jacob*<sup>11</sup>, *Herzenberg*<sup>12</sup>, *Uchino*<sup>13</sup> u. a. bei verschiedenen Tieren in wechselnd langer Zeit Amyloid hervorzurufen. Das Amyloid lag stets in der Milz perifollikulär und in der Leber längs der Capillaren. *Kuczynski*<sup>14</sup> erzeugte dann durch Fütterung mit Käse dieselben Veränderungen, wobei er das Casein als den wesentlichen Faktor ansah. Durch *Letterer*<sup>15</sup> wurde dann gezeigt, daß dem Casein keine spezifische Rolle zukommt, sondern, daß andere Eiweißarten die gleichen Ablagerungen hervorrufen können. Auch mit Schwefel- und Seleneinspritzungen war es ihm möglich, Amyloid zu erzeugen und nach Organtransplantationen bekamen die Versuchsmäuse auch Amyloid.

*Derewenko*<sup>16</sup> konnte dann noch durch Elektrolyse an lebenden Nieren Amyloid zur Ablagerung bringen (vgl. *Perregaux*<sup>17</sup>, *Eschlei*<sup>18</sup>).

Während also eine große Anzahl von Versuchsbedingungen zur amyloiden Degeneration führen kann, ist die wachsartige Degeneration bisher nur von *Roetzer*<sup>19</sup> und *Niemes*<sup>20</sup> durch Magermilch und Magermilch-Cholesterinfütterung erzeugt worden. Dabei war aber stets nur die quergestreifte Muskulatur des Körpers, niemals die des Herzens erkrankt. *Borst*<sup>21</sup> hielt eine parasitäre Infektion dabei für möglich, aber nicht für bewiesen. Besonders wurden Sarkosporidien in Betracht gezogen.

Im Folgenden sollen zuerst die Versuchsbedingungen und die Befunde mitgeteilt, dann erst die einzelnen Veränderungen besprochen werden.

Die Versuchsreihen haben das Gemeinsame, daß alle Tiere Cholesterin er-

hielten, daß aber jeweils die Reaktion im einen Fall gegen die saure, im anderen gegen die alkalische Seite hin verschoben wurde. Eine Reihe von Tieren bekamen außerdem Butter und weitere Mäuse Butter und Kalk. Stets wurden auch Reihen angesetzt, bei denen die Tiere abwechselnd sauer und alkalisch gefüttert wurden.

Als Versuchstiere wurden ausschließlich weiße Mäuse verwendet. Sie wurden in Kästen gehalten, die eine Spreu aus Sägespänen hatten. Darüber wurde die halbe Höhe des Kastens mit Holzwolle ausgefüllt.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Versuchsreihe I: Saures Cholesterin-Futter.

„ II: Alkalisches Cholesterin-Futter.

„ III: Abwechselnd saures und alkalisches Cholesterin-Futter.

„ IV: Saures Cholesterin-Fett-Futter.

„ V: Alkalisches Cholesterin-Fett-Futter.

„ VI: Abwechselnd saures und alkalisches Cholesterin-Fett-Futter.

„ VII: Saures Cholesterin-Fett-Kalk-Futter.

„ VIII: Alkalisches Cholesterin-Fett-Kalk-Futter.

„ IX: Abwechselnd saures und alkalisches Cholesterin-Fett-Kalk-Futter.

Dabei wurden folgende Futtermischungen verwendet:

1. Saures Cholesterin-Futter:

(verw. in Versuchsreihe I und III)

Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 15,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Acid. phosph. . . . .	gtt. 32—35
Amm. chlor. . . . .	gtt. 5
Kal. phosph. . . . .	gtt. 46
Aqu. font. . . . .	gtt. 35—40

2. Alkalisches Cholesterin-Futter:

(verw. in Versuchsreihe II und III)

Kartoffeln . . . . .	30,0
Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 10,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Natr. acetic. . . . .	4,0

3. Saures Cholesterin-Fett-Futter:

(verw. in Versuchsreihe IV und VI)

Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 12,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Butter . . . . .	6,0
Acid. phosph. . . . .	gtt. 33—35
Amm. chlor. . . . .	gtt. 5
Kal. phosph. . . . .	gtt. 55

4. Alkalisches Cholesterin-Fett-Futter:

(verw. in Versuchsreihe V und VI)

Kartoffeln . . . . .	30,0
Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 7,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Butter . . . . .	7,0
Natr. acetic. . . . .	4,5

5. Saures Cholesterin-Fett-Kalk-Futter:

(verw. in Versuchsreihe VII und IX)

Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 7,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Butter . . . . .	3,5
Calc. phosph. . . . .	3,5
Acid. phosph. . . . .	gtt. 22—23
Amm. chlor. . . . .	gtt. 4
Kal. phosph. . . . .	gtt. 40

6. Alkalisches Cholesterin-Fett-Kalk-

Futter: (verw. in Versuchsreihe VIII u. IX)

Kartoffeln . . . . .	30,0
Milchpulver . . . . .	
Zucker . . . . .	aa 6,0
Cholesterin . . . . .	0,15
Butter . . . . .	8,25
Calc. phosph. . . . .	7,5
Natr. acetic. . . . .	4,5

Außer den angeführten Futtermischungen wurde den Tieren reichlich Wasser gegeben. Die einzelnen Anteile wurden mit einer Apothekerwaage abgewogen, die Tropfen abgezählt.

Von Milchpulvern wurde fast ausschließlich die aus Magermilch hergestellte Trockenmilch „Milfix“ benutzt. Das Cholesterin war aus Gallensteinen durch

Extraktion und Umkrystallisieren gewonnen worden. Bei der Verwendung wurde es fein zerrieben und in Substanz unter das Futter gemischt. Als Kalkzusatz in den Versuchsreihen VII, VIII und IX diente sekundäres Calciumphosphat. Die den Futtern beigemischte Kalkmenge war so groß, daß die Gemische leicht kreibig schmeckten.

Die Reaktion des Futters wurde durch Phosphorsäure und Ammoniumchlorid nach der sauren, durch Natriumacetat nach der alkalischen Seite hin verschoben. Die Phosphorsäure war die offizinelle 25prozentige. Das Ammoniumchlorid wurde in einer Lösung von 1 g auf 150 Tropfen Wasser benutzt (anfangs statt dessen 1 g auf 135 Tropfen Wasser und 30 Tropfen 96proz. Alkohol). Als Kalium- und Natriumphosphat wurden die  $\frac{1}{15}$  mol. Lösungen von Kahlbaum verwendet. Natriumacetat verbrennt im Körper bekanntlich zu Natriumbicarbonat. Da es ein starkes Diuretikum an sich schon ist, die Wirkung besonders noch durch die hohe Zufuhr und die Salzwirkung außerdem verstärkt wird, haben die Tiere bei alkalischem Futter stets starken Durst. Das Natriumacetat wurde in Substanz fein zerrieben gegeben, da das Futter sonst zu feucht geworden wäre.

Versuchsreihe I. *Saure Cholesterin-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachsart. Deg.		Arteri- enver- kalkung
	Beginn 1925	Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 65	14. IV.	11. VII.	88	19,0:5,0	—	—	—	—	—	—
A 66	14. IV.	11. VII.	88	14,0:4,5	—	—	—	—	—	—
A 67	14. IV.	27. VII.	104	.	.	.	.	—	—	—
A 68	14. IV.	27. VII.	104	.	—	—	—	—	(+)	—
A 69	14. IV.	†27. VI.	73	12,0:4,25	+	+	++	—	—	++
A 70	14. IV.	27. VII.	103	.	++	+	—	+	++	—
A 71	14. IV.	27. VII.	103	.	++	++	++	+	(+)	—

Wie man aus der Tab. I ersieht, vertragen die Tiere das Futter sehr gut und bleiben lange am Leben.

Bei einer Reihe von Tieren wurde eine amyloide, bei mehreren wachstartige Degenerationen beobachtet.

Einmal gelang es, einen Wurf von 3 Tieren 8 Tage lang am Leben zu erhalten (von A 69), jedoch erkrankte dann das Muttertier an einer zunehmenden Ohren-erkrankung, so daß sie sich nicht mehr um die Jungen kümmerte und diese starben.

Am Fell der in dieser Versuchsreihe gefütterten Tiere konnten keine Veränderungen wahrgenommen werden.

Bei A 69 und 71 traten heftige Ohrenerkrankungen auf.

Versuchsreihe II. *Alkalische Cholesterin-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.		Wachsart. Deg.		Arteri- enver- kalkung
	Beginn 1925	Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	KM	HM	
A 72	14. IV.	11. VII.	88	10,5:4,0	—	—	—	—	—
A 73	14. IV.	11. VII.	88	17,5:7,0	—	—	—	—	—
A 74	14. IV.	27. VII.	104	.	—	—	.	.	.
A 75	14. IV.	†19. IV.	5	14,0:5,0	—	—	—	—	—
A 76	14. IV.	†26. V.	42	12,0:5,0	—	—	—	—	—
A 77	14. IV.	†14. IV.	3	7,0:2,0	.	—	—	—	—
A 78	15. IV.	†7. VII.	83	21,0:7,75	+++	—	—	—	—
A 79	15. IV.	27. VII.	103	.	.	—	—	—	—
A 95	24. IV.	27. VII.	95	.	.	—	.	—	.

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten gleichmäßig die alkalische Futtermischung 2.

Trotz der sehr bedeutenden Höhe des Alkalis vertrugen die Tiere das Futter sehr gut. Auch das Fell der Tiere blieb glatt und trocken wie bei normal gefütterten im Gegensatz aber zu den alkalisch gefütterten Tieren mit Butterzulage.

Als Todesursache kommt bei A 77 wohl in Betracht, daß es ein kleines Tier war und erst sehr kurz selbständig fraß. Daß unausgewachsene, sehr junge Mäuse alkalisches Futter schlecht vertragen, erscheint nach den Erfahrungen in den Versuchsreihen V und VIII wahrscheinlich. Auch in diesen Versuchen gelang es sehr schwer, junge Tiere am Leben zu erhalten.

A 75 war zwar nur 5 Tage unter den Versuchsbedingungen, trotzdem bekam diese Maus eine hochgradige Anämie, wie sie bei späteren alkalischen Versuchsreihen gleichfalls beobachtet wurde.

Nur einmal wurde (A 78) eine amyloide Degeneration beobachtet, auf die unten noch näher eingegangen werden soll, da sie etwas andere Bilder zeigt als bei den übrigen Tieren. Es ist das einzige alkalisch gefütterte Tier, das eine amyloide Degeneration bekam. Bei der Sektion wurde eine starke Vergrößerung der Milz gefunden. Die Oberfläche war grob und fein gehöckert, die Farbe hellweiß-grau und von breiten, braunroten Bändern gleichmäßig durchzogen. Die Leber war gleichfalls vergrößert und zeigte graugelbe Herde.

Wachsartige Degenerationen wurden nicht gefunden.

#### Versuchsreihe III. *Abwechselnd sauer und alkalisch gefütterte Cholesterin-Tiere.*

Tier	Beginn 1925	Versuchs-		Milz mm	Amyloide Deg.			Wachsart. Deg.		Arterienver- kalkung
		Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 54	2. IV.	†14. IV.	12	9,5:3,0	—	—	—	—	—	—
A 55	2. IV.	†11. IV.	9	9,0:3,0	—	—	—	—	—	—
A 56	2. IV.	†11. IV.	9	7,0:3,0	—	—	—	—	—	—
A 57	2. IV.	†9. IV.	7	9,0:2,5	.	—	—	(+)	—	—
A 59	9. IV.	†7. VI.	59	13,0:6,0	++	+	—	—	—	—
A 60	9. IV.	†3. VII.	85	15,0:4,0	++	++	++	—	—	—
A 61	9. IV.	†17. VI.	69	13,0:5,0	++	++	++	—	—	—
A 62	9. IV.	6. VII.	88	14,0:5,0	—	—	—	—	—	—
A 63	15. IV.	16. VI.	62	12,0:5,0	++	—	+	++	—	++
A 64	15. IV.	†21. IV.	6	12,0:3,0	—	—	—	—	—	—
A 91	21. IV.	†15. IV.	24	14,0:4,5	—	+	—	—	—	—
A 92	24. IV.	22. VII.	90	18,0:7,5	—	—	—	—	—	++
A 93	24. IV.	22. VII.	90	20,5:6,75	—	—	—	—	+	+
A 94	24. V.	†19. VI.	56	11,5:4,0	++	++	++	—	—	++

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten in 2tägigem Wechsel die saure Futtermischung 1 und die alkalische Futtermischung 2.

Bei den vorhergehenden Versuchsreihen wurde schon festgestellt, daß die Futtermischungen reichlich gefressen wurden. Diese Angabe bedarf für diesen Fall noch einer kleinen Ergänzung. Bei dem Futterwechsel zur sauren Nahrung wurde diese sofort gut gefressen, dagegen wurde bei dem Wechsel zum alkalischen Futter dieses zuerst sehr wenig gefressen.

Um jedes Vermischen der beiden Futtermischungen zu vermeiden, wodurch eine Störung in die Versuchsbedingungen gekommen wäre, wurden die Tiere während des sauren Futters in anderen Kästen als während der alkalischen Ernährung gehalten (ebenso in Versuchsreihe VI und IX).

Was das Befinden der Tiere anbelangt, so waren sie in einem guten Allgemein-

zustand, das Fell war glatt und gepflegt. Trotzdem traten bei einigen Tieren Entzündungen der Augenlider und der Ohren auf: A 60, 61, 63 und außerdem bei A 63 am letzten Tage vor dem Tode in der Mitte der beiden Corneae grau-weiße Trübungen.

A 59 hatte zu Beginn des Versuches am 9. IV. 1925 ein Carcinom von etwa 3 mm Durchmesser oberhalb der Symphyse, das im Laufe der 59 Tage dauernden Fütterung sehr stark wuchs.

Bei einer Reihe von Tieren traten amyloide Degenerationen auf. Wachstumsartige Degeneration der Körpermuskulatur war nur einmal vorhanden, Arterienverkalkungen häufiger.

Versuchsreihe IV. *Saure Cholesterin-Fett-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachst. Deg.		Arterienver- kalkung
	Beginn 1925	Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 20	16. III.	12. VI.	88	.	—	—	—	—	—	—
A 31	18. III.	12. VI.	86	14,5:4,5	—	—	—	—	+	—
A 32	18. III.	†28. V.	71	23,0:7,5	+++	+++	—	—	+	—
A 33	18. III.	23. IX.	189	17,0:5,5	—	—	—	—	—	—
A 34	16. III.	5. IV.	20	18,0:5,5	.	—	—	—	—	—
A 35	26. III.	23. IX.	181	20,0:6,0	—	—	—	—	—	—
A 36	26. III.	†30. VI.	96	26,0:8,0	+++	+++	+++	+	+	—
A 89	21. IV.	†26. V.	35	24,5:6,5	+++	+++	—	—	—	—
A 101	geb. 16. V.	30. VIII.	106	17,5:5,0	—	—	—	—	—	—
A 103	„ 16. V.	23. IX.	130	18,0:6,0	.	—	.	.	.	.
A 108	„ 5. VIII.	16. IX.	42	14,0:6,0	—	—	—	—	—	—
A 109	„ 5. VIII.	23. IX.	49	18,5:6,5	—	—	.	—	—	—

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten eine saure, fettreiche Nahrung (Futtermischung 3), die in der Zusammensetzung ihrer Grundsubstanz der in Versuchsreihe I gegebenen Mischung (Futtermischung 1) entspricht.

A 35 warf 2mal je 3 Junge, die dann sofort in die gleichen Versuchsbedingungen aufgenommen wurden.

Wie genaue Messungen ergaben, war eine stärkere Wachstumsstörung im Vergleich mit anders gefütterten Tieren nicht vorhanden.

Um der Frage der Wachstumsänderungen durch die Ernährung näher zu kommen, wurden auch kleinere, selbständig fressende Tiere in Versuch genommen. A 35 mit 14,75 g, A 36 mit 10,6 g. Nach 16 Tagen wogen A 35 17,75 g, A 36 sogar 20,5 g. Die Körpergröße nahm auch bei diesen Tieren stark zu.

Versuchsreihe V. *Alkalische Cholesterin-Fett-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachst. Deg.		Arterienver- kalkung
	Beginn 1925	Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 14	16. III.	12. VI.	88	10,5:3,5	.	—	—	—	—	—
A 15	16. III.	12. VI.	88	17,0:6,0	—	—	—	—	—	+
A 16	16. III.	27. VII.	133	.	—	—	.	—	—	—
A 17	16. III.	†20. IV.	35	12,0:2,5	—	—	—	—	—	(+)
A 18	16. III.	†17. IV.	32	7,0:2,5	—	—	.	—	—	—
A 37	26. III.	†11. IV.	16	.	—	—	—	++	—	++
A 38	26. III.	27. VII.	123	.	—	—	.	—	—	—
A 82	21. IV.	27. VII.	97	16,0:5,5	—	—	.	.	—	.
A 83	21. IV.	27. VII.	97	20,0:4,5	.	—	.	—	.	.
A 84	21. IV.	†15. VII.	85	.	—	—	—	—	—	—

Bei einigen Mäusen traten starke amyloide Degenerationen auf. Die Milzen aller 3 Tiere sind sehr stark erkrankt und sehr vergrößert. Wachstartige Degeneration war nur einmal vorhanden.

Die Mäuse dieser Versuchsreihen erhielten gleichmäßig die alkalische Futtermischung 4, also eine Nahrung, die in ihrem Grundfutter den alkalischen Mischungen 2 und 6 entspricht.

Das Futter wurde reichlich gefressen. Bald nachdem die Tiere unter dieser Nahrung standen, bekamen sie eine auffallende Veränderung ihres Felles. Die Haare legten sich nicht an den Körper an, sondern verklebten miteinander und standen stärker als normalerweise ab. Durch die butterreiche Ernährung wird Fett durch die Haut ausgeschieden, wodurch dann das auffallende Ergebnis zustande kommt. Das gleiche Bild bietet sich bei der alkalischen Cholesterinfettkalkfütterung.

Es wurden auch mehrere nicht ausgewachsene Mäuse in Versuch genommen: A 17, A 18, A 37. Von diesen wog A 17 7,25 g; A 18 5,25 g; A 37 6,5 g; nach 16 Tagen hatte A 37 nicht zugenommen, sondern abgenommen 6,25 g, obgleich das Tier sehr gut gefressen hatte. Von diesen kleinen Mäusen bekamen A 17 und A 37 hochgradige Anämien, A 18 überstand die Fütterung auch nicht lange Zeit. Während des bei A 17 und A 18 über 4 Wochen, bei A 37 16 Tage dauernden Versuches konnte keine Größenzunahme festgestellt werden, obgleich sie das Futter sehr reichlich gefressen hatten. Eine amyloide Degeneration trat niemals auf, eine wachstartige Degeneration 1 mal. Geringgradige Arterienverkalkungen waren 2 mal vorhanden, eine stärkere nur bei einem anämischen Tier.

Versuchsreihe VI. *Abwechselnd sauer und alkalisch gefütterte Cholesterin-Fett-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachst. Deg.		Arterienverkalkung
	Beginn 1924	Ende 1924	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 5	4. IX.	20. X.	47	.	—	—	.	—	—	—
A 7	4. IX.	†11. IX.	8	.	—	—	—	—	—	—
A 8	4. IX.	†24. XI.	82	.	+	—	—	—	+++	—
A 9	4. IX. 1925	28. XI. 1925	86	.	+	—	—	—	+++	—
A 42	2. IV.	29. VI.	88	14,0:4,5	—	—	—	—	—	—
A 43	2. IV.	29. VI.	88	18,0:4,5	—	—	—	—	—	—
A 44	2. IV.	16. IX.	167	14,0:5,5	—	—	.	.	.	.
A 45	2. IV.	30. VIII.	150	20,5:7,25	—	++	—	—	+	—
A 46	2. IV.	16. IX.	167	17,5:6,0	—	—	—	—	—	—
A 47	6. IV.	13. IX.	160	15,0:5,5	—	—	—	—	—	—
A 86	21. IV.	16. IX.	148	22,0:6,75	—	—	—	—	—	—
A 104	geb. 30.V.	13. IX.	106	18,25:6,25	—	—	—	+	++	—
A 105	„ 30.V.	13. IX.	106	16,0:6,0	—	—	—	—	—	—
A 106	„ 8.V.	†20. VIII.	43	9,5:3,5	.	—	—	—	—	—
A 107	„ 8.VII.	27. VIII.	50	17,0:5,25	—	—	—	—	—	—

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten in 2tägigem Wechsel die saure Futtermischung 3 und die alkalische Futtermischung 4. — A 6, A 8 und A 9 bekamen vom 29. X. 1924 ab Öl, in dem das Cholesterin gelöst wurde. Außerdem wurden diese 3 Tiere täglich im Futter gewechselt.

Die Tiere vertrugen das Futter ausgezeichnet, sie fressen es gern und reichlich. Allerdings bedarf diese Angabe einer kleinen Einschränkung, die ähnlich wie die in Versuchsreihe III ist. Wenn die Tiere nach der sauren Nahrung alkalisches Futter bekamen, so fraßen sie dieses bedeutend schlechter; bald stellten sie sich aber auf dieses um, und zwar viel eher als die Tiere der Versuchsreihe III.

Eine Reihe von jungen Tieren aus 2 Würfen konnten unter diesem Futter aufgezogen werden. Nach genauen Vergleichsmessungen gegenüber den Tieren der Versuchsreihe III konnten keine Wachstumsunterschiede nachgewiesen werden (A 104, A 105, A 106 und A 107).

A 45 ist ein Tier, das nach 150 Tagen getötet worden ist, das aber schon bei Beginn der ersten Trächtigkeit (A 104 und A 105) eine Ohrenerkrankung bekam. Die Ohrmuschel ist der Erkrankung zum Opfer gefallen. Erst bei Beginn der 2. Schwangerschaft hat die Erkrankung wieder aufzuflackern begonnen. In der Tiefe des linken Ohres hatte sich ein Absceß gebildet, so daß beim Drücken grüngelber Eiter ausgepreßt werden konnte, und das rechte Auge ist so stark entzündet gewesen, daß die Augenlider zusammenklebten. Am 27. VIII. warf es ein sehr schwächliches Junges, das aber nur wenige Tage gesäugt wurde. Bei der Sektion wurde eine amyloide Degeneration in der Leber gefunden. Wachstumsartige Degenerationen in Herz und Körpermuskulatur wurden mehrmals beobachtet.

Versuchsreihe VII. Saure Cholesterin-Fett-Kalk-Tiere.

Tier	Beginn 1925	Versuchs-		Milz mm	Amyloide Deg.			Wachst. Deg.		Arterienver- kalkung
		Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 26	18. III.	6. VI.	80	19,5:6,5	—	++	—	++++	++++	++++
A 27	18. III.	†14. VI.	88	11,5:4,0	—	—	—	++++	++++	++++
A 28	18. III.	†29. IV.	42	14,0:4,5	++	++	++	++++	+	++++
A 29	18. III.	†16. IV.	29	11,5:3,0	—	—	—	++++	++++	++++
A 30	18. III.	†9. IV.	22	11,5:3,5	—	—	—	++++	++++	++++
A 80	15. IV.	†16. VI.	62	14,0:3,5	++	++	—	—	—	+
A 81	15. IV.	†2. VI.	48	12,0:2,5	—	—	—	+	++	++
A 90	21. IV.	†1. VI.	41	16,0:4,5	—	—	—	++	++	++
A 19	16. III.	†21. VI.	97	18,0:5,5	++	—	—	—	—	—

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten gleichmäßig die saure Futtermischung 5, die sich von den anderen sauren Futterzusammensetzungen durch den Kalkzusatz unterscheiden. A 19 erhielt erst nach etwa 4 Wochen diese Nahrung, vorher bekam diese Maus saures Cholesterinfettfutter (3).

Das Futter wurde nicht so reichlich gefressen, wie die anderen sauren Mischungen (1 und 3).

An Veränderungen im Äußeren der Tiere ist nur ein Hautausschlag bei A 26 zu erwähnen, der schließlich so stark fortgeschritten war, daß die Brust sowie der vordere Teil des Rückens und ein großer Teil des Kopfes vollkommen haarlos war. Die Haut war zart und an vielen Stellen eingerissen oder vernarbt. Schulterblatt und Wirbelsäule standen stark vor. Das Tier fühlte sich kalt an. Bei den anderen Mäusen war das Fell glatt und gepflegt. Dieses Tier, sowie einige andere, lange im Versuch stehende Mäuse, die aber keine Ausschläge zeigten, bekamen amyloide Degenerationen.

Sehr häufig wurden schwere wachstumsartige Degenerationen der Körper- und Herzmuskulatur und schwerste Arterienverkalkungen beobachtet, die bis in die kleinsten Gefäße sich verfolgen ließen.

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten gleichmäßig die alkalische Futtermischung 6. Diese wurde von den Tieren reichlich gefressen.

Schon bald nach Beginn der Fütterung ändert sich das Fell in sehr charakteristischer Weise, es wird struppig, die Haare ballen sich zusammen und stehen stärker als normalerweise ab. Das Fell fühlt sich fettig an. Es ist also dieselbe Änderung wie in Versuchsreihe IV.

Versuchsreihe VIII. *Alkalisch gefütterte Cholesterin-Fett-Kalk-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachsart. Deg.		Arte- rienver- kalkung
	Beginn 1925	Ende 1925	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 23	18. III.	23. III.	5	.	—	—	—	—	—	—
A 24	18. III.	†26. III.	8	.	—	—	.	—	—	—
A 25	18. III.	†2. VI.	76	8,5:2,5	—	.	.	.	.	.
A 39	26. III.	22. VI.	88	25,0:6,0	—	—	.	—	—	—
A 40	26. III.	22. VI.	88	14,0:5,0	—	—	—	—	—	—
A 41	26. III.	22. VI.	88	16,5:5,5	—	—	—	—	—	—
A 85	21. IV.	†19. V.	29	12,0:5,0	—	—	.	—	—	—

A 41 bekam eine Bewegungsstörung, die sich etwa 8 Tage nach Beginn des Versuchs ausbildete und die innerhalb von 10 Tagen sehr zunahm, bis zu einer Höhe, auf der sie während der ganzen Zeit blieb. Mikroskopisch fand sich dafür kein Anhalt.

A 24 starb an einer Anämie derselben Art, wie bei früheren alkalischen Versuchsreihen (II und V) beschrieben wurden (A 76, A 17, A 37). Amyloide oder wachstartige Degenerationen traten niemals auf.

## Versuchsreihe IX.

*Abwechselnd sauer und alkalisch gefütterte Cholesterin-Fett-Kalk-Tiere.*

Tier	Versuchs-			Milz mm	Amyloide Deg.			Wachsart. Deg.		Arte- rienver- kalkung
	Beginn 1924	Ende 1924	Dauer in Tg.		Milz	Leber	Darm	KM	HM	
A 10	28. X.	9. XI.	12	.	.	—	—	—	—	+
A 11	28. X.	†15. XI.	29	.	.	—	—	—	+	—
A 12	28. X.	†30. XI.	33	.	—	—	—	+	+	(+)
A 13	28. X.	†1. XII.	34	.	—	—	—	+	+	+
	1925	1925								
A 48	2. IV.	†4. VI.	63	6,5:1,5	.	—	—	+	+	—
A 49	2. IV.	†21. V.	49	12,5:3,5	.	—	—	++	+++	++
A 50	2. IV.	†13. V.	41	9,5:4,0	—	—	—	++	+++	+++
A 51	2. IV.	†27. IV.	25	7,5:1,5	.	.	—	.	.	.
A 52	2. IV.	†10. IV.	8	5,5	—	—	—	—	++	++
A 53	6. IV.	†2. V.	26	10,0:2,0	—	—	—	++	++	—
A 54	21. IV.	19. VII.	90	.	—	—	—	—	—	—
A 88	21. IV.	†29. VII.	8	11,0:3,0	—	—	—	—	.	.
A 96	30. IV.	†26. VI.	57	6,0:2,5	.	—	—	++	++	++
A 97	30. IV.	27. VII.	88	13,0:4,0	—	—	—	.	.	.
A 98	30. IV.	27. VII.	88	.	—	—	—	—	+	—
A 99	30. IV.	27. VII.	88	.	—	—	—	—	—	—
A 100	30. IV.	27. VII.	88	.	—	—	—	—	—	—

Die Mäuse dieser Versuchsreihe erhielten im Durchschnitt bei 2tägigem Wechsel die saure Futtermischung 5 und die alkalische 6. — A 10, A 11, A 12 und A 13 erhielten das Cholesterin in Öl gelöst. Die Tiere fraßen die Nahrung gut, jedoch nicht so reichlich wie die Mischungen ohne Kalk. Wie man aus der Tabelle ersieht, starben die Tiere leicht, was im Gegensatz zu den anderen Versuchsreihen besonders zu betonen ist. Auffallend ist, daß die Tiere nicht so plötzlich aus vollster Gesundheit heraus starben, sondern sich vor dem Tode lange Zeit hinschleppten. So konnten sie schon oft einen halben Tag vor dem Tode isoliert werden. Es wurde schon hervorgehoben, daß im Gegensatz dazu die Mäuse der



Versuchsreihe VII (saure Cholesterinfettkaltiere) sehr schnell starben, oft innerhalb von 20 Min.

Wachsartige Degenerationen und Arterienverkalkungen waren häufig nachweisbar.

Häufig traten also in den Versuchsreihen amyloide und wachsartige Degenerationen auf, die mit einer einzigen Ausnahme an die saure Fütterung gebunden waren und Fellveränderungen, die bei alkalischer Ernährung entstanden. Die Degenerationen sollen im Folgenden noch etwas näher besprochen werden:

Die in Milz, Leber, Duodenum, Nieren und Pankreas abgelagerte Substanz] wurde mit Amyloid bezeichnet, obgleich sie der beim Menschen gefundenen nicht in allen Eigenschaften gleichzustellen ist. Sie wurde aber auch von den bisherigen Untersuchern als Amyloid bezeichnet, da sie in manchen Reaktionen der beim Menschen gefundenen Substanz entspricht, und sich vor allem an den gleichen Stellen ablagert wie beim Menschen. Mit Eosin färbte sie sich schwach rosa, mit van Gieson schwach gelb, dagegen waren die für das Amyloid charakteristischen Reaktionen nicht immer deutlich. Während die Methylviolettreaktion bei einer großen Anzahl von Versuchstieren deutlich positiv ausfiel, war die Jod-, Jod-Schwefelsäure- und Kongo-reaktion stets negativ. In den weitaus meisten Fällen färbte sie sich mit Sudan schwach orange. Der sehr wechselnde Ausfall der Amyloidreaktion steht in Übereinstimmung mit früheren Untersuchern, was wohl mit der chemischen Konstitution zusammenhängen mag.

Es wurden auf Amyloid untersucht: Milz, Leber, Magen, Duodenum, Pankreas und Nieren. In allen diesen Organen kann das Amyloid auftreten. In einigen Fällen wurden noch die anderen Darmabschnitte und die Nebennieren untersucht, diese aber stets frei gefunden. Bei den früheren experimentellen Untersuchungen wurden meist nur Milz und Leber untersucht. *Letterer*<sup>15</sup> stellt in Übereinstimmung mit *Kuczynski*<sup>14</sup> fest, daß meist die Milz zuerst erkrankt, dann erst die Leber. *Kuczynski* fand nur in einem Falle eine primäre Erkrankung der Leber, *Letterer* beobachtete diese sogar niemals. Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, ist diese Beobachtung im allgemeinen auch für diese Versuche gültig, obgleich 2mal die Leber allein ergriffen, dagegen die Milz frei war (A 91 und A 45). Wenn beide Organe Amyloid enthielten, so war aber meist mehr in der Milz vorhanden. Als nächst häufig befallenes Organ schließt sich das Duodenum an, jedoch läßt sich aus der Stärke der Ablagerung wiederum kein Schluß auf das Ergriffensein der übrigen Organe ziehen. Stärke der Ablagerungen und Reihenfolge der Organe sind also zwei Dinge, die nicht parallel laufen. Sehr selten waren die Nieren und nur 2mal das Pankreas ergriffen. Auch *Kuczynski* erwähnt bei seinen Versuchsmäusen ein Ergriffensein des Darmes, der Nieren und Nebennieren.

Leider sind nicht regelmäßig Angaben darüber vorhanden, ob auch bei den Einspritzungsversuchen Darmamyloid auftritt, so daß man sehen könnte, ob diese Lokalisation mit dem durch Ernährung entstehenden Amyloid eine Beziehung hat. *Kuczynski* erwähnt nur bei einem mit Nutrose gespritztem Tier, daß der Darm frei von Amyloid war, obgleich es eine ausgesprochene Schinkenmilz hatte.

Die Lokalisation in der Milz ist stets um die Follikel und bildet dort Ringe, die oft nicht den ganzen Follikel umschließen, sondern nur einen Teil. Nach der Größe dieser Ringe zu schließen, beginnen sie in der Außenzone der Lymphknötchen. Die Breite dieser Ränder ist nicht sehr erheblich, eine bestimmte Struktur läßt sich nicht erkennen. Amyloidkrystalle in der Art, wie sie *Kuczynski*<sup>14</sup> gesehen hat, waren niemals vorhanden. Die Abgrenzung gegen die Follikel und gegen die Pulpa ist eine scharfe, sie läßt aber keine Grenze durch irgendein Gewebssystem erkennen. In manchen Fällen nur sind es die Gefäßwände, in deren Lichtung einige Erythrocyten zu erkennen sind. Während dieser Ring um die Follikel ziemlich dicht ist, schieben sich in einem weiteren Stadium von diesem Band Fortsätze in die Pulpa, seltener in die Knötchen. Diese Fortsätze enthalten die niedergeschlagene Substanz in nicht so hoher Konzentration, färben sich anfangs weniger stark, um erst später dieselbe Färbung wie der primäre Ring anzunehmen. Das Vorschieben in die Pulpa kann so hochgradig sein, daß die Follikel noch voll erhalten geblieben sind, während die Pulpa nur auf wenige Zellinseln beschränkt ist. Bei einer Maus (A 36) ging der Prozeß aber so weit, daß auch die Knötchen in diesen Prozess eingeschlossen wurden. Ansätze dazu sieht man bei verschiedenen Tieren. Genauso wie von dem primären Ring sich die Fortsätze in die Pulpa vorschieben, geht der Prozeß auf die Follikel über. Jedesmal geht der Vorgang in der gleichen Weise weiter.

Mit der Sudanfärbung ist zu sehen, daß innerhalb dieser Substanz, besonders gegen das Zentrum der amyloiden Balken hin, Lipoide niedergeschlagen sind. Man kann aber keine deutlichen Tröpfchen sehen, sondern die Substanz färbt sich diffus orange.

Mit der Färbung nach *Achucarro* sieht man in der Amyloidsubstanz noch die gut erhaltenen Reticulumfasern liegen. Der amyloide Prozeß muß sich also in der Grundsubstanz um diese Fasern herum abspielen.

Leber: Die Ablagerung läßt hier deutlich mehrere Formen erkennen, die wechseln, sich aber niemals zusammenfinden. Im einen Fall beginnt die Ablagerung um die großen Venen und geht längs der Capillaren in die Läppchen, im anderen Fall lagert sich die Substanz herdförmig in runden Knoten ab. Eine besondere Bevorzugung der peripheren oder zentralen Lebervenen konnte nicht festgestellt werden. Warum im einen Fall die herdförmige, im anderen Fall die diffuse Ablagerung eintritt, ist bislang unklar. Mit der Ablagerung des Amyloids in anderen Organen hat diese verschiedene Lokalisation keine Beziehungen, etwa in der Art, daß bei alleinigem Befallensein der Leber es in dieser zur Knotenbildung kommt. Die häufigste Form ist diejenige, bei der das Amyloid in der Gefäßwand der großen Venen niedergeschlagen und um diese ringartig abgelagert wird. Von diesem Ring schieben sich

die Fortsätze zwischen die Leberzellbalken entlang der Capillaren vor. Die Ablagerung schreitet nun aber nicht gleichmäßig fort, sondern beginnt häufig peripher und zentral gleichzeitig. Diese beiden Formen wurden einmal auch durchbrochen (A 45), indem die Leber dieser Maus nur um die Gefäßcapillaren Amyloidringe zeigte, während die größeren Gefäße davon verschont blieben.

Wir sahen, daß nächst der Leber am häufigsten das Duodenum befallen wird. Der außerdem fast regelmäßig untersuchte Magen zeigte kein einziges Mal die geringsten Veränderungen. Am Darm befällt die amyloide Degeneration einerseits die *Membranae propriae*, andererseits lagert sich die Substanz in der Mitte der Zotten längs Zellen ab, die längsoval sind und wohl dem zentralen Chylusgefäß angehören. Bei ganz starker Ausbildung greift der Prozeß auf die Basis der Zotten über, und in der Submucosa liegt das Amyloid wiederum längs der gleichen Zellen. Selbst bei dieser starken Degeneration wurde niemals eine solche kompakte Masse gefunden, wie sie von *Hueter*<sup>22</sup> bei einem Sektionsfall beobachtet wurde. Ulcerationen auf Grund der amyloiden Ablagerungen traten niemals auf. An den Epithelzellen über diesen Bezirken waren keine Veränderungen wahrzunehmen, die auf eine Schädigung des Stoffwechsels hinweisen könnten. Auch hier findet sich also der auffallende Befund, daß der Stoffwechsel durch die Amyloidablagerungen hindurchgeht.

Weit seltener sind die Nieren erkrankt (A 36, A 60, A 94). Bei allen 3 Fällen ist das Amyloid längs der *Membranae propriae*, nur einmal (A 36) außerdem an den Glomerulusschlingen.

Bei 2 Fällen war das Pankreas ergriffen. Auch hier waren die Ablagerungen längs der *Membranae propriae* (A 36, A 28).

Während bei den bisher beschriebenen Ablagerungen sich die früher schon beobachtete charakteristische Lokalisation zeigte, weisen einige Tiere Veränderungen auf, die als Resorption gedeutet werden könnten (A 78, A 89, A 32, A 19). In der Milz ist um die Knötchen, die in ihrer Größe kaum verändert sind, das ganze Reticulum in sehr ausgedehnter Weise von der amyloiden Degeneration ergriffen. Während es sich bei den bisherigen Tieren um schmale, gleichmäßig dichte Ablagerungen in der Pulpa handelte, sind es hier verschieden große Herde, die eine verschiedene Dichte zeigen, wie aus der Färbung deutlich hervorgeht. Das Zentrum färbt sich mit Methylviolett leuchtend violett, mit Sudan orange, mit Hämatoxylin aber blau. Die Randzonen färben sich dagegen nicht mit Methylviolett und Sudan, aber mit Eosin rot und machen einen zellarmen, weniger dichten Eindruck.

Die Capillaren der Leber sind stark erweitert und außer mit Blutzellen stellenweise mit Massen vollgestopft, die an die amyloiden Ablagerungen in der Milz erinnern. Außerdem sind Kerntrümmer vorhanden.

Die Kupfferschen Sternzellen sind in diesen Bereichen vermehrt. An den Parenchymzellen fällt besonders eine starke Vergrößerung der Kerne auf, die von einem feinen Chromatinnetz durchzogen werden und in das sehr große Nucleoli hineinverwoben sind. Die Ablagerung um die Capillaren ist nicht vorhanden.

Naheliegend scheint der Gedanke, die zuletzt besprochenen Ablagerungen als Resorption zu deuten. Vielfach wird eine Resorption von Amyloid geleugnet, obgleich von *Dantschakow*<sup>6</sup> und *Lubarsch*<sup>4</sup> gezeigt wurde, daß experimentell erzeugte Ablagerungen wieder gelöst werden können, ohne daß Veränderungen zurückbleiben. Auch *Letterer* hält aus theoretischen Gründen eine Resorption in vivo für möglich. Er nimmt dabei allerdings eine einfache Löslichkeitssteigerung an, wobei er besonders an eine Alkalivermehrung denkt. Es ist auch bei meinen Versuchen aufgefallen, daß ein als Resorption zu deutender Befund bei einem Tier beobachtet wurde, das alkalisch gefüttert wurde (A 78).

Auffallend im Gegensatz zu den anderen Tieren ist die starke Vergrößerung von Milz und Leber, über deren Oberfläche auch graue Herde hervorragten und die durch die besonders starke Ablagerung bedingt ist. Die geringgradige amyloide Ablagerung macht dagegen keine Vergrößerung der Organe, wie aus den Tabellen hervorgeht.

Die zuerst beschriebenen Veränderungen sind die gleichen, wie sie von den bisherigen Untersuchern als experimentelles Amyloid gedeutet wurden. Spontan wurden sie bei Mäusen noch nicht beobachtet. In den besprochenen Versuchsreihen trat es stets bei Mäusen auf, welche dauernd eine saure oder wechselnd saure und alkalische Kost erhalten hatten, nur einmal (A 78) wurde es bei einem alkalisch ernährten Tier beobachtet. Bei gleichzeitiger Fettfütterung traten die Veränderungen trotz gleicher Versuchsdauer weit seltener auf. Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden von *Klinge* und *Wacker*, die bei Mäusen, welche Cholesterinoleat erhielten, und bei denen Teerkrebse erzeugt wurden, kein Amyloid auftrat, während die Tiere ohne Cholesterinoleat an Amyloid erkrankten.

Ein Teil der Versuchstiere, bei welchen eine amyloide Degeneration entstand, neigte zeitweise zu Infektionen der Ohren, Augen oder der Haut (A 69, A 71, A 60, A 61, A 63, A 26). Möglicherweise spielten diese Infektionen bei der amyloiden Ablagerung eine Rolle, jedenfalls können sie nicht ausgeschlossen werden. Von *Uchino* wurde gerade gezeigt, daß durch Einspritzung von Hautbakterien Amyloid erzeugt werden kann.

Ein weiteres Tier (A 59) hatte einen Tumor und seit den Untersuchungen von *Lubarsch*<sup>23</sup> ist bekannt, daß Mäuse bei Carcinomen und Sarkomen zu Amyloid neigen. Allerdings sei erwähnt, daß in einer

späteren Versuchsreihe nach reiner alkalischer Fütterung eine Maus mit einem Mammacarcinom keine amyloide Degeneration bekam, was in Übereinstimmung damit stehen würde, daß nur sauer ernährte Tiere Amyloid bekommen (Aa I I).

Wenn also bei einem Teil der Tiere eine exogene Infektion nicht ausgeschlossen werden kann, so war bei der weit größeren Anzahl eine solche nicht nachweisbar, so daß der Gedanke naheliegt, auch die Säure und vielleicht die Cholesterinwirkung für die Entstehung der amyloiden Degeneration verantwortlich zu machen. Die Ablagerungen traten stets nach sehr langer Fütterungsdauer auf, meist erst nach 2 Monaten. Bevor es also zu der amyloiden Degeneration kommt, muß im Körper eine Umstellung eingetreten sein, welche erst die Vorbedingung dazu gibt.

Diese könnte einerseits in der Entstehung einer Antigen-Antikörperwirkung gegeben sein, wie sie *Loeschke*<sup>27</sup> neuerdings annimmt. Die amyloide Degeneration würde dann durch einen Antigenüberschuß im Blute entstehen. Bei der Ausfällung käme dem Cholesterin vielleicht eine besondere Rolle zu. Das dann abgelagerte Eiweiß wäre chemisch nach seiner Herkunft verschieden, wodurch auch der verschiedene Ausfall der Färbbarkeit bedingt wäre. Oder aber die Säure bedingt eine Veränderung der Grundsubstanz im Sinne von Permeabilitätsänderungen, die als Ursachen anzusprechen wären. Diese Wirkungsweise der chronischen Säuerung im Körper wäre dann den Wirkungen am Muskel gleichzustellen, die weiter unten besprochen werden sollen. Daß es aber genau so wie amyloidfördernde Substanzen auch solche gibt, welche den Ablagerungen hemmend entgegenzutreten, scheint auch aus den Versuchen mit gleichzeitiger Fettgabe hervorzugehen (vgl. *Klinge* und *Wacker*).

An die Bedeutung der Säure ist auch schon früher gedacht worden. *Domagk*<sup>10</sup> fütterte Mäuse mit Thiosulfat, das sich im Körper zu Schwefelsäure umsetzt. Es gelang ihm bei gleichzeitigen Bakterien-  
einspritzungen nicht, häufiger Amyloid zu erzeugen. *Letterer* hat dann Versuche mit alkalisch gefütterten Tieren gemacht, die aber nicht länger fortgesetzt werden konnten, da die Mäuse die Nahrung verweigerten.

Nach den von *Leupold*<sup>24</sup> und *Letterer*<sup>25</sup> angegebenen Löslichkeitsversuchen bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration erscheint es wahrscheinlich, daß Amyloid entweder in alkalischer Lösung überhaupt nicht abgelagert wird, oder dann gelöst wird, da die Löslichkeit bei alkalischer Reaktion weit größer ist als bei saurer. Diese Angaben stimmen mit den eben erhobenen Befunden vollkommen überein.

Als weiterer, sehr häufiger Befund trat eine *wachsartige* Degeneration der Körper- und Herzmuskulatur auf. Häufig sind es dieselben

Tiere, die auch amyloide Degenerationen in inneren Organen zeigten, in anderen Fällen waren sie frei davon, so daß ein bestimmtes Verhältnis zwischen beiden nicht aufgestellt werden kann. Im Verlauf der Untersuchungen wurden mehrmals Sarkosporidienschläuche in der Muskulatur von Versuchstieren gefunden, bei diesen Tieren konnte jedoch niemals eine wachsartige Degeneration nachgewiesen werden, so daß ein Zusammenhang mit einer Sarkosporidieninfektion ausgeschlossen werden kann, wie sie *Borst*<sup>21</sup> noch für möglich hielt.

Während bei der amyloiden Degeneration sich im allgemeinen eine gewisse Reihenfolge des Befallenwerdens der verschiedenen Organe nachweisen ließ, kann hier nicht festgestellt werden, daß die Körpermuskulatur eher als die Herzmuskulatur erkrankt oder umgekehrt; auch in der Stärke sind schärfere Verhältnisse zwischen beiden Muskelgruppen nicht zu ziehen. Bei der amyloiden Degeneration fanden wir, daß geringe Ausbildung häufig ist, während starke zu den größten Seltenheiten gehört. Fast das umgekehrte gilt von der wachsartigen Degeneration. Hat sie einmal begonnen, so geht sie unaufhaltsam weiter.

In einem Punkte zeichneten sich diese Tiere allerdings ganz charakteristisch aus. Sie starben schnell. Es ereignete sich häufiger, daß beim Säubern der Käfige die Tiere aus ihrem Bau herauskamen, stehen blieben und ohne den geringsten Todeskampf binnen weniger Minuten tot waren. Bei anderen Mäusen wurde dies niemals beobachtet.

Während die Veränderungen im Herzen makroskopisch deutlich sichtbar sind, war es niemals möglich, dieselben in der Körpermuskulatur mit bloßem Auge zu sehen.

Im Herzen verlaufen in der Richtung der Muskulatur leuchtend weiße Linien. Da die Richtung der Muskulatur des Mäuseherzens von rechts oben nach links mit einer geringen Neigung nach unten verläuft, so finden wir die Nekrosen auch in diesem Verlauf. Die Breite der Linien ist sehr verschieden. Oft sind es schmale Streifen, in anderen Fällen breite Ränder, die zu größeren Herden mit anderen zusammenfließen. An der Lokalisation dieser Bezirke lassen sich bestimmte Gleichmäßigkeiten feststellen. Als Beginn sind zwei Stellen besonders veranlagt. Erstens zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel, andererseits an der Herzspitze. Beide Bezirke können dann ineinander überfließen. Die Herde sind derb und über die Herzoberfläche erhaben. Gegen das umgebende Gewebe sind sie scharf abgegrenzt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich die erwähnten Bezirke als ausgedehnte Nekroseherde, deren Anfangsstadien nur an kleinen Muskelfasern zu erkennen sind und auf die hier nicht genauer eingegangen werden soll. Sehr bald fließen sie zusammen zu größeren, ganze Muskelfasern einnehmenden gequollenen Herden, die oft quer

einreißen und dann hintereinander angeordnet liegen. Darin erinnern sie an die wachsartigen Degenerationen in der Körpermuskulatur beim Menschen. Nachdem diese wachsartigen Muskelfasern benachbarte Bezirke zerstört haben, fließen diese zusammen und lassen dann keine Struktur mehr erkennen. Auch der am Anfang vorhandene schollige Zerfall in der Richtung der Muskelfasern geht zugrunde. Um diese Nekrosebezirke findet man keine Infiltrate, erst sehr spät, schon wenn es zu den großen Herden gekommen ist, treten vereinzelte Leukocyten und Granulationsgewebe auf. Einige Stellen zeigen deutlich, daß die Massen resorbiert werden können und durch Narbengewebe ersetzt werden. Dieser Vorgang geht aber sehr langsam vor sich. Auch Myocyten, wie sie *Anitschkow* beschrieben hat, kommen in den Regenerationsbezirken vor.

Anders sind die Veränderungen in der Körpermuskulatur. Dies ist wohl durch die andere Struktur bedingt und auch durch die ganz andere funktionelle Beanspruchung. Während im Herzen große Herde zu finden waren, die keine Struktur mehr erkennen ließen, sind in der Körpermuskulatur stets einzelne Bündel ergriffen, ganz in der Art, wie sie auch von *Borst* abgebildet werden und von deren Ähnlichkeit mit den von uns beobachteten ich mich an Originalpräparaten überzeugen konnte. Die Muskelbündel zerfallen niemals zu so ausgedehnten Nekroseherden, sondern die Degeneration bleibt stets auf eine oder wenige benachbarte Fasern beschränkt. Um die Herde sind geringgradige Infiltrate von Leukocyten und Granulationsgewebe.

Außer diesen Veränderungen, die, wie die Tabelle zeigt, mit nur einer Ausnahme bei sauer gefütterten Tieren beobachtet wurden, treten auf der anderen Seite bei alkalischen Tieren gleichfalls charakteristische Veränderungen auf. In Versuchsreihe V und VIII, also bei Mäusen, die alkalisch ernährt wurden und größere Mengen Butter erhalten hatten, wurde das Fell struppig und fühlte sich fettig an. Daß nicht die Cholesteringaben die Veränderung bedingt haben, zeigt die Versuchsreihe II, bei der die Tiere bei Cholesterinzulage alkalisch ernährt werden.

Mehrere Untersucher haben ähnliche Veränderungen beobachtet, sie aber anders gedeutet. *Schönheimer* fütterte Kaninchen und Meerschweinchen mit Cholesterinoleat<sup>25</sup>. Nach längerer Fütterungsdauer traten die oben beschriebenen Veränderungen auf. Außerdem gingen den Tieren die Haare sehr reichlich aus. *Wegelin*<sup>26</sup> fütterte Ratten mit Rapsöl und erwähnt auch dieselben Fellveränderungen.

Bei 4 alkalisch gefütterten Tieren traten hochgradige Anämien auf. Bei 3 von diesen Mäusen handelt es sich um kleine noch wachsende Tiere. Die Bulbi, Ohrmuscheln und Extremitäten werden farblos,

die Atmung wird langsamer, tiefer und angestrengt. Auf die besonderen mikroskopischen Befunde soll hier nicht eingegangen werden, da ich seitdem noch eine Reihe weiterer Versuchstiere anämisch gemacht habe, und die genaue Besprechung besser in anderem Zusammenhang erfolgt.

A 37, eines dieser Tiere, zeigte als einzige, alkalisch gefütterte Maus die sonst für saure Tiere charakteristischen Muskelveränderungen und eine Mediaverkalkung der Aorta. Vielleicht spielt dabei die Anämie eine Rolle, da bei sonstigen Tieren niemals diese Veränderungen gefunden werden konnten, obgleich eine sehr große Anzahl davon untersucht wurde.

Als Ergänzung zu den obigen Befunden sei noch kurz auf die häufig aufgetretene Arteriosklerose hingewiesen. Sie fand sich mit der eben erwähnten Ausnahme von A 37 nur bei sauer oder wechselnd sauer und alkalisch gefütterten Tieren. Bei hoher Kalkzufuhr trat sie besonders häufig und schwer auf, aber auch bei anderen kalkarm gefütterten Tieren konnte sie beobachtet werden. Sie kann so hochgradig werden, daß die sonst kleine Aorta zu einem dicken, vollkommen verkalkten Rohr umgewandelt wird. Lokalisiert sie sich im Abdominalteil, so beginnt sie scharf am Diaphragma, ist sie dagegen im Arcusteil, so kann neben einer Ausweitung und Verkalkung die Brustaorta stark geschlängelt sein.

In der Aorta waren Intima- und Mediaverfettungen nur im Arcusteil vorhanden, während ausgedehnte Mediaverkalkungen in allen Abschnitten vorkamen und zu einer Zerstörung der elastischen Fasern geführt hatten. Die Verkalkungen setzten sich bis in die kleinsten Gefäße fort. Pankreas- und Mesenterialarterien sowie solche des Stammes waren sehr häufig ergriffen. An den Nieren waren auch Verkalkungen an den Glomeruli vorhanden und mehrmals wurden auch Granularatrophien beobachtet. Nierenbeckensteine traten niemals auf. Veränderungen an den Lungengefäßen waren nicht vorhanden.

Über die Häufigkeit der Arterienverkalkungen geben die Tabellen näheren Aufschluß. Bei gleichzeitiger Kalkzufuhr traten sie am häufigsten auf, aber auch ohne gesteigerte Kalkzufuhr waren in den entsprechenden Versuchsreihen die gleichen Veränderungen zu finden. Eine erhöhte Kalkzufuhr ist also für diese Art der Verkalkung nicht unbedingt erforderlich.

Die gleichen Befunde wurden durch experimentelle Untersuchungen von *Carl R. H. Rabl*<sup>28</sup> gefunden und auch dort schon auf die Bedeutung der Säure für deren Entstehung hingewiesen. Neuerdings sind von *Dreyfuss*<sup>29</sup> die Versuche wiederholt worden.

Stärkere Knochenveränderung wurde nicht beobachtet. Die Knorpelwucherungszone färbte sich in einigen Fällen stärker, jedoch



war die Auflockerung keine so starke, daß bindende Schlüsse daraus gezogen werden könnten. Im Knorpel waren feine Streifen nahe der Gelenkoberfläche zu finden, die eine schwache Sudanophilie zeigten. Stets handelte es sich um sauer gefütterte Tiere.

Von den Leberveränderungen nach Fettzufuhr sei noch erwähnt, daß trotz der hohen Butterzulage nicht regelmäßig Fett in der Leber zu finden war. Die Stärke der Verfettung stand in keinem Zusammenhang mit dem Alter und der Fütterungsart. Auffallend war fernerhin, daß auch die Größe der Fetttropfchen in der Leber in keinem Zusammenhang stand mit der Reaktion der Nahrung. Vereinzelt wurde eine gleichmäßige Verfettung der Leberzellen gefunden, ohne daß Tröpfchen erkennbar waren, jedoch traten vereinzelte Cholesterinesternadeln auf. Diese Art zeigten allerdings nur Tiere, die gleichmäßig alkalische Nahrung erhalten hatten. Da dieser Befund aber nur vereinzelt auftrat und häufig wieder durchkreuzt wurde, möchte ich nicht glauben, daß man daraus bindende Schlüsse ziehen kann.

Fassen wir die Ergebnisse kurz zusammen: Nach langer Fütterungsdauer kann bei Mäusen, die cholesterinreich gefüttert wurden und eine saure oder abwechselnd saure und alkalische Nahrung erhalten, Amyloid in einer Reihe von Organen auftreten. Dabei tritt es am häufigsten in der Milz und Leber, weitaus seltener im Duodenum, Niere und Pankreas auf. In der Milz wurden Veränderungen gefunden, die vielleicht als Resorption von Amyloid gedeutet werden könnten. Eine Infektion durch die Haut konnte nicht in allen Fällen ausgeschlossen werden.

Bei sauer oder abwechselnd sauer und alkalisch gefütterten Tieren tritt häufig eine wachsartige Degeneration in Herz und Körpermuskulatur auf.

Bei denselben Tieren wurden häufig Arterienverkalkungen beobachtet, die besonders nach kalkreicher Ernährung sehr stark waren.

Wachsende alkalisch gefütterte Mäuse neigen zu Anämie. Alkalisch und fettreich ernährte Mäuse neigen mehr dazu, Fett durch die Haut auszuscheiden als sauer gefütterte.

Neben den bisher schon bekannten Komponenten bei der Entstehung der amyloiden und wachsartigen Degeneration ist also auch die Säure- und Cholesterinzufuhr mit der Nahrung von Bedeutung, da beide Degenerationsarten mit geringen Ausnahmen bei sauer und cholesterinreich gefütterten Tieren beobachtet wurden. Nur ein alkalisch gefüttertes Tier bekam eine amyloide, drei eine wachsartige Degeneration, gegenüber einer sehr großen Anzahl sauer ernährter Tiere.

*Nachtrag bei der Korrektur:* Nach Drucklegung erhielt ich eine Arbeit von Jaffé (Arch. of Pathology a. laborat. 2, Nr. 2, S. 149. 1926),

der Untersuchungen über den Einfluß des Cholesterins auf die Entstehung der Amyloidose durch Nutroseinspritzungen machte. Er stellte fest, daß bei gleichzeitiger Cholesterin-Fett-Fütterung und Nutroseinspritzung die Widerstandsfähigkeit gegen die toxische Wirkung der parenteralen Eiweißzufuhr erhöht und die Amyloidbildung hinausgeschoben wird. Die Grundnahrung hatte neutrale Reaktion. Er führt die Wirkung auf das Cholesterin zurück. Ähnlich liegen die schon oben erwähnten Versuche von *Klinge* und *Wacker* (Krankheits-Forsch. I, 257. 1925), die bei cholesterinfettreich gefütterten Mäusen nach Teerpinselungen seltener Amyloid in den inneren Organen fanden, als bei den Tieren, welche die gleiche Behandlung ohne Cholesterinfütterung durchmachten. Auch sie sahen das Cholesterin für den wesentlichen Faktor an.

Wie jedoch aus meinen Versuchen hervorgeht, scheint nicht dem Cholesterin, sondern dem Fett die Rolle zuzukommen, die Entstehung des Amyloids zu erschweren, da bei reiner Cholesterinfütterung das Amyloid weit häufiger auftritt als bei Cholesterinfettkost (vgl. Versuchsreihe I, III, IV, VI, VII und IX).

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Leupold*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, 120. 1925. —
- <sup>2</sup> *Domagk*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **28**, 47. 1925. — <sup>3</sup> *Czerny*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **17**. 1897. — <sup>4</sup> *Lubarsch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**, 16. 1897. — <sup>5</sup> *Davidsohn*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**, 471. 1897. — <sup>6</sup> *Dantschakow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **178**, 1. 1907. — <sup>7</sup> *Krakow*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **6**, 337. 1895. — <sup>8</sup> *Frank*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **67**, 181. 1920. — <sup>9</sup> *Strasser*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. 1923. — <sup>10</sup> *Domagk*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, 594. 1924. — <sup>11</sup> *Jacob*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**, 652. 1925. — <sup>12</sup> *Herzenberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, 656. 1924. — <sup>13</sup> *Aschoff-Uchino*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925. — <sup>14</sup> *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, 185. 1922. — <sup>15</sup> *Letterer*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **75**, 486. 1926. — <sup>16</sup> *Derewenko*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **87**, 423. 1910. — <sup>17</sup> *Perregaux*, Basel 1892. — <sup>18</sup> *Eschle*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **138**, 371. 1894. — <sup>19</sup> *Roetzer*, Inaug.-Diss. München 1923. — <sup>20</sup> *Niemes*, Inaug.-Diss. München 1923. — <sup>21</sup> *Borst*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 306. 1923. — <sup>22</sup> *Hueter*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**, 101. 1910. — <sup>23</sup> *Lubarsch*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, 97. 1920. — <sup>24</sup> *Leupold*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 347. 1918. — <sup>25</sup> *Schönheimer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **229**, 1. 1924. — <sup>26</sup> *Wegelin*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2125. — <sup>27</sup> *Loeschke*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **77**, 231. 1927. — <sup>28</sup> *Carl R. H. Rabl*, Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**, 842. 1923. — <sup>29</sup> *Dreyfuss*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **76**, 254. 1926.