

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung der Königlichen tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen. — Vorstand: Prof. A. F. Følger.)

## **Amyloidniere und Amyloiddegeneration beim Rind.**

Von

Assistent **Th. Primgaard** †.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Mai 1929.)

Durchläuft man die Literatur über Nephritiden beim Rinde, wird man sehen, daß es besonders 2 Formen sind, die zum Gegenstand eingehender Besprechung gemacht werden, nämlich die diphtheritische Pyelonephritis und die Fibroblastnephritis. Doch findet man auch Beschreibungen der von allen Fleischbeschauern wohlbekannten, großen, hellen Niere, die gewöhnlich mit dem Namen „chronische, parenchymatöse Nephritis“ belegt wird. Diese ist eingehend von *Nieberle* beschrieben, welcher meint, feststellen zu können, daß es sich um eine diffuse, chronische Glomerulonephritis handelt, und daß das Leiden der beim Menschen vorkommenden, diffusen Glomerulonephritis zur Seite gestellt werden muß.

Der Verfasser hat eine Anzahl dieser großen, hellen Rindernieren untersucht und immer gefunden, daß sie Sitz einer mehr oder weniger verbreiteten Amyloiddegeneration waren. Da alle zur Pathologisch-Anatomischen Abteilung der Tierärztlichen Hochschule in Kopenhagen eingesandten Rindernieren mit chronischer, parenchymatöser Nephritis ohne Ausnahme amyloide Degeneration zeigten, wurden sie zum Gegenstand einer systematischen Untersuchung gemacht. In der Annahme, daß die normale Histologie und Physiologie der Nieren bekannt ist, gehe ich gleich zur Besprechung der einzelnen Fälle über.

*Fall 1.* Das Material stammt von den städtischen Schlachthöfen ohne irgendwelche Aufklärungen über den übrigen Sektionsbefund. *Nieren* stark vergrößert, von eigentümlich heller, gelblicher Farbe mit zahlreichen kleinen, gelben Punkten und Strichlein, welche sich auf der Schnittfläche durch die Rinde in Form schmaler, gelber Streifen fortsetzen, wobei ein deutlich strahliger Bau entsteht. Bindegewebszeichnung deutlich und die Konsistenz etwas vermehrt.

*Mikroskopische Untersuchung:* Etwas unregelmäßig ausgebreitete Vermehrung des Bindegewebes, indem an einigen Stellen sich kräftige, leicht hyalinisierte Binde-

gewebszüge in die Tiefe erstrecken, an andern um Gefäße, Glomeruli und Harnkanälchen herum bald ganz feine, dünne, bald breite, kernlose, hyaline Ringe vorhanden sind, welche besonders die stark zusammengefallenen, atrophischen, mit sehr dunklem Protoplasma versehenen Harnkanäle umgeben. Niere stark ödematös, die Kanälchen etwas auseinandergedrängt. Zerstreut im Bindegewebe kleinere, größtenteils aus Plasmazellen bestehende, aber auch zahlreiche Lymphocyten enthaltende Zellansammlungen. Glomeruli groß und ganz ausgefüllt mit Amyloid, das große, unregelmäßige, homogene und kernarme Spalten enthaltende Massen bildet oder in Form sehr kernhaltiger Züge auftritt, so daß die Glomeruli dadurch ein gelapptes Aussehen erhalten. Das Amyloid durch v. Gieson-Hansen-Färbung gelb, durch Eosin rot gefärbt, Anilinfarbstoffmetachromasie und Jodreaktion sehr ausgesprochen, Jodschwefelsäurereaktion negativ, mit Sudan rötlich gefärbt, woraus auf Lipoidbeimischung zu schließen ist. Amyloid ließ sich außerdem nachweisen in Schnitten der kleinen Arterien am Gefäßpole der Glomeruli (Vasa afferentia) sowie streifenförmig in der Marksubstanz. In den Glomeruli zweierlei Zellkerne wahrnehmbar, kleinere chromatinreiche (Endothelkerne) und größere, hellere (Epithelkerne), Oxydase-reaktion negativ. Die Harnkanälchen sehr unregelmäßig, die einzelnen Abschnitte schwierig voneinander unterscheidbar; einige stark erweitert und mit kubischem Epithel versehen enthalten große, hyaline Zylinder, denen hier und dort, teils abgestoßene Epithelzellen, teils einzelne polymorphkernige Leukocyten und teils gequollene Epithelzellen beigemischt sind. Andere Kanäle enthalten Zellen mit hellem, wabigem Leib, wieder andere stark zusammengefallen und atrophisch, ihre Epithelien mit sehr dunklem Zellleib; die meisten dieser Kanäle von einem recht dicken, hyalinen Ring umgeben. In zahlreichen Kanälchen die Epithelien mit zahlreichem teils groß-, teils feintropfigem Fett erfüllt, in den allermeisten Harnkanälen (Tubuli contorti Henlesche Schleifen und Tubuli recti) in feintropfiger Form. Die Zellen der gesunden Kanälchen mit hellem, lumenseitig zernagtem Leib enthalten sowohl groß- als auch feintropfiges Fett, anisotrope Tropfen und Krystalle (Polarisationsmikroskop) sowie hyaline Tropfen (Weigert); in vielen Fällen fehlt der Bürstensaum. Man findet keine oder nur einzelne Zylinder. An vielen Stellen pyknotische und kernwandhyperchromatische Kerne. Gerade Kanälchen enthalten mit Zellen untermischte hyaline Zylinder. Epithel stellenweise kubisch. Sowohl in den Henleschen Schleifen als auch in den Tubuli recti Fett und Kernveränderungen nachweisbar. Bei Freimachung der einzelnen Kanäle nach Maceration in Salzsäure sieht man die größten Fetttropfen in dem Teil der Tubuli contorti, der der Henleschen-Schleife am nächsten liegt.

*Fall 2* (eingesandt von Tierarzt *H. I. Pauls*, Holstebro). Nieren einer Kuh, die frei von Tuberkulose, aber mit mehrfachen Leberabscessen. Nierenkapseln leicht abziehbar; stark vergrößert; rechte 16 cm lang, 14 cm breit, 6 cm dick. Gewicht 1400 g. *Linke Niere*: 28 × 16 × 8 cm, Gewicht 1750 g. Oberfläche der Niere macht zunächst einen gekörnten Eindruck, ist aber bei genauerer Untersuchung vollständig glatt. Farbe hell brandgelb, aber mit eigentümlicher Zeichnung, indem die Grundfarbe grau durchscheinend ist und dicht nebeneinanderliegend zahlreiche kleine, gelbe, unregelmäßige, stecknadelkopf- bis hanfkorngroße Flecke erscheinen, welche den Nieren ihre gelbe Farbe geben, den gekörnten Eindruck bewirken. Schnittfläche außerordentlich feucht. Rinde etwas schmaler, als man es im Verhältnis zur Größe der Nieren erwarten müßte, Mark und Papillenspitze wohlentwickelt. Rinde etwa 1 cm, die Markschiebt etwa 3 cm breit. Man sieht weiter, daß die gelben Flecke der Oberfläche sich als Streifen durch die Rinde (dagegen nicht durch die Marksubstanz) fortsetzen, so daß die Rinde radiär gestreift wird. Konsistenz etwas vermehrt, aber nicht ganz lederartig.

*Mikroskopisch:* Mächtige Vermehrung des Bindegewebes; jeder einzelne Kanalabschnitt vollständig isoliert und an manchen Stellen der Abstand zwischen den Kanälen größer als deren Durchmesser. Besonders deutlich die Vermehrung rings um Gefäße und Glomeruli sowie in Form strahliger Züge. Das Bindegewebe stark ödematös; die einzelnen Fasern auseinandergedrängt. An ganz vereinzelter Stellen sieht man Hyalinisierung in Form schmaler, homogener Ringe, welche die Glomeruli umgeben; sonst ist das Bindegewebe recht zellreich. Von gesammelten Zellinfiltrationen sieht man nur kleinere, bestehend aus Plasmazellen und einzelnen Lymphocyten. Man beobachtet keine oder nur vereinzelter fetthaltige Zellen im Interstitium. Die Glomeruli sind groß, enthalten große, knollige Massen von Amyloid, voneinander getrennt durch Spalten, worin man kernhaltige Capillarschlingen mit beginnender Hyalinisierung sieht; diese ist sehr charakteristisch, indem man in ad. mod. v. Gieson-Hansen gefärbten Schnitten die hyaline Substanz als feine, rote Mäntel um die Capillaren sieht; drinnen, in der gelben, amyloiden Masse sieht man Capillarschnitte, die nicht von Hyalin umgeben sind. Einige Schlingen sind also von einem dicken Amyloidmantel umgeben, andere von einem dünnen Hyalinmantel. Außer den Endothelzellkernen beobachtet man in den Glomeruli eine andere Zellkernform: kantige, helle Kerne, einzelne große Chromatinkörner enthaltend. In mehreren der Glomeruli sieht man eine geringe Exsudatmenge in Form einer schmalen halbmondförmigen Kappe um den Gefäßknäuel, unterbrochen an Stellen, wo sich Adhärenzen zwischen den beiden Kapselblättern gebildet haben. Das Kapselepitel ist unverändert, die Kapsel selbst ist verdickt, wie schon früher erwähnt ist. Die Amyloids substanz gibt schöne Metachromasiereaktion und Jodreaktion, bei Jodschwefelsäurereaktion schmutzig rotbraun, keine Lipoidbeimischungen (Sudanfärbung). Außer in den Glomeruli Amyloid in der Media der kleinen Arterien sowie in dem Bindegewebe der Marksubstanz; Zylinder amyloidfrei, Tubuli contorti I enthalten an manchen Stellen hyaline Zylinder, ihre Lichtungen weiter als normal. Die Zellen sind verhältnismäßig niedrig, indem man nur ganz wenig Protoplasma zentral der Kerne findet. Bürstensaum entweder verschwunden oder nur noch als schmaler, dunkelgefärbter Streifen sichtbar. Zelleib bald dunkel, bald heller gefärbt und ausgefüllt mit größeren und kleineren schmutzigbraunen. durch *Weigerts* Fibrinfärbung blau, gefärbten Körnern (hyalintropfige Degeneration). Fettgehalt sehr wechselnd, an einigen Stellen kein Fett, an anderen Stellen zahlreiche, zum größten Teil an der Zellbasis gelegene Fetttropfchen. Kerne meist ohne Veränderungen, nur in einigen Kanälen nicht ganz wenige pyknotische Kerne. Fleckenweise völlige Nekrose des Epithels (stark gefärbter Zelleib und kleine, kantige, geschrumpfte Kerne); Epithel zum Teil abgestoßen. Die dünnen Schenkel der Henleschen Schleife enthalten an vielen Stellen körnige, mit vielen abgestoßenen, flachen Epithelzellen untermischte Massen. Dicke Schenkel durch Zylinder erweitert, in beiden Schenkeln an manchen Stellen sehr feintropfige Fettinfiltration in Form einer schwach gelblichroten Färbung. In den geraden Kanälchen 2. Ordnung der Leib der Epithelien ganz hell und mit großen, schmutzigbraunen, unregelmäßig, aber am dichtesten nach der Lichtung zu zentral von den Kernen gelegenen Körnern ausgefüllt. In manchen Kanälen an der Grundfläche der Zellen (peripher von den Kernen) zahlreiche, recht große Fetttropfen; doch gibt es auch viele fettfreie Kanäle. Gerade Kanälchen zylinderhaltig, in den Epithelzellen in einigen Zylindern einzelne Fetttropfen. Das Fett durch Sudan III rot, durch Nilblausulfat dunkelblau gefärbt, durch Osmiumsäure geschwärzt, durch Neutralrot nicht gefärbt. Im Polarisationsmikroskop an zahlreichen, basal in den Zellen gelegenen, doch längst nicht bei allen Tropfen Doppelbrechung nachweisbar. Glykogen nicht nachweisbar. Ein Versuch, die einzelnen Harnkanäle nach vorausgehender Maceration in Salzsäure freizumachen, gelang nicht.

*Fall 3* (eingesandt von Tierarzt *O. Malling*, Hasle). Die Nieren einer Kuh, die einen Monat lang krank gewesen sein soll, nicht recht hatte fressen wollen und die ganze Zeit an Durchfall gelitten. Als sie eines Tages stöhnend dalag, ohne sich erheben zu können, wurde sie geschlachtet. Der Besitzer hat nichts Abnormes beim Harne bemerkt. Bei der Schlachtung wurde Bauchwassersucht und Ödem unter Hals und Bauch gefunden.

*Nieren* entkapselt (anscheinend leicht), stark vergrößert; die linke 33 cm lang, 22 cm breit, 8 cm dick; Gewicht 3 kg. Rechte 30 cm lang, 18 cm breit, 9,5 cm dick; Gewicht 2,8 kg. Form so weit normal, daß rechte und linke Niere unterschieden werden können. Farbe graugelb, aber grauer als in den vorigen Fällen, von gewöhnlicher Zeichnung.

*Mikroskopisch*: Bindegewebe mächtig vermehrt (die Kanäle liegen weit voneinander entfernt) und stark ödematös, besonders in der Rinde. Zahlreiche Kanäle (Tub. contort.) von einem recht breiten, hyalinen Ring umgeben. Diese Kanäle sind von kleinem Durchmesser und kleinem oder keinem Lumen; Zelleib sehr dunkel. Bindegewebe sonst recht zellreich mit vielen teils einzeln teils in Haufen gelegenen Plasmazellen. Keine fetthaltigen Zellen im Zwischengewebe. Glomeruli groß, ganz ausgefüllt mit lipoidfreiem Amyloid, zeigt im übrigen das gewöhnliche Bild. Amyloid gibt schöne Gentiana- und Jodreaktion, keine Jodschwefelsäurereaktion. Es findet sich, wie in den anderen Fällen, auch an den Arterien und am Markbindegewebe. Überhaupt ist auch der sonstige Befund hinsichtlich der Zellbeimischungen, Zelleibkörnelungen, Lipoidablagerungen usw. im wesentlichen wie in Fall 2. Nur in den gewundenen Kanälchen 1. Ordnung besteht eine besonders große Ablagerung doppeltbrechender Lipoiden, die gelbrot in Form von Krystallklumpen und -bündeln in den Zellen liegen. Auch in den gewundenen Kanälchen 2. Ordnung und den Sammelröhren sind derartige lipoiden, grobe Krystalle reichlich vorhanden, sie finden sich auch in Zylindern und abgestoßenen Kanälchenepithelien. Hyaline Zylinder findet man sowohl in den Henleschen Schlingen als auch in allen an der Grenze von Mark und Rinde gelegenen Kanälchen, die auch mit abgestoßenen Epithelien und großen runden, den bei der Desquamativpneumonie in den Lungenbläschen auftretenden Zellen gleichen. Spaltpilze konnten nicht festgestellt werden. Es gelang nicht, nach vorheriger Maceration in Salzsäure die einzelnen Harnkanäle zu isolieren.

*Fall 4* (eingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer alten, mageren Kuh, mit sonst negativem Sektionsbefund, mit 1. Klasse gestempelt.

*Nieren* etwas, aber nicht besonders stark vergrößert. Rechte Niere 910 g schwer, 25 cm lang, 10 cm breit und 6 cm dick. Linke Niere 1 kg schwer, 24 cm lang, 12 cm breit, 7 cm dick. Oberfläche glatt, Grundfarbe gräulich, halbdurchsichtig mit zahlreichen roten (Blut) und gelben (Fett) Punkten und Strichen. Glomeruli bei genauerer Betrachtung als kleine, dunklere Punkte sichtbar. Der Fall ist insofern bemerkenswert, als es sich hier um ein sehr wenig entwickeltes Stadium der Amyloidentartung handelt. Mikroskopie zeigt bedeutende Vermehrung des Interstitiums mit etwas unregelmäßiger Ausbreitung. Glomeruli groß und mit Amyloid teils geringfügig, teils vollkommen ausgefüllt. Amyloid gibt schöne Gentianareaktion. Jodreaktion tritt spät ein, Jodschwefelsäurereaktion negativ. Außer den Glomeruli werden die Vasa afferentia, die hyalinen Ringe um die atrophischen Harnkanäle und mehrere Zylinder metachromatisch gefärbt, weiter findet man Amyloid im Mark, nämlich um die Capillaren und Harnkanälchen, in den Markstrahlen (dünne Schenkel Henlescher Schleifen) in Form dicker amyloider Mäntel. Um diese herum wieder ein schmaler, hyaliner Saum. Die Amyloiddegeneration beginnt ein gutes Stück von den Glomerulis entfernt. Man sieht die gewöhnlichen 2 Zellkernformen in den Glomeruli und keine anderen.

Kapselepithel bald niedrig, plattenförmig, bald kubisch. Die ganze Bowmannsche Kapsel von einer dicken, bindegewebigen Kapsel umgeben, die sich auf das Halsstück der Tub. contorti und auf die Adventitia der Vasa afferentia fortsetzt. Das Halsstück und das proximale Stück der Tub. cont. an den meisten Stellen sehr atrophisch. Die Zellen liegen so zusammengepreßt, daß die Lichtung verschwunden ist; Zelleib dunkel, Kerne klein und massiv, um den Kanal ein hyaliner Ring. Besonders am Rande der Glomeruli und zwischen den atrophischen Kanälen Zell-

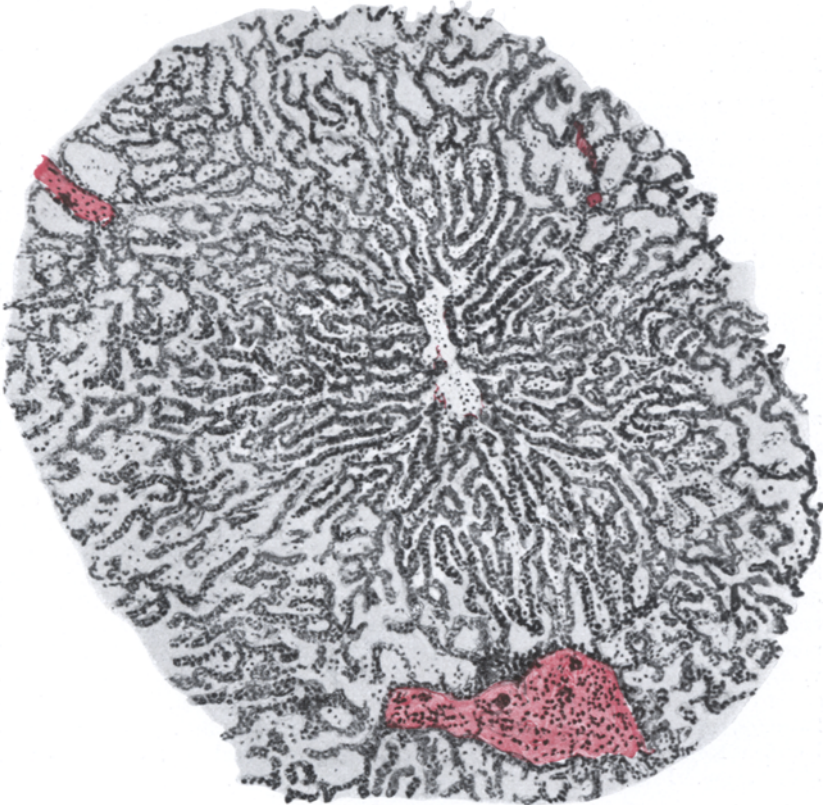


Abb. 1. Leber. Reichliche Amyloidablagerung peripher im Lobulus. Das Bild zeigt die stärkste Ablagerung, die unter den Fällen beobachtet worden ist. Eisenhämatoxylin — v. Gieson.

einlagerungen im Zwischengewebe. Im übrigen im wesentlichen die gleichen Befunde wie in den anderen Fällen; nur sind die Lipoidablagerungen in den Epithelien weit geringer als bei den vorigen Fällen und weniger doppeltbrechende Lipoide vorhanden. Hyaline Zylinder und abgestoßene Zellen reichlich.

*Fall 5* (von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen, eingesandt). Nieren einer Kuh mit älterer, tuberkulöser Bronchopneumonie und Bauchwassersucht.

Linke Niere 1600 g schwer. Maße:  $25 \times 13 \times 9$  cm. Rechte Niere 1300 g schwer. Maße:  $24 \times 14 \times 7$  cm. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche feingekörnt, von gewöhnlicher Zeichnung mit gelben, unregelmäßigen Punkten auf grauem Hintergrund.

Der *mikroskopische* Befund weicht nur wenig von dem der übrigen Fälle ab. Bindegewebsvermehrung, Plasma- und Lymphocytenansammlungen wie gewöhnlich. Amyloid in Glomerulis, Arterien und Markzwischen- gewebe elastisch. Gentiana- und Jodreaktion sehr ausgesprochen, Jodschwefelsäure negativ. Bei Injektion von Tuschgelatine in die Gefäße der Niere zeigt es sich, daß einzelne der Capillarschlingen im Rete mirabile des Glomerulus stark zusammengepreßt sind als Folge von Amyloidablagerung, während andere normalen Durchmesser haben. Harnkanäle zum großen Teil erweitert und gefüllt mit hyalinen oder körnigen Zylindern. Epithelien der Initialsammelkanäle groß, hell, mit rotbraunen Granula gefüllt. Großtropfige Fetteinlagerung basal in den Epithelien fast aller Kanälchen.

*Fall 6* (ingesandt von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen). Stammt von einer Kuh, die außer dem Leiden in der Niere eine stark vergrößerte Leber hatte. Lebergewebe durch und durch besät mit zahlreichen Abscessen von Walnuß- bis Gänsegröße und mit einem Inhalte von graugelbem, stinkendem Eiter. Nebennieren groß, aber ohne makroskopische Veränderungen. In der Leber kein Amyloid. Durch ein Versehen wurden die Nebennieren nicht histologisch untersucht. Im Ausstrich des Eiters der Leberabscesse wurde Reinkultur nachgewiesen vom *B. pyogenes*, die jedoch ein atypisches Aussehen hatten, indem sie sich als ziemlich lange, schlanke stark gekörnte Stäbchen auftreten. In der Kultur verhielten sie sich jedoch normal und verflüssigten z. B. erstarrtes Pferdeserum. Über mit der Kultur gemachten Mäuseversuche siehe weiter unten.

*Nieren* vergrößert, rechte  $27 \times 12 \times 7$  cm. Gewicht 1450 g. Linke stark zerschnitten, zeigt aber eine entsprechende Vergrößerung. Beide Nieren zeigen sonst das gewöhnliche Bild. *Mikroskopisch* die gleichen interstitiellen Veränderungen wie im vorhergehenden Fall. In den Glomerulis wechselnde, aber doch im großen und ganzen geringe Amyloidablagerung, nur in Form von einem oder einem paar Klumpen in jedem. Injektion von Carminleim (nach *Frey*) in die Nierengefäße zeigt deutlich, daß das Lumen der Capillaren bedeutend an den Stellen eingeengt wird, wo Amyloidmassen liegen. Gentianareaktion positiv, Jod- und Jodschwefelsäurereaktion negativ. Die dünnen Schenkel der Henleschen Schleifen in ihrem Verlauf im Mark an vielen Stellen von einem amyloiden Mantel umgeben, an anderen Stellen stark erweitert und enthalten Zylinder, die bei v. Gieson-Hansen-Färbung rotgelb erscheinen. Die dicken Schenkel der Henleschen Schleife ebenfalls an vielen Stellen von Amyloid umgeben, enthalten einige Zylinder, mitunter etwas erweitert. Initialsammelkanäle hell, gefüllt mit rotbraunen Körnern. Zahlreiche Zylinder geben Amyloidreaktion, Gentiana- und Jodreaktion. Fett nur in spärlichen Mengen vorhanden.

*Fall 7* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer alten, wohlgenährten Kuh, die an Mastitis litt; sonst keine Veränderungen.

*Rechte Niere*  $26 \times 17 \times 7$  cm. Gewicht 1650 g. *Linke*  $26 \times 13 \times 8$  cm. Gewicht 1650 g. Oberfläche ganz leicht granuliert, Farbe graubraun. *Mikroskopisch*: Zwischengewebe verbreitet, hier und da besonders periglomerulär und eine verödete, hyaline Grundmembran besitzende H.K., Ansammlungen vorwiegend von Plasmazellen. In den Glomerulis recht reichliche Amyloidablagerung. Zahlreiche Glomeruli geschrumpft und von hyalinem Ring umgeben. Amyloid außerdem in der Wand der Vasa afferentia sowie im Mark; Gentianareaktion deutlich. Jodreaktion negativ, aber nach Hinzutun von Schwefelsäure tritt schmutzig-mahagonibraune Farbe ein. Die dünnen Schenkel der Henleschen Schleife und die sie begleitenden Gefäße an vielen Stellen von amyloiden Mänteln umgeben.

*Fall 8* (eingesandt von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen). Nieren einer alten Kuh mit chronischer Mastitis mit leichterer Induration; sonst nichts Pathologisches, abgesehen von Capillarektasien in der Leber, speziell keine Tuberkulose gefunden. Vom Eiter wurden 3 Bakterienstämme isoliert, womit versucht wurde, bei Mäusen Amyloiddegeneration hervorzurufen. Hierüber siehe weiter unten.

Nieren ungefähr so groß wie die von Nr. 7 und von typischem Aussehen. Mikroskopisch typisches, nur in einigen Punkten abweichendes Bild, indem die Zellinfiltrationen im Zwischengewebe und die Schrumpfung der Glomeruli mehr hervortritt. Zwischengewebe bedeutend vermehrt; die Zelleinlagerungen besonders

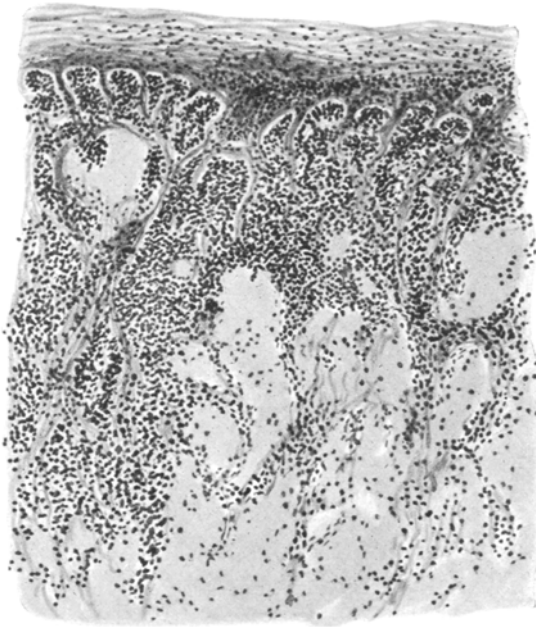


Abb. 2. Nebenniere. Amyloidablagerung in der Rinde in Zona fasciculata. Eisenhämatoxylin —. v. Gieson.

dicht in der Nähe der Oberfläche, teils aus Plasma-, teils aus Lymphzellen und besonders aus Polyblasten bestehend. Amyloid im wesentlichen wie in den anderen Fällen. Gentianareaktion positiv, am schönsten 24 Stunden, nachdem das Präparat hergestellt ist. Der die Glomeruli umgebende hyaline Ring ebenfalls metachromatisch gefärbt, aber die rote Farbe verschwindet hier später wieder. Jodreaktion erst nach 24 Stunden deutlich positiv; bei Schwefelsäurezusatz in ein schmutziges Braun übergehend. Amyloid kann außerdem wie gewöhnlich in den kleinen Arterien und im Mark nachgewiesen werden. Gerade Kanälchen zum größten Teil normal, einzelne atrophisch. Henlesche Schleifen enthalten hyaline Zylinder und sind tief im Mark zusammen mit den begleitenden Capillaren in amyloide Substanz eingelagert. Sammelkanäle normal, in einigen von ihnen große Fetttropfen basal in den Zellen.

*Fall 9.* Etwa 10 Jahre alte Kuh von roter, dänischer Milchrasse, die nach dem Kalben puerperale Metritis bekommt und heftig krank wird mit Durchfall,

Husten und klopfendem Herzschlag; war außerdem etwas unsicher in der Bewegung. Gab positive Reaktion auf Tuberkulin. Nach 3wöchiger Krankheit Tod. Sektion in der Pathologisch-Anatomischen Abteilung der Veterinärhochschule. Befund: Totenstarre teilweise gelöst, Verwesung beginnend, Ernährungszustand schlecht. In den *Lungen* ausgebreitete tuberkulöse Bronchitis mit zahlreichen zerstreuten, lobulären bronchopneumonischen Herden, zerstreute Miliartuberkel. verbreitete croupöse Endometritis, embolische, nekrobacilläre Nekrosen in der Leber und rechten Niere, verbreitete Perlsucht auf der Pleura, tuberkulöse, noduläre, teilweise verkäste und verkalkte Lymphadenitis mesenteriales, chronischer Nephrose, ein akutes alveoläres, interstitielles und subpleurales Lungenemphysem<sup>1</sup>.



Abb. 3. Schnitt von der Nierenrinde. Man bemerkt zwei amyloiddegenerierte Glomeruli; bei dem einen hat der Schnitt die Pole getroffen, so daß man Vas afferens und den stark atrophiierten Tub. contortus auf der entgegengesetzten Seite sieht. Das Interstitium ist vermehrt und enthält Zellinfiltration. Oben links sieht man eine amyloiddegenerierte Arterienverzweigung. Oben rechts bemerkt man einen Tangentialschnitt von einem Glomerulus.

läre, teilweise verkäste und verkalkte Lymphadenitis mesenteriales, chronischer Nephrose, ein akutes alveoläres, interstitielles und subpleurales Lungenemphysem<sup>1</sup>.

*Nieren* groß, geschwollen, hell, graugelb. Die Schnittfläche deutlich strahlig gestreift; Konsistenz stark vermehrt. In der rechten Niere 5—6 Infarkte; sie wiegt 1600 g, die linke 1800 g. In der Harnblase etwa 5 l dunklen, getrübbten Harns. Spezifisches Gewicht 1014. Eiweiß 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. Zucker —, Gallenfarbstoff —. Im Sediment zahlreiche Zellen, Zylinder und Krystalle. *Mikroskopisch*: Typisches Bild. Der Fall zeichnet sich durch starke Exsudation aus, indem zahlreiche Glomeruli und Kanälchen (alle Abschnitte) hyaline Exsudatmassen enthalten. Kapselepithelien gewuchert, die in der amyloiden Substanz liegenden stark pyknotisch. In den Harnkanälen an vielen Stellen abgestoßene Zellen. Außer in den Sammelkanälen rotbraune Granula in den Tub. cont. (hypo-

intropfige Degeneration) und an mehreren Stellen Kernveränderungen, entweder Pyknose oder verschiedene Stadien der Karyorrhexis. Das amyloide Mark mit reichlichen Lipoidbeimengungen, Gentianareaktion schön, Jodreaktion schwach, bei Zusatz von Schwefelsäure dunkelgraue Farbe.

*Fall 10* (eingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer alten Kuh mit sonst negativem Sektionsbefund. Größe und Aussehen wie im vorigen Fall. Das mikroskopische Bild ist ganz typisch. Zum Studium der Capillaren Einspritzung von Vollmilch in die Nierenarterien, Fixierung mit Eisessig-Formol nach *Fischer*. Bei Sudanfärbung die Einengung des Rete mirabile deutlich, und an Stellen geringer Amyloidablagerung tritt es als Scheide um die Capillaren hervor. Gleicher Befund im Mark.

<sup>1</sup> In Leber und Milz konnten keine Amyloidablagerungen nachgewiesen werden.



*Fall 11* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer etwa 6 Jahre alten, mageren und an Tuberkulose erkrankten Kuh. Befund: In der Pleura reichlich Beläge von tuberkulösem Granulationsgewebe. *Linke Niere*  $24 \times 15 \times 8$  cm, Gewicht 1100 g; *rechte*  $24 \times 14 \times 8$  cm und Gewicht 900 g. Nicht so gelb wie die richtig ausgeprägten Fälle. Die Veränderungen leichter, aber sonst ist das Aussehen typisch. *Mikroskopisch* der Fall im großen und ganzen typisch, durch einen großen Gehalt an Zylindern, auch in den Tub. cont., ausgezeichnet. Fettgehalt der Zellen sehr spärlich.

*Fall 12* (ingesandt von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen). *Linke Niere* einer älteren, mageren Kuh mit eitriger Gallengangsentzündung. In der Leber, außerdem teils in den Gallengängen, teils in Abscessen zahlreiche Exemplare von *Distomum hepaticum*. Ausgebreitete Ödeme im Unterhautgewebe. Nach Auslegen eines keimfrei ausgeschnittenen Nierenstückes auf Serumagar unmittelbar nach der Ausweidung entstand eine Kolonie schlanker, mitunter schwach gekrümmter positiver Stäbchen. In den Gallengängen Reinkultur derselben Bakterienart gefunden. Mit diesem Bakterienstamm Mäuseversuche (siehe unten). *Mikroskopisch*: Leber geringe biliäre Cirrhose. In der Milz die kleinen Arterien (Zentralarterien, Pinselarterien und Hülsenarterien) amyloid.

*Niere* recht stark vergrößert. makroskopisch das typische Bild. Gewicht 1600 g. Histologisch typisches Bild mit reichlicher Amyloidablagerung in den Glomeruli und im Mark um die Capillaren und die Henleschen Schleifen. Die Gefäße sonst nicht verändert. Gentianareaktion gut; Jodreaktion schwach, nur hell braun, wird bei Zusatz von Schwefelsäure grau-braun. In den Kanälchen an einigen Stellen große Zylinder, die nach *Altmanns* Methode fixiert und nach *v. Gieson-Hansen* gefärbt, eine schwarzgrüne Farbe annehmen.

Epithel in diesen stark erweiterten Kanälen (Tub. cont.) niedrig und atrophisch. Sonst verstreute Zylinder in allen Kanalabschnitten; einzelne der Zylinder enthalten polymorphkernige Leukocyten. Stellenweise sowohl in Tubuli contorti als in Tub. recti hyalintropfige Degeneration. Fett in nicht geringen Mengen, wie gewöhnlich basal gelagert, nicht an bestimmte Kanalabschnitte gebunden, aber doch vorherrschend in den Markstrahlen. Größere Kernveränderungen nicht beobachtet. Zwischengewebe recht stark vermehrt, verhält sich wie in den vorherigen Fällen.

*Fall 13* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer älteren, mageren Kuh mit eitriger Sinuitis fornicialis; es wird angegeben, daß die

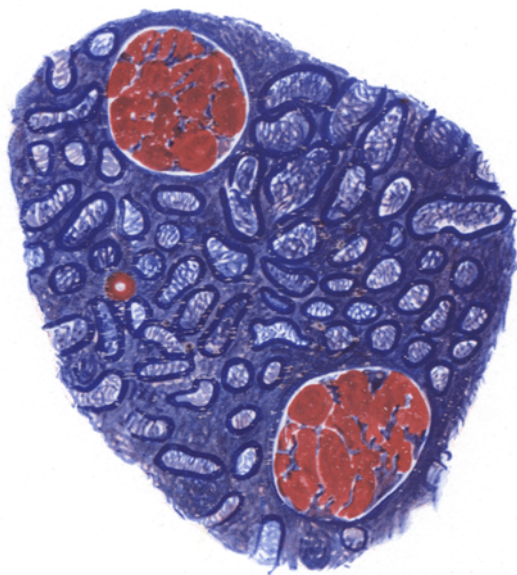


Abb. 4. Schnitt von der Nierenrinde. Metachromasie-reaktion (Gentianaviolett). 2 Glomeruli und ein Arterienquerschnitt.

Kuh in den letzten Lebenstagen Durchfall gehabt hatte. Der geschlachtete Körper etwas wässrig. In mitfolgenden Stücken von Nebennieren und Leber makroskopisch nichts Abnormes nachweisbar, aber mikroskopisch reichliche Amyloidablagerung, in der Leber in der mittleren Läppchenzone, in den Nebennieren in der Zona fasciculata. Die amyloide Substanz dieser 2 Organe zeigte vollständige Übereinstimmung mit der amyloiden Substanz in den Nieren. Bei Aussaat von der Niere erhielt man reichliches Wachstum von grampositiven, schlanken, granulierten Stäbchen. Linke Niere 3 kg schwer,  $33 \times 19 \times 12$  cm; rechte 2,7 kg schwer,  $33 \times 18 \times 9$  cm. Oberfläche zeigt das gewöhnliche Bild, aber nicht so gelb wie die stark ausgeprägten Fälle, sondern mehr gräulich. Mikroskopisch annähernd

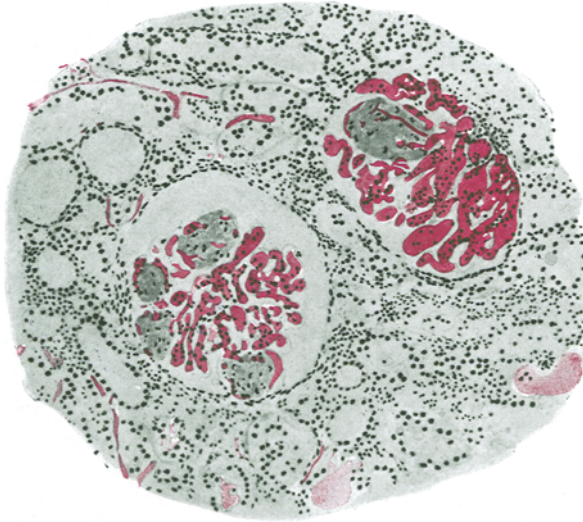


Abb. 5. Schnitt von der Nierenrinde. In die Arterie der Niere ist Carminleim injiziert worden. Der Schnitt ist danach mit Hämalaun gefärbt. Man sieht zwei Glomeruli, den einen mit einem Amyloidklumpen, den anderen mit vier. Die Amyloidklumpen, welche größtenteils zwischen den beiden Endothelröhren der einzelnen Schlinge liegen, bewirken Einengung der Capillaren.

typisches Bild, nur mit stärkerer und besonders ausgebreiteter Zylinderbildung in den gewundenen Kanälchen.

*Fall 14* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer älteren Kuh mit großem Absceß in der Bauchhöhle zwischen Leber und Zwerchfell sowie einzelnen Abscessen in der Leber. In Leber und Nebennieren, die vorwiegend unverändert, verstreut ziemlich spärliche Amyloidablagerung. In der Leber gleichzeitig starke Wucherung der reticulo-endothelialen Zellen. Bei Aussaat von den Nieren wurde Wachstum einzelner schlanker grampositiver Stäbchen erzielt. Damit Mäuseversuche (siehe weiter unten). Nieren etwas vergrößert mit unebener, höckeriger Oberfläche und zahlreichen Einziehungen. Aussehen etwas atypisch. Rechte Niere 1400 g, linke 1200 g schwer. Farbe hellgrau. Nierenfett stark ödematös. *Mikroskopisch*: Etwas unregelmäßige Verteilung des Bindegewebes, dem makroskopischen Aussehen entsprechend. Amyloidablagerung geringer als in den meisten anderen beobachteten Fällen. Das Amyloid in allen Organen gleichmäßig. Gentianareaktion schön, Jodreaktion schlecht, bei Schwefelsäurezusatz ins Dunkelgraue umschlagend.

*Fall 15* (eingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Ein Paar Rinder nieren ohne Aufklärung über Herkunft. Leicht vergrößert, von grauer Farbe, mit zahlreichen narbenähnlichen Bindegewebsstreifen durch die Rinde. Mitfolgende Stücke von Milz, Leber und Nebenniere ohne makroskopische Veränderungen. Mikroskopisch dagegen in allen Organen geringe Amyloiddegeneration; in der Milz im Zentrum der Knötchen, dagegen nicht in den Arterien; in der Leber als kleine verstreute Klumpen ohne bestimmte Lagerung, in den Nebennieren gleichfalls als verstreute Klumpen in der *Zona fasciculata*; weiter in den Nebennieren ein melaninartiges Pigment. Nieren geringe Amyloidablagerung in den Glomeruli, aber reich-

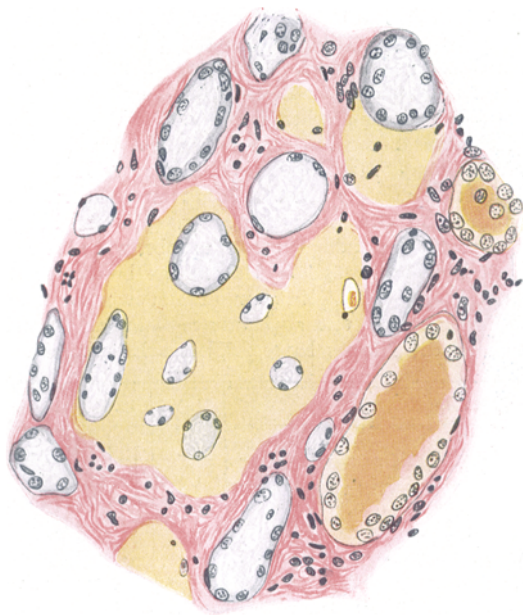


Abb. 6. Querschnitt von den Harnkanälen im Mark. Man bemerkt, daß die gelbe amyloide Substanz dünne und dicke Schenkel von Henleschen Schleifen sowie ein einzelnes Capillargefäß (ganz wenige Blutkörperchen enthaltend, sonst leer) umgibt. Unten rechts ein Tubulus rectus. Eisenhämatoxylin — *v. Gieson*.

licher im Mark. Die amyloide Substanz zeigt Übereinstimmung in allen Organen. Zwischengewebe etwas vermehrt, mit etwas unregelmäßiger Ausbreitung.

*Fall 16* (eingesandt von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen). Nieren einer Kuh mit alter Mastitis (anscheinend Streptokokkenmastitis). Nieren sind leicht vergrößert, von heller Farbe, demnach nicht von typischem Aussehen.

*Mikroskopisch* jedoch kleine amyloide Klumpen in fast allen Glomerulis. Glomeruli sind sehr reich an Zellen mit hellen Kernen. An einigen Stellen Exsudatmassen im Kapselraum und weiter hinaus in den Tub. cont. Kapsel um die Glomeruli ist konzentrisch verdickt. Harnkanälchen ohne größere Veränderungen; in den geraden Kanälen einzelne Zylinder. Im Mark an der gewöhnlichen Stelle recht reichliche Amyloidablagerung. In den Nebennieren außerordentlich starke Ablagerung in der *Zona fasciculata*, dagegen in Milz, Leber und Nierenlymphknoten kein Amyloid nachweisbar. Bei Aussaat von Milz und Niere erhielt man kein Wachstum.

*Fall 17.* (ingesandt von Tierarzt *H. K. Bendixen*, Kopenhagen). Nieren einer alten Kuh mit alter Streptokokkenmastitis in beiden Hintervierteln des Euters. Nieren deutlich vergrößert. Bei mikroskopischer Untersuchung des Eutereiters eine Anzahl intracellulär gelegener kurzer Streptokokkenketten. Das Euter mikroskopisch stark atrophisch und induriert, milchkanalähnliche, durch breite Bindegewebsbalken getrennte Hohlräume und eine Anzahl polymorphkerniger Leukocyten, hier keine Amyloidablagerung. Amyloid dagegen außer in den Nieren in den Nebennieren, der Leber, den supramammären und renalen Lymphknoten. In den Nieren die gewöhnlichen Bilder. Das Zwischengewebe in der Nähe der Glomeruli stark vermehrt, größere und kleinere Zelleinlagerungen der gewöhnlichen Art in ihm verstreut. Es besteht gar kein Verhältnis zwischen dem Grade der Amyloidablagerung in den Glomeruli und der Atrophie der entsprechenden Kanälchen, indem die Atrophie stark hervortreten kann in Kanälen, deren Glomeruli beinahe ganz unverändert sind. Die Amyloidablagerung nicht besonders stark in den Glomeruli, dagegen stärker im Mark. Die Vasa afferentia nur stellenweise ergriffen. Bei Aussaat von Milz und Niere kein Wachstum von Bakterien.

*Fall 18* (Prof. *O. Bang*). Etwa 10 Jahre alte, magere Kuh, die in der medizinischen Klinik aufgestellt und dort ständig Albuminurie hatte. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine alte Streptokokkenmastitis im linken Hinterviertel gefunden. Die Kuh reagierte auf die Tuberkulinprobe, war aber sonst nicht augenscheinlich tuberkulös. Um die tägliche Harnmenge bestimmen und gleichzeitig die Nieren auf ihre Funktionsfähigkeit hin untersuchen zu können, wurde der Kuh eine Urinale mit Schlange und zugehörigem Behälter aufgespannt.

Die Untersuchung des Harnes hatte folgendes Ergebnis:

Datum	11. V.	12. V.	13. V.	14. V.	15. V.
Trinkwasser morgens . . . . .	—	12,0 l	14,00 l	15 l	14 l
„ abends . . . . .	6 l	14,0 l	15,00 l	15 l	15 l
Harnmenge morgens . . . . .	—	3,6 l	7,00 l	8 l	9 l
„ abends . . . . .	—	—	3,25 l	3 l	7 l
Spezifisches Gewicht morgens . . . . .	—	—	1,020	1,019	1,016
„ „ abends . . . . .	—	1,018	1,020	1,019	1,020
Albumin morgens . . . . .	—	—	0,4 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	0,8 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	0,7 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>
„ abends . . . . .	—	0,9 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	0,4 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	0,8 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	1,5 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>

Am 16. V. bekam die Kuh morgens, wie gewöhnlich, alles, was sie trinken wollte, und danach wurde ihr um 11 Uhr mittels der Marekschen Schlundsonde 30 l Wasser eingegeben. In den nachfolgenden Stunden wurde der Harn aufgesammelt und jede Stunde untersucht, wie aus nachfolgendem Schema hervorgeht:

	Trinkwasser	Harnmenge	Spezifisches Gewicht	Eiweiß
morgens	15 l	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> l	1,019	—
11 Uhr	30 l	3 l	1,019	—
12 „	—	1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> l	1,020	—
1 „	—	0 l	—	—
2 „	—	0 l	—	—
3 „	—	3 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> l	1,006	—
5 „	—	0 l	—	—
6 „	—	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> l	1,003	0,5 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>

Am 17. V. trank die Kuh nichts, weder morgens noch abends, in den folgenden Tagen bekam sie 8 l Wasser morgens und 8 l abends (ungefähr die Hälfte der gewöhnlichen Ration). Am 19. V. wurden ihr 100 g Kochsalz mit der Pulverbüchse eingegeben. Am selben Tag setzte die Kuh nur sehr wenig Harn ab und das höchste spezifische Gewicht, welches beobachtet wurde, war 1,020. Die Kuh kann also ihren Harn bis auf spezifisches Gewicht 1,003 verdünnen, dagegen kann sie keinen Harn von höherer Konzentration als 1,020 ausscheiden, was etwas niedrig ist. Eine Untersuchung des Harnstoffgehaltes im Blute hatte folgendes Ergebnis:

Blutharnstoff: 170 mg per l  
 Blutharnstoff = N: 79 mg per l' also normal.

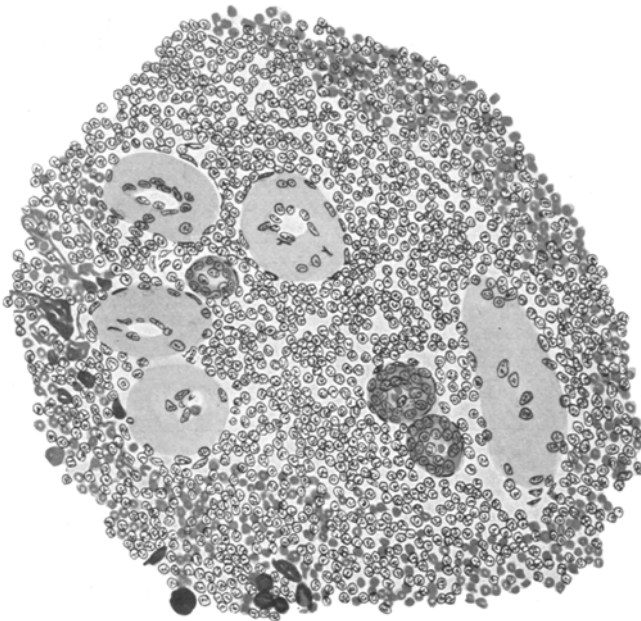


Abb. 7. Schnitt von der Milz. Man sieht Schnitte von 8 Pinselarternien, von welchen 5 amyloiddegeneriert, während 3 normal sind.

Sektion: Nur alte eitrige Mastitis, aus der ein Streptokokkenstamm gezüchtet wurde. Mit dem ausgemolkene Eiter Versuch Amyloidose hervorzurufen (siehe später).

Nieren nur wenig vergrößert und nicht von typischem Aussehen, nur fleckenweise von normaler Zeichnung. Konsistenz normal. Histologische Untersuchung der Nebennieren ergibt fleckige Amyloidablagerung in der Zona fasciculata sowie in den kleinen Arterien; weiter in der Milz in den Wandungen der Hülsenarterien und capillaren Milzvenen, in den supramammären Lymphknoten wurde ein einzelner kleiner Amyloidklumpen festgestellt. In der Leber kein Amyloid, dagegen Wucherung der Kupfferschen Sternzellen nachweisbar. Nieren zeigen Amyloidablagerung in den Glomerulis und an der gewöhnlichen Stelle im Mark, sowie fleckenweise in den Vasa afferentia. Es handelt sich wahrscheinlich um eine frische Affektion, indem die Amyloidablagerung nicht besonders reichlich ist. Im Zwischengewebe zahlreiche gewöhnliche Zelleinlagerungen.

*Fall 19* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Nieren einer Kuh, in der bei der Fleischschau keine anderen Veränderungen nachgewiesen wurden. Nieren etwas vergrößert, aber doch nicht richtig typisch. Histologisch das Bild typisch, aber die Amyloidablagerung stärker in den Glomerulis als in der Marksubstanz.

*Fall 20* (ingesandt von Tierarzt *Chr. Nielsen*, Kopenhagen). Organe einer alten, mageren Kuh, mit verbreiteten subcutanen Ödemen. Im linken Vorderviertel des Euters eine alte, chronische Streptokokkenmastitis, sonst keine makroskopischen Veränderungen, abgesehen von etwas Capillarerweiterung in der Leber. Mikroskopisch: Außer in den Nieren Amyloidablagerung in Nebennieren, Leber und Milz. In den Nebennieren in der Zona fasciculata große Klumpen, durch die die Epithelien in großer Ausdehnung atrophisch geworden waren. In der Leber kleinere Ablagerungen an den Läppchenrändern. In der Milz in den kleinen Arterien die Media zu einem amyloiden Mantel um das Endothelrohr umgewandelt. Die Nieren zeigen starke Ablagerung in den Glomeruli und im Mark sowie in der Wand der Vasa afferentia und den kleinen Arterien in der Rinde.

Durchläuft man die Fälle, in denen es gelungen ist, klinische Aufklärungen zu verschaffen, wird man sehen, daß die Amyloidentartung besonders bei alten oder älteren, mageren Kühen, von welchen mehrere sogar kachektisch gewesen sind, angetroffen wurde. Dieses stimmt mit ähnlichen Beobachtungen beim Menschen überein, wo die Amyloidniere selten bei Leuten unter 50 Jahren gefunden wird, und wo die Kranken in der Regel auch bedeutend abmagerten.

In mehreren der hier beschriebenen Fälle waren subcutane Ödeme und Transsudate in Brust- und Bauchhöhle vorhanden, und in einem einzelnen Fall ist klopfender Herzschlag beobachtet. In den wenigen Fällen, wo das Herz untersucht werden konnte, war keine Vergrößerung nachzuweisen. Ein paar Tiere hatten in der letzten Lebenszeit an Durchfall gelitten, doch konnte ich die Gedärme nicht untersuchen. Der einzige Fall, in dem Gelegenheit gegeben war, Funktionsprüfung anzustellen, war ein frischer und nur wenig ausgesprochener. (Das Ergebnis schon früher mitgeteilt.)

In den ersten Fällen lagen nur die Nieren zur Untersuchung vor, und in den wenigen Fällen, wo andere Organe oder Organstücke zufällig mitfolgten, gelang es nicht, in ihnen Amyloid festzustellen. Erst nachdem im Falle 12 geringe Amyloidablagerungen in der Milz gefunden waren, wurden solche auch in fast allen folgenden Fällen bei sehr genauer Untersuchung in einem oder mehreren anderen Organen nachgewiesen; es handelt sich also um eine allgemeine Amyloidose, mit Lokalisation der stärksten Veränderungen in den Nieren. Sie sind in der Regel die am stärksten amyloiderkrankten Organe, dann folgen die Nebennieren, die ständig, abgesehen von einem einzigen Fall, in allen untersuchten Fällen Ablagerungen zeigten, in einem Fall sogar in höherem Grade als die Nieren selbst. Die Ablagerung wird in der Rinde in Form größerer und kleinerer Klumpen in der Zona fasciculata zwischen den Epithelzellen und den Capillarendothelzellen gefunden.

Sind die Ablagerungen erheblich, so findet man in der Regel eine Atrophie und evtl. einen starken Schwund der Epithelzellen an der betreffenden Stelle, dann erscheint auch das Organ etwas vergrößert. Milz und Leber sind an der Amyloidose unregelmäßig beteiligt, bald wird es in jenem, bald in diesem Organ gefunden. In den beobachteten Fällen sind die Veränderungen in der Milz immer gering gewesen, nur erkennbar bei sehr genauer Durchsichtung mehrerer größerer Schnitte, Sitz der Ablagerungen sind fast immer die kleinen Arterien (Zentralarterien, Pinselararterien, Hülsenarterien), in denen die Intima von amyloiden Mänteln umgeben ist. Nur in einem Fall wurden in den Zentralästen der Milzknötchen und gleichfalls nur in einem bei den capillären Milzvenen Amyloid gefunden. In der Leber sieht man verschiedene Grade von kleinen verstreut liegenden Klumpen bis zu größeren, gehäuften Massen, zwischen den Leberzellbalken und dem Capillarendothel in der mittleren Zone oder auch in den Läppchenrändern. Größere Anlagerungen verursachen Atrophie und Schwund der Leberzellen. In der Regel zeigen die beiden letztgenannten Organe keine makroskopischen Veränderungen. In einem einzigen Fall gelang es, Amyloidklumpen in den Nieren- und den Euterlymphknoten festzustellen.

Als wahrscheinliche Ursache dieser Amyloidablagerungen wurden in den meisten Fällen eitrige Erkrankungen, am häufigsten durch Kokken erzeugte Mastitiden, nachgewiesen. In ein paar Fällen war Grundleiden feststellbar. Einige der Tiere litten an Tuberkulose, aber, von ein paar Ausnahmen abgesehen, nur in sehr geringem Grade, und bei der Mehrzahl war keine makroskopisch erkennbare Tuberkulose vorhanden. Beim Menschen ist bekanntlich in mehr als  $\frac{2}{3}$  der Amyloidfälle Tuberkulose die Grundkrankheit, während dies bei den Tieren als eine seltene Komplikation angesehen werden muß. Man hat dieses Verhalten dadurch erklären wollen, daß die Tuberkulose beim Menschen häufig sekundär eitrig infiziert ist, und daß also auch dabei es die Eiterreger sind, die zur Amyloidablagerung führen.

Die makroskopischen Veränderungen der Nieren selbst sind typisch, wenn der Fall ausgeprägt ist. Sie sind stark vergrößert (bis zu 3 kg), von heller, gelbgrauer Farbe, indem die Grundfarbe gräulich halb durchscheinend ist mit unzähligen kleinen, unregelmäßigen, buttergelben Punkten versehen, die sich auf der Schnittfläche als strahlige Streifen fortsetzen. Die Schnittfläche ist feucht und die Konsistenz etwas vermehrt, wenn auch in der Regel nicht so stark, wie man dem Aussehen nach vermuten könnte. Bei weitem nicht alle untersuchten Fälle waren aber so ausgeprägt, da es sich um recht frühe Stadien handelte.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Anzahl der Glomeruli jedenfalls einigermaßen unverändert ist. Allerdings wurde keine direkte Zählung vorgenommen, die Anzahl ist nur schätzungsweise festgestellt.



Da es selbst für normale Nieren keine unbedingt sichere Methode zur Bestimmung der Anzahl der Glomeruli gibt, so würden die gewöhnlichen Methoden, hier angewandt, noch unsicherere Ergebnisse gebracht haben, da es sich um Organe handelt, die in der Regel bedeutend vergrößert sind; jedenfalls trifft das in den ausgeprägten Fällen zu, wo man besonders eine verringerte Anzahl erwarten müßte<sup>1</sup>. Bei verschiedenen Nierenkrankheiten des Menschen hat man ein Zugrundegehen von Glomerulis beobachtet, und das letzte Stadium eines solchen zugrunde gehenden Glomerulus sollte sich als ein von Bindegewebe umgebener, mehr oder weniger kernhaltiger, kleiner, hyaliner Klumpen darstellen. Dieser Beschreibung entsprechende Bilder habe ich ab und zu in meinen Schnitten beobachtet; da aber in vielen der Fälle Reihenschnitte gemacht wurden, habe ich feststellen können, daß es sich jedesmal um einen Tangentialschnitt eines Glomerulus handelte. Die Größe der Glomeruli ist in den Fällen, wo reichliche Amyloidablagerung vorhanden ist, bedeutend vermehrt, indem der Durchmesser etwa  $1\frac{1}{2}$  mal so groß als normal ist. Die Form ist in den meisten Fällen kreisrund oder eiförmig, nur in vereinzelten Fällen ist Schrumpfung der Kapsel gesehen, wobei der Umfang kantig und mitunter mit Knickungen versehen wird, so daß es aussieht, als ob ein dünner Kanal von der Kapsel abginge.

Der Kapselraum bildet in der Regel einen schmalen Spalt, aber in einem Teil der Fälle waren größere oder kleinere Exsudathalbmonde vorhanden, welche die Kapselräume ausweiteten und die Gefäßknäuel zusammenpreßten. Nach *Ponfick* spielen diese Halbmonde eine große Rolle, indem sie nicht nur die Capillaren zusammendrücken, sondern auch den Abfluß verhindern und dadurch die Glomeruli außer Funktion setzen. Eine ähnliche Wirkung besitzen die Zylinder in den Harnkanälchen, und wenn man mitunter zerstreut durch die Niere einige verödete Glomeruli findet, während andere wohl erhalten bleiben, führt *Ponfick* dies auf das Vorhandensein hyaliner Zylinder in den entsprechenden Henleschen Schleifen zurück. Es ist nämlich eine verbreitete Auffassung, daß jedes Nephron ein derart zusammengehöriges Ganzes bildet, daß eine Schädigung an der einen oder anderen Stelle des Nephrons dieses ganz zur Atrophie bringt. Ob die Halbmonde (und Zylinder), die in den hier beschriebenen Fällen vorkamen, wirklich aus geronnenen Massen bestehen oder ob die Gerinnung erst bei der Fixierung eintritt, läßt sich nicht sicher beurteilen; keine von ihnen geben Fibrinreaktion. Ihre Fähigkeit, sich von den gewöhnlichen Farbstoffen färben zu lassen, und überhaupt ihr massives Aussehen, läßt vermuten, daß sie jedenfalls zähe und dickflüssig gewesen sind. Die

<sup>1</sup> *Bj. Wimtrup* hat jedoch neuerdings eine Arbeit veröffentlicht, in welcher er ein Verfahren beschreibt, nach welchem es möglich ist, die Anzahl der Glomeruli recht genau zu bestimmen.



Glomeruli sind in vielen der stark exsudativen Fälle zusammengedrückt, während sie ja sonst groß sind und die Bowmannsche Kapsel ganz ausfüllen. Ein Glomerulus wird dadurch gebildet, daß das Vas afferens sich beim Gefäßpol in eine Anzahl primärer Zweige teilt, die sich gleich wieder in sekundäre teilen; von diesen sekundären entstehen die Capillargefäße, die nach vielen Richtungen, ohne sich gegenseitig zu verbinden, sich wieder vereinigen und Vas afferens bilden. Jede einzelne Capillarschlinge ist bis zu den primären Zweigen vom Vas afferens und Vas efferens mit Epithel bekleidet, nämlich dem visceralen, syncytialen Blatt der Bowmannschen Kapsel. Jede einzelne solcher epithelbekleideter Capillarschlingen bildet einen Lobulus; und bei günstiger Schnittrichtung kann man auch sehen, daß der Glomerulus deutlich in Lappchen geteilt ist; da aber die einzelnen Lobuli mitunter zwischen einander gebuchtet und geschlängelt sind, wird die Zeichnung verwischt. Die am meisten augenfällige Veränderung der Glomeruli war die Amyloidablagerung. Die Ablagerung wurde um die Capillarschlingen herum gefunden, teils zwischen den zwei Endothelröhren der einzelnen Schlingen und teils zwischen Endothelrohr und der erwähnten äußeren Epithelbekleidung, bestehend aus dem visceralen Blatt der Bowmannschen Kapsel. In den leichteren Fällen handelt es sich nur um Ablagerung einer einzelnen Schlinge, und bei der Untersuchung von Schnitten nach *v. Gieson-Hansen* fand man in solchen Fällen in den Glomeruli einen größeren oder kleineren gelben Klumpen; in den mehr ausgeprägten Fällen wurden Ablagerungen um viele Schlingen gefunden, so daß der Glomerulus sich ganz mit diesen gelben Klumpen ausgefüllt zeigte. Bei Einspritzung von Carminleim in die Gefäße der Niere wurde festgestellt, daß die Schlingen, um welche herum die Ablagerung stattfand, stark verengt waren und sich nur als schmale Spalten darstellen, die häufig im Rande der Klumpen verlaufen, so daß der größte Teil der amyloiden Substanz zwischen den beiden Schenkeln der Schlinge liegt. Leider gehören die injizierten Fälle nicht zu denen mit der stärksten Ablagerung; man kann sich aber leicht vorstellen, daß eine starke Ablagerung um mehrere oder evtl. alle Schlingen in einem Glomerulus bedeutende Hinderung bereiten muß, teils für den Blutumlauf, teils für die Ausscheidung von Wasser und anderen Harnbestandteilen. Alle Glomeruli in derselben Niere sind doch nicht gleichartig verändert, da sie Ablagerung in sehr verschiedenem Grad zeigen. Der Amyloid gab in alkoholfixiertem Material stets schöne Metachromasie mit Gentianaviolett. Die Jodreaktion fiel verschieden aus, war oft schwach oder negativ, auch die Jodschwefelsäure war oft negativ, in positiven Fällen in schmutzigbraungrauer Farbe. Die an anderen Stellen der Niere oder in anderen Organen vorhandenen Amyloidablagerungen stimmen mit denen der Glomeruli vollständig überein. Nicht selten sind dem Amyloid

lipoiden Stoffe beigemischt, besonders aber dem Glomerulus (Sudanfärbung). In einem Fall bestand auch Hyalinablagerung in einigen Capillarschlingen, die bei Färbung nach *v. Gieson-Hansen* als schmaler, roter Mantel um das Endothel herum erschien. Einige Schlingen waren also von einem amyloiden, andere von einem hyalinen Mantel umgeben. An Zellen wurden im Glomerulus nur gefunden: Epithelzellen mit großen, bläschenförmigen, recht chromatinarmen Kernen, zum visceralen Blatt (Glomerulusepithel) gehörend, sowie Capillarendothelzellen und in einigen Fällen Lymphzellen, welche vielleicht vom Blut stammen, vielleicht von den Endothelzellen. Polymorphkernige Leukocyten waren niemals nachweisbar, selbst nicht in frischen Fällen. In einem gewissen Stadium erschienen die Glomeruli recht zellreich, indem scheinbar eine Wucherung sowohl vom Glomerulusepithel als von den Endothelzellen stattfindet. Mit der Zunahme der Amyloidablagerung bemerkt man jedoch eine Atrophie und Schrumpfung der Epithelzellen, deren Kerne später schöne Pyknose zeigen. Gleichzeitig verschwindet ein Teil der Endothel- und Lymphzellenkerne, so daß die Glomeruli recht zellarm werden. Die Kapsel selbst verhält sich etwas verschieden. In einigen Fällen ist Wucherung des Kapselepithels zu sehen, in anderen sah man Lücken (künstlich?), aber in der Mehrzahl der Fälle war es ohne Veränderungen. Verwachsungen zwischen den amyloiddegenerierten Capillarschlingen und der Kapsel wurden nicht gefunden, wohl aber lagen in den ausgeprägten Fällen die Schlingen durch die Amyloidablagerungen dicht an die Kapselwand gepreßt. Das Kapselbindegewebe ist nicht selten bedeutend vermehrt, und nicht selten findet man unmittelbar um das Epithel einen hyalinen Ring, der vielleicht die hyaline veränderte Membrana propria ist; um diesen Ring befindet sich dann ein dünnerer oder dickerer Bindegewebsring. Mitunter sieht man, daß sowohl der hyaline Ring als der Bindegewebsring sich über das Halsstück des Tub. cont. um das Vas afferens weiter fortsetzt. Die elastischen Fasern der Kapsel sind dagegen nicht vermehrt.

*Nieberle*, der, wie erwähnt, diese Nierenkrankheit beschrieben hat und meint, daß sie mit der chronischen Glomerulonephritis des Menschen übereinstimmt, gibt eine ausgezeichnete Beschreibung der glomerulären Veränderungen, und die meisten der von ihm erwähnten Einzelheiten konnte ich in meinen Schnitten wiederfinden. Die Glomerulusveränderungen und die damit in Zusammenhang stehenden weiteren Gewebsveränderungen sind ja in der menschlichen Pathologie Gegenstand sehr eingehender Untersuchungen gewesen, so besonders von *Löhlein*, *Jahr* u. a. bei der Glomerulonephritis ausführlich beschrieben worden. Das Zustandekommen der nicht entzündlichen Verödung und Hyalinisierung der Glomeruli hat *Hersheimer* genauer erforscht

Wie aus dem Obenstehenden zu ersehen ist, habe ich Gelegenheit gehabt, mehrere der bei den genannten Nierenerkrankungen des Menschen beschriebenen Veränderungen in meinen Fällen zu beobachten und werde später Betrachtungen darüber anstellen, was als das Primäre angesehen werden muß.

Die Veränderungen der Harnkanälchen sind mannigfaltiger als die der Glomeruli, was wohl in erster Linie darauf beruht, daß Alter und Entwicklungsstufe der Nierenveränderungen sehr verschieden sind. Ein anderer, sicher eine große Rolle spielender Umstand ist, daß diese großen, hellen Rindernieren wahrscheinlich nicht einfache Amyloidnephrosen sind, sondern daß sie mit nephritischen Veränderungen verwickelt und diese möglicherweise von der die Amyloidablagerungen verursachenden Schädlichkeit abhängen. Zylinder wurden in fast allen Fällen nachgewiesen, jedenfalls in allen ausgeprägten, und zwar in allen Kanalabschnitten, wobei der dünne Schenkel der Henleschen Schleife Lieblingsstelle ist. Doch können sie sich auch in den Tubuli contorti festkeilen auf Grund der scharfen Knickungen in diesem Abschnitt. In den Fällen, wo die Niere stark vergrößert war, waren die Kanälchen an der Grenze zwischen Rinde und Mark fast alle stark von Zylindern erweitert, so daß ihre Lichtung mehrere Male die normale Weite übertraf; das Epithel ist dann niedrig und atrophisch. Die Zylinder sind fast alle hyalin und werden stark von den gewöhnlichen Farbstoffen gefärbt; einige enthalten Lipoidtropfen und einigen sind meist aufgequollene, abgestoßene Epithelien, seltener polymorphkernige Leukocyten beigemischt. Zu der Atrophie der Epithelzellen, welche man in den erweiterten Kanälen sieht, kommt in mehreren Fällen auch die früher verschiedentlich erwähnte Atrophie des dem Glomerulus am nächsten gelegenen Teiles des Tub. contortus hinzu, welcher mit einem hyalinen Ring umgeben hervortritt, und in dem umgebenden Stroma findet man in der Regel viele Plasmazellen und Lymphocyten, also solche Bilder, wie sie sonst bei interstitiellen Nephritiden gefunden werden. Die Veränderungen müssen wahrscheinlich als kleine Entzündungsherde angesehen werden, die, wie oben bemerkt, wahrscheinlich mit der auch die Amyloidablagerung bewirkenden Schädlichkeit im Zusammenhang stehen.

Im Leib der Epithelien bemerkt man verschiedene körnige Ablagerungen, teils lipoider, teils albuminöser Natur. Die Eiweißkörnelungen werden teils zur albuminösen Degeneration, teils besonders zur hyalintropfigen gerechnet. Bei dieser sind die Zellen groß, gequollen und reichen mitunter in die Lichtung hinein mit einer „Kuppel“; der Zellleib ist mit zahlreichen größeren und kleineren Körnern gefüllt, welche bei den gewöhnlichen Färbmethoden schwach gefärbt werden, welche aber bei *Weigerts* Fibrinfärbung nach *Phister* modifiziert, schöne dunkelblaue Färbung annehmen. Dieser Veränderung gleich ist

sicher die von *Jes Jessen* beschriebene „mitochondriäre Degeneration“, welche darin besteht, daß die normal vorhandenen Stäbchen des Zellleibs zu Körnern umgewandelt werden, die anfangs noch in Reihen, später aber unregelmäßig durcheinander liegen. Manche Forscher (*Lubarsch*, *Aschoff*, *Suzuki*, *Landsteiner*, *Stoerck* u. a.) sind jedenfalls darin einig, die hyalinen Tropfen von Altmannschen Granula abzuleiten. *Aschoff*, *Suzuki* und *Stoerck* fassen die Veränderungen als eine Art später in Degeneration übergehende erhöhte Absonderung auf. *Fahr* und *Herxheimer* leiten die Veränderungen nur teilweise von vorgebildeten Granula ab und betonen, daß wenigstens wesentliche Veränderungen dieser Granula vorliegen, sowie, daß es sich um einen degenerativen Vorgang handelt, der mit Störungen im Leben der Nierenepithelzellen verbunden ist. Sie fassen die Veränderungen als eine Weiterentwicklung der trüben Schwellung auf. *Lubarsch* und sein Schüler *Burmeister* haben besonders die Beziehungen zu den Hyalinzyklindern erörtert. In mehreren meiner Fälle habe ich Gelegenheit gehabt, diese Veränderung sowohl in den gewundenen Kanälchen, als im gebuchteten Zwischenstück und in den initialen Sammelkanälen zu beobachten. Die Zellen haben annähernd alle kuppelförmige Vergrößerung gezeigt, und lumenseitig im Tubulus findet man diese größeren und kleineren Granula, die bei Färbung nach v. Gieson-Hansen schwach schmutzigbraun und nach der erwähnten modifizierten *Weigertschen* Methode blauschwarz gefärbt werden.

Der Fettgehalt, der die orangengelbe, feingefleckte Zeichnung der Niere bedingt, war sehr wechselnd. Normal wird nur sehr wenig optisch nachweisbares Fett in den Rindsnieren gefunden, und in einem Teil der Fälle, welche makroskopisch hellgrau aussahen, war auch nur äußerst wenig Fett nachweisbar. In den richtig ausgeprägten Fällen werden jedoch recht reichliche Mengen gefunden, bald in großtropfiger, bald feintropfiger Form. Sie ist nicht an irgendeinen bestimmten Kanalabschnitt gebunden, sondern kann überall gefunden werden, ist also unregelmäßig. Bei der großtropfigen Fettablagerung liegen die Tropfen überwiegend basal in den Zellen, entgegengesetzt den hyalintropfigen Granula. Das Fett ist zum großen Teil doppeltbrechend, mitunter krystallisiert, wird von Sudan III rot, von Nilblausulfat dunkelblau und gar nicht von Neutralrot gefärbt. Es überwiegen also nur Fettsäuren und Lipide. Die Lipoidablagerung ist sicher teilweise als eine degenerative aufzufassen, da an manchen Stellen Pyknose und verschiedene Formen der Karyorrhesis beobachtet werden.

Die interstitiellen Veränderungen sind am stärksten in den älteren, ausgeprägten Fällen. Das Bindegewebe ist mehr oder minder stark vermehrt; wenn es stark vermehrt ist, kann man stellenweise Hyalinisierung treffen, sonst ist es schön faserig, die Fasern aber durch vorhandenes Ödem auseinandergedrängt. In der Marksubstanz sieht man anscheinend

große Mengen Amyloid im Zwischengewebe; wie früher besprochen, wird es jedoch als Mantel um die Henleschen Schleifen und um die Capillaren gefunden. Verstreut findet man stellenweise Zelleinlagerungen, besonders um die Glomeruli. Sie bestehen vorwiegend aus Plasmazellen, daneben auch aus Lymphzellen. Fetthaltige Zellen habe ich im Zwischengewebe niemals beobachtet. Die Veränderungen der Blutgefäße sind oben bereits bei der Besprechung der Amyloidablagerungen genauer geschildert. Hier sei nur noch bemerkt, daß keine Veränderungen in der Intima oder Zeichen von Arteriosklerose gefunden wurden.

Es handelt sich also um eine Amyloidnephrose, als Glied einer allgemeinen Amyloidose, wobei Nieren und Nebennieren am stärksten ergriffen sind, und wobei die Veränderungen in Leber und Milz mitunter so gering sind, daß sie erst bei sehr gewissenhafter Untersuchung entdeckt werden. Die Nephrose ist mit entzündlichen Veränderungen verbunden, die wesentlich als disseminierte, interstitielle, plasmac- oder lymphzellige Herde auftreten. Was nun das Primäre ist und was später das am meisten hervortretende wird, ist wahrscheinlich von dem Grundleiden abhängig oder von dem Stoff, der das Grundleiden verursacht. Bei den Glomerulusveränderungen fallen bald die Amyloidablagerungen, bald die Kapselveränderungen am meisten in die Augen; ein Schema über eine bestimmte Reihenfolge der Veränderungen läßt sich nicht aufstellen.

Durchforscht man das bisherige sich auf diese Nierenkrankheit beziehende Schrifttum, findet man sie unter anderem von *Rabe* besprochen, welcher schreibt, daß Amyloiddegeneration beim Rinde, welche ja im allgemeinen als eine große Seltenheit gelte, keineswegs so selten sei, jedenfalls nicht in der Umgegend von Hannover. Er beschreibt aber, soweit ich sehen kann, nur einen Fall, der von *Gerlach* im Jahre 1865 gesehen (aber nicht veröffentlicht) wurde.

Die Nieren waren doppelt so groß wie normal, sehr hart und fest, die Oberfläche glatt. Histologisch wurde bedeutende Bindegewebsvermehrung und Amyloiddegeneration vom Glomeruli und Media der Vasa afferentia und anderer kleiner Arterienzweige gefunden. Nähere Angaben über andere Organe fehlen.

Ein anderer Fall ist wahrscheinlich von *Thomsen* beobachtet, aber die Beschreibung ist doch etwas mangelhaft, und die Niere ist nicht histologisch untersucht, es ist nur makroskopische Jodreaktion gemacht.

*Bruckmüller* schreibt in seinem „Lehrbuch der Zootomie“, daß chronische Nierenentzündung beim Vieh mitunter mit speckartiger Infiltration verbunden sei.

*A. Brieg* hat möglicherweise auch einen Fall bei einer Kuh beobachtet, welche Ödeme und Herzhypertrophie hatte. Die Nieren wurden doch nicht histologisch untersucht.

In neuerer Zeit ist die Nierenerkrankung, wie erwähnt, von *Nieberle* untersucht worden, dersie auf Grund sehr ausgezeichneten Untersuchungen

der menschlichen Glomerulonephritis glaubt gleichstellen zu dürfen. Man muß zugeben, daß große Ähnlichkeit zwischen den beiden Nierenleiden besteht, und in der Humanpathologie wird ja auch hervorgehoben, daß das Bild dem der Amyloidniere ähnelt. Es kann aber nicht der geringste Zweifel vorhanden sein, daß es sich beim Rind um eine Amyloidose handelt mit Amyloidablagerung in Glomeruli und Mark und den Arterien. Der Umstand, daß die Jodreaktion öfters negativ ausfiel, und die Jodschwefelsäurereaktion etwas atypisch war, spricht nicht dagegen. Denn das kommt auch bei menschlichem Amyloid oft genug vor, und der Ausfall der Reaktionen war auch in meinen gelungenen Mäuseversuchen genau eben so. Dazu kommt, daß man so gut wie immer Ablagerungen in anderen Organen findet (Nebennieren, Leber und Milz).

*Pohen* hat einen Fall beschrieben, und aus der genauen makroskopischen Beschreibung geht hervor, daß er in hohem Grade den meist ausgeprägten meiner Fälle ähnlich gewesen ist. Histologisch stellt *Pohen* sowohl amyloide als hyaline und kolloide Degeneration der Nieren fest. Die amyloide und hyaline Substanz, die in der Regel miteinander vermischt sind, findet er im Kapselraum, in den Harnkanälchen und Gefäßen, die kolloide Substanz nur in den Harnkanälchen. Er bespricht weiter die hyaline Verdickung der Gefäßwände, dagegen nicht die Amyloidablagerungen in den Glomeruli oder in der Marksubstanz. Er kommt zu dem Ergebnis, daß es sich um eine chronische indurative Nephritis mit Amyloidablagerungen handelt. Die Kuh litt außerdem stark an Lungentuberkulose, und diese faßt *Pohen* als Ursache sowohl der Amyloiddegeneration wie Nephritis auf.

Endlich hat *Ebeling* in *Nieberles* Laboratorium 9 Fälle untersucht und ist genau zu demselben Ergebnis gekommen wie *Nieberle*, nämlich, daß es sich um eine chronische, ganz der des Menschen entsprechenden Glomerulonephritis handelt.

Bei den übrigen Haustieren ist auch Amyloiddegeneration der Nieren beschrieben, aber am häufigsten als Glied einer allgemeinen Amyloidose<sup>1</sup>. Beim Menschen tritt die Amyloidniere bekanntlich in 2 Hauptformen auf: als große weiße Niere (Amyloidnephrose) und als amyloide Schrumpfnieren ganz überwiegend als Teilerscheinung allgemeiner Amyloidose. Sehr selten war die Niere das einzige befallene Organ und auch dann konnte doch bei mikroskopischer Untersuchung wie im Fall von *Danisch* eine wenn auch geringe Degeneration der Milzgefäße nachgewiesen werden, wie denn überhaupt beim Menschen und auch unseren Hauptversuchstieren das Amyloid in erster Linie und am regelmäßigsten in der Milz abgelagert ist (beim Mensch und Maus 99% der Fälle), während beim Pferde die Leber und beim Rinde Nieren und Nebennieren die Vorzugsorgane sind.

Es soll hier nicht näher auf die verschiedenen Theorien und die vielen Versuche zur Erzeugung von Amyloid bei Tieren (besonders Mäusen

<sup>1</sup> Beim Hunde sieht man doch nicht selten Nierenamyloidose ohne Ablagerungen in anderen Organen.

und Hühnern) eingegangen werden. Es sei nur bemerkt, daß die ursprüngliche Ansicht, daß das Amyloid sich stets auf Grund chronischer Eiterungen entwickle, nicht aufrechterhalten werden kann. Noch weniger kann natürlich die Ansicht von *Frank* anerkannt werden, daß vorwiegend Säure und schleimbildende Spaltpilze für die Amyloidbildung in Betracht kommen. Vielmehr ist zunächst von *Lubarsch* gezeigt worden, daß bei Mäusen mit aseptischem Zerfall von Impfkrebsen und -sarkomen häufig ausgedehntes allgemeines Amyloid vorkommt, dann hat *Kuczynski* in *Lubarschs* Institut die Entstehung von Amyloid durch enterale und parenterale Einführung von abgebautem Eiweiß (Casein, Nutrose) bewiesen.

Später fand *Letterer*, daß Einpflanzung normaler Mäuseorgane (Milz, Leber, Niere, Herz usw.) in die Bauchhöhle von Versuchstieren Amyloiddegeneration verursacht und daß die parenterale Einfuhr von Schwefel und Selen, die einen starken Abbau von körpereigenem Eiweiß bewirken, zu Amyloidablagerung Anlaß gibt.

Nach *Loeschke* wird die Amyloidablagerung durch ein Mißverhältnis zwischen Antigen- und Antistoffmenge verursacht. In Fällen von Antistoffüberschuß sollte es zu einer Ausfällung an der Stelle, wo das Antigen eingeführt oder gebildet wird, kommen, während bei Überschuß von Antigen eine Bindung an der Antistoffbildungsstelle, nämlich an dem reticulo-endothelialen System, stattfinden sollte.

Ähnlich wie *Frank* in seinen Versuchen habe ich versucht, Bakterienstämme von einigen meiner Fälle zu isolieren, um zu sehen, ob und mit welchen von ihnen bei Mäusen Amyloidose erzeugt werden kann.

Von Fall 6 wurde aus einem Leberabsceß eine Reinkultur von *B. pyogenes* erhalten. 12 Mäuse wurden unter die Haut mit einer 2 Tage alten Bouillonkultur geimpft, wozu inaktiviertes Pferdeserum gesetzt war; 6 erhielten 0,5 ccm, die anderen sechs 0,25 ccm. Die Impfung wurde jede 2. oder 3. Woche wiederholt. 5 Mäuse starben an den Folgen der Einspritzung; bei ihnen konnte kein Amyloid nachgewiesen werden, die übrigen 7 wurden 1 Woche nach der 5. Einspritzung getötet. Von diesen 7 hatten 4 Amyloiddegeneration in der Milz in etwas verschiedenem Grade, bei 2 Mäusen konnte Amyloid nicht nachgewiesen werden, und eine wurde infolge eines Mißverständnisses nicht untersucht.

Von Fall 8, Grundleiden vermutlich eine chronische eitrige Mastitis und Galaktophoritis. Aus dem Euter 3 Spaltpilzstämme gezüchtet, *Pseudodiphtheriebacillen*, *Staphylococcus pyogenes aureus* und *Staphylococcus pyogenes albus*. Von jedem Stamm erhielten je 3 weiße Mäuse je 10 Einspritzungen mit in der Regel einer Woche Zwischenraum. Zur Einspritzung wurden 24 Stunden alte Schrägagarkulturen verwandt, welche in 4—5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschlemmt waren; von dieser sehr dichten Aufschwemmung erhielten die Mäuse 0,5 ccm unter die Haut gespritzt. Von den 3 mit *Pseudodiphtherie* geimpften Mäusen bekamen 2 Amyloid, die eine in der Milz, die andere in sowohl Milz als Leber; bei der 3. waren keine krankhaften Veränderungen vorhanden. Von den 3 mit *Staphylococcus pyogenes aureus* geimpften starb eine am Anfang des Versuches, bei den beiden anderen kam es nicht zu Amyloidbildung; dagegen hatten

sie sehr große, helle und geschwollene Nieren. Bei histologischer Untersuchung zeigte das Epithel der Harnkanäle deutliche Zeichen einer Degeneration, indem sowohl Kernveränderungen als körnige Protoplasmaveränderungen, aber nur vereinzelte Zylinder gefunden wurden. Diesen Nierenveränderungen entsprechend hatte die eine Maus in der letzten Versuchshälfte stark ausgesprochene Albuminurie gehabt. Die Mäuse setzten fast immer gleich nach der Einspritzung Urin ab, und deshalb konnte der abgesetzte Harn leicht untersucht werden durch Hinzutun von einem Tropfen Esbachs-Reagens, wenn man unmittelbar vor dem Impfen die Tiere auf eine schwarze Glasplatte setzte. Von den 3 mit *Staphylococcus pyogenes albus* geimpften Mäusen bekam eine Amyloiddegeneration der Milz, während die beiden anderen nicht erkrankten.

Es war also bei den Mäusen im Gegensatz zu den Kühen die Milz das am stärksten amyloiderkrankte Organ, während die Nieren davon verschont blieben. Ob es nun eine Eigentümlichkeit des Rindes ist, daß die Nieren am meisten zur Amyloidablagerung veranlagt sind, oder ob andere Verhältnisse, wie zum Beispiel die verschiedenen Beibringungsarten, eine Rolle spielen, ist unklar. Es ist ja nicht möglich, bei diesen groben Versuchen dieselben Bedingungen herzustellen, wie sie bei der natürlichen Infektion sich vorfinden. Bemerkenswert ist bei diesen letzten Versuchen, daß der eine *Staphylokokkenstamm* starke Parenchymdegeneration der Nieren gibt, während der andere *Staphylokokkenstamm* und namentlich der *Pseudodiphtheriestamm* Amyloiddegeneration der Milz hervorbringen. Zwecks Untersuchung, ob es bei einer kombinierten Wirkung dieser Stämme gelingen würde, Amyloidablagerung in den Nieren an einem Versuchstier hervorzurufen, wurde ein Kaninchen geimpft sowohl mit *Staphylococcus pyogenes aureus* als mit dem *Pseudodiphtheriestamm*, derart, daß es die eine Woche vom *Staphylokokkenstamm*, in der anderen Woche vom *Pseudodiphtheriestamm* eingeimpft bekam. Bei jeder Einspritzung bekam es 1 ccm intravenös von einer Bacillenaufschlemmung, ungefähr derjenigen entsprechend, welche die Mäuse bekommen hatten. Es bekam im ganzen 10 Einspritzungen, 5 von jedem Stamm. Bei der Obduktion konnte jedoch in keinem Organ Amyloiddegeneration nachgewiesen werden.

Von der Betrachtung ausgehend, daß die Niere als Ausscheidungsorgan für im Blute kreisende Bakterien wirken kann und daß es möglicherweise diese Funktion wäre, die Ursache zum Nierenleiden war, wurde von Fall 12 ein keimfrei ausgeschnittenes Nierenstück auf Serumagar gelegt, unmittelbar nachdem die Kuh geschlachtet war. Hierbei wuchs eine einzige Kolonie eines *Pseudodiphtheriestammes*. Die Kuh litt übrigens an einer eitrigen Choleangioitis, und in den Gallengängen wurden ebenfalls *Pseudodiphtheriebakterien* gefunden, welche morphologisch und kulturell sich wie die aus der Niere gezüchteten verhielten. Mit diesem Stamm wurden an 3 Mäusen ähnliche Versuche gemacht, wie die früheren. Keine der Mäuse lebte solange, daß sie 10 Einspritzungen bekommen konnte. Die, welche zuerst starb, hatte kein Amy-



loid, bei der folgenden war die Milz amyloid, und die, welche am längsten lebte (6 Einspritzungen), hatte Amyloid in der Milz und der Leber.

Von *Fall 13* erhielt ich bei Aussaat aus den Nieren gleich nach dem Schlachten reichliches Wachstum von Pseudodiphtheriebacillen. Die Kuh hatte übrigens eine eitrige Sinuitis; der Kopf wurde aber auf dem Schlachthof kassiert und nicht mitgeschickt. Von 3 Mäusen bekam eine Amyloid in der Milz.

Bei Aussaat von *Fall 14* erhielt man einzelne Kolonien von Pseudodiphtheriebacillen. Von 3 geimpften Mäusen starb eine früh. Von den beiden anderen bekam die eine Amyloid der Milz.

In *Fall 17* (Grundleiden chronische Streptokokkenmastitis) wurden 2 Streptokokkenstämme gezüchtet. Impfungen mit dem einen Stamm verliefen hinsichtlich der Amyloidbildung ergebnislos, während der andere Amyloidablagerung in der Milz einer Maus ergab.

In *Fall 18*, wo das Grundleiden vermutlich auch eine chronische Streptokokkenmastitis war, war Gelegenheit gegeben, die Kuh vor dem Schlachten zu untersuchen. Aus der kranken Drüse wurden in eine keimfreie Flasche 500 bis 600 ccm einer eiterartigen Flüssigkeit ausgemolken und im Kühlraum aufbewahrt. Vom Eiter wurde ein Streptokokkenstamm gezüchtet, und sowohl mit diesem als mit dem ausgemolkenen Sekret wurden Versuche gemacht. Zuerst wurden 3 Mäuse unter die Haut mit je 1 ccm Eiter geimpft. Nach 3 Einspritzungen mit Zwischenräumen von einer Woche starb die eine Maus, bei deren Obduktion Amyloid in der Milz gefunden wurde. Die beiden anderen Mäuse waren so mitgenommen, daß die 2 folgenden geplanten Einspritzungen aufgeschoben wurden. Nach einer neuen Einspritzung von 0,5 ccm starben sie beide und zeigten bei der Obduktion Amyloid in Milz und Leber.

Mit dem Streptokokkenstamm wurden 3 Mäuse unter die Haut geimpft mit 1 ccm einer 3—4 Tage alten Bouillonkultur, wie gewöhnlich in 10 Wochen einmal wöchentlich. Die eine Maus starb früh, ohne daß ihr etwas fehlte, von den 2 anderen hatte die eine Amyloid in der Milz und in einem einzelnen Glomerulus, die andere hatte Amyloid in der Milz und ganz wenig in der Leber.

Um zu untersuchen, ob Einspritzung in die Blutadern stärkere Amyloidablagerung gibt, wurden 3 Mäuse in die Schwanzvene mit 0,1 ccm Bouillonkultur von demselben Stamm geimpft. Der Versuch mißglückte jedoch, da eine Maus schnell, gleich nach einer Einspritzung starb, und bei den beiden anderen mißlang der Versuch, da der größte Teil der Einspritzungsflüssigkeit nicht in die Vene, sondern nur unter die Haut gelangte. In der einen Überlebenden konnte kein Amyloid nachgewiesen werden; in der anderen wurden Amyloid eines Teiles der Zentralarterien der Milzknötchen sowie einzelne zerstreute Klumpen in der Pulpa gefunden.

Mit demselben Stamm wurden 3 Ratten unter die Haut mit je 1 ccm 10 Wochen nacheinander geimpft, und 14 Tage nach der letzten Einspritzung wurden sie getötet. In der Milz fand man in verschiedenen Zentralarterien Amyloid, so wie man es in den spontanen Fällen beim Rinde findet; sonst konnte in keinem Organ Amyloid nachgewiesen werden.

Da Einspritzung von Eiter schon nach 3—4 Einspritzungen bei allen Mäusen Amyloidablagerung verursacht hatte, wurden an einer Kuh Versuche gemacht, teils um festzustellen, ob es möglich ist, bei Rindern auf diese Weise Amyloid hervorzurufen, teils um zu sehen, ob die Lokalisationen im positiven Falle anders sind als bei kleinen Tieren. Die Menge war bei den ersten Einspritzungen 10 ccm unter die Haut, die

folgenden vier Einspritzungen waren je 30 ccm, wonach mit 40 ccm versucht wurde. Bei dieser Einspritzung wurde die Kuh jedoch krank mit Temperatursteigerung bis zu  $40,2^{\circ}$ , weshalb etwa 14 Tage lang aufgehört werden mußte. Die Kuh wurde danach zweimal wöchentlich geimpft, die beiden ersten Male mit 30 ccm, die letzten fünf Male mit 40 ccm, was sie nun gut vertrug. Im ganzen bekam die Kuh 440 ccm Eiter unter die Haut im Verlauf von 9 Wochen. 3 Wochen nach der letzten Einspritzung wurde sie getötet, aber bei der Obduktion konnte in keinem Organ Amyloidablagerung nachgewiesen werden.

Die Ursache dieser Nichtübereinstimmung zwischen den Kuh- und den Mäuseversuchen ist wahrscheinlich die, daß es bei den Mäusen nicht allein die im Eiter vorhandenen Streptokokken sind, welche die Ablagerung verursachen, sondern auch der artsfremde Eiter an sich; hierauf deutet der Umstand, daß die Mäuse, welche mit Eiter geimpft waren, Amyloidablagerung in weit höherem Grade aufwiesen, als die mit Kultur geimpften, trotzdem diese ja eine weit größere Anzahl Streptokokken bekamen. Ein anderer Umstand ist vielleicht auch nicht bedeutungslos, daß der Eiter, womit die Kuh geimpft wurde, sehr lange in der Kälte aufbewahrt war, und es ist möglich, daß viele oder vielleicht alle Bakterien tot waren. Bei den letzten Einspritzungen vertrug die Kuh gut 40 ccm zweimal wöchentlich; dieses kann natürlich auf Immunität beruhen, aber auch darauf, daß die Streptokokken nicht lebend waren. Vermutlich hat die Entwicklung der Spontanfälle auch längere Zeit gedauert.

Im ganzen genommen beweisen diese experimentellen Untersuchungen eigentlich nichts hinsichtlich der Ursache der Spontanfälle, da es sicher möglich ist, mit einer Anzahl verschiedener Spaltpilze an Mäusen Amyloidablagerung hervorzubringen, aber sie berechtigen doch zu dem Schluß, daß die Degeneration jedenfalls von den nachgewiesenen Bakterien verursacht sein könnte.

Um zu prüfen, ob die im Organismus gebildeten Antistoffe eine Rolle spielen, wurden 3 Mäuse 10 mal mit einer Woche Zwischenraum geimpft, aber anstatt, wie in den übrigen Versuchen, gleichartige Einspritzungen zu bekommen, bekamen diese Mäuse jedesmal verschiedene Bakterien eingespritzt, nämlich die 9 isolierten Bakterienstämme, mit denen Versuche gemacht sind, sowie als letzte Einspritzung jede 1 ccm von dem aufbewahrten Eiter. Keine der Mäuse bekam Amyloiddegeneration. Der Versuch kann darauf deuten, daß Amyloidablagerungen durch ein Zusammenwirken von Antigen und einem oder mehreren gegen dieses gerichteten Antistoffen in hochsensibilisierten Tieren zustande kommen.

*Zusammenfassung:* 1. Untersuchung von 20 Fällen sog. chronischer, parenchymatöser Nephritis des Rindes ergab, daß es nicht, wie *Nieberte* und *Folke Henschen* angeben, um eine chronische Glomerulonephritis

mit ausgedehnten hyalinen Veränderungen der Glomeruli und kleinen Arterien handelt, sondern um Amyloidniere, verwickelt durch bedeutende parenchymatöse und interstitielle Entzündung. Im übrigen konnten die Beschreibungen *Nieberles* von den Kanalveränderungen (Retention, Atrophie und Degeneration) bestätigt werden. 2. Die Ursache der gelbgefleckten Farbe der Nieren ist eine unregelmäßige, degenerative Infiltration von anisotropen Lipoiden. 3. Außer den Nieren sind die Nebennieren stets Sitz der Amyloidablagerung in der Zona fasciculata und reticulata, sehr oft wird gleichzeitig Ablagerung in Leber und Milz gefunden. In diesen Organen ist die Amyloidablagerung aber unbeständig und meist sehr gering. 4. Ursache der Amyloidablagerung sind meistens Eiterungen, Mastitiden, pyobacilläre Septicopyämien, Choleangioitiden, Sinuitiden usw., sowie wahrscheinlich auch Tuberkulose. 5. Von einigen der beschriebenen Fälle wurden Spaltpilze gezüchtet, mit welchen an Mäusen und Ratten Amyloidose hervorgerufen wurde, jedoch nur in einem einzigen Fall mit Beteiligung der Nieren. 6. Aus welchem Grunde die Nieren und Nebennieren beim Rinde die am stärksten ergriffenen Organe sind, ist unklar. 7. Bei hochgradiger Amyloidose zeigen die Nieren bedeutende Funktionsstörungen, indem die Tiere Ödeme und starke Albuminurie bekommen und schließlich an dem Leiden zugrunde gehen können. Ob auch die Funktion der Nebennieren gestört gewesen ist und ob dieses einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat, konnte nicht festgestellt werden.

Zum Schluß wünsche ich meinem Chef, Herrn Professor *A. F. Følger*, meinen Dank auszusprechen für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte und für die Opferwilligkeit, mit der ich von den knappen Mitteln der Abteilung unterstützt wurde. Des weiteren danke ich Herrn Prof. *O. Bang* bestens, weil er mit größtem Wohlwollen eine Kuh für die experimentelle Arbeit zur Verfügung stellte und mir Gelegenheit gab, eine in der Klinik aufgestallte Kuh mit Amyloidnieren zu untersuchen. Endlich danke ich den Herren Tierärzten *Chr. Nielsen*, Kopenhagen, *H. K. Bendixen*, Kopenhagen, *Malling*, Hasle und *Pauls* Holstebro bestens für die freundliche Zusendung von Material.

#### Schrifttum.

*Aschoff*, Harnapparate. In *Aschoffs pathologischer Anatomie*. 1919. — *Ball*, Zur Lehre über die amyloide Entartung der Organe der Haustiere. *Arch. vet. Wiss.* H. 5; zit. nach *Ellenberger* und *Schütz*. — *Bang*, B., *Tidsskr. Vet.* 1889. — *Berger*, Z. *Fleisch- u. Milchhyg.* 38 (1928). — *Bloss*, K., Über experimentelle Nephritis bei Tieren. *Virchows Arch.* 238. — *Brieg*, A., *Maanedsskr. Dyrl.* 30. — *Brückmüller*, A., *Lehrbuch der pathologischen Zootomie der Haustiere*. Wien 1869. — *Cohnheim*, *Virchows Arch.* 54 (1872). — *Danisch*, Amyloidschrumpfnieren. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1925. — *Dörflinger*, K., Amyloide Degenerationen der Niere beim Hunde. *Veterinarius* Nr 12; zit. nach *Ellenberger* und *Schütz*. — *Ebe-*

ling, H., Über die chronische diffuse Glomerulonephritis des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. **33**. — Fahr, Th., Virchows Arch. **225** — Lubarsch-Ostertags Erg. **19** (1919). — Fleischer, Ein Fall von chronischer parenchymatöser Nephritis. Österr. Mschr. Tierheilk. **25** (1900). — Frandsen, Johannes, Undersøgelser over Nyrerfunktionerne ved kronisk artificeel Nephritis. København 1923. — Frank, A., Die Genese des Amyloides. Beitr. path. Anat. **67** (1920). — v. Gierke, E., L. Aschoffs Pathologische Anatomie. 1. Teil. **1922**. — Henschen, Folke, Joests Pathologische Anatomie der Haustiere. — Herzheimer, G., Über die sog. hyaline Degeneration der Glomeruli der Niere. Beitr. path. Anat. **45** — Wiss. Forschungsber., Naturwiss. Reihe **17** (1927). — Huttyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 5. Aufl. **1920**. — Jessen, Jes, Histologiske Undersøgelser over eksperimentelle Nephritter. København 1923. — Joest, E., Lubarsch-Ostertags Erg. **12** (1908). — Jones, Virchows Arch. **221**. — Jundell, I., Nordisk Laerebog i intern Medicin. — Kitt, Mh. Tierheilk. **4** (1893) — Pathologische Anatomie der Haustiere. **1911**. — Laquerrière, Bull. Soc. centr. Méd. Vét. **1889—1890**. — Letterer, Erich, Studien über Art und Entstehung des Amyloids. Beitr. path. Anat. **75** — Ein Beitrag zur experimentellen Amyloidforschung. Verh. dtsch. path. Ges. **1925**. — Leupold, Beitr. path. Anat. **65**. — Leeschcke, Zit. nach Zbl. allg. Path. **1927**. — Löhlein, Über die entzündlichen Veränderungen der Malpighischen Körperchen der Niere. Verh. dtsch. path. Ges. **1906**. — Mathis, M., Un Cas de Dégénérescence amyloide chez un Chat. J. Méd. vét. **1887**. — Morgenstern, Virchows Arch., **259** (1926). — Munk, F., Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren. Berlin 1918. — Murato und Yoshikawa, Virchows Arch. **264**. — Müller, Friedrich, Morbus Brightii. Verh. dtsch. path. Ges. **1905**. — Nieberle, K., Über die interstitielle Herdnephritis des Rindes. Z. Fleisch- u. Milchhyg. **31** (1921) — Über die diffuse Glomerulonephritis des Rindes. Arch. Tierheilk. **47** (1922). — Pohen, C., Ein Fall von Nephritis chronica indurativa bei einer an Lungentuberkulose erkrankten Kuh. Dtsch. tierärztl. Wschr. **32**. — Ponfick, E., Über Morbus Brightii. Verh. dtsch. path. Ges. **1905** — Untersuchungen über die exsudative Nierenentzündung. Jena 1914. — Rabe, C., Beiträge zur Kenntnis der Nierenkrankheiten des Hundes. Jber. kgl. Tierarzneisch. Hannover **1882** u. **1883** — Über amyloide Degeneration bei den Haustieren. Jber. kgl. Tierarzneisch. Hannover **1883** u. **1884**. — Rabl, R., Virchows Arch. **266**. — Ribbert, Virchows Arch. **222**. — Schmith, M. B., Verh. dtsch. path. Ges. **1904**. — Strauss, H., Die Nephritiden. Berlin 1920. — Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. **1912**. — Taylor, Chronic Nephritis in Cow. North Amer. Vet. **7**, Nr 7 (1926). — Thomsen, Chronische beiderseitige interstitielle Nephritis bei der Kuh. Berl. tierärztl. Wschr. **1891**. — Uchino, S., Über Amyloiderzeugung durch Nutroseinjektion. Beitr. path. Anat. **74** — Über die Beziehungen des lymphatischen Apparates zur Nutrose. Ein Beitrag zur experimentellen Amyloiderzeugung. Verh. dtsch. path. Ges. **1925**. — Wimtrup, Bj., Undersøgelser over Antal, Form, Bygning og Overflade af Glomeruli i Nyren hos Mennesket og nogle Pattedyr. Det kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Biologiske Meddelelser **7**, 3.