

Aus dem Pathologischen Institut und der Medizinischen Klinik
der Universität Göttingen
(Direktoren: Prof. Dr. E. RANDERATH und Prof. Dr. R. SCHOEN).

Elektrophoretische Serum eiweißuntersuchungen bei experimentellem Mäuseamyloid.

Von

A. BOHLE, F. HARTMANN und W. POLA.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1950.)

Seit im Jahre 1854 durch die Untersuchungen von FRIEDREICH und KEKULÉ der Eiweißcharakter des Amyloids (A.) bewiesen worden ist, ist die Frage nach den Entstehungsbedingungen, seinem Aufbau und seinem biologischen, chemischen und färberischen Verhalten nicht verstummt. In zahlreichen Arbeiten wurde morphologisch, chemisch und experimentell eine Lösung dieses Problemes gesucht; hoffte man doch, durch Klärung der pathologischen Vorgänge, die zum A. führen, einen tieferen Einblick in die physiologischen Vorgänge des Eiweißstoffwechsels zu gewinnen.

Eine kritische Übersicht über die Arbeiten, die auf experimentellem Wege der A.-Genese näherzukommen versuchen, zeigt, daß es bei den verschiedensten Versuchsanordnungen, die zum A. führen, zu einer Stoffwechselstörung im lebenden Organismus kommt, die, wie M. B. SCHMIDT schon 1904 feststellte, eine Grundvoraussetzung für die A.-Entstehung darstellt. Diese Stoffwechselstörung haben sowohl KUCZYNSKI durch Eiweißfütterung, wie andere, die KUCZYNSKIS Versuche unter verschiedenen Modifikationen wiederholten (UCHINO und STRASSER), hervorgerufen. Das Gleiche kann man von der Arbeit von DOMAGK sagen. Auffällig ist hier allerdings, daß beinahe spontane Auftreten von A. bei sensibilisierten Tieren. MORGENSTERN, der durch Quark-, Eiweiß- und Milchfütterung bei weißen Mäusen A. erzeugte, erklärt seine Ergebnisse selbst mit einer Schädigung des intermediären Stoffwechsels. Versuche mit peroraler und parenteraler Verabreichung von Kieselsäure an Kaninchen (MURATA und YOKISHAWA) und Cholesterinverfütterung mit saurem oder alkalischem Grundfutter (RABL) führten, besonders bei saurem Grundfutter über eine Stoffwechselstörung zur Entstehung von A. Die von LOESCHKE 1927 entwickelten Theorien der A.- und Hyalin-Genese wurden richtungsweisend für die weitere Forschung nach der A.-Genese. LOESCHKE hält auf Grund seiner Untersuchungen das A. für ein sog. „Leukocytenhyalin“, das am Ort der Antikörperbildung bei einem Überschuß von Antigenen über die Antikörper entstehen soll. Er präzisiert damit Vermutungen, die vor ihm schon HOFMEISTER, M. B. SCHMIDT, LEUPOLD, DOMAGK und LETTERER ausgesprochen haben, die Fällungsreaktionen bzw. immunbiologische Vorgänge im Sinne einer Präzipitation bei der A.-Entstehung für wesentlich hielten. In neuerer Zeit hat LETTERER¹⁻³ in umfangreichen Untersuchungen die Frage nach den allgemeinen Entstehungsbedingungen des A. sowie seine formale Genese eingehend untersucht. Er erhielt A., indem er nicht amyloidveränderte Mäuseorgane steril anderen Mäusen unter

die Bauchhaut implantierte (1925), ferner nach Injektionen von Casein, Hefenucleinsäure, Schwefel und Selen (1926).

Das A. trat bei den Organimplantaten nach 8 Tagen, bei der Fütterung- und Injektionsbehandlung meist nach 3—4 Wochen auf. LETTERER kommt auf Grund vor allem der Versuche mit eiweißfreien Lösungen zu dem Ergebnis, daß A. weder durch fehlerhaften oder unvollständigen Abbau von körperfremdem Eiweiß noch durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion auf dieses fremde Protein entsteht. Er nimmt, gestützt auf seine Versuchsergebnisse an, daß das A. ein Reaktionsprodukt gegen zerfallendes körpereigenes Eiweiß sei. Seine Versuche zeigten ihm einmal, daß man auch ohne Eiweißinjektionen A. erhalten kann, zum anderen, daß der Grad des A.-Ausfalles nicht parallel zur Höhe der Injektionsdosis verläuft. Er schränkt diese Behauptung jedoch insofern ein, als er es dennoch für denkbar hält, daß „die erhöhte Zahl der positiven Fälle bei höherer Dosis auch durch diese bedingt ist, weil das in großer Menge parenteral resorbierte Eiweiß viel nachhaltiger zu wirken vermag“.

Interessant für die Fragestellungen dieser Arbeit sind die Serum-Eiweißuntersuchungen LETTERERS während der amyloidkrankmachenden Behandlung. LETTERER¹ beobachtete 1926 bei amyloidkranken Tieren niedrige Globulinwerte bei vermehrtem Gesamteiweiß. Er schließt daraus auf eine absolute Albuminvermehrung der amyloidkranken Tiere. Die Tiere, die während der Behandlung nicht erkrankten, zeigten dagegen eine Globulinvermehrung bei leichtem Gesamteiweißanstieg. Diese Globulinvermehrung erklärt LETTERER folgendermaßen:

„Normalerweise findet das in der Zelle gebildete Globulin seinen Weg in die Blutbahn. Im Amyloidfalle wird es jedoch nach seinem Austritt aus der Zelle niedergeschlagen, daher kommt es bei den amyloidpositiven Tieren zur Globulinverminderung.“

LETTERER³ fand ferner im Serum amyloidkranker Tiere die Antikörper verminderd, bei deutlicher Antikörpervermehrung der im Versuch gesund gebliebenen Tiere. Nach neueren Untersuchungen von LETTERER⁴ mit Aussalzmethoden, der Elektrophorese und dem WELTMANNschen Koagulationsband kommt es im Anfangsstadium zu einer Vermehrung der α - und β -Globuline, der eine γ -Globulinvermehrung folgen soll. Amyloidkranke Tiere sollen einen höheren γ -Globulingerhalt aufweisen, als nicht erkrankte. A. kann nach seinen Beobachtungen (1934) gleich zu Beginn der Injektionsbehandlung entstehen, wenn die Antigene im Überschuß und die Antikörper noch nicht in vollen Maße gebildet sind, oder aber nach längerer Injektionsbehandlung bei einer Erschöpfung der Antikörperbildung.

Die weitgehenden Übereinstimmungen in den Versuchsbedingungen, die zum experimentellen A. führen, stehen in gewissem Gegensatz zu den Vorstellungen, die man über die formale Genese der A.-Entstehung entwickelt hat. LETTERER, der in seiner Arbeit 1925 noch vom Präamyloid im M. B. SCHMIDTSchen Sinne spricht, lehnt später das Vorkommen von Präamyloid im Blute ab. Er begründet die Ablehnung damit, daß es nicht einzusehen sei, daß ein Körper, außerhalb der Blutbahn gebildet, in diese wieder eintrete, um dann wieder ausgeschieden zu werden. Außerdem sei das A.-Eiweißmolekül zu groß, als daß es die Gefäßwand passieren könne. Er stellt sich (1934) die Ausfällung des A. vielmehr so vor, daß die Kohlenhydratgruppen des Antigens, die die Gefäßwände zu passieren vermögen und im sensibilisierten Organismus als Haptene fallende Eigenschaften haben sollen, mit einem extravasal gelegenen Eiweißkörper reagieren, um so zur Ausfällung von A. zu führen.

RANDERATH geht bei seiner Deutung des A. von Befunden bei der A.-Nephrose aus. Er fand dort Koazervatbildungen nicht nur in den proximalen Harnkanälchen.

¹ LETTERER: Beitr. path. Anat. 75, 568.

epithelien als Ausdruck einer Rückresorption plasmafremder Eiweißspaltprodukte, wie sie beim Zerfall körpereigenen Eiweißes entstehen können, sondern auch solche in den distalen Abschnitten als Zeichen einer Rückresorption höher molekularer plasmafremder Eiweiße. Ferner beobachtet RÄNDERATH Kristallbildungen in den distalen Harnkanälchenepithelien, im Niereninterstitium und in den Lymphgefäßendothelien, die insofern eine bemerkenswerte chemische Übereinstimmung mit dem amorphen A. aufwiesen, als sie wie dieses aus einem Eiweiß-Lipoid-Kohlenhydratkomplex bestanden. Die Plasmafremdheit dieser im Glomerulusharn ausgeschiedenen und dann im Tubulusbereich rückresorbierten Eiweiße ging auch aus Fremdkörpergranulomen hervor, die sich in unmittelbarer Nähe sog. eiweißreicher Zylinder in den ableitenden Harnkanälchenlumina fanden. Schließlich ist es RÄNDERATH gelungen, bei der Amyloidose plasmafremde Eiweiße in Form von Koazervaten in der Blutbahn zu finden. Diese Befunde nötigen RÄNDERATH bei der Amyloidose eine Paraproteinbildung anzunehmen. Diese Paraproteine, im A.-Falle vor allem Paraglobuline, kreisen nach ihrer Bildung zunächst in der Blutbahn — als Präamyloid im M. B. SCHMIDTSchen Sinne — und werden durch Transsudation aus diesem entfernt, vielleicht weil sie, wie SCHMIDDEBERG annahm, als plasmafremd von den Fermenten des Blutes nicht abgebaut werden können. Im Rahmen dieser Transsudation kommt es zu den typischen amyloiden Veränderungen unter anderem auch in den Nieren. Bei überschießender Transsudation erscheinen diese Paraproteine darüber hinaus im Glomerulusharn und zeigen bei ihrer Rückresorption die von RÄNDERATH beschriebenen Strukturen. Bemerkenswert ist dabei die Serumeiweißverschiebung bei der Amyloidose im Sinne einer α - und β -Globulinvermehrung (WIEDEMANN, WUHRMANN, WUNDERLY). Sie lassen eine Deutung der kristallisierten Eiweiß-Lipoid-Kohlenhydratkomplexe, die RÄNDERATH bei der A.-Nephrose fand, als eine Verbindung von Eiweißen der β -Globulingröße mit Lipoiden und Kohlenhydraten zu. Daß es sich dabei nicht um reine β -Globuline handeln kann, beweist einmal die Struktur des Rückresorptionsproduktes, zum anderen die Tatsache, daß eine reine α - und β -Globulinvermehrung nicht zur Amyloidose führt, sondern eines zusätzlichen Faktors bedarf, den RÄNDERATH in der Paraproteinbildung sieht.

Versuchsanordnungen.

Zu unseren Untersuchungen verwandten wir 68 weiße Mäuse vom gleichen Stamm, und zwar 34 Männchen und 34 Weibchen. Ihr Gewicht schwankte zwischen 20 und 27 g. In Abständen von je einer Woche wurden 15—19 Tiere in den Versuch genommen, indem wir zunächst nach der von G. SCHNEIDER entwickelten Methode den Mäusen 0,5—0,6 cm³ Blut abnahmen. Dieses — die Mäuse vertrugen die Blutentnahme meistens auffallend gut — wurde 45 min zentrifugiert und dann elektrophoretisch untersucht. Dabei wurde darauf geachtet, daß das Serum bei gleicher Temperatur aufbewahrt wurde. 5—6 Tage nach der ersten Blutentnahme begannen wir mit der ersten Injektion von 0,5 cm³ einer 2%igen Hefenukleinsäurelösung (MERCK) in 0,5%iger NaOH. Wir verabreichten, wie von LETTERER angegeben, zunächst 5 Tage hintereinander je eine Injektion der beschriebenen Lösung, und dann alle 2—3 Tage eine weitere. Die 12. Injektion verabfolgten wir am 20. Tage. Am 21. Tage wurde den Mäusen abermals 0,5—0,6 cm³ Blut abgenommen, das dann erneut elektrophoretisch untersucht wurde. Bei der 3.—4. Versuchsreihe dehnten wir die Injektionsbehandlung auf 20 bzw. 30 Injektionen aus. Dabei untersuchten wir die Seren der 3. Versuchsreihe nach 20 Injektionen, die der 4. Versuchsreihe sowohl nach der 12., als auch nach der 20. und 30. Injektion. Alle überlebenden Tiere wurden am Tage der letzten Blutentnahme

getötet und die Organe nach Formolfixierung auf A. untersucht. Zunächst untersuchten wir die Milz, da ja, wie bekannt, das A. dort zuerst auftritt, ferner im positiven Falle Leber und Niere. Zu bemerken ist noch, daß die Tiere während des Versuches und schon 8 Tage vor Beginn desselben gleichmäßig durch Haferkörner und Wasser ernährt wurden.

Elektrophoretische Bestimmung der Eiweißfraktion.

Die Bestimmung der Eiweißfraktion des Mäuseserums begegnet der Schwierigkeit, mit sehr kleinen Versuchsmengen auskommen zu müssen. Die gravimetrischen und kjehdalometrischen Methoden (HOWE und ROCH-MARQUET) entfallen deswegen. SCHNEIDER² hat die von SCHMITZ und WULKOW angegebene nephelometrische Methode für die Bestimmung des Gesamteiweißes der Albumine und des Gesamtglobulins verwandt. Die Voraussetzung für eine quantitative Auswertung der nephelometrischen Ergebnisse sind jedoch für exakte Aussagen nicht gegeben. Die Beziehung Trübung-Konzentration ist bei Einhaltung genauer Versuchsbedingungen (Temperatur, p_H) im Globulinbereich bei einem Fehler von $\pm 5\%$ linear (HARTMANN und HOMANN, SCHNEIDER), Gesamteiweiß und Albumin lassen sich jedoch quantitativ überhaupt nicht bestimmen, da sich jenseits einer 50%igen Ammoniumsulfat-Konzentration Assoziationsvorgänge der Globuline mit einem unkontrollierbaren und schlechthin nicht reproduzierbaren Trübungsabfall ereignen, dem die Trübung der Albumine superponiert ist. Außerdem beeinflussen sich die Trübungsintensitäten der Globuline und Albumine je nach ihrem Verhältnis. Schließlich ist entscheidend, welche Globulinfraktion vermehrt oder vermindert ist.

Von den für exakte Eiweißuntersuchungen im Augenblick zur Verfügung stehenden Methoden entschlossen wir uns für die elektrophoretische, da bei den zur Zeit gebräuchlichen Dimensionen für Ultrazentrifugenzellen eine Verdünnung des Mäuseserums gewählt werden müßte, bei der schon Dissoziationen auftreten können (K. O. PEDERSEN).

Die Elektrophorese dagegen ist schonend und beruht auf der Wanderung von Kolloideinheiten im elektrischen Feld ihrer Ladung gemäß. Die Serum-Eiweißkörper wandern bei entsprechend neutralem oder basischem p_H alle anodisch, die Albumine wegen ihres niedrigsten isoelektrischen Punktes am schnellsten, die Globuline, wegen ihrer geringeren Ladung von weniger saurem Charakter, am langsamsten. Den Albuminen folgen die α^1 (kohlenhydrattragend), die α^2 , sowie β_1 und β_2 (lipoidtragend) Fraktion und schließlich die γ -Globuline, die die Antikörper mitführen (THEORELL, TISELIUS). Die hier vorgelegten Analysen wurden mit der Elektrophoreseapparatur von Prof. ANTWEILER (Bonn) durchgeführt. Sie stellt eine Weiterentwicklung von TISELIUS dar und eignet sich besonders wegen ihrer hohen Meßgenauigkeit für analytische Untersuchungen. Zur Füllung der Kammer werden $0,4 \text{ cm}^3$ Flüssigkeit benötigt, so daß man bei der für die Trennung und Messung der Fraktion günstigen Verdünnung von 1:3 mit $0,1 \text{ cm}^3$ Mäuseserum auskommt. Bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen (Temperatur 10° Veronal-Veronal-Natriumpuffer, p_H 8,4, Ionenstärke 0,12, Stromspannung 80 V, Stromstärke 2,4 mA) liegt die Fehlerbreite der Methode mit etwa 1% sehr gering (HARTMANN). Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse als Grundvoraussetzung langfristiger Versuche überhaupt ist somit gewährleistet. Nach 12stündiger Dialyse des Serums gegen Puffer erfolgt die völlige Trennung der Fraktion in 15—20 min. Unter den optischen Methoden der Auswertung der Brechungsindexgradienten ist die einzige von den bisherigen analytisch brauchbaren, die Skalenmethode von O. LAMM. Sie wird nur übertroffen von der inter-

ferometrischen, die in den vorliegenden Versuchen angewandt wurde. Die Säule der getrennten Eiweißkörper wird bei diesem Verfahren in Abständen von $1/10$ mm von oben nach unten abgetastet. Trägt man die steigenden Brechungsindices gegen die Kammerhöhe auf, so erhält man eine Kurve, deren Stufen die Fraktionen kennzeichnet (Abb. 1) und deren Stufenhöhe der Konzentration der Fraktionen proportional ist. Die Gesamthöhe der Kurve entspricht dem Brechungsindex des Gesamteiweißes, auf die sich die einzelnen Stufenhöhen prozentual

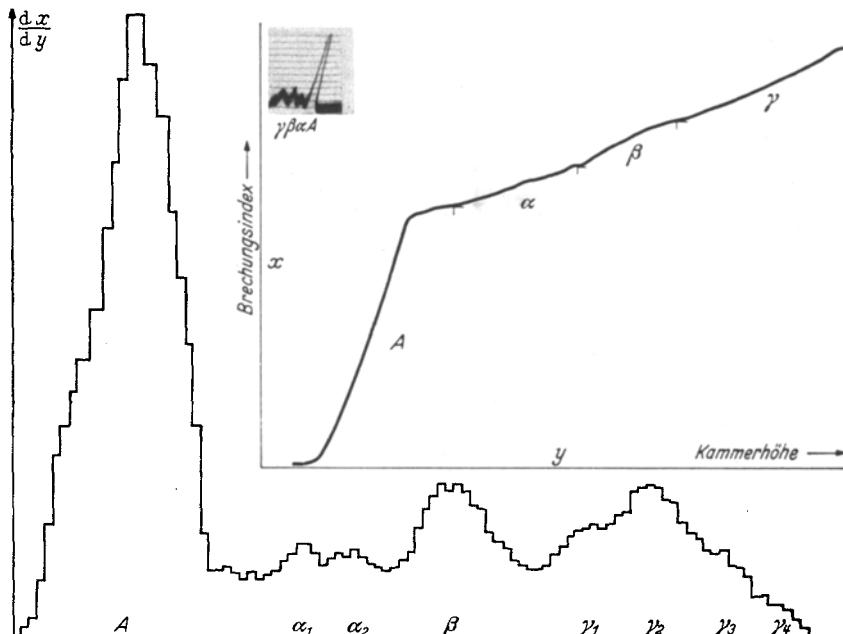


Abb. 1. Die Abbildung zeigt eine Gegenüberstellung der mit verschiedenen Meßmethoden gewonnenen Ergebnisse eines Serums. Die Photograpie des mit einer modifizierten Philpot-Svensson-Optik aufgenommenen Diagramms dient zur allgemeinen Orientierung. Die Kurve der Brechungsindices (rechts oben) zeigt in ihren Stufen bereits die groben Grenzen der Fraktionen, die an ihren Minima in der differenzierten Kurve $\frac{dx}{dy}$ klar zu definieren sind.

verteilen. Da der Brechungsindex linear mit der Konzentration ansteigt (ROBERTSON) und er für alle Eiweißkörper des Blutserums bei dem hier verwandten p_H - und Ionenstärke gleich ist (HARTMANN), kann man auch nach einer Eichkurve aus den Brechungsindices die Konzentrationen direkt ablesen. Günstig ist es, die Kurven zu differenzieren, um die Grenzen der Fraktionen besser definieren zu können. Diese sind in den differenzierten Kurven (Abb. 1) durch die Minima deutlich gekennzeichnet. Es gelang so, 8 Fraktionen zu gewinnen (A , α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , $\gamma_3 + \gamma_4$ sind Puffergradienten). Die Aufzeichnung des direkten Gradientendiagramms geschah nur aus orientierenden Gründen mit einer vereinfachten Methode (WIENER, HARTMANN) des schrägen Spaltes (PHILPOT-SVENSSON). Die abgebildeten Kurven gaben deswegen eine umgekehrte Reihenfolge der Fraktionen, wie sie aus der Literatur bekannt ist (TISELIUS, SVENSSON, WUHRMANN und WUNDERLY, GUTMANN, LONGWORTH und MC. INNES)! Ein wesentlicher Vorteil der Methode ist, daß der Gesamtserumeiweißwert und die Werte der Fraktionen nach dem gleichen optischen Prinzip bestimmt werden.

Ergebnisse.

I. Teil.

1. Versuchsreihe.

Von den ersten 17 Tieren, die wir in den Versuch nahmen, starben 7 Tiere (Nr. 4, 8, 9, 11, 12, 15, 17) vor dem 16. Tag nach Injektionsbeginn, 2 Tiere (Nr. 5 und 6) nach diesem Termin. Die Tiere starben zum größten Teil spontan zwischen der 5. und 8. Injektion. Sie hatten dabei stark an Gewicht verloren. Ein Tier (Nr. 5), das nach der 11. Injektion starb, hatte einen Rückenabsceß, der die Wirbelsäule erreichte und eine Lähmung der Hinterpfoten hervorgerufen hatte. Von den ersten 17 Tieren überlebten 8 die Hefenucleinsäurebehandlung von 12 Injektionen. Eines dieser Tiere hatte A. in der Milz. Auch von den vorher verstorbenen Tieren, die sämtlich auf A. untersucht wurden, um den Unsicherheitsfaktor, bedingt durch eventuelles Spontanamyloid auszuschließen, zeigten keine amyloiden Veränderungen. Die Gewichtsverluste der überlebenden Tiere waren im Gegensatz zu LETTERERS Mäusen sehr gering. Ein Teil der Tiere nahm sogar unter der Behandlung an Gewicht zu. Zwei Mäuse, Nr. 1 und 5, hatten Abscesse unter der Rückenhaut, die übrigen Tiere zeigten ein ziemlich glattes Fell. An den Injektionsstellen fühlte man jedoch meist eine leichte Verhärtung der Rückenhaut. Das Unterhautfettgewebe und die Muskelfascien zeigten bei den Absceß-freien Tieren makroskopisch keine sicheren pathologischen Veränderungen.

2. Versuchsreihe.

Die 2. Versuchsreihe begannen wir mit 19 Tieren (7 weiblich, 12 männlich, Gewicht 20—28 g). Wir gingen hier genau so vor wie bei der 1. Versuchsreihe. Leider verloren wir schon bis zur 8. Injektion 8 Tiere (s. Tabelle 1, Nr. 51, 52, 56, 61, 62, 64, 67, 68). Zwei Tiere verstarben nach der 10. bzw. 11. Injektion (Nr. 54 und 57) und 2 weitere während der Blutentnahme nach der 12. Injektion (Nr. 53 und 65). Von den 7 überlebenden Tieren kam das Serum zur elektrophoretischen Untersuchung. Ein Tier hatte A. in der Milz (Nr. 55), 4 Tiere hatten Abscesse (Nr. 59, 60, 63, 66). Das amyloidkranke Tier zeigte eine Nekrose der Rückenhaut. Der Gewichtsverlust betrug bei diesem Tier 4 g.

3. Versuchsreihe.

Die geringe Zahl von Tieren mit A. in den ersten beiden Versuchsreihen veranlaßte uns, die Zahl der Injektionen bei den nächsten Versuchsreihen auf 20—30 Injektionen zu erhöhen. Wir begannen auch hier mit 5 Injektionen an 5 aufeinander folgenden Tagen und setzten die weiteren Injektionen in Abständen von 2—3 Tagen fort. Die

Tabelle 1.

Lfd. Nr.	Datum der Blutentnahme	Geschlecht	Gewicht	Zahl der Injektionen	Albumine	α -Globuline	β -Globuline	γ -Globuline	Gesamtweiß	Bemerkungen
1	20. 6.	♀	27	12	55,5	26,00	9,50	10,00	5,16	Abscesse unter der Rückenhaut
	17. 7.		27		27,32	17,07	22,06	33,69	6,39	
2	20. 6.	♀	26	12	61,10	10,31	23,42	5,40	4,95	
	17. 7.		27		—	—	—	—	—	
3	20. 6.	♀	24	12	33,90	5,46	15,80	44,85	5,32	Amyloid der Milz
	17. 7.		22		25,92	6,35	20,46	47,47	6,69	
4	20. 6.	♀	25	5	80,60	4,20	15,20	0,00	7,18	
5	20. 6.	♂	23	11	51,40	20,50	15,50	12,60	6,54	Abscesse unter der Rückenhaut
6	20. 6.	♂	23	12	15,10	37,90	21,10	25,90	4,48	
	17. 7.		16		—	—	—	—	—	
7	20. 6.	♂	19	12	39,00	17,00	26,20	18,10	4,95	
	17. 7.		19		37,60	7,78	25,91	28,81	4,48	
8	20. 6.	♂	22	1	39,80	25,10	19,00	16,10	6,36	
9	20. 6.	♂	19	8	56,70	5,90	33,50	3,90	7,14	
10	21. 6.	♂	24	12	49,00	24,60	14,50	11,90	5,70	
	17. 7.		22		24,70	24,30	28,63	22,47	5,43	
11	21. 6.	♂	21	8	72,00	11,50	8,30	8,20	4,80	
12	21. 6.	♀	24	2	64,30	11,20	21,68	1,93	5,85	
13	21. 6.	♂	24	12	60,40	12,70	17,20	9,80	6,69	
	17. 7.		25		41,60	14,29	22,84	21,23	5,84	
14	21. 6.	♂	25	12	39,00	12,10	15,90	33,00	6,30	
	17. 7.		25,5		50,60	27,24	11,13	11,12	6,30	
15	21. 6.	♀	22	—	50,00	21,80	11,22	17,04	5,52	
16	21. 6.	♀	27	12	48,40	20,51	22,20	8,97	4,98	
	17. 7.		26		24,00	19,88	34,27	21,90	6,00	
17	21. 6.	♀	26	8	—	—	—	—	—	
18	27. 6.	♂	28	7	65,30	18,60	11,60	4,50	5,43	
19	27. 6.	♂	26	30	27,70	29,20	37,90	5,20	4,80	Amyloid der Milz
	25. 7.				36,15	22,60	30,19	11,34	7,32	
	16. 8.		27,5		30,00	—	33,10	37,90	7,80	
	4. 9.		34,5		38,40	23,10	26,05	13,47	—	
20	27. 6.	♀	26	16	60,10	6,80	24,90	8,20	4,62	
	25. 7.				—	—	—	—	—	
21	27. 6.	♀	25	13	40,10	31,50	16,60	11,80	5,88	
	25. 7.		24		—	—	—	—	—	
22	27. 6.	♀	27	30	45,80	23,20	14,10	16,90	4,89	Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		25		48,28	15,93	17,61	18,10	6,12	
	16. 8.				28,85	6,53	29,75	34,87	5,48	
	4. 9.		30,5		36,85	21,32	25,19	16,61	—	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Datum der Blutentnahme	Geschlecht	Gewicht	Zahl der Injektionen	Albumine	α -Globuline	β -Globuline	γ -Globuline	Gesamteiweiß	Bemerkungen
23	27. 6.	+○	28	30	40,80	20,40	18,30	20,50	5,43	Amyloid der Milz Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		26,5		33,20	16,54	18,29	32,00	5,02	
	16. 8.		27,5		31,00	5,60	35,10	28,30	6,00	
	4. 9.		30,0		23,65	25,75	46,60	3,96	—	
24	27. 6.	♀	27	30	42,60	17,09	15,13	25,18	6,00	Amyloide der Milz Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		26		43,30	20,39	22,82	13,49	7,68	
	16. 8.		24		—	—	—	—	—	
	4. 9.		30		49,20	13,05	22,90	14,85	—	
25	28. 6.	+○	25	30	65,00	10,09	13,16	11,73	6,75	Amyloid der Milz Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		28		—	—	—	—	—	
	16. 8.				—	—	—	—	—	
	4. 9.		35		22,90	31,40	29,50	16,20	—	
26	28. 6.	+○	25	24	56,00	11,35	21,40	11,30	4,56	
	25. 7.		23		35,03	13,30	22,31	29,31	6,48	
	16. 8.		21		15,80	9,80	48,00	26,40	5,93	
27	28. 6.	♂	21	30	51,10	31,50	12,15	5,17	5,70	Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		21,5		—	—	—	—	—	
	16. 8.		23,5		36,10	15,10	24,57	24,23	4,94	
	4. 9.		26		36,40	18,82	30,62	14,16	—	
28	28. 6.	+○	25	7	34,90	25,14	34,15	6,20	6,60	
29	28. 6.	♀	24	8	39,00	22,60	29,43	8,99	6,30	
30	28. 6.	♂	23	5	40,50	17,18	18,40	24,00	4,56	
31	28. 6.	♂	25	30	43,10	16,46	27,60	12,80	5,76	Amyloid der Milz Abscesse unter der Rückenhaut
	25. 7.		22,5		41,20	26,60	18,06	14,12	5,60	
	16. 8.		25,5		26,20	14,50	12,00	47,30	5,16	
	4. 9.		30		46,50	21,30	4,23	28,00	—	
32	28. 6.	+○	25	7	48,00	15,18	24,04	12,80	6,15	
33	28. 6.	+○	23	24	17,60	18,90	10,90	52,60	5,46	
	25. 6.		30		—	—	—	—	—	
	16. 8.		33		42,00	21,40	15,30	21,30	6,80	
34	5. 7.	♀	23	17	59,90	10,65	17,00	12,56	4,50	
35	5. 7.	♀	22	3	67,49	1,00	13,49	8,97	6,15	
36	5. 7.	♂	21	20	51,90	14,28	26,36	7,40	5,00	Amyloid der Milz
	19. 8.		20		24,70	21,10	11,82	42,40	6,60	
37	5. 7.	♂	25	14	50,20	11,40	17,42	21,00	5,64	
38	5. 7.	♀	21	20	49,50	21,96	23,88	4,71	4,50	
	19. 8.		22,5		32,70	13,35	27,60	26,34	4,16	
39	5. 7.	♂	22	14	56,10	24,33	4,91	14,70	4,89	
40	5. 7.	♂	23	6	39,20	24,90	28,12	7,84	5,60	
41	5. 7.	♂	23	5	51,70	22,20	9,64	16,52	5,20	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Datum der Blutentnahme	Geschlecht	Gewicht	Zahl der Injektionen	Albumine	α -Globuline	β -Globuline	γ -Globuline	Gesamteiweiß	Bemerkungen
42	7. 7.	♀	25	20	56,05	11,38	17,42	15,27	5,91	Amyloid der Milz
	19. 8.	♀	28		25,90	6,10	35,00	33,00	8,40	
43	7. 7.	♂	23,5	20	42,00	27,01	15,04	16,00	4,80	Amyloid der Milz
	19. 8.	♂	24		25,80	6,20	34,20	33,80	8,40	
44	7. 7.	♂	23,5	20	54,00	12,11	9,91	25,00	7,05	Amyloid der Milz
	19. 8.	♂	22		30,10	29,50	10,22	30,20	5,94	
45	7. 7.	♂	24	5	68,70	21,40	7,70	2,20	5,00	
46	7. 7.	♀	25,5	20	47,00	24,53	22,63	5,94	4,95	Amyloid der Milz
	19. 8.	♀	23		29,55	5,85	18,60	46,10	7,52	
47	7. 7.	♀	21	11	47,40	21,67	23,42	7,49	5,91	
48	7. 7.	♀	24	20	—	—	—	—	—	
	19. 8.	♀	21		39,60	23,84	36,56	—	—	
49	7. 7.	♂	25	30	58,10	24,74	8,68	8,55	4,92	Amyloid der Milz Abscesse unter der Rückenhaut
	19. 8.	♂	25		—	—	—	—	—	
	4. 9.	♂	32		44,70	28,50	22,49	4,35	—	
50	12. 7.	♂	28	12	46,20	18,70	29,60	5,50	5,31	
	9. 8.	♂	24		36,50	—	28,40	35,10	4,05	
51	12. 7.	♂	25	8	41,90	15,34	20,30	22,49	4,68	
52	12. 7.	♀	28	8	43,60	10,20	18,40	27,80	4,80	
53	12. 7.	♀	28	12	58,40	14,14	14,11	13,37	5,36	(Exitus bei Blutentnahme)
54	12. 7.	♂	24	11	56,00	15,29	18,19	10,54	6,06	
55	12. 7.	♀	28	12	69,40	8,39	13,70	8,50	4,44	Amyloid der Milz Nekrose der Rückenhaut
	9. 8.	♀	24		32,80	10,00	5,08	52,10	5,60	
56	12. 7.	♂	24	8	47,00	18,06	17,04	18,89	6,45	
57	12. 7.	♀	28	10	14,26	30,84	30,72	24,21	4,92	
58	12. 7.	♀	22,5	12	41,50	19,48	27,12	11,74	6,96	
	9. 8.	♀	16,5		34,02	10,30	27,33	27,90	5,65	
59	14. 7.	♂	24	12	53,30	10,24	24,27	12,20	4,65	Abscesse unter der Rückenhaut
	9. 8.	♂	23,5		31,74	21,15	17,61	29,60	6,51	
60	14. 7.	♀	24	12	42,57	27,87	17,52	12,53	6,75	Abscesse unter der Rückenhaut
	9. 8.	♀	25		35,60	10,34	22,70	31,40	5,40	
61	14. 7.	♂	23	7	—	—	—	—	—	
62	14. 7.	♂	22	4	—	—	—	—	—	
63	14. 7.	♂	26	12	46,20	24,14	16,40	13,33	5,20	Abscesse unter der Rückenhaut
	9. 8.	♂	24		34,40	8,30	33,20	24,10	4,26	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Datum der Blutentnahme	Geschlecht	Gewicht	Zahl der Injektionen	Albumine	α -Globuline	β -Globuline	γ -Globuline	Gesamtweiß	Bemerkungen
64	14. 7.	♂	26	2	28,00	31,38	28,02	12,67	5,85	
65	14. 7.	♂	27	12	—	—	—	—	—	Exit. bei der 2. Blutentnahme
	9. 8.		25,5		—	—	—	—	—	
66	14. 7.	♀	26,5	12	45,80	19,56	28,71	5,90	6,33	Abscesse unter der Rückenhaut
	9. 8.		20,5		41,40	9,38	23,92	26,28	6,00	
67	14. 7.	♂	28,5	2	—	—	—	—	—	
68	14. 7.	♂	20	3	—	—	—	—	—	

Beginn der Injektionsbehandlung 5—7 Tage nach der ersten Blutentnahme.
 Tier 1—17 12 Injektionen = 21 Tage Datum 26. 6.—16. 7. 49
 „ 18—33 u. 49 30 „ = 63 „ „ 4. 7.—4. 9. 49
 „ 34—48 20 „ = 37 „ „ 12. 7.—18. 8. 49
 „ 50—68 12 „ = 22 „ „ 19. 7.—9. 8. 49

3. Versuchsreihe (Nr. 34—49) begannen wir mit 16 Tieren (7 weiblich, 9 männlich, Anfangsgewicht 21—25,5 g). Die Versuchsanordnung war die gleiche wie oben, der Gesamtversuch dauerte 47 Tage. Während dieser Zeit erhielt jedes Tier, das den Versuch überstand, 200 mg Hefenucleinsäure injiziert. Von den 16 Tieren starben vor dem 16. Tage nach Injektionsbeginn 4 Tiere (Nr. 35, 40, 41, 45) und nach dem 16. Tag 4 Tiere (Nr. 34, 37, 39, 48). Diese letzteren Tiere verstarben alle zwischen der 11. und 17. Injektion. Es blieben 8 Tiere am Leben. Von diesen hatten 4 Tiere A. in der Milz (Nr. 36, 43, 44, 46). Sämtliche Tiere hatten Abscesse und Hautnekrosen. Die Gewichtskurven schwankten am Ende der Behandlung um den Anfangswert.

4. Versuchsreihe.

Die 4. Versuchsreihe begannen wir mit 17 Tieren (Maus 18—33 und Maus 49 aus der 3. Versuchsreihe, bei der die 2. Blutentnahme erfolglos geblieben war). Das Anfangsgewicht lag zwischen 21 und 28 g (6 männlich, 11 weiblich). Vor dem 16. Tage nach Beginn der Injektionsbehandlung verstarben 5 Mäuse (Nr. 18, 28, 29, 30, 32), nach dem 16. Tage 4 Mäuse (Nr. 20, 21, 26, 33). Die Injektionsbehandlung von insgesamt 30 Injektionen Hefenucleinsäure überlebten 8 Tiere. 6 davon hatten A. in der Milz (Nr. 19, 23, 24, 25, 31, 49). 2 Tiere hatten keine A. (Nr. 22, 27). Sämtliche Tiere hatten Abscesse unter der Rückenhaut. Die Endgewichte aller Tiere lagen deutlich über dem Anfangsgewicht (s. Tabelle 1).

Tabelle 2.

	Vor der Injektion	12 Injektionen	20 Injektionen	Nach 30 Injektionen	Tiere mit Amyloid nach 12—20 Injektionen	Tiere mit Amyloid nach 30 Injektionen	Alle Tiere ohne Amyloid
Gesamt-Eiweiß	N = 6,25 m = \pm 0,759 M = \pm 0,095	N = 6,0 m = \pm 0,9 M = \pm 0,155	N = 6,2 m = \pm 1,28 M = \pm 0,33	—	N = 7,03 m = \pm 0,7 M = \pm 0,118	N = 5,5 m = \pm 1 M = \pm 0,2	
Albumine	N = 48,0 m = \pm 3,97 M = \pm 0,5	N = 34,1 m = \pm 8,95 M = \pm 2,0	N = 25,3 m = \pm 3,8 M = \pm 1,44	N = 33,5 m = \pm 9,75 M = \pm 3,47	N = 37,6 m = \pm 11,15 M = \pm 3,35	N = 35,25 m = \pm 1,75 M = \pm 0,375	
α -Globuline	N = 18,5 m = \pm 7,48 M = \pm 0,965	N = 16,5 m = \pm 6,8 M = \pm 1,52	N = 12,5 m = \pm 9,4 M = \pm 3,58	N = 23,6 m = \pm 5,84 M = \pm 2,08	N = 13,1 m = \pm 9,22 M = \pm 3,75	N = 16,95 m = \pm 4,77 M = \pm 2,45	
β -Globuline	N = 19,00 m = \pm 7,28 M = \pm 0,925	N = 22,8 m = \pm 7,0 M = \pm 1,56	N = 25,0 m = \pm 5,32 M = \pm 1,9	N = 27,4 m = \pm 11,9 M = \pm 4,2	N = 16,7 m = \pm 10,1 M = \pm 4,1	N = 26,63 m = \pm 9,4 M = \pm 4,2	
γ -Globuline	N = 14,00 m = \pm 10,79 M = \pm 1,381	N = 27,00 m = \pm 12,63 M = \pm 2,82	N = 34,7 m = \pm 6,34 M = \pm 2,44	N = 15,5 m = \pm 11,5 M = \pm 4,1	N = 42,1 m = \pm 7,13 M = \pm 2,92	N = 26,2 m = \pm 9,4 M = \pm 4,6	

Die Tabelle enthält die angenäherten Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen (N) sowie die Dispersion (m) und die mittlere Streuung des Mittelwertes (M).

II. Teil.

Nach den oben beschriebenen Versuchsdaten lassen sich folgende nach der GAUSSSCHEN Fehlerberechnung statistisch gesicherte Aussagen über den Verlauf der Serumweißveränderungen während der Injektion von Hefenucleinsäure und während der Bildung von A. machen (Tabelle 2 und 3).

1. Das Gesamteiweiß steigt in unseren Versuchen nur bei den Tieren, die A. bekommen, sicher an.
2. Die Albumine sinken bei allen Tieren während der Behandlung ab. Ein Unterschied zwischen denen, die amyloidfrei bleiben und solchen, die A. bekommen, besteht nicht. Ebenso besteht keine sichere Parallelität zwischen der Zahl der Injektionen und der Größe des Albuminabfalles.
3. Die α -Globuline steigen nur bei sehr lange — mit 30 Injektionen — behandelten Tieren in den letzten Stadien der Behandlung, vorwiegend auf Kosten der γ -Globuline sicher an. Der α -Globulinwert, der mit 30 Injektionen behandelten Tieren ist sehr wahrscheinlich höher als der von nur mit 12 bzw. 20 Injektionen behandelten, mit großer Wahrscheinlichkeit höher als bei Tieren, die kein A. bekommen haben.
4. Die β -Globuline steigen bei nicht erkrankten Tieren nach 12 Injektionen wahrscheinlich, nach 20 Injektionen sicher an und sind auch nach 30 Injektionen noch sehr wahrscheinlich höher als bei den unbehandelten Tieren. Bei amyloidkranken Tieren nach 12—20 Injektionen sind sie nicht, nach 30 Injektionen dagegen sehr wahrscheinlich erhöht.

Tabelle 3.

Normal	12 Injektionen	20 Injektionen	30 Injektionen	Amyloid- Tiere nach 12—20 Injektionen	Amyloid- Tiere nach 30 Injektionen
Gesamt-Eiweiß	< 2	< 2		> 3 (6,3)	
Albumine	> 3 (7,2)	> 3 (13,4)	> 3 (3,12)	> 3 (9,3)	> 3 (3,4)
α -Globuline	> 1 (1,15)	< 2 (1,61)	> 2 (2,68)	< 2	> 3 (4,2)
β -Globuline	> 2 (2,05)	> 3 (3,02)	> 2 (2,1)	< 2	> 2 (2,55)
γ -Globuline	> 3 (3,78)	> 3 (7,6)	< 1	> 3 (9,1)	< 1

Die Tabelle gibt die Sicherheit und den $\frac{D}{\varepsilon(D)}$ der Abweichung der in den einzelnen Gruppen gewonnenen Versuchsdaten gegenüber den Normalwerten. < 1 = kein Unterschied, > 2 < 3 = Unterschied wahrscheinlich, < 3 = Unterschied sicher.

5. Die γ -Globuline steigen nach 12—20 Injektionen sehr stark an, liegen jedoch nach 30 Injektionen mit großer Wahrscheinlichkeit niedriger als die Normalwerte, d. h. ein Abfall bei länger dauernden Injektionen ist sicher. Die nach 12—20 Injektionen an Amyloid erkrankten Tiere hatten gegenüber den während der Behandlung nicht erkrankten eine sichere γ -Globulinerhöhung, während die amyloidkranken Tiere nach 30 Injektionen gegenüber den amyloidfrei gebliebenen eine Erniedrigung aufwiesen (Tabelle 4). Die nach 30 Injektionen an A. erkrankten Tiere hatten sicher niedrigere γ -Globuline als die nach 12—20 Injektionen erkrankten (Tabelle 5, Abb. 2 und 3).

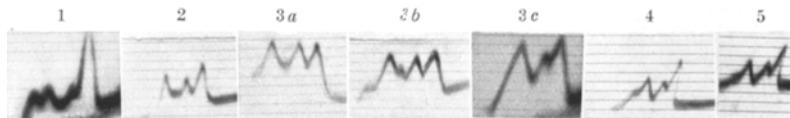


Abb. 2. Die Abbildung gibt als Beispiel ein normales Mäuseserum (1) neben dem Serum eines mit 20 Injektionen behandelten Tieres, das kein Amyloid hatte (2) und 3 mit der gleichen Zahl von Injektionen behandelten Tieren mit Amyloid (3 a—c). Die Erhöhung der γ -Globuline bei allen 3 Tieren ist deutlich. Die 4. Kurve gibt das Bild eines Tieres mit Amyloid nach 30 Injektionen. Man sieht die Erhöhung der α - und vor allem der β -Globuline bei starker Abnahme der γ -Globuline. Die Serumeiweißveränderung eines Tieres der gleichen Gruppe ohne Amyloid sind qualitativ gleich (Nr. 5).

Tabelle 4.

Nicht Amyloid	Amyloid nach 12—20 Injektionen	Amyloid nach 30 Injektionen
Gesamt-Eiweiß	> 3 (3,55)	
Albumine	< 1	< 1
α -Globuline	< 1	> 2 (2,55)
β -Globuline	< 1	< 1
γ -Globuline	> 3 (5,28)	> 2 (2,48)

Aus dieser Tabelle ist die Sicherheit der bei Amyloid-Tieren gegenüber den amyloidfrei gebliebenen Tieren gewonnenen Werte zu ersehen.

Tabelle 5.

Amyloidtiere nach 12—20 Injektionen	Amyloidtiere nach 30 Injektionen
Albumine	< 1
α -Globuline	> 2 (2,7)
β -Globuline	< 1
γ -Globuline	> 3 (5,5)

In der Tabelle ist der Sicherheitsfaktor des Unterschiedes der Versuchsdaten der amyloidkranken Tiere nach 12—20 Injektionen gegenüber den amyloidkranken Tieren nach 30 Injektionen wiedergegeben.

Besprechung der Ergebnisse.

Die hier mitgeteilten Befunde über die Serum-Eiweiß-Veränderungen ergänzen die Experimente von LETTERER und SCHNEIDER. Es ist, nachdem vor allem von COHN und seiner Schule die mannigfache Aufgabe der Globuline erwiesen ist, notwendig, die einzelnen Unterfraktionen zu untersuchen, von denen wir 8 zu trennen vermögen. Da die 3 großen Fraktionen (α -, β - und γ -Globuline) in sich auch funktionelle

Einheiten mit verwandten Funktionen ihrer einzelnen Teilkomponenten sind, soll auf eine spezielle Betrachtung der Unterfraktionen verzichtet werden. In unseren Versuchen zeigte das Serumeiweiß während der Hefenucleinsäurebehandlung charakteristische Veränderungen. Das Gesamteiweiß kann im Laufe der Behandlung ansteigen und liegt bei den Tieren, die A. haben, höher als bei Normaltieren. Dieser Befund

ist bis zur 12. bzw. 20. Injektion sicher die Folge der γ -Globulinvermehrung, später durch die α - und β -Globulinvermehrung zu erklären. Die Albumine sinken kompensatorisch ab, wie es als allgemeines Gesetz der Pathologischen Physiologie bekannt ist (WUHRMANN und WUNDERLY). Man kann also nicht von einem Albuminsturz sprechen (SCHNEIDER²); denn es handelt sich wahrscheinlich um einen Ausgleichsmechanismus. Der Anstieg der γ -Globuline und der gleichzeitige Abfall der Albumine hat aber andere Folgen, die eine physikalisch-chemische Bedingung für den Ausfall des A. sein können, nämlich eine Störung der Eukolloidalität. Es ist bekannt, daß die γ - (Eu-)Globuline

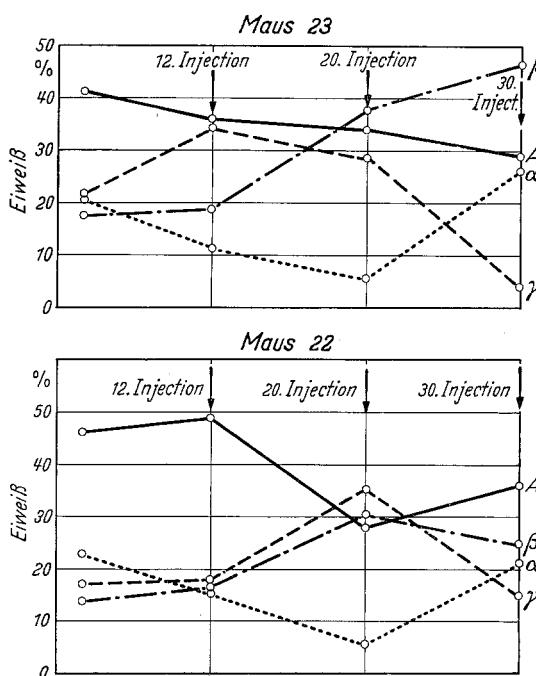


Abb. 3. Die Kurven geben die Verläufe der Serum-eiweißveränderungen während 30 Injektionen von Hefenucleinsäure wieder und zwar einmal bei einer Maus, die Amyloid bekam (Maus 23) und bei einer Maus, die bei der gleichen Anzahl von Injektionen amyloidfrei blieb (Maus 22). Die Serumveränderungen sind im Prinzip gleichartig.

sehr labile Eiweißkörper sind, die um so leichter zum Ausfallen neigen, je weniger sie unter dem Schutz der als Schutzkolloide funktionierenden Albumine stehen. Nach unseren Versuchen kann mit Sicherheit gesagt werden, daß der Zeitpunkt der A.-Entstehung mit dem Zeitpunkt der größten γ -Globulinvermehrung zusammenfällt; denn die Tiere, die nach 12 bzw. 20 Injektionen A. bekommen hatten, zeigten noch hohe γ -Globulinwerte und zwar höhere als die während der gleichen Behandlung nicht an A. erkrankten Tiere. Erst bei den Tieren, die nach 30 Injektionen untersucht wurden, fanden sich niedrige γ -Globulinwerte bei einer Ver-

mehrung der α - und β -Globuline (Abb. 3). Unsere Beobachtungen erlauben ferner den Schluß, daß die A.-Entstehung nicht durch den γ -Globulinabfall erklärt werden kann etwa in dem Sinne einer Umwandlung der γ -Globuline in A.-Eiweiß. Dagegen spricht vor allem das Verhalten des Gesamteiweißes, das bei den Tieren, die A. bekamen, über dem Ausgangswert liegt. Die Serum-Eiweißveränderungen, die nach Ausbildung des Mäuseamyloids statthaben (α - und β -Globulinvermehrung) rücken das experimentelle Mäuseamyloid in die Nähe des menschlichen A., da bei diesem regelmäßig eine starke α - und γ -Globulinvermehrung beobachtet wird. Die anfängliche γ -Globulinerhöhung und die A.-Bildung sind nur Stadien in diesem Geschehen, die Entstehung des A. nur eine mögliche Komplikation, die bestimmte physikalisch-chemische Voraussetzungen zur Bedingung hat.

Unsere Ergebnisse zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit denen der neuen LETTERERSchen Arbeit, von der wir nach Beendigung unserer Versuche Kenntnis erhielten. Scheinbare Widersprüche erklären sich aus den verschiedenen Zeitpunkten, an denen die Untersuchungen vorgenommen wurden. Während LETTERER nach 5 bzw. 10 Injektionen eine Vermehrung der α - und β -Globuline fand, vermögen wir über Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt nicht zu berichten. Die Vermehrung der γ -Globuline nach 15 Injektionen deckt sich mit den Befunden, die wir nach 12 bzw. 20 Injektionen erhoben. Die Übereinstimmung geht sogar so weit, daß wir, wie LETTERER bei amyloidkranken Tieren eine stärkere γ -Globulinvermehrung fanden als bei nicht erkrankten Tieren. Über Ergebnisse nach 30 Injektionen von Hefenucleinsäure liegen bei LETTERER keine Angaben vor.

Zusammenfassung.

Vorliegende Arbeit berichtet über Serum-Eiweißveränderungen bei weißen Mäusen während einer Behandlung mit Hefenucleinsäure. Die Seren wurden elektrophoretisch mit dem Elektrophoreseapparat von Prof. ANTWEILER (Bonn) untersucht. 12 von 68 Tieren bekamen Amyloid. Die Seren der Mäuse, zur Kontrolle alle vor der Behandlung untersucht, zeigten nach einer Behandlung mit 12—20 bzw. 30 Injektionen charakteristische Veränderungen. Amyloid fand sich zur Zeit der stärksten γ -Globulinvermehrung. In der Störung der Eukolloidalität zu diesem Zeitpunkt, bedingt durch eine Erniedrigung der Albumine bei starker Vermehrung der grobdispersen Eiweiße, wurde eine Voraussetzung zur Ausfällung des Amyloids gesehen. Eine Ausdehnung der Behandlung über den Zeitpunkt der Amyloidentstehung zeigte Serum-Eiweißbilder, die der menschlichen Amyloidose entsprachen.

Literatur.

ANTWEILER: Kolloid-Z. (im Druck). — DOLE, V. P.: J. clin. Invest. **23**, 708 (1944). — DOMAGK: Virchows Arch. **253**, 595 (1924). — FRIEDREICH u. KEKULÉ: Virchows Arch. **16**, 50 (1859). — GUTMANN: J. amer. med. Assoc. **119**, 1112 (1942). — HARTMANN (1): Tagg dtsch. Physiol und Physiol. Chem. Göttingen 1949. — (2): Klin. Wschr. (im Druck). — HARTMANN u. HOHMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. (im Druck). — HOFMEISTER: Nach LETTERER, Virchows Arch. **317** (1949). — KUCZYNSKI: Virchows Arch. **239**, 285 (1922). — LAMM, O.: Nova Acta Reg. Soc. Sci. Upsaliensis **10**, 6 (1937). — LETTERER (1): Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 301. — (2): Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1926). — (3): Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — (4): Dtsch. med. Wschr. **1950**, 15. — LEUPOLD: Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — LOEFSHKE: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — LONGSWORTH and McINNES: Chem. Rev. **24**, 271 (1939). — MORGENTERN: Virchows Arch. **259**, 698 (1926). — MURATA u. YOKISHAVA: Virchows Arch. **264**, 587 (1927). — PEDERSEN, K. O.: Ultracentrifugal Studies on Serum and Serum-Fractions. Diss. Upsala 1945. — PHILPOT, J. ST. N.: Nature (Lond.) **141**, 283 (1938). — RABL: Virchows Arch. **266**, 133 (1927). — RANDERATH: Virchows Arch. **314**, 388 (1937). — ROBERTSON: Nach PAULI u. VATKO, Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden u. Leipzig 1933. — SVENSSON, A.: Ark. Kemi, Min. Geol. A. **22**, 10 (1946). — SCHMIDT, M. B.: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, 1. — SCHMIEDEBERG: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **87**, 1 (1920). — SCHMITZ u. WULKOW: Biochem. Z. **245**, 408 (1932). — SCHNEIDER G. (1): Hoppe-Seylers Z. **283**, 112 (1948). — (2): Virchows Arch. **317**, 26 (1949). — THEORELL, H.: Biochem. Z. **275**, 1 (1934). — TISELIUS, A.: Novo Acta Soc. Sci. Upsaliensis **7**, 4 (1930). — UCHINO u. STRASSER: Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 304. — WIEDEMANN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1944**, 566; **1945**, 229; **1946**, 241. — WUHRENN u. WUNDERLY: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 251.

Dr. A. BOHLE, Heidelberg, Pathologisches Institut der Universität.