

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom.)

Von
Prof. Dr. K. Apitz.

Mit 16 zum Teil farbigen Abbildungen und 1 Tabelle im Text.

(Eingegangen am 5. Juli 1940.)

Inhaltsverzeichnis.

Einführung S. 631. — 1. Überblick über die Hauptstörungen des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom S. 633. — 2. Vorkommen und Spezifität der gebildeten Eiweißstoffe S. 637. — 3. Die Nierenveränderung bei *Bence-Jones* Proteinurie S. 646. — 4. Zur Kenntnis der Paramyloidose S. 665. — 5. Neoplastische und gewöhnliche Plasmazellen als Eiweißbildner S. 670. — 6. Die färberische Verwandtschaft der bei Plasmocytom beobachteten Eiweißniederschläge S. 676. — 7. Das Gesamtbild des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom S. 682. — 8. Einige Stoffwechselprobleme in ihrer Beziehung zu den Paraproteinosen S. 690. — Zusammenfassung S. 697. — Schrifttum S. 698.

Die Erforschung der Stoffwechselkrankheiten während des Lebens beschränkt sich im wesentlichen darauf, falsche Mischungen der Körper-säfte und der Absonderungen festzustellen. Erst nach dem Tode ist es möglich, durch feingestaltliche und chemisch-analytische Methoden Anhäufungen oder stoffliche Mängel in den Organen zu finden. So kommt es, daß man — mehr noch als bei anderen Krankheiten — den klinisch-chemischen und den anatomischen Befund zusammenfügen muß, um Stoffwechselstörungen ganz zu verstehen. Solange einer der beiden Forschungswege, wie bei der Glykogenose der klinisch-chemische, nicht gangbar ist, solange fehlt auch jedes wirkliche Verständnis für die Kausalgenese. Rachitis und perniziöse Anämie sind Beispiele für die Notwendigkeit enger Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Anatom auf diesem Gebiet.

Aus dem anatomischen Bild wäre die wahre Natur dieser Mangelkrankheiten nie erkannt worden; ebensowenig hätte man aber ohne die Kenntnis der spezifischen Gewebsveränderungen die Wege zu ihrer Heilung gefunden. Ein verständliches Ganze entsteht immer erst aus der Verschmelzung gestaltlicher und stofflicher Untersuchungen. Wer hier eine auf sich selbst beschränkte Morphologie oder eine rein funktionelle Pathologie betreiben würde, gliche einem Maurer, der nur mit Steinen oder nur mit Mörtel bauen wollte.

In der vorliegenden Untersuchung soll eine Erkrankung des Eiweißstoffwechsels dargestellt werden, die sich auch doppelt — in Stoff und

Gestalt — äußert, deren gestaltliche Untersuchung aber gegenüber der chemischen bisher weit zurückgeblieben ist. Ihr liegt jenes eigentümliche Gewächs im Knochenmark zugrunde, das bisher als „multiples Myelom“, jetzt aber — nach der Erkennung des stets plasmazelligen Aufbaues — besser als „Plasmocytom“ bezeichnet wird [Apitz (e)]. Als auffällige Erscheinungen des gestörten Stoffwechsels wurden von Klinikern die Ausscheidung eines Eiweißkörpers mit besonderen physikalisch-chemischen Eigenschaften und das Vorkommen erheblicher Bluteiweißvermehrung beobachtet. Der Pathologe sah dabei gelegentlich eine besondere Form von Amyloidose auftreten. Genaue Untersuchungen der Blut- und Urineiweißkörper liegen vor, auch das stoffwechselfmäßige Verhalten wurde geprüft. Von klinischer Seite [Magnus-Levy (g)] wurde eine zusammenfassende Deutung versucht. Sie läßt sich etwa dahin zusammenfassen, daß die verschiedenen Eiweißmehrbildungen Ausdruck einer chemischen Leistung der Geschwulstzellen seien; die Eiweißbildung durch das „Myelom“ beruhe darauf, daß es ein neoplastisch gewuchertes Knochenmark sei und dessen normale Eiweißbildung etwa ebenso anzeige, wie man aus dem Riesenwuchs bei Hypophysenadenom auf die Bildung eines Wachstumshormons durch die Hypophyse schließen kann; der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper sei zugleich Muttersubstanz des Amyloids und die Serumeiweißkörper bei der Hyperproteinämie nur quantitativ verändert; das *Bence-Jones*-Eiweiß selbst wird als abgeartetes Serumeiweiß angesehen.

Eine solche Lehre leidet an zwei erheblichen Mängeln. In vieler Hinsicht wird ihr durch die einfache — jetzt allgemein anerkannte — Tatsache der Boden entzogen, daß im „Myelom“ nicht neoplastische Knochenmarkszellen, sondern eben Plasmazellen wuchern, eine Zellart also, die bei weitem nicht als Repräsentant des normalen Knochenmarks gelten kann. Die so schön zusammengeführten Theorien vom eiweißbildenden Knochenmark fallen damit in sich zusammen. Der zweite Mangel nun ist die rein chemische, nicht aber morphologische Unterbauung der verschiedenen Ansichten. Wie bisher nicht genügend gewürdigt wurde, sind von den vielgestaltigen Eiweißniederschlägen in den Organen Plasmocytomkranker wesentliche Aufschlüsse über die zugrunde liegende Störung zu erwarten. Die hohe Neigung der pathologischen Eiweißkörper zur spontanen Ausfällung und Krystallisation gibt dem Morphologen Augenblicksbilder ihrer Entstehung und Ausscheidung sowie Zeichen ihrer Verwandtschaft in die Hand.

Auf den folgenden Seiten soll daher ein Bild des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom entworfen werden, wie es sich aus den feingestaltlichen Befunden ergibt, *wenn sie zu dem schon vorhandenen chemischen Wissen gefügt werden*. Auf diesem Wege: falsche Säftemischungen und gewebliche Anhäufungen nur als verschiedene Äußerungen eines einheitlichen Grundgeschehens betrachtend, soll versucht werden, ein widerspruch-

loseres und befriedigenderes Gesamtbild der Störung zu entwerfen, als es eine Forschung vermochte, die zwar über die chemischen, aber nicht über die gestaltlichen Befunde ausreichend unterrichtet war.

1. Überblick über die Arten der Eiweißstoffwechselstörung bei Myelom.

Die drei wesentlichen Störungen bei Plasmocytomkranken sind also vermehrte Eiweißbildungen, welche an verschiedenen Orten in Erscheinung treten können. Im Urin findet man den *Bence-Jonesschen* Eiweißkörper, im Blut Steigerung des Eiweißgehaltes, in den Geweben Ausfällung von Paramyloid. Dazu kommen krystallische Eiweißniederschläge, die sich nicht ohne weiteres einer dieser Gruppen zuweisen lassen und z. B. im Myelom oder in der Niere auftreten können.

Weil der von *Bence-Jones* (und vorher schon von *Heller*) beschriebene Stoff¹ im Urin leicht in reiner Form und größerer Menge zu gewinnen ist, und auch bald bekannt wurde, hat man ihn am ausgiebigsten untersucht. Er fällt bereits bei 50—60° C aus, also bei Temperaturen, die etwa den zum Inaktivieren der Seren angewandten entsprechen und dabei so gut wie nie zu Fällungen führen. Im Harn löst sich das B.J.-Präcipitat sodann beim Sieden, um beim Abkühlen erneut auszufallen. Auf dieses Verhalten üben die anwesenden Salze und H-Ionen einen erheblichen Einfluß aus; es ist von großem praktischem Wert für den klinischen Nachweis und gibt dem B.J. zugleich eine Sonderstellung unter den körpereigenen Eiweißstoffen. Dazu trägt auch sein übriges Verhalten bei. Der Stoff wird häufig in so riesigen Mengen gebildet, daß durch seine Erzeugung der Eiweißstoffwechsel in einzigartiger Weise belastet wird. Auffallend und bedeutsam für die Entstehung geformter Gewebsniederschläge ist seine große Neigung spontan auszuflocken. Das geht in amorpher Form bei Temperaturveränderungen oder längerem Stehen leicht vor sich (z. B. *Mainzer*, *Magnus-Levy*). Krystalle wurden hierbei und unter den sonst zur Krystallbildung führenden Bedingungen oft beobachtet [*Bramwell* und *Paton*, *Grutterink* und *de Graaff* (a), *Magnus-Levy* (a), *Schumm*, *Wilson*, *Thannhauser* und *Krauß* u. a.].

Die chemische Analyse [*Grutterink* und *de Graaff* (b), *Lang*, *Hopkins* und *Savory*, *Lüscher* und viele andere] ergab neben hier nicht interessierenden Einzelbefunden die wichtige Grundtatsache, daß der physikalisch-chemischen Sonderstellung eine solche im chemischen Aufbau entspricht, welche nach *Lüscher* sowie *Hopkins* und *Savory* auch in dieser Hinsicht eine scharfe Abtrennung von sonstigem körpereigenem Eiweiß begründet. Im gleichen Sinne spricht die serologische Untersuchung, welche von *Bayne-Jones* und *Wilson* mit allen zur Verfügung stehenden Methoden in einer klaren und aufschlußreichen Arbeit durchgeführt wurde. Mit krystallisiertem, also sehr reinem Material ließ sich die antigenische Verschiedenheit des B.J. vom normalen Serum-eiweiß überzeugend dartun.

¹ Fortan als B.J. (= *Bence-Jones*-Eiweiß) bezeichnet.

Der Vergleich von B.J.-Proben verschiedener Herkunft untereinander ergab ferner immunologische Verwandtschaft, aber nicht Identität; serologisch lassen sich mehrere Gruppen von B.J.-Stoffen nachweisen.

Auf verschiedenen Wegen — physikalisch-chemisch, analytisch und immunologisch — ist also der alte Gedanke *Abderhaldens* als richtig erwiesen, daß B.J. ein „blutfremder“, d. h. vom Plasmaeiweiß grundverschiedener Stoff sei. Trotz der Eiweißnatur des B.J. ist folglich seine Ausscheidung im Urin der Albuminurie bei Blutstauung oder dgl. weniger zu vergleichen als z. B. der Ausscheidung von Gallefarbstoff bei Ikterus. Nicht in einer „Undichtigkeit“ der Niere, sondern in der chemischen Blutfremdheit des B.J. hat man die Ursache seiner Absonderung mit dem Urin zu suchen. Von den sonstigen Eigenschaften ist für die morphologischen Verhältnisse besonders die leichte spontane Ausfällung und die Krystallisierbarkeit von Interesse.

Der Gedanke liegt nahe, die häufige „Hyperproteinämie“ der Plasmo-cytomkranken im Sinne des vorhin gebrauchten Vergleichs mit dem Ikterus für die notwendige Vorbedingung der B.J.-Ausscheidung zu halten. Tatsächlich konnte aber in derartigen Blutplasmen nur selten in einwandfreier Weise B.J. nachgewiesen werden, und auch dann nur in so geringen Prozentsätzen (etwa 0,2—0,5%), daß die oft gewaltige Eiweißvermehrung auf etwas anderem beruhen muß. Fast allgemein wurde daher eine rein quantitative Störung im Eiweißspektrum angenommen. Besonders häufig war die Euglobulinfraktion vermehrt, es fällt jedoch auf, daß gelegentlich auch jede der anderen Fraktionen vermehrt angetroffen wurde.

Selbstverständlich sind nun Eiweißstoffe, die bei einer bestimmten Salzkonzentration ausfallen, nicht ohne weiteres mit der ebenso fällbaren Serumfraktion identisch. Aber trotz ihrer eventuellen chemischen Verschiedenheit sind Eiweißkörper mit gleicher Salzlöslichkeit praktisch schwer zu trennen. Die methodischen Schwierigkeiten einer Reindarstellung des vermehrten Eiweißes würden daher fast unüberwindlich gewesen sein, wenn nicht ein günstiger Zufall zu Hilfe gekommen wäre. *v. Bonsdorff* und *Mitarbeiter* erhielten beim Abkühlen eines „hyperproteinämischen“ Serums den übermäßig gebildeten Eiweißstoff in Krystallform; damit war der Weg zur genaueren Untersuchung frei. Das Ergebnis läßt sich dahin zusammenfassen, daß der Stoff weder mit B.J., noch mit normalem Serumglobulin identisch ist, sondern einen *pathologischen Eiweißkörper* eigener Art darstellt¹. Also gleichfalls eine

¹ Inzwischen hat *Packalén* [Acta path. scand. (Københ.) 17, 263 (1940)] über die serologische Analyse dieses Eiweißkörpers berichtet. Er gelangt zu dem Ergebnis, daß „das krystallinische Eiweiß jedenfalls nicht mit normalem Serumglobulin identisch ist. Wie zuvor bleibt die Frage unbeantwortet, ob es ein pathologisch beschaffenes Serumglobulin darstellt und diesem demgemäß nahe verwandt ist, oder ob es sich um eine ganz neuartige pathologische Eiweißsubstanz handelt“.

„blutfremde“, d. h. qualitativ abwegige Substanz! Auch *Wintrobe* und *Buell* erhielten einen Eiweißkörper aus dem Serum eines Plasmocytomkranken, der sich unter anderem durch seine schnelle spontane Ausflockung und seine Krystallisationsneigung als artlich abwegig zu erkennen gab.

Man würde vereinzelt Beobachtungen vielleicht keinen so entscheidenden Wert beimessen, wenn nicht auch die anderen „Hyperproteinämien“ häufig gewisse Besonderheiten aufwiesen, die allein aus rein mengenmäßig veränderter Zusammensetzung nicht zu erklären sind. So kann die starke Flockungsneigung derartigen Seren zu früher Verfestigung des entnommenen Blutes führen, die von *Citron*, *Freund* und *Magnus-Lenny* sicher zu Unrecht als beschleunigte Gerinnung gedeutet wurde. Auch innerhalb der Gefäße kommt es gelegentlich zu Agglutinationen von Blutkörperchen und Kreislaufstörungen, besonders in der Netzhaut (*Foord*); dem entspricht im Reagensglas eine starke Senkungsbeschleunigung. Beim Inaktivieren der Sera treten Fällungen auf; die *Wassermannsche* Reaktion ergibt Eigenhemmung der Seren; die *Takata*-sche Probe ist positiv; die Blutgerinnsel retrahieren sich nicht.

Der Ausdruck „Hyperproteinämie“ (*Perlzweig*, *Debrue* und *Geschickter*) darf also nicht dahin mißverstanden werden, daß etwa eine rein quantitative Störung vorläge. Ähnlich wie B.J. ist auch das hier vermehrte Eiweiß nach seinem Verhalten und, soweit das zu prüfen war, nach seiner Zusammensetzung als „blutfremd“ anzusehen. Nicht Mehrbildung, sondern Fehlleistung ist das wirkliche Wesen der Blut- und Urinveränderungen bei Plasmocytom. Bei der dritten großen Störung, der Paramyloidose, braucht das nicht erst indirekt erschlossen zu werden, sondern geht hier aus der Art der Ablagerung von selbst hervor. Wie sich der Körper auf dem Wege über die Nieren des B.J. zu entledigen sucht, so wird hier das pathologische Eiweißmaterial in die Gewebe abgeschieden.

Es ist heute nicht mehr erlaubt, die dadurch bedingten Organveränderungen bei Plasmocytom schlechthin als Amyloidose zu bezeichnen. Nach Ort und Ursache der Ablagerungen handelt es sich vielmehr um einen anderen Krankheitsprozeß, der von *Picchini* und *Fabris* als „Paramyloidose“ abgegrenzt wurde, und um dessen nähere Kennzeichnung sich besonders *Lubarsch* und *Strauß* verdient gemacht haben. Während gewöhnliches Amyloid an den bekannten, gewöhnlich an das Gefäßendothel angelehnten Orten in Leber, Milz, Nieren usw. abgelagert wird, werden diese Organe vom Paramyloid meist gemieden. Es findet sich statt dessen vorwiegend in Geweben, die vom gewöhnlichen Amyloid freibleiben, nämlich in der quergestreiften Muskulatur des Herzens und des Skelets, besonders auch der Zunge, im periartikulären Gewebe, in der Lunge, im Unterhautgewebe, ganz allgemein also in rein mesenchymalen Geweben. Gemeinsam ist beiden Stoffen für gewöhnlich nur die Infiltration der Wandung kleinerer Gefäße.

Die Ursachen beider Amyloidoseformen sind verschieden. Bei den Grundkrankheiten der echten Amyloidose, vor allem bei chronischen Infekten, ist Paramyloid noch nicht beobachtet worden. Andererseits sind schon eine ganze Reihe von Paramyloidosen bei einer Neubildung beobachtet worden, die niemals zu gewöhnlicher Amyloidose geführt hat, nämlich bei Plasmocytom. Es bleibt zwar eine gewisse Anzahl Beobachtungen von Paramyloidose, bei denen überhaupt keine Grundkrankheit festgestellt wurde; über die wirkliche Natur dieser scheinbar kryptogenetischen Formen wird aber im nächsten Abschnitt zu sprechen sein. Jedenfalls führt die gewöhnliche Ursache des Amyloids nie zur Paramyloidose und umgekehrt eine sichergestellte Ursache der letzteren, nämlich das Plasmocytom, nie zu echtem Amyloid.

Bei so tiefgreifenden Unterschieden der Ätiologie und des Ablagerungs-ortes würde es nicht überraschen, wenn auch chemische Unterschiede bekannt würden. Bis jetzt fehlen entsprechende Befunde. Im färberischen Verhalten glaubte *Lubarsch* gewisse Unterschiede feststellen zu können, wie die andersartige Farbtönung der Jod- und Jodschwefelsäureprobe, doch können diese Abstufungen z. T. auch auf technischen Verschiedenheiten in der Ausführung der Probe beruhen. Im allgemeinen stimmt die Färbbarkeit beider Stoffe ganz gut überein. Aber keinesfalls darf daraus schon auf chemische Gleichheit geschlossen werden. Man bedenke nur, daß einzelne der Amyloidreaktionen auch von Casein, Schleim, Knorpel, elastischen Fasern usw. gegeben werden, daß andererseits auch „achromatisches“ Amyloid bekannt ist. Nach den Ergebnissen *Leupold's* hängen die Amyloidfärbungen vom Vorhandensein „beigemengter Körper oder besonderer Gruppen des Eiweißkörpers“ ab. Aus dem gleichen Färbungsausfall kann also zwar vielleicht auf eine chemische Beziehung, nicht aber auf Identität des echten und des Paramyloids gefolgert werden. Hierfür steht vielmehr der Nachweis noch aus; er wird beim derzeitigen Stand der Eiweißchemie auch schwer zu erbringen sein.

So läßt sich die dritte Form krankhafter Eiweißzeugung beim Plasmocytomkranken, die Paramyloidose, zwar nicht chemisch, aber nach Ursache und Lokalisation heute schon ausreichend scharf von der gewöhnlichen Amyloidose trennen. Wie die B.J.-Ausscheidung ist sie eine Abdrängung bestimmter Eiweißstoffe aus dem Blut, hier in die Gewebsspalten, dort in den Harn. Mit der Hyperproteinämie verbindet sie der qualitative Charakter der Störung.

Die vierte Gruppe der Störungen, nämlich die krystallischen Niederschläge in Körpergeweben, sind chemisch-analytisch noch unerforscht. Ihre gestaltlich-färberischen Eigenschaften werden in den folgenden Abschnitten ausführlich erörtert; denn trotz ihrer Seltenheit geben diese Vorgänge wertvolle Aufschlüsse, weil die Krystalle nicht nur die morphologische Wiederfindung und Vergleichung erlauben, sondern als reine

Abscheidungen auch im färberischen Verhalten besonders klare Befunde geben.

Damit sind die groben Umrisse der hier zu erörternden Stoffwechselfunde gegeben. Wir haben diese notwendige Einführung zum Anlaß genommen, sogleich gewisse Züge hervorzuheben, so besonders die innere Verwandtschaft der Eiweißbildungen und ihren „dysplastischen“, niemals rein quantitativen Charakter.

2. Vorkommen und Spezifität der gebildeten Eiweißstoffe.

Die richtige Würdigung der eben besprochenen Störungen hängt in starkem Maße davon ab, wie eng ihr Auftreten an das Vorliegen eines Plasmocytoms gebunden ist. Ist die Beziehung spezifisch, so werden wir eine besonders geartete chemische Leistung der Plasmocytomzellen als Quelle der Eiweißbildung vermuten. Können aber vielerlei verschiedene Erkrankungen, z. B. des Skelets, zugrunde liegen, so wird eher die Störung einer normalen Orgaufunktion, z. B. des Knochenmarks, durch verdrängende oder chemisch schädigende Vorgänge anzunehmen sein. Die Frage nach der Spezifität fällt also zusammen mit der Frage, ob die Plasmocytomzellen chemisch-produktiv oder unspezifisch-schädigend wirken.

Aus verschiedenen Gründen ist die Spezifität der Hyperproteinämie und der Paramyloidose bei Plasmocytom wahrscheinlich, worauf im einzelnen — auch mit den vorläufig notwendigen Einschränkungen — noch eingegangen werden wird. Zuvor aber muß die Frage nach dem Vorkommen der B.J.-Ausscheidung als der am meisten beobachteten Störung beantwortet werden. Hierüber liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor, die stets erneut darzutun bestrebt sind, daß B.J. bei allen möglichen Skeleterkrankungen auch ohne Plasmocytom nachzuweisen sei. Träfe das zu, so wären daran die wichtigsten Folgerungen auf den Ort der B.J.-Bildung geknüpft. Tatsächlich sind aber die als Beweis angeführten Fälle zum großen Teil unvollständig untersucht oder infolge unvollkommener Kenntnis der verschiedenen Plasmocytomformen falsch gedeutet. Die Schwierigkeiten, ein Plasmocytom *auszuschließen*, werden allgemein unterschätzt; gerade an diesem Punkt wird die Kritik des pathologischen Anatomen, der über genügende eigene Erfahrung verfügt, einsetzen. Wenige scheinen zu wissen, daß ein Plasmocytom häufig keinen Knochen zerstört, daß es aus einem vereinzelt Herd bestehen kann, daß diffuse infiltrierende Formen oft erst mikroskopisch nachweisbar sind und nicht das ganze Mark gleichmäßig befallen müssen, daß die sog. Plasmazellenleukämie leicht mit Lymphadenose verwechselt wird, daß neben einem Plasmocytom auch ein Krebs mit Metastasen vorliegen kann usw. Neben dieser Kritik an der Auslegung der autopsischen Befunde wäre eine weitere auch in chemischer Hinsicht angebracht. So haben *Boggs* und *Guthrie* (b) darauf hingewiesen, daß bei

Kachektischen und Fiebernden Albumosen im Harn erscheinen können, deren Abtrennung vom echten B.J. oft nicht genügend scharf durchgeführt wird. Mangels eigener Erfahrung in dieser Hinsicht muß der Verf. jedoch die im Schrifttum als B.J. anerkannten Fälle unbesehen übernehmen; vielleicht würden einige von ihnen gerade von dieser Seite her, gewissermaßen als Pseudo-B.J.-Ausscheidung, zu entlarven sein.

Das einschlägige Schrifttum wird hier vollständig gesichtet, um den verbreiteten Irrtum von der völligen Unspezifität des B.J.-Nachweises einmal und für immer richtigzustellen. Alle Arbeiten, die in den größeren monographischen Darstellungen im Sinne der Unspezifität der B.J.-Ausscheidung angeführt werden, sind genauer Durchsicht unterzogen worden.

Die Aufgabe wurde durch *Geschickter* und *Copelands* Zusammenstellung nicht gerade erleichtert; die dort angeführten Arbeiten sind zu einem erheblichen Teil falsch oder gar nicht zitiert, ihre Auffindung daher sehr erschwert; so fehlt mir die im Text angeführte Arbeit von *Moore*; eine Beobachtung *Simons* soll B.J. bei Myelose beweisen, obwohl im Original B.J.-Ausscheidung gar nicht angegeben ist; die von *Magnus-Levy* (d) angeführte Dissertation von *Kopmann* war nicht zu erhalten. Ferner werden vielfach völlig unkontrollierbare Fälle angeführt; wenn ein Kliniker z. B. nebenbei erwähnt, er habe auch „bei Nierenleiden“ oder „bei Leukämie“ B.J. beobachtet, so wird diese Angabe an vielen Stellen getreulich wiederholt, obwohl alle näheren Angaben fehlen, aus denen man auf die Abwesenheit von Plasmocytom schließen könnte. Zu derartigen, nicht überprüfbaren und daher für unsere Frage wertlosen Angaben rechne ich die folgenden (alphabetisch geordnet):

Blair: „Diphtherie“; gibt selbst an, auf das Skelet nicht geachtet zu haben und schließt Plasmocytom nicht aus.

Guscard: „Senile Osteomalacie“; eine früher häufige Fehldiagnose bei Plasmocytom, das differentialdiagnostisch nicht einmal erwähnt wird.

Geschickter und *Copeland*: „Metastatische Knochengeschwülste“, „myeloische Leukämie“; ohne Angaben.

Grimbert: „Ovarialcyste“; nichts über die Möglichkeit eines Plasmocytoms.

Herz: „Lymphatische Leukämie“; ohne Angaben.

Lichtwitz: „Arteriosklerotische Nierenerkrankung“; keine weiteren Angaben.

Magnus-Levy (d): „Lymphatische“ und „aleukämische Leukämie“.

Martin: Operation einer Eierstockgeschwulst; weiterer Verlauf nicht bekannt.

Miller-Baetjer: „Myelose“.

Vidal: „Tuberkulöse Osteoarthritis“; keine auf Plasmocytom gerichtete Untersuchung, keine Sektion.

Wullgren: „Metastasierendes Endotheliom“; ohne Angaben.

Weinberger: „Lymphatische Chloroleukämie“; B.J. unzureichend gesichert; lediglich die Behauptung: „Im Harn traten primäre Albumosen (*Bence-Jones*) auf.“

Von Beobachtungen, bei denen nähere Angaben vorliegen, bespreche ich diejenigen, welche Blutzellwucherungen betreffen, gesondert am Schluß, weil ihnen manches gemeinsam ist. Alle übrigen, bunt zusammengewürfelten Leiden teile ich in 3 Gruppen ein, nämlich in: klinische Beobachtungen, verkannte Plasmocytome und in autoptisch kontrollierte Fälle.

Die *nur klinisch beobachteten Fälle* sind von geringem Wert, weil ein großer Prozentsatz der Plasmocytome erst autoptisch erkannt wird,

und auch hier manchmal nur bei sorgfältiger, darauf gerichteter Untersuchung. Ich fasse sie kurz in chronologischer Folge zusammen:

Fitz: „Myxödem“; vielfach angezweifelter Fall. Vielleicht Paramyloidose der Haut (vgl. *Gottron*, *Freudenthal*). Plasmocytom durch nichts widerlegt.

Campbell-Horsfall: Amputation eines Beines wegen Gewehrschuß, B.J. zufällig gefunden. Nichts über weiteres Lebensschicksal. Es ist nicht einzusehen, warum Plasmocytomträger gegen Gewehrschüsse immun sein sollen.

Coriat: *Korsakoffsche* Psychose; B.J. angeblich im Pleuraerguß. Plasmocytom nicht ausgeschlossen.

Boston: Schmerzanfälle beim Gehen, B.J.-Ausscheidung; vor 4 Jahren angeblich Brustkrebs entfernt. Meint selbst: „In meinem Fall dürfte es schwer zu beweisen sein, daß auch nur irgendeine Beziehung zwischen der Albuminurie und dem vor 4 Jahren entfernten Krebs besteht.“

Blum: „Lues“; Schmerzen im Sternum, Anämie und Zeichen myeloischer Reizung weisen nachdrücklich auf Plasmocytom.

Müller-Baetjer: „Nephritis mit Ödem“; kann ebensogut Folge der B.J.-Ausscheidung sein. „Klinisch gesunde Menschen“; nichts über späteres Lebensschicksal.

Walters (a): Multiple Knochentumoren; weil röntgenologisch auch in der Lunge Knoten bestanden, als Carcinom angesehen. Kein Primärtumor nachgewiesen. Keine Sektion.

Sulvesen: (a) „Nephrose“; bei B.J. Ausscheidung nicht überraschend.

Die Gruppe der *verkannten Plasmocytome*, welche ich nunmehr bespreche, beruht auf der verbreiteten Unkenntnis der Vielgestaltigkeit des Plasmocytoms, sowohl was die wuchernden Zellen anlangt, wie auch hinsichtlich der nicht vielknotigen Formen. Der hergebrachte Begriff des skeleterstörenden „multiplen Myeloms“ betrifft eben nur eine Sonderform, deren diffus infiltrierende oder solitäre oder polymorphzellige Abwandlungen früher nicht bekannt waren. Folgende Beobachtungen gehören hierher:

Raschkes: Als „senile Osteomalacie“ angesehen; das ist die im vorigen Jahrhundert übliche Fehldiagnose der mit Osteoporose verbundenen diffusen Plasmocytosen.

D'Allocco: „Diffuses myelogenes Sarkom“; würde heute sicher als Plasmocytom bezeichnet.

Seegelken: „Chondrosarkom“, weil in einem vielknotigen Knochentumor „Knorpelinseln“ gefunden wurden. Nach den Abbildungen und der Beschreibung dürfte es sich um Plasmocytom mit knotigem Amyloid des Skelets gehandelt haben.

Bradshaw und *Warrington*: „Rundzellensarkom oder Lymphom oder Granulom“; nach den heutigen Begriffen zweifellos vielknotiges Plasmocytom.

Der Fall von *Hutchison* stellt nach der Beschreibung bei *F. P. Weber* ein sicheres Plasmocytom dar.

Permin: Makroskopisch „Myelom“; histologisch „ein Sarkom mit Rund-, Spindel- und Riesenzellen“. Offenbar ein Plasmocytom mit erheblicher Zellpolymorphie.

Groves: Vom Verfasser richtig als „multiples Myelom“ gedeutet, von *Geschickter* und *Copeland* als *v. Recklinghausensche* Osteodystrophia fibrosa angesehen. Die Röntgenbilder zeigen knollige Knochenaufreibungen mit Zerstörung der Skeletstruktur, die z. T. verkalkt sind; ziemlich sicher als verkalkte Amyloidtumoren des Skelets anzusehen (vgl. *Freund*). Daß derartige Bilder bei *v. Recklinghausenscher* Krankheit nicht vorkommen, wird mir von röntgenologischer Seite bestätigt.

Pribram: Wegen einer Vermehrung der Erythrocyten von *Geschickter* und *Copeland* als Polycythämie in Anspruch genommen. Vom Verfasser indifferent als „multiple Knochenmarkstumoren“ bezeichnet, Plasmocytom durch nichts widerlegt; eine symptomatische Polyglobulie kommt bei verschiedenen Markverdrängungen (z. B. auch Osteomyelosklerose) vor.

Gilmore: Als „multiple Myelome“ mitgeteilt; bezüglich der Probeexcision wird gesagt: „The opinions of four pathologists were conflicting“. Darum ist hier der größere Wert auf das klinisch-röntgenologische Verhalten zu legen, das eindeutig für Plasmocytom spricht.

Robertson und *Brunsting*: B.J.-Ausscheidung und Paramyloidose, „keine Spuren von Myelom“; wenige Zeilen weiter: „Ein erweichtes Mark in einem Wirbel war das einzige Zeichen einer nachweisbaren Veränderung in den Knochen. Dieses Mark enthielt stark vermehrte Plasmazellen, was auf einen kryptogenetischen Ursprung der Proteinurie hinweist.“ Also ein umschriebenes Plasmocytom ohne Knochenzerstörung. Der Fall zeigt, wie schwer ein Plasmocytom zu finden, und wie leicht es nach dem Finden noch zu verkennen ist. Die Mitteilung datiert aus dem Jahre 1936.

Walters (b): „Chronische Nephritis“. B.J.-Ausscheidung mit Urämie. Knoten in den Leisten, die von den Schambeinästen ausgehen. Plasmocytom nicht ausdrücklich abgelehnt.

Albright: „Hyperparathyreoidismus: ein Fall mit mehreren ungewöhnlichen Zügen, einem wahrscheinlich unabhängig entstandenen Chondrosarkom, *Bence-Jones*-Proteinurie und Hyperplasie des gesamten Epithelkörperchengewebes.“ Ein knochenzerstörender Tumor im Becken wurde probeexcidiert und ohne nähere Beschreibung als „atypical chondrosarcoma, apparently of low malignancy“ beurteilt. Offenbar wurde auch hier, wie bei *Groves* und *Seegelken*, ein Amyloidtumor des Knochens verkannt. Erst bei dieser Annahme lassen sich alle Züge des genau beschriebenen Krankheitsbildes befriedigend erklären; Epithelkörperchenhyperplasie als Reaktion auf Skeleterkrankungen verschiedener Art ist bekannt.

Die folgenden *autoptisch kontrollierten Fälle* sind von besonderer Wichtigkeit, weil sie sich mit der Beziehung zwischen Carcinommetastasen und B.J.-Ausscheidung befassen. Im ganzen liegen 4 Beobachtungen vor, also eine verhältnismäßig kleine Zahl. Dabei ist zu bedenken, daß die Alterskurve für Plasmocytom und Krebs etwa gleichläuft, also bei der enormen Häufigkeit des Krebsleidens schon aus statistischen Gründen ein Zusammentreffen mit Plasmocytom nicht selten sein wird. Aus dem gleichen Grund ist in einem Teil dieser Fälle mit gleichzeitigen Krebsmetastasen im Knochengüst zu rechnen. Hat man diese nachgewiesen, so ist damit noch nicht das geringste *gegen* das Vorliegen eines Plasmocytoms vorgebracht. Andererseits hat das Plasmocytom einen schleichenden Beginn, wie an anderer Stelle ausführlich dargelegt ist [*Apitz* (e)]. Stirbt ein Plasmocytomkranker also interkurrent an Krebs, so wird es besonders sorgfältiger Durchsuchung des Skelets bedürfen, um Plasmocytom auszuschließen. Gerade in diesem Punkt weisen die zu erörternden Fälle aber Mängel auf, durch die ihnen wirkliche Beweiskraft fehlt. Die Verfasser verfallen gewöhnlich dem Irrtum, an Stelle der *Abwesenheit des Plasmocytoms* den *Nachweis des Carcinoms* für das Entscheidende zu halten.

Pines und *Pirogowa*: „Prostatacarcinom und Carcinomatose der Knochen“; B.J. angeblich zweimal „schwach positiv“, nach *Magnus-Levy* (d) aber zweifelhaft. Die Veröffentlichung läßt unklar, ob das Knochenmark überhaupt mikroskopisch untersucht wurde; es wird lediglich von „Untersuchung des neugebildeten Gewebes“ gesprochen.

Oerum: Magencarcinom mit Skeletmetastasen. Dieser vielzitierte, in dänischer Sprache mitgeteilte Fall wird gewöhnlich nach dem deutschen Referat in den *Folia haematologica* beurteilt. Herr *Engelbreth-Holm*, Kopenhagen, hatte die große Freundlichkeit das Original einzusehen und teilt mir nach genauer Inhaltsangabe mit, die Arbeit sei „nur von zweifelhaftem Wert“. Vom Obduktionsbefund wird in Original nur die Diagnose („metastases ad medullam ossium variorum“) wiedergegeben; „die mikroskopische Untersuchung der Knochenmarkstumoren zeigte, daß es sich um Metastasen handelte“, keine Beschreibung, keine Abbildung. Selbst angenommen, daß es sich tatsächlich um Krebs gehandelt hat, bleibt die Möglichkeit offen, daß daneben auch Plasmocytom vorgelegen hat, welches nur nicht gefunden oder nicht mikroskopisch untersucht wurde.

Boggs und *Guthrie* (a): Metastatische Carcinose bei Brustkrebs. Nach dem Tode wurde eine Oberschenkel aus der Leiche entnommen und histologisch darin Krebs nachgewiesen (durch Abbildung belegt). Da jedoch das übrige Skelet nicht untersucht und das Röntgenbild auch mit multiplen Plasmocytomen vereinbar ist, bleibt die Frage ganz offen, ob daneben Plasmocytom vorgelegen hat.

Schumm und *Kimmerle*: Magencarcinom ohne Skeletmetastasen. Autoptisch wurden zwar mehrere Knochen untersucht, jedoch nur „verschiedene“ Rippen und Wirbel; also gerade die häufigste Lokalisation der Plasmocytome ist nicht vollständig überprüft. Vom mikroskopischen Befund wird festgestellt, daß „keine myelomatöse oder andersartige Erkrankung“ vorlag. Ob aber von mehreren Stellen untersucht wurde und ob etwa eine diffuse Plasmocytose vorgelegen hat, ist nach diesem Befund nicht klar.

Unter allen bisher besprochenen Fällen findet sich keiner, bei dem ein Plasmocytom mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen ist. *Die Behauptung, B.J. werde bei den verschiedensten Skeleterkrankungen aus- geschieden, hält also einer kritischen Überprüfung nicht stand.* Es bleiben nun die verschiedenen Blutzellwucherungen leukämischer oder geschwulstartiger Natur zu besprechen, welche im Sinne der Unspezifität des B.J.-Nachweises angeführt werden. Ich stelle zunächst einige Fälle zusammen, bei denen es sich offenbar um verkannte leukämische Plasmocytosen („Plasmazellenleukämien“) handelt und gehe dann auf die lymphzelligen und myeloischen Wucherungen ein.

Sämtliche Fälle, die hier als leukämische Plasmocytosen gedeutet werden, sind von ihren Bearbeitern als lymphatische Zellwucherungen aufgefaßt worden. Daß eine derartige Verwechslung überhaupt möglich ist, wird den Kenner des Blutbildes bei Plasmazellenleukämie nicht wundern; denn nur ein kleiner Teil der im Blut kreisenden Zellen gibt sich wirklich als Plasmazellen zu erkennen; die meisten gleichen weitgehend den plasmareichen leukämischen „Lymphoblasten“. Daher werden die vermehrten Blutzellen des leukämischen Plasmocytoms oft als Lymphocyten beschrieben (z. B. *King*). Weil die Unterscheidung auch im Schnittpräparat schwierig sein kann, war die Fehldeutung von multiplen Plasmocytomen als „lymphocytäres Myelom“ oder „Lympho-

sarkome des Knochens“ früher so verbreitet. Erst *Wallgren* hat durch seine kritischen Ausführungen hier Wandel geschaffen. Besonders schwierig kann die richtige Beurteilung werden, wenn eine diffuse Plasmocytose ohne Skeletterstörung leukämisch wird.

Askanazy hat als erster die von *Kahler* vermutete gesetzmäßige Beziehung zwischen B.J. und „Myelom“ angezweifelt und damit die lange Reihe der hier besprochenen Mitteilungen über unspezifische B.J.-Ausscheidung eröffnet. Sein als Lymphadenose ausgelegter Fall verhielt sich jedoch makroskopisch wie ein Myelom: „Abnorme Beweglichkeit an den Rippenknochen infolge von Frakturierung“; am Brustbein „die spongiöse Knochensubstanz entweder geschwunden oder stark rarefiziert“; „die Corticalis stark verdünnt und biegsam“; „Pergamentknistern“; „hier und da kleinste grauflockige Inseln“. Daher hat er sich selbst „die Frage vorgelegt, ob hier ein Prozeß Platz gegriffen hat, der demjenigen bei multiplen Myelomen analog ist, und sich von diesem nur dadurch unterscheidet, daß er nicht herdweise, sondern mehr diffus das Knochenmark ergriffen hat“. So nahe an der richtigen Deutung, hat *Askanazy* sich schließlich durch einen chemischen Befund zur anderen Diagnose bestimmen lassen. Er glaubte, im Extrakte des Knochenmarks, nicht aber der Lymphdrüsen B.J. nachgewiesen zu haben. Heute sind sich aber alle Untersucher darüber einig, daß die Darstellung von B.J. aus Organextrakten noch niemand einwandfrei gelungen ist und durch die methodischen Schwierigkeiten verhindert wird. Wenn *Askanazy* außerdem noch das mikroskopische Aussehen der Zellen für ihre lymphocytäre Natur in Anspruch nimmt, so kann man sich dies nicht mehr gelten lassen; denn beim damaligen Stand der Zelldiagnostik waren Verkennungen von neoplastischen Plasmazellen sozusagen direkt zu erwarten. Der Fall muß nunmehr als diffuse Plasmocytose mit leukämischen Organveränderungen angesehen werden.

v. Decastello (a) beschreibt zwei vermeintliche Lymphadenosen. Die Fälle sind nicht obduziert; die richtige Beurteilung hängt daher von der cytologischen Blutuntersuchung ab. Es bestand starke Weißblütigkeit (523000 bzw. 739000 Leukozyten). Wenn dies auch zugunsten der Lymphadenose zu sprechen scheint, so belehrt die Zellbeschreibung doch eines anderen: Im 1. Fall „Lymphocyten, die bis auf einige stark vergrößerte Exemplare im ganzen wenig vom gewöhnlichen Lymphocytenhabitus abweichen“. Im 2. Fall „über 99% mononukleäre Zellen. Die meisten sind größer als die gewöhnlichen Lymphocyten, einige selbst bis zur 2—3fachen Größe eines Erythrocyten. Kerne schwach färbbar, Protoplasma meist schmal. Etwa 10% der Mononukleären zeigt breites, stark basophiles, ungranuliertes Protoplasma mit großem, scharf umschriebenem, stark färbbarem, speichenförmig gezeichnetem Kern.“ Das ist aber die klassische Beschreibung eines Blutbildes bei leukämischem Plasmocytom! Die letztere Beobachtung *v. Decastellos* dürfte daher zu den verkannten Plasmocytosen gehören; die wirkliche Natur des 1. Falles bleibt ungewiß; über die später von ihm mitgeteilten Fälle wird noch zu sprechen sein.

Frohmann: Klinische Beobachtung; Vergrößerung der Lymphdrüsen, am Knochen keine nachweisbaren Veränderungen. Im Blut 3,16 Rote und 5900 Weiße, davon 65% Lymphocyten. „Wahrscheinlich eine beginnende Lymphämie“ oder „aleukämische Lymphadenose“. Ich sehe weder im Blutbefund noch im klinischen Bild eine Unterlage für Lymphadenose oder einen Einwand gegen diffuse Plasmocytose.

Reynolds (Fall 3): Klinischer Bericht. Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung. Wirbelsäule heftig schmerzhaft und stark gekrümmt. Die Folgerung, daß es sich nicht um „Myelom“, sondern um „akutes Lymphosarkom“ oder „akute *Hodgkinsche* Erkrankung“ handeln müsse, ist völlig unbegründet und offenbar ausgesprochen, weil *Reynolds* die Existenz eines leukämischen Plasmocytoms nicht bekannt war.

Hewitt (Fall 5): Knochenschmerzen. Röntgenologisch Knochendefekte eines Radius und des Schädeldaches, leichte Auftreibung des Brustbeins und von Rippen. Milzvergrößerung. Die Blutuntersuchung zeigte „lymphatische Leukämie und etwas Anämie“. Offenkundig verkannte leukämische Plasmocytose.

Buschke (Fall 2): „Aleukämische Lymphomatose“; starke Skeletveränderungen usw. sprechen stark für Plasmocytom; die Annahme lymphatischer Zellwucherung wird weder durch Abbildungen noch die Wiedergabe eines histologischen Befundes belegt.

Während diese Fälle also leicht als Plasmocytosen zu entlarven sind, bleiben im folgenden weitere Lymphzellwucherungen zu besprechen, die man nicht ohne weiteres als Fehldiagnose bezeichnen darf. Hierher gehören Fall 1 von *v. Decastello* (a) und Fall 4 von *Boggs* und *Guthrie* (b), beides nicht obduzierte Fälle, bei denen man auf Grund der eben geschilderten Erfahrungen die Möglichkeit eines Plasmocytoms weder ablehnen noch behaupten kann. Dagegen liegen auch 2 Beobachtungen vor, welche genau seziert wurden, und auf die ich jetzt eingehe.

v. Decastello (b) (Fall 3): Lymphadenose mit 198000 Leukocyten („fast durchweg kleine Formen mit schmalem Protoplasmasaum“). Die Obduktion hat nichts gezeigt, „was diesen Fall histologisch von anderen chronischen lymphatischen Leukämien unterscheiden würde“. Dagegen war aber nun das ausgeschiedene Eiweiß kein typisches B.J.; denn die Löslichkeit des Hitzeprecipitats beim Sieden fehlte. Alle anderen Reaktionen waren vorhanden.

Micheli: Lymphosarkom des Colon, autopsisch bestätigt. Makroskopisch nichts für Plasmocytom. Histologisch zeigte das Mark jedoch einen — leider nicht abgebildeten — Befund, nämlich verschieden dichte Infiltration mit megakaryocytenähnlichen Zellen. Nun sind Plasmocytome bekannt, deren Zellen mehrgestaltig und vielkernig sind (z. B. *Helly*); die Beschreibung eines derartigen Falles als „megakaryoblastisches Myelom“ durch *Gunn* und *Mahle* erinnert an diejenige *Michelis*. Auch nach eigener Erfahrung kann die Ähnlichkeit solcher Zellformen mit Megakaryocyten sehr groß sein. Ohne Einblick in die Originalpräparate oder gute Abbildungen muß allerdings die Frage offenbleiben. Jedenfalls ist *Michelis* Fall infolge dieser mehrdeutigen Markveränderung nicht einwandfrei; denn es ist nicht einzusehen, warum nicht gelegentlich auch ein Lymphosarkom neben einer Plasmocytose bestehen sollte.

Bei den beiden eben besprochenen Fällen ist also zwar genau untersucht worden, aber doch die B.J.-Ausscheidung im einen, die Abwesenheit des Plasmocytoms im anderen Fall nicht völlig sichergestellt. Immerhin sind derartige Fälle Anlaß genug, sich vor einer allzu kategorischen Ablehnung der B.J.-Bildung ohne Plasmocytom zu hüten. Bevor der augenblickliche Stand dieser Frage abschließend beurteilt wird, sind schließlich entsprechende Mitteilungen bei Myelose zu besprechen.

Keilhack: „Chronische aleukämische Myelose.“ Eine nicht sezierte klinische Beobachtung, bei welcher die Ablehnung eines Plasmocytoms nicht genügend begründet ist. Anämie und Thrombopenie lagen vor, sind jedoch auch bei Plasmocytom nicht ungewöhnlich. Starke relative Myelocytose, bei 9000 Leukocyten, ist bei Plasmocytom öfters beobachtet (vgl. *Barr*, *Hallermann*). Leber- und Milzschwellung sind auf leukämische Generalisation zu beziehen. Röntgenologisch waren die Knochen zwar nicht verändert, jedoch bestand starke Druckempfindlichkeit. Im Sternalmark keine Plasmocytomzellen; das ist bei Plasmocytom zwar selten, aber auch schon mitgeteilt (*v. Bonsdorff* und Mitarbeiter). Wie bei den meisten Fällen, bei denen eine aleukämische Myelose mit chronischem Verlauf angenommen wurde, ist auch hier ein andersartiges Skeletleiden verkannt worden.

Boggs und *Guthrie* (b): 3 klinisch beobachtete myeloische Leukämien. Die angegebenen Blutbilder sprechen für die Richtigkeit der Diagnose; es handelt sich in allen Fällen um erhebliche Weißblütigkeit chronischen Charakters. Leider fehlen völlig Verlaufsberichte (einer der Fälle war z. B. nur 24 Stunden in Beobachtung) und autoptische Befunde.

Es ist also nicht zu leugnen, daß die Frage der B.J.-Ausscheidung auf dem Gebiete der Blutzellwucherungen nicht ganz so geklärt ist wie bei andersartigen Skeleterkrankungen. Zwar ist es merkwürdig genug, daß kein autoptisch gesicherter Fall vorliegt, bei dem Plasmocytom sicher ausgeschlossen und typisches B.J. nachgewiesen ist. Immerhin bilden die nur klinisch beobachteten Myelosen von *Boggs* und *Guthrie* und die Lymphadenose von *v. Decastello* trotz der vorhandenen Mängel starke Hinweise auf die *Möglichkeit*, daß auch nicht plasmacelluläre Blutzellwucherungen gelegentlich B.J.-Bildung veranlassen könnten. Doch ist hier weitere Nachprüfung erforderlich.

Auch wenn aber die Zukunft eindeutige Beweise für B.J.-Bildung bei Myelose oder Lymphadenose bringen sollte, so würde das nicht viel besagen; denn es kann sich dann nur um extrem seltene Vorkommnisse handeln. So hat *v. Decastello* z. B. 10 Jahre lang an über 30 Leukämien nach B.J. gesucht, ehe er den einen, autoptisch gesicherten Fall mit nicht typischem B.J. fand. Noch maßgeblicher sind die Erfahrungen der pathologischen Anatomen. B.J.-Ausscheidung hinterläßt fast stets Schädigungen, gewöhnlich sehr erheblicher Art, an den Nieren. Entsprechende Nierenveränderungen sind aber bei Myelose und Lymphadenose noch nie beschrieben worden. Der Verfasser hat die Organe zahlreicher Leukämiefälle histologisch im Laufe der vergangenen 5 Jahre gemustert, ohne je Bilder anzutreffen, die auch nur an B.J.-Nephrose erinnern. Soweit sich also bei biologischen Vorgängen überhaupt Gesetzmäßigkeiten aufstellen lassen, ist daher die Folgerung berechtigt, daß B.J.-Ausscheidung bei Plasmocytom häufig vorkommt, bei lymphatischen und myeloischen Leukämien aber noch nie ganz einwandfrei bewiesen ist; sollte sie dort überhaupt vorkommen, so nur äußerst selten. Vielleicht würde sie dann auf der cytologischen Verwandtschaft der Plasmazellen mit Lympho- und Myeloblasten beruhen.

Unter diesen Verhältnissen kann aber praktisch die B.J.-Bildung als spezifische Erscheinung bei Plasmocytom angesehen werden. *Nicht eine beliebige Markschädigung, sondern eine besondere chemische Leistung der Plasmazellen* liegt ihr zugrunde. Für die klinische Diagnostik ergibt sich daraus die Berechtigung, aus dem B.J.-Nachweis im Urin auf das Vorliegen eines Plasmocytoms zu schließen. Während die Abhängigkeit der B.J.-Bildung von „Myelom“ von *Kahler* schon vor 50 Jahren erörtert, und seitdem in den einschlägigen Arbeiten beachtet wurde, ist der Gedanke einer Abhängigkeit auch der Paramyloidose vom Plasmocytom erst spät ausgesprochen worden. Und selbst *Magnus-Levy* (d), der als erster und einziger nachdrücklich darauf hinwies, hat noch bei einzelnen

Fällen die Abwesenheit eines Plasmocytoms als erwiesen angesehen. Im Gegensatz dazu bin ich der Meinung, daß ebenso wie bei B.J.-Bildung bis jetzt *kein Fall von Paramyloidose bekannt ist, bei dem autoptisch Plasmocytom mit Sicherheit ausgeschlossen wurde*. Da aber von den allermeisten Bearbeitern gar nicht an einen derartigen Zusammenhang gedacht wurde, fehlen gewöhnlich entsprechende Untersuchungen des Knochengerüstes. Solche Fälle sind für die Frage der Spezifität des Paramyloids nicht zu verwerten. Dagegen sind reichlich Paramyloidosen bekannt, bei denen das Plasmocytom sich durch starke Veränderungen bemerkbar gemacht hat und daher gar nicht übersehen werden konnte. *Magnus-Levy* (c) gibt eine Zusammenstellung solcher Fälle.

Einige Beispiele mögen veranschaulichen, wie sehr die Aufmerksamkeit der Untersucher durch die eindrucksvollen und ganz außergewöhnlichen Amyloidveränderungen von dem Verhalten des Knochenmarks abgelenkt wurde. *Lubarsch* hat unter 3 von ihm beschriebenen „atypischen Amyloidosen“ (so nannte er die Paramyloidose), nur einmal das Knochenmark mikroskopisch untersucht. In diesem einen Fall enthielt das Mark „sehr reichlich Plasmazellen“; gleichzeitig bestand thrombopenische Purpura. Am Vorliegen einer unerkannten diffusen Plasmocytose ist kaum zu zweifeln.

Magnus-Levy führt die Fälle von *Strauß* und *Gerstel* als sicher plasmocytomfrei an. Ich hatte Gelegenheit, die im Institut aufbewahrten Knochenmarksschnitte von *Strauß* einzusehen und fand das Mark von zahlreichen Plasmazellen diffus durchsetzt. Also auch hier eine übersehene Plasmocytose! Es bedeutet daher nicht viel, daß *Gerstel* mit freiem Auge keine Knoten feststellte. Da er histologisch nur das Fettmark des Schenkelschaftes untersuchte, bleibt die Frage unentschieden, ob eine diffuse Plasmazellenwucherung vorgelegen hat.

Es wird also in Zukunft erforderlich sein, bei jedem Fall von Paramyloidose das gesamte Skelet, insbesondere die ganze Wirbelsäule, das Schädeldach, das Brustbein und die Oberschenkelknochen auf Sägeschnitten zu betrachten und viele Stellen mikroskopisch zu untersuchen. Erst wenn eine solche Untersuchung keine Plasmazellwucherung ergibt, kann Plasmocytom ausgeschlossen werden. Solange kein derartiger Fall bekannt wird, dürfen wir die Paramyloidose als spezifische Folgekrankheit des Plasmocytoms betrachten. Die eigentümliche familiäre Amyloidose *Ostertags* rechne ich nicht zur Paramyloidose; es handelt sich dabei anscheinend um eine selbständige Stoffwechselstörung, die sich sowohl vom echten wie vom Paramyloid durch verschiedene Züge unterscheidet. Die verbreitete Vorstellung von der „kryptogenetischen“ Entstehung des Paramyloids wird voraussichtlich der hier angeregten Nachprüfung nicht standhalten.

Auch die Hyperproteinämie ist in hohem Maße spezifisch für Plasmocytom, soweit sich darüber schon urteilen läßt. Zwar kennt man auch erhebliche Bluteiweißvermehrungen bei Kala-Azar (*Wu, Sia* und *Wu*); für entsprechende Angaben bei Krebs von *Loeper, Forestier* und *Tonnet* findet man bei *Starlinger* und *Winands* keine Bestätigung. Auf jeden Fall ist es erstaunlich zu sehen, wie regelmäßig nach den Zusammen-

stellungen *Keilhacks* die stärkeren Grade der Eiweißzunahme auf Plasmocytom beruhen.

Einige scheinbare Ausnahmen beruhen auf Verkennung der wahren Natur des Grundleidens, so *Keilhacks* eigener Fall und derjenige von *Salvesen* (a), die schon auf S. 639--643 kritisch besprochen wurden; auch *Salvesens* (b) zweiter Fall ist klinisch ungeklärt und nicht obduziert. Die „aleukämische Myelose“ von *Gros* läßt den histologischen Knochenmarksbefund vermissen; wenn dabei in der Leber myeloische Metaplasie bestand, so ist das doch auch bei Plasmocytom ein nicht seltener Befund. *Bürkels* Beobachtung ist nach ihrer eigenen Meinung „doch ins Gebiet des Myeloms zu rechnen“. Die „akute calciprive Osteopathie“ von *Reiche* war offenbar ein diffuses Plasmocytom, das histologisch, anscheinend infolge Fäulnisveränderung des Marks, nicht erkannt wurde, im übrigen das typische Bild bot.

Diese regelmäßige Verknüpfung starker Hyperproteinämie mit Plasmocytom ist erstaunlich, weil sich nur die quantitative Verschiebung im Eiweißspektrum, nicht aber wie bei B.J. und Paramyloid der pathologische Eiweißkörper als solcher, d. h. qualitativ, nachweisen läßt. Es wäre zu wünschen, daß ein solcher qualitativer Nachweis gefunden würde. Nach den später zu erörternden färberischen Befunden sollte man erwarten, daß die Fällung der pathologischen Serumfraktion eine besonders große Absorptionskraft für Kongorot aufweist. Vielleicht läßt sich darauf ein einfacher Nachweis pathologischer Eiweißbildung aufbauen, der dann dem B.J.-Nachweis gleichwertig wäre. Mit Hilfe einer solchen Probe könnte bei allen Fällen von Hyperproteinämie direkt gezeigt werden, daß im Serum ein pathologisches Eiweißprodukt enthalten ist.

Betrachtet man zum Schluß noch einmal zusammenfassend das Spezifitätsproblem, so ist im Auge zu behalten, daß es jahrzehntelanger Sammeltätigkeit bedurfte, um genügende Unterlagen über die Stoffwechselfolgen des verhältnismäßig seltenen Plasmocytoms zu erhalten. Viele der älteren Beobachtungen sind lückenhaft und nicht zu verwerten, weil die Kenntnis gewisser Plasmocytomformen und mancher Fragestellungen überhaupt noch fehlte. Innerhalb der so gesteckten Grenzen läßt sich aber jetzt schon sagen, daß *die 3 Eiweißstoffwechselstörungen, welche hier betrachtet wurden, in hohem Maße für Plasmocytom spezifisch sind. Ihre Erklärung wird also die Natur der wuchernden Plasmazellen stärkstens beachten müssen; dagegen wird die Annahme indirekter Reizung oder Schädigung von Körpergeweben, insbesondere des Knochenmarks, durch die nachgewiesene Spezifität der Erscheinung widerlegt.*

3. Die Nierenveränderung bei Bence-Jones-Proteinurie.

Nachdem die allgemeine Natur und das Vorkommen der verschiedenen Störungen bei Plasmocytomkranken auf Grund des Schrifttums näher gekennzeichnet wurden, soll jetzt ihr Verständnis durch eigene anatomisch-histologische Befunde vertieft werden. Dabei wird ausgegangen

von den gestaltlich faßbaren Organveränderungen bei der *Bence-Jones-Nephrose* und der *Paramyloidose*. An Hand der eigenartigen intracellulären Krystallbildungen wird sodann die Herkunft der verschiedenen Eiweißstoffe erörtert. Schließlich werden die Niederschläge, welche bei der Plasmocytomkrankheit an mehreren Orten auftreten können, färbereich untereinander verglichen, gewissermaßen mikrochemisch ihre Verwandtschaft geprüft. Hierbei und in den folgenden Abschnitten kommen Beobachtungen zur Sprache, die vom Verfasser aus dem laufenden Sektionsmaterial des Instituts gesammelt wurden, so vor allem das bisher nicht beachtete Frühstadium der *Bence-Jones-Nephrose* und das Vorkommen von Eiweißkrystallen in Myelom- und Nierenzellen. Darüber hinaus stellte mir Herr Prof. *Rössle* sein eigenes Beobachtungsgut zur Verfügung, welches er seit vielen Jahren gesammelt hat, wobei besonders die Niederschläge und die Ausscheidung von Eiweiß beachtet wurden. Infolgedessen verfüge ich in mancher Hinsicht über ein größeres Untersuchungsgut, als es anderen Forschern bisher vorgelegen hat, was unter anderem der Untersuchung der *B.J.-Nephrose* zugute kommt.

Die Störung, welche klinisch im *B.J.-Gehalt* des Urins zum Ausdruck kommt, ist anatomisch nur an einem Ort zu fassen, nämlich in der Niere. Weder die übrigen Organe noch die Plasmocytomzellen, noch das Blut lassen morphologisch erkennen, ob *B.J.* ausgeschieden wurde. Dagegen ist seit langem die Veränderung der Niere bekannt, die beim Hindurchtreten des leicht ausfallenden Eiweißkörpers verursacht wird.

Obwohl schon mehrfach derartige Nieren anatomisch untersucht wurden, ist man bis heute über die Natur ihrer Schädigung nicht einig geworden. Zwar ist allgemein anerkannt, daß zahlreiche Kanälchenlichtungen durch feste Zylinderbildungen verlegt werden; dadurch stockt der Urinabfluß, und es kommt zur intrarenalen Harnrückstauung, wie *Bohnenkamp* als erster erkannt hat. Nun glauben einige Untersucher, daß sich die gesamte Störung auf diesen, eigentlich mechanischen Vorgang zurückführen läßt. Es ist daher eine folgerichtige Forderung *Ehrichs*, die *Bence-Jones-Niere* von den Nephrosen abzutrennen und den „Nephrohydrosen“ als einer 4. selbständigen Gruppe der *Brightschen* Krankheit zuzurechnen. Auch *Bell* benützt bei der Beschreibung von 11 derartigen Nieren und des hergehörigen kasuistischen Schrifttums ausschließlich die mechanische Erklärungsweise. Ihm schließen sich *Forbus* und Mitarbeiter sowie *Holman*, auch *d'Antona* an.

Demgegenüber läßt *Randerath* (und unter seiner Leitung *Ellenbeck*) die Nephrohydrose nur als ein Spätstadium gelten, dessen wesentliche Züge auch bei andersartigen Nierenleiden angetroffen werden. Er geht dabei auf die ursprüngliche Deutung zurück, welche *Thannhauser* und *Krauß* ihrem bekannt gewordenen Fall gegeben hatten, und die später erst von *Bohnenkamp* im Sinne der intrarenalen Hydronephrose berichtigt wurde; sowohl *Randerath* wie *Thannhauser* und *Krauß* weisen

dabei mit einigen allgemeinen Bemerkungen auf die Notwendigkeit hin, die B.J.-Nephrose als eine „Speicherungs-nephrose“ und als Folge humoraler Veränderungen anzusehen. *Vuilleumier* zählt die B.J.-Niere gleichfalls zu den echten chronischen Nephrosen. Nach *Randeraths*, an *Fahrs* Begriff der Glomerulonephrose angelehnten Lehre soll bekanntlich bei den Nephrosen die Erkrankung der Tubuli erst einem übergeordneten glomerulären Schaden folgen. Auch bei B.J.-Ausscheidung glaubt er ausreichend schwere Glomerulusveränderungen nachgewiesen zu haben, um daraus den Schluß auf die in *seinem* Sinne echt nephrotische Natur des Vorganges zu ziehen.

Demnach wird also die „Nephrohydrose“ als Folge mechanischer Kanälchenverlegung allgemein anerkannt. Während aber *Bell* und *Ehrich* im Anschluß an *Bohnenkamp* hierin allein das Wesen der B.J.-Schädigung der Niere sehen, läßt *Randerath* die Nephrohydrose nur als Spätfolge einer vorausgehenden echten Nephrose gelten. Die von ihm gegebene Begründung wird allerdings nur von denjenigen anerkannt werden, die den Nachweis eines glomerulären Schadens durch *Randeraths* Befunde als ausreichend für die Diagnose „Nephrose“ ansehen.

Aus diesen Widersprüchen, die am deutlichsten in den Veröffentlichungen von *Ehrich* und *Randerath* zum Ausdruck kommen, ergibt sich die Fragestellung, mit der hier an die Untersuchung der B.J.-Nieren herangegangen wurde, nämlich: Inwieweit läßt sich vor oder neben den mechanisch ausgelösten Veränderungen, der Nephrohydrose, noch gewöhnliche Nephrose feststellen? Außerdem ist damit die Frage verknüpft, ob und in welcher Form sich die Abscheidung des B.J. gestaltlich erfassen läßt. So sind es also hauptsächlich 3 Teilvorgänge des Nierenschadens durch B.J.-Ausscheidung, die im folgenden beachtet und gesondert besprochen werden:

Das Vorkommen nephrotischer Veränderungen, besonders auch am Kanälchenepithel; der gestaltliche Ausdruck der B.J.-Abscheidung in die Kanälchenlichtung und die nephrohydrotischen Veränderungen. Aus einem Beobachtungsgut von insgesamt 18 Nieren bei Plasmocytom sind 3 besonders zur Besprechung der Nephrosefrage geeignet; einige weitere Fälle zeigen bemerkenswerte Formen der Eiweißfällung in der Kanälchenlichtung; der Rest ist vor allem zum Studium der schrumpfenden Nephrohydrosen herangezogen worden; 2 weitere Fälle wurden nicht verwertet; einer von ihnen zeigte vorgeschrittene Fäulnis und war durch Arteriosklerose kompliziert, in dem anderen Fall war die spezifische Nierenveränderung durch Pyelonephritis überdeckt.

a) Die nephrotischen Veränderungen.

Nieren von Plasmocytomkranken, bei denen zwar Eiweißausscheidung sichergestellt, aber ein schwerer klinischer oder anatomischer Nierenschaden nicht offenkundig war, sind bisher nicht bearbeitet worden.

Und doch wird man gerade bei ihnen am ehesten eine Antwort auf die Frage erwarten, ob die Nierenschädigung erst mit dem Augenblick der Zylinderbildung einsetzt oder schon vorher, etwa als Nephrose, nachweisbar ist. Drei derartige Nieren sollen zunächst beschrieben werden. Dabei wird von der gewöhnlichen Veränderung, die fast in jeder B.J.-Niere angetroffen wird, nämlich der hyalintropfigen Nephrose ausgegangen, sodann aus den folgenden Beobachtungen auf die Natur der hyalintropfigen Eiweißsubstanz und ihre Herkunft geschlossen.

E. 531/37 (Path. Inst. der Universität Berlin), 54 Jahre, männlich. Wir erhielten von einer auswärts durchgeführten Sektion verschiedene Organteile und einen ganzen Oberschenkel zur histologischen Untersuchung. Nach dem Sektionsprotokoll und dem makroskopischen und histologischen Befund am Femur lag ein typisches multiples Plasmocytom vor. Die klinische Vorgeschichte enthält Angaben über einen normalen Urinbefund 1½ Jahre vor dem Tode, damals bestand ein Ulcusleiden. Bei erneuter Aufnahme 6½ Monate vor dem Tode, bestand ebenfalls keine Albuminurie, kein Sedimentbefund. Erst 5 Monate vor dem Tode wird zum ersten Male Eiweiß im Harn nachgewiesen, das dann bis zum Tode in Spuren oder mäßiger Menge ausgeschieden wurde. Daneben wurden meist hyaline oder granuliert Zylinder gefunden. Es bestand eine schwere Anämie und stark beschleunigte Blutsenkung (158/165). Die Diagnose „Plasmocytom“ wurde klinischerseits nicht gestellt, eine Untersuchung des Harnweißes auf B.J. leider nicht vorgenommen. Ödeme oder Zeichen von Urämie haben nie bestanden.

Die hier vorliegende Nierenschädigung, deren Alter also ziemlich genau auf 5 Monate zu veranschlagen ist, hatte keinerlei makroskopisch erkennbare Schrumpfung bewirkt; vielmehr werden die Nieren in der Sektionsniederschrift als weich und sehr groß bezeichnet. Auch histologisch fand sich außer ganz vereinzelt, unter der Kapsel gelegenen arteriosklerotischen Narben, keinerlei Schrumpfungsneigung.

Die wesentlichste Veränderung findet sich in den gewundenen Abschnitten der Hauptstücke. Die Epithelien beherbergen hier hyaline Tropfen in größter Menge. Kaum ein Nephron dürfte freigeblichen sein; innerhalb des einzelnen Nephrons aber ist der Befall wechselnd, fast launisch. So sieht man im gleichen Kanälchenquerschnitt neben ganz freigeblichen Stellen andere, die durch dichteste Erfüllung mit hyalinen Tropfen auf das Mehrfache ihrer ursprünglichen Größe angeschwollen sind. Auch liegen vollständig freie Querschnitte neben schwerstveränderten (Abb. 1).

Die Größe der Tropfen wechselt ziemlich; ganz kleine Tropfen sind selten. Gewöhnlich ist der zur Lichtung gewendete Teil der Zellen stärker befallen; häufig aber auch die Basis mit Tropfen gefüllt. Ganz vereinzelt sind Kernpyknosen; in die Lichtung abgestoßene Zellen sind nur selten nachzuweisen. Bei *Masson*-Färbung sind fast alle Tropfen rot, nur wenige und nicht immer die kleinsten bläulich. Ihre Lage ist „ungeordnet“; die Tropfengröße nimmt nicht in Richtung auf die Basis ab. Die Fibrinfärbung stellt die Gebilde tief schwarzblau dar; nur die größten unter ihnen sind ein wenig blasser gefärbt. Sie lassen sich auch mit Kongorot elektiv darstellen; dagegen sind die übrigen Amyloidreaktionen (Jodschwefelsäure, Methylviolett) negativ. Ähnliche tropfige Massen werden in der Kanälchenlichtung vermißt; hier findet man nur ausnahmsweise geringfügige Eiweißgerinnsel.

Der gerade Teil der Hauptstücke und die Epithelien der Schleife sind unverändert, von gelegentlicher geringer Verfettung des dicken Schleifenteils abgesehen. Hämosiderin ist nur in ganz vereinzelt Zellen im Stützgewebe des Marks nachzuweisen. Ein geringer Teil der dünnen Schleifenteile enthält homogene Eiweiß-

massen, welche die Kanälchenlichtung gerade füllen, aber nicht erweitern. Diese Zylinder färben sich nach *Masson* intensiv rot. Man gewinnt den Eindruck, als sei in ihrem Bereich die — dem Alter entsprechende — geringe Marksklerose etwas dichter und wie von homogener Flüssigkeit durchtränkt.

Die Schlingen der Glomeruli enthalten ebenso wie die sonstigen Capillaren infolge der starken Anämie vorwiegend Plasma. Sie sind mittelweit, ihre Grundhäutchen bei Azanfärbung nirgends verbreitert. Im Kapselraum einiger Glomeruli geringe lockere oder öfter homogene Eiweißfällung. Ganz vereinzelt im parietalen Kapsel epithel geschwollene Zellen mit einigen hyalinen Tröpfchen. An den Gefäßen kein bemerkenswerter Befund.

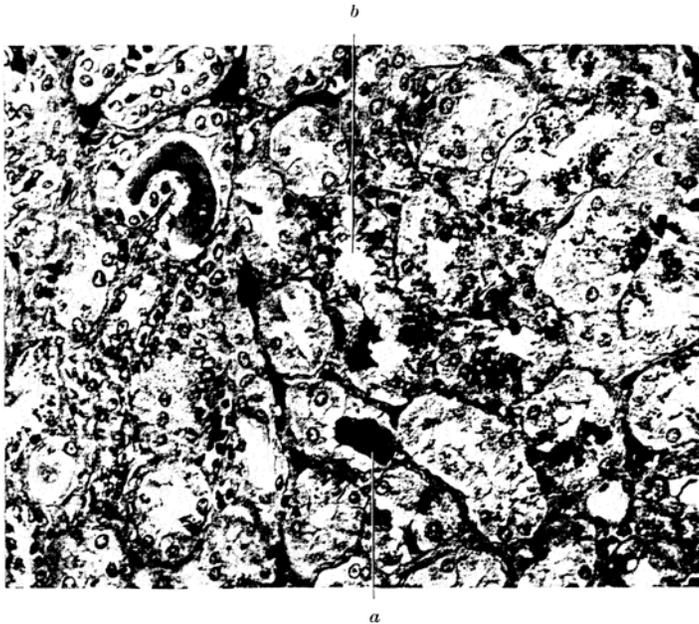


Abb. 1. Hyalintropfige Nephrose bei *Bence-Jones*-Proteinurie seit 5 Monaten. Bei *a* stärkst veränderte Zelle in sonst freiem Kanälchenquerschnitt; bei *b* wechselnder Zellbefall im gleichen Kanälchen. (J. 531/37, *Masson*-Färbung, 1:280.)

Die eben geschilderte Nierenerkrankung stellt ein klassisches Beispiel schwerster hyalintropfiger Nephrose dar. Man darf sie als den direkten Ausdruck der klinisch nachgewiesenen Eiweißausscheidung ansehen. Wegen der verhältnismäßig kurzen Dauer der Albuminurie treten Zylinderbildungen demgegenüber sehr zurück, Schrumpfungsvorgänge fehlen ganz. Daher ist diese Form der Nephrose der reine Ausdruck der Eiweißausscheidung, noch nicht kompliziert durch die mechanische Urinrückstauung.

Sofort erheben sich einige Fragen, die auch bei sonstigen Nephrosen gestellt und recht verschieden beantwortet werden. Stellt die tropfige Eiweißfüllung der Zellen eine Degeneration oder Speicherung dar? Gelangt das Eiweiß in die Kanälchenepithelien durch Resorption oder

infolge direkter sekretorischer Zelltätigkeit? Wenn es sich um Resorption handelt, läßt sich etwas über den Ausscheidungsort aussagen?

Daß die hyalinen Tropfen auf Grund reiner „Eiweißphanerose“ gebildet werden, also aus geschädigtem Protoplasma stammen, ist schon wegen der enormen Größenzunahme der Zellen unwahrscheinlich. *Fahr* hat die Möglichkeit erwogen, daß hyaline Tropfen sowohl Zell- wie Ausscheidungseiweiß enthalten. Es läßt sich jedoch zeigen, daß auch dies hier nicht zutrifft. Wie die im folgenden geschilderte Nephroseform erkennen läßt, speichern die Epithelien ausschließlich das zur Ausscheidung gelangende Eiweiß in reiner Form. Diese Feststellung ließ sich an einem Fall treffen, dessen pathologische Eiweißkörper auch innerhalb von Zellen in krystallisierter Form abgelagert wurden.

1613/39 (Pathol. Inst. der Universität Berlin), 66jähriger Mann. Aus der klinischen Vorgeschichte interessiert hier, daß im Urin 10—20⁰/₁₀₀ Eiweiß, im Sediment gelegentlich vereinzelte Erythro- und Leukocyten nachgewiesen wurden, Ödeme oder Urämie bestanden nicht. Das ausgeschiedene Eiweiß wurde nur einmal auf B.J. geprüft und soll sich dabei negativ verhalten haben. Die Obduktion deckte ein multiples Plasmocytom auf, das histologische Bild der Geschwulst wird im Abschnitt 5 (S. 672) noch genauer erörtert; von der dortigen Beschreibung der Krystalle in Plasmocytomzellen muß vorweggenommen werden, daß sie mit den jetzt zu beschreibenden Gebilden in der Nierenzelle identisch sind. Aus diesem Grunde ist der einmalige negative Ausfall der B.J.-Proben nicht hoch zu bewerten; denn für unsere Erörterungen genügt es zu wissen, daß ein nachweislich im Plasmocytom entstehender Eiweißkörper in der Niere ausgeschieden wurde. Nicht die „B.J.-Nephrose“ im engeren Sinne des Wortes, sondern die Ausscheidung pathologischer Eiweißkörper bei Plasmocytom interessiert hier, wenn auch bei der Mehrzahl der Fälle B.J. klinisch nachgewiesen wurde.

Makroskopisch waren die Nieren dieses Falles trüb und blaß, mit breiter Rinde; ihr Gewicht war auf zusammen 460 g erhöht. Mikroskopisch boten sie bei mittlerer und schwacher Vergrößerung ein recht ähnliches Bild wie die vorstehend geschilderte hyalintropfige Nephrose. Man sieht zahlreiche Zellen der Hauptstücke, und zwar stark vorwiegend ihrer geraden Teile, die durch eine zunächst körnig erscheinende Einlagerung vergrößert sind. Die Lichtung der Hauptstücke enthält krümeliges Eiweiß und ist weit. Zylinder sind nicht nachzuweisen, entsprechend ihrem Fehlen im Urinsediment. Bei Fettfärbung sind nur einige Zellen der dicken Schleifen-schenkel mit feinkörniger Ablagerung erfüllt. Das Zwischengewebe ist nirgends sklerosiert. Die Grundhäutchen der Glomeruli sind nicht sicher verbreitert; die Schlingen enthalten plasmareiches Blut; in den Kapselräumen liegt meistens ein wenig krümelig geronnenes Eiweiß. Die Gefäße sind nicht verändert.

Betrachtet man nun die Einlagerungen der Epithelien in den geraden Hauptstücken der stärkeren Optik, so findet man nicht wieder kugelige Tropfen, sondern länglich geformte Gebilde. Ihre Größe schwankt etwa von 1 μ bis zur 1 $\frac{1}{2}$ oder sogar 2fachen Länge des Kerndurchmessers (also etwa 15 μ). Viele Zellen sind wie vollgestopft mit den Gebilden, wobei der zwischen ihnen gelegene Teil des Protoplasmas völlig leer aussieht (vgl. Abb. 2). Daneben gibt es weniger Zellen, die nur einige, dann meist kleine solche Gebilde enthalten. Frei in der Lichtung werden sie nie gefunden. Ebenso wie bei hyalintropfiger Nephrose können stark befallene Zellen und Kanälchenabschnitte neben ganz freigebliebenen liegen. Diese fleckig-unregelmäßige Verteilung kommt gut in Abb. 3 zum Ausdruck.

Die Gestalt der Einlagerungen ist aus Abb. 2 zu entnehmen. Es sind schmale und breitere spindelige Gebilde, die sich bei großer Breite naturgemäß der Kugel-

form nähern, sie aber nie erreichen. Infolge ihrer Kleinheit ist es schwer, eine genaue Vorstellung der räumlichen Gestalt zu gewinnen. Die gezeichneten Formen stellen ein buntes Gemisch von Schräg- und Längsansichten dar, weil die Gebilde regellos durcheinander gewürfelt sind. Ich möchte annehmen, daß die Grundform etwa den Krystallen gleicht, die bei *v. Bonsdorff* (aus dem Plasma) abgebildet sind, also spindelförmig mit etwa quadratischem Querschnitt; jedenfalls sicher keine platten oder drehrunden Formen.

Die Gebilde enthalten keine mit Sudan färbbaren Stoffe, werden durch Fettlösungsmittel nicht verändert. Sie geben eine stark dunkelblaue Färbung nach



Abb. 2. Krystallinische Eiweißablagerung in den Epithelien eines geraden Hauptstückes bei Plasmocytom. (1613/39, Fibrinfärbung, mit dem *Abbeschen* Apparat gezeichnet, 1:1060.)

Tropfen fanden sich in den proximalen, die Krystalle in den distalen Teilen der Hauptstücke.

Viele befallene Zellen sind nicht sichtbar geschädigt. Nur die stärker speichernden unter ihnen haben gelegentlich verwaschen-pyknotische Kerne, deren Membran leicht gefältelt ist. Abb. 4 stellt eine nur einmal gesehene Veränderung dar; hier ist es zum nekrotischen Zerfall des Kanälchens gekommen; die abgestorbenen Zellen sind mit homogenen Eiweißmassen zusammengesintert. Am Rand dieses Eiweißpfropfes findet man nun die einzigen, in dieser Niere nachweisbaren extracellulären Eiweißkrystalle, welche ich abbilde, um die Krystallform auch photographisch belegen zu können. Sie gleichen den intracellulär gefundenen, nur sind die Enden nicht spitz, sondern abgeflacht.

Diese Form der Nephrose unterscheidet sich von der vorher geschilderten hyalintropfigen lediglich durch die krystallinische Gestalt

Weigert, eine intensiv rote nach *Masson* und bei *Azan*; sie nehmen *Eosin* stark an. Von Amyloidreaktionen ist diejenige mit *Kongorot* positiv; die anderen (*Methylviolett*, *Jodschwefelsäure* usw.) sind negativ. Herr Prof. *Ramdohr* war so liebenswürdig, die Krystalle polarisationsoptisch zu untersuchen und fand sie „schwach, aber deutlich doppelbrechend“. Nähere Bestimmungen ließen sich wegen der dichten Häufung und Überlagerung der kleinen Gebilde in der Zelle nicht durchführen.

Demnach handelt es sich also um krystallinische Eiweißmassen innerhalb von Kanälchenepithelien. Anordnung in der Zelle, Färbbarkeit und allgemeines Verhalten entsprechen der vorher geschilderten hyalintropfigen Nephrose. Ein geringer Unterschied besteht lediglich in der Lage der Zeileinschlüsse: Die hyalinen

der Eiweißablagerungen und die Bevorzugung der distalen Hauptstückteile. Ihre Kenntnis ist von großer Bedeutung, weil sie den Charakter

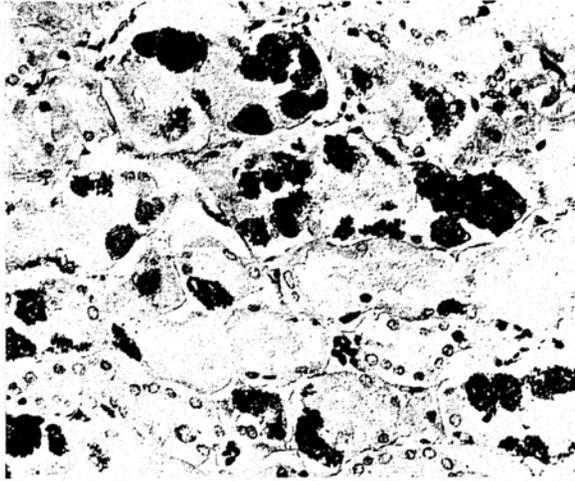


Abb. 3. Anordnung der (dunkel erscheinenden) Krystalleinschlüsse in der Mark-Rindengrenze. Man beachte den wechselnden Befall und die erhebliche Vergrößerung der befallenen Zellen. (1613/39, Fibrinfärbung, 1:250.)

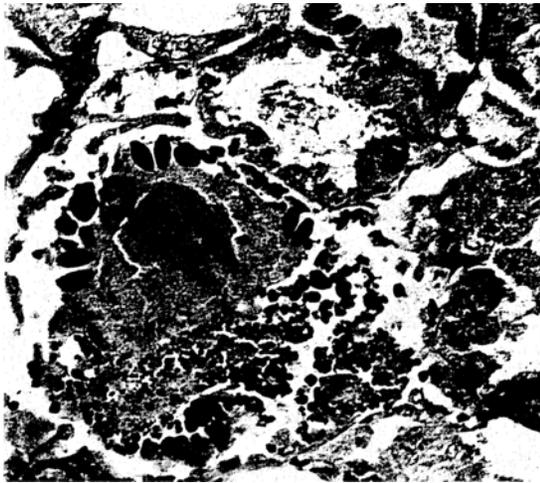


Abb. 4. Große extracelluläre Eiweißkrystalle im Bereich eines zugrunde gegangenen Kanälchens. (1613/39, Masson-Färbung, 1:320.)

auch der hyalintropfigen Eiweißablagerung als „Speicherung“ einwandfrei erkennen läßt. Nicht aus degenerierenden Zellbestandteilen stammt also das so auffällig angehäuften Eiweiß, sondern sein Auftreten ist ein sichtbares Zeichen der Ausscheidung durch die Nieren.

Eines der umstrittenen Probleme bei der hyalintropfigen Nephrose ist die Frage, ob der Eiweißkörper direkt in den Tubulusepithelien sezerniert oder durch Rückresorption aus der Kanälchenlichtung aufgenommen wird. *Randerath* setzt sich bekanntlich entschieden für die Resorption ein und sieht einen Glomerulusschaden als die Ursache der Nephrose an. Er hat die Nierenschädigung durch B.J. schon deswegen als echt nephrotisch angesehen, weil er in seinen Fällen eine Verquellung des Grundhäutchens der Harnknäuel fand. Selbst wenn man sich aber mit dieser Beweisführung begnügen wollte, wäre sie auf unsere frischen Fälle nicht anzuwenden, weil der Glomerulus bei ihnen nicht sichtbar geschädigt war. Eine Sklerose seines Gerüstes fand sich erst bei den späteren, schrumpfenden Formen. Trotzdem sprechen neben allgemeingewöhnlichen Erwägungen auch spezielle Veränderungen der B.J.-Nieren dafür, daß die hyalinen Tropfen, bzw. Eiweißkrystalle aus dem Glomerulusharn stammen; denn man findet in den beiden schon geschilderten Fällen wie auch bei der nächsten Nephrose reichlich Eiweißgerinnsel schon im Kapselraum und von hier aus fortgesetzt in den ganzen Hauptstücklichtungen.

Die hyalintropfige Nephrose ist in B.J.-Nieren mit großer Regelmäßigkeit nachzuweisen. Allerdings ist mit dem Einsetzen von Schrumpfungsvorgängen der Prozeß gewöhnlich nicht mehr in der beschriebenen allgemeinen Ausbreitung nachzuweisen, sondern in kleinen Flecken verteilt, irgendwo im Bereich der Hauptstücke. Daß die hyalintropfige Nephrose aber nicht die einzige Form ist, unter der B.J. ausgeschieden werden kann, lehrt der folgende Nierenbefund, der zugleich zu der Besprechung der Zylinderbildung überleitet.

1518/31 (Path. Inst. der Universität Berlin), 53jähriger Mann. Die Sektionsdiagnose dieses Falles (extramedulläres Plasmocytom mit Paramyloid) ist im folgenden Abschnitt (S. 667) wiedergegeben. Klinisch wurde eine „leichte Albuminurie“ nachgewiesen und als B.J.-Ausscheidung gedeutet: „Ausfallen bei etwa 50°, geht bei weiterem Erwärmen wieder in Lösung, fällt beim Erkalten wieder aus“¹. Die Nieren wogen zusammen 215 g. Sie zeigten makroskopisch neben Infarktarnen „Trübung und Schwellung“: „Beide Nieren sind auf der Schnittfläche blaß und leicht gelblich, von nicht sehr großem Blutgehalt, leicht getrübt und etwas feucht. Konsistenz mittel.“

Histologisch sind die Grundhäutchen der Glomerulusschlingen stellenweise vielleicht eine Spur zu grob. Die Schlingen sind stark mit Plasma gefüllt. Der Kapselraum ist weit und enthält fast regelmäßig lockere Eiweißgerinnsel.

Die Lichtung der Hauptstücke durchweg stark erweitert und mit den gleichen Eiweißmassen gefüllt. Die Epithelien der Hauptstücke vergrößert, von kernig-aufgelockerter Struktur. Nur ganz ausnahmsweise kleinste Gruppen hyaliner Tropfen durch Fibrinfärbung nachweisbar. Häufig ist die Kuppenregion besonders stark geschwollen und ragt dann wulst- oder zapfenförmig in die Lichtung vor. Gelegentlich haben solche Zellen einen pyknotischen Kern, vereinzelt werden auch

¹ Etwas abweichend von diesen Angaben des Krankenblattes lassen *Freund* und *Magnus-Levy* es unentschieden, ob echte Albumosen oder B.J. im Urin enthalten waren.

kernlose abgestoßene Epithelien in der Lichtung gefunden. Mitosen (Abb. 5) und zweikernige Zellen werden jenseits der Hauptstücke ziemlich oft gefunden.

In einem kleinen Teil der Kanälchenepithelien finden sich nadelförmige Einschlüsse von etwa 2–10 μ Länge. Die größeren davon lassen eine geringe spindel-



Abb. 5. Mitose in der Epithelzelle eines Schaltstückes als Zeichen der Epithelschädigung bei *Bence-Jones*-Proteinurie. (1518/31, *Masson*-Färbung, 1:1000.)



Abb. 6. Trübe Schwellung und krystallinische Eiweißeinschlüsse in Hauptstückeepithelien. Bei *a* insgesamt 4 größere, in Vakuolen gelegene dünne Spindeln, bei *b* verklumpte Bündel kurzer Nadeln, im Bild nicht aufgelöst. (1518/31, *Masson*-Färbung, 1:800.)

förmige Anschwellung der Mitte und eine Zuspitzung der Enden erkennen; die kleineren sind, soweit erkennbar, prismatisch. Abb. 6 zeigt ein Beispiel. Die Gebilde färben sich intensiv rot nach *Masson* und mit *Azan*; meist geben sie deutliche Fibrinfärbung. Offenbar handelt es sich auch hier um krystallinisches Eiweiß, das sich allerdings wegen seiner Kleinheit und relativen Seltenheit einem genaueren Studium entzieht.

In einer Reihe von Schaltstücken ist die erweiterte Lichtung stellenweise mit eigentümlichen Massen gefüllt. Sie bestehen aus rundlichen Körnern von etwa $1-2\mu$ Größe, die durch ein dünnes und manchmal fädiges Eiweißgerinnsel zu zylindrischen Massen zusammengehalten werden (Abb. 7). Die Körner färben sich nach *Masson* und *Azan* rot, das fädige Grundgerüst blau; die Körner geben Fibrinfärbung (nach *Weigert*) und färben sich mit Kongorot; die übrigen Amyloidreaktion sind negativ. Sie enthalten kein Fett und sind nicht doppelbrechend. Das Epithel der betreffenden Kanälchen zeigt z. T. etwas Abflachung, keine weitere Schädigung.

Die Nieren dieses Falles zeigen also am Kanälchenepithel eine gewöhnliche trübe Schwellung. Daß diese ein Zeichen der B.J.-Ausscheidung und nicht zufällig vorhanden ist, geht aus zwei weiteren Befunden hervor, die auch diesem Falle ein charakteristisches Gepräge

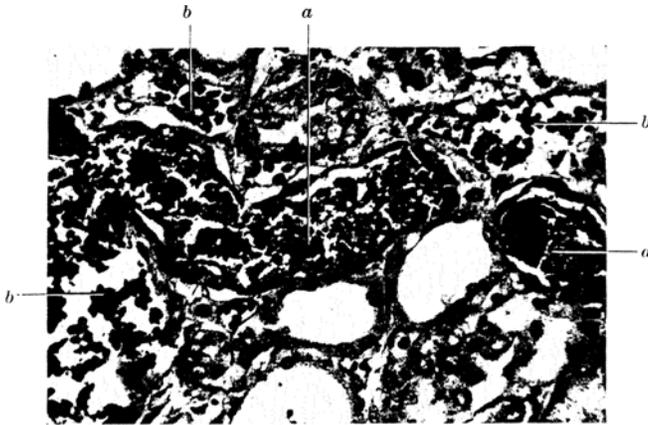


Abb. 7. Feinkörnige hyalintropfige Ausfällung in der Kanälchenlichtung. Kein Zusammenfließen der Tropfen. Bei *a* feinkörniger Zylinder, bei *b* Erythrocyten. (1518 31, *Masson*-Färbung, 1:300.)

geben: der Ablagerung von Eiweißkrystallen in Hauptstückepithelien und der hyalintropfigen Fällung in Kanälchenlichtungen, deren Bedeutung noch erörtert wird.

Demnach kann die Eiweißausscheidung bei Plasmocytom Nephrosen verschiedener, aber sehr nahe verwandter Art hervorrufen: hyalintropfige Nephrose, krystallinische Eiweißspeicherung und einfache trübe Schwellung. Daß die B.J.-Ausscheidung auch ohne gestaltlich faßbare Nierenveränderung einhergehen kann, ist kaum anzunehmen; in dem mir zur Verfügung stehenden Beobachtungsgut befindet sich jedenfalls kein derartiger Fall. Auch im Tierversuch wurden bei der Ausscheidung von eingespritztem B.J. verwandte Veränderungen angetroffen: trübe Schwellung (z. B. *Randerath*) und hyalintropfige Nephrose (z. B. *MacMahon*). Wie schon aus diesen Tierversuchen, noch mehr aus der beschriebenen Krystallspeicherung hervorgeht, ist die Nierenerkrankung nicht, wie früher vermutet wurde, Voraussetzung der Eiweißausscheidung, sondern durch diese verursacht. *Forbus* und Mitarbeiter haben die

Meinung vertreten, daß die nephrotischen Zellveränderungen erst *Folge* der Verlegung des Harnabflusses durch Zylinder seien; das hat sich an den Frühstadien als irrig erwiesen. Andererseits ist die Verdickung des Grundhäutchens der Glomeruli, auf welche *Randerath* so viel Wert legt, erst im Rahmen der späteren Nephrohydrose zu beobachten, kann also nicht als das gestaltliche Substrat echter Nephrose angeführt werden. Daß B.J. überhaupt ausgeschieden wird, ist durch seine Blutfremdheit bedingt. Wie *Terbrüggen* gezeigt hat, ist die hyalintropfige Nephrose geradezu ein gestaltliche Ausdruck der Absonderung blutfremder Eiweißkörper beim Menschen. Auch wenn es neben dieser infiltrativen im Sinne von *Laas* eine degenerative Form der hyalinen Tropfen gibt, spielt diese jedenfalls in dem hier betrachteten Krankheitsgeschehen keine Rolle.

Danach lassen sich jetzt schon folgende Feststellungen treffen: Die Eiweißausscheidung bei Plasmocytom erfolgt in gesunden Nieren infolge der blutfremden Beschaffenheit des B.J. und verwandter Eiweißkörper; sie führt zu verschiedenen Formen der Speicherungsnephrose und trüben Schwellung; als gestaltliche Besonderheit ist die gelegentliche Eiweißspeicherung in krystallinischer Form anzusehen; die hyalinen Tropfen in Kanälchenepithelien entstehen nicht aus dem Protoplasma etwa geschädigter Zellen, sondern stellen das auszuschleudende Eiweiß dar; es wird vermutlich im Glomerulus ausgeschieden und im Kanälchen rückresorbiert; die nachweisbare Schädigung der Tubuli durch B.J. ist gering.

b) Arten und Schicksale der Zylinder.

Die Niederschlagsbildung in Kanälchenlichtungen ist in dreierlei Form beschrieben worden: als homogene Zylinder, als hyalintropfige Ausfällung (*Wallgren, Meyer*) und als große B.J.-Krystalle (*Löhlein, Gunn-Mahle*). Möglicherweise lag auch den intracanaliculären Krystallen von *Rehsteiner, Koch* und *Fischer* eine B.J.-Ausscheidung zugrunde. Die „krystalloiden Riesenzylinder“ von *Kleine* dürften nur besonders regelmäßig gebaute B.J.-Zylinder gewesen sein. Intraepitheliale Eiweißkrystalle sind im Schrifttum bisher nicht beschrieben worden. In den von mir untersuchten Nieren habe ich Krystalle in der Kanälchenlichtung nie gesehen, so daß sich die folgenden Ausführungen nur auf die hyalintropfigen Eiweißmassen und die zylindrischen Ausgüsse beziehen.

Hyaline Eiweißtropfen innerhalb der Kanälchenlichtungen sind in B.J.-Nieren ein ganz gewöhnlicher Befund. Sie können — wie im zuletzt (S. 656) beschriebenen Fall — die einzige Form der Fällung sein, in anderen Nieren kommen sie neben den homogenen Zylindern vor, die aber gewöhnlich mengenmäßig stark überwiegen. Die Größe der Tropfen wechselt sehr; als Beispiel für feintropfige Fällung kann die schon beschriebene Niere mit Abb. 7 dienen, mit dem Sitz der Veränderung in den Schaltstücken. Gewissermaßen das Gegenstück dazu bildet der

folgende Fall, bei dem massenhafte grobe Tropfen in den untersten Sammelröhren ausgefallen waren.

Sekt.-Nr. 1301/31 (Pathol. Inst. der Universität Berlin), 67jähriger Mann. Bei einem autopsisch gesicherten, typischen, multiplen Plasmocytom wurde in der Klinik B.J. im Urin ($\frac{1}{2}$ —1%) nachgewiesen, im Sediment hyaline und granuliert Zylinder. Bei der Sektion war die Größe der Nieren „ein wenig über der Norm“, ihre Rinde blaß, feucht und quellend. Im rechten Nierenbecken fand sich ein erbsengroßer, rundlicher Stein; das Nierenbecken war nicht erweitert, seine Schleimhaut — auch bei histologischer Kontrolle — nicht entzündet.

Mikroskopisch zeigen die meisten Glomeruli ein deutlich verbreitertes Grundhäutchen; vereinzelt enthielt der Kapselraum lockere Eiweißgerinnsel. Das Interstitium der Rinde ist erheblich, das im Mark stark verbreitert. Vielfach in der Rinde verstreut hyalinisierte Glomeruli, von Verödungsbezirken mit vermehrten Rundzellen umgeben. Stellenweise läuft der Untergang gerade ab, kenntlich vor allem an den atrophierenden, verfetteten Hauptstücken. Blaßblaue (bei H.E.-Färbung) zylindrische Massen liegen in perivenösen Lymphräumen und werden mehrfach auch als eingepreßte Pfröpfe in größeren Venenlichtungen gefunden; die Bilder entsprechen ganz den Lymphgefäß- und Venenzylindern *Helmkes*.

Die Kanälchen der noch funktionierenden Nephronen haben hypertrophische Epithelzellen und eine meist weite Lichtung, die gewöhnlich lockere Eiweißgerinnsel enthält. Vorwiegend in distalen Hauptstücken findet man stellenweise starken hyalintropfigen Eiweißgehalt der Epithelien. Zuweilen in den gleichen Kanälchen, öfter unabhängig davon sind auch in der Lichtung hyaline Tropfen gleicher Größe und Färbbarkeit enthalten. Gelegentlich abgeschilferte Zellen in der Lichtung, vereinzelte epitheliale Riesenzellen.

Bedeutend größere und sehr auffällige hyaline Tropfen liegen in den letzten Abschnitten der Sammelröhren nahe der Papille. Die einzelnen Tropfen sind etwa 15—30 μ groß. Sie färben sich ebenso wie die sonstigen hyalinkugeliggen Abscheidungen der B.J.-Nieren stark rot mit Eosin, Azan, Masson, dunkelblau nach *Weigert*, rötlich mit Kongorot und verhalten sich bei den übrigen Amyloidproben negativ. Sie haben eine große Neigung zusammenzufließen, so daß sie ringförmige und schließlich zylindrische Ausgüsse der Sammelröhren bilden. Alle Übergangsstadien zwischen einzelnen Tropfen und Zylindern sind in den Schnitten zu finden (s. Abb. 8). Irgendeine, die Tropfen verbindende Masse ist nicht sichtbar. Die Epithelien der betreffenden Gangabschnitte sind stark geschädigt, abgestoßen und zwischen den Eiweißkugeln verstreut. Vereinzelt werden Kugeln von epithelialen Riesenzellen umschlossen.

Neben schon Besprochenem treten in dieser B.J.-Niere neue, eigenartige Züge in den Vordergrund. Eine fast allgemeine Blockierung der Sammelröhren wird durch große Eiweißkugeln verursacht, die zu lichtungsverschließenden Zylindern zusammenfließen. Diese Form der Fällung entspricht morphologisch der Entmischung oder „Koazervation“ der Kolloidchemiker. Die Tropfenverschmelzung stimmt mit den entsprechenden kolloid-chemischen Vorgängen (vgl. *Bungenberg de Jong*, Abb. 2, 4, 16—18) gestaltlich völlig überein. Die tropfige Fällung ist nun nicht etwa nur eine absonderliche Spielart der Zylinderbildung, sondern sie kann für sich allein Lichtungen so verlegen, daß der ganze sklerosierende und atrophierende Prozeß der Nephrohydrose in Gang gesetzt wird.

Der prozentuale Anteil dieses Vorganges an der Gesamtheit der Zylinderbildungen ist sicher groß. Wahrscheinlich sind alle Zylinder, welche sich ebenso wie die hyalinen Tropfen färben, aus solchen entstanden, wenn an dem einmal homogen gewordenen Material sein Werdegang auch nicht mit voller Sicherheit abzulesen ist.

Neben der hyalintropfigen Abscheidung kommt sicher auch eine von vornherein homogene Ausfällung von Kanälchenlichtungen vor.

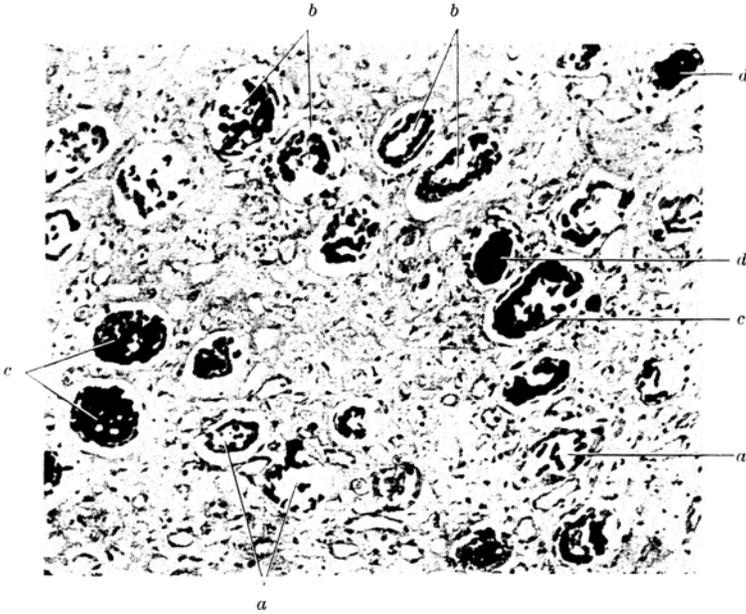


Abb. 8. Entstehung „primärer“ Zylinder aus hyalintropfiger Ausfällung in der Lichtung von Sammelröhren bei *Benec-Jones*-Proteinurie. Alle Stadien der Zylinderbildung von einzeln liegenden (a), sodann zusammengeflossenen (b) Tropfen über unvollständige (c) zu vollständigen (d) Zylindern. (1301:31. *Masson-Färbung*, 1:135.)

Anders würden sich bestimmte Bilder nicht erklären lassen, die kurz geschildert werden sollen. Es ist schon anderen Untersuchern aufgefallen, daß die bekannten Riesenzylinder oft eine konzentrische Schichtung zeigen (vgl. die deutliche Abbildung von *Forbus*). Die Verschiedenheit der Eiweißlagen wird bei *Azan*- oder *Mallory*-Färbung besonders deutlich dargestellt, indem der zentrale Anteil sich häufig intensiv rot, der periphere blau färbt. Es läßt sich nun zeigen, daß dieser Farbunterschied einer schubweisen Entstehung entspricht. Bekanntlich lagern sich den Zylindern viele Riesenzellen an. Man kann öfters beobachten, daß in einem Zylinder solche Riesenzellen eingeschlossen sind, wie Abb. 9 zeigt. Das Bild kann nur so gedeutet werden, daß zunächst ein kleinerer Zylinder entstand, dem sich eine Riesenzelle anlegte; später wurden beide von einem neuen Eiweißmantel umschlossen. Die Riesenzelle kann nicht

anders als durch die in Intervallen erfolgende Eiweißfällung in das Innere des Zylinders gelangen.

Diese eingeschlossenen Riesenzellen sterben nicht immer ab. In einem Fall war an vielen Zylindern deutlich ihre eiweißresorbierende Tätigkeit zu erkennen. Wie Abb. 10 zeigt, höhlen sie hier die Zylinder von innen aus, indem sie den alten, zentralen Teil auflösen. Später können sie zugrunde gehen; dann erhält man das in Abb. 11 wiedergegebene Bild, nämlich Hohlzylinder mit wenigen krümeligen Eiweiß-

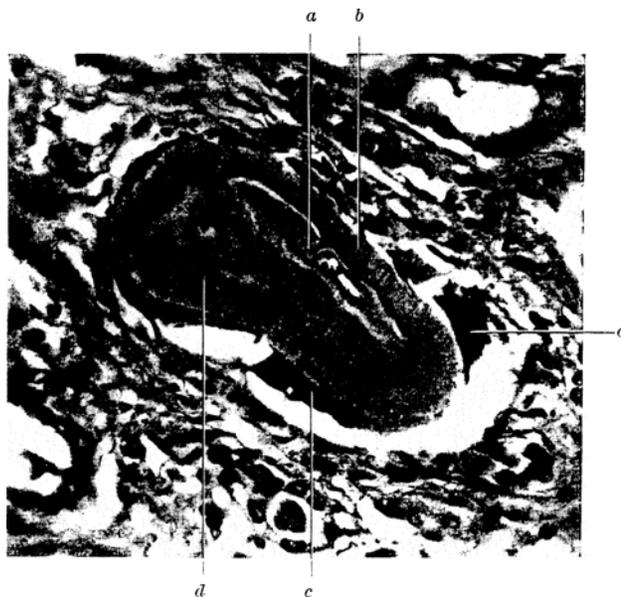


Abb. 9. Nachweis des schubweisen Verlaufs der Zylinderbildung: Die Riesenzelle *a* ist dem ursprünglichen Zylinder angelagert, mit dem zusammen sie von einem jüngeren Eiweißmantel (*b*) eingeschlossen wurde. Auch an diesen haben sich wiederum Riesenzellen angelagert (*c*). Die Grenze zwischen ursprünglichem Zylinder und neuer Eiweißschicht ist mit *d* bezeichnet. (31 31, Masson-Färbung. 1:430.)

massen im Hohlraum. Dadurch hat man Gelegenheit zu beobachten, wie wirksam die Eiweißmassen durch die Riesenzellen angegriffen werden.

Es erscheint erstaunlich, daß auf die großen Zylinder, welche schon ein Mehrfaches der Kanälchenlichtung messen, noch weitere Eiweißmassen aufgelagert werden. Aber einmal kann ja der Durchmesser durch die Tätigkeit der Riesenzellen, wahrscheinlich auch durch Schrumpfung, abnehmen. Außerdem aber steht der hinter den Zylindern rückgestaute Urin unter hohem Druck und preßt sich dadurch z. T. streckenweise an den Zylindern vorbei. Infolge seines Eiweißreichtums werden die Eiweißrückstände in der Lichtung konzentriert, während die leichter diffusiblen Substanzen des Harns in das Interstitium abfiltriert werden. Oft setzen die Glomeruli diese sekretorische Tätigkeit



Abb. 10. Eingeschlossene Riesenzellen hohlen *Bence-Jones*-Zylinder aus. Bei *a* Riesenzellen, bei *b* schollige Zylinderreste. (31/31, *Masson-Färbung*, 1:430.)



Abb. 11. „Hohlzylinder“, die Riesenzellen (*a*) auf den übrigen Querschnitten (*b*) geschwunden. Deutliche Schichtung bei *c*. (31/31, *Masson-Färbung*, 1:200.)

gegen den hohen Druckwiderstand der Verlegung solange fort, bis der zu Zylindern gepreßte Eiweißrückstand von der Verlegungsstelle bis in die *Bowmansche* Kapsel hinein alle Lichtungen füllt. Dann sieht man

(Abb. 12) die Glomerulusschlingen von homogenen Massen umscheidet, die den Kapselraum ausfüllen. Da in diesem Gebiet hyaline Tropfen nie anzutreffen sind, kann man sicher sein, daß hier die Harneindickung und weniger die spontane Flockungsbereitschaft das Auftreten der Eiweißfällungen bestimmt. Man darf annehmen, daß also in ein und demselben Nephron zunächst ein beliebiger, meist tiefer Abschnitt durch hyalintropfige, konfluierende Fällung verlegt wird, und daß sich glomeruluswärts sekundäre homogene Verfestigung des Harneiweißes anschließt.

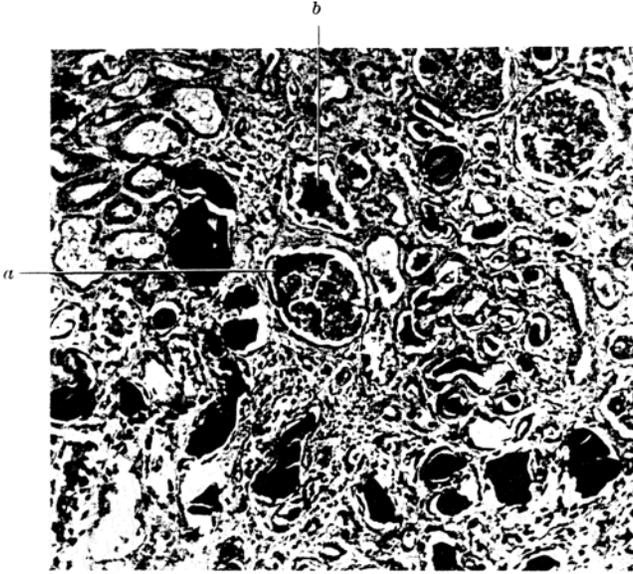


Abb. 12. Vollständiger Eiweißausguß eines Nephrons bis in den Kapselraum (a). Die intensiv schwarzen Massen im Original leuchtendrot, die graugetönten (z. B. a und b) im Original dunkelblau. (717/35, Mallory-Färbung nach Zenker-Fixierung, 1:110.)

Aus den vorstehenden Angaben geht hervor, daß die Entstehungsart der Zylinder sich auch in der Färbbarkeit ausdrückt. Zylinder, die durch Zusammenfluß hyaliner Tropfen entstehen, färben sich nach *Masson*, *Azan* usw. rot und geben Fibrinreaktion nach *Weigert*; die später entstandenen homogenen Abscheidungen aber sind fibrinnegativ und bei *Masson*-Färbung blau. Besonders schön sieht man rotes Zentrum und blauen Mantel an Zylindern, die nach *Zenker* fixiert und dann mit *Azan* oder nach *Mallory* gefärbt wurden. Wegen der verschiedenen Entstehungsgeschichte und Färbbarkeit trennt man beide Formen zweckmäßig als „primäre“ und „sekundäre“ B.J.-Zylinder; nur sind eben, wie gesagt, Mischformen häufig.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß zwei verschiedene Fällungsformen des B.J.-Eiweißes in der Kanälchenlichtung angetroffen

werden. Als stets selbständige und häufige Form wird die hyaline Tropfenbildung beobachtet, welche durch Zusammenfließen der Tropfen „primäre“ Zylinderbildung herbeiführen kann und nunmehr den Abfluß verlegt. Die zweite Art der Fällung spielt sich als homogene Eindickung ab und ist sekundären Charakters, soweit die schichtweise Anlagerung an schon vorhandene Zylinder sowie die Zylinderbildung im gestauten Nephron bis in die *Bowmansche* Kapsel hinein in Betracht kommt. Ob homogene Fällung auch selbständig, also ohne vorangehende spontane hyaline Tropfenbildung vorkommt, läßt sich histologisch nicht unterscheiden. Die riesenzellige Resorption tritt ganz regelmäßig ein und ist sehr wirksam, wie besonders durch die zentrale Aushöhlung der Zylinder gezeigt werden kann, welche die Riesenzellen bewirken, die durch einen neuen Eiweißmantel eingeschlossen werden.

c) Die *Nephrohydrose*.

Die bisher untersuchten und veröffentlichten B.J.-Nephrosen sind offenbar sämtlich späte Stadien, gekennzeichnet durch interstitielle Fasergewebvermehrung und Atrophie der Kanälchen bei Verlegung der Lichtungen. Das volle Bild dieser Veränderung ist so oft beschrieben, daß hier auf seine nähere Besprechung verzichtet werden kann. Auch über die ursächliche Bedeutung der Harnrückstauung besteht Einigkeit. Die Ansicht von *Perla* und *Hutner*, daß Arteriosklerose ein wesentlicher Bestandteil der B.J.-Nephrose sei, findet in meinem Untersuchungsgut keine Bestätigung. Es zeigt sklerotische Gefäßveränderungen nicht häufiger, als in dieser Altersklasse zu erwarten ist.

Nur über die *Entwicklung* des Zustandes findet man keine Angaben. Im Gegensatz zur gewöhnlichen Hydronephrose bei extrarenalem Hindernis beginnt die Veränderung ausgesprochen *herdförmig*. Einzelne, verstreut liegende Nephrone fallen zunächst aus, wie man sich leicht überzeugen kann, jeweils in deutlicher Lagebeziehung zur Zylinderbildung. Kanälchenatrophie, Sklerose des Zwischengewebes und Rundzellinfiltration folgen einander; schließlich wird durch fibröse Wucherung der Kapsel der Untergang des Glomerulus eingeleitet. Die erste Folge der Verlegung ist die interstitielle Urindurchträngung, welche später durch zellarme Faserbildung zur massigen interstitiellen Sklerose führt, wie das *Helmke* an hydronephrotischen Nieren beschrieben hat. Die Ähnlichkeit mit gewöhnlicher Hydronephrose geht so weit, daß auch eine von *Helmke* dabei beobachtete Komplikation gar nicht selten eintritt, nämlich die Bildung von Venen- und Lymphgefäßzylindern mit gelegentlichem thrombotischem Verschuß beider Nierenvenen. In den vorliegenden Fällen wurde dieses Vorkommen in verschieden starker Ausprägung 4mal beobachtet.

Der Ausgang des Leidens in Urämie ist die Regel und nicht, wie manche klinischen Veröffentlichungen vermuten lassen könnten, eine

Ausnahme. Soweit im vorliegenden Beobachtungsgut die Nachprüfung möglich und der Tod nicht interkurrent eingetreten war, sind alle vorgeschrittenen B.J.-Nephrosen urämisch gestorben. Man findet dann nur noch vereinzelt, meist marknahe gelegene Nephrone erhalten, alles übrige, besonders die subkapsulären Teile verödet.

Die von *Ehrlich* vorgeschlagene Bezeichnung des Vorganges als *Nephrohydrose* hat also Berechtigung; denn es bestehen klinische und anatomische Unterschiede von der gewöhnlichen, extrarenal bedingten Hydronephrose. Die letztere kann bei akuter, beidseitiger Erschwerung des Harnabflusses zum Tod an Urämie führen, obwohl das funktionierende Nierengewebe noch wohlerhalten ist; die Nephrohydrose aber führt erst dann zur Urämie, wenn der größte Teil des Nierengewebes sklerosiert und geschwunden ist. Dies unterschiedliche klinische Verhalten findet seine anatomische Erklärung im *herdförmigen Beginn* der Nephrohydrose, abhängig von fleckig und anscheinend wahllos verstreuter Zylinderbildung.

Somit ergibt sich folgendes Gesamtbild des Nierenschadens bei Plasmocytom: *Die Eiweißausscheidung führt an den Hauptstücken zu hyalintropfigen oder krystallinischen Einlagerungen oder auch nur zu einfacher Schwellung; es bestehen dabei Anzeichen eines leichten, ausgleichbaren Parenchymschadens.* Die Glomeruli werden durch die Eiweißausscheidung nicht sichtbar verändert, sondern erst in späteren Stadien. *Die charakteristischen, massigen Zylinderbildungen gehen z. T. aus Verschmelzung hyalintropfiger Füllungen, z. T. aus der Verfestigung homogener eingedickter Eiweißmassen hervor. Infolge der Verlegung des Harnabflusses kommt es im jeweils betroffenen Nephron, schließlich im größten Teil der Rinde zur Sklerose und tubulären Atrophie; dieser Vorgang führt dann zur Niereninsuffizienz.*

Es ist nun eine Frage des Wortgebrauchs, wie man den gekennzeichneten Ablauf benennen will. Einige Verfasser haben sich bemüht, den gesamten Nierenschaden allein auf die mechanische Rolle der Zylinder zurückzuführen, und haben vorhandene Epithelveränderungen für sekundär gehalten (z. B. *Forbus* und Mitarbeiter); das Unzutreffende dieser Meinung dürfte durch die hier beschriebenen Frühfälle genügend dargetan sein. Eine andere Frage ist die, ob man die beobachteten tubulären Veränderungen als *Nephrose* bezeichnen darf. Hier ist schon deswegen ein abschließendes Urteil nicht möglich, weil zwischen kompetenten Anatomen (*Fahr*, *Randerath*, *Terbrüggen*) keine Übereinstimmung bezüglich des Wortgebrauchs besteht. Das Hervorstechende der Befunde ist sicher durch die Ausscheidung bedingt, der eigentliche Epithelschaden ist demgegenüber gering. Er ist aber immerhin regelmäßig genug vorhanden, um die degenerative Komponente darzustellen, welche *Fahr* bei echter Nephrose verlangt. Für diejenigen Nephroseformen, welche durch Speicherung und Ausscheidung krankhafter Stoffwechselprodukte

verursacht wird, hat *Fahr* die Bezeichnung *Speicherungs-nephrose* eingeführt. Ich glaube, daß die Anwendung dieser Bezeichnung auf die B.J.-Nephrose berechtigt ist.

Allerdings ist damit das Wesen der Plasmocytomniere nicht erschöpft; denn erst die chronische schrumpfende Nephrohydrose ist die auffällige und klinisch bedeutsame Teilerscheinung des Nierenschadens. Auch andere Nephrosen können sicher auf ähnlichem Wege zu „nephrotischen Schrumpfnieren“ werden, so in erster Linie die Amyloidnephrose mit ihrer ausgedehnten Verlegung der Lichtungen. Was bei der B.J.-Niere durch die Größe der Zylinder aufdringlich in die Augen springt, spielt sich hier nur mehr in der Stille ab. So hat *Eger* im Tierversuch durch Bleivergiftung eine schrumpfende Nephrohydrose infolge ausgedehnter Kanälchenverlegung erzeugt. Die Atrophie und Sklerose durch Harnverhaltung stellt eine Komplikation verschiedenartiger Nephrosen dar und dürfte für das Verständnis jeder nephrotischen Schrumpfniere von Bedeutung sein. Der Ausgang der B.J.-Nephrose in Schrumpfung bildet also weder gestaltlich noch ursächlich einen Grund zu ihrer schärferen Abtrennung von anderen Nephroseformen. In der Namengebung kann der hier vertretene Standpunkt so zum Ausdruck gebracht werden, daß man den Nierenschaden bei B.J. als „*Speicherungs-nephrose mit Ausgang in chronische Nephrohydrose*“ bezeichnet.

4. Zur Kenntnis der Paramyloidose.

Nach *Atkinson* ist in 40 Plasmocytomfällen, das sind etwa 7% des von ihm berücksichtigten Schrifttums, Amyloidvorkommen beobachtet. Die prozentuale Häufigkeit würde sich erhöhen, wenn die übersehenen Plasmocytome bei „atypischen Amyloidosen“ hinzugerechnet würden; sie würde sich andererseits verringern, wenn man eine genügend große, unausgewählte Reihe von Plasmocytomfällen übersehen würde; denn zweifellos wurden die durch Paramyloid komplizierten Fälle wegen ihrer Seltenheit bevorzugt veröffentlicht. Man kann also nur sagen, daß in einigen Prozent der Plasmocytomfälle Paramyloid vorkommt.

Unter diesen Paramyloidosen lassen sich zwei durch Übergänge verbundene Typen unterscheiden. Einerseits sind launische, oft geschwulstartige Amyloidvorkommen häufig, die z. B. nur einen Plasmocytomknoten oder nur eine Gewebsart, wie die Darmmuskulatur (*Askanazy, Randall*) betreffen. Ihnen soll hier eine Beobachtung angefügt werden, welche durch das Freibleiben des Knochenmarks von Plasmocytom und trotzdem vorhandene B.J.-Ausscheidung noch besonderes Interesse hat. Den zweiten Typ könnte man als den „mesenchymgebundenen“ bezeichnen. Gelenke, Skelet und Herzmuskel und die Wandung größerer Gefäße sind bevorzugter Sitz. Von diesem zweiten Typ sollen zunächst kurz die Sektionsbefunde zweier Fälle aus dem von *Rössle* gesammelten Beobachtungsgut wiedergegeben werden, um das Gesagte zu beleuchten:

ich stütze mich dabei auf das Ergebnis der histologischen Untersuchung und der Amyloidproben an zahlreichen Organstücken:

284/33 (Path. Inst. der Universität Berlin). 45jährige Frau. Diffuse *Plasmocytose* der Wirbelsäule und von Teilen des Schaftmarks in Röhrenknochen. Myeloische Metaplasie sowie geringe diffuse Plasmocytose der Milz. Allgemeine Anämie.

Knotige *Paramyloidose* des periartikulären Gewebes an beiden Schulter-, Hüft- und Sternoclaviculargelenken sowie am linken Kniegelenk. Amyloidmassen in mehreren Gelenkhöhlen. Größerer Amyloidtumor der rechten Leistengegend; Erysipel und fistelnde Absceßbildung dortselbst im Anschluß an Probeexcision. Eigenartige gallertige Beschaffenheit der Leichengerinnsel.

Chronische *Nephrohydrose* mit starker Sklerose (klinisch *Bence-Jones-Proteinurie*). Thrombose beider Nierenvenen. Eiweißkonkremente beider Nierenbecken. Eitrige Cystopyelitis.

Croupöse Pneumonie des linken Lungenunterlappens im Stadium der gelben Hepatisation, schlaife eitrige Pneumonie im rechten Lungenmittellappen; chronische Lungenblähung. Braune Entartung und Erschlaffung des Herzens. Fettleber. Alter operativer Defekt des Wurmfortsatzes; Verwachsungen im Bauchraum. Decubitus. Colpitis maculosa. Osteosklerose des Schädels. Exostose des Stirnbeines.

31/31 (Path. Inst. der Universität Berlin), 44jähriger Ingenieur. *Multiple Plasmocytome* des Skelets, besonders in Wirbelsäule, Rippen, Brustbein, Schlüsselbein, Femur und Humeri, geringer in Schien- und Wadenbein, vereinzelt im Schädeldach. Infarktähnliche Nekrosen beider Oberschenkelköpfe und in den Schlüsselbeinen. Große, rundliche, hämorrhagische Nekroseherde in fibröser Abheilung mit Knochenresorption in vielen Wirbelkörpern. Diffuse Plasmocytose der hyperplastischen Milz (350 g Gewicht). Hochgradige allgemeine Anämie.

Paramyloidose beider Schulter- und Hüftgelenke in Form subsynovialer und periartikulärer Infiltration. Mäßige *Paramyloidose* kleinerer Arterien und Venen in Herzmuskel, Pankreas, Lungen, Milz und Nieren.

Chronische *Nephrohydrose* mit weit vorgeschrittener interstitieller Sklerose und starker Zylinderbildung (nach klinischer Angabe *Bence-Jones-Proteinurie*).

Teilweise konfluierende Bronchopneumonien beider Lungenunterlappen und des rechten Mittellappens. Frische fibrinöse Perikarditis; ausgedehnte feinstwarzige Endokarditis der Vorhöfe, besonders des linken. Hochgradige fleckige Fettdegeneration des Herzmuskels, besonders der Papillenmuskeln, Dilatation des Herzens. Fettleber. Hämosiderose der Milz. Ödem und Blähung der Lungen. Schleimige und eitrige Bronchitis usw. (folgen Nebenbefunde).

Vergleicht man die beiden wiedergegebenen Sektionsdiagnosen untereinander und mit den entsprechenden Fällen allgemeiner *Paramyloidose* im Schrifttum, wie sie z. B. von *Tarr* und *Ferris* zusammengestellt wurden, so ist die große Übereinstimmung auffällig: *Plasmocytome*, *Gelenk- und häufig auch Gefäßinfiltration durch Paramyloid* und *B.J.-Nephrose* sind die drei Kardinalzeichen, welche so häufig vereinigt sind. Jede dieser drei Affektionen kann für sich wiederum Besonderheiten bieten; so ist in unserem ersten Fall von seiten der Niere die Bildung von Eiweißsteinen und Thrombose bemerkenswert, im zweiten Fall die Knochenmarksnekrosen mit seltenen Abheilungsbildern, wie sie sonst nur von Leukämie und Lymphogranulom bekannt sind. Das ändert aber nichts am Bild einer charakteristischen und sehr tiefgreifenden Eiweißstoffwechselstörung, sondern erweitert es nur durch verschiedenerei

Zutaten. Ebenso kann die Paramyloidose in Herzmuskel, Lungen, Zunge, Skelettmuskel usw. in launisch-unberechenbarer Form in Erscheinung treten: das Gesetz der Bevorzugung rein mesenchymaler Gewebe bleibt auch hierbei gewahrt; es gibt beim Plasmocytom keine vollständige Nachahmung der Lokalisation echten Amyloids.

Ebenso wie es einen Grundtyp echter Amyloidose gibt, ist also auch ein solcher der Paramyloidose anzuerkennen. Beide begegnen sich gewissermaßen in den kleinen Gefäßen, daher auch im Nierenglomerulus. Eine Paramyloidose aber, die ähnlich wie echte Amyloidose durch die Veränderung der Glomeruli Niereninsuffizienz herbeigeführt hätte, ist mir nicht bekannt geworden.

Neben dieser vollentwickelten Form besitzen jene Fälle besonderes Interesse, bei denen die Grundkrankheit, das Plasmocytom, mit dem pathologischen Eiweißprodukt auch in örtlicher Vergesellschaftung auftritt, am häufigsten als Amyloidtumoren des Skelets, wie z. B. in dem von *Freund* genau geschilderten Fall. Eine derartige Verbindung ist bei der gewöhnlichen Amyloidose nicht bekannt; niemals sieht man z. B. eine herdförmige Amyloidose in der Umgebung tuberkulöser Kavernen oder osteomyelitischer Herde. Daraus geht hervor, daß solche infektiösen Prozesse erst indirekt, durch Beeinflussung anderer Körpergewebe die krankhafte Eiweißbildung hervorrufen. Zu einem entgegengesetzten Schluß wird man beim Paramyloid geneigt sein, wegen seiner nicht so seltenen Ablagerung inmitten des Plasmocytoms, mit oder ohne Befall auch anderer Körpergewebe. Ein in dieser Hinsicht aufschlußreicher Fall sei im folgenden kurz geschildert.

1518/31 (Path. Inst. der Universität Berlin), 53jähriger Arbeiter. Unreifes, halbf Faustgroßes *Plasmocytom* der rechten Adductorengegend mit *lokaler paramyloider Ablagerung*. Ausgedehnte Plasmocytomatose mit geringerem Paramyloidgehalt im Bereich der paraortalen Lymphknoten, besonders in der Gegend der vollständig zerstörten linken Nebenniere, kleinere Absiedelungen in einigen hinteren mediastinalen sowie cervicalen Lymphknoten (keine Plasmocytome des Knochenmarks).

Trübung und Schwellung der Nieren, Infarktarnben der rechten; hyalintropfige Zylinderbildung beider Nieren (vgl. S. 654).

Polyserositis: frischere eitrigfibrinöse Perikarditis, subakute serofibrinöse Peritonitis mit 250 ccm Exsudat, linksseitige serofibrinöse Pleuritis mit 2400 ccm Exsudat, rechtsseitige trockene fibrinöse Pleuritis. Multiple Verwachsungen im Bauchraum, fast vollkommene Obliteration der rechten Pleurahöhle, ausgedehnte Schwartenbildung der an der Basis und paravertebral verwachsenen linken Lunge mit Kompression derselben. Septische Schwellung und mäßige Erweichung der Milz mit Einschnürung in der Mitte des Organs durch alte Infarktarnben. Hochgradige Verschmelzung des Herzmuskels in der Kammerscheidewand, der linken Herzspitze und verschiedenen Papillarmuskeln bei mittelstarker, leicht stenosierender Coronarsklerose usw. (folgen Nebenbefunde).

Hier liegt also ein Plasmocytom vor, das rein extramedullär gewuchert ist. Im Skelet (Wirbelsäule, Femur, spongiöse Knochen) wurde makroskopisch nichts Plasmocytomverdächtiges gefunden; der histo-

logische Schnitt vom Schenkelschaftmark enthält ein leicht hyperplastisches Mark, völlig frei von Plasmazellen. Allerdings ist eine Möglichkeit nicht ganz auszuschließen, bei deren Zutreffen die gesamte Wucherung doch von Knochenmarkszellen abstammen würde: Bekanntlich sind öfter Knochenmarksherde im Nebennierenmark beobachtet worden. Denkt man sich von einem solchen Herd der linken Nebenniere die Wucherung ausgegangen, wofür deren vollständige Zerstörung sprechen könnte, so würde es sich auch hier um echt myeloische Plasmazellen handeln, die das Paramyloid und *Bence-Jones-Eiweiß* hervorgebracht hätten. Auf jeden Fall zeigt auch diese Beobachtung, daß für die Bildung des B.J. nicht eine Schädigung des Knochenmarks durch Verdrängung od. dgl. erforderlich ist; schon die Gegenwart wuchernder Plasmazellen im Körper genügt.

Was den feineren Bau des extramedullären Plasmocytoms anlangt, so kann bezüglich des Zellbildes auf eine früher [Apitz (a), S. 121] gegebene Schilderung verwiesen werden. Es handelt sich, kurz gesagt, um ein vorwiegend unreifes Plasmocytom. Die Geschwulst wurde damals im Rahmen einer cytologischen Studie beschrieben, weil viele ihrer Zellen die Bildung *Russellscher* Körperchen, auch innerhalb der Kerne, erkennen ließen. Es ist vielleicht kein Zufall, daß die Orte, an denen diese Erscheinung am stärksten verbreitet war, auch die ausgiebigsten interstitiellen Eiweißablagerungen erkennen ließen.

Die Geschwulst am Oberschenkel bestand vorwiegend aus Paramyloid, das ein grobes Balkenwerk bildete; hier und da waren Fremdkörperriesenzellen eingestreut. Wuchernde Plasmazellen waren in wenigen, locker angeordneten Herden verteilt (Abb. 13). Die retroperitonealen Neubildungen enthielten bedeutend weniger Eiweißablagerung, retramediastinale und cervicale Drüsen nur Spuren davon. Die Amyloidreaktionen fielen folgendermaßen aus: Kongorot intensiv rot, Jod schmutzig braungrün, Jodschwefelsäure blauviolett, Methylviolett dunkelblaurot.

Zahlreiche Organe (Leber, Milz, Knochenmark, Nebenniere, Hypophyse, Muskel, Herz, Pankreas, Lunge, Gelenkhaut, Gehirn) zeigten keine Spur von Amyloidablagerung und außer Häm siderose in Leber, Milz und Knochenmark keinen bemerkenswerten Befund.

Wie derartige Fälle zeigen, bedarf der Begriff des „Amyloidtumors“ einer genaueren Bestimmung. Er umschließt offenbar verschiedene Dinge: Erstens die *knotige Ablagerung* von Paramyloid bei allgemeiner, mehr oder weniger ausgebreiteter Paramyloidose; einen solchen Befund ergeben z. B. die periartikulären Knoten des ersten, in diesem Abschnitt geschilderten Falles. Der Grund zur örtlich verstärkten Anhäufung ist dabei ganz unersichtlich, eine ähnliche Form echter Amyloidose nicht bekannt. Sodann die *Einlagerung von Paramyloid in plasmazellige Neubildungen*. Der eben geschilderte Schenkeltumor kann als ein Beispiel gelten, ebenso aber die amyloidhaltigen Plasmazellwucherungen der Lider, des Kehlkopfs usw. Wie ein alternder Schleimkrebs so gut wie ausschließlich aus Schleim bestehen kann, weil die Geschwulstzellen sozusagen in ihrem eigenen Schleim ersticken, ähnlich kann aus einem derartigen amyloidhaltigen Plasmocytom schließlich wieder reines

Paramyloid werden. Selbstverständlich sind derartige Herde anders zu bewerten als die erstgenannten tumorförmigen Ablagerungen; sie sind rückgebildete echte Tumoren; manche isolierten herdförmigen Amyloidansammlungen des Skelets (*Freund, H. Weber* u. a., vgl. aber die Einwände bei *v. Bonsdorff*), der Conjunctiven (*Löhlein*) oder der Atemwege sind so zu verstehen. Man muß also ein knotiges Paramyloid, ein paramyloidhaltiges Plasmocytom und ein sekundär seiner Zellen entblößtes

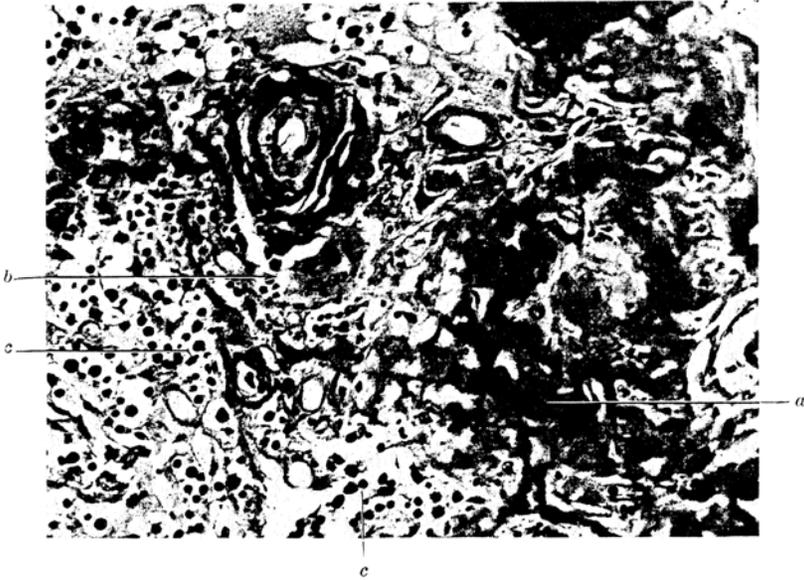


Abb. 13. Stärkste Einlagerung von Paramyloid in einem Plasmocytom. *a* Paramyloid, *b* Fremdkörperriesenzelle, *c* Plasmocytomzellen. (1518/31, *Masson-Färbung*, 1:269.)

Plasmocytom mit hohem Paramyloidgehalt unterscheiden. Echt entzündliche, lokale Amyloidose könnte durch die chemische Tätigkeit nicht neoplastischer Plasmazellen recht wohl zustande kommen; das würde besonders zutreffen, wenn Ausgänge von Infektionen, wie z. B. des Trachoms, in lokale „Amyloidose“ wirklich vorkommen.

Diese verschiedenen Entwicklungsmöglichkeiten der „Amyloidtumoren“ haben einen gemeinsamen Zug: keine von ihnen kommt ohne die Gegenwart von wuchernden Plasmazellen, am Ort oder im Körper, zustande. Im Rahmen echter Amyloidose sind derartige Bildungen nicht bekannt. Man wird also gut daran tun, den Namen „Amyloidtumor“ zu ersetzen durch „knotiges“ oder „tumorförmiges Paramyloid“. In diesem Zusammenhang wird noch eine weitere Revision der bisherigen Anschauungen notwendig. Die Erfahrungen über riesenzellige Resorption des Amyloids stützen sich auf die Vorkommnisse an tumor-

förmigem Paramyloid und an experimentellem Amyloid¹. Es erscheint durchaus fraglich, ob ihre Übertragung auf echte Amyloidose ohne weiteres berechtigt ist. So sicher mit zelliger Aufsaugung des Paramyloids ebenso wie der B.J.-Zylinder (s. dort) zu rechnen ist, ebenso unwahrscheinlich ist ein derartiger Vorgang bei echter Amyloidose. Auf Grund dieser Verhältnisse können wir die im 1. Abschnitt gegebene Abgrenzung der beiden pathologischen Eiweißkörper nunmehr noch ergänzen: Die knotige Ablagerungsform und die riesenzellige Resorption sind gewöhnliche Ereignisse bei Paramyloidose, fehlen oder sind mindestens äußerst selten bei echtem Amyloid.

Fassen wir die Ergebnisse dieses Abschnittes zusammen, so ist als erstes die Möglichkeit einer scharfen Trennung der Paramyloidose von der gewöhnlichen Form hervorzuheben; sie ergibt sich aus dem völlig anderen Verteilungstyp bei ausgebreitetem Organbefall, aus der großen Rolle knotiger Formen, aus der gelegentlichen Neigung des Paramyloids zur Ansammlung im Plasmocytom und anderem. Der Ausdruck „Amyloid-tumor“ ist besser durch „tumorförmiges Paramyloid“ zu ersetzen, weil es sich dabei weder um echtes Amyloid noch gewöhnlich um echten Tumor handelt. Es wird betont, daß wuchernde Plasmazellen eine unerläßliche Voraussetzung zur Paramyloidbildung sind; an Hand einer Beobachtung von extramedullärem Plasmocytom wird gezeigt, daß andererseits sowohl Paramyloid wie der *Bence-Jonessche* Eiweißkörper auch bei völlig intaktem Knochenmark entstehen können.

5. Neoplastische und gewöhnliche Plasmazellen als Eiweißbildner.

Das Plasmocytom ist die einzige Neubildung des Menschen, bei welcher erhebliche Mengen pathologischer Eiweißkörper in den Organismus ausgeschüttet werden. Die Erklärung dieser Besonderheit ist für das Verständnis des Eiweißstoffwechsels naturgemäß von großem Interesse. *Magnus-Levy* u. a. haben angenommen, daß hierin lediglich die normale Funktion des Knochenmarks — als Mehrleistung der neoplastisch wuchernden Zellen — zum Ausdruck komme. Diese Meinung läßt sich nicht mehr halten. Die myeloischen Plasmazellen spielen im Mark keine Rolle, welche zahlenmäßig (man schätzt sie auf 1% der Markzellen) mit der Aufgabe der Eiweißbildung vereinbar wäre. Die wirklich myeloischen Neubildungen — die Myelosen — andererseits lassen eine übermäßige Eiweißherzeugung vergleichbarer Art vermissen (*Starlinger* und *Winands*). Ein weiterer wichtiger Einwand ist die „Blutfremdheit“, d. h. die von den Serumeiweißkörpern grundverschiedene Beschaffenheit der vermehrten Eiweißstoffe bei Plasmocytom. Hierauf wurde im 1. Abschnitt eingegangen.

¹ Die Angaben *W. Fischers* über Riesenzellbildung bei echtem, menschlichem Amyloid der Milz konnten von *Lubarsch* nicht bestätigt werden.

Ein anderer Erklärungsversuch geht von der neoplastischen Natur der Plasmocytomzellen aus. Man kennt verschiedene Leistungen von Neoplasmen, für die ein normales Vorbild nicht bekannt ist. Als Beispiel sei an die pathologischen Zwischensubstanzen erinnert, welche in Chondro- und Osteosarkomen gefunden werden. Der Verfasser hat selbst [Apitz (b)] anlässlich der Beschreibung einer ähnlichen Fehlleistung von Geschwulstzellen den Gedanken ausgesprochen, auch die Bildung des B.J. durch Plasmocytomzellen sei eine abwegige Leistung ohne Vorbild im Normalen, erklärbar nur durch die tiefgreifende Störung im Haushalt neoplastischer Zellen. Damit würde man zum Verzicht auf weitere Erklärungen gezwungen sein. Inzwischen habe ich aber eine Reihe Beobachtungen gemacht, welche die Möglichkeit eröffnen, die chemischen Leistungen des Plasmocytoms als Lebensäußerungen zu verstehen, die in gewissem Umfange auch ihren Mutterzellen, also den normalen Plasmazellen, zukommen. In diesem Abschnitt sollen die hergehörigen Befunde angeführt und die Eiweißbildung gewissermaßen an ihrem Ursprungsort aufgesucht werden.

Naturgemäß beschränkt sich unsere Erörterung auf das mit histologischen Methoden Nachweisbare; das ist aber eine Reihe meist fehlgeleiteter, z. T. seltener Bildungen, die einen Rückschluß auf die ungestörte Zelltätigkeit nur im selben Sinne erlauben, wie etwa Überleitungsstörungen einen Einblick in die normale Reizleitung des Herzens geben. Folgende Vorkommnisse werden besprochen:

A. Eiweißbildung in Plasmocytomzellen: 1. Krystalle, 2. *Russellsche* Körperchen.

B. Interstitielle Eiweißbildung im Plasmocytom: 1. Krystalle, 2. Paramyloid.

C. Intracelluläre Eiweißbildung in nicht neoplastischen Plasmazellen: 1. *Russellsche* Körperchen, 2. Krystalle.

Intracelluläre Krystallbildung im Plasmocytom ist im Schrifttum nur zweimal mitgeteilt. *Glaus* beschrieb ein Plasmocytom mit Paramyloidose, wobei am Rande der Amyloidschollen sowie frei in sternförmiger Zusammenlagerung nadelförmige Eiweißabscheidungen vorkamen; außerdem im Tumor „massenhaft große Zellen mit z. T. klumpigen, z. T. feinen, mehr krystallähnlichen Einlagerungen“. Nach den Abbildungen, die wenig deutlich sind, war ein Teil der Plasmazellen vergrößert und mit parallel gelagerten länglichen, dünnen Gebilden erfüllt (etwa entsprechend Abb. 16 unserer Beobachtung). Außerdem hat *Steinmann* im Blut und Sternalpunktat eines leukämischen Plasmocytoms Einschlüsse in den neoplastischen Zellen gefunden. Dieselben waren z. T. deutlich krystalloid und rhomboedrisch; noch häufiger sah er dünne, spindelförmige Stäbchen mit zugespitzten Enden.

Meine erste Beobachtung betrifft die Plasmocytomzellen des gleichen Falles, dessen krystallinische Abscheidungen in den Hauptstücken der

Niere bereits beschrieben und abgebildet wurden (3. Abschnitt, S. 652, 1613/39). Die dort gegebene Beschreibung der Krystalle bedarf einiger Ergänzungen.

Das Plasmocytom setzt sich aus recht reifen Plasmazellen zusammen, die ihren neoplastischen Charakter nur in der mangelhaften Ausbildung der Radspeichenstruktur verraten (vgl. Abb. 14). Ziemlich gleichmäßig sind Zellen eingestreut, die dicht mit feinsten, geformten Einlagerungen erfüllt sind; von derartigen Zellen kommt eine auf etwa 30—40 gewöhnliche Plasmazellen. Abb. 15 veranschaulicht ihre Häufigkeit und Anordnung. Man findet fast ausschließlich dicht gefüllte

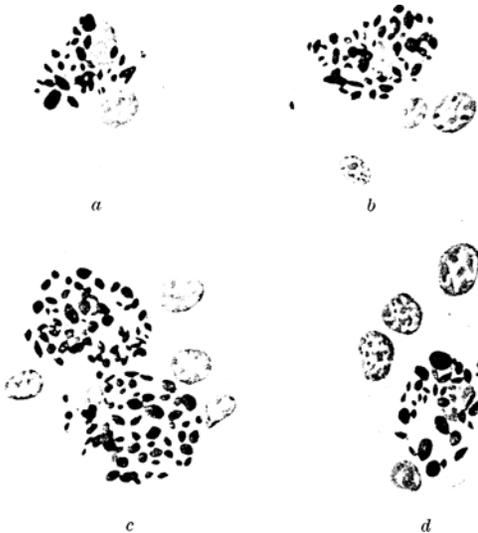


Abb. 14. Krystallinische Einschlüsse in Plasmocytomzellen. In *a* und *d* noch ein großer Teil des Protoplasmas in den speichernden Zellen erhalten, in *b* und *c* fast völlige Verflüssigung der Zelle mit Verlust färbbaren Plasmas. (Technik und Vergrößerung wie Abb. 2.)

Zellen; keine dürfte unter 30 Einschlüsse enthalten; die meisten beherbergen wohl weit über 100. Die Form der Eiweißabscheidung ist die gleiche wie in der Niere. Es fällt nur auf, daß sie häufiger der Kugelform angenähert, also kürzer und dicker sind. Überhaupt wird etwa die halbe Kernlänge kaum je überschritten; ein Vergleich der Abb. 2 und 14, die bei gleicher Vergrößerung gezeichnet sind, macht die Größen- und Formunterschiede anschaulich. Färbung und chemische Proben haben das gleiche Ergebnis wie an den Nierenkrystallen. Die Zellen werden durch die Einschlüsse aufgetrieben. Wie in Abb. 14 zu erkennen ist, geht gleichzeitig eine Veränderung des Protoplasmas vor sich, die bei den stark gefüllten Zellen am deutlichsten ist. Im Bereich der Krystalle wird nämlich das Plasma aufgelöst; es sieht wie leer aus. Tatsächlich verhalten sich auch die stark gefüllten Zellen wie eine Aufschwemmung von Krystallen, indem sie einfach den ihnen zur Verfügung stehenden Raum völlig ausfüllen; gelegentlich gleiten Krystalle in die Zwischenräume benachbarter Zellen. Die Kerne sind zwar erhalten, aber oft geschrumpft und abgeblaßt, manchmal mit knitterig gefalteter Kernmembran.

Der ganze Vorgang erinnert lebhaft an sonstige Sekretverhaltungen in Geschwulstzellen, die gleichfalls mit dem Zelluntergang oder wenigstens dem Verlust der Teilungsfähigkeit verbunden sind. So kann man den Vergleich mit Siegelringzellen des Schleimkrebses oder mit überpigmentierten Zellen des Melanosarkoms ohne weiteres ziehen.

Eine zweite, hergehörige Beobachtung sei nur kurz angeführt, weil hiervon durch unglückliche Umstände nur einige (mit H.E. und pan-

optisch gefärbte) Schnitte zur Verfügung stehen; Material und Blöcke gingen verloren. Der Fall bot klinisch B.J.-Ausscheidung und eine eigentümliche Hornhautveränderung, die von *Meesmann* als Ablagerung von B.J. gedeutet wurde.

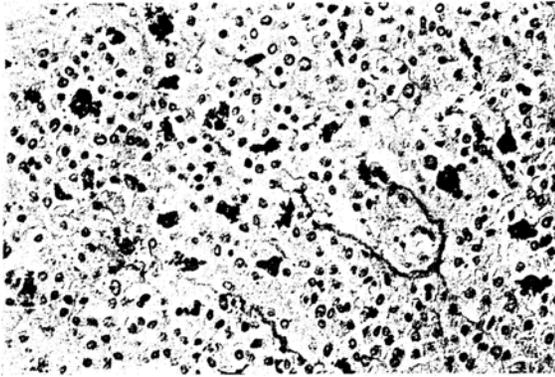


Abb. 15. Anordnung der (im Bild dunklen) krystallhaltigen Zellen in einem Plasmocytom. (1613:39, Fibrinfärbung, 1:250.)

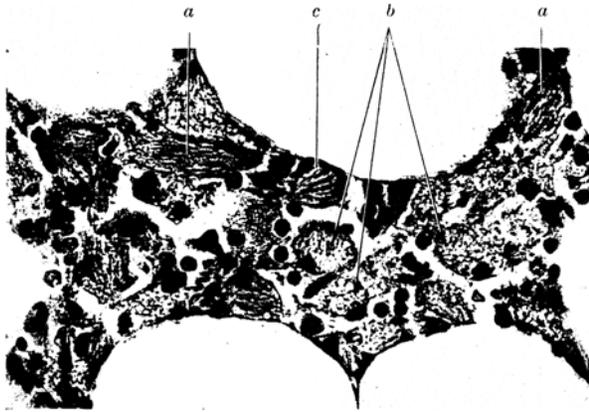


Abb. 16. Krystallinische Einschlüsse in Plasmocytomzellen, in *a* längs, in *b* quer und in *c* schräg getroffen. (314:35, H.-E.)

314/35 (Path. Inst. der Universität Berlin), 64jähriger Mann. Die Schnitte zeigen ein reifes, diffuses Plasmocytom, die Plasmazellen gemischt mit myeloischen Elementen aller Art. Die hier interessierenden Zellen fallen durch Größe und Helligkeit auf; sie sind ziemlich spärlich und in einzelnen Exemplaren verstreut. Stellenweise aber verdichten sie sich zwischen den Fettzellen, so daß sie in kleinen, unscharf begrenzten Bezirken als fast einzige Zellform enthalten sind. Einer solchen Stelle ist Abb. 16 entnommen. Diese Zellen sind meist am randständig liegenden Radspeichenkern noch deutlich als Plasmazellen erkennbar. Quergetroffen hat die Zelle die mehrfache Größe der sonstigen Plasmazellen, längsgetroffen aber etwa den 10—20fachen sonstigen Zelldurchmesser. Diese ausgesprochen längliche

Gestalt ist durch die Art und Anordnung der Einlagerungen zu erklären. Es sind parallel gelagerte nadelförmige, sehr dünne Gebilde, die z. T. die ganze Länge der Zelle durchziehen. Sie färben sich bei H.E. blaßviolett, so daß sie sich gegen das dunklere Plasma hell abheben. Die quergetroffenen Zellen lassen etwa 50—100 feine, rundliche Lücken erkennen. In der Niere des gleichen Falles werden keine entsprechenden Bildungen, sondern eine gewöhnliche, vorgeschrittene B.J.-Nephrose gefunden.

In mehreren Fällen kann also der Nachweis krystallinischer Eiweißablagerung in Plasmocytomzellen als erbracht gelten. Der Befund erhält seine besondere Bedeutung durch den Umstand, daß auch das *Bence-Jones-Eiweiß* dazu neigt, in Krystallen auszufallen, was häufig im Urin, gelegentlich auch in der Niere (vgl. S. 657) beobachtet wurde. Allein daraus nun zu schließen, daß es ein und derselbe Eiweißkörper sei, der manchmal in Nieren und Harn, hier im Plasmocytom gefunden wurde, wäre wegen der ungenügend genauen Krystallbestimmung nicht ausreichend begründet. Aber die hier ausführlich geschilderte Beobachtung, bei der sowohl Plasmocytom- wie Nierenzellen eines Patienten die gleiche Krystallart enthielten, kann nur darauf beruhen, daß *der pathologische Eiweißkörper, der in den Nieren zur Ausscheidung kam, in den Plasmocytomzellen gebildet* worden ist. Der histologische Befund erlaubt hier eine Wiedererkennung, die mit chemischen oder mikrochemischen Mitteln nicht möglich wäre.

Die intracellulären Krystallbildungen sind nicht das einzige Zeichen der Eiweißbildung durch Plasmocytomzellen. Früher wurde schon gezeigt [Apitz (a)], daß außerdem hyaline Eiweißkugeln auftreten können, die als *Russellsche Körperchen* zu deuten sind. Es handelt sich um kugelige Gebilde, welche stets innerhalb der Zellen liegen und von Kokkengröße bis zu weit über Zellgröße haben können; im ersteren Fall findet man mehrere oder viele von ihnen. Die großen Formen drücken den Kern zur Seite und platten ihn ab. Die Gebilde werden bei manchen Plasmocytomen nicht nur im Plasma, sondern auch im Kern gefunden. Sie kommen kaum häufiger als die intracellulären Krystalle vor. Aus eigener Beobachtung kann ich den damals mitgeteilten 4 Fällen keinen neuen hinzufügen. Dagegen habe ich nachträglich bei *P. Weber* eine entsprechende Beschreibung und gute, farbige Abbildungen gefunden, allerdings ohne daß *P. Weber* die „Granula“ richtig gedeutet hätte. *Meyer* gibt an, gleichfalls *Russell-Körper* in Plasmocytomzellen gefunden zu haben; doch sind weder die Abbildungen noch die Angaben im Text überzeugend.

In den färberischen Eigenschaften stimmen die Gebilde mit den krystallinischen Zelleinschlüssen völlig überein, wie im Rahmen des nächsten Abschnittes noch näher erörtert werden soll. Überdies ist auch die Verteilung im Plasmocytom, der elective Befall der zum Absterben verurteilten Zellen, gleich. Ähnlich wie die Krystalle der Plasmocytomzellen in einer Beobachtung auch in den Nierenepithelien auftauchten,

entsprechen den *Russell*-Körpern die von ihnen nicht unterscheidbaren hyalinen Tropfen in der Niere bei vielen Plasmocytomfällen. Allerdings ist mangels gestaltlicher Sonderprägung der Kugeln der Schluß auf chemische Identität der Eiweißablagerungen in Niere und Plasmocytom nicht so ohne weiteres zu ziehen, aber doch sehr naheliegend. Wegen dieser Verhältnisse kommt den hyalinen Eiweißkugeln für das Verständnis der Eiweißbildung bei Plasmocytom erhebliche Bedeutung zu; sie sind zu finden in normalen Plasmazellen, in Plasmocytomzellen, in Nierenepithelien, im Harn der Kanälchenlichtung. Die Frage der Identität all dieser ähnlichen Gebilde wird uns im nächsten Abschnitt beschäftigen.

Die *interstitielle Krystallbildung* im Plasmocytom wurde in der schon erwähnten Arbeit von *Glaus* beschrieben, leider mit so undeutlichen Abbildungen versehen, daß man keine genauere Vorstellung gewinnt. Die einzige, seitdem mitgeteilte Beobachtung rührt von *Abrikossoff*. Er fand im Zwischengewebe eines Plasmocytomknotens reichliche, doppeltbrechende krystallinische Abscheidungen. Sie bestanden aus nadel- und stäbchenförmigen Gebilden sowie prismatischen Riesenkrystallen. *MacMahon* hat die Gebilde weiter untersucht und fand das gleiche färberische Verhalten wie bei B.J.-Zylindern. *Magnus-Levy* hielt sie für reines B.J.

Als amorphe Abscheidung im Interstitium des Plasmocytoms ist das lokale Paramyloid anzuführen. Auf die Häufigkeit seines Vorkommens im Rahmen einer allgemeinen Paramyloidose, aber auch ohne eine solche (z. B. S. 667), ist schon hingewiesen worden. Es ist nicht ganz uninteressant, daß bei *Glaus* das Paramyloid mit Krystallen, im hier beschriebenen Fall mit *Russellschen* Körpern vergesellschaftet war.

Die vier eben angeführten Formen der Eiweißbildung geben nachhaltig Kunde von den chemischen Leistungen der Plasmocytomzellen. Keiner dieser Befunde läßt sich anders als durch die Annahme erklären, daß die jeweils nachgewiesenen Eiweißstoffe aus den Geschwulstzellen selber stammen. Selbst wenn man Resorptionsvorgänge in weitestem Maße — gegen allen anderen Augenschein — zugestehen wollte, könnte man damit jedenfalls nicht die *intranukleäre* Bildung *Russellscher* Körperchen erklären. Ebensovienig ist mit Resorption vereinbar die innige Vergesellschaftung verschiedener Abscheidungsformen im selben Organ, andererseits des gleichen Eiweißproduktes in verschiedenen Organen dieses Falles, nämlich im Plasmocytom und in den Nieren. Hierdurch wird nicht nur die Natur der wuchernden Plasmazellen als Eiweißbildner nachgewiesen, sondern zugleich die Frage der Verwandtschaft dieser Eiweißprodukte angeschnitten, die im nächsten Teil an Hand der färberischen Verhältnisse näher erörtert werden soll.

Ein physiologisches Vorbild für diese Eiweißzeugung findet man im normalen Knochenmark nicht, jedenfalls nicht in gestaltlich nachweisbarer Form. Dagegen sind ganz ähnliche Einlagerungen in den gewöhnlichen, nicht neoplastischen Plasmazellen nachzuweisen. Die *Russellschen*

Körper sind altbekannt. Gewöhnlich werden sie in Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie bei der „hyalinen Degeneration“ untergebracht. Ihre Eiweißnatur ist damit anerkannt. Eine reine Degeneration könnte aber nicht das vielfache Volumen der ursprünglichen Zelle an Eiweiß hervorbringen, und *Russell*-Körper erreichen leicht einen Durchmesser von $50\ \mu$ und mehr, so daß der Kern wie ein winziges Anhängsel erscheint und das Plasma zu einem oft nicht mehr erkennbaren Häutchen ausgedehnt wird. Der Vorgang ist also ähnlich zu verstehen wie die Bildung der Siegelringzellen in einem Schleimkrebs: infolge einer chemischen Tätigkeit der Zelle wird der betreffende Stoff gebildet; sein Auftreten in der Zelle ist kaum anders als durch die Verhaltung eines sonst nach außen abgegebenen Sekrets zu erklären; erst infolge dieser Speicherung gehen Teilungs- und Lebensfähigkeit der Zelle schließlich verloren. Genau gesagt, degeneriert also die Zelle infolge intracellulärer Sekretspeicherung. So liefert das Auftreten der *Russell*-Körper einen Beweis für die eiweißbildende Fähigkeit auch der gewöhnlichen Plasmazellen.

Die Parallele zu den Verhältnissen beim Plasmocytom geht aber noch weiter. In einigen älteren, meist das Rhinosklerom betreffenden Veröffentlichungen (*Freifeld, Mibelli, Unna, Podwysotszky*) ist auch eine krystallinische Einlagerung in Plasmazellen beschrieben worden. Färbbarkeit und sonstiges Verhalten soll den *Russell*-Körpern in jeder Hinsicht entsprechen. Die leider sehr rohen Zeichnungen bei *Freifeld* lassen immerhin in Anordnung und Gestalt der Krystalle Ähnlichkeit mit den von *Glaus* und hier mitgeteilten Vorkommnissen krystallinischer Einschlüsse in Plasmocytomzellen erkennen. Schließlich sei erwähnt, daß *Undritz* (vgl. *Rohr*) die Vakuolisierung und Gestalt der Plasmazellen als ein Zeichen ihrer eiweißbildenden Tätigkeit ansieht.

Soweit überhaupt von gestaltlichen Veränderungen auf eine chemische Leistung geschlossen werden darf, kann aus der Gesamtheit der hier erörterten Befunde folgendes geschlossen werden: *Die Plasmocytomzellen sind Eiweißbildner*, wie aus den krystallinischen und hyalinen Eiweißeinschlüssen sowie interstitiellen Eiweißansammlungen hervorgeht. *Das Vorbild dieser Eiweißbildung findet sich in den Mutterzellen des Plasmocytoms, den gewöhnlichen Plasmazellen, in Gestalt der Russellschen Körper und krystallinischer Ablagerungen.*

6. Die färberische Verwandtschaft der Eiweißniederschläge bei Plasmocytom.

Von einer Seite her sind nunmehr die Voraussetzungen geschaffen, um die Eiweißbildung bei Plasmocytomkranken dem Verständnis zu erschließen. Was nämlich die Geschwulstzellen anlangt, so ist ihnen nach den Ergebnissen des vorausgehenden Abschnitts die Rolle der Eiweißbildung wohl zuzutrauen. Nun ist aber zu bedenken, daß wir die drei wesentlichen Eiweißprodukte, die in größeren Mengen auf-

treten — *Bence-Jones-Eiweiß*, *Paramyloid* und die betreffende Serumfraktion bei Hyperproteinämie — nicht *als solche* innerhalb von Plasmocytomzellen nachgewiesen haben, sondern nur Eiweißbildung *schlechthin*. Mikrochemische Methoden — vergleichbar den Reagensglasproben auf B.J. — stehen dafür nicht zur Verfügung. Jedoch läßt sich ein anderer Weg einschlagen, um die Beziehung der intracellulären Einschlüsse zu den extracellulären Niederschlägen zu erkennen: die histologische Färbung. Das ist zwar eine „Mikrochemie“ geringerer Spezifität, beeinflußt durch verschiedene andere Faktoren und nicht vom gleichen Unterscheidungsvermögen wie rein chemische Proben. Aber es sollte sich durch die Anwendung der geeigneten Methoden wenigstens zeigen lassen, ob von färberischer Seite her *Einwände* gegen die enge Zusammengehörigkeit intra- und extracellulärer Niederschläge bestehen. Darüber hinaus wird es möglich sein, andere Verwandtschaften zu prüfen; denn wir suchen ja auch Antwort auf die Fragen, ob die Einschlüsse in neoplastischen und in nicht neoplastischen Plasmazellen übereinstimmen, und ob *Paramyloid* und B.J. nahe genug verwandt sind, um aus der gleichen Quelle, nämlich den wuchernden Plasmazellen, herrühren zu können. Um auch den pathologischen Eiweißkörper bei Hyperproteinämie in den Vergleich einzubeziehen, fehlte leider geeignetes Untersuchungsgut.

In den bisherigen Abschnitten dieser Abhandlung sind vielerlei verschieden gestaltete Eiweißniederschläge zur Sprache gekommen. Sie alle sollen nun auf ihr färberisches Verhalten hin gewürdigt werden: ein großer Teil der diesbezüglichen Angaben ist bereits im vorausgehenden Text verstreut und wird hier nur noch gesammelt und gesichtet. Folgende Färbungen haben sich als geeignet erwiesen:

1. Die HE.-Färbung nur, insofern sie ein allgemeines Urteil über Baso- und Eosinophilie, hyalines oder geschichtetes Aussehen usw. gestattet.

2. Die *Masson*-Färbung, im Ergebnis der Azanfärbung recht ähnlich und der *Mallory*-Färbung an *Zenker*-Material einigermaßen entsprechend. Man erhält entweder: Rotfärbung durch Säurefuchsin oder Blaufärbung durch Anilinblau. Gute Beherrschung und gleichmäßige Ausübung der Technik sowie dünne Schnitte sind Voraussetzung für gute Ergebnisse.

3. Die Fibrinfärbung nach *Weigert*, welche kaum Zweifel über positiven und negativen Ausfall hinterläßt und schöne elektive Eiweißdarstellungen erlaubt, wie ein Teil der Abbildungen zeigt.

4. Die Färbung mit *Kongorot*, nach *Letterer* als spezifische Amyloidfärbung anzusehen mit der einzigen Ausnahme, daß auch elastische Fasern durch sie dargestellt werden. Man darf nur Schnitte verwerten, die keinerlei Rotfärbung von Kollagen usw. mehr erkennen lassen.

5. *Amyloidreaktionen* mit Jod, Jodschwefelsäure und Methylviolett. Der größte Wert wurde auf die Färbbarkeit mit Jodschwefelsäure gelegt;

besonders beziehen sich zusammenfassende Angaben immer auf das Ergebnis dieser zuverlässigen Probe. Mit Methylviolett werden manchmal Farbtöne erzielt, bei denen schwache Grade der Metachromasie wohl nur sehr unsicher als positiv oder negativ zu bezeichnen sind.

Mit diesen Verfahren wurden die verschiedenen Niederschlagsformen untersucht, die hier nochmals zusammengestellt seien:

I. *Bence-Jones-Eiweiß*: a) „Sekundäre“ (durch Eindickung entstandene) B.J.-Zylinder; b) hyaline Tropfen aus der Harnkanälchenlichtung und daraus entstandene „primäre“ Zylinder; c) Krystalle im Plasmocytom von *Abrikossoff* (nach Angaben von *MacMahon*) und in einer B.J.-Niere von *Löhlein*.

II. *Paramyloid*: a) aus einem Plasmocytom; b) aus der Lunge bei allgemeiner Paramyloidose (Fall *Bürümceki*).

III. *Intracelluläre Einschlüsse*: a) In Plasmocytomzellen: 1. *Russell-Körper*, 2. Krystalle. b) In Plasmazellen: *Russell-Körper*. c) In Hauptstückepithelien: 1. Hyaline Tropfen, 2. Krystalle.

Das sind also 10 verschiedene Formen von Eiweißniederschlägen. Das Farbeergebnis ist auf den ersten Blick enttäuschend und verwirrend; denn nur in der positiven Kongorotfärbung stimmen alle Stoffe überein, in den übrigen Färbungen geben aber jeweils einige Stoffe der Gruppe ein anderes Ergebnis als die übrigen. Dabei ist es nicht etwa so, daß Paramyloid sich in einer regelmäßigen Weise von B.J., dieses wieder von den Zelleinschlüssen unterscheidet. Vielmehr findet man z. B. unter den verschiedenen B.J.-Niederschlägen sowohl nach *Masson* rote wie blaue, sowohl fibrinpositive wie -negative Arten usw. Danach könnte man auf den Gedanken kommen, unsere Färbeverfahren seien zur Prüfung chemischer Verwandtschaft völlig ungeeignet.

Die Ergebnisse erscheinen aber sofort in einem sinnvollen und übersichtlichen Zusammenhang, wenn sie *nicht nach chemischer Zugehörigkeit, sondern nach kolloider Zustandsform* zusammengestellt werden, wie das in Tabelle 1 geschehen ist. Dann ergeben sich drei große Gruppen: *amorphe Niederschläge, hyaline Tropfen und Eiweißkrystalle*. Wie man sich leicht überzeugen kann, fallen diese Zustandsformen bei weitem nicht mit der chemischen Natur der Stoffe zusammen; so ist z. B. B.J. in jeder von ihnen vertreten.

Betrachten wir nun die Ergebnisse in der Reihenfolge der Färbungen, so fällt zunächst auf, daß die Ausfälle der Fibrin- und *Masson*-Färbung völlig übereinstimmen. Auch sonst fallen die beiden Färbungen gewöhnlich gleichsinnig aus. So gibt das Fibrinoid und ebenso das kugelige, tropfig entmischte Fibrin [*Apitz* (c)] sowohl Fibrinreaktion wie leuchtend rote Färbung mit *Azan*, *Masson* usw. Wir können also beide Färbungen gemeinsam besprechen; immerhin ist zu bemerken, daß Mischöne und Farbübergänge zwar bei *Masson*, nicht aber bei der streng elektiven *Weigert*-Färbung vorkommen. Die Tabelle zeigt nun, daß sowohl die

hyalinen Tropfen wie die Krystalle sich wie Fibrin, also bei *Weigert* blau und bei *Masson* rot färben, dagegen haben die amorphen Niederschläge keine derartige Färbbarkeit; sie werden nach *Masson* blau und nehmen die *Weigert*-Färbung nicht an. Das ist ein auffallender und im mikroskopischen Bild sehr eindrucksvoller Unterschied. Wie ist er zu erklären?

Daß der Färbungsausfall nicht durch chemische Verschiedenheit bewirkt ist, legt das Verhalten der B.J.-Zylinder nahe; denn es ist kaum zu bezweifeln, daß die homogenen, durch Eindickung entstandenen „sekundären“ Zylinder trotz der verschiedenen Färbbarkeit stofflich den hyalintropfig entstandenen „primären“ gleich sind. Wenn aber die Farbunterschiede nicht chemisch verursacht sind, wird man ihre Ursache im kolloidalen Zustand suchen müssen. *Laas* hat zur Erklärung des färberischen Verhaltens auf die „Zähigkeit“ und dementsprechend „geringere Extrahierbarkeit“ der hyalinen Tropfen hingewiesen. Eine befriedigende Deutung wird aber über quantitative Unterschiede der Dichtigkeit usw. hinaus einen wesensmäßigen, d. h. strukturellen Befund heranziehen müssen; denn die Färbungsausfälle sind nicht quantitativ anders, sondern völlig neu und eigenartig, verglichen mit denjenigen am amorphen Material.

Unser besonderes Interesse beanspruchen die hyalinen Tropfen, von denen Tabelle 1 verschiedene Beispiele enthält: die wichtige hyalintropfige Ausfällung des B.J. in der Kanälchenlichtung mit Bildung der „primären“ Zylinder, die Tropfenbildung in den Hauptstückepithelien, die *Russell*-Körper in Geschwulst- und Plasmazellen. Rein gestaltlich könnte man versucht sein, all diese Bildungen den amorphen Niederschlägen zuzurechnen; tatsächlich aber deckt sich ihre Färbbarkeit mit derjenigen der Krystalle.

Nun sind nach den Einsichten der Kolloidchemie die hyalinen Tropfen weder den amorphsten Niederschlägen noch den gewöhnlichen Solen gleichzusetzen; ihre Entstehung kann als *Koazervation* oder *tropfige Entmischung* bezeichnet werden. Nach *Bungenberg de Jong* (a) sind Koazervate „als eine besondere Form von konzentrierten Solen aufzufassen, nämlich als solche, die mit Flüssigkeiten, die im Gleichgewicht sind mit dem jeweiligen capillarchemischen Zustande der Kolloidteilchen, nicht mischbar sind“. Diese konzentrierten Flüssigkeitstropfen mangelnder Mischbarkeit sind nun hinsichtlich ihrer Entstehung und Innenstruktur den Krystallen verwandt. Die große Rolle der tropfigen Entmischung bei Konkrementbildungen hat *Schade* aufgedeckt; hier geht die Bildung „reiner, völlig klarer Kugeln“ der Krystallisation oft voraus oder kann diese bei entsprechender Einstellung des p_H usw. vertreten. Diese Versuche an Harnsäure und Cholesterin werden durch die allgemeine Feststellung von *Bungenberg de Jong* (b) ergänzt, daß die Elektrolyte grundsätzlich der gleichen Koazervatbildung fähig sind wie Kolloidlösungen, nur daß ihre Koazervate gewöhnlich labil sind und in Krystalle übergehen.

Tabelle 1. Der Einfluß der kolloidalen Zustandsform auf die Färbbarkeit der Eiweißniederschläge bei Plasmocytom.

Zustandsform	Art des Untersuchungsgutes		Fibrin nach Weigert	Masson oder Azan	Kongo-rot	Sonstige Amyloidproben
Präcipitat (amorpher Niederschlag)	Paramyloid	aus Plasmocytom	—	blau	+	+
		aus der Lunge				
	Sekundäre B.J.-Zylinder		—	blau	+	—
Koazervat (hyaline Tropfen)	Russell-Körper	im Plasmocytom				
		in Plasmazellen				
	Tropfen in der Kanälchenlichtung und primäre B.J.-Zylinder		+	rot	+	—
	Hyaline Tropfen in Hauptstückepithelien der Niere					
Eiweißkrystalle	in Plasmocytomzellen		+	rot	+	—
	in Hauptstückepithelien					
	B.J.-Krystalle in der Niere (Löhlein)		+			
	Krystalle im Interstitium eines Plasmocytoms (Abrikosoff, MacMahon)			rot		
Zum Vergleich	Fädiges Fibrin		+	rot	—	—
	Charcot-Leyden-Krystalle		+	rot	—	

Einige Bemerkungen des letzteren Forschers zeigen, daß diese enge Beziehung der Entmischung zur Krystallisation auch für Eiweißstoffe gilt: „Bei ‚Krystallen‘ von Eialbumin, untersucht in ihrer ‚Mutterlauge‘, beobachteten wir, daß sie durch schwache mechanische Beanspruchung (Hin- und Herschieben des Deckglases) zu flüssigen Massen zusammenfließen, worauf sie sich nun von einem Koazervat morphologisch nicht mehr unterscheiden.“ „Die aus kochsalzhaltigen Edestinsolen nach Verdünnung mit Wasser sich zuerst abscheidenden kugelförmigen Koazervatropfen verwandeln sich bei konstanter Temperatur allmählich in polygonale ‚Kolloidkrystalle‘.“ Die Grenzen zwischen Koazervaten und Krystallen aus Eiweißstoffen verwischen sich vollends, wenn man bedenkt, daß beide aus Molekeln kolloidaler Größenordnung aufgebaut sind, daß in beiden unter verschiedenen Bedingungen Anisotropie auftritt, und daß auch Eiweißkrystalle als flüssig angesehen werden. Man ist daher berechtigt, die beiden Zustandsformen als *strukturierte* den *amorphen* gegenüberzustellen.

Es ergibt sich also, daß in der Gruppe der hier untersuchten Eiweißkörper bestimmten *färberischen Unterschieden nicht chemische Unterschiede, sondern kolloidale Zustandsformen entsprechen*. Es spricht im

Sinne der Verwandtschaft dieser Stoffe, daß die Färbbarkeit bei allen in der gleichen Weise vom Kolloidzustand abhängt. Allerdings wird der Ausfall der *Masson*- und *Weigert*-Färbung so stark von der Feinstruktur bestimmt, daß er über die chemische Zusammensetzung wenig aussagt. Das geht unter anderem aus der Färbbarkeit zweier Vergleichsobjekte hervor, die in die Tabelle aufgenommen wurden, der *Charcot-Leydenschen* Krystalle und des Fibrins. Beide verhalten sich trotz ganz abweichender chemischer Beschaffenheit bei den beiden genannten Färbungen ebenso wie die Eiweißprodukte des Plasmocytoms.

Vorausgreifend sei jedoch darauf verwiesen, daß durch Kongorot weder fädiges Fibrin noch *Charcot-Leydensche* Krystalle dargestellt werden. Erweitert man also den Kreis der Färbeverfahren, so gelingt es auch bei gleicher kolloidaler Zustandsform chemisch ungleiche Stoffe durch die Färbung zu unterscheiden. Die histologische Färbbarkeit wird eben nicht nur von einem, sondern von vielen Faktoren bestimmt. Neben schon bekannten Einflüssen kommt nach den hier besprochenen Ergebnissen auch der inneren Struktur, also dem Kolloidzustand im weiteren Sinne des Wortes, bei einigen gebräuchlichen Färbeverfahren eine wichtige Rolle zu; andere Verfahren mögen vorwiegend chemisch determiniert sein.

Betrachten wir weiterhin die Ergebnisse der Amyloidproben, so ist zunächst zu betonen, daß die verschiedenen üblichen Proben das Amyloid nicht zufolge ein und desselben Wirkungsmechanismus darstellen. Ihr Angriffspunkt innerhalb des amyloiden Eiweißkörpers ist in chemisch verschiedenen Gruppen zu suchen (*Leupold*). Aber auch außerhalb der Amyloidfärbung zeigen sie ganz verschiedene färberische Affinitäten, so das Methylviolett zu Schleim und Knorpel, das Kongorot zur *Elastica* usw. Nach den in der Tabelle niedergelegten Ergebnissen ist nun die Mehrzahl der Amyloidreaktionen — Jod, Jodschwefelsäure, Methylviolett — nur bei Paramyloid zu erzielen, nicht aber bei den hyalintropfigen und krystallinischen Gebilden. Daß hiermit ein chemischer Unterschied angezeigt wird, ist schon deshalb wahrscheinlich, weil die „sekundären“ B.J.-Zylinder trotz amorphem Baues keine amyloide Reaktion geben. Die Gegenprobe wäre dann erbracht, wenn krystallinisches Paramyloid trotz seiner von der gewöhnlichen abweichenden Feinstruktur doch die Amyloidprobe gäbe. Einzig der von *Glaus* mitgeteilte Fall hat Gelegenheit zu dieser Untersuchung geboten und anscheinend keinen mikrochemischen Unterschied zwischen amorphem und nadelförmig ausgefallenem Paramyloid erkennen lassen. Aus *Kuczynskis* und *Letterers* Angaben ist zu entnehmen, daß auch echtes Amyloid im krystallinen Zustand seine Färbbarkeit mit den gewöhnlichen Mitteln der Amyloiddarstellung nicht einbüßt.

Es kann also angenommen werden, daß im Ausfall der Proben mit Jod, Jodschwefelsäure und Methylviolett wirklich ein *chemischer* Unter-

schied zwischen Paramyloid und den sonstigen Eiweißprodukten des Plasmocytomkranken zum Ausdruck kommt. Dies ist, wie gleich betont sei, die einzige chemisch bedingte Färbungsbesonderheit in der ganzen Gruppe der hier betrachteten Eiweißstoffe. Ihr steht nun die auffällige Tatsache gegenüber, daß mit *Kongorot* diese Stoffe sämtlich dargestellt werden, mit einem Färbeverfahren also, das als spezifisch für Amyloid gilt mit der einzigen Ausnahme der elastischen Fasern, welche gleichfalls rot gefärbt werden. Diese Färbung stellt also ebensogut Krystalle und hyaline Kugeln wie amorphes Eiweiß dar; andererseits ist sie spezifisch genug, um die Abgrenzung gegen fädiges Fibrin und chemisch andersartige Eiweißkrystalle zu ermöglichen. Eine Deutung dieses färberischen Verhaltens ist eigentlich nur gegeben, wenn man gemeinsame Bausteine im Molekül der betreffenden Stoffe, insbesondere zwischen beiden Amyloidarten und den hier untersuchten verschiedenen Eiweißprodukten annimmt.

Fassen wir nun die färberischen Ergebnisse zusammen, so ergeben sich folgende Verhältnisse: Mehrere auffällige Verschiedenheiten in der Färbbarkeit der pathologischen Eiweißkörper beruhen nicht auf chemischen Unterschieden, sondern darauf, daß die Fällungen als Krystallisation, Koazervation oder Präcipitation ablaufen können; dies gilt insbesondere für *Masson*- und *Weigert*-Färbung. Die hyalinen Tropfen aller Art verhalten sich dabei färberisch ebenso wie die betreffenden Krystalle und entgegengesetzt wie das amorphe Eiweiß, was angesichts der verwandten Feinstruktur von Eiweißkrystall und Koazervat verständlich ist. Anders ausgedrückt, ergeben alle pathologischen Eiweißprodukte der Plasmocytomträger die *gleiche Abhängigkeit im Ausfall der Masson- und Weigert-Färbung vom Kolloidzustand*. Unabhängig von der Feinstruktur bewirkt *Kongorot* Rotfärbung bei allen hier betrachteten Eiweißstoffen und erlaubt so deren Abgrenzung von ähnlich strukturierten Eiweißkörpern wie Fibrin und *Charcot-Leydenschen* Krystallen. Der einzige, chemisch bedingte Unterschied ist im Ausfall der übrigen Amyloidreaktionen gegeben, die nur bei Paramyloid positiv ausfallen.

Färberisch ergibt sich mithin eine enge Verwandtschaft aller bei Plasmocytom ausfallenden pathologischen Eiweißkörper, mit der einzigen Einschränkung, daß dem Paramyloid infolge seiner näheren Verwandtschaft zum Amyloid eine gewisse Sonderstellung zukommt.

7. Gesamtbild des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom.

Die lebendige Natur schreibt oft krause Wege vor, wo der Verstand lieber die klaren Linien eines wohlgegründeten Baues ziehen möchte. So waren wir auch hier gezwungen, seltensten Vorkommnissen oft mikroskopischen Ausmaßes lange Betrachtungen zu widmen und scheinbar wenig zusammenhängende Dinge wegen ihrer Beziehung zum Plasmocytom aneinanderzureihen. Nur wenige vorausdeutende Bemerkungen ließen ahnen, daß diesen Schilderungen nicht ein spielerischer Hang

zum Absonderlichen zugrunde lag, sondern der Versuch, aus kleinen Entgleisungen und Nebenfolgen auf die Grundvorgänge zu schließen — eine Forschungsart, die letzten Endes zum Wesen der Pathologie gehört. Das so gesammelte Beobachtungsgut soll nun zu einer Gesamtheorie der zugrundeliegenden Störung ausgewertet werden, wohlgemerkt immer zusammen mit den klinisch-chemischen Einsichten.

Wohl das Verwirrendste beim ersten Anblick ist die Vielheit der Eiweißstoffwechselstörungen, die ja nicht nur die drei behandelten Hauptformen umfassen, sondern auch noch seltenere Ereignisse, wie die Stoffanhäufungen im Stroma des Plasmocytoms, in Nierenzellen, ja sogar in der Geschwulstzelle selbst. Daß es sich durchweg um *Mehrbildungen* und nicht um Mangelerscheinungen handelt, wurde betont; die scheinbare Ausnahme gelegentlicher Hypoproteinämie (*Chester*) erklärt sich durch Eiweißverluste bei starker B.J.-Ausscheidung, ist also sekundärer Natur. Die übermäßig gebildeten Eiweißstoffe lassen sich aus methodischen Gründen nur ganz selten dem direkten chemischen oder immunologischen Vergleich zuführen. Selbst wo das möglich war, sind die Ergebnisse wenig aufschlußreich und haben jedenfalls für sich allein keine brauchbaren Anhaltspunkte für engere Verwandtschaft ergeben.

Mehrere Gründe zwingen aber dazu, die verschiedenen pathologischen Eiweißstoffe bei Plasmocytomträgern als eng zusammengehörig aufzufassen und von normalen Eiweißstoffen des Körpers als eine besondere Gruppe abzutrennen. Folgende gemeinsame Eigenschaften bekunden ihre enge Verwandtschaft:

1. *Die Gebundenheit ihres Vorkommens an Plasmocytomträger.* Wie im 2. Abschnitt ausführlich auseinandergesetzt wurde, kann die frühere Meinung nicht aufrechterhalten werden, wonach die verschiedensten Skeleterkrankungen zu B.J.-Ausscheidung führen können. Bis auf vereinzelte Fälle andersartiger Blutzellwucherungen, deren endgültige Klärung noch aussteht, ist B.J. als ein plasmocytomspezifisches Produkt gesichert. Wenn die Verhältnisse bei der sog. Hyperproteinämie und der Paramyloidose aus bereits angeführten Gründen auch nicht ebenso klar zu überblicken sind, hat man doch starke Hinweise auf die Plasmocytomgebundenheit auch dieser Eiweißherzeugungen und keinerlei Einwände gegen eine solche.

2. *Das gemeinsame Vorkommen verschiedener krankhafter Eiweißbildungen bei gleichen Menschen.* Aus dem Schrifttum sind zahlreiche Hinweise auf die gleichzeitige Erkrankung an zwei oder drei der Hauptstörungen bekannt geworden. Der statistische Wert eines solchen Zusammentreffens in Einzelfällen wäre allerdings — angesichts der gemeinsamen Grundkrankheit — gering. Aber die besondere Kombination der Paramyloidose mit B.J.-Ausscheidung ist bei den von *Tarr* und *Ferris* zusammengestellten (12) Fällen als Regel gefunden worden und liegt auch in den hier mitgeteilten drei Fällen vor. Auffällig ist ferner das

Zusammentreffen von Eiweißabscheidungen in den Plasmocytomzellen mit B.J.-Bildung und Paramyloidose. In einem hier beschriebenen Fall mit lokalem Paramyloid wurde dessen stärkste Ablagerung dort gefunden, wo auch die *Russellschen* Körperchen häufig auftraten, so daß ein direkter Parallelismus des Vorkommens beider Eiweißprodukte bestand.

3. *Die Abweichung ihres Baues von normalen Serumproteinen.* Hierüber finden sich nähere Angaben im 1. Abschnitt. Was dort der „dysplastische“ Charakter genannt wurde, ist für B.J. und Paramyloid vielfach chemisch und immunologisch gesichert, für die sog. Hyperproteinämie aus dem qualitativen Verhalten und bestimmten Einzelbeobachtungen erschlossen. Dementsprechend ist auch die biologische Reaktion gegen Fällungen von Bluteiweiß völlig verschieden von derjenigen gegen die hier untersuchten Eiweißfällungen. Fibrin und Plasmagerinnsel werden organisiert oder leukocytär-fermentativ aufgelöst. B.J.-Zylinder und Paramyloid dagegen werden beide von Fremdkörperriesenzellen umgeben und nur langsam zur Auflösung gebracht; wenn die Riesenzellanlagerung auch nicht ganz spezifisch ist, wie *Randerath* für die Harnzylinder gezeigt hat, so steht sie doch in schärfstem Gegensatz zur Verarbeitung der sonstigen geronnenen Bluteiweißkörper. Die Eiweißprodukte, welche bei Plasmocytomträgern übermäßig gebildet werden, sind also sowohl chemisch und immunologisch wie durch die von ihnen bewirkte biologische Reaktion als „blutfremd“, d. h. vom Serumeiweiß qualitativ verschieden, anzusehen.

4. *Die gemeinsamen physikalisch-chemischen Besonderheiten.* Hier ist in erster Linie an die große Neigung zur spontanen Fällung zu erinnern; sie bestimmt geradezu das Bild der drei großen Störungen: Die Paramyloidose ist nichts weiter als eine ausgebreitete gewebliche Eiweißfällung; die *Bence-Jones*-Ausscheidung erhält ihren bedrohlichen Charakter hauptsächlich durch die den Harnstrom verlegende Zylinderbildung; die sog. Hyperproteinämie ist durch schnellste Flockung (nicht echte Gerinnung) des eben entnommenen Blutes zuweilen sogar im noch kreisenden Blute gekennzeichnet. Ebenso sind die niedrige Flockungstemperatur des B.J. wie die verschiedenen Instabilitätsreaktionen des Serums bei Hyperproteinämie Ausdruck dieser hohen Neigung zur Präcipitation. Eine weitere Eigenschaft, die keinem normalen menschlichen Eiweißkörper in gleichem Maße zukommen dürfte, ist die Krystallisierbarkeit der meisten pathologischen Eiweißprodukte des Plasmocytomkranken; sowohl B.J. wie die vermehrte Fraktion bei Hyperproteinämie und sogar Paramyloid sind in krystallisierter Form bekannt. Mangelnde Stabilität der Lösungen und leichte Krystallisierbarkeit grenzen also die hier betrachteten Eiweißkörper gleichfalls als eine Sondergruppe ab.

5. *Das ähnliche färberische Verhalten.* Alle hergehörigen Eiweißkörper sind durch Kongorot darstellbar. Sie zeigen sämtlich das gleiche, vom

Kolloidzustand abhängige Verhalten bei *Weigerts* und *Massons* Färbung. Die sonstigen Amyloidreaktionen kommen nur dem Paramyloid zu.

Wie schon diese färberische Besonderheit des Paramyloids erkennen läßt, kann andererseits keine Rede davon sein, daß die verschiedenen Eiweißstoffe *identisch* sind. Sie zeigen ein verschiedenes biologisches Verhalten schon hinsichtlich ihrer Anreicherungsorte: in Gewebsspalten, im Blut, im Urin, in Zellen usw. Auch bestehen Unterschiede im Molekulargewicht und in der Löslichkeit bei Siedehitze, wenn B.J. und Hyperproteinämie-Eiweiß verglichen werden (*v. Bonsdorff* und Mitarbeiter). Ferner ist damit zu rechnen, daß neben typischem B.J. im Urin auch verwandte Stoffe vorkommen, deren Wiederauflösung beim Sieden ausbleibt. Nicht einige wenige oder gar nur ein einziger Eiweißkörper ist vermehrt, sondern ein ganzes Spektrum zwar unterscheidbarer, aber eben sehr nahe verwandter Körper, die nach allem, was wir wissen, nicht mit dem Spektrum der normalen Serumeiweiße zusammenfallen und durch viele Züge untereinander eine noch viel engere Zusammengehörigkeit als diese verraten. In die genaue Art der Verwandtschaft fehlt noch jeder Einblick; für die Meinung von *Magnus-Levy*, welcher B.J. als „Muttersubstanz“ des Paramyloids ansieht, finde ich in unserem derzeitigen Wissensgut keine Unterlagen.

Es erweist sich als zweckmäßig, einen gemeinsamen Namen für die hier untersuchte Stoffgruppe zu prägen, der sowohl ihrer engen Zusammengehörigkeit wie der tiefgreifenden Verschiedenheit vom normalen Serumeiweiß gerecht wird. Ich möchte dafür die Bezeichnung „Paraproteine“ vorschlagen. Entsprechend der Namengebung von *Gierkes* erscheint es mir angebracht, die Stoffwechselstörungen bei Plasmocytom als „Paraproteinosen“ zu bezeichnen. Der Nutzen einer solchen Wortprägung sei an Beispielen dargetan.

Der bisher gebräuchliche Ausdruck „Hyperproteinämie“ erweckt den falschen Eindruck, als sei hierbei das Serumeiweiß im gleichen Sinne vermehrt wie etwa bei „Hyperinose“ das Fibrinogen. Tatsächlich aber kreisen ja pathologische Eiweißkörper im Blut, welche dem Serum qualitativ neue Eigenschaften verleihen, und die unter Umständen von den Serumeiweißkörpern chemisch abzutrennen sind. Spricht man von „Paraproteinämie“ oder „Paraproteinblütigkeit“, so werden die irreführenden Vorstellungen einer rein quantitativen Störung nicht mehr erweckt.

Auch der Ausdruck „*Bence-Jones*-Proteinurie“ wird den tatsächlichen Verhältnissen nicht ganz gerecht. Wie jede entsprechende Statistik lehrt, sind Albuminurien bei Plasmocytom häufig, die nicht dem *Bence-Jones*-Typ entsprechen und doch mit typischer Nierenschädigung einhergehen. Selbstverständlich gehören auch diese in den Bereich der Eiweißstoffwechselstörungen bei Plasmocytom. Noch häufiger erweist sich nur ein Teil der ausgeschiedenen Eiweißkörper als B.J.; der Rest dürfte

mindestens teilweise aus anderen Paraproteinen (neben echten Serumproteinen) bestehen. Auch „atypisches“ B.J. kommt vor. Die Gesamtheit dieser pathologischen Eiweißausscheidungen wird also als „Paraproteinurie“ zusammengefaßt, von der die B.J.-Urie nur den wichtigsten und für die Erkennung des Eiweißkörpers günstigsten Fall darstellt.

Den Ausdruck „Paramyloidose“ zu ersetzen, liegt kein Anlaß vor. Dagegen ist der von *Lubarsch* vorgeschlagene Name „atypische Amyloidose“ besser für solche Fälle zu reservieren, die dem echten Amyloid zugehören, aber in der Verteilung usw. atypisch sind. Die verschiedenen Krystallbildungen können als „intracelluläre Paraproteinose“ usw. geführt werden. Diese Art der Bezeichnung entspricht eher unserem tatsächlichen Wissensstand, als die ungenügend begründete Annahme, alle derartigen Krystallbildungen bei Plasmocytom beständen aus B.J.-Eiweiß. So komme ich also zu folgendem

System der Paraproteinosen.

Bisher:	Jetzt:
Bence-Jones-Proteinurie und verwandte Eiweißausscheidungen	Paraproteinurie
Hyperproteinämie	Paraproteinämie
Atypische (<i>Lubarsch</i>) oder Paramyloidose	Paramyloidose

Die Paraproteine sind zu definieren als *eine Gruppe eng verwandter pathologischer Eiweißprodukte, die bei Plasmocytom auftreten, leicht fällbar und häufig krystallisierbar sind und deren Fällungen sich mit Kongorot färben.*

Nachdem das *Wesen* der Paraproteine derart gekennzeichnet ist, wenden wir uns jetzt ihrer *Entstehung* zu. Die nahe Verwandtschaft der gebildeten Eiweißstoffe läßt einen gemeinsamen Ursprungsort vermuten und berechtigt dazu, das Problem ihrer Herkunft im folgenden zusammenfassend zu besprechen. Es ist angebracht, sich vorher zu erinnern, wie kärglich unser tatsächliches Wissen über die physiologischen Orte der Eiweißbildung ist. Auch beim Fibrinogen, das für experimentelle Studien günstig ist, kommt sowohl Knochenmark (*Jürgens*) wie Leber (*Foster* und *Whipple*, *Drury* und *MacMaster*) als Bildungsort in Betracht. So kommt es, daß man von den physiologischen Vorgängen keine Förderung unseres Problems erwarten darf, sondern daß im Gegenteil von der pathologischen Eiweißbildung bei „Myelom“ Aufschlüsse über das normale Geschehen erhofft werden.

In den vorausgehenden Abschnitten finden sich viele Angaben, die über den Ursprung der Paraproteine unterrichten. Sie sollen im folgenden zu einer einheitlichen, übrigens durchaus neuen Deutung verwertet werden. Dabei wird uns zunächst der Ort der Eiweißbildung interessieren; nach der Feststellung, daß einzig die Plasmocytomzellen selbst dafür in Betracht kommen, wird sodann zu erörtern sein, auf Grund welcher Beziehungen gerade diese Geschwulstzellen Eiweißbildner sein können.

Der Nachweis besonderer Stoffwechselprodukte bei einer Geschwulst läßt an verschiedene Möglichkeiten denken: Die Stoffe könnten infolge einer indirekten, z. B. unspezifisch schädigenden Wirkung auf andere Gewebe außerhalb des Plasmocytoms entstehen; oder die Tumorzellen wirken an der Bildung mit, indem beispielsweise ein etwaiger regulierender Einfluß im Übermaß wirksam ist; oder schließlich bilden sie selbst den betreffenden Stoff in ihrem Zellinneren und geben ihn dann ab. Die erstgenannte Möglichkeit wurde als Reiz- oder Verdrängungswirkung auf das Knochenmark vielfach ernstlich in Betracht gezogen. Sie ruht auf der bisher unwidersprochenen Lehre, alle möglichen raumbeengenden Prozesse im Skelet könnten die Bildung von Paraproteinen veranlassen. Diese Meinung wurde im 2. Abschnitt eingehend widerlegt und der spezifische Charakter der Paraproteinosen dargetan. Wenn aber die Entstehung eines Stoffwechselproduktes an die neoplastische Wucherung ganz bestimmter Zellarten gebunden ist, kann dafür nicht die mechanisch verdrängende Wirkung, sondern nur die biologische Besonderheit eben dieser Zellart verantwortlich sein.

So ist die nächste Frage, ob die Plasmocytomzellen die Paraproteine selbst bilden oder nur deren Bildung veranlassen. Wäre das letztere der Fall, so sollte man an irgendeinem Ort außerhalb des Plasmocytoms die Eiweißstoffe gelegentlich aufgehäuft finden, nicht aber im Plasmocytom selbst. Durch indirekte Wirkung entsteht z. B. das echte Amyloid: daher findet man es nicht im osteomyelitischen oder sonstigen Herd, der seine Bildung bewirkt, sondern fern davon. Entgegengesetzt läßt sich häufig die enge örtliche Beziehung des Plasmocytoms zu den Paraproteinen zeigen; im 5. Abschnitt sind zahlreiche Beispiele dafür angeführt, daß Paraproteine sogar innerhalb der Geschwulstzellen entstehen. Besonders sei der genauer geschilderte Fall in Erinnerung gerufen, wo die gleichen Eiweißkrystalle in Nierenzellen *und* in den Plasmocytomzellen lagen. Die Verhältnisse sind also nicht mit echter Amyloidose zu vergleichen, sondern eher z. B. mit der Bildung des Gallepigments, dessen Vorkommen in Leberzellen und manchmal im Leberzellkrebs uns über seinen Ursprungsort Auskunft gibt. Es kann daher als gesichert gelten, daß *die Plasmocytomzellen die Paraproteinbildner sind*. Eine Mitwirkung anderer Gewebe ist nicht erforderlich, wenn nur eine ausreichende Zufuhr von Eiweißbausteinen zur Geschwulst gewährleistet wird.

Eine spezifische Leistung von Geschwulstzellen hat gewöhnlich ihr Vorbild in der Physiologie des Muttergewebes. Auf der Anwendung dieses Satzes beruhen bekanntlich manche Fortschritte der Endokrinologie. Während aber bei innersekretorisch wirksamen Geschwülsten schon auf Grund der ähnlichen Zellgestalt der Rückschluß vom Tumor auf das entsprechende normale Gewebe leicht möglich war, ergeben sich in dieser Hinsicht beim Plasmocytom Schwierigkeiten. Trotz ihres Sitzes im Knochenmark wiederholt die Geschwulst doch nicht seinen Bau,

sondern entspricht einem Zellbestand desselben, der zahlenmäßig keine wesentliche Rolle spielt. So ist es möglich, daß für die chemische Leistung des Plasmocytoms der entsprechende physiologische Vorgang in ganz verschiedenen Zellsystemen gesucht wird: im *Knochenmark* selbst, im *Reticuloendothel* und — vom Verfasser — in den *Plasmazellen des Gesamtkörpers*. Wir betrachten nacheinander diese drei Möglichkeiten.

Es gibt kaum eine neuere Bearbeitung dieser Frage, in der nicht — übereinstimmend mit *Magnus-Levy* — das Knochenmark als Eiweißbildner bezeichnet wird, weil das „Myelom“ Eiweiß hervorbringt. Gelegentlich (z. B. von *Schuppli*) wird nur die Globulinbildung im Mark, die des Albumins aber in der Leber gesucht. Wenn schlechthin von „dem“ Knochenmark geredet wird, denkt man offenbar an erythropoetisches ebensowohl wie leukopoetisches Gewebe — entsprechend der irrigen Annahme von „erythroblastischen“ und „myelocytären“ Myelomen. Nun haben wir mehrfach betont, daß die hier betrachteten Geschwülste gar nicht neoplastisches Mark — also echte „Myelome“ sind, sondern eben Plasmocytome. Was sie chemisch vollbringen, kann über die normale Funktion leuko- und erythropoetischer Zellen nichts aussagen. Will man über diese etwas erfahren, so wird man die entsprechenden krankhaften Wucherungen — die Myelose und Polycythämie — studieren müssen: fest steht, daß hierbei keinerlei ähnlich geartete Eiweißbildung wie bei Plasmocytom vorkommt.

Seit die verbesserte Zellerkennung im Sternalpunktat die plasmazellige Herkunft aller „Myelome“ ergeben hat, haben die klinischen Kenner des Gebietes denn auch unter „Knochenmark“ in diesem Zusammenhang etwas anderes verstanden. Nun denkt man nicht mehr an Zellen der weißen und roten Reihe, sondern an ein weiteres Zellsystem des Marks — an das Reticulum; denn die Plasmazellen des Marks werden als ein Bestandteil oder Abkömmling der Reticulumzellen angesehen. Damit stoßen wir auf eine Meinung oder besser Begriffsbildung, deren fast allgemeine Billigung vom Verfasser nicht geteilt wird. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf die mehrfachen früheren Ausführungen (d, e, f) zu dieser Frage verwiesen. Es genügt zu sagen, daß sich im neueren Reticulumbegriff die alte scharf umrissene Heraussonderung des stoffwechseltätigen und phagocytierenden Reticuloendothels ganz verloren hat und zusammengefloßen ist mit der Vorstellung eines omnipotenten Keimzellengewebes, welches die Gesamtheit undifferenzierter Zellen in blutbildenden Geweben umfaßt. Aus einem durch Sonderleistungen charakterisierten, also funktionellen System ist — diesmal in der Hand der Kliniker — ein cytologischer Begriff mit ganz unbefriedigenden morphologischen Kennzeichen geworden. Die myeloische Plasmazelle nun wird aus diesem hypothetischen Zellsystem hergeleitet, weil man beim Versuch ihrer Ableitung mit Hilfe morphologischer Übergangsreihen gleichfalls — wie könnte es anders sein? — auf undifferenzierte Vorstufen stößt.

Tatsächlich bestehen außer diesen, stets zweifelhaften cyto-genetischen Ableitungen keine Anhaltspunkte für eine engere Beziehung zwischen Markreticulum im alten, strengen Sinne des Wortes und myeloischen Plasmazellen. Reticuloendothel und Plasmazellen sind räumlich vielfach getrennt, und von gemeinsamen funktionellen Lebensäußerungen ist nichts bekannt. Sollten die Paraproteinosen bei Plasmocytom wirklich etwas über die physiologische Rolle der Reticulumzellen aussagen, um wieviel mehr müßte man dann bei den echten Neoplasmen des Reticuloendothels, bei Reticulosen und Retothelsarkomen, übermäßige Eiweißbildung erwarten! Nichts dergleichen ist aber bekannt.

Die myeloischen Plasmazellen sind gestaltlich so hoch differenziert, daß von ihnen auch im Stoffwechsel Sonderleistungen zu erwarten sind. Es besteht keine Veranlassung, sie in einem allumfassenden Reticulum-begriff untergehen zu lassen. Geht man von ihrer gestaltlichen Sonderprägung aus, so läßt sich andererseits keine Grenze zwischen den Plasmazellen inner- und außerhalb des Knochenmarks ziehen. Nicht „das Reticulum“ oder „das Knochenmark“ ist Muttergewebe des Plasmocytoms; es stammt überhaupt nicht von einem *Gewebe* ab, sondern von einer im ganzen Körper verbreiteten *Zellart*, die — aus uns unbekanntem Gründen — im Knochenmark häufiger als andernorts neoplastisch wird. Dementsprechend ist das physiologische Vorbild der Paraproteinbildung bei den Mutterzellen des Plasmocytoms zu suchen, bei den Plasmazellen.

Was ist aber von der physiologischen Rolle dieser Zellen bekannt? Ihr Hauptfundort im gesunden Körper ist die Schleimhaut des Magendarmtrakts und das lymphatische Gewebe; bei chronischen Entzündungen und schleichenden Gewebsuntergängen treten sie außerdem an beliebigen Orten, oft in großer Zahl auf; hierdurch erklärt sich auch ihre Häufung im Mark bei Agranulocytosen und Pannmyelophthisen. Eine sichtbare extracelluläre Leistung ist nicht festzustellen. So bleibt zur Deutung ihrer Rolle nur das Vorkommen intracellulärer Stoffanhäufung, die Bildung *Russellscher* Körperchen (und der seltenen Eiweißkrystalle); fast jede ältere Plasmazellenansammlung zeigt den Vorgang an vielen Zellen. Es ist nicht richtig, ihn als reine *Entartung*, also Eiweißphanerose zu betrachten; denn das kugelige hyaline Eiweiß erscheint oft in Mengen, die ein Vielfaches des ursprünglichen Zellvolumens betragen und nur durch eine darauf gerichtete spezifische *Stoffwechselleistung* zu verstehen sind. Weil die Gebilde erst in älteren Plasmazellherden aufzutreten pflegen, ist anzunehmen, daß sie infolge einer Störung der normalen, sonst unsichtbaren Stoffabgabe in alternden Zellen entstehen. Damit werden die Eiweißeinschlüsse aber zum *Zeichen einer physiologischen Eiweißabsonderung durch Plasmazellen*. Eine gewisse Stütze erfährt diese Auffassung durch die schon erwähnten Angaben, wonach im chronischen, plasmazellreichen Granulationsgewebe, z. B. des Trachoms, „Amyloid“ gefunden wird.

Wenn unser Wissen von der nicht neoplastischen Plasmazelle auch kärglich ist, so erhält es doch seine volle Bedeutung erst durch die völlige Übereinstimmung mit dem Verhalten der Plasmocytomzellen. Auch diese können *Russell-Körper* und *Eiweißkrystalle* enthalten; auch diese lagern *Paramyloid* zwischen sich ab; und — was mehr ist — beim *Plasmocytom* kann, wie ausführlich gezeigt wurde, über die „unsichtbare“ *Eiweißabsonderung* verschiedener Art kein Zweifel sein. Die Übereinstimmung der gewöhnlichen und der neoplastischen Plasmazellen betrifft bei genauer feingestaltlicher Untersuchung so spezifische Formen und Vorgänge, daß die funktionelle Gleichsetzung beider hinreichend begründet ist. Naturgemäß ist hier wie bei allen Tumoren die Einschränkung zu machen, daß die Stoffwechselprodukte des *Plasmocytoms* im Aufbau unvollkommen oder fehlerhaft sein mögen; auch im *Chondro-* oder *Osteosarkom* entstehen Stützsubstanzen, die oft den entsprechenden normalen Bildungen nicht voll entsprechen; denn nicht nur die Gestalt, auch die Leistung der Mutterzelle wird von Neubildungszellen häufig nur unvollkommen nachgeahmt.

Weil also die *Plasmocytomzellen* von *Plasmazellen* stammen und die gleichen Vorgänge der *Eiweißbildung* zeigen, ist *das physiologische Vorbild der Paraproteinosen die Eiweißsekretion, welche auch in gewöhnlichen Plasmazellen abläuft*. Damit verliert das *Plasmocytom* seine bisherige, so befremdliche Sonderstellung. Es vollbringt nicht völlig neuartige Sonderleistungen, die im Organisationsplan des Körpers nicht vorgesehen sind, sondern gibt vielmehr Kunde von einer chemischen Tätigkeit, die seine Mutterzellen so gut wie unbemerkt im Dunkel des Körperinnern auch beim Gesunden ausüben. Selbstverständlich können auch *Plasmazellgeschwülste* — ebenso wie die Neubildungen innerer Drüsen — chemisch „stumm“ bleiben, ohne deswegen gestaltlich von den chemisch tätigen Formen abzuweichen.

So gelange ich zu folgendem Gesamtbild der Stoffwechselstörungen bei *Plasmocytom*: *Die Plasmazellen sind physiologische Eiweißbildner und äußern diese Fähigkeit auch in ihren Neubildungen, den Plasmocytomen. Bei den Trägern solcher Geschwülste werden Eiweißstoffe angetroffen, die untereinander eng verwandt sind und zweckmäßig als Paraproteine bezeichnet werden. Sie finden sich zuweilen als verhaltenes Sekret — in Form von Krystallen oder Russell-Körpern innerhalb der Geschwulstzellen. Öfters werden sie in den Organismus ausgeschüttet und führen dann zu den verschiedenen Formen der Paraproteinose: zur Paraproteinurie mit nachfolgender Nierenschädigung, zur Paramyloidose als der Abscheidung in die Gewebsspalten des Mesenchyms und zur Paraproteinblütigkeit.*

8. Einige Probleme des Eiweißstoffwechsels in ihrer Beziehung zu den Paraproteinosen.

Was hier in seinen Grundzügen erarbeitet und dargelegt wurde, bedarf im einzelnen noch mancher Ergänzung, damit es für die Lösung

auch anderer Stoffwechselprobleme nutzbar gemacht werden kann. In diesem letzten Abschnitt sollen von den Paraproteinosen einige Fäden zu physiologischen und pathologischen Stoffwechselfvorgängen geknüpft werden, dabei werden sich noch ungelöste Fragen der Paraproteinbildung bezeichnen und die Richtungen notwendiger Weiterforschung angeben lassen. Von den physiologischen Vorgängen ist es die Herkunft der Serumeiweißkörper, von den pathologischen die Amyloidose, die Rolle der Niere im Eiweißstoffwechsel und ganz allgemein der Begriff der Speicherungskrankheit, die durch die hier gewonnenen Erkenntnisse in neuem Lichte erscheinen.

Im Laufe der vorausgehenden Ausführungen war mehrfach Anlaß, die herrschende Meinung über den *Ursprungsort der Serumeiweißkörper* kritisch zu beleuchten. Außer der Bildung *Charcot-Leydenscher* Krystalle in der Nachbarschaft eosinophiler Leukocyten ist kein sicherer Anhaltspunkt für rein myeloische Eiweißbildung gegeben, nachdem die an das „Myelom“ geknüpften Schlüsse sich als trügerisch erwiesen haben. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß weder Myelose und Reticulose noch Polycythämie zu wesentlicher Hyperproteinämie — im eigentlichen Sinne des Wortes, also zu rein quantitativer Eiweißüberschwemmung des Blutes — führen (vgl. *Starlinger* und *Winands*); ebensowenig gibt es Unterlagen dafür, daß andererseits die Panmyelophthase und die verschiedenen Formen der Markverdrängung durch Carcinose, Marmor-knochenkrankheit usw. einen Eiweißsturz im Blut bewirken würden. Auch eine Rolle der Leber als Serumeiweißbildungsstätte wird durch entsprechende Untersuchungen nicht wahrscheinlich gemacht; weder führt die Leberinsuffizienz zur Eiweißverarmung, noch der Leberzellkrebs zur vermehrten Ausschüttung.

Soweit der negative Teil unserer Kenntnisse; sie reichen nicht einmal aus, um eines der am meisten in Betracht gezogenen Systeme — Leber, Reticuloendothel, Knochenmark — mit Sicherheit als Eiweißquelle auszuschließen, sondern zeigen nur das völlige Dunkel in dieser Frage. Kann nun die Kenntnis der Paraproteinosen hier etwas Licht hereinbringen? Immerhin eröffnet sich hier eine neue Möglichkeit, deren weitere Verfolgung zur vollständigen Erforschung des Problems gehört und gewinnbringend sein könnte, wenn auch größte Zurückhaltung im gegenwärtigen Augenblick noch angebracht ist.

Die Möglichkeit, welche hier erwogen werden soll, ist folgende: Kommen etwa die Plasmazellen als Bildner normalen Serumeiweißes in Betracht? Betrachtet man zunächst die quantitative Seite der Frage, so ist vor allem davor zu warnen, die Bedeutung einer Zellart nur deshalb zu unterschätzen, weil sie uns nirgends als geschlossene größere Gewebsmasse entgegentritt. Das Reticuloendothel ist das eindrucksvollste Beispiel eines verstreuten Zellsystems von großer physiologischer Bedeutung; *Feyrter* hat den Gedanken „diffuser endokriner epithelialer Organe“ ausgesprochen und morphologisch unterbaut. Die methodischen Schwierig-

keiten der funktionellen Erforschung sind hier ungeheuer; denn der Experimentator kann nicht einzelne Zellen aus Organen herauslesen, so wie er sonst innersekretorische Organe am Versuchstier entfernt. Dem *Umfange* nach sollten aber auch die Plasmazellen imstande sein, wichtige Funktionen auszuüben. Eine genauere Schätzung ihrer Menge verbietet sich; bedenkt man aber z. B. die riesige Oberfläche des Magen-Darms, auf der sie verteilt sind, so wird man sie mengenmäßig wohl in die gleiche Größenordnung wie z. B. das erythro-poetische System oder das Reticulo-endothel einreihen dürfen. Das *Plasmazellsystem* ist eine histologische Gegebenheit; es fragt sich nur, ob ihm — ebenso wie den anderen Zellsystemen — eine einheitliche Aufgabe im Stoffwechsel zukommt.

Damit kommen wir zur *qualitativen* Seite des Problems. Wenn auch die Sekretion von Paraproteinen durch Plasmazellen erwiesen ist, so ist deren Verwandtschaft zur Serumeiweißbildung doch ganz problematisch. Wir haben bisher immer wieder die Unterschiede betont, welche zwischen Paraproteinen und normalem Körpereweiß bestehen. Es sind Unterschiede chemischer, physikalischer, immunologischer und histologisch-färberischer Art. Sie erschienen uns schwerwiegend genug, um die Paraproteine scharf als eigene Gruppe von den Serumproteinen abzugrenzen. Aber diese Unterschiede waren auch klinisch-chemischen Untersuchern (z. B. v. *Bonsdorff*, *Magnus-Levy*) größtenteils bekannt und haben sie nicht abgehalten, die Möglichkeit einer Verwandtschaft zwischen Serumeiweiß und B.J. oder Hyperproteinämie-Eiweiß in Betracht zu ziehen. Allerdings standen die bisherigen Untersucher unter dem Eindruck der Lehre, daß die Eiweißbildung der Plasmocytomkranken etwas über die normale Markfunktion aussagt. Diese Auffassung bedarf nun erneuter, strenger Prüfung, weil ihre Grundlagen sich als unzutreffend erwiesen haben.

Zwei Möglichkeiten sind denkbar: Entweder haben die Paraproteine zum Serumeiweiß keine andere Beziehung als zu normalem Körpereweiß überhaupt, oder sie weichen in ihren Eigenschaften vom Serumeiweiß nur deshalb ab, weil die funktionell minderwertigen Neubildungszellen das normale Eiweißmolekül nur unvollkommen aufzubauen vermögen. „Blutfremd“ können die Paraproteine also sein, weil sie unter physiologischen Verhältnissen nur in das Gewebe, nicht in das Blut abgesondert werden, oder weil sie ausgeartete Serumproteine sind. Eine bündige Antwort auf diese entscheidende Frage ist heute noch nicht möglich und wird von der weiteren Bausteinanalyse oder von verbesserten Methoden der Eiweißuntersuchung abhängen. Zugunsten der Deutung der Paraproteine als pathologischer Serumproteine läßt sich zwar anführen, daß die vermehrte Eiweißart bei Paraproteinämie in *allen* Serumfraktionen, gelegentlich auch im Albumin, angetroffen wurde. Damit ist jedenfalls erwiesen, daß die Plasmocytomzellen Eiweißmoleküle der gleichen Größenordnungen und ähnlicher Salzlöslichkeit bilden können, wie sie auch im Serumeiweiß enthalten sind. Ferner könnte für die gleiche

Ansicht sprechen, daß die Eiweißbildung im Plasmocytom so große Ausmaße erreicht, daß man annehmen möchte, ein solcher Ausschüttungsvorgang müsse auch mengenmäßig im Normalen sein Vorbild haben. Bei Bluteiweißvermehrung findet man im Sternalmark Plasmocytose, so daß *Rohr* [Helv. m. Acta 5, 544 (1938)] und *Bing* und *Plum* in den myeloischen (nicht den übrigen) Plasmazellen und daneben im RES den Eiweißsprungsort vermuteten.

Alle Forscher, welche bisher aus den chemischen Leistungen des Plasmocytoms auf Serumeiweißbildung im Knochenmark geschlossen haben, müßten heute folgerichtig diese Fähigkeit dem Plasmazellensystem zuschreiben, nachdem es nun als Ursprungsort der Plasmocytome erkannt ist. Ich glaube jedoch nicht, daß dazu die Verhältnisse übersichtlich genug sind. Im gegenwärtigen Augenblick verdient wohl das *Plasmazellensystem als möglicher Eiweißbildner an gleicher Stelle genannt zu werden wie Knochenmark, Leber und Reticuloendothel.*

Von den pathologischen Vorgängen, die in Beziehung zur Paraproteinoase stehen, ist an erster Stelle die *Amyloidose* zu nennen. Wir haben auch hier zunächst die Unterschiede betont. Eine Grenzziehung zwischen echtem und Paramyloid wird nach dem anatomischen Verteilungsbild und der Ätiologie fast immer möglich sein; wenn zuverlässige chemische oder färberische Unterschiede bis jetzt nicht bekannt sind, so ist die chemische Identität beider deshalb doch bei weitem nicht erwiesen. Die Parallelen, welche jetzt gezogen werden sollen, betreffen denn auch nicht den stofflichen Charakter, sondern die allgemeine Natur der Vorgänge. Auch bei der echten Amyloidose treffen wir auf eine Trias, die dem Komplex: Paraproteinausscheidung, -blütigkeit und -speicherung entsprechen könnte; denn das echte Amyloid geht meistens mit einer charakteristischen Nephrose und mit Hyperglobulinämie einher. Es liegt sehr nahe, hier eine neuartige Deutung der Zusammenhänge zu versuchen. Sollte nicht das vermehrte „Globulin“ im Blut und das in der Niere ausgeschiedene, auch zu hyalintropfiger Nephrose führende Eiweiß in einem ähnlichen Verhältnis zum Amyloid stehen wie die Paraproteine des Blutes und Urins zum Paramyloid?

Die Amyloidose würde so zu einer Stoffwechselkrankheit, verursacht durch die Bildung pathologisch beschaffener Serumeiweißkörper. Das Amyloideiweiß muß zunächst löslich sein; denn es wird mit den Körpersäften an seine Ablagerungsorte herangetragen. Sein Erscheinen im Blute könnte dann aber als rein quantitative Globulinvermehrung mißdeutet worden sein, die vermeintliche Albuminurie in Wirklichkeit eine Ausscheidung der löslichen Amyloidvorstufe darstellen. Die genauere Untersuchung der Körpersäfte unter diesen Gesichtspunkten, vielleicht mit Hilfe des färberischen Verhaltens ihrer Eiweißfällungen, könnte hier Aufschluß geben und auch für das Verständnis der normalen Eiweißbildung wichtig werden.

Die von *Letterer* und *Loeschke* erhobenen Befunde hatten eher an immunologische Präcipitationsvorgänge denken lassen; doch ist dafür der vollständige Nachweis trotz aller darauf verwendeten Sorgfalt noch nicht erbracht. Fest steht nur, daß solche Gedankengänge auf die Entstehung des *Paramyloids* ganz und gar nicht anwendbar sind. *Letterer* hat das lokale Amyloid in den Kreis seiner Betrachtungen einbezogen: „Wenn wir nicht einen ganz anderen, von der allgemeinen Amyloidose grundsätzlich verschiedenen Vorgang annehmen, so sieht man sich der Forderung gegenübergestellt, auch hier eine Erklärung aus dem Gebiet der Antigenantikörperreaktionen zu finden“. Solche grundsätzlichen Unterschiede liegen nun, wie wir gesehen haben, tatsächlich vor; sie bestehen nicht in der gelegentlichen örtlichen Beschränktheit, sondern in der regelmäßigen Beziehung zur Plasmazellwucherung und im gesamten Charakter des *Paramyloids*. Die Übertragung der am echten Amyloid gemachten Erfahrungen auf die Ätiologie des *Paramyloids* ist daher nicht statthaft.

Wenn also in der vorstehenden Arbeit die *Paramyloidose* auch von echter Amyloidose scharf getrennt wurde, so sind doch Ähnlichkeiten in der Entstehung beider Formen nicht aus dem Bereich der Möglichkeit gerückt. *Sieht man die Paraproteinoase als eine neoplastisch verursachte Entgleisung der Eiweißbildung an, so könnte die Amyloidose ein funktionelles Versagen des eiweißbildenden Zellsystems bei erhöhter Inanspruchnahme durch Infekte sein.* Einige methodische Möglichkeiten zur weiteren Klärung dieser Verhältnisse sind gegeben.

Im Gesamtbild der Paraproteinosen spielt die *Niere* eine besondere Rolle. Nur mit einem gewissen Zögern habe ich *Fahrs* Ausdruck der „Speicherungs-nephrosen“ für den direkt bewirkten tubulären Schaden übernommen. Genau genommen, werden die blutfremden Eiweißstoffe in der Niere ja nicht gespeichert, sondern treten bei ihrer *Ausscheidung* in Erscheinung. In diesem Vorgang nun kommt eine der merkwürdigsten elektiven Leistungen der Niere zum Ausdruck, die in ähnlichem Sinne „blutreinigend“ wirkt wie die Hämoglobinurie, Melaninurie usw. Wenn dadurch ein nachweisbarer tubulärer Schaden entsteht, so ist er gewiß nicht „primär“ degenerativ, sondern eine *Folge eines hochspezialisierten Ausscheidungsvermögens.*

Trotzdem kann das Bild gestaltlich demjenigen bei anderen, z. B. infektiös bedingten Nephrosen gleichen. Es ist nun keineswegs ausgeschlossen, daß auch diese infolge der eiweißliebenden Nierenfunktion entstehen, ebenso wie die *Bence-Jones-Nephrosen*. Man könnte sich denken, daß bei der Albuminurie, welche z. B. bei Infekten auftritt, tatsächlich gar nicht normales Serumweiß ausgeschieden wird und eine toxische Nierenschädigung vorliegt; vielmehr wird von manchen Untersuchern vermutet, daß denaturierte oder sonstwie veränderte Serumweißkörper und Gewebszerfallsprodukte infolge der strengen Auslese

„blutfremder“ Eiweißstoffe in der Niere ausgeschieden werden. Nicht eine primäre Nierenschädigung, sondern die feine funktionelle Abgestimmtheit dieses Organs gegenüber Serumeiweißveränderungen wären die Ursache solcher Nephrosen, ähnlich wie auch als Ursache der Amyloidnephrose eine Ausscheidung der löslichen Amyloidvorstufe in Betracht zu ziehen ist! Solange aber diese Frage, welche das Nephroseproblem von einer anderen Seite erscheinen läßt, nicht beantwortet ist, besteht auch kein Einwand dagegen, die sicher durch Ausscheidung hervorgerufene Nierenschädigung bei Paraproteinurie zu den Nephrosen zu rechnen.

Selbst der Ausgang in schrumpfende Nephrohydrose dürfte auch anderen Nephroseformen nicht fremd sein. Es wäre eine lohnende Aufgabe, den Anteil nephrohydrotischen Untergangs am Zustandekommen *jeder* nephrotischen Schrumpfniere festzustellen. Daneben gibt es sicher Formen rein mechanischer, intrarenaler Harnstauung mit Schrumpfung, wie z. B. die Kalkschrumpfniere bei Skeleterkrankungen.

Die Nierenschädigung bei Paraproteinose beruht also auf dem Vermögen der Niere, blutfremdes Eiweiß elektiv aus dem Blutstrom auszulesen. Diese bisher wenig beachtete Rolle der Niere im Eiweißstoffwechsel könnte den Schlüssel zum Verständnis einiger Nephroseformen enthalten, deren Wesen bisher in einem primären toxischen Nierenschaden — der Glomeruli oder des tubulären Apparates — erblickt wurde. Schon wegen der hier noch herrschenden Unklarheiten empfiehlt es sich, den Nephrosebegriff mit *Fahr* möglichst weit zu fassen und der kausalen Forschung mehr Aufmerksamkeit als der Nomenklatur zuzuwenden.

Schließlich bedarf noch das Verhältnis der Paraproteinosen zu anderen Stoffwechselerkrankungen der Erörterung. *Von Giercke* faßte als Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) „eine Reihe von Veränderungen zusammen, die zwar nach Art, Entstehung und Bedeutung unter sich recht verschieden sind, aber das eine gemeinsam haben, daß bei ihnen irgendein chemisch, mikrochemisch oder mikroskopisch charakterisierbarer Stoff in zunehmender Weise in bestimmte Organe oder Gewebssysteme eingelagert wird, mit dem der Körper offenbar nicht fertig wird“. Gehört die Paraproteinose zu dieser Gruppe von Erkrankungen? Man kann die Frage bejahen und verneinen. Bejahen, soweit die Paramyloidose in Betracht kommt oder eine der selteneren Formen intracellulärer Eiweißspeicherung; verneinen, soweit derartige Ablagerungen fehlen.

Da sich also der Begriff der Thesaurismose offenbar bei Paraproteinose nicht glücklich anwenden läßt, ist wohl die Frage nach seiner allgemeinen Berechtigung angebracht; denn die Paraproteinose darf heute als eine nach Ursache, Hauptformen und klinischen Folgen ganz gut bekannte Stoffwechselstörung gelten, die als Prüfstein allgemeiner Krankheitsbegriffe wohl dienen kann. Die Speicherung nimmt bei ihr den Platz eines mehr oder weniger zufällig vorhandenen *Symptoms* ein. Es ist

zufällig, weil offenbar eine leichte Besonderheit des Paraproteins seine Ablagerung in Gewebsspalten besonders begünstigt; eine unseres Wissens nur wenig veränderte Struktur genügt, um stattdessen seine Konzentration im Blut oder die Ausscheidung in den Nieren zu bewirken. Wesentlich ist also die massenhafte Bildung der Eiweißkörper, mehr oder weniger nebensächlich aber ihr weiteres Schicksal — als Einlagerung in Zellen oder Gewebsspalten oder als Beimischung zu Körpersäften.

Es gibt viele weitere Überproduktionen, bei denen in ähnlicher Weise Speicherung und Ausscheidung sich gegenseitig ergänzen und vertreten können — man denke an das Schicksal des Melanins aus Sarkomen, des Hämoglobins, des Porphyrins usw. Soll man all diese pathologischen Stoffbildungen zu den Speicherkrankheiten rechnen, soweit sichtbare Anhäufungen auftreten, und von ihnen trennen, wenn in flüssigem Fortgang des Stoffwechsels die Absonderung mit der Bildung einigermaßen Schritt hält? Damit würde man offenbar Verwandtes (ja oft Identisches) trennen und „eine bunte Mannigfaltigkeit von krankhaften Vorgängen“ mit „großen, z. T. grundsätzlichen Unterschieden“ (*v. Gierke*) unter gleichem Namen zusammenfassen.

Was bedeutet die Speicherung dann im Gesamtgeschehen einer Stoffwechselstörung? Nicht mehr als ein Symptom, dessen Hauptbedeutung darin liegt, daß der angehäufte Stoff chemisch bestimmt und das Vorliegen der Störung auch nach dem Tode erkannt werden kann. Aber immer ist Speicherung schon erstarrtes Leben und verbirgt völlig die Grundvorgänge. Eine so einfache „Thesaurismose“ wie die Fettsucht kann aus verschiedensten Anlässen entstehen: durch Überernährung, durch innersekretorische Einflüsse, durch erbliche Anlage, durch mangelnde Körperbewegung usw. So ist ein überfüllter Speicher nicht selbst schon Krankheit, sondern nur Äußerung einer solchen, und nicht einmal eine notwendige, sondern eine zufällige, oft auch ausbleibende Äußerung.

Der Begriff der Speicherkrankheit hat seinen Ursprung in solchen Veränderungen, von denen nicht mehr als dies eine Symptom — oft erst durch die bioptische oder autoptische Untersuchung — bekannt ist; so schwebte *v. Gierke* wahrscheinlich die von ihm entdeckte Glykogenose als Urbild der Thesaurismose vor. Hier erschöpft sich tatsächlich das uns bis jetzt bekannte Wesen der Krankheit im Namen „Speicherung“. Doch liegt dies nicht in der Natur der Krankheit, sondern in der Unvollkommenheit unseres Wissens begründet. Auch der Glykogenose wird nicht eine Art gesteigerter Speichertrieb der Gewebe zugrunde liegen, sondern eine Störung des Kohlehydrathaushalts, die vielleicht sogar ohne Stoffanhäufung in den Geweben verlaufen kann.

Mag es bei solchen, unvollkommen erforschten, Erkrankungen vorläufig noch berechtigt sein, Symptome und Krankheit gleichzusetzen, so geht dies keinesfalls bei Störungen wie der hier behandelten an. *Nicht*

die Speicherung, sondern die Bildung der Paraproteine ist der Grundvorgang; und diese Bildung ist nicht eine mengenmäßige Verschiebung im Haushalt, sondern fördert qualitativ Neues zutage. Die „Speicherungs-krankheit“ ist als übergeordneter Begriff hier nicht zu brauchen. Am besten hält man sich, wenn die Stoffwechselkrankheiten schon geordnet werden sollen, dabei an chemische Gesichtspunkte. Man kann dann etwa *Dysproteinosen*, *Dyslipoïdosen* usw. unterscheiden. So würde die Paraproteïnose in einer Gruppe mit Amyloidose, Hyperinose, Hyperproteinämie bei Kala-Azar, aber auch mit Hypoproteinämie und Fibrinopenie zusammenzufassen sein.

Wie jede noch so spezialistische Einzelforschung schließlich doch wieder dem Gesamtwissen eines Faches zugute kommt, hat sich auch hier manche Anregung aus der Kenntnis der Paraproteinosen gewinnen lassen. Ihr Studium ist aus den nächsten Erörterungen über die Herkunft der Serumeiweißkörper nicht wegzudenken; die Amyloidose ist vielleicht ein ihr verwandter Vorgang pathologischer Eiweißbildung; die Paraproteinurie zeigt eine hohe Auslesefähigkeit der Niere für blutfremdes Eiweiß an, deren Aufklärung für das Verständnis der Nephrosen wichtig werden kann; und schließlich läßt sich am Beispiel der Paraproteïnose erkennen, welche Bedeutung der Speicherung im Gesamtgeschehen von Stoffwechselkrankheiten zukommt.

Zusammenfassung.

Am Ende der einzelnen Abschnitte sind jeweils die wichtigeren Einzelbefunde angeführt. Das Hauptergebnis der Untersuchung wird hier zusammengefaßt, ohne nochmals die Wege zu bezeichnen, auf denen es erreicht wurde:

Bei Plasmocytomträgern entstehen verschiedene pathologische Eiweißkörper, für welche die Bezeichnung „Paraproteine“ eingeführt wird. Sie sind blutfremd, untereinander eng verwandt, spezifisch für Plasmocytom, präcipitieren und krystallisieren leicht spontan und werden in ihren Fällungen durch Kongorot gefärbt. Die Hauptformen der Paraproteinosen sind die Paramyloidose, welche vom echten Amyloid streng zu trennen ist, die Paraproteinurie, die zu Nephrose und schrumpfender Nephrohydrose führt, und die Paraproteinämie, welche neben der mengenmäßigen Verschiebung des Eiweißspektrums als artliche Abwegigkeit der Bluteiweißkörper anzusehen ist.

Die Paraproteine werden in den Plasmocytomzellen gebildet. Bei Sekretverhaltung findet man in den Geschwulstzellen Paraproteine als Krystalle oder als hyaline Tropfen, sog. *Russellsche Körperchen*. Die Eiweißbildung in den Plasmocytomzellen ist als eine Wiederholung der physiologischen Tätigkeit ihrer Mutterzellen anzusehen und hat keinerlei Beziehung zur vielfach vermuteten Entstehung von Serumeiweiß im

Knochenmark. Ob das Plasmazellsystem an der Serumeiweißbildung beteiligt ist, bedarf noch weiterer Klärung.

Schrifttum.

- Abrikosoff* u. *Wulff*: Verh. dtsch. path. Ges. **22**, 270 (1927). — *Albright*: Med. Clin. N. Amer. **1935**, 1109. — *d'Alloco*: Zit. nach *P. Weber*. — *d'Antona*: Riforma med. **50 I**, 363 (1934). — *Apitz*: (a) Virchows Arch. **300**, 113 (1937). (b) Virchows Arch. **302**, 435 (1938). (c) Kolloid-Z. **85**, 196 (1938). (d) Erg. Path. **35**, 1 (1940). (e) Klin. Wschr. (im Druck). (f) Virchows Arch. **304**, 65 (1939). — *Askanazy*: Dtsch. Arch. klin. Med. **68**, 34 (1900). — *Atkinson*: Med. Press a. Circ. **195**, 312, 327 (1937). Zit. nach *Tarr* u. *Ferris*. — *Barr*: Arch. int. Med. **1**, 844 (1928). — *Bayne-Jones* and *Wilson*: Bull. Hopkins Hosp. **33**, 37, 119 (1922). — *Bell*: Amer. J. Path. **9**, 393 (1933). — *Bing-Plum*: Acta med. scand. (Stockh.) **102**, 415 (1937). — *Blair*: Brit. med. J. **1901 II**, 713. — *Blum*: Berl. klin. Wschr. **1914 II**, 1563. — *Boggs* and *Guthrie*: (a) Bull. Hopkins Hosp. **23**, 353 (1912). (b) Bull. Hopkins Hosp. **24**, 368 (1913). — *Bohnenkamp*: Virchows Arch. **236**, 380 (1922). — *Bonsdorff*, v.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **7**, 269 (1933). — *Bonsdorff*, v., *Groth* u. *Packalén*: Fol. haemat. (Lpz.) **59**, 184 (1938). — *Boston*: Amer. J. med. Sci. **125**, 658 (1903). — *Bradshaw* and *Warrington*: Med. Chir. Transact. Lond. **82**, 251 (1899). — *Bramwell* and *Paton*: Labor. Rep. R. College of Physic., Edinburgh **4**, 47 (1892). — *Bürkel*: Z. klin. Med. **127**, 552 (1934). — *Bürümceki*: Virchows Arch. **302**, 607 (1938). — *Bungenberg de Jong*: (a) Protoplasma (Berl.) **15**, 110 (1932). (b) Kolloid-Z. **80**, 350 (1937). — *Buschke*: Klin. Wschr. **1932 I**, 408. — *Campbell-Horsfall*: Lancet **81**, 1166 (1903/1). — *Chester*: Z. klin. Med. **124**, 466 (1933). — *Citron*: Med. Klin. **1921 II**, 808. — *Coriat*: Amer. J. med. Sci. **126**, 633 (1903). — *Decastello*, v.: (a) Z. klin. Med. **67**, 319 (1909). (b) Wien. Arch. inn. Med. **1**, 335 (1920). — *Drury* and *MacMaster*: J. of exper. Med. **50**, 569 (1929). — *Eger*: Virchows Arch. **299**, 654 (1937). — *Ehrlich*: Z. klin. Med. **121**, 398 (1932). — *Ellenbeck*: Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1804. — *Fahr*: (a) Virchows Arch. **239**, 32 (1922). (b) Pathologische Anatomie des M. Brightii. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6, Teil I u. 2. Berlin: Julius Springer 1925 u. 1934. — *Feyrter*: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — *Fischer*, W.: (a) Zbl. Path. **21**, 49 (1910). (b) Zbl. Path. **31**, 183 (1920/21). — *Fitz*: Amer. J. med. Sci. **116**, 30 (1898). — *Foord*: Ann. int. Med. **8**, 1071 (1935). — *Forbus*, *Perl-zweig*, *Parjentjev* and *Burwell*: Bull. Hopkins Hosp. **57**, 47 (1935). — *Foster* and *Whipple*: Bull. Hopkins Hosp. **58**, 365, 379, 393, 407 (1921). — *Freifeld*: Beitr. path. Anat. **55**, 168 (1913). — *Freudenthal*: Arch. f. Dermat. **162**, 40 (1930). — *Freund*: Frankf. Z. Path. **40**, 400 (1930). — *Freund* u. *Magnus-Levy*: Z. klin. Med. **121**, 1 (1932). — *Frohmann*: Dtsch. med. Wschr. **1915 II**, 1113. — *Gascard*: C. r. Soc. Biol. Paris **64**, 13 (1908). — *Gerstel*: Virchows Arch. **283**, 466 (1932). — *Geschickter* and *Copeland*: Arch. Surg. **16**, 807 (1928). — *Gierke*, v.: Med. Klin. **1931 I**. — *Gilmore*: Texas State J. Med. **21**, 358 (1925). Ref. Amer. J. Roentgenol. **15**, 477 (1925). — *Glaus*: Virchows Arch. **223**, 301 (1917). — *Gottron*: Arch. f. Dermat. **166**, 584 (1932). — *Grimbert*: C. r. Soc. Biol. Paris **64**, 14 (1908). — *Gros*: Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 461 (1935). — *Groves*: Ann. Surg. **57 I**, 163 (1913). — *Grutterink* u. *de Graaff*: (a) Z. physiol. Chem. **34**, 393 (1901). (b) Z. physiol. Chem. **46**, 472 (1905). — *Gunn* and *Mahle*: Arch. of Path. **26**, 377 (1938). — *Hallermann*: Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 37 (1929). — *Helly*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1/2, S. 1061. Berlin: Julius Springer 1927. — *Helmke*: (a) Virchows Arch. **302**, 323 (1938). (b) Verh. dtsch. path. Ges. **31**, 398 (1939). — *Herz*: Wien. med. Wschr. **1908 II**, 1359. — *Hewitt*: Lancet **1929 I**, 66. — *Holman*: Arch. of Path.

- 27, 748 (1939). — *Hopkins* and *Savory*: *J. of Physiol.* **42**, 189 (1911). — *Hutchison*: *Zit. nach P. Weber*. — *Kahler*: *Prag. med. Wschr.* **1889 I**, 33. — *Keilback*: *Fol. haemat.* (Lpz.) **55**, 406 (1936). — *King*: *J. amer. med. Assoc.* **56**, 1092 (1911). — *Kleine*: *Beitr. path. Anat.* **79**, 678 (1928). — *Koch*: *Zbl. Path.* **31**, 183 (1920). — *Kuczynski*: *Virchows Arch.* **239**, 185 (1922). — *Laas*: *Virchows Arch.* **286**, 426 (1932). — *Lang*: *Arch. f. exper. Path.* **178**, 372 (1935). — *Letterer*: (a) *Beitr. path. Anat.* **75**, 486 (1926). (b) *Virchows Arch.* **293**, 34 (1934). — *Leupold*: (a) *Beitr. path. Anat.* **64**, 347 (1918). (b) *Erg. Path.* **21**, 120 (1926). — *Lichtwitz*: *Klinische Chemie*, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1930. — *Löhlein, M.*: *Beitr. path. Anat.* **69**, 295 (1921). — *Löhlein, W.*: *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 11, I, S. 162. Berlin: Julius Springer 1928. — *Loeper, Forestier et Tonnet*: *Presse méd.* **1921 I**, 333. — *Loeschke*: *Beitr. path. Anat.* **77**, 231 (1927). — *Lubarsch*: (a) *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. I, II, S. 466. Berlin: Julius Springer 1927. (b) *Virchows Arch.* **271**, 867 (1929). — *Lüscher*: *Biochemie*, *J.* **16**, 556 (1922). — *MacMahon* and *Magnus-Levy*: *Amer. J. Path.* **12**, 763 (1936). — *Magnus-Levy*: (a) *Z. physiol. Chem.* **30**, 200 (1900). (b) *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 703, 751. (c) *Z. klin. Med.* **116**, 510 (1931). (d) *Z. klin. Med.* **119**, 307 (1932). (e) *Z. klin. Med.* **121**, 533 (1932). (f) *Z. klin. Med.* **126**, 62 (1933). (g) *Acta med. scand.* (Stockh.) **95**, 217 (1938). — *Mainzer*: (a) *Z. klin. Med.* **119**, 363 (1931). (b) *Biochem. Z.* **246**, 134 (1931). — *Martin*: *Zit. nach P. Weber*. — *Meesmann*: *50. Zus.kunft dtsch. ophthalm. Ges.* **1934**, 311. — *Meyer*: *Frankf. Z. Path.* **53**, 419 (1939). — *Mibelli*: *Mh. Dermat.* **8**, 531 (1889). — *Micheli*: *Haematologica* (Palermo) **2**, 1 (1921). — *Miller* and *Baetjer*: *J. amer. Med. Assoc.* **70**, 137 (1918). — *Oerum*: *Ugeskr. Laeg.* (dän.) **1904**, 559. — *Ostertag*: *Zbl. Path.* **56**, 253 (1933). — *Perla* and *Hutner*: *Amer. J. Path.* **6**, 285 (1930). — *Perlweig, Delrus* and *Geschickter*: *J. amer. med. Assoc.* **90**, 755 (1928). — *Permin*: *Virchows Arch.* **189**, 439 (1907). — *Picchini* et *Fabris*: *Arch. Sci. med.* **54**, 551 (1930). — *Pines* u. *Piragoga*: *Arch. f. Psychiatr.* **84**, 332 (1928). — *Podwysotsky*: *Zit. nach Frojfeld*. — *Pribram*: *Med. Klin.* **1925 I**, 368. — *Randall*: *Amer. J. Canc.* **19**, 838 (1933). — *Randerath*: (a) *Z. klin. Med.* **127**, 527 (1934). (b) *Erg. Path.* **32**, 91 (1937). — *Raschkes*: *Prag. med. Wschr.* **1894 I**, 649. — *Rehsteiner*: *Zbl. Path.* **33**, 449 (1923). — *Reiche*: *Z. klin. Med.* **119**, 248 (1932). — *Reynolds*: *Brit. med. J.* **1926 II**, 475. — *Robertson* and *Brunsting*: *Amer. J. Path.* **12**, 766 (1936). — *Salvesen*: (a) *Acta med. scand.* (Stockh.) **65**, 152 (1926). (b) *Acta med. scand.* (Stockh.) **72**, 112 (1929). — *Schade*: *Z. klin. Med.* **93**, 1 (1922). — *Schunm*: *Münch. med. Wschr.* **1914 I**, 901. — *Schunm* u. *Kimmerte*: *Z. physiol. Chem.* **92**, 1 (1914). — *Schuppli*: *Schweiz. med. Wschr.* **1939 I**, 434. — *Seegelen*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **58**, 276 (1897). — *Siu* and *Wu*: *China med. J.* **35**, 527 (1921). — *Simon*: *Amer. J. med. Sci.* **125**, 984 (1903). — *Starlinger* und *Winands*: *Z. exp. Med.* **60**, 185 (1928). — *Steinmann*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **185**, 49 (1939). — *Strauß*: *Virchows Arch.* **291**, 218 (1933). — *Tarr* and *Ferris*: *Arch. int. Med.* **64**, 820 (1939). — *Terbrüggen*: *Virchows Arch.* **290**, 574 (1933). — *Thannhauser* u. *Krauß*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **133**, 183 (1920). — *Unna, P. S.*: *Die Histopathologie der Hautkrankheiten*, S. 485. Berlin: August Hirschwald 1894. — *Vidal*: *C. R. Soc. Biol. Paris* **50**, 991 (1898). — *Vignati* u. *Rauchenberg*: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 62. — *Vuilleumier*: *Ann. d'Anat. path.* **15**, 337 (1938). — *Wallgren*: *Uppsala Läk.för. Förh.* **25**, 113 (1920). — *Walters*: (a) *J. amer. med. Assoc.* **76**, 641 (1921). (b) *Med. Rec.* **100 II**, 847 (1921). — *Weber, Herbert*: *Beitr. path. Anat.* **86**, 1 (1931). — *Weber, Parkes*: *Med.-chir. Transact. Lond.* **86**, 395 (1903). — *Weinberger*: *Wien. klin. Wschr.* **1903 I**, 461. — *Wilson*: *J. of biol. Chem.* **56**, 203 (1923). — *Wintrobe* and *Buell*: *Bull. Hopkins* **52**, 156 (1933). — *Wu*: *J. of biol. Chem.* **51**, 33 (1922).