

Aus dem Pathologischen Institut der früheren Medizinischen Akademie Danzig.

## **Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloidose, mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidniere und Nephrose.**

Von

Professor Dr. A. TERBRÜGGEN, Ladbergen i. Westf.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. März 1944.)

Vor einigen Jahren fiel mir auf, daß dann, wenn bei der allgemeinen Amyloidose eine Sagomilz vorhanden ist, fast regelmäßig auch eine Leberbeteiligung in Form des pericapillären Amyloids nachweisbar ist, während beim Vorliegen einer Schinkenmilz kein Leberamyloid auftritt. Dafür fand sich aber bei der Kombination mit Schinkenmilz stärkeres Amyloid in der Wand der interlobulären Arterien der Leber. Diese Beobachtung ist so einfach und wiederholt sich so oft, daß man sich wundert, darüber keine näheren Angaben in der Literatur zu finden. Bei weiterer Verfolgung dieser Frage fand sich auch in der Milz ein verschiedenes Verhalten der Arterien, je nachdem eine Sago- oder Schinkenmilz vorhanden ist; bei der Sagomilz sind nämlich die Zentralarterien nicht amyloid-erkrankt, während sie bei der Schinkenmilz regelmäßig ein deutliches Amyloid zeigen. Auch in der Niere besteht dieser Gegensatz; bei Kombination mit Sagomilz und pericapillärem Leberamyloid fand sich gewöhnlich nur eine geringe Amyloidose der Glomeruli, während bei dem anderen Typ mit Schinkenmilz eine erhebliche Beteiligung der Arterien und eine stärkere Amyloidose der Glomeruli auftritt. Gleichsinnige Gegensätze lassen sich auch zum Teil in Nebennieren, Magen und Darm nachweisen.

Es werden also in der folgenden Arbeit bei der regulären allgemeinen Amyloidose zwei Grundformen herauszuarbeiten sein, die ich nach dem als Leitmotiv dienenden auffälligsten Organ als *Sagomilztyp* einerseits und als *Schinkenmilztyp* andererseits bezeichnen möchte. Dabei entspricht der Sagomilztyp vorwiegend einer pericapillären - follikulären Amyloidose; der Schinkenmilztyp zeigt dagegen eine besondere Beteiligung der Arterien mit typischer Verteilung.

Diese Einteilung berührt sich insofern mit der von STRAUSS, als dieser 1. ein pericapilläres-periglanduläres Amyloid = allgemeine Amyloidose, 2. ein vasomuskuläres-mesenchymales Amyloid = Paraamyloidose von der 3. tumorförmigen Amyloidose trennt. Ich selbst sehe aber, daß man

in der ersten Gruppe von STRAUSS wieder zwei Grundformen unterscheiden kann, deren erste nur den Namen pericapilläre-periglanduläre Amyloidose verdient, während in der zweiten Grundform bei typischer regulärer Verteilung des Amyloids eine stärkere arterielle-mesenchymale Lokalisation vorliegt. Trotzdem handelt es sich dabei aber nicht um eine Paramyloidose. Es scheint also gewisse Übergänge zwischen der STRAUSSschen ersten und zweiten Gruppe zu geben.

Das von mir untersuchte Material beläuft sich auf 41 Fälle<sup>1</sup> allgemeiner Amyloidose, von denen 3 unvollständig untersucht sind; bei einem fehlt die Niere, bei zweien fehlen klinische und anatomische Angaben. In den übrigen Fällen habe ich an Hand der Krankenblätter und Sektionsprotokolle meist Art und Dauer der Grundkrankheit sowie auch öfters den Beginn der Eiweißausscheidung und das Auftreten der Ödeme usw. festlegen können. Zur Bearbeitung sind regelmäßig Milz, Leber und Niere gekommen; in 25 Fällen sind daneben die Nebennieren und in 13 Fällen Magen und Darm auf Amyloid untersucht worden.

Ich habe das Material in 3 Tabellen (1, 2 und 3) zusammengestellt, von denen die ersten beiden altersmäßig gruppiert sind. Tabelle 1 gibt die allgemeinen Amyloidosen vom Sagomilztyp wieder. Tabelle 2 die vom Schinkenmilztyp und Tabelle 3 einige Fälle, die weder zum Sago- noch zum Schinkenmilztyp zu rechnen sind und als „teilweise atypische“ Fälle bezeichnet werden. Dieser Ausdruck soll sagen, daß kein atypisches Amyloid im Sinne der Paramyloidose vorliegt, sondern eine teilweise atypische Lokalisation der allgemeinen Amyloidose vorhanden ist. Zum färberischen Amyloidnachweis habe ich mich in allen Fällen der Methylviolet- und Kongorotfärbung bedient und das Urteil immer auf eine Betrachtung beider Färbungen im Verein mit der Hämatoxylin-Eosin- und Fettfärbung gegründet.

## I. Das Verhalten der Milz bei allgemeiner Amyloidose.

### 1. Die Sagomilz.

Der mikroskopische Befund der Sagomilz ist in allen Fällen recht gleichartig. Wenn man mit HUECK in den Follikeln drei Zonen unterscheidet, so finden sich im Zentrum meist keine Amyloidablagerungen, sondern locker gelagerte Lymphzellhaufen, die mehr oder weniger atrophisch sind; in der mittleren Zone (nach HUECK Außenzone) ist immer Amyloid vorhanden, ebenso in der dritten Zone, der Randzone.

<sup>1</sup> Das Material entstammt in der Hauptsache dem Pathologischen Institut Danzig und Greifswald. Meinem verehrten Lehrer LOESCHKE und seinem Oberarzt Dozent Dr. GÜTTNER bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, daß sie mich auch nach meiner Berufung nach Danzig mit Material unterstützt haben. Ferner danke ich den Herren Professoren FEYRTER, BOHN und KATSCH sowie verschiedenen anderen Klinikdirektoren, die mir Material und Krankenblätter überlassen haben.

Tabelle 1. *Amyloidosen*

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter, Geschl.	Grundleiden, Dauer, klinischer und anatomischer Befund
1	G 15/43	17 J. ♂	Exsudative Lungentuberkulose, agonal eingel. Esb. 13 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
2	D 961/41	21 J. ♀	Exsudative Lungentuberkulose, Eiweiß seit 1 Jahr neg. Keine Ödeme
3	DW 50/43	21 J. ♂	Vor 1 Jahr Malaria; Lungenspitzen- und Darmtuberkulose, schubweise häm. Streuung. Eiweiß und Ödeme unbekannt
4	G 90/39	22 J. ♀	Exsudative Lungentuberkulose. Krank seit 1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Jahren, erst agonal Eiweiß +, keine Ödeme
5	D 523/41	25 J. ♂	Vor 5 Jahren Spitzentuberkulose, aber arbeitsfähig bis vor <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Jahren. Nach Grippe Verschlechterung; bis zum Tode Eiweiß neg., keine Ödeme
8	D 222/42	26 J. ♂	Kav. prod. Lungentuberkulose seit 2 Jahren. Seit 4 Wochen Ödeme. 6 Tage vor dem Tode Gesamteiweiß 4,59%. Im Urin bis zuletzt Spuren von Eiweiß
7	G 282/38	27 J. ♂	Kav. Lungentuberkulose, frische Streuung, krank seit 3 Jahren. Erst agonal Eiweiß +, keine Ödeme
8	G 290/38	28 J. ♂	Kav. Lungentuberkulose, seit 2 Jahren krank. Seit einigen Wochen Eiweiß 12 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> . Rest-N 29 mg-%
9	Gr. 146/44	29 J. ♀	Kav. exsudative Lungentuberkulose. Klinische Untersuchung unbekannt
10	G 287/39	30 J. ♀	Beckensarkom, bestrahlt; seit 1 Jahr krank, seit 6 Wochen Eiweiß leicht positiv, keine Ödeme
11	G 217/43	30 J. ♂	Pleuraempyem, seit <sup>3</sup> / <sub>4</sub> Jahren krank. Letzte Woche Durchfälle. Eiweiß positiv. Klinisch Amyloidverdacht
12	G 208/36	32 J. ♂	Lymphogranulomatose, bestrahlt, seit <sup>1</sup> / <sub>4</sub> Jahr krank. Seit 6 Wochen Eiweiß positiv 3,6 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
13	G 185/38	32 J. ♂	Exsudative Lungentuberkulose, krank seit 1 Jahr. Seit 2 Wochen Eiweiß 16 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> , Ödeme +, klinisch Amyloidverdacht
14	G 469/37	33 J. ♂	Lymphogranulomatose, bestrahlt, seit 1 Jahr krank. Eiweiß negativ, keine Ödeme
15	D 562/43	34 J. ♂	FrISChe Wirbelcaries, Senkungsabsceß, Peritonitis tuberculosa. Klinischer Befund unbekannt
16	R. II	35 J. ♂	Unbekannt
17	D 1005/43	39 J. ♂	Kav. Lungentuberkulose. Seit <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Jahr behandelt; Eiweiß negativ, keine Ödeme
18	D 713/41	46 J. ♂	Kav. Lungentuberkulose, seit 1 Jahr in Behandlung. 8 Wochen vor dem Tode Eiweiß 5 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> , Kongorotschwund 24,7%, klinisch Amyloid
19	D 221/42	48 J. ♂	Harnröhrenstriktur, seit 1 Jahr krank; Pyelonephritis, perinephritischer Absceß, Durchfälle. Vor 8 Wochen Eiweiß 8 <sup>0</sup> / <sub>100</sub> . Urämie

*vom Sagomiltztyp.*

Milz				Leber			Nieren			Neben- nieren- rinde
Gew. g	follikulär und peri- follikulär	Pulpa	Zen- tralar- terien	Gew. g	peri- capillär	inter- lob. Ar- terien	Gew. zus. g	Glo- meruli	Ar- terien	
220	++	(+)	—	1800	++	(+)	320	+	—	++
	++	—	—		+	—		(+)	—	+
	+	—	—		—	—				
420	++	—	—	2100	+		330	+	—	+
	++	—	—		(+)	—		(+)	—	—
350	+++	—	—	1500	++	(+)	380	(+)	—	+
	+++	—	—		++	(+)		++	(+)	+++
	++	—	—		+	(+)		+	(+)	
	++	—	—		+++	—		(+)	—	(+)
	++	—	—		—	—		+	(+)	
	++	—	—		++	—		+	(+)	
	+	(+)	—		+	—		+	(+)	
	++	—	—		+	(+)		+	(+)	
	++	—	—		++	(+)		+	(+)	
330	++	—	—	2700	+++	(+)	320	(+)	—	
	++++	—	—		++++	(+)		+	(+)	
420	++	Gefäße +	—	1610	++	(+)	650	++	—	+
260	++	(+)	—	1300	++	(+)	320	++	(+)	++
360	++++	—	—	1600	+	(+)	440	++	+	+

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter, Geschl.	Grundleiden, Dauer, klinischer und anatomischer Befund
20	G 458/38	49 J. ♂	Prod. Lungentuberkulose seit 5 Jahren. Frische Kehlkopf- und Darmtuberkulose. Tod an Lungenembolie. 2 Wochen vor dem Tod Eiweiß +, geringe Ödeme
21	G 477/37	57 J. ♂	Bronchialcarcinom, seit 3 Jahren Verschattung, zuletzt Lungengangrän, seit 5 Wochen Eiweiß $4\frac{0}{100}$
22	D 30/44	61 J. ♂	Kav. Lungentuberkulose, klinischer Befund unbekannt
23	D 657/41	68 J. ♂	Prod. kav. Lungentuberkulose seit 1 Jahr. Tod an Lungenembolie. Seit 4 Wochen Ödeme. 3 Tage vor dem Tode Eiweiß stark positiv
24	R. I	unbekannt	Unbekannt

In Übereinstimmung mit HIGUCHI und früheren Beschreibern kann man fast immer feststellen, daß in der Randzone, die an den Fluträumen gelegen ist, meist reichlicheres und dichteres Amyloid als in der mittleren Zone des Follikels vorhanden ist. In der inneren Zone lassen sich nur gelegentlich einzelne kleinere Amyloidschollen zwischen den locker gelagerten Lymphzellen nachweisen. In der Tabelle 1 habe ich die Stärke des Amyloids mit 1—4 Kreuzen angegeben. Im Fall 3 und 12 fand sich nur spärliches Amyloid in der mittleren Zone des Follikels, in den meisten Fällen, in denen 2 oder 3 Kreuze vorhanden sind, betrifft das Amyloid daneben vor allem die Randzone und greift zum Teil recht weit über dieselbe herüber, wie in den Fällen 16 und 19. Trotzdem ist die Bindung an den Follikel so ausgesprochen, daß man von einem reinen Follikelamyloid sprechen kann. Ganz gelegentlich finden sich auch beim Follikelamyloid, das auch als perifollikuläres oder periglanduläres Amyloid bezeichnet werden kann, geringfügige, zarteste Amyloidanlagerungen an das Retikulum der Pulpa; ein solches spurenweises Pulpaamyloid habe ich nur in 3 Fällen gefunden.

Von besonderer Bedeutung erscheint mir nun das Verhalten der Gefäße des Follikels, insbesondere der Zentralarterien, auf das HIGUCHI nicht eingegangen ist. Man findet nämlich regelmäßig, daß in der Sago- milz kein Amyloid der Zentralarterien vorliegt, oder nur eine ganz geringfügige segmentförmige Amyloidose der Arterienwand vorhanden ist (Abb. 1). Diese Beobachtung ist auch schon von STILLING und LUBARSCH erwähnt, aber nicht als regelmäßiges und prinzipielles Verhalten erkannt worden. Dies Freibleiben der Zentral- und Trabekelarterien bei der Amyloidose des Follikels steht ganz im Gegensatz zu dem

(Fortsetzung.)

Milz				Leber			Nieren			Neben- nieren- rinde
Gew. g	follikulär und peri- follikulär	Pulpa	Zen- tralär- terien	Gew. g	peri- capillär	inter- lob. Ar- terien	Gew. zus. g	Glo- meruli	Ar- terien	
	+++	—	—		+	—		+	(+)	
	++	—	—		+++	+		++	+	
55	++	—	—	1090	+	(+)	285	++	—	+
180	++	—	—	1500	+	—	430	++	(+)	+
	++	—	—		+	—		+	(+)	+

Schinkenmilztyp der Amyloidose. Weiter ist auffällig, daß in der Sago-  
milz zwar die Zentralarterien amyloidfrei sind, daß aber die Verzwei-  
gungen derselben, die Pinselararterien, sehr häufig amyloidentartet sind. In

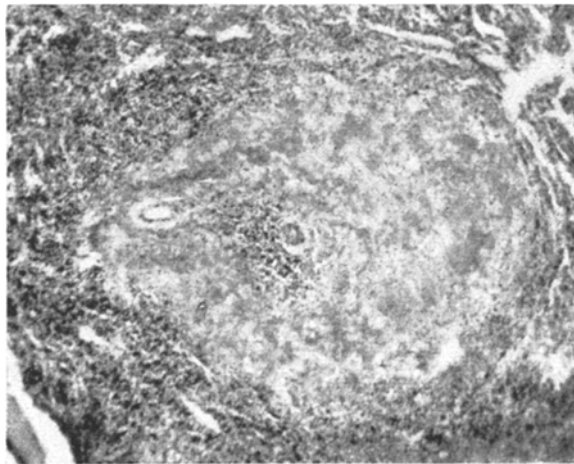


Abb. 1. Fall 11. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Typisches Follikelamyloid;  
Zentralarterie amyloidfrei.

einem Fall (17) erstreckt sich diese Amyloidose der Pinselararterien sehr  
weit bis in die Pulpa hinein, deren Retikulum aber sonst frei von Amyloid  
erscheint. Die Angabe von LUBARSCH, daß beim Follikelamyloid das  
Retikulum befallen, die Pinselararterien und perifollikulären Capillaren  
weniger beteiligt sind, läßt sich also nicht vollständig bestätigen.

Tabelle 2. *Amyloidosen*

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter, Geschl.	Grundleiden, Dauer, klinischer und anatomischer Befund
25	D 815/42	22 J. ♂	Seit 9 Jahren Osteomyelitis. Seit 7 Jahren Eiweiß positiv. Vor 3 Jahren Eiweiß 10 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> . Kongorotschwund 40 %. Wohlbefinden bis vor 5 Monaten, dann Ödem und Durst. Urämie. Blutdruckerhöhung 160/120. Herzgewicht 320 g
26	D 505/41	34 J. ♂	Osteomyelitis seit 18 Jahren. Vor 6 Jahren Ascites, Ödeme, RR 130/90, Isosthenurie. Vor 6 Monaten Eiweiß pos. Keine Ödeme. Rest-N 68,6 mg.-%. Indican ++. Zuletzt Eiweiß 12 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , allgemeine Ödeme. Urämie. RR 200/120. Herzgewicht 530 g
27	D 877/43	37 J. ♀	Seit 13 Jahren lungenkrank. Lungenschrumpfung und Bronchiektasen. Seit 1 Jahr Ödeme, vor 4 Monaten Eiweiß pos. und starke Ödeme. Vor 1 Monat Eiweiß 25 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> . Herzgewicht 200 g. Nierenvenenthrombosen
28	D 116/42	40 J. ♂	Vor 24 Jahren Lungentuberkulose. Bronchiektasen, vor 7 Jahren Eiweiß 8 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , RR 125/70, vor 3 Jahren Kongorotschwund 43,8 %, seit 3 Monaten starke Ödeme und Durchfälle, RR 160/100. Tod an croupöser Pneumonie. Herzgewicht 305 g
29	G 78/37	41 J. ♀	Vor 7 Jahren Gelenkrheumatismus, vor 5 Jahren Adnexitis, vor 4 Jahren Endokarditis und Pleuritis, chronische Pelveoperitonitis. Ödeme seit 7 Monaten. Rest-N 1 Tag vor dem Tode 115 mg.-%. Postoperative Anurie
30	G 283/38	41 J. ♂	„Schon lange lungenkrank“. Chronische cirrhotische Lungentuberkulose. Amyloidschrumpfnieren. Hypertrophie li. Kammer. Agonal urämisch eingeliefert
31	D 790/41	41 J. ♀	Seit 18 Jahren Spitzentuberkulose und Bronchiektasen. Vor 2 Jahren Esb. 0,8 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , bald darauf Ödeme und Esb. 15 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , RR 110/80. Vor 4 Monaten Eiweiß 3—5 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> . Kongorotschwund 20 %. RR 115/57. Herzgewicht 240 g
32	G 565/38	43 J. ♂	Seit 40 Jahren Wirbeltuberkulose. Seit langen Jahren Oberschenkeleiterungen. 2 Tage vor dem Tode Eiweiß 13 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , Rest-N 107 mg.-%, RR 80/45 (infolge Nebennierenverkäsung). Amyloidschrumpfnieren
33	D 611/41	43 J. ♂	Seit 19 Jahren Ulcera cruris, seitdem dauernd Eiterungen. Ödem. Anämie. Kachexie. Urin- und Blutdruckuntersuchungen fehlen. Herzgewicht 320 g. Ödeme, Ascites, Hydrothorax, Bronchopneumonie
34	G 61/39	49 J. ♂	Vor 25 Jahren Brustkorbverletzungen und Rippenresektion, später Bronchitis und Bronchiektasen. 4 Tage vor dem Tode Eiweiß 1,6 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> , Rest-N 51,4 mg.-%. Tod an Urämie
35	D 864/43	51 J. ♂	Vor 30 Jahren komplizierte Fraktur. Seit 22 Jahren häufig Fisteloperationen. Seit 3 Monaten frische metastatische Osteomyelitis. 2 Wochen vor dem Tode Eiweiß 16 <sup>0</sup> / <sub>00</sub> . Gesamteiweiß 3,5 %. 1 Woche nach Incision urämische Symptome. Herzgewicht 320 g

*vom Schinkenmiltztyp.*

Milz				Leber			Nieren			Neben- nieren- rinde
Gew. g	peri- folli- kulär	Pulpa	Zen- tral-ar- terien	Gew. g	peri- folli- kulär	inter- lob.Ar- terien	Gew. zus. g	Glome- ruli	Arterien	
320	+	+++	++	1550	—	++	220	++++	+++	++++
410	+	++	+	1940			250	++++	+++	
335	++	+++	+	1400	—	+	415	+++	++	+++
210	(+)	++	++	2420	—	+	565	+++	+++	
	++	+	++		—	+		+++	+++	++
	+	++	+		—	+		++++	+++	
280	+	++	+	1500	—	+	430	+++	++	+++
	+	++	+		(+)	+		+++	+	+ verkäst
600	+	+++	+	1850	—	+	350	++++	+++	+++
	+	+++	+		—	++		++++	+++	++++
240	(+)	++	+	2010	—	++	665	+++	++	++



Tabelle 2.

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter Geschl.	Grundleiden, Dauer, klinischer und anatomischer Befund
36	G 419/36	60 J. ♂	Chronische Bronchiektasen. 4 Tage vor dem Tode Eiweiß +, Ödeme, Rest-N 68,2 mg. %, RR 120/70. Amyloidose vom Schinkenmilztyp mit geringer Schrumpfung der Nieren
37	D 314/43	70 J. ♀	Vor 21 Jahren Pyelitis; sehr alter, geklärter Ovarialabsceß (etwa 20 Jahre alt). Urin- und Blutbefunde fehlen. Herzgewicht 280 g. 17 Tage vor dem Tode Panaritium incidiert. Urämie?

Nach HIGUCHI sollen beim Follikelamyloid die Follikelcapillaren durchgängig bleiben und von diesem Verhalten soll die Lokalisation des Amyloids abhängen. Diese Angaben beruhen auf Untersuchungen HUECKs, der bei alternden Follikeln eine geringe Durchgängigkeit der Capillaren erwartet, jedoch bleibt der Nachweis, daß die Lokalisation des Amyloids in den Follikeln vom Verhalten der Capillaren abhängt, aus. HIGUCHI erwähnt weiter, daß in einzelnen Fällen in der Pulpa dickwandige Capillaren gefunden werden, deren Gefäßwandzellen in mehreren Schichten liegen und so an Hülsearterien erinnern; diese Beobachtung stimmt mit der in Fall 17 überein; ich möchte jedoch annehmen, daß es sich hierbei um die Fortsetzung des Amyloids der Pinselarterien handelt.

## 2. Die Schinkenmilz.

Bei der Schinkenmilz handelt es sich um eine Amyloidose der Pulpa, in der sich das Amyloid an Retikulum und Sinus anlegt. In manchen Fällen ist das Amyloid in Form von breiten Bändern, meist aber in zarten Netzen abgelagert und oft an den peritrabekulären Sinus stärker als an den perifollikulären. Immer jedoch ist auch das Randnetz der Follikel mitbetroffen, jedoch in verschiedener Dichte. Ich habe deswegen in der Tabelle 2 das Pulpaamyloid je nach seiner Dichte mit einer verschiedenen Anzahl von Kreuzen versehen. Im Follikel selbst habe ich das Amyloid regelmäßig vermißt, während es in der perifollikulären Zone auch in der Tabelle je nach seiner Dichtigkeit gekennzeichnet ist. Charakteristisch für die Schinkenmilz ist, daß die Pulpa ganz gleichmäßig überall Amyloid enthält, während beim Übergreifen des Follikelamyloids auf die Pulpa immer große Pulpateile freibleiben.

Sehr auffallend ist nun, daß bei der Schinkenmilz immer ein starkes Amyloid in der Wand der Zentralarterien und gelegentlich auch der Bälkchenarterien vorhanden ist, während die Pinselarterien mehr oder

(Fortsetzung.)

Milz				Leber			Nieren			Neben- nieren- rinde
Gew. g	peri- folli- kulär	Pulpa	Zen- tral- arterien	Gew. g	peri- folli- kulär	inter- lob.Ar- terien	Gew. zus. g	Glome- ruli	Arterien	
	+	++	+		—	+		+++	++	
220	+	++	+	1670	—	++	200	++	+++	++++

weniger frei sind (Abb. 2). Diese Beteiligung der Zentralarterien beim Pulpaamyloid ist auch von LUBARSCH als häufiges Vorkommnis erwähnt. Es handelt sich aber um ein absolut gegensätzliches Verhalten der Zentralarterien bei der Sago- und Schinkenmilz. Beim Pulpaamyloid liegt

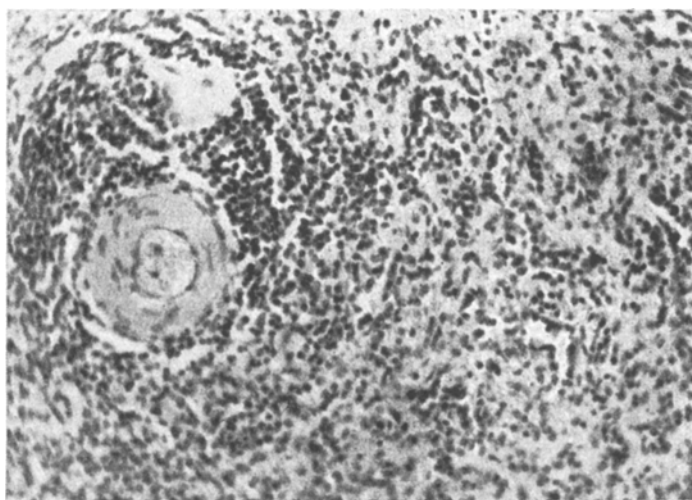


Abb. 2. Fall 25. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Deutliches Pulpaamyloid; Follikel frei; im Gegensatz zur vorigen Abbildung ist hier aber eine Amyloidinfiltration der Wand der Zentralarterie vorhanden.

also eine arterielle Amyloidose vor, während die Sagomilz als pericapilläre Amyloidose angesprochen werden kann. Im übrigen ist das Verhalten der Milzamyloidose so bekannt, daß nichts Neues hinzuzufügen ist. Wir werden aber sehen, daß den beiden Formen der Milzamyloidose auch bestimmte Formen der Amyloidose in Leber, Nieren, Nebennieren, Magen und Darm zugeordnet sind, die sich nicht nur

Tabelle 3. *Teilweise atypische*

Lfd. Nr.	Sekt.-Nr.	Alter, Geschl.	Grundleiden, Dauer, klinischer und anatomischer Befund
38	D 750/42	50 J. ♀	Varicen, Thrombosen, chronische Pneumonie. $\frac{1}{4}$ Jahr krank. Herzgewicht 280 g. Vor 3 Monaten $\frac{50}{100}$ Eiweiß. RR 150/45 mm Hg. Zuletzt Esb. $\frac{109}{100}$ . Weiteres nicht bekannt
39	D 28/44	38 J. ♀	Bronchiektasen. Nierenbeckenstein. Anurie nach Nephrotomie. Eiweiß agonal $\frac{90}{100}$ . Herzgewicht 190 g
40	G 746/43	43 J. ♂	Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren Thrombose. Meteorismus usw. Vor $\frac{1}{2}$ Jahr „Nierenentzündung“. Vor 1 Monat Eiweiß $\frac{8,60}{100}$ . RR 105/70. Ödeme. 1 Woche vor dem Tode Bluteiweiß 3,58%. Anatomisch <i>Silikose</i>
41	G 719/43	66 J. ♂	Klinisch Leberschaden mit stark positiver Takata-Reaktion. Anatomisch kein Grundleiden nachweisbar. 2 Monate vor dem Tode Eiweiß $\frac{6,20}{100}$ . Rest-N 30,7 mg.-%. RR 125/60

quantitativ, sondern je nach der Gefäßstrecke, die befallen ist, auch qualitativ unterscheiden und klinisch verschiedenen Verlaufsformen entsprechen.

### 3. Die Milz bei „teilweise atypischer“ Amyloidose.

In der Literatur wird neben der Sago- und Schinkenmilz auch eine Kombinationsform anerkannt. Im allgemeinen ist es jedoch so, daß bei den meisten Fällen, die als Kombinationsform bezeichnet sind, entweder ein perifollikuläres Amyloid mit Übergreifen auf die Pulpa oder ein Pulpaamyloid mit stärkerem Übergreifen auf die perifollikulären Räume vorliegt. Trotzdem gibt es aber einige Fälle, in denen auch das Verhalten der Zentralarterien, der Follikel und Pulpa von den beiden großen Gruppen des Sagomilz- und Schinkenmilztyps abweicht. In diesen Fällen fügen sich auch Leber und Nieren nicht immer so ein, wie das bei den beiden oben beschriebenen Gruppen der Fall ist. In Tabelle 3 habe ich 4 Fälle von teilweise atypischer Amyloidose zusammengestellt. In Fall 38 waren weder die Follikel noch die Pulpa, noch die Zentralarterien der Milz amyloidentartet, sondern nur Nebennieren und Nieren befallen. In Fall 39 ist ein ziemlich dichtes Amyloid in den perifollikulären Räumen und um die Trabekel herum vorhanden, während in der Pulpa überall zarte Amyloidablagerungen vorhanden sind. Im großen ganzen liegt also hier das Bild der Schinkenmilz vor, das aber mit dem der Sagomilz kombiniert zu sein scheint. Dabei sind die Trabekel und Zentralarterien gewöhnlich amyloidfrei, während die Pinselarterien ausgesprochen amyloidentartet sind. Im Fall 40 ist das Amyloid im wesentlichen auf die Mittel- und Randzone der Follikel beschränkt,

*Amyloidosen (Mischformen).*

Milz				Leber			Nieren			Neben- nieren- rinde
Gew. g	follikulär und peri- follikulär	Pulpa	Zen- tral- ar- terien	Gew. g	Peri- capillär	inter. lob.Ar- terien	Gew. zus. g	Glome- ruli	Ar- terien	
130	—	—	—	1600	—	—	230	(+)	—	++
120	++	++	(+)	1090	(+)	(+)	315	++	++	+++
	++++	+	—		—	++		+	++	+++
	+++	+++	(+)		++++	+		++	(+)	

greift aber weit auf die Pulpa über, ohne sie jedoch gleichmäßig zu befallen. Es liegt also im wesentlichen das Bild der Sagomilz mit Übergreifen auf die Pulpa vor. Dem entspricht auch, daß die Zentralarterien frei von Amyloid sind; die Pinselarterien treten nicht besonders hervor, sind aber amyloidentartet. Im Fall 41 besteht eine ziemlich diffuse Amyloidose der Pulpa, jedoch am stärksten in den perifollikulären Räumen, weswegen oft eine Ähnlichkeit mit der Sagomilz auftritt. Die Zentralarterien der Follikel sind meistens amyloidfrei, was dem Sagomilztyp entsprechen würde, die Pinselarterien sind auffällig amyloidentartet. Von einer Mischform kann man vielleicht eher sprechen als von einer Kombinationsform, wobei nicht sicher zu entscheiden ist, ob primär eine Sagomilz oder eine Schinkenmilz vorliegt. In Fall 39 hat man den Eindruck, daß eine geringe Pulpaamyloidose das Primäre und die perifollikuläre Amyloidose das Sekundäre ist, jedoch dürften sich solche Eindrücke schwer beweisen lassen.

Im großen ganzen spielen diese teilweise atypischen oder Mischformen der Amyloidose für unser Problem keine wesentliche Rolle, da wir in der Hauptsache nur die beiden Grundtypen: Die allgemeine Amyloidose vom Sagomilztyp und die allgemeine Amyloidose vom Schinkenmilztyp herausstellen wollen. Ich erwähne diese atypischen Fälle nur, um zu zeigen, daß es gelegentlich Schwierigkeiten macht, dieselben einzuordnen.

#### 4. Über die Häufigkeit von Sago- und Schinkenmilz.

Als bestimmende Faktoren, die für die Lokalisation des Amyloids in Follikel oder Pulpa verantwortlich gemacht werden, sind immer

wieder Lebensalter und Grundkrankheit genannt. Sicherlich ist es unbestritten, daß die Sagomilz mehr im jugendlichen Alter und die Schinkenmilz öfter im höheren Lebensalter vorkommt; in meinem Material fanden sich unter den 23 Sagomilzen 11 Fälle im Lebensalter bis zu 30 Jahren, 9 Fälle zwischen 31 und 50 und 3 Fälle im Alter über 50 Jahren. Bei den 13 Schinkenmilzen dagegen war nur ein Fall unter 30 Jahren vorhanden, während zwischen 31 und 50 Jahren 9 und über 50 Jahren 3 Fälle vorkamen. Das bedeutet also in Übereinstimmung mit den bisherigen Literaturangaben, daß die Häufigkeit der Schinkenmilz mit dem Lebensalter zunimmt. Aber andererseits geht aus meinem Material hervor, daß sie im mittleren Lebensalter ebenfalls nicht selten ist.

Wie schon erwähnt, bauen HUECK und HIGUCHI auf dieser Altersverteilung der Sago- oder Schinkenmilz ihre Theorie auf, die diese gegensätzliche Amyloidlokalisation erklären soll. Schon M. B. SCHMIDT hatte daran gedacht, daß für die Verschiedenheit der Amyloidablagerung in Follikel und Pulpa verschiedene Strömungsverhältnisse oder sonstige funktionelle Besonderheiten eine Rolle spielen könnten. HUECK glaubt in der Jugend einen stärker vascularisierten „blühenden“ Follikel nachweisen zu können, während im Alter eine Rückbildung und mangelhafte Durchblutung vorhanden sei. Darauf basiert HIGUCHI, wenn er in seiner, ein großes Material umfassenden Arbeit annimmt, daß von der Capillarisierung des Follikels die Form des Amyloids abhängt. Jedoch gelingt es nicht, nachzuweisen, daß beim Follikelamyloid wirklich eine stärkere Vascularisation des Follikels bestanden hat. Jedenfalls kommt das Follikelamyloid auch im höheren Lebensalter vor, ebenso wie die Schinkenmilz im mittleren Lebensalter nicht viel seltener als die Sagomilz ist. Da nun, wie wir zeigen werden, dem Sagomilztyp auch eine besondere Form der Amyloidose in Leber, Nieren, Magen und Darm entspricht, kann die Ursache der Lokalisation im Follikel nicht allein von dem derzeitigen Zustand des Follikels abhängen, sondern muß allgemeinere Ursachen haben.

Solche allgemeineren Ursachen hat man vielfach in der Art der zur Amyloidose führenden Grundkrankheit gesucht. Tatsächlich läßt sich mit Leichtigkeit nachweisen, daß bei der Tuberkulose meist eine Sagomilz und bei anderen Erkrankungen, wie Osteomyelitiden, Bronchiektasien, chronischen Eiterungen usw. öfter eine Schinkenmilz vorliegt. Daß nun die Sagomilz bei der Tuberkulose dominiert, könnte auch erklären, warum sie vorwiegend im jugendlichen Alter angetroffen wird; weil die Tuberkulösen nämlich meist im jugendlichen Alter sterben. Immerhin zeigt sich aber, daß auch bei Tuberkulösen gelegentlich eine Schinkenmilz vorkommt, wenn die Tuberkulose längere Zeit bestanden hat. In der Tabelle 4 habe ich die Häufigkeit der Sago- und Schinkenmilz bei Tuberkulose und nichttuberkulösen Erkrankungen aus den

Angaben von LUBARSCH, HIGUCHI und dem eigenen Material zusammengestellt. Dabei zeigt sich, daß bei der Sagomilz tatsächlich in 77—82% der Fälle eine Tuberkulose gefunden wird, daß dagegen bei der Schinkenmilz eine solche nur in 36—38% vorliegt. Es geht aus diesem Material also eine Bevorzugung durch bestimmte Erkrankungen, aber keine Ausschließlichkeit hervor. Vielmehr müssen es noch andere Faktoren sein, die für die Lokalisation des Amyloids als Sago- oder Schinkenmilztyp verantwortlich sind.

Es ist erstaunlich, daß man in der Literatur nur wenige Angaben über die Dauer der Grundkrankheit findet. Man ist sich zwar allgemein darüber einig, daß nicht die Tuberkulose als solche etwa die Ursache der allgemeinen Amyloidose ist, sondern die bei der Tuberkulose bzw. anderen Krankheiten auftretenden Eiterungen und nekrotisierenden Prozesse, aus denen blutfremdes Abbaueiweiß resorbiert wird und in den Kreislauf gelangt. Man ist sich also dar-

Tabelle 4. Aufteilung der typischen allgemeinen Amyloidose nach Grundkrankheiten.

	Tuberkulose	Nicht-tuberkulose
Sago-milztyp {	LUBARSCH 82,85 %	17,15 %
	HIGUCHI 83,78 %	16,22 %
	TERBRÜGGEN 77,27 %	22,73 %
	(17 : 22 Fälle)	(6 : 22 Fälle)
Schinken-milztyp {	LUBARSCH 36,8 %	63,2 %
	HIGUCHI 36,6 %	63,4 %
	TERBRÜGGEN 38,46 %	61,54 %
	(5 : 13 Fälle)	(8 : 13 Fälle)

über einig, daß ein allgemeinerer Faktor als der des Erregers von Bedeutung für die Entstehung der Amyloidose und ihrer verschiedenen Formen ist. Es wäre nun durchaus denkbar, daß die Dauer dieser Resorption von Abbaueiweiß und die Menge desselben bestimmend für die verschiedene Lokalisation in Form des Sago- und Schinkenmilztyps ist.

In 28 Fällen habe ich genauere Einblicke in die Krankenblätter nehmen und einigermaßen sicher die Dauer der Grundkrankheit bestimmen können. In 6 weiteren Fällen erlaubte der anatomische Befund ein Urteil darüber, ob die Erkrankung lange oder ziemlich kurz bestanden hat. Und es ist nun erstaunlich, aus der Tabelle 5 zu sehen, daß die Amyloidose vom Sagomilztyp fast nur bei solchen Krankheiten vorkommt, die höchstens einige Jahre bestehen, während die Amyloidose vom Schinkenmilztyp nur dann auftritt, wenn die Grundkrankheit lange Jahre schon vorhanden ist. In allen Fällen von exsudativer Tuberkulose z. B. findet sich immer eine Sagomilz usw., während bei chronisch produktiven Tuberkulosen meist eine Schinkenmilz gefunden wird. Hier erklärt sich also bis zu einem gewissen Grade, warum die Tuberkulose im einen Fall zu dieser und im anderen zu jener Amyloidlokalisation führt. Man sieht aus Tabelle 5, daß die Grundkrankheit beim Sagomilztyp der Amyloidose meist nur bis zu einem Jahr bestanden hat. Wenn

Tabelle 5. *Dauer der Grundkrankheit.*

	Jahre									
	1	2	3	4	5	6—10	11—15	11—20	21—30	31—40
Sagomilztyp (22 Fälle)	11	3	2	—	2	—	—	—	—	—
	dazu 4 Fälle ohne klinische Angaben mit exud. Prozessen									
Schinkenmilztyp (13 Fälle)	—	—	—	—	—	2	1	3	3	2
						dazu 2 Fälle mit chronischen Bronchiektasen bzw. cirrhotischer kaverneröser Lungentuberkulose „seit langen Jahren krank“				

man die Fälle genauer analysiert, in denen die Grundkrankheit scheinbar schon länger besteht, so erkennt man, z. B. im Fall 5 und 20, in denen eine Tuberkulose seit fast 5 Jahren nachweisbar ist, daß im ersten Fall  $\frac{3}{4}$  Jahr vor dem Tod im Anschluß an eine Grippe ein exsudatives Stadium aufgetreten ist und im zweiten Fall eine frischere Kehlkopf- und Darmtuberkulose einen frischeren Schub wahrscheinlich macht. Es wäre also gut denkbar, daß erst die frischeren Schübe Ursache der Amyloidose gewesen sind, da erst bei ihnen ein stärkerer Eiweiß- oder Leukocytenabbau auftrat. Es scheint so, als ob die Sagomilz in all den Fällen auftritt, in denen entweder eine Tuberkulose oder andere eitrige Erkrankung zu massivem Leukocyten- oder Gewebszerfall und damit zu einer massiven und ziemlich plötzlichen Resorption des Zerfallseiweißes führt.

Im Gegensatz zum Sagomilztyp findet man bei den Schinkenmilzfällen regelmäßig eine lange bestehende Grundkrankheit, die nun auch meist nicht tuberkulös ist (Tabelle 2 und 5). Es kommen hauptsächlich chronische Bronchiektasen, chronische rezidivierende Osteomyelitiden usw. als Grundkrankheit in Frage. In diesen Fällen läßt sich aus dem anatomischen Befund und dem klinischen Bericht häufig wahrscheinlich machen, daß das Grundleiden alle Voraussetzungen dafür bietet, daß nicht eine akute massive Überschwemmung des Kreislaufs mit Eiweiß-resorptionsprodukten, sondern eine geringe und vielleicht langsamere Resorption stattfindet. Wenn man sich der LOESCHCKESchen Nomenklatur anschließen will, heißt das, daß bei der Sagomilz die Voraussetzungen für eine massive und akutere Resorption von Antigenen, bei der Schinkenmilz dagegen für eine langsame wiederholte Resorption geringer Antigenmengen gegeben sind. Man könnte dann annehmen, wenn die Amyloidose als Antigen-Antikörperreaktion im Sinne LOESCHCKES angesehen wird, daß die Menge des Antigens eine verschiedene Reaktionsform und Ablagerung in verschiedenen Gefäßprovinzen bzw. Gefäßstrecken der Milz, Leber, Niere, Nebenniere, Magen und Darm bewirkt.

Daß die Schinkenmilz nicht aus der Sagomilz hervorgeht, also nicht das chronische Stadium der Sagomilz darstellt, ist wohl allgemein anerkannt und geht auch daraus hervor, daß sich die Zentralarterien, die Leber, Nebennieren, Magen und Darm bei beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ, was nämlich die betroffenen Gefäßabschnitte angeht, verschieden verhalten.

## II. Die Leber bei allgemeiner Amyloidose.

Bekanntlich ist die Beteiligung der Milz, Nieren und Nebennieren bei allgemeiner Amyloidose häufiger als die der Leber, die nach LUBARSCHE in 63% Amyloid enthält. Warum nun in manchen Fällen ein Leberamyloid vorhanden ist, während es in anderen fehlt, darüber finden sich keine Angaben in der Literatur. Ja, bei sog. schweren Amyloidosen, die zu starker Schrumpfung und Insuffizienz der Nieren führen, fehlt meist die Leberamyloidose, während sie bei klinisch kaum erkannten Fällen vorhanden sein kann. Wie ich jedoch schon erwähnt habe, verhält sich das Leberamyloid durchaus gesetzmäßig bei den beiden Grundformen der Amyloidose, beim Sago- und Schinkenmilztyp. In meinem Gesamtmaterial findet sich Leberamyloid 24mal unter 41 Fällen, d. h. in 58,5%.

Man spricht von Leberamyloid nur dann, wenn dasselbe in der Wand der Lebercapillaren auftritt (pericapilläres Amyloid). Es ist bekannt (s. HANSER), daß es in der menschlichen Leber vor allem in der Intermediärzone und bei stärkerer Ausdehnung auch in der Peripherie der Läppchen erscheint. Es ist in Form schmaler oder grober Bänder abgelagert und kann bei großer Ausdehnung die Leberzellbalken zur Atrophie bringen (Abb. 3). Ja, die Amyloidose kann so stark sein, daß man nur noch in den Zentren und der Peripherie der Läppchen einzelne Leberzellen erhalten sieht; dabei sind die Capillaren als solche jedoch durchgängig geblieben. Klinisch ist nach EPPINGER bei Leberamyloidose kein Anhalt für eine Leberinsuffizienz vorhanden und die Takata-Reaktion negativ. Auch in unseren Fällen von typischer allgemeiner Amyloidose ist gewöhnlich nichts über einen klinisch erkennbaren Leberschaden angegeben. Nur in einem Fall, der zu den teilweise atypischen Formen der Amyloidose gehört (Tabelle 3, Nr. 41) ist klinisch ein schwerer Leberschaden angenommen, der anatomisch nur durch eine ausgedehnteste Amyloidose der Leber mit starker fortschreitender Atrophie der Leberzellen erklärt werden kann.

Es handelt sich dabei um einen 66jährigen Mann, bei dem schon 2 Monate vor dem Tode eine dreifach positive Takata-Reaktion nachweisbar war und bei dem der Rest-N des Blutserums 8 Tage vor dem Tode auf 43,3 mg-% angestiegen war. Dabei ließ sich klinisch und anatomisch eine Nephrose ohne Blutdruckerhöhung



mit starker Albuminurie und Eiweißverarmung nachweisen. Bei der Leichenöffnung fand sich keine Ursache der Amyloidose in Form einer der üblichen Grundkrankheiten, so daß es geradezu fraglich erscheint, ob die Leberamyloidose Ursache der Leberschädigung ist oder ob ein umgekehrtes Verhalten vorliegt. Da jedoch in Milz und Nieren ebenfalls eine erhebliche Amyloidose vorlag, muß man wohl annehmen, daß es sich um eine allgemeine, nur etwas ungewöhnliche Amyloidose handelt, bei der es infolge der ausgedehnten Amyloidablagerungen zur sekundären Atrophie des Leberparenchyms gekommen ist, die so stark und progredient war, daß auch eine Leberinsuffizienz resultierte. Da im übrigen die Leberamyloidose gewöhnlich nur beim Sagomilztyp vorkommt, wäre auch nur bei diesem eine Leberschädigung gelegentlich zu erwarten.

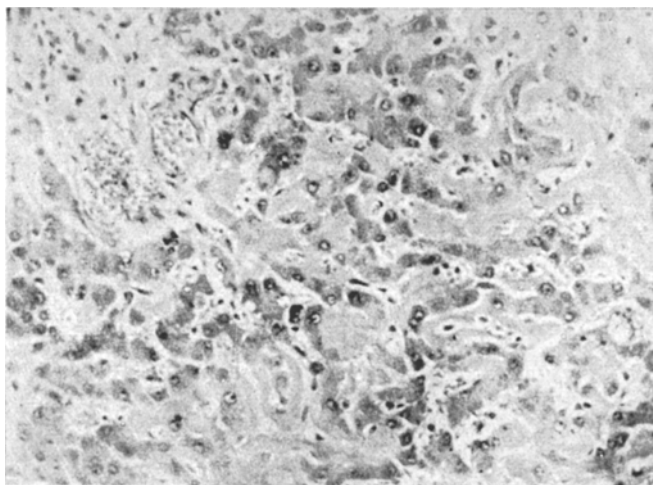


Abb. 3. Fall 11. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Typisches pericapilläres Leberamyloid; man beachte, daß die interlobulären Gefäße amyloidfrei sind.

Die pericapilläre oder eigentliche Leberamyloidose kommt in meinem Material praktisch nur dann vor, wenn eine Sagomilz vorliegt. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist sie mit zwei Ausnahmen in allen Fällen der allgemeinen Amyloidose vom *Sagomilztyp* vorhanden gewesen, also in 91,66% der Fälle; 11mal war sie nur gering ausgeprägt und ist in der Tabelle mit einem Kreuz bezeichnet; 7mal war sie mittelgradig, d. h. auf die Intermediärzone beschränkt; in 4 weiteren Fällen war sie jedoch hochgradig und hatte zu einer mehr oder weniger starken Atrophie des Leberparenchyms geführt (3—4 Kreuze). Die Stärke dieser Leberamyloidose geht nun keineswegs genau der Amyloidmenge in der Milz oder Niere oder Nebenniere parallel. In einem Fall mit ausgedehntestem Follikelamyloid der Milz war z. B. nur wenig Leberamyloid vorhanden, während in anderen Fällen, in denen sich das Follikelamyloid im wesentlichen auf die Mittelzone beschränkte, reichliches Leberamyloid nachweisbar war. Die Nieren zeigen beim Leberamyloid sogar immer eine relativ geringe Amyloidose und ebenso die Nebennieren.

Bemerkenswert ist nun, daß ähnlich wie in der Sagomilz auch in der Leber ein gewisses Ausschließungsverhältnis zwischen dem pericapillären und dem arteriellen Amyloid vorhanden ist. Wenn nämlich die Leber pericapilläres Amyloid enthält, sind die interlobulären Arterien und Pfortaderäste mehr oder weniger frei von Amyloid. Auf den ersten Blick wird man jedenfalls in diesen Fällen selten eine Amyloidose der Arterienäste sehen; nur nach längerem Suchen erkennt man am Übergang zu den Capillaren oder in einzelnen Segmenten der Arterienwand geringe Amyloidablagerungen, die ich in der Tabelle meist mit einem

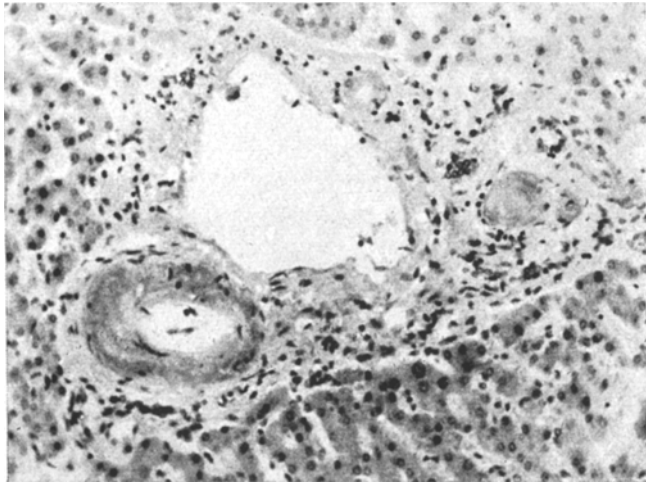


Abb. 4. Fall 25. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Leber frei von Amyloid dagegen sind die interlobulären Arterien deutlich amyloidinfiltriert.

Kreuz in Klammern bezeichnet habe. Beim Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose ist also meist ein ausgesprochenes pericapilläres Leberamyloid, aber kein arterielles Amyloid vorhanden.

Das Gegenstück dieser Beobachtungen bildet die allgemeine Amyloidose vom *Schinkenmilztyp*. Beim Schinkenmilztyp (Tabelle 2) findet man praktisch nie eine pericapilläre Amyloidose, sondern nur eine deutliche Amyloidablagerung in der Wand der interlobulären Arterien und eventuell einzelner Segmente der Pfortaderäste (Abb. 4). Wenn man die Leber nicht in den kapselnahen Partien, sondern in den zentralen Teilen untersucht, trifft diese Regel so gut wie immer zu. Wenn man dagegen die zu untersuchenden Stücke aus dem Kapselgebiet oder aus der Nähe großer Bindegewebsstränge nimmt, findet man gelegentlich scheinbare Ausnahmen von dieser Regel. Unter der Kapsel und in der Nähe reichlicheren Bindegewebes scheinen andere Bedingungen für die Amyloidablagerung vorzuliegen, wie das ja auch für die Verfettung, Glykogenspeicherung usw. bekannt ist. In diesen Partien findet sich gelegentlich

auch beim Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose eine geringe Ablagerung an den Capillaren bzw. im Stroma<sup>1</sup>.

Das Lebergewicht läßt keinen Schluß darauf zu, ob ein Leberamyloid vorhanden ist oder nicht. Sowohl beim Sagomilztyp mit Leberamyloid als auch beim Schinkenmilztyp ohne Leberamyloid kommen hohe Gewichte vor. In meinem Material schwanken die Gewichte in der ersten Gruppe zwischen 1500 und 2700 und in der zweiten zwischen 1500 und 2420 g. Was die makroskopische Amyloidreaktion mit LUGOLScher Lösung und Schwefelsäure angeht, so ist sie nur bei Vorliegen des Sagomilztyps leicht erkennbar; beim Schinkenmilztyp bleibt die Reaktion im allgemeinen negativ; die kleinen amyloiden Arterien sind mit bloßem Auge nur unsicher erkennbar.

Da bei der menschlichen Amyloidose ein so charakteristisches Verhalten der Leber in den beiden Gruppen der allgemeinen Amyloidose nachweisbar ist, interessierte es, ob Ähnliches auch beim Amyloid der Serumpferde vorkommt, das sich durch besonders starke Beteiligung der Leber auszeichnen soll. Zwar fand DÖRKEN nur in 44% eine Leberbeteiligung, jedoch geben HJÄRRE und vor allem SIPOS an, daß die Leber des Pferdes weitaus am häufigsten von allen Organen amyloid erkrankt. Nach HJÄRRE ist dabei die Sagomilz die gewöhnliche Form des Milzamyloids; das würde also bedeuten, daß man auch beim Pferd die Kombination zwischen Sagomilz und Leberamyloid nachweisen kann. Ob umgekehrt bei dem selteneren Schinkenmilztyp des Pferdes auch die Leberamyloidose fehlt, geht aus den Literaturangaben nicht hervor.

Nach den DÖRKENSchen Untersuchungen hängt die Stärke der Amyloidose, insbesondere die der Leber von der Zahl und Art der Impfungen ab; je häufiger die Antigeninjektion, desto stärker die Amyloidose;

<sup>1</sup> *Nachtrag bei der Korrektur:* In der Zwischenzeit wurden weitere 5 Fälle beobachtet, die sämtlich dem Sagomilztyp angehörten und eine capilläre Amyloidose der Leber und der Magen-Darmschleimhaut, sowie der Nebennieren und Nierenglomeruli zeigten.

Ich verweise auf einen während der Pathologentagung 1944 in Breslau gehaltenen Vortrag, der in den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft erscheinen wird. In der Diskussion zu diesem Vortrag wandte BÜNGELER gegen meine Auffassung von zwei verschiedenen Formenkreisen der allgemeinen Amyloidose ein, daß er bei seinen Leprafällen fast immer eine Schinkenmilz, kombiniert mit Leberamyloid gesehen habe. Diese Bemerkung bestätigt zunächst meine Angabe, daß die Schinkenmilz bei langsamer, über viele Jahre sich hinziehender Resorption relativ geringer Antigenmengen resultiert. Daß bei der Lepra gewöhnlich trotz des Schinkenmilztyps der Amyloidose auch die Leber befallen ist, erklärt sich ähnlich wie das gelegentliche Amyloid unter der Leberkapsel oder in der Nähe größerer Bindegewebszüge mit den durch die Leprone und Narben geschaffenen besonderen örtlichen Verhältnissen, besonders des Kreislaufs. Daß die Amyloidose bei Lepra im übrigen dem Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose entspricht, geht auch daraus hervor, daß bei den Leprafällen meist Amyloidschrumpfnieren gefunden werden (mündliche Mitteilung von BÜNGELER).

am stärksten tritt nach ihren Beobachtungen das Amyloid bei den zur Gewinnung von Scharlachserum benutzten Pferden auf, dann folgen die „Tetanus“- und „Diphtherie“-Pferde. Nach SIROS dagegen ist die Amyloidose am stärksten bei den zur Diphtherieserumbereitung benutzten Pferden. Das Wesentliche scheint also die Stärke und Zahl der Antigeninjektionen (und auch vielleicht die Zahl der Blutentziehungen?) zu sein.

Bei der menschlichen Amyloidose läßt sich zwischen Leberamyloid und Menge der Antigenresorption insofern ein paralleles Verhalten vermuten, als eben das Leberamyloid und die perifollikuläre Amyloidose der Milz nur dann auftritt, wenn größere Mengen von Antigen (z. B. exsudative Tuberkulose) in kürzeren Zwischenräumen zur Resorption und Wirkung gelangen. Wenn man sich die LOESCHCKESche Vorstellung von der Antigen-Antikörperreaktion zu eigen macht, dürfte in diesen Fällen die Präcipitation bei reichlichem Überschuß des Antigens am Ort der Antikörperbildung, also besonders im Follikel und der perifollikulären Zone der Milz, sowie an den Capillaren bzw. KUPFFERSchen Sternzellen der Leber erfolgen; man kann aber in solchen Fällen mit stärkerem Leberamyloid nicht sagen, daß die Amyloidose „schwerer“ sei als in den Fällen, in denen Leberamyloid fehlt, da sie in der Niere z. B. in solchen Fällen immer gering ausgeprägt ist, während beim Schinkenmilztyp immer eine starke Nierenamyloidose vorhanden ist, wie wir später sehen werden. Der „Schweregrad“ kann also jeweils nur für ein Organ oder einen Typ der allgemeinen Amyloidose angegeben werden.

### III. Das Amyloid in Magen, Dünndarm und Pankreas.

Wie allgemein bekannt, ist die Amyloidose des Magens und Darms nicht selten, jedoch makroskopisch sehr unsicher erkennbar. Das Amyloid des Magens ist nach HAMPERL im wesentlichen an den Bereich der Kardia- und Pylorusdrüsen gebunden. Nach LUBARSCH und BORCHARDT kann man ein Schleimhautamyloid vom submukösen Amyloid unterscheiden; das erste ist in Form von homogenen oder scholligen Ablagerungen in der Wand der Capillaren der Schleimhaut und im Stroma anzutreffen, das zweite vorwiegend in der Wand der submukösen Arterien und zum Teil auch zwischen der glatten Muskulatur.

Obwohl es jedem Pathologen bekannt ist, daß das Magen- und Darmamyloid ziemlich oft zu finden ist, ist die Häufigkeit doch umstritten. LUBARSCH und BORCHARDT halten das Magenamyloid für selten; nach ihren Angaben fand FEER die Magengefäße 2mal unter 152 Fällen und HENNIGS 10mal unter 155 Fällen allgemeiner Amyloidose beteiligt, TH. SCHNEIDER jedoch sah unter 10 Fällen von Amyloidose bei Lungentuberkulose 3mal eine Beteiligung des Magens. LUBARSCH und BORCHARDT

betonen, daß das Magenamyloid vorwiegend bei tuberkulöser Grundkrankheit vorkommt. Ich selbst möchte annehmen, daß die Häufigkeit des Magenamyloids deswegen so unterschiedlich und so selten angegeben ist, weil die Amyloidose auf den pylorus- und kardiadrüsentragenden Schleimhautanteil beschränkt ist und die Autoren nicht immer diese Prädisloktionsstellen, sondern amyloidfreie Korpusanteile untersucht haben.

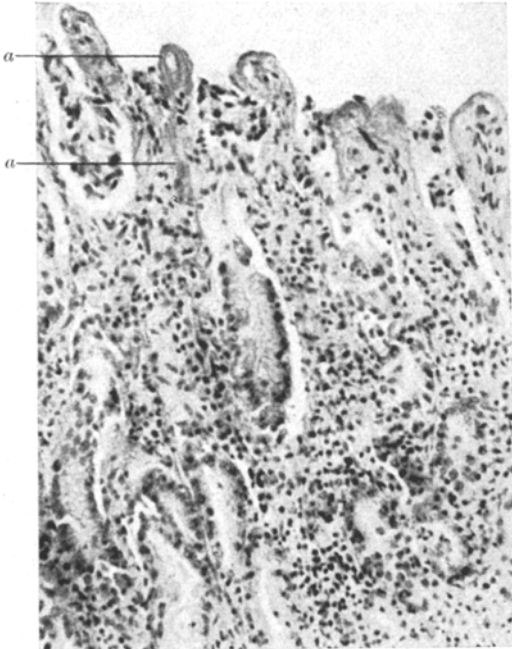


Abb. 5. Vergr. 200fach. Fall 9. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Gering beginnende Amyloidablagerung in der Wand der Schleimhautcapillaren des Pylorusteils des Magens. Das Oberflächenepithel maceriert. a Amyloid.

Die Darmamyloidose gilt als häufiger, wobei das Ileum bevorzugt sein soll. Nach HAMILTON soll der Darm sogar in allen Fällen allgemeiner Amyloidose mitbeteiligt sein. Ich selber habe mein Material leider nicht systematisch auf Magen- und Darmamyloid untersucht; jedoch liegen mir 13 Untersuchungsergebnisse vor, die ohne Auswahl der Fälle in verschiedenen Jahren erhoben wurden. 6 dieser Fälle betreffen den Sagomilztyp, 5 den Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose, während 2 Fälle zu den teilweise atypischen Formen der Tabelle 3 gehören.

Beim *Sagomilztyp* der allgemeinen Amyloidose findet sich jedesmal ein sehr charakteristisches Verhalten

der Schleimhaut. In allen 6 Fällen (Nr. 1, 9, 12, 15, 17, 22 der Tabelle 1)<sup>1</sup> ist eine deutliche Amyloidose der Schleimhaut des Pylorusanteils des Magens und des Dünndarms vorhanden, während der Korpus teil des Magens frei ist. Soweit man aus dem geringen, aber nicht ausgewählten Material schließen kann, ist die Magen-Darmamyloidose beim Sagomilztyp wohl immer vorhanden. In allen 6 Fällen bestand gleichzeitig eine meist mittelgradige Leberamyloidose. Die Stärke der Schleimhautamyloidose geht aber nicht der Stärke der Leberbeteiligung

<sup>1</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Auch in den 5 weiteren, seitdem untersuchten Fällen vom Sagomilztyp war immer eine Schleimhautamyloidose des Magens und Darms vorhanden.

parallel. So ist z. B. in Fall 9 die Leberamyloidose recht erheblich ausgeprägt, während die Amyloidose der Magen- und Darmschleimhaut sehr gering ist; ein ähnliches Verhalten zeigt der Fall 1, während in den anderen Fällen meist eine recht kräftige Amyloidose der Schleimhaut nachweisbar ist. Ist die Amyloidose gering, so findet sich das Amyloid der Pylorusschleimhaut lediglich in der haarnadelförmigen Krümmung der Capillaren der Schleimhautoberfläche und einzelnen zwischen den Krypten gelegenen Capillaren, nicht dagegen in den tieferen Schichten der Mucosa oder gar den Gefäßen der Submucosa (Abb. 5 und 6). Im Jejunum ist in diesen Fällen geringer Schleimhautamyloidose fast gar kein Amyloid, im Ileum dagegen etwas mehr nachweisbar; auch in diesen Dünndarmteilen ist es vorwiegend in der Spitze der Zotten abgelagert und kommt daneben nur noch in der Wand der Capillaren bzw. am Reticulum der Lymphfollikel vor. In den Fällen stärkerer Schleimhautamyloidose ist vor allem im Bereich des Pylorusteils des Magens eine breite pericapilläre Ablage-

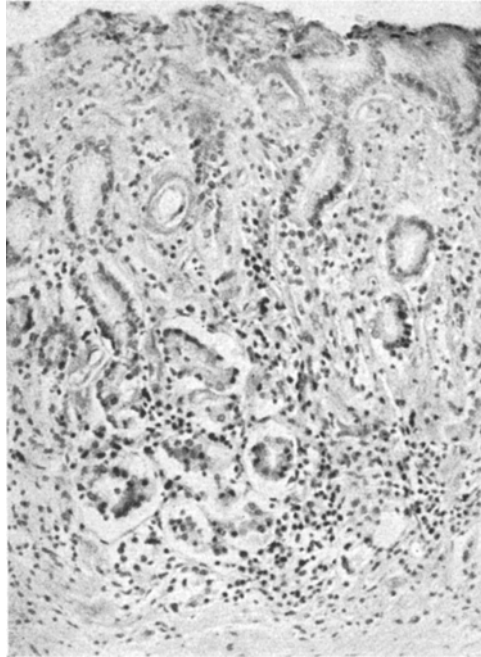


Abb. 6. Vergr. 200fach. Fall 15. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Stärkere pericapilläre Amyloidose der Pylorusschleimhaut des Magens; Arterien der Submucosa frei.

rung bis zur Basis der Schleimhaut vorhanden; teilweise greift das Amyloid auch auf kleinste Arteriolen der Schleimhaut selbst über, während die Arterien der Submucosa freibleiben. Im Duodenum ist meist nur eine geringe Amyloidose der Schleimhautzotten vorhanden; dagegen sind zwischen den BRUNNERSchen Drüsen nicht selten deutliche pericapilläre Amyloidablagerungen nachweisbar. Im Jejunum ist die pericapilläre Amyloidose der Schleimhautfalten deutlich; im Ileum ist sie auch im lymphatischen System sehr deutlich ausgeprägt.

Wie die Amyloidlokalisation in Milz, Leber und Nieren in den beiden Grundformen der Amyloidose verschieden ist, so auch im Magen und Darm. Beim *Schinkenmilztyp* habe ich Magen und Darm 5mal, und zwar in den Fällen 27, 30, 31, 35 und 36 der Tabelle 2) untersucht. In allen

5 Fällen ist *kein* Schleimhautamyloid vorhanden (Abb. 7). Jedoch findet sich immer eine deutliche Amyloidose der submukösen Arterien sowie gelegentlich auch der Wand der Arteriolen der Schleimhautbasis und im Stroma derselben an der Grenze zur Muscularis mucosae, während die feinen Haargefäße immer frei sind. Auch im Duodenum fehlen die pericapillären Amyloidablagerungen zwischen den BRUNNERSchen Drüsen. Im Jejunum und Ileum ist nur ein arterielles Amyloid der Sub-

mucosa nachweisbar, das hier vielleicht noch ausgeprägter als im Magen ist, Capillaren und Lymphfollikel sind frei von Amyloid.

Es bestätigt sich also auch hier wieder das gegensätzliche Verhalten des Amyloids vom Sagomilz- und Schinkenmilztyp; bei der ersten Form ist (wahrscheinlich regelmäßig) ein deutliches Amyloid der Schleimhaut ohne Arterienbeteiligung vorhanden; bei der zweiten Form ist dagegen die Schleimhaut des Magens und Darms frei, wofür aber die submukösen Arterien amyloidentartet sind.

Was nun die klinischen Erscheinungen des Magen- und Darmamyloids angeht, so kann ich darüber mangels genauer Unterlagen nichts

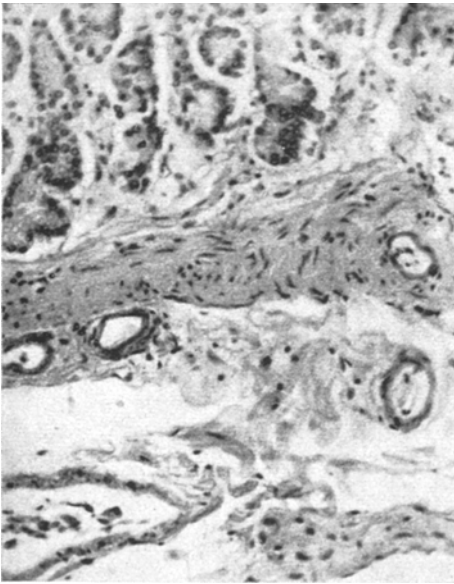


Abb. 7. Vergr. 200fach. Fall 35. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Schleimhaut des Pylorusteils des Magens frei von Amyloid. Dagegen zeigen die submukösen Arterien bei den spez. Färbungen eine sehr deutliche Amyloidose.

Sicheres berichten. Es scheint aber, als ob Durchfälle bei beiden Typen vorkommen; genauere Untersuchungen müßten aber klären, ob die Durchfälle z. B. beim Schinkenmilztyp nicht eventuell mit der sie oft begleitenden Urämie oder sonstigen Ursachen zusammenhängen, oder ob die in beiden Fällen vorhandene Hypalbuminämie vielleicht zu Durchfällen Veranlassung geben kann.

Was nun die beiden teilweise atypisch gelagerten Fälle (39 und 40) von allgemeiner Amyloidose angeht, so war in beiden Fällen ein Magen- und Darmamyloid vorhanden, wie man es beim Sagomilztyp findet. Bei genauerer Analyse der Fälle findet man auch, daß das Milzbild fast mehr der Sago- als der Schinkenmilz entspricht, während Leber und Nieren zum Teil mehr an den einen oder anderen Typ erinnern.

Erwähnenswert ist noch das Verhalten des *Pankreas*, das ich in einigen Fällen geprüft habe. Weder beim Sago- noch beim Schinkenmilztyp habe ich im Pankreas oder in den Inseln ein pericapilläres Amyloid gefunden; lediglich die Arterien sind beim zweiten Typ der allgemeinen Amyloidose nicht selten, ebenso wie die submukösen Arterien des Darmes und der Leber amyloidentartet. Auch hier ist wieder das Bild der arteriellen Amyloidose für den Schinkenmilztyp charakteristisch.

#### IV. Die Nebenniere bei allgemeiner Amyloidose.

Die Nebenniere ist beim allgemeinen Amyloid nach LUBARSCH in 95% der Fälle, also fast ebensooft wie die Milz beteiligt. In unserem Material, in dem wir 25mal die Nebenniere untersucht haben, war 1mal gar kein Amyloid und das andere Mal nur eine Spur von Amyloid in der Nebenniere nachweisbar. Diese beiden negativen Fälle betrafen allgemeine Amyloidosen vom Sagomilztyp, während beim Schinkenmilztyp und den teilweise atypischen Formen immer eine Nebennierenamyloidose vorhanden war. Wie aus der Tabelle 1 und 2 hervorgeht, ist das Amyloid beim Sagomilztyp gewöhnlich weniger ausgeprägt als beim Schinkenmilztyp. Nach DIETRICH und SIEGMUND soll die Amyloidablagerung in der Nebenniere gewöhnlich nicht sehr großartig sein. Das trifft zweifellos für den Sagomilztyp zu, nicht aber für den Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Ich habe die Stärke der Amyloidose mit 1 bis 4 Kreuzen bezeichnet. Man erkennt daraus, daß nur in einem Fall des Sagomilztyps eine stärkere Nebennierenamyloidose vorhanden war, und daß die ausgedehntesten Amyloidosen immer beim Schinkenmilztyp auftreten. Das Amyloid der Nebennieren beschränkt sich bei der Sagomilz auf die Zona fasciculata und reticularis; die Epithelsäulen sind dabei nicht atrophisch, aber meistens erheblich entfettet. Beim Schinkenmilztyp jedoch finden sich häufig derartig ausgedehnte Amyloidablagerungen, daß auch die Zona glomerulosa amyloidinfiltriert ist. In den mit 4 Kreuzen bezeichneten Fällen ist durch diese starke Amyloidose eine weitgehende Atrophie des Rindenepithels der Nebennieren bewirkt, wie es auch KAHLER in 3 Fällen beschrieben hat, bei denen es nach seiner Angabe sogar infolge der Nebennierenamyloidose zu einer Nebenniereninsuffizienz gekommen ist (Abb. 8).

Es läßt sich also quantitativ ein deutlicher Unterschied in der Stärke der Nebennierenamyloidose zwischen den beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose nachweisen. In beiden Fällen handelt es sich um eine pericapilläre Amyloidablagerung. Wenn man die Kapselarterien in die Untersuchung einbezieht, erkennt man, daß beim Sagomilztyp die Kapselarterien praktisch frei oder nur gering von Amyloid befallen sind, während sie beim Schinkenmilztyp regelmäßig und erheblich



amyloidentartet sind. Es kann also auch in der Nebenniere ein deutlicher Gegensatz zwischen den beiden Grundformen der typischen allgemeinen Amyloidose nachgewiesen werden.

### V. Amyloidniere und Nephrose.

Da es möglich ist, zwei Formenkreise der allgemeinen Amyloidose an ihrem Verhalten in Milz und Leber zu unterscheiden, erhob sich gleich die Frage, ob man in der Niere ähnliche Charakteristika finden

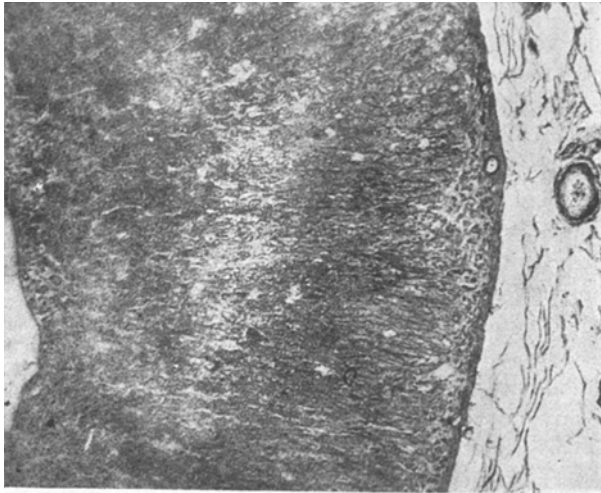


Abb. 8. Vergr. 100fach. Fall 25. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Ausgedehntes Amyloid der Nebennierenrinde mit Atrophie der Zellbalken; deutliches Amyloid in den Kapselarterien.

könne, die vielleicht auch von besonderer klinischer Bedeutung wären. Beim Sagomilztyp fanden wir in allen Organen fast nur eine pericapilläre Amyloidose, während wir beim Schinkenmilztyp eine besondere Betonung der Arterien nachweisen konnten. Es wäre denkbar, daß wir ähnliche Unterschiede auch in der Niere finden, zumal wir ja wissen, daß es Amyloidosen der Niere mit und ohne Insuffizienzerscheinungen gibt.

Der Versuch, die Nierenamyloidose oder Nephrose in verschiedene Formen oder Stadien zu unterteilen, hat zu verschiedenen Einteilungsarten geführt. Es besteht jedoch lediglich darüber Einigkeit, daß man eine reine Amyloidose ohne Tubulusveränderungen und nephrotische Symptome von einer solchen unterscheiden kann, bei der auch anatomische und klinische Zeichen der Nephrose vorhanden sind. Von den früheren Einteilungsversuchen will ich nur den von LITTEN erwähnen, der, von der Amyloidose des Organs ausgehend, 3 Typen unterschied: 1. Reines Amyloid der Gefäße mit oder ohne Verfettung der Rinden-

epithelien (reine Amyloidniere), 2. Amyloiddegeneration neben chronisch „parenchymatöser Nephritis“ (große weiße Niere), 3. Amyloidschrumpfniere. Dabei betont LITTEN, daß er es für verfehlt hielte, von Stadien der „amyloiden Nephritis“ zu sprechen. Dieses Einteilungsschema kann jedoch nur zum Teil befriedigen, weil zwischen Amyloidschrumpfnieren und einem Teil der zweiten Gruppe keine prinzipiellen Unterschiede bestehen.

Die bekannteste Einteilung der Nierenamyloidose und Nephrose ist die von FAHR, der nicht von der Amyloidose, sondern vom Verhalten des Parenchyms ausgeht. Die „Amyloidnephrose“ teilt er in 4 Stadien ein, die verschieden schnell durchlaufen werden können. Als erstes Stadium bezeichnet er das der einfachen albuminösen Degeneration, als zweites das schwererer degenerativer Veränderungen, als drittes das der beginnenden reparativen Prozesse, und als viertes das der Schrumpfung mit ausgedehnter Verödung der Glomeruli und Kanälchen. Die Stärke und Form der Amyloidose in der Niere wird dabei nicht wesentlich berücksichtigt.

Neuerdings hat FR. KOCH den Versuch gemacht, die Amyloidose bzw. Amyloidnephrose nach klinischen Gesichtspunkten im Verein mit dem anatomischen Befund unter Berücksichtigung der fehlenden oder vorhandenen Niereninsuffizienz zu charakterisieren. Er wendet sich dabei gegen den Begriff der „Stadien“ FAHRs und meint, daß es nicht nötig sei, daß zur Entstehung des vierten Stadiums etwa alle anderen Stadien durchlaufen würden; vielmehr könne auch akut z. B. gleich das dritte oder vierte Stadium FAHRs auftreten. Im Gegensatz zur FAHRschen Einteilung geht KOCH nicht von den Veränderungen des Parenchyms, sondern von denen der Glomeruli aus. Die Niereninsuffizienz wird ja heute allgemein, selbst bei der chronischen Lipoidnephrose im wesentlichen von der Zirkulationsbehinderung in den Glomeruli selbst abhängig gemacht (FAHR, VOLHARD, RANDERATH). KOCH unterscheidet zwei große Gruppen der Nierenamyloidose: 1. Die geringe Amyloidinfiltration der Glomeruli, bei der die Infiltration immer nur einzelne Schlingen befällt, 2. die Verödung und Schrumpfung der Glomeruli, wobei in den meisten Glomeruli alle Schlingen amyloidinfiltriert sind, so daß Verödung und anschließende Atrophie mit Narbenbildung die Folge ist. Befällt das Amyloid in dieser zweiten Gruppe alle Glomeruli oder die restlichen bisher freien Schlingen gleichzeitig, so kann es sogar bei subakuter Verlaufsart zum Nierentod kommen. Dabei nimmt KOCH an, daß die Amyloidose nicht kontinuierlich fortschreitet, sondern schubweise verläuft. In beiden Gruppen kann zur Amyloidose eine Nephrose hinzutreten. Ist das der Fall und die Amyloidose gering, so ist die Amyloidose klinisch belanglos und die Nephrose klinisch das Wesentliche. Ist die Amyloidose jedoch so stark, daß sie die Nierenfunktion beeinträchtigt, dann ist sie und nicht die Nephrose das klinisch Wichtigste.

Bei der Durchsicht des eigenen Materials habe ich zunächst versucht, das FAHRsche Einteilungssystem zugrunde zu legen, habe jedoch bald sehen müssen, daß das Charakteristische nicht das Verhalten des Parenchyms oder der Nephrose, sondern das Verhalten des Amyloids selber ist. Dabei habe ich, über die Beobachtungen von KOCH hinausgehend, in der zweiten Gruppe der verösenden Amyloidose eine besondere Beteiligung der Rindenarterien gefunden. Beim Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose ist immer nur relativ geringes Amyloid der Glomeruli vorhanden, in denen meist nur wenige Schlingen infiltriert sind (Abb. 9 und 10); beim Schinkenmilztyp ist dagegen regelmäßig eine

stärkere und oft verödende Amyloidinfiltration der Glomeruli und vor allem eine auffällige Amyloidose der Rindenarterien vorhanden. Beim ersten Typ sind außer den Glomerulusschlingen nur die Einmündungsstellen der Vasa afferentia und efferentia amyloidinfiltriert, beim zweiten Typ jedoch die ganzen Arteriae afferentiae, die Arteriae rectae der Rinde sowie die arteriellen Äste der Grenzzone zwischen Rinde und Mark (Abb. 11). Vielfach sind bei diesem Typ auch die Vasa efferentia, die intertubulären Capillaren und die Gefäßbüschel des Marks in ausgedehnter Weise befallen. Die Stärke der Amyloidinfiltration der Glomeruli geht bis zu einem gewissen Grad der Arterienamyloidose parallel. Man kann also auch in der Niere zwei Formen der Amyloidose unterscheiden. Die starke Beteiligung der Glomerulusschlingen beim arteriellen Schinkenmilztyp weicht von der gewöhnlichen pericapillären Amyloidose deswegen ab, weil die Glomeruluscapillaren nicht den Capillaren anderer Organe entsprechen, da sie zwischen die Arteriolen afferentes und efferentes eingeschaltete Gefäßabschnitte und keine terminalen Capillaren darstellen.

Die „nephrotischen“ Veränderungen können in beiden Gruppen der allgemeinen Amyloidose die gleichen sein, wie ja auch die Stärke der Eiweißausscheidungen und klinischen nephrotischen Symptome nicht von der Stärke der Amyloidose herrührt, worauf FAHR öfters hingewiesen hat; allerdings ist die Eiweißausscheidung bei den verödenden Formen der Amyloidose, zeitlich gesehen, meist größer als bei der geringeren Glomerulusamyloidose. Die Eiweißausscheidung ist auch nicht Folge der Amyloidinfiltration der Glomerulusschlingen, weswegen man auch nicht von „Amyloidnephrose“, sondern von Nephrose bei Amyloid oder von Amyloidose + Nephrose sprechen sollte. Das histologische Bild der Nephrose bei Amyloidose ist genau wie bei der genuinen Nephrose besonders durch das Auftreten heller, großer Hauptstückzellen mit ausgesprochen feinwabigem Plasma gekennzeichnet, in dem häufig auch größere Tropfen vorkommen, die meist keine deutliche Fibrinreaktion geben; ich bezeichne diese Zellen als „Nephrosezellen“ (Abb. 10). Fett- oder Lipoideinlagerungen mit Doppelbrechung können in den Zellen oder im Interstitium vorhanden sein oder fehlen und sind nicht ausschlaggebend. Ebenso wenig sind hyaline Tropfen in Form des von mir beschriebenen tropfigen Ausscheidungshyalins in der Kuppe der Epithelien für die Nephrose charakteristisch (TERBRÜGGEN 1935). Interstitielle Lipoideinlagerungen, stärkere Degeneration und Desquamation der Epithelien sind sekundäre Folgen derselben und niemals Ursachen der Nephrose.

Über das Verhältnis des tropfigen Ausscheidungshyalins oder, wie RANDERATH es nennt, der hyalintropfigen Speicherung zu dieser „echten“ Nephrose ist zu sagen, daß die hyalinen Tropfen nur bedingt mit dieser Nephrose zu tun haben und im wesentlichen Begleiterscheinungen aus

gleicher Ursache sind. Wie ich schon 1931 nachgewiesen habe, kommen diese hyalinen Tropfen in den Hauptstückepithelien immer dann vor, wenn irgendwo im Körper ein stärkerer Eiweißabbau vorhanden ist und unvollständige Eiweißabbauprodukte in die Blutbahn gelangen. Die hyalinen Tropfen sind also, was auch RANDERATH, LAAS u. a. bestätigt haben, der Ausdruck des Auftretens blutfremden Eiweißes. Das Vorhandensein dieser Tropfen bei der Nephrose der Amyloidniere ist daraufhin selbstverständlich, weil ja die Ursache der Amyloidose dieselbe wie die der hyalinen Tropfen, nämlich irgendein pathologischer Gewebs- und Eiweißabbau ist. Daß die hyalinen Tropfen z. B. nicht zum Bild der genuinen Nephrose unbedingt dazugehören, bei denen ein solcher Gewebs- oder Leukocytenzerfall fehlen kann, habe ich in einer früheren Arbeit (1935) nachgewiesen. Die genuine Nephrose ist also ebenso wie die Nephrose beim Amyloid nicht durch Ausscheidung von blut- und körperfremdem Eiweiß gekennzeichnet, sondern durch die Ausscheidung von Plasmaeiweiß, das allerdings in seiner Zusammensetzung nicht mehr normal, sondern krankhaft verändert und z. B. besonders reich an begleitendem Cholesterin ist.

FAHR hat früher bei den „einfachen“ Nephrosen verschiedene Intensitätsgrade der „Nierendegeneration“ unterschieden. Da wir heute weder das Auftreten von hyalinen Tropfen, noch das von Lipoiden oder anderen in den Hauptstückepithelien gespeicherten kolloiden Stoffen als degenerativ ansehen (TERBRÜGGEN, RANDERATH u. a.), kann auch diese Auffassung FAHRs nicht aufrechterhalten werden. Albuminöse Schwellung, Auftreten hyaliner Tropfen, Speicherung von anderen Eiweißkörpern, Pigmenten, Glykogen, Fett usw. sind voneinander ganz unabhängige Vorgänge, aber keineswegs Steigerungen der Degeneration. Die nekrotisierenden Vorgänge an den Nierenepithelien hat FAHR als dritten Intensitätsgrad der einfachen Nephrose bezeichnet, dem also logischerweise der erste und zweite vorausgegangen sein müßte. Auch das läßt sich heute nicht mehr aufrechterhalten. Ich habe deswegen schon früher vorgeschlagen, diese wirklich degenerativen Veränderungen ganz von den oben besprochenen abzutrennen, die sicherlich nicht „degenerativ“ sind, sondern infolge extrarenaler Störungen durch Angebot und Aufnahme von Eiweiß oder Fett oder anderen Substanzen in der Niere in Erscheinung treten; ich selbst sprach bei den letzteren von Nephrodystrophien oder von Speichernieren, RANDERATH spricht von Speicherungs-nephrosen. Man kann auch z. B. FR. KOCH ganz und gar nicht zustimmen, wenn er 1937 noch meint, daß die „Tubulusveränderungen“ Ursache des nephrotischen Symptomenkomplexes seien (s. TERBRÜGGEN, RANDERATH).

Aus diesen Darlegungen geht hervor, daß die alte FR. v. MÜLLERSche Definition der Nephrose als einer primär-degenerativen Erkrankung der Niere, insbesondere der Tubuli, heute nicht mehr gültig sein kann. Die

Nephrose ist vielmehr ebenso wie die Speicherniere gerade dadurch ausgezeichnet, daß „ein nicht degeneratives, nicht vasculär und nicht entzündlich, sondern ein durch Eiweißstoffwechselstörung bedingtes Erscheinungsbild der Niere“ vorliegt. Dazu paßt auch die klinische Beobachtung, daß die echte Nephrose jahrelang bestehen kann, ohne irgendwelche Zeichen der Niereninsuffizienz zu zeigen (VOLHARD). Es wird bei der Nephrose im allgemeinen nicht zu wenig, sondern eher zu viel ausgeschieden, wie RANDERATH das ausgedrückt hat. Natürlich kann im Laufe der Zeit bei langdauernder Speicherung oder Ausscheidung ungewohnter Stoffe auch das Tubulusepithel infolge der abnormen Beanspruchung eine gewisse Schädigung und erhöhte Mause- rung zeigen, aber von einer „primären Degeneration“ kann keine Rede sein. Wenn wir Pathologen die Speichernieren von der nekrotisierenden Parenchymdegeneration und diese beiden von der echten Nephrose trennen, steht unsere Ausdrucksweise auch in besserer Übereinstimmung mit den funktionellen Verhältnissen und der Klinik. Ich selber habe mir angewöhnt, von einer Nephrose nur dann zu sprechen, wenn eine genuine Nephrose oder eine solche bei Amyloidose oder nach Nephritis vorliegt. VOLHARD unterscheidet akute und chronische Nephrosen, eine Bezeichnung, der sich auch RANDERATH anschließt. Die akuten wären dann in die nekrotisierenden und Speicherungsnephrosen zu unterteilen, die chronischen in die oben genannten Formen. Dabei unterscheiden sich die akuten Speicherungsnephrosen und die chronischen Nephrosen in ihrem histologischen Bild vor allem dadurch, daß bei den chronischen Nephrosen die hellen, wabigen Epithelien das Charakteristische sind, während Eiweiß- und Fett- und Lipoidspeicherung in beiden Formen gleichartig vorhanden sein kann. Ich selbst habe es vorgezogen, die in Frage stehenden Bilder nicht in akute und chronische Nephrosen zu unterteilen, sondern in 1. degenerativ-nekrotisierende Nephropathien, 2. Nephrodystrophien im engeren Sinne (Speichernieren) und 3. die echten Nephrosen. Die VOLHARDSche Nephrose oder die Lipoidnephrose MUNKS, also die Nephrose schlechthin, stellt im Grund nur eine Untergruppe der Nephrodystrophien dar, als die sie auch ASCHOFF in seinem Lehrbuch bezeichnet. Jedoch ist sie pathogenetisch, klinisch und histologisch (Nephrosezellen) so deutlich charakterisiert, daß eine besondere Abgrenzung von den sonstigen Nephrodystrophien möglich und zweckmäßig erscheint. Man kann gegen den Ausdruck „Nephrose“ vieles einwenden; er hat sich aber so eingebürgert, daß er kaum zu tilgen sein dürfte; jedoch erscheint es vom praktischen Gesichtspunkt aus wünschenswert, ihn nur für die „echten“ Nephrosen zu reservieren. Die Nephrose schlechthin würde also der chronischen Nephrose VOLHARDS entsprechen, wobei aber zu berücksichtigen ist, daß sie auch akut auftreten und akut verschwinden kann. Der Begriff der Lipoid-

nephrose (MUNK) ist nicht charakteristisch genug, da es z. B. auch „toxische Lipoidnephrosen“ gibt, die nichts mit dieser Nephrose zu tun haben und das pathogenetische Moment für die echte Nephrose weniger in einer Störung des Lipoidstoffwechsels als in einer solchen des Eiweißstoffwechsels zu suchen ist. Ich habe deswegen früher vorgeschlagen, von *Proteino-Nephrose* zu sprechen oder von einer *Nephrosis lipido-albuminoides*. Die Lipotide spielen zweifellos für das klinische und histologische Bild eine große Rolle, wenn sie auch noch längst nicht bei jeder Nephrose in der Niere oder im Harn nachweisbar sind. Trotz des oft fehlenden färberischen Nachweises der Lipotide im Nierenschnitt sind sie doch sicherlich für das Erscheinungsbild der Nephrosezellen von besonderer Bedeutung. Ich möchte annehmen, daß die feinwabige Beschaffenheit der Hauptstückzellen auf ein feindisperses Lipoid-Eiweißgemisch zurückzuführen ist, das sich unseren relativ groben, optisch-färberischen Methoden infolge seiner Feinheit entzieht. Der Ausdruck „Nephrosis lipido-albuminoides“ besagt, daß sowohl die Störung des Eiweiß- als auch des Lipoidstoffwechsels von Bedeutung ist. Nach pathogenetischem Gesichtspunkt würde man am besten von einer *dys-* oder *hypalbuminämischen Nephrose* sprechen, da eine Hypalbuminämie niemals vermißt wird und nicht nur für das Auftreten der Ödeme, sondern auch für das Bild der Nephrose eine entscheidende Rolle spielt.

Was nun die eigentliche Ursache des klinischen und anatomischen Symptomenkomplexes der Nephrose angeht, so habe ich schon dargestellt, daß etwaige „degenerative“ Veränderungen der Tubuli keineswegs die Ursache sein können; sie ist vielmehr in Änderungen der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper zu suchen, die zunächst als Eiweißverarmung und Dyskrasie des Blutplasmas auffällt, und von der sowohl das Ödem als auch die Hypercholesterinämie, der Urinbefund und das histologische Nierenbild abhängen. So haben BARKER und KIRK nachgewiesen, daß bei lang fortgesetzter Plasmaphorese am Hund das volle Bild der klinischen und anatomischen Nephrose allein durch die Eiweißverarmung hervorgerufen werden kann. Die Frage bleibt nur, wie es zu dieser Eiweißverarmung kommt. VOLHARD und RANDERATH sehen in einer Permeabilitätsstörung der Glomeruli die Ursache für alle Formen der Nephrose. VOLHARD spricht davon, daß die große Albuminurie Ursache des Eiweißverlustes sei. Das mag meines Erachtens für die Nephrose nach Nephritis bis zu einem gewissen Grad zutreffen, die ja gewöhnlich erst dann auftritt, wenn die Glomeruli besser durchblutet sind und wieder Eiweiß durchlassen (RANDERATH). Ob das auch für den Entstehungsmechanismus der genuinen Nephrose gilt, deutet mir schon weniger sicher, macht doch auch VOLHARD gewisse Einschränkungen; er betrachtet den nephrotischen Symptomenkomplex nur mit dem Vorbehalt als Folge der großen Albuminurie, wenn nämlich der Infekt, der

zur Nephrose führt, der die Glomerulusdurchlässigkeit erhöht, an sich und primär auch eine gleichsinnige Stoffwechselstörung und Dyskrasie hervorrufen kann. Für die Nephrose bei Amyloidose möchte ich auf jeden Fall eine andere Genese der Eiweißverarmung annehmen. Man sieht nämlich in den meisten Fällen, vor allem bei der Amyloidose des Sagomilztyps, daß der Symptomenkomplex der Nephrose erst in den letzten Tagen oder Wochen vor dem Tode auftritt, zu einer Zeit, in der die Eiweißverarmung des Blutes schon längere Zeit besteht. In einem meiner Fälle (Nr. 6, Abb. 9) habe ich an Hand des ausführlichen Krankenblatts sicher nachweisen können, daß die Eiweißverarmung schon vor Beginn der Albuminurie eingetreten war und daß auch die Ödeme vor der Eiweißausscheidung vorhanden waren. In anderen Fällen habe ich gleichsinnige Vorgänge zwar nicht sichern, aber wahrscheinlich machen können. Auch LICHTWITZ gibt an, daß bei manchen Nephrosen mit schon vorhandenen Ödemen eine Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie und Verschiebung des Bluteiweißbildes zugunsten der Globuline schon vor dem Auftreten der Albuminurie beobachtet wird. Man könnte nun annehmen, daß die Eiweißverarmung bei der Amyloidose, die zur Nephrose führt, Folge einer primären Störung der Eiweißbildung sei, bzw. eine primäre Eiweißstoffwechselstörung vorliege. Das trifft auch sicher bis zu einem gewissen Grad zu und läßt sich histologisch wahrscheinlich machen. Nach LETTERER findet sich bei all den Zuständen, die zu einer Amyloidose führen, zunächst eine Vermehrung der Globuline im Blut, die aber nach Eintritt der Amyloidose einer Verminderung derselben Platz macht. Das Amyloid ist ja ein Eiweißkörper, der nach SCHMIEDEBERG etwa dem Serumglobulin entspricht. An der Bildung dieses Eiweißkörpers sind zweifellos die Zellen beteiligt, während die Ablagerung in der Zwischensubstanz des Gewebes erfolgt (ARNDT, DOMAGK); es liegt also bei der Amyloidose zweifellos eine Störung der Eiweißbildung vor; daneben aber entsteht ein Eiweißverlust; das im Gewebe selbst abgelagerte Amyloid ist z. B. ein solcher Eiweißverlust; außerdem entsteht ein Eiweißverlust durch die Grundkrankheit, sei es eine exsudative Tuberkulose, sei es eine chronische fistelnde Eiterung. Der Eiweißverlust und die veränderte Zusammensetzung der Eiweißkörper des Blutplasmas kann also vollständig ohne Zuhilfenahme der großen Albuminurie erklärt werden, zumal ja die zur Amyloidose führende Antigenwirkung sicher gerade am Eiweißbildungsapparat bzw. Eiweißstoffwechsel angreift. Daß nun die Albuminurie den Eiweißverlust des Blutes vergrößern kann, wenn gleichzeitig die Neubildung von Eiweiß gestört ist, liegt auf der Hand. Daß die Albuminurie selbst auf eine stärkere Durchlässigkeit des Glomerulus zurückzuführen ist, wird heute allgemein angenommen; ob jedoch nur die Glomeruluscapillaren oder auch die Capillaren des Endnetzes, das die Tubuli

umspinnt, in gleicher Weise Eiweiß durchlassen und an die Tubuli abgeben, sei dahingestellt. Ob die in den Tubulusepithelien nach Beginn der Albuminurie auftretenden Eiweiß- und Lipoidstoffe von diesen nur aus der Lichtung der Kanälchen aufgenommen werden (CORDIER, GÉRARD, GOVAERTS, LAMBERT, RANDEATH), oder ob sie auch von der Seite der peritubulären Capillaren in die Zelle eintreten können, bleibe hier unerörtert (vgl. TERBRÜGGEN 1933 und 1935). Sicher ist nur, daß diese Tubulusspeicherungen erst *nach* Beginn der Albuminurie auftreten und daß die Tubulusveränderungen nicht Ursache derselben sind. Dementsprechend hängt auch die Stärke der Speicherung, also das histologische Bild der Nephrose bis zu einem gewissen Grad von der Stärke und Art der Eiweiß- und Lipidausscheidung ab.

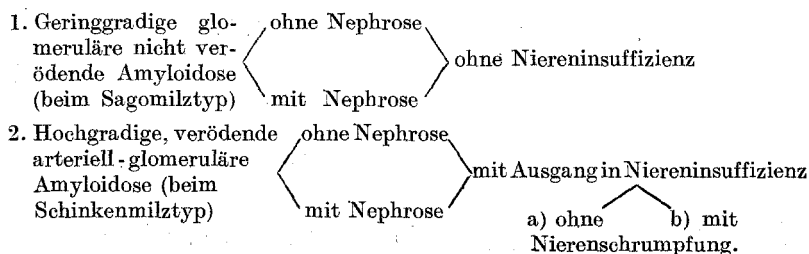
Wie oben erwähnt, hat schon FAHR darauf hingewiesen, daß Eiweißausscheidung und anatomisch-nephrotisches Bild nicht von der Stärke der Nierenamyloidose abhängt, da das nephrotische Bild bei geringer Nierenamyloidose gelegentlich stärker ist als bei hochgradiger. FR. KOCH betont, daß selbst bei stärkster zur Verödung neigender Nierenamyloidose das klinische Bild der Nephrose manches Mal erst kurz vor dem Tode auftritt. Deswegen ist für die Klassifizierung der Nierenamyloidose nicht das Bild des klinischen und anatomischen nephrotischen Symptomenkomplexes geeignet, sondern nur die Art und Stärke der Amyloidose und die dadurch unter Umständen hervorgerufene Niereninsuffizienz. Die nephrotischen Epithelveränderungen sind nicht „primär degenerativ“, wie man nach der VON MÜLLERSchen Definition meinte, sondern lediglich der Ausdruck einer Störung des Eiweißstoffwechsels und der Eiweißausscheidung mit sekundärer Störung des Lipidstoffwechsels und der Lipidausscheidung. Der Parenchymuntergang ist nicht Folge der Tubulusveränderungen, sondern der Verödung der Glomeruli. Die Glomerulusverödung beim Schinkenmilztyp der Amyloidose führt zur Durchblutungsstörung und damit zur Ernährungsstörung der zugehörigen Kanälchen. Schon LITTEN hat nachgewiesen, daß hochgradig amyloide Glomeruli im Injektionsversuch für die Injektionsmasse nicht durchgängig sind und die Durchspülung solcher Nieren sehr erschwert ist.

Die Größe und das Gewicht der Nieren sagen nichts aus über die Art der Amyloidose; die Farbe ist abhängig vom Grad der Durchblutung, der Amyloidinfiltration und dem nephrotisch-tubulären Zustandsbild bzw. der Stärke der Lipid- und Fettinfiltration. Beim Sagomilztyp finden sich in meinem Material Nierengewichte von 285—650 g. Das Gewicht ist auch erhöht, wenn die Amyloidinfiltration gering ist; das Gewicht scheint hier vorwiegend von der Größenzunahme der Hauptstückepithelien und einem eventuellen Ödem abzuhängen. Auch beim Schinkenmilztyp der Amyloidose schwanken die Nierengewichte zwischen



der Norm und 665 g. Auch hier hängt das Gewicht nicht so sehr von der Stärke der Amyloidose, sondern eher von den Parenchymveränderungen ab. In der kleinen Amyloidschrumpfniere ist z. B. ein großes Gewicht an totem Amyloid, aber nur ein geringes Gewicht an Parenchym vorhanden, während in den großen Nieren zwar ein Teil der Gewichtserhöhung durch die Amyloideinlagerungen, der größte jedoch durch die tubulären und interstitiellen Veränderungen bedingt ist. Dabei unterscheiden sich aber die kleinen und großen Nieren in dem prinzipiellen Verhalten der Amyloidose nicht. In der großen Niere kann die Amyloidose der Glomeruli und Arterien genau so stark sein wie in der Amyloidschrumpfniere. Der Unterschied liegt nur darin, daß der Amyloid Schub in der großen Niere des Schinkenmilztyps plötzlich erfolgt und die Insuffizienz der Niere schneller auftritt und frühzeitiger zum Tode führt, worauf vor allem FR. KOCH hingewiesen hat.

Wir sind mit FR. KOCH darüber einig, daß nicht das makroskopische Bild der Niere und nicht der „Intensitätsgrad der Nephrose“, sondern die Amyloidablagerungen in den Glomeruli bzw. in den Arteriolen und kleinen Arterien der Niere von Bedeutung für das Fehlen oder Auftreten einer Niereninsuffizienz sind. Beim Sagomilztyp (Tabelle 1) der allgemeinen Amyloidose haben wir niemals eine Niereninsuffizienz nachweisen können (mit Ausnahme eines Falles, in dem die Urämie durch eine beiderseitige Pyelonephritis bedingt war). Dagegen haben wir beim Schinkenmilztyp (Tabelle 2) sehr häufig eine deutliche Niereninsuffizienz mit Urämie nachgewiesen, die sich sowohl durch das Studium der Krankenblätter als auch durch den anatomischen Befund manifestierte. Wenn man die FR. KOCHSche Arbeit unter dem neuen Gesichtspunkt der beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose durchliest, erkennt man, daß auch in seinen ausführlich beschriebenen 7 Amyloidfällen mit verödender Amyloidose und Niereninsuffizienz immer ein Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose vorgelegen hat. Man kann also sicher die Amyloidniere in die beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose einordnen, die nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verschiedene Typen darstellen. Ein anatomisch und klinisch gleich brauchbares Einteilungsschema wäre das folgende, in dem ich unter „Nephrose“ nur die Nephrosis lipido-albuminoides verstehe:



Das Schema zeigt deutlich, daß bei der Amyloidose vom Sagomilztyp niemals eine Niereninsuffizienz vorkommt, während eine solche beim Schinkenmilztyp die Regel ist, wenn der Patient nicht interkurrent ad exitum kommt. Für die Frage, ob eine Niereninsuffizienz auftritt, ist das Fehlen oder Vorhandensein der Nephrose gleichgültig, ebenso wie das Fehlen der Nierenschrumpfung nicht aussagt, daß eine Niereninsuffizienz fehlt. Wenn eine Schrumpfung der Niere vorliegt, wird im allgemeinen auch eine Niereninsuffizienz nachweisbar sein, während in der zweiten Gruppe ohne Schrumpfung zwar auch die Neigung zur Niereninsuffizienz vorhanden ist, aber nicht immer schon eine Urämie vorliegt.

Auch hier möchte ich noch einmal betonen, daß Ausdrücke wie schwere oder leichte Amyloidose über den wichtigsten klinischen Befund, nämlich das Verhalten der Niere, nichts aussagen. Bei starker Follikelamyloidose der Milz und ausgedehnter Leberamyloidose ist z. B. die Niere nur leicht amyloid infiltriert, während bei fehlender Leberamyloidose (beim Schinkenmilztyp also) eine starke Nierenamyloidose mit Ausgang in Niereninsuffizienz vorliegt. Auch die Stärke der Eiweißausscheidung oder sonstiger klinischer oder anatomischer Symptome der Nephrose sagt nichts über den Grad der Nierenfunktion aus. Diese folgt vielmehr allein aus den Gefäß- und Glomerulusveränderungen und der dadurch bedingten Störung der Glomerulusdurchblutung und dem davon abhängigen Parenchymuntergang. Daß dieser Parenchymuntergang nicht Folge der Speichervorgänge im Epithel ist, habe ich schon genügend betont; es wäre nur noch zu erörtern, ob er eventuell von einer Hydronephrose abhängen könnte, da ja frühere Autoren annehmen, daß steckengebliebene Zylinder in den Kanälchen zu einer Harnstauung, führen könnten. Auch in dieser Frage muß ich FR. KOCH zustimmen, daß es sich bei dem in den Kanälchen auftretenden zylinderähnlichen Bildungen meist nur um agonal eingedicktes Eiweiß handelt, das infolge mangelhafter Ausschwemmung liegengeblieben ist, aber sicher niemals zu einer Beeinflussung der Nierenfunktion führt.

#### *1. Die Niere beim Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose.*

In den 24 Fällen meines Materials, bei denen eine typische Sagomilz vorhanden ist, findet sich immer nur eine geringe Amyloidose einzelner Glomerulusschlingen, die meistens auf das Vas afferens übergreift. Die Glomeruli sind dabei nicht vergrößert und die Capillaren nicht eingengt. Die Aa. rectae der Rinde sowie die Gefäßbüschel des Markes und der Grenzzone sind praktisch amyloidfrei; nur gelegentlich finden sich geringe Ablagerungen in einzelnen freien Rindenästen. Auch die intertubulären Capillaren der Rinde zeigen keine Amyloidanlagerungen, während im Mark gelegentlich pericapilläres oder interstitielles Amyloid vorkommt.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, nimmt die Stärke der Amyloidose der Glomeruli mit dem Alter etwas zu, ohne jedoch solche Grade zu erreichen wie bei dem später zu betrachtenden Schinkenmilztyp. Die Amyloidmenge im Glomerulus habe ich mit 1—4 Kreuzen bezeichnet, wobei 1 Kreuz nur den geringen Befall ganz vereinzelter Schlingen, 2 Kreuze den Befall einzelner Schlingen in allen Glomeruli angeben. Abgesehen von höherem Lebensalter, das die Stärke der Amyloidablagerung infolge der kolloidchemischen Änderung der Grundsubstanz des Gefäß- und Zwischengewebes zu begünstigen scheint, zeigt sich auch eine Verstärkung der Amyloidose durch Arteriosklerose. Eine Arteriolosklerose habe ich jedoch in dem gesamten Material des Sagomilztyps nicht einmal vorgefunden; demnach ist auch kein Fall vorhanden, bei dem klinisch oder anatomisch Anzeichen einer Hypertonie bestanden haben. Die stärkste Amyloidose der Niere findet sich in Fall 17 bei einem 39jährigen Mann, bei dem klinisch kein Eiweiß und kein Ödem nachgewiesen war. Trotzdem waren die Nieren übermäßig vergrößert (650 g) und die Kanälchen weit und mit Eiweiß gefüllt; die Ursache dieser Nierenvergrößerung und stärkeren Amyloidose dürfte eine ausgedehnte beiderseitige, zum Teil rekanalisierte ältere Thrombose der Nierenvenen sein. Auch dieser Fall spricht also nicht gegen die Angabe, daß beim Sagomilztyp der Amyloidose nur ein geringes Schlingenamyloid der Glomeruli vorhanden ist und daß die arteriellen Äste der Rinde und des Markes freibleiben. Auch eine Niereninsuffizienz, die auf eine Amyloidose zurückzuführen wäre, ist in keinem dieser Fälle nachweisbar gewesen. Der Fall 19, in dem eine Urämie bestand, spricht nicht dagegen, da die Urämie auf eine beiderseitige Pyelonephritis bei Harnröhrenstriktur zurückzuführen war.

Was nun das klinische und anatomische Bild der Amyloidose vom Sagomilztyp angeht, so zeigte sich gewöhnlich erst in den letzten Wochen oder Tagen vor dem Tode eine stärkere Albuminurie, die häufig mit Ödem einhergeht. Im Fall 5 und 10 war histologisch bei geringer Amyloidose der Glomerulusschlingen keine Nephrosis lipidoalbuminoides vorhanden. Die typischen hellen Nephrosezellen fehlten vollständig, die Tubulusepithelien waren lediglich groß und zeigten typisches, tropfiges Ausscheidungshyalin in den Zellkuppen der proximalen Hauptstücke, während eine Fett- und Lipoidinfiltration ebenfalls fehlte. Dieser Befund stimmt mit dem klinischen überein; in Fall 5, dessen Urin regelmäßig bis zum Tode kontrolliert wurde, waren niemals Eiweiß oder Ödeme nachweisbar, während im anderen Fall zwar auch keine Ödeme, aber Spuren von Eiweiß während der letzten Tage vor dem Tode festgestellt wurden.

In 2 weiteren Fällen (Nr. 2 und 14) war klinisch ebenfalls ein negativer Eiweiß- und Ödembefund angegeben; histologisch zeigte sich jedoch das

typische Bild der Nephrose mit hellen wabigen Nephrosezellen ohne Lipoid- oder Fettinfiltration. Ob in diesen beiden Fällen die klinische Beobachtung und Untersuchung des Urins so sorgfältig war, daß eine Albuminurie auszuschließen ist, vermag ich nicht zu sagen und vermag deswegen keine weiteren Schlüsse aus dem histologischen Bild zu ziehen. Immerhin ist es wahrscheinlich, daß die Eiweißausscheidung zum

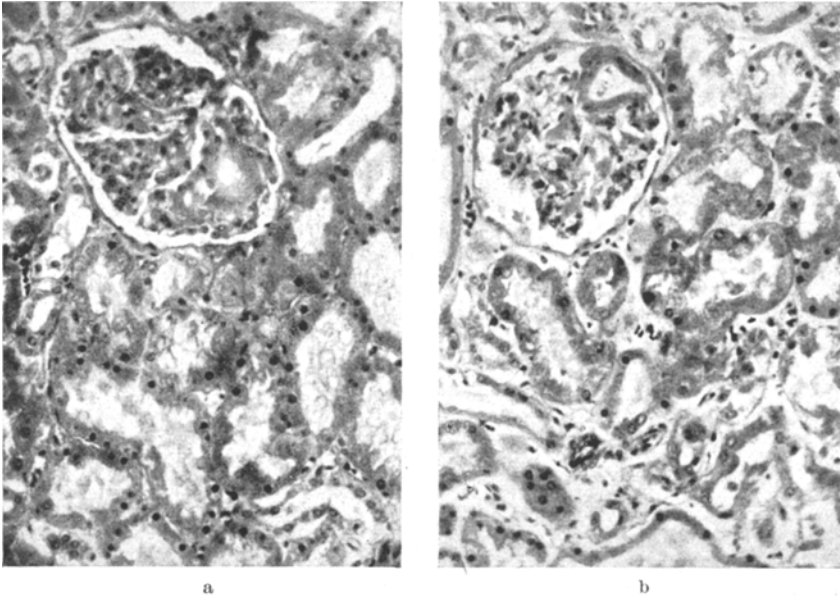


Abb. 9 a u. b. Vergr. 200fach, Fall 6. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Klinisch: 4 Wochen vor dem Tode hypalbuminämische Ödeme; Eiweißspuren im Urin erst in den letzten Tagen vor dem Tode. Das Bild zeigt zwei verschiedene Gesichtsfelder mit leichter, aber deutlicher Amyloidose der Glomeruli und geringer feinwabiger Beschaffenheit des Plasmas der Hauptstückepithelien (Zeichen geringer beginnender Nephrose).

mindesten gering und vorübergehend gewesen ist, trotzdem das histologische Bild der Nephrose eindeutig ist.

Von besonderer Bedeutung für die Frage, ob die zur Nephrose führende Dyskrasie des Blutplasmas und Hypalbuminämie Folge einer großen Albuminurie ist, erscheint mir der schon erwähnte Fall 6 (Abb. 9), bei dem eine doppelseitige Lungentuberkulose bestand und 4 Wochen vor dem Tode ausgesprochene, nicht kardiale Ödeme auftraten, während sicher noch kein Eiweiß im Urin nachweisbar war. Eine Gesamteiweißbestimmung des Blutes ergab 6 Tage vor dem Tode einen Wert von 4,59 %, weswegen die Ödeme als hypalbuminämische aufgefaßt wurden. Erst *danach* traten geringe Spuren von Eiweiß im Urin auf. Histologisch ist der Fall durch eine ausgesprochene allgemeine Amyloidose mit reichlichem Follikelamyloid, reichlichem Leberamyloid sowie geringem

Nebennieren- und Glomerulusamyloid ausgezeichnet. Im übrigen sind die Nieren auf 380 g vergrößert, die Hauptstückepithelien sind geschwollen, das Plasma leicht wabig, Lipoid- und Fettinfiltration in Hauptstück und Interstitium fehlen. In den proximalen Hauptstückepithelien ist ein typisches, tropfiges Ausscheidungshyalin der Zellkuppen vorhanden.

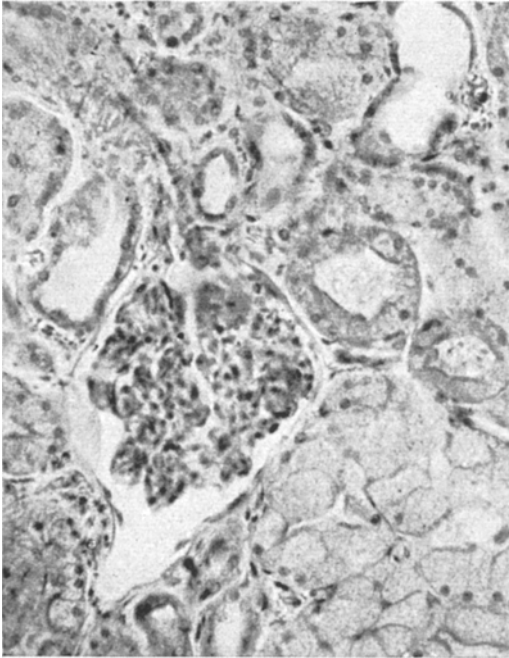


Abb. 10. Vergr. 200fach. Fall 11. Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose. Sehr geringes Glomerulusamyloid; trotzdem sehr deutliche Nephrose, die durch die hellen Hauptstückepithelien mit wabigem Plasma ausgezeichnet ist; in diesem Fall kein färberisch-optisch nachweisbares Lipoid in diesen Hauptstücken.

Daraus ergibt sich also, daß die Hypalbuminämie nicht Folge der großen Albuminurie sein kann und daß die hypalbuminämischen Ödeme auch bei dieser mit Amyloid einhergehenden Nephrose der Eiweißausscheidung vorausgehen können. Das histologische Bild der Nephrosis lipido-albuminoides selbst ist gering ausgeprägt und steht in Abhängigkeit von der Eiweißausscheidung. Ob das Ödem der Eiweißausscheidung immer vorausgeht, habe ich an Hand der Krankengeschichten nicht sicher feststellen können. Vielfach sind die Patienten schon mit Ödem in die Klinik gekommen, ohne daß vorher eine Eiweißuntersuchung statt-

gefunden hatte; wenn in solchen Fällen dann der Eiweißnachweis erst später als das Auftreten der Ödeme bekannt wird, so kann das ein zufälliges Auftreten sein.

In allen weiteren Fällen fand sich das typische Bild der Nephrose mit hellen Nephrosezellen. Wenn eine geringe Fett- oder Lipoidinfiltration der Hauptstücke vorhanden ist, läßt sich gewöhnlich eine etwas länger bestehende Albuminurie katamnestisch nachweisen; aber auch in diesen Fällen ist die Glomerulusamyloidose gering und nur wenig oder kein interstitielles Amyloid vorhanden. In 6 Fällen habe ich genauere klinische Angaben über Dauer und Stärke der Albuminurie finden können (1, 8, 11, 13, 18 und 21, Abb. 10). In allen diesen Fällen

war die Eiweißausscheidung erheblich und betrug zwischen 5 und 16<sup>0</sup>/<sub>100</sub>, so daß im Verein mit dem Auftreten von Ödemen auch klinisch öfter an eine Amyloidose gedacht wurde. Immer fand sich das typische Nephrosebild, gelegentlich mit geringer basaler Fett- und Lipoidinfiltration (mit Doppelbrechung im polarisierten Licht), selten interstitielles Lipoid. Auch zeigten sich gelegentlich desquamierte, mehr oder weniger verfettete Epithelien und größere Eiweißmassen in der Lichtung der Kanälchen. Die Stärke dieses nephrotischen Bildes ist aber nicht abhängig von der Stärke der Glomerulusamyloidose. So fand sich in dem teilweise atypischen Fall 38 der Tabelle 3 fast gar keine Glomerulusamyloidose, aber eine seit 3 Monaten bestehende Albuminurie von 5—10<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Histologisch war das Bild der Nephrose mit hellen Zellen nachweisbar.

Erwähnen möchte ich ferner den Fall 18, da er der einzige aus der Gruppe des Sagomilztyps ist, bei dem klinisch eine Kongorotprobe angestellt wurde. Seit 8 Wochen vor dem Tode bestand eine Albuminurie von 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> und 2 Tage vor dem Tode wurde ein Kongorotschwund von 24,7% nachgewiesen. Auch in diesem Fall war nur ein geringes bis mäßiges Nierenamyloid bei mittelgradigem Leber- und Milzamyloid vorhanden. Das histologische Nephrosebild mit hellen, wabigen Nephrosezellen, die vielfach auch feine und gröbere Tropfen sowie eine basale Verfettung und geringe Desquamation verfetteter Epithelien aufwiesen, war trotz der geringen Glomerulusamyloidose recht ausgesprochen. In gleicher Weise zeigt der Fall 9, daß das histologische Nephrosebild trotz geringgradigster Amyloidose der Glomeruli sehr deutlich sein kann.

Die Annahme, daß die Amyloidose keine Hypertonie bedingt, trifft für den Sagomilztyp zweifellos zu. In keinem der untersuchten Fälle war eine linksseitige Herzhypertrophie oder Blutdruckerhöhung nachzuweisen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Amyloidose vom Sagomilztyp gewöhnlich erst in den letzten Wochen oder Tagen vor dem Tode zum nephrotischen Symptomenkomplex führt. Zeichen der Niereninsuffizienz bestehen beim Sagomilztyp niemals. Gelegentlich kann eine Nephrose bei der Amyloidose fehlen; meistens ist jedoch das typische Bild der Nephrosis lipoido-albuminoides mit hellen, wabigen Hauptstückzellen (Nephrosezellen) ausgeprägt. Eine Lipoid- und Fettinfiltration der Hauptstücke ist bei diesen Fällen gewöhnlich nur gering oder gar nicht vorhanden; wenn sie nachweisbar ist, deutet das auf eine etwas länger bestehende Albuminurie. In diesen Fällen ist dann auch gelegentlich eine geringe Menge interstitiellen Lipoids nachzuweisen. Die Eiweißausscheidung ist nicht Folge der Glomerulusamyloidose, sondern hängt mit der Dyskrasie der Eiweißkörper und der dadurch bedingten Permeabilitätsstörung der Capillaren zusammen. Die

Ursache der bei der Amyloidose und Nephrose vorhandenen Hypoalbuminämie ist nicht in der großen Albuminurie zu suchen, sondern wird durch die durch das Grundleiden hervorgerufene Eiweißstoffwechselstörung sowie den Eiweißverlust infolge Exsudation und Amyloidbildung bedingt.

## 2. Die Niere beim Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose.

Während die Nierenamyloidose und Nephrose beim Sagomilztyp immer ein leichtes Amyloid der Glomeruli mit oder ohne ausgesprochene Nephrose zeigen, liegen die Verhältnisse beim Schinkenmilztyp etwas komplizierter. Hier haben wir nicht eine leichte Amyloidose der Glomeruli, sondern gewöhnlich eine mehr oder weniger weitgehende Verödung derselben infolge der hochgradigen Amyloidablagerungen im Glomerulus. Diese Verödung führt zu einer Behinderung des Kreislaufes innerhalb der Glomeruli und damit auch zu einer mangelhaften Blutversorgung der aus dem Vas efferens entstehenden peritubulären Capillaren. Wir finden bei diesem Typ also erstens eine Amyloidose, zweitens eine Nephrose und drittens eine Behinderung der Glomerulusdurchblutung, die zum Ausfall des zugehörigen Parenchyms führt. Dementsprechend sehen wir beim Schinkenmilztyp sehr häufig eine Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen und eventuell sogar mit Blutdruckerhöhung.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, handelt es sich um Fälle, in denen die Grundkrankheit sehr lange besteht und wiederholt kleinere Antigenmengen zur Resorption gekommen sein dürften. Die Amyloidose selbst besteht in manchen Fällen lange Jahre, in anderen Fällen dürfte sie jedoch nicht sehr alt sein. Trotzdem bei dieser nicht so lange bestehenden Amyloidose eine höchstgradige Amyloidinfiltration der Glomeruli stattgefunden hat, ist es doch noch nicht zur Schrumpfung des Parenchyms gekommen. Man kann also sagen, daß die Schrumpfung des Parenchyms ein Zeichen für die Dauer der Amyloidose vom Schinkenmilztyp ist. Bei den großen, nicht geschrumpften Nieren des Schinkenmilz-Amyloidostyps braucht die Amyloidmenge jedoch nicht geringer zu sein als bei der Schrumpfnier; es ist nur noch nicht zur Schrumpfung gekommen, weil die Amyloidose vielleicht plötzlicher und massiver aufgetreten ist und somit zur akuten Niereninsuffizienz geführt hat, oder weil der Tod vor Erreichung der Niereninsuffizienz oder Schrumpfung infolge einer interkurrenten Erkrankung eingetreten ist. In allen untersuchten Fällen des Schinkenmilztyps ist neben der massiven Glomerulusamyloidose auch eine ausgesprochene Amyloidose der Arteriolen, der Aa. rectae und der kleinen Arterien der Grenzzone vorhanden; in den Arterien liegt das Amyloid zum größten Teil in der Media.

Die nephrotischen Veränderungen sind in den Amyloidnieren des Schinkenmilztyps immer sehr deutlich, in denen noch keine hochgradige

Atrophie und Schrumpfung des Parenchyms erfolgt ist. In diesen Fällen finden sich große Tubuluszellen mit wabigem Plasma, das zahlreiche tropfige Einschlüsse und vielfach auch Fette und doppelbrechende Lipide enthält; gelegentlich finden sich in Nieren mit beginnender Schrumpfung des Rindenparenchyms nur noch in den distalen Hauptstücken deutliche Nephrosezellen mit zahlreichen tropfigen und fettigen Einschlüssen.

Bei der Besprechung der Niere des Sagomilztyps der allgemeinen Amyloidose haben wir erwähnt, daß die Amyloidose bis zu einem gewissen Grad durch das Lebensalter beeinflußt zu sein scheint, daß die Altersarteriosklerose vielleicht auch die Stärke der Amyloidose begünstigt. Es war deswegen auch beim Schinkenmilztyp darauf zu achten, ob die Stärke der Amyloidose und die Schrumpfung des Parenchyms auch bei diesem Typ vom Alter abhängt. Von den 13 Fällen, die in der Tabelle 4 aufgeführt sind, sind 9 unter 43 Jahre alt. Die stärksten Amyloidosen und die stärksten Schrumpfungen finden sich gerade bei den jugendlicheren Personen, so daß man nicht sagen kann, daß diese stärkere verödende Glomerulusamyloidose die Amyloidose der älteren Menschen sei. Vielmehr handelt es sich um eine andere Erscheinungsart der Amyloidose, die sich ja auch in dem andersartigen Verhalten der Milz, Leber, Nebennieren und des Magens und Darms dokumentiert.

Da das Bild der verödenen Glomerulusamyloidose mit ihren Folgeerscheinungen am deutlichsten in der Amyloidschrumpfniere auftritt, soll diese zunächst aufgeführt werden.

Im Fall 25 (Abb. 11a und b) handelt es sich um einen 22jährigen Mann, der seit 9 Jahren eine Osteomyelitis und seit 7 Jahren dauernde Eiterungen zeigte. Seit 7 Jahren findet sich auch Eiweiß im Urin, seit 4 Jahren eine große Eiweißausscheidung mit etwa 10%<sub>00</sub> und normalem Blutdruck sowie nur mäßig eingeschränktem Konzentrationsvermögen. Bis 5 Monate vor dem Tode bestand Wohlbefinden, dann erst folgten Ödeme, Zeichen der Niereninsuffizienz und Blutdruckerhöhung. 5 Monate vor dem Tode RR 185/115, schwankend bis 155/95. In den letzten Monaten Anstieg des Harnstoffs auf 288 mg-%, der Harnsäure auf 9,6, des Xanthoproteins auf 104; Indican ++, Cholesterin 162 mg-%, Konzentrationsvermögen bis 1018. Der Tod erfolgte an Urämie. Anatomisch fand sich entsprechend der Blutdruckerhöhung eine Hypertrophie der linken Kammer mit einem für den abgemagerten Pat. hohen Herzgewicht von 320 g. Die Nieren zeigen erhebliche Schrumpfung und wiegen zusammen 220 g. Die Glomeruli sind sämtlich sehr groß und fast vollständig amyloidentartet, so daß die Capillaren nur noch stellenweise erkennbar sind. Kapselwucherungen oder sonstige Zeichen einer vorausgegangenen Nephritis fehlen. Die Vasa afferentia, die freien Rindenäste sowie die Arterienäste der Grenzzone, und die Aa. rectae zeigen ein breites Amyloid der Intima bzw. der muskulären Media. Das Parenchym der Rinde ist stark atrophisch und geschrumpft. Die Hauptstücke zeigen dort, wo sie überhaupt noch erkennbar sind, ein flaches Epithel ohne erweiterte Lichtung und ohne stärkere Fettinfiltration. Auch interstitielles Lipoid ist nicht reichlich vorhanden. Man muß also annehmen, daß die Amyloidose zwar schon sehr lange bestanden hat, daß aber doch erst vor einigen Monaten ein frischer Schub



aufgetreten sein muß, der nun zur Insuffizienz geführt hat, wobei die Insuffizienz von der Gefäßverödung der Glomeruli abhängt.

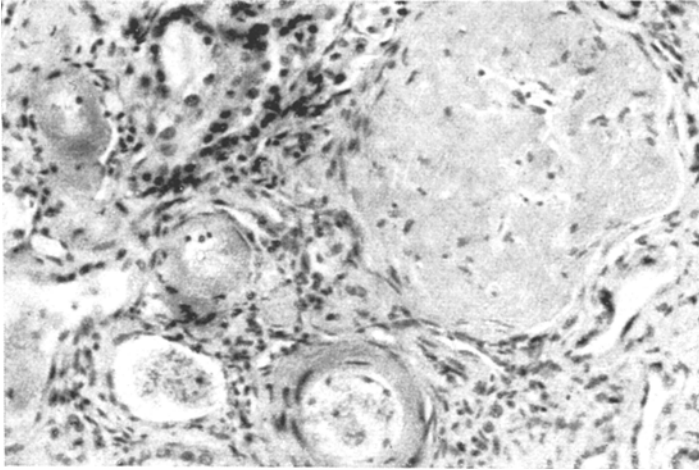


Abb. 11a. Vergr. 200fach. Fall 25. Amyloidose vom Schinkénmilztyp. Amyloid-schrumpfniere. Starke Amyloidose der Glomeruli mit weitgehender Verödung der Capillaren; starke Amyloidose der Arterien. Man vergleiche die Größe der Glomeruli mit der in den vorigen Abbildungen. Klinisch: Niereninsuffizienz, Urämie, Hypertonie.

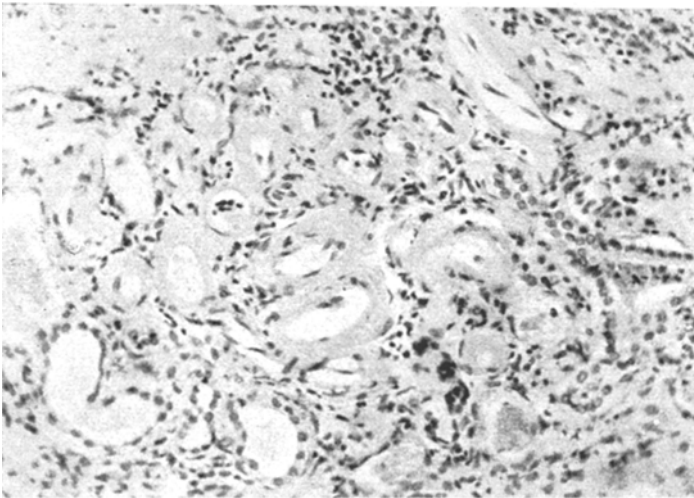


Abb. 11b. Vergr. 200fach. Fall 25. Anderes Gesichtsfeld aus der Niere der vorigen Abbildung; Gefäßamyloidose der Rinden-Markgrenze.

Der Fall 26 zeigt ein ähnliches, vielleicht noch ausgesprocheneres Verhalten. Es handelt sich um einen 34jährigen Mann, der seit 18 Jahren an einer Becken-osteomyelitis litt und 6 Jahre vor dem Tode mit Ödemen, Ascites, Albuminurie sowie fast völliger Isosthenurie erkrankte. Schon damals war Indican positiv;

der Blutdruck betrug 130/90 mm Hg. Erst 6 Monate vor dem Tode steigt der Blutdruck auf 160/95 mm Hg, der Rest-N auf 81,2, Harnstoff auf 114, Harnsäure auf 5,0, Xantho auf 34,0 mg-%, Indican ++, Cholesterin 262 mg-%, Esbach 5—6‰. Gesamteiweiß 5,02 %, Konzentration bis 1010. Eine Woche vor dem Tode betrug der Blutdruck 200/120 mm Hg, Harnstoff 315,9, Harnsäure 9,6, Xantho 92, Cholesterin 196 mg-%; Indican ++. Der Tod erfolgte an Urämie. Anatomisch fanden sich Amyloidschrumpfnieren sowie eine starke Hypertrophie der linken Herzkammer mit einem sehr großen Herzgewicht von 530 g. Histologisch unterscheidet sich das Nierenbild von dem des Fall 25 kaum; man erkennt einen herdförmigen Untergang der durch Amyloid verödeten zugehörigen Kanälchen. Außerdem findet sich eine hochgradige intertubuläre, pericapilläre Amyloidose und eine starke Amyloidose der Arterien und Arteriolen der Rinde.

Dieser Fall ist ganz besonders charakteristisch, da er ebenfalls die Zunahme der Niereninsuffizienz in den letzten Monaten deutlich erkennen läßt. Dabei ist besonders interessant, daß die Blutdruckerhöhung sicher erst 6 Monate vor dem Tode aufgetreten ist und nur durch die hochgradige Verödung der Glomeruli bedingt sein kann, zumal auch die klinische Beobachtung niemals einen Anhalt für eine Nephritis gegeben hat.

Als dritter Fall dieser Gruppe der Nierenamyloidose mit Schrumpfung ist Nr. 29 zu nennen. Hier handelt es sich um eine 41jährige Frau, die vor 7 Jahren einen Gelenkrheumatismus mit Tonsillektomie und vor 4 Jahren eine Endokarditis und Pleuritis durchgemacht hat. Außerdem fand sich eine chronische Pelveoperitonitis, die wahrscheinlich Ursache der Amyloidose ist. Erst 6 Monate vor dem Tode traten Ödeme auf und in letzter Zeit auch reichlich Eiweiß und Zylinder im Urin; der Rest-N war 1 Tag vor dem Tode auf 115 mg-% gestiegen. Die Nieren zeigten eine beginnende Schrumpfung mit großen, sehr dichten, amyloidinfiltrierten Glomeruli; im Bereich der am stärksten verödeten Glomeruli ist Atrophie und Schrumpfung des Parenchyms am stärksten. Im übrigen finden sich auch größere Abschnitte mit erhaltenen, aber atrophisch weiten Hauptstücken; in den distalen Abschnitten sind große Nephrosezellen mit reichlich tropfigen Einschlüssen und wabigem Plasma vorhanden. Trotzdem also die Amyloidose nicht so alt zu sein scheint wie in den beiden vorigen Fällen, hat sie doch zu einer massiven Verödung der Glomeruli, zur Atrophie des Parenchyms und zur Niereninsuffizienz geführt.

Auch der Fall 30 gehört in dieselbe Gruppe hinein. Der 41jährige Mann ist seit langen Jahren lungenkrank; jedoch fehlen nähere Angaben. Er wurde agonal in die Klinik eingeliefert und kam unter den Zeichen der Urämie zum Tode. Anatomisch fand sich eine cirrhotisch-chronische Lungentuberkulose mit zum Teil epithelisierten Kavernen, eine Schinkenmilzamyloidose mit beginnender Schrumpfung der Nieren und eine geringe Hypertrophie der linken Herzkammer. Histologisch sind die Glomeruli wieder dicht mit Amyloid infiltriert, die Capillaren vielfach kaum erkennbar; in gleicher Weise sind die Arteriolen und die Aa. rectae sowie die freien Rinden und Markkäste amyloidentartet. Das Parenchym ist weitgehend atrophisch und vielfach völlig geschrumpft, die erhaltenen Hauptstücke haben ein flaches Epithel und eine weite Lichtung und sind mit reichlich Eiweißmassen gefüllt. Auffallenderweise findet sich auch ein starkes Amyloid zwischen den distalen Hauptstücken und Schleifen. Auch in diesem Fall liegt also sicher eine verödetende Amyloidose mit sekundärer Parenchymatrophie und Niereninsuffizienz vor.

Im Fall 32 handelt es sich um einen 43jährigen Mann, der seit 40 Jahren eine Wirbelsäulentuberkulose mit langsam entstandenem Gibbus hatte; seit vielen Jahren bestanden Oberschenkeleiterungen. Die wenige Tage vor dem Tode vorgenommene Untersuchung ergab einen Eiweißgehalt des Urins von 13‰, eine Rest-N-Erhöhung auf 107 mg-% und einen Blutdruck von 80/45 mm Hg. Dieser

niedrige Blutdruck erklärt sich aus einer total verkäsenden Nebennierentuberkulose und Insuffizienz. Außer zahlreichen Fisteln sowie einer Harnblasen- und Nierenbeckentuberkulose fand sich eine Schinkenmilzamyloidose mit beginnender Schrumpfung der Nieren. Histologisch sind die Glomeruli groß und sehr dicht mit Amyloid infiltriert und zeigen keine Kapselveränderungen. Die Arteriolen und Arterien zeigen etwas geringere Amyloideinlagerungen als in den übrigen Fällen des Schinkenmilztyps. Außerdem findet sich ein breites Amyloid in der Spitze der Markkegel. Das Nierenparenchym ist in Abhängigkeit von den verödenden Glomeruli weitgehend atrophisch und zeigt eine erhebliche Verbreiterung und Rundzellvermehrung des Interstitiums. Das Epithel der erhaltenen Tubuli ist stark abgeflacht, das Plasma kaum noch wabig. Das Alter der Amyloidose ist klinisch und anatomisch nicht zu schätzen; die Amyloidose ist jedoch wieder so hochgradig, daß sie zur Parenchymverödung und damit zur Schrumpfung und Insuffizienz geführt hat.

Auch der Fall 33 gehört in diese Gruppe der verödenden Amyloidose mit Niereninsuffizienz, obwohl die Insuffizienz klinisch nicht verifiziert ist, weil Urin- und Blutuntersuchungen in der letzten Zeit nicht vorgenommen worden sind. Es handelt sich um einen 43jährigen Mann, der seit 30 Jahren Krampfadergeschwüre an den beiden Unterschenkeln aufweist, die häufig röntgenbestrahlt sind und in den folgenden Jahren zu immer weiteren Eiterungen geführt haben. Anatomisch fand sich bei dem kachektischen Mann ein ausgedehntes Ödem mit Ascites und Hydrothorax sowie eine Bronchopneumonie und Amyloidose vom Schinkenmilztyp mit leicht vergrößerten, aber geschrumpften Nieren (350 g). Das Herzgewicht von 320 g ist für den kachektischen Mann reichlich hoch und deutet auf eine gewisse Hypertonie. Histologisch zeigt sich eine gleichmäßige Vergrößerung und dichte Infiltration der Glomeruli mit Amyloid. In gleicher Weise sind die Arteriolen und Arterien befallen. Das Parenchym ist zum Teil ausgesprochen narbig, zum Teil aber noch besser erhalten. In den erhaltenen Partien sind die Kanälchen meist etwas weit, zeigen aber ein helles, wabiges und zum Teil tropfiges Plasma mit meist geringer basaler Lipoid- und Fettinfiltration. Außer den Glomeruli und Arterien zeigen in diesem Fall auch die pericapillären Räume zwischen den Tubuli contorti und den distalen Hauptstücken und Schleifen eine breite Amyloidose. Im Narbengewebe scheinen die Amyloidablagerungen direkt an die Bindegewebsfasern angelagert.

Obwohl in diesem Fall keine klinischen Angaben über eine Niereninsuffizienz vorhanden sind, möchte ich eine solche auf Grund der Ähnlichkeit des histologischen Bildes mit den Fällen, in denen sicher eine solche bestanden hat, annehmen. Ich möchte es sogar für wahrscheinlich halten, daß das Herzgewicht von 320 g eine in den letzten Monaten aufgetretene Hypertonie anzeigt.

Auch im Fall 34 (Abb. 12) besteht eine Amyloidose, die zu einer Schrumpfung der Niere und zu Urämie geführt hat. Infolge einer Weltkriegsverletzung des Brustkorbes bestehen seit langen Jahren Bronchiektasen mit eitriger Bronchitis. 5 Tage vor dem Tode betrug die Eiweißausscheidung 1,6‰, der Rest-N 51,4 mg-%. In den nächsten Tagen entwickelte sich ein urämisches Koma, das den Tod herbeiführte. In den Nieren findet sich wieder das übliche Bild der fast gleichmäßig über alle Glomeruli verteilten massiven Amyloidose, die zur Vergrößerung der Glomeruli geführt hat; dabei sind in diesem Fall die Capillaren derselben zum Teil noch ziemlich deutlich erkennbar. Ein ausgesprochenes Amyloid findet sich in den Arteriolen und kleinen Arterien der Rinde sowie zwischen den Hauptstücken und vor allem im Bereich der BERTHINISCHEN Säulen und Markstrahlen. Das Parenchym ist im ganzen geschrumpft, vielfach narbig und rundzellig infiltriert; das Epithel der Hauptstücke ist abgeflacht, aber der wabige Charakter des Plasmas der Epithelien noch erkennbar. In der Lichtung der Kanälchen findet sich nur wenig Eiweiß mit wenigen Zylindern; im Interstitium mäßig viel Lipoid.

Es handelt sich also zweifellos um einen zur Verödung führenden amyloiden Prozeß, der jedoch noch nicht zur völligen Schrumpfung geführt hat und noch nicht so sehr lange bestehen dürfte, sondern einen mehr subakuten Verlauf zeigt.

Im Fall 36 (Abb. 13a und b) handelt es sich um einen 60jährigen Mann mit chronischen Bronchiektasen, der 4 Tage vor dem Tode in die Klinik aufgenommen wurde und deutliche Ödeme sowie Eiweißausscheidung im Harn zeigte. Der Rest-N betrug 4 Tage vor dem Tode 68,2 mg-%, der Blutdruck 120/70 mm Hg. Anatomisch fand sich außer den alten Bronchiektasen eine Amyloidose vom Schinkenmilztyp und eine leichte Schrumpfung der etwas vergrößerten Nieren. Histologisch sind sämtliche Glomeruli stark vergrößert und dicht mit Amyloid infiltriert, so daß nur noch

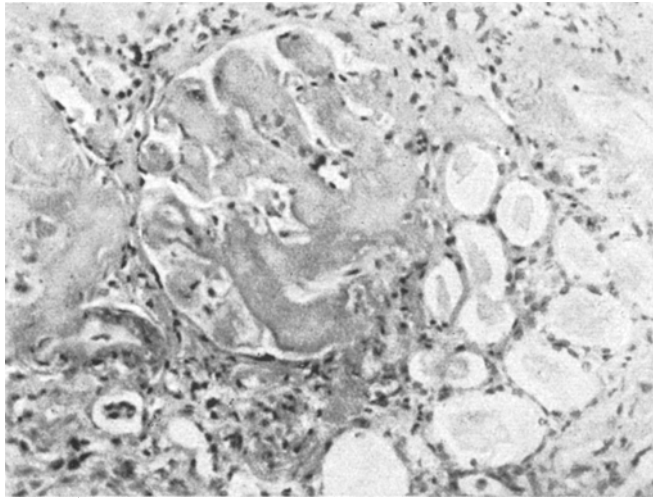


Abb. 12. Vergr. 200fach. Fall 34. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Massive Amyloidose der Glomeruli, die viel größer als beim Sagomilztyp sind; im vorliegenden Bild sind zum Teil noch Capillaren erkennbar. Atrophie des tubulären Apparates; jedoch ist in den atrophischen Hauptstückzellen noch die feinwabige nephrotische Beschaffenheit des Plasmas erkennbar. Klinisch: Urämie.

ein Teil der Glomeruluscapillaren erkennbar ist; auch die Arteriolen und kleinen Arterien der Rinde und Grenzzone sind ausgesprochen amyloidhaltig; zwischen den Tubuli nur wenig Amyloid. Die größeren Nierenarterien zeigen deutliche Polsterbildungen der Intima. Das Rindenparenchym zeigt deutlich abgeflachte Epithelien der Hauptstücke mit erweiterter Lichtung; vielfach völlige Atrophie und Ersatz durch interstitielle Rundzellinfiltrate und Narbengewebe; die distalen Hauptstücke sind dagegen meist noch gut erhalten und zeigen große Epithelien mit reichlichen tropfigen Eiweißeinschlüssen; dabei ist nur eine geringe Fett- und Lipoidinfiltration der Kanälchen und wenig interstitielles Lipoid vorhanden.

Auch in diesem Fall ist also das klinische Bild der Niereninsuffizienz von der Glomerulusverödung durch die starke Amyloidinfiltration abhängig.

Dieser bisher aufgeführten Gruppe der verödeten Amyloidose mit Niereninsuffizienz schließen sich die Fälle an, in denen eine deutliche Niereninsuffizienz nicht nachweisbar war, weil die Patienten an einer interkurrenten Krankheit starben und sonstige besondere Bedingungen vorliegen.

Im Fall 27 (Abb. 14a und b) handelt es sich um eine 37jährige Frau, die seit 13 Jahren lungenkrank war und seit 1 Jahr geschwollene Füße, seit 5 Monaten aber

starke Ödeme zeigte. Vor 4 Monaten wurde eine leichte Eiweißausscheidung festgestellt, die dann später bis auf Werte von 30<sup>0</sup>/<sub>00</sub> zunahm. 2 Monate vor dem Tode

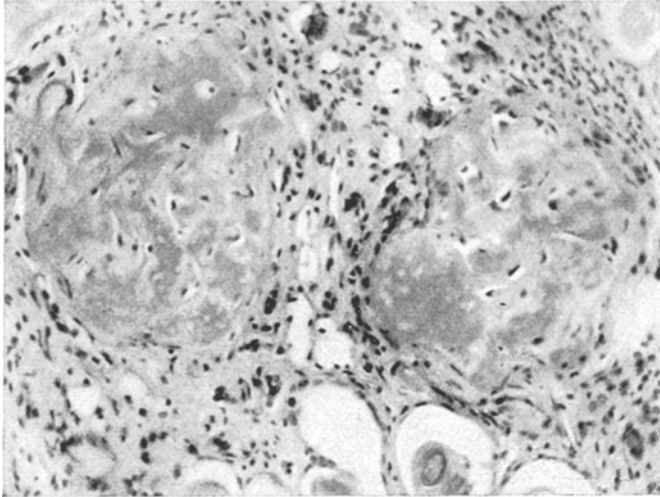


Abb. 13a. Vergr. 200fach. Fall 36. Amyloidose vom Schinkenmilztyp. Verödende massive Glomerulusamyloidose mit Atrophie der proximalen Hauptstücke und Zeichen der Niereninsuffizienz. Vgl. Abb. 13 b.

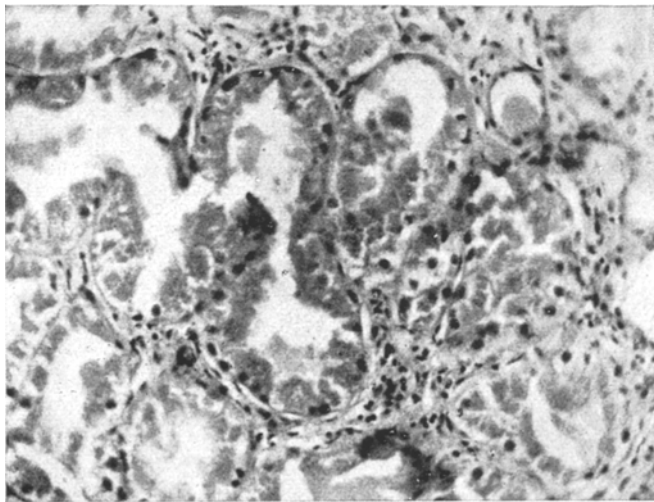


Abb. 13b. Vergr. 200fach. Fall 36. Distale Hauptstücke aus derselben Niere wie die vorige Abbildung. Während die proximalen Hauptstücke völlig atrophisch sind, zeigen die distalen Abschnitte noch große hypertrophische Zellen mit reichlichen trophigen Einschlüssen.

betrug das Gesamteiweiß 5,24%, Cholesterin im Blut 370 mg-%, Harnstoff 22,4 und Harnsäure 2,7 mg-%. Der Urin konnte bis 1020 konzentriert werden. Aus den letzten Wochen liegen keine Blutuntersuchungen vor, so daß nur behauptet

werden kann, daß eine Insuffizienz 2 Monate vor dem Tode noch nicht bestanden hat. Anatomisch fand sich eine höchstgradige Schrumpfung einer Lunge mit kleinen

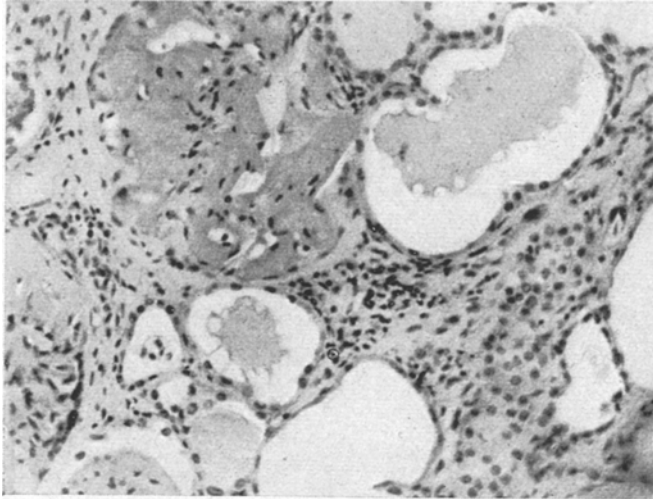


Abb. 14a. Vergr. 200fach. Fall 27. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Verödende Glomerulusamyloidose mit weiten atrophischen Hauptstücken. Nieren groß, zusammen 415 g. Vgl. Abb 14 b.

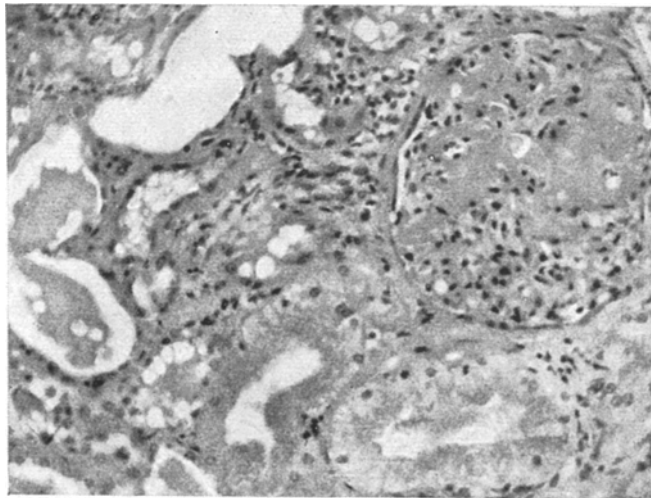


Abb. 14 b. Vergr. 200fach. Fall 27. Anderes Gesichtsfeld derselben Niere. Man erkennt hier noch weniger verödete Glomeruli und große nephrotische Hauptstücke, deren Zellen eine basale Lipoid- und Fettinfiltration zeigen und feintropfiges Eiweiß enthalten.

gereinigten Kavernen und ausgedehnten chronischen Bronchiektasen. Die Nieren waren auf 415 g vergrößert und zeigten beiderseitige Venenthrombose. Histologisch findet sich das typische Bild der verödenden starken Glomerulusamyloidose;

auch die Arteriolen sind in typischer Weise amyloidinfiltriert, während das Amyloid der *Aa. rectae* etwas geringer als gewöhnlich ausgeprägt ist. Die Tubuli sind sehr stark mit Eiweiß gefüllt und weit, sofern sie nicht atrophisch und geschrumpft sind. Die Schrumpfungsprozesse mit Rundzellinfiltration finden sich immer in Abhängigkeit von den am stärksten verödeten Glomeruli; dort, wo das Epithel erhalten ist, ist es meist abgeflacht, zeigt aber trotzdem die typischen Zeichen der Nephrose mit wabigem Plasma und feintropfiger basaler Fett- und Lipoidinfiltration. In den Schrumpferden reichlich Lipoid.

Das Bild entspricht also einer noch nicht hochgradig geschrumpften Niere; die reichlichen Eiweißmassen in den Kanälchen, die nach unten zu zylinderförmig eingedickt sind, dürften zum großen Teil auf die durch die Nierenvenenthrombose bedingte Stauung und mangelnde Ausschwemmung zurückzuführen sein. Im Prinzip weicht also dieser Fall nicht von den früher erwähnten des Schinkenmilztyps der allgemeinen Amyloidose ab.

Der Fall 28 (Abb. 15 a und b) zeichnet sich dadurch aus, daß eine hochgradige verödetende Amyloidose vorliegt, die aber noch nicht zur Schrumpfung geführt hat, da der Tod interkurrent an einer croupösen Pneumonie eintrat. Der 40jährige Mann war seit 24 Jahren lungenkrank und zeigte bei der Leichenöffnung eine stationäre fibröse Oberlappentuberkulose mit Bronchiektasen. Schon 10 Jahre vor dem Tode bestand eine leichte Albuminurie, und vor 7 Jahren wurde schon ein Esbach von 8‰ festgestellt. 3 Jahre vor dem Tode ließ sich nach Kongorotinjektion ein Farbverlust bis 43,8 % nachweisen; damals betrug die Konzentrationsbreite des Harns 1000—1023, die Ausscheidungszeit war bereits verringert, keine Erhöhung der Harnstoffwerte usw.  $\frac{1}{4}$  Jahr vor dem Tode traten starke Ödeme auf. 1 Monat vor dem Tode stieg der Blutdruck auf 160/100 an, um bis zum Tode wieder langsam auf 105/80 abzufallen. 4 Wochen vor dem Tode betrug der Harnstoffgehalt des Blutes 49,4, Harnsäure 4,6, Xanthoprotein 23 mg-%; Indican negativ, Gesamteiweiß 4,81 %, Cholesterin 180 mg-%. In den letzten 3 Tagen trat eine tödliche croupöse Pneumonie auf.

Die Nieren waren erheblich vergrößert und wogen 565 g. Das Herzgewicht betrug 350 g, sodaß eine leichte Hypertrophie vorlag, die mit der vorübergehend beobachteten Hypertonie in Zusammenhang steht. Histologisch zeigen die Nieren sehr große Glomeruli, die sehr reichlich Amyloid enthalten, aber meist noch durchgängige Capillaren aufweisen. Auch die Rindenarterien und Arteriolen zeigen das übliche Verhalten des Schinkenmilztyps der Amyloidose. Trotzdem die Amyloidose schon lange besteht, findet sich nur in den Lobuli mit der stärksten Glomerulusverödung eine gewisse Schrumpfung des Parenchyms, sonst sind die Hauptstücke im allgemeinen groß, die Epithelien hell und mit Tropfen gefüllt. Die Glomeruli erscheinen durch die geschwellenen Tubuli geradezu auseinandergedrängt. Die Hauptstückepithelien zeigen außer der wabig-tropfigen Beschaffenheit des Plasmas eine mäßig basale Verfettung; vielfach findet sich auch eine Desquamation verfetteter Epithelien und reichliches Eiweiß in der Lichtung der Kanälchen. Im Interstitium der Rinde mäßig Rundzellinfiltrate und stellenweise reichliches Lipoid.

Im Fall 31 handelt es sich um eine 41jährige Frau, die seit 18 Jahren lungenkrank war und schon vor 2 Jahren eine leichte Albuminurie hatte. Damals betrug der Harnstoffwert 82 mg-%, die Harnsäure 6,5 und das Xanthoprotein 22 mg-%. In der Folgezeit traten jedoch keine auffälligen Zeichen der Niereninsuffizienz auf.  $\frac{3}{4}$  Jahr vor dem Tode wurde der Allgemeinzustand schlechter, und es zeigte sich eine Schwellung der Beine. Wesentliche Ödeme bestehen jedoch erst seit  $\frac{1}{4}$  Jahr. Esbach in letzter Zeit bis 30‰, Kongorotschwund 20 %, Blutdruck 115/75 mm Hg. Das Konzentrationsvermögen der Niere ist gut, das spezifische Gewicht erreicht 1030. Bei der Leichenöffnung findet sich eine

eirrotisch-kavernöse Oberlappentuberkulose mit ausgedehnten Bronchiektasen sowie eine Schinkenmilzamyloidose mit vergrößerten, leicht geschrumpften

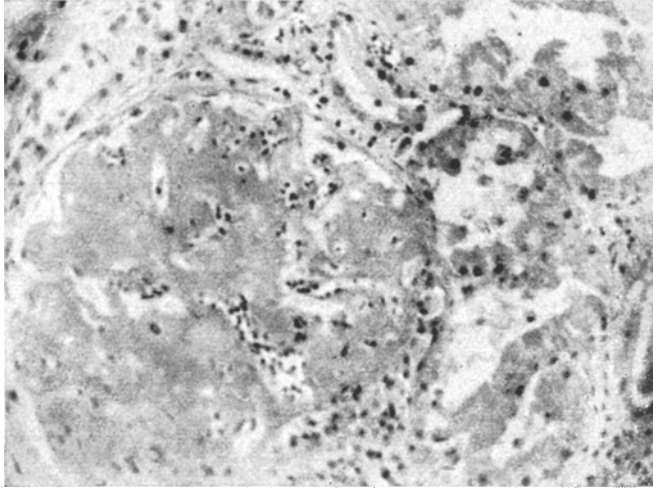


Abb. 15a. Vergr. 200fach. Fall 28. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Große Nieren, zusammen 565 g. Massive Glomerulusamyloidose; trotzdem sind die Tubuli wenig atrophisch. Klinisch noch keine Niereninsuffizienz; Tod interkurrent an croupöser Pneumonie.

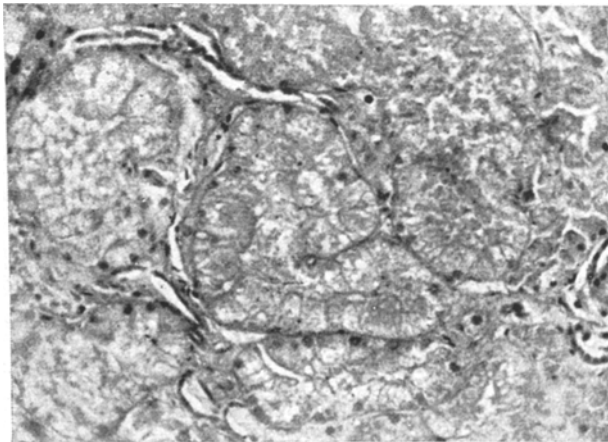


Abb. 15b. Vergr. 200fach. Fall 28. Distale Hauptstücke derselben Niere wie in der vorigen Abbildung. Man sieht eine Hypertrophie der Epithelien mit deutlichen Nephrosezeichen, wabiger Beschaffenheit des Plasmas und Eiweißtropfen.

Nieren von 430 g; Herzgewicht 240 g. Histologisch zeigen die Nieren eine ziemlich gleichmäßige dichte Amyloidinfiltration der Glomeruli und eine deutliche Amyloidose der Arterien und Arteriolen. Zwischen den amyloiden Glomeruli finden sich vielfach hyaline, narbige Glomeruli ohne Amyloidinfiltration. Das Parenchym ist zum Teil atrophisch, zum Teil jedoch gut erhalten und zeigt in



den letzteren Partien große Hauptstückzellen mit wabigem, tropfigem Plasma und geringer basaler Verfettung. In den Schrumpfungsherden mäßig viele interstitielle Lipoidablagerungen.

Hier liegt also eine Amyloidose vor, die zwar schon mindestens 2 Jahre alt ist, aber trotz des massiven Befalls der Glomeruli nicht zu einer fortschreitenden Insuffizienz geführt hat. Wahrscheinlich ist der erste Schub vor 2 Jahren erfolgt, als eine gewisse Harnstoff- und Harnsäurevermehrung im Blutserum nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise ist dieser Schub bald abgeklungen und eine gewisse Erholung eingetreten, so daß die Niere später wieder auf 1030 konzentrieren

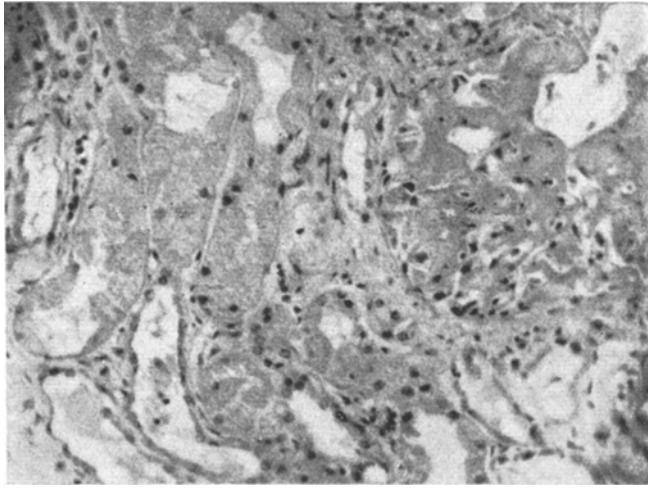


Abb. 16. Vergr. 200fach. Fall 35. Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose. Große Nieren, zusammen 665 g. Massive Glomerulusamyloidose, die aber noch nicht überall zu voller Verödung geführt hat. Die Hauptstücke deutlich „nephrotisch“. Subakute Form der verödenden Glomerulusamyloidose.

konnte. Blutuntersuchungen fehlen aus der letzten Zeit, so daß genauere Angaben über das Fehlen oder Vorhandensein einer Niereninsuffizienz nicht gemacht werden können.

Von besonderem Interesse ist der Fall 35 (Abb. 16), bei dem der Beginn der Amyloidose zeitlich ziemlich gut festzulegen ist und nicht weit zurückliegt. Es handelt sich um einen 51jährigen Mann, der vor 33 Jahren eine komplizierte Oberarmfraktur erlitten hatte und seit 25 Jahren häufig Fisteloperationen am linken Oberarm durchmachte; vor 3 Monaten trat plötzlich eine frische Osteomyelitis am anderen Oberarm auf. 3 Wochen vor dem Tode war eine Eiweißausscheidung von 7—12‰ bei einem Gesamteiweiß von 3,5 % vorhanden. Der Harnstoff betrug im Blutserum 52,0, die Harnsäure 4,3 mg-%, Xanthoprotein 27 mg-%, Indican negativ. Nach einer Operation, die 1 Woche vor dem Tode vorgenommen wurde, zunächst Wohlbefinden und dann später ziemlich plötzlicher Tod, möglicherweise an Urämie. Blutuntersuchungen fehlen. Die Nieren waren sehr groß und wogen zusammen 665 g. Herzgewicht 320 g leicht erhöht. Mikroskopisch finden sich große Glomeruli mit massivem Amyloid, in dem jedoch die Capillaren meist noch erkennbar sind. In den Arteriolen und kleinen Arterien deutliche Amyloidose, ebenso zwischen den Tubuli der Rinde. Die Hauptstücke sind meist gut erhalten, das Epithel großzellig, zum Teil abgeflacht, die Lichtung erweitert und vielfach

mit Eiweiß gefüllt. Die Epithelien zeigen deutliche nephrotische Veränderungen mit wabiger Aufhellung des Plasmas; in den distalen Abschnitten reichliche geordnete und ungeordnete Tropfen innerhalb des Plasmas der Epithelien; fast keine Verfettung der Hauptstückepithelien, jedoch ziemlich reichliche Desquamation von mehr oder weniger verfetteten Tubulusepithelien. Nur geringe interstitielle Lipoidablagerungen.

Das Bild entspricht also der auch von FR. KOCH beobachteten subakuten Verlaufsart der Amyloidose, die wahrscheinlich erst nach Auftreten der zweiten Osteomyelitis, 3 Monate vor dem Tode, mit einem Schub entstanden ist. Trotzdem die Amyloidose nicht alt sein dürfte, weicht der Typ derselben nicht von dem der Schrumpfnieren ab; jedoch sind die Hauptstücke noch erhalten und zeigen lediglich durch die Abflachung des Epithels und die weite Lichtung Anzeichen einer Insuffizienz. Dies ist der einzige Fall in meinem Material, in dem eine solche subakute Entstehungsart ausgesprochen ist.

Zum Schluß möchte ich den Fall 37 noch erwähnen, der eine 70jährige Frau mit sehr altem, geklärtem, kindskopfgroßem Ovarialabsceß betrifft. Die Frau hatte vor 21 Jahren eine Pyelitis durchgemacht und zeigt auch jetzt eine chronische Cystitis und Pyelitis. Der Tod erfolgte an einer frischen Allgemeininfektion nach Panaritium. Die Nieren zeigten keine Schrumpfung und eine vom Schinkenmilztyp insofern abweichende Amyloidose, als die Glomeruli nur mäßiges Schlingenamyloid aufweisen. Dagegen stimmt der Fall ausgezeichnet mit den übrigen Beobachtungen am Schinkenmilztyp überein, da die Arterien eine sehr ausgesprochene Amyloidose zeigen. Das Parenchym ist im allgemeinen erhalten und zeigt deutliche helle wabige Nephrosezellen mit tropfigen Einschlüssen, in denen nur selten eine geringe basale Verfettung vorhanden ist. Geringes interstitielles Lipoid. Daneben finden sich einzelne pyelonephritische Schrumpferde.

Das Alter des Amyloids ist schwer zu schätzen, klinische Untersuchungen fehlen; die vorhandene Albuminurie hat man auf die Cystitis zurückgeführt. Daß das Amyloid erst nach dem 14 Tage vor dem Tode aufgetretenen Panaritium entstanden sei, ist wohl nicht anzunehmen. In diesem Fall besteht eine gewisse Diskrepanz zwischen der hochgradigen Arterienamyloidose und der nur mittelgradigen Glomerulusbeteiligung. Wenn man jedoch bei der Betrachtung der Nieren dem Amyloid der Arterien eine besondere Beachtung schenkt, kann man eigentlich in allen Fällen schon aus der Lokalisation und Menge der Amyloidablagerungen in der Niere bestimmen, daß ein Schinkenmilztyp der Amyloidose vorliegen muß.

*Die Nierenamyloidose beim Schinkenmilztyp* hat in meinen Fällen gewöhnlich ziemlich lange bestanden und zu mehr oder weniger ausgedehnter Atrophie auch bei Vergrößerung der ganzen Niere Veranlassung gegeben. Nur im Fall 36 ist die Amyloidose wahrscheinlich erst einige Monate vor dem Tode aufgetreten. Der Fall steht in Parallele zu den ersten Fällen von FR. KOCH und hat durch die hochgradige Amyloidose der Glomeruli wahrscheinlich auch zu einer Insuffizienz der Niere geführt. Eine solche Niereninsuffizienz fehlt in meinem Material nur in wenigen Fällen; dies Fehlen erklärt sich z. B. in dem einen Fall durch eine interkurrente, tödliche croupöse Pneumonie. In den meisten Fällen konnte die Insuffizienz durch Blutuntersuchungen oder die klinischen Untersuchungen in Übereinstimmung mit dem anatomischen Bild gebracht werden. Vielfach scheint die Insuffizienz erst wenige Wochen

vor dem Tode progredient geworden zu sein. Es kann jedenfalls kein Zweifel sein, daß die Amyloidose vom Schinkenmilztyp zu einer massiven, verödenden Glomerulusamyloidose unter deutlicher Mitbeteiligung der Rindenarterien führt. Diese Beobachtung läßt sich auch an Hand der Literaturfälle, in denen Aussagen über die Milz gemacht sind, bestätigen. Auch in den Fällen von BEITZKE, FAHR, KOCH und WILLER findet sich immer die für die Schinkenmilzamyloidose charakteristische lange Anamnese der Grundkrankheit. Bei den WILLERSchen Fällen von Amyloidschrumpfnieren ist aus der Beschreibung zu ersehen, daß immer eine Schinkenmilz vorgelegen hat und die Amyloidose mit Niereninsuffizienz einhergegangen ist. Auch bei BEITZKE findet man 2 Fälle mit langdauernder Grundkrankheit, Schinkenmilz und Amyloidschrumpfniere mit Urämie. Vor allem aber sind die Fälle von FR. KOCH eine Bestätigung dafür, daß die zur Niereninsuffizienz führende Amyloidose einem besonderen Formenkreis der allgemeinen Amyloidose angehört, die ich als den Schinkenmilztyp bezeichne. In seinen 3 ersten Fällen von subakuter Verlaufsart der Amyloidose bestanden noch wenige Wochen vor dem Tode normale Blutwerte, während schließlich doch eine Urämie auftrat; in allen 3 Fällen bestanden chronische Eiterungen über lange Jahre; anatomisch fand sich, wie in unseren Fällen, eine Schinkenmilz, eine große Amyloidniere mit hochgradiger Amyloidose und partieller Verödung der Glomeruli. Ähnlich wie im Fall 35 waren die Patienten noch wenige Wochen vor Einsatz der Niereninsuffizienz arbeitsfähig und in allen 3 Fällen ließ sich ein neuer Infekt als Ursache eines neuerlichen Amyloidschubes wahrscheinlich machen. In der weiteren Gruppe der KOCHschen Fälle von Amyloidschrumpfnieren mit Insuffizienz lag die Grundkrankheit 20—40 Jahre zurück. Auch in diesen Fällen fand sich anatomisch eine Schinkenmilz und, da die Amyloidose klinisch schon längere Zeit Erscheinungen gemacht hatte, eine verödende Amyloidose mit Schrumpfung des Nierenparenchyms.

Es kann kein Zweifel sein, daß dieser Typ der Nierenamyloidose etwas Besonderes ist und nicht langsam aus der geringgradigen Glomerulusamyloidose entsteht; denn bei der geringgradigen Glomerulusamyloidose finden wir immer eine allgemeine Amyloidose mit Follikelamyloid der Milz, pericapillärem Amyloid der Leber, sowie der Schleimhaut des Magens und Darmes. Da bei der verödenden Form der Nierenamyloidose aber immer ein Pulpaamyloid der Milz und keine Leber- und Magen-Darm-Schleimhautamyloidose vorhanden ist, kann diese hochgradige Nierenamyloidose nicht aus der geringgradigen hervorgegangen sein, sondern muß von vornherein als massive Amyloidabscheidung aufgetreten sein. Diese Ansicht ist auch schon von FR. KOCH ausgesprochen worden, der sie im wesentlichen durch einen Vergleich der

klinischen und anatomischen Befunde belegt. Als weitere Bestätigung dieser Sonderstellung der verödenden hochgradigen Nierenamyloidose kann gelten, daß ich bei der Durchsicht der Literatur nicht einen Fall von Amyloidschrumpfnieren gefunden habe, in dem aus der übrigen Beschreibung hervorgeht, daß gleichzeitig keine Schinkenmilz, sondern eine Sagomilz vorgelegen hätte. Wenn gelegentlich ein Leberamyloid bei der Amyloidschrumpfniere angegeben wird, so ist dabei nie gesagt, ob ein pericapilläres oder ein arterielles Amyloid vorgelegen hat; wahrscheinlich dürfte sich bei Nachprüfung der Fälle herausstellen, daß immer nur ein arterielles Amyloid, aber keine eigentliche Leberbeteiligung vorhanden war (s. Anmerkung bei der Korrektur S. 268).

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage zu erörtern, ob die in Tabelle 3 aufgeführten, teilweise atypischen Amyloidfälle gegen diese Auffassung sprechen können. Wenn in diesen Fällen auch eine mehr oder weniger deutliche Pulpamyloidose der Milz vorlag, so verleugnete sich doch in keinem Fall die starke Beteiligung der Follikel; die übrigen Organe verhalten sich zum Teil wie beim Schinkenmilztyp mit arterieller Amyloidablagerung, zum Teil aber auch wie beim Sagomilztyp mit pericapillärem Amyloid; so finden sich z. B. in Fall 39 und 41 mehr oder weniger deutliche Amyloidablagerungen in der Leber und in Fall 39 und 40 ist eine ausgesprochene Schleimhautamyloidose des Magens und Darms wie beim einfachen Sagomilztyp vorhanden. In allen Fällen ist die Amyloidose der Glomeruli relativ gering und weicht nicht wesentlich von der Glomerulusbeteiligung beim Sagomilztyp ab. Diese Fälle stellen uncharakteristische Mischformen der Amyloidose dar und sind weder als Beweis noch als Gegenbeweis für das Verhalten der Nieren bei den beiden wohl umschriebenen Typen der allgemeinen Amyloidose zu werten. Sie stellen außerdem ausgesprochene Ausnahmen dar und machen nur etwa 10% des gesamten Amyloidmaterials aus.

Es bleibt also zum Schluß nur noch die Frage zu erörtern, ob die beim Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose, d. h. bei der Amyloidschrumpfniere gelegentlich beobachtete Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie von der Amyloidose abhängig ist oder andere Ursachen hat. BERBLINGER, BEITZKE, DANISCH und FAHR beschreiben Amyloidose mit Hochdruck, in denen keine andere Ursache zu finden war. Dagegen lehnen KOCH, VOLHARD und WILLER meist einen Zusammenhang zwischen Amyloidose und Hochdruck ab, da sie in ihren Fällen zum Teil andere Ursachen der Hypertension nachweisen konnten. In meinem Material habe ich aber 3 Fälle, in denen die vorhandene Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie auf keine anderen Ursachen als auf die Nierenschrumpfung infolge der verödenden Glomerulusamyloidose zurückzuführen war. Der erste Fall (Nr. 25) betrifft einen 22jährigen Mann, der seit langem in guter klinischer Beobachtung stand und erst  $\frac{1}{4}$  Jahr vor dem Tode eine Blutdruckerhöhung auf 145/110 mm Hg zeigte; später stieg der Blutdruck noch weiter auf 185/145 mm Hg. Das Herzgewicht betrug bei dem kachektischen Mann immerhin 320 g, steht also mindestens an der oberen Grenze der Norm. Der zweite Fall (Nr. 26) betrifft einen 34jährigen, also auch relativ jungen Mann ohne Herzklappenfehler oder

dergleichen. Auch in diesem Fall liegt eine jahrelange gute klinische Beobachtung vor. Erst  $\frac{3}{4}$  Jahr vor dem Tode steigt der Blutdruck auf 160/100 mm Hg, um später auf 200/120 mm Hg zu gehen. Weder klinisch noch anatomisch waren Zeichen einer vorausgegangenen Nephritis vorhanden, so daß eine andere Erklärung als die Nierenschrumpfung durch Amyloidose nicht möglich ist; das Herzgewicht war starker erhöht und betrug 530 g. Im dritten Fall (Nr. 28) handelt es sich um einen 40jährigen Mann mit schon lange bestehender Amyloidose, bei dem aber erst 1 Monat vor dem Tode eine Blutdruckerhöhung auf 160/100 mm Hg auftrat, die jedoch später wieder verschwand (zuletzt 105/80) und abnorm tiefe Werte erreichte. Das Herzgewicht von 350 g deutet jedoch noch auf eine echte Blutdrucksteigerung hin.

Bemerkenswert ist, daß die Blutdruckerhöhung in allen 3 Fällen immer relativ junge Leute betraf, bei denen eine Anpassung des Herzmuskeln leichter möglich sein dürfte als bei kachektischen alten Menschen. Ohne nun das Problem der Blutdruckerhöhung weiter erörtern zu wollen, muß man doch annehmen, daß bei der Amyloidschrumpfniere gelegentlich eine Steigerung desselben mit Hypertrophie der linken Kammer vorkommt. Diese Blutdrucksteigerung hat keine anderen Ursachen als die durch die massive Amyloidose hervorgerufene Atrophie und Schädigung der Nieren. Ob man eine mechanische Genese der Blutdruckerhöhung annehmen will oder ob blutdrucksteigernde Substanzen im Verlauf der durch die Glomerulusverödung auftretenden Nierenschädigung entstehen, ist in diesem Zusammenhang nicht zu erörtern.

## VI. Über die Genese der beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose.

Wie in den vorstehenden Abschnitten dargelegt, kann man bei der allgemeinen Amyloidose zwei verschiedene Formenkreise unterscheiden; beim *Sagomilztyp* liegt ein pericapilläres und perifollikuläres Amyloid in Milz, Lymphknoten und Leber sowie in Magen- und Darmschleimhaut vor, während Niere und Nebenniere ein relativ geringes Amyloid aufweisen. Die Zentralarterien der Milz, die interlobulären Arterien der Leber, die submukösen Arterien des Magens und Darms sowie die Rindenarterien der Niere und Kapselarterien der Nebenniere bleiben im großen ganzen frei von Amyloid, oder sind nur gering befallen.

Das Umgekehrte sieht man bei *Schinkenmilztyp*. In der Milz, in den Lymphknoten, in der Leber, in Magen, Darm, Nebennieren und Nieren sind die im vorigen Typ freigebliebenen Arterien deutlich mehr oder minder stark mit Amyloid infiltriert; außerdem finden sich in der Milz Ablagerungen in der Pulpa, die bis in die perifollikulären Räume reichen, und in den Glomeruli der Niere und der Rinde der Nebenniere massive

Amyloidablagerungen; es fehlt dagegen ein typisches pericapilläres Amyloid des Milzfollikel, der Leber und der Magen- und Darmschleimhaut.

Es fragt sich nun, warum in einem Fall der pericapilläre Sago-milztyp, im anderen Fall der Schinkenmilztyp mit stärkerer arterieller Beteiligung zustande kommt. Ich hatte schon erwähnt, daß auch der Schinkenmilztyp recht akut in Erscheinung treten kann, daß er jedoch nur bei lange bestehenden Krankheiten vorkommt und häufig über Jahre nachweisbar ist. Sicher ist, daß dieser Typ nicht aus dem ersten hervorgeht, da man nicht annehmen kann, daß zunächst ein Follikelamyloid mit Leber- und Magen-Darmschleimhautbeteiligung vorliegt, das dann wieder verschwinden und dem Pulpa- und Arterienamyloid Platz machen müßte. Ein Unterschied im optischen und färbereichen Verhalten des Amyloids der beiden Formenkreise ist nicht vorhanden, weswegen man annehmen muß, daß kein qualitativer Unterschied in der Zusammensetzung der beiden Amyloidarten besteht.

Die Verschiedenheit muß also in der *Genese* beider Amyloidtypen liegen. Der wesentliche Unterschied liegt in dem Befall verschiedener Gefäßstrecken, einmal vorwiegend Capillaren, zum anderen starke Beteiligung der Arterien; dazu kommen quantitative Unterschiede in der Masse des Amyloids, z. B. in der Nebennierenrinde und Niere.

Wenn wir den Grundbedingungen der Amyloidentstehung nachgehen, so handelt es sich immer um eine Überschwemmung des Kreislaufs mit hochmolekularem Eiweiß und eine Ausfällung an Grenzmembranen. Aus dem eingeschwemmten Eiweiß entsteht nicht direkt Amyloid, sondern es tritt als Folge der Antigenwirkung eine Globulinbildung auf; wenn das Amyloid erst an den Grenzmembranen niedergeschlagen ist, geht die Globulinvermehrung allerdings in eine Globulinverminderung über (LETTERER). Insofern hat die Amyloidbildung, wie ich schon ausführte, wahrscheinlich eine Bedeutung für die zur Nephrose führende Hypalbuminämie. Für die Entstehung des Amyloids wird dem Retikuloendothel von DOMAGK, ARNDT u. a. eine besondere Rolle zugewiesen, während LETTERER allgemeiner von einer Erkrankung des gesamten aktiven Mesenchyms spricht.

LOESCHKE hat nachgewiesen, daß der Organismus gegen körpereigene Eiweiße, die zur Resorption und parenteralen Wirkung gelangen, Antikörper bildet, und faßt das Amyloid als eine Antigen-Antikörperreaktion auf, wobei das Antigen aus zerfallenen Leukocyten entstehen soll. Er nimmt an, daß auch das Hyalin auf einem gleichartigen Vorgang beruht, aber nicht durch Leukocyteneiweiß, sondern durch irgendwelches andere als Antigen wirksame Gewebseiweiß hervorgerufen wird. Die Anschauung von LOESCHKE hat durch LETTERERS Untersuchungen eine weitgehende Stützung erfahren, wobei jedoch LETTERER glaubt, daß das Amyloid nicht ein Spezialfall des Hyalins ist, der durch die antigene

Wirkung von Leukocyte Eiweiß hervorgerufen wird, sondern daß jedes parenterale Eiweiß als Antigen wirken kann. Die LOESCHCKESche Anschauung geht insofern mit der Ansicht, daß das Retikuloendothel von Bedeutung für die Amyloidentstehung sei, parallel, als man die Antikörperbildung dem Retikuloendothel zuschreibt. Bei Antigenüberschuß im Blut kommt es am Orte der Antikörperbildung, also insbesondere in Milz, Leber und Lymphknoten usw. zu Amyloidablagerungen, weil das überschüssige Antigen mit dem neugebildeten Antikörper sofort eine Präcipitation eingeht, bevor die Antikörper ins Blut gelangen. Die Theorie würde uns erklären, warum ein pericapilläres Amyloid in den Milzfollikeln, in Lymphknoten und Leber vorhanden ist; sie würde also auf den Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose wie zugeschnitten sein.

Wie schon erwähnt, haben wir beim Sagomilztyp der Amyloidose Grundkrankheiten vor uns, die sich nur wenige Monate oder Jahre hinziehen und mit einem massiven Leukocyten- und Gewebszerfall einhergehen, so daß eine erhebliche Einschwemmung von Antigen ins Blut angenommen werden kann. Daß in diesem Falle Antigen und Antikörper an der Grenze von Blutcapillaren und antikörperbildendem Gewebe zusammentreffen und präcipitieren, ist also verständlich. Die Präcipitation erfolgt außerhalb der Capillaren, so daß man als Voraussetzung eine Durchlässigkeit der Capillarwand für den als Antigen wirkenden Eiweißkörper annehmen muß. Es wäre also zur Absättigung der größten Antikörpermengen in Milz, Leber und Lymphknoten gekommen; der restierende Teil könnte dann in Ausscheidungsorganen wie Niere, Magen und Darm in Erscheinung treten.

Während die LOESCHCKESche Theorie für den Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose weitgehend brauchbar ist, ergeben sich gewisse Schwierigkeiten für ihre Anwendung auf den Schinkenmilztyp, weil bei diesem größere Teile des R.E.S. in Milz, Leber und Lymphknoten frei von Amyloid bleiben. Beim Schinkenmilztyp sind nicht so sehr die am R.E.S. gelegenen Capillaren, sondern vielmehr die Media und Intima der kleinen Arterien befallen. Dazu kommen massive Amyloidablagerungen in Nebennierenrinde und Glomeruli.

Der Hauptunterschied in der Genese zwischen dem Sago- und Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose liegt nach der oben dargelegten Auffassung in der Dauer der Grundkrankheit einerseits und der Menge des zur Resorption gelangten und als Antigen wirksamen Eiweißes andererseits. Beim Schinkenmilztyp findet sich gewöhnlich eine viele Jahre zurückliegende Erkrankung mit Bronchiektasen oder wiederholten fistelnden Eiterungen und dergleichen. Wenn man die Antigen-Antikörpertheorie auf diesen Typ der allgemeinen Amyloidose anwenden will, so muß man sagen, daß die Präcipitation nicht so sehr am Ort der

Antikörperbildung in Milz, Leber und Lymphknoten, sondern an anderen Stellen der Blutgewebsgrenze, vor allem in der Wand der kleinen Arterien und der Glomerulusschlingen der Niere, stattfindet. Es ist deswegen die Frage, ob in diesen Fällen die Reaktionslage des Endothelrohres oder Gewebes eine andere geworden ist. Es müßte eine Durchlässigkeit des Endothelrohres anderer Gefäßstrecken als beim Sagomilztyp vorliegen. Beim Sagomilztyp kommt eine viel größere Antigenmenge zur Resorption als beim Schinkenmilztyp, so daß ein Erlahmen des R.E.S. und damit eine Absättigung mit Präcipitaten am Orte des Retikuloendothels erfolgt; beim Schinkenmilztyp, der zwar auch plötzlich einsetzen und schubweise verlaufen kann, ist die resorbierte Antigenmenge wahrscheinlich geringer; es ist denkbar, daß die Antikörperbildung stärker ist und deswegen keine Absättigung am Ort der Antikörperbildung erfolgt, sondern die Präcipitation von Antigen-Antikörpern in der Peripherie fern vom R.E.S. stattfindet. Vielleicht ließe sich aus der Beobachtung der beiden Amyloidtypen beim Serumpferd oder durch quantitativen Nachweis der Antigene und Antikörper eine weitere Klärung bringen. Solche Ansätze zu quantitativem Arbeiten liegen vor: LETTERER konnte nachweisen, daß im Serum amyloidkranker Mäuse wenig präcipitierende Antikörper vorhanden sind, wogegen im Serum noch nicht erkrankter, aber gleichartig behandelter Tiere reichliche Antikörper erscheinen. STEINERT hat die LOESCHCKESche serologische Amyloidreaktion auch an einigen jugendlichen Patienten durchgeführt, bringt jedoch für unsere Frage keine Klärung.

Andersartige Erklärungen des Amyloids gehen z. B. von der M. B. SCHMIDTSchen, jetzt von ihm selbst verlassenen Annahme eines fermentativ bedingten Gerinnungsvorganges aus, wobei nicht zu bezweifeln ist, daß in solchen Fällen reichliche Proteasen vorhanden sind. LEUPOLD setzte an Stelle des Ferments die Chondroitin-Schwefelsäure, die zur Ausfällung der zu reichlich angebotenen Eiweiße führen sollte; jedoch wird jetzt die von HEINLEIN nachgewiesene Vermehrung des Sulfatschwefels im amyloiden Gewebe von LETTERER und ihm selbst dahin gedeutet, daß der Sulfatschwefel nicht Ursache, sondern Folge der Amyloidfällung sei. HEINLEIN erwägt neuerdings, daß die Ursache der Amyloidose in einer Insuffizienz des Retikuloendothels im weiteren Sinn, welches ja parenteral angebotenes Eiweißkörper aufnimmt und verarbeitet, zu suchen sein könnte; bei zu großer Überschwemmung des Blutes mit solchen Eiweißen würde es zu einer Erschöpfung des R.E.S. und Mesenchyms kommen, infolge deren das angebotene Eiweiß in der Grundsubstanz liegenbliebe und kondensiert würde. Demnach würde die Amyloidbildung einen mechanisch-kolloidchemischen Vorgang darstellen. Gegen diese Auffassung spricht meines Erachtens jedoch, daß LETTERER nachgewiesen hat, daß das Amyloid nicht aus abgebauten



Eiweißkörpern selbst entsteht, sondern daß der Amyloidbildung eine Globulinausschüttung vorausgeht; eine Anwendung der HEINLEINSchen Auffassung von der mechanisch-kolloidchemischen Ausfällung des Eiweißes an den Grenzmembranen infolge Erschöpfung des R.E.S. und Mesenchyms ist auf unsere in Frage stehenden Grundtypen der Amyloidose ebenfalls schwer möglich. Man könnte nur annehmen, daß beim Sagomilztyp andere Gefäßstrecken, nämlich die Capillaren, beim Schinkenmilztyp aber die Intima der Arterien und Arteriolen besonders für Eiweißkörper permeabel sind. Man müßte weiter annehmen, daß im ersten Fall vorwiegend eine Erschöpfung des R.E.S. im engeren Sinne und im zweiten Fall eine solche des Gefäßmesenchyms, vor allem der Arterien, vorliegt.

### *Zusammenfassung.*

1. Bei der typischen allgemeinen Amyloidose lassen sich zwei Grundformen unterscheiden, von denen die eine nach dem Verhalten des führenden Organs als Sagomilztyp und die andere als Schinkenmilztyp der allgemeinen Amyloidose bezeichnet wird.

2. Beim Sagomilztyp findet sich in der Milz eine follikuläre und perifollikuläre Amyloidose, während die Zentral- und Trabekelararterien frei sind; gelegentlich jedoch findet sich Amyloid in der Wand der Pinselarterien. Bei der Schinkenmilz ist eine Amyloidose der Pulpa, eventuell mit Übergreifen auf die perifollikulären Räume vorhanden; außerdem sind die Zentralarterien amyloidentartet. Eine Mischform der Amyloidosetypen ist selten.

3. Der Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose kommt bei solchen Grundkrankheiten vor, die mit starkem Eiweißzerfall einhergehen, vor allem aber bei der exsudativen Tuberkulose; die Dauer der Grundkrankheit beträgt meist wenige Jahre oder Monate. Der Schinkenmilztyp kommt dagegen bei solchen Erkrankungen vor, bei denen nur ein geringerer Gewebs- oder Leukocytenzerfall vorhanden ist. Die Dauer der Grundkrankheit beträgt in unserem Material 6—40 Jahre und ist viel länger als beim Sagomilztyp; meist handelt es sich um Bronchiektasen, chronische Eiterungen, cirrhotische Tuberkulosen oder dergleichen.

4. Die Leber zeigt beim Sagomilztyp eine ausgesprochene Amyloidose mit pericapillärer Ablagerung; die interlobulären Arterien sind bei diesem Typ frei oder nur geringfügig mitbeteiligt. Beim Schinkenmilztyp bleibt die Leber selbst frei von Amyloid, während die interlobulären Arterien befallen sind.

5. Im Magen beschränkt sich das Amyloid nach HAMPERL auf den Kardial- und Pylorusanteil. Untersucht wurde der Pylorusanteil. Beim Sagomilztyp ist eine Schleimhautamyloidose mit pericapillärer Ablagerung im Pylorusanteil des Magens und im Dünndarm nachweisbar. Beim Schinkenmilztyp scheint diese Schleimhautamyloidose im großen

ganzen zu fehlen; dafür ist aber regelmäßig eine Amyloidinfiltration der Wandung der submukösen Arterien vorhanden.

6. Die Nebenniere ist beim Sagomilztyp gewöhnlich gering oder mittelgradig amyloidentartet, die kleinen Arterien der Kapsel sind meist frei. Beim Schinkenmilztyp ist oft eine hochgradige, mit Atrophie der Epithelien verbundene Amyloidose der Rinde mit gleichzeitiger Amyloidose der Kapselarterien vorhanden.

7. Auch in der Niere lassen sich zwei Grundformen der Amyloidose voneinander trennen. Beim Sagomilztyp ist immer eine geringgradige oder höchstens mittelgradige Amyloidose der Glomeruli ohne Verödung derselben nachweisbar; die Amyloidose greift nur auf die Vasa afferentia über, während die übrigen Rindenarterien frei von Amyloid sind. Beim Schinkenmilztyp findet sich eine massive Amyloidose der Glomeruli, die zur Vergrößerung und Verödung derselben führt; dabei sind regelmäßig auch die Aa. rectae und die freien Arterienäste der Rinde und Rindenmarkgrenze beteiligt.

8. Beim Sagomilztyp findet sich niemals eine amyloidbedingte Niereninsuffizienz, während beim Schinkenmilztyp eine solche Niereninsuffizienz mit Ausgang in Urämie charakteristisch ist. Die Niereninsuffizienz hängt nicht von den „nephrotischen“ Veränderungen der Hauptstücke ab, sondern wird durch die Störung der Glomerulusdurchblutung infolge der massiven verödenen Amyloidose bedingt. In einigen Fällen von Amyloidschrumpfnieren läßt sich auch eine Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie nachweisen. Die massive Form der Glomerulus- und Arterienamyloidose kann ziemlich akut auftreten und zu Niereninsuffizienz führen, bevor eine Parenchymschrumpfung eintritt. Die Schrumpfung ist also nicht das Wesentliche dieses Typs; wenn sie vorhanden ist, hängt sie vom Grad und der Dauer der Glomerulusverödung ab.

9. Eine Nephrose findet sich meist sowohl beim Sagomilztyp als auch beim Schinkenmilztyp. Ursache der Nephrose ist in diesen Fällen nicht die Amyloidinfiltration der Glomeruli oder die große Albuminurie VOLHARDS, sondern eine Störung des Eiweißstoffwechsels, die in der Störung der Neubildung und dem Verlust von Eiweißkörpern durch das Amyloid und die exsudativen Prozesse der Grundkrankheit zu suchen ist. Es wird vorgeschlagen, von „Nephrose“ nur bei der VOLHARDSchen Nephrose zu sprechen, die im wesentlichen durch eine Hypalbuminämie und sekundäre Lipoidämie ausgezeichnet ist. Die Tubulusveränderungen bestehen in der Aufnahme von Eiweiß und Lipiden in verschieden dispersem Zustand; sie sind nicht „primär-degenerativ“. Die Nephrose bei der allgemeinen Amyloidose ist also keine degenerative tubuläre Nierenerkrankung, sondern eine Eiweißstoffwechselstörung.

10. Die Amyloidose ist Folge der Resorption von Eiweißkörpern aus Leukocyten- und Gewebsabbau; dieses Eiweiß wirkt als Antigen. Beim Sagomilztyp der allgemeinen Amyloidose ist eine massive

Antigenüberschwemmung des Blutes wahrscheinlich. Beim Schinkenmilztyp ist die Resorption der Antigenmenge vermutlich sehr viel geringer. Es wird versucht, die beiden Grundformen der allgemeinen Amyloidose auf zeitliche und mengenmäßige Faktoren der Antigenwirkung und Antikörperbildung zurückzuführen. Ob eine Amyloidose vom Sago-milztyp oder vom Schinkenmilztyp auftritt, hängt von der Art und Dauer des Grundleidens, von der Antigenresorption und der Reaktionslage des Organismus, eventuell von der verschiedenen Durchlässigkeit verschiedener Gefäßstrecken ab.

### Literatur.

- ARNDT: Verh. dtsh. path. Ges. **26**, 293 (1931). — ASCHOFF, L.: Med. Klin. **1927 II**, 1477. — Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 8. Aufl. Jena 1936. — BARKER and KIRK: Arch. int. Med. **45**, 319 (1930). — BEITZKE: Wien. klin. Wschr. **1925 I**, 857. — BERBLINGER: Zbl. Path. **58**, 22 (1933), Sonderbd. Festschr. für M. B. SCHMIDT. — CORDIER: Ann. Soc. roy. zool. Belg. **64**, 115 (1933). — Arch. Biol. (Fr.) **45**, 431 (1934). — DANISCH: Verh. dtsh. path. Ges. **1905**, 64. — DIETRICH u. SIEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 951. 1936. — DÖRKEN: Virchows Arch. **286**, 487 (1932). — EPPINGER: Die Leberkrankheiten. Wien 1937. — FAHR: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1. 1925. Bd. 6, Teil 2. 1934. — Klin. Wschr. **1931 II**, 1205; **1934 I**, 2. — FEER: Zit. nach LUBARSCH u. BORCHARDT. — GÉRAUD et CORDIER: Arch. internat. Méd. expér. (Belg.) **8**, 225 (1933). — GOVAERTS et CORDIER: Bull. Acad. Méd. Belg., Brux. **1928**, 510. — Paris méd. **1934 II**, 305. — HAMILTON: Zit. nach LUBARSCH u. BORCHARDT. — HAMPERL: Verh. dtsh. path. Ges. **30**, 419 (1937). — HANSER, R.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 1 S. 132. 1930. — HEINLEIN: Erg. Hyg. **20**, 274 (1937). — HENNINGS: Zit. nach LUBARSCH u. BORCHARDT. — HIGUCHI: Virchows Arch. **279**, 538 (1930). — HJÄRRE: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) Suppl. **16**, 132 (1933). — HUECK: Verh. dtsh. path. Ges. **1927**, 238. — KAHLER: Wien. klin. Wschr. **1939 I**, 915. — KOCH, FR.: Krkrförsch. **4**, 171, 321 (1927). — Münch. med. Wschr. **1937 I**, 401. — LAAS: Virchows Arch. **286**, 426 (1932). — LAMBERT: Beitr. path. Anat. **98**, 103 (1936). — LETTERER: Virchows Arch. **293** (1934). — Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1926). — LEUPOLD: Erg. Path. **21**, 120 (1925). — LITTEN: Berl. klin. Wschr. **1900 II**, 1177, 1215. — LOESCHKE: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — Klin. Wschr. **1926 II**. — LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1, Teil 2. 1927. — LUBARSCH u. BORCHARDT: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, Teil 3. 1929. — MÜLLER, v.: Verh. dtsh. path. Ges. **1905**, 64. — RANDERATH: Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935). — Zbl. inn. Med. **57** (1921, 1936). — Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1943**. — SCHMIDT, M. B.: Verh. dtsh. path. Ges. **1904**. — Med. Welt **1932**, 656. — SCHNEIDER, TH.: Zit. nach LUBARSCH u. BORCHARDT. — SIPOS: Közlem. az. örszéchasonlító élet és körton köré-töl, Bd. 23. 1930. Zit. nach HJÄRRE. — STEINERT: Klin. Wschr. **1928 I**, 251. — STILLING: Virchows Arch. **103**, 15, 21 (1886). — STRAUSS: Virchows Arch. **291**, 219 (1937). — TERBRÜGGEN, A.: Beitr. path. Anat. **86**, 235 (1931). — Virchows Arch. **290**, 574 (1933). — Klin. Wschr. **1935 II**, 1305, 1345. — TERBRÜGGEN, A. u. WAECHTER: Zbl. Path. **60**, 241 (1934). — VOLHARD: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 4. 1931. — Die Nephrosen. 3. int. Kongr. vergl. Path. Athen 1936. Ref. Kongr.zbl. inn. Med. **89**, 304 (1937). — WILLER: Frankf. Z. Path. **46**, 306 (1933). — Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 539 (1941).