

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

Studien zur Korrelation der Eiweißkörper des Blutplasmas und der Organe bei experimenteller Dysproteinämie.

II. Mitteilung.

Quantitative Änderungen des Eiweiß- und Stickstoffgehaltes von Leber,
Milz und Nieren im Verlauf einer experimentell erzeugten Dysproteinämie.

Von

GERHARD SCHNEIDER.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 2. Juni 1955.)

Die zur Dysproteinämie führende amyloiderzeugende Behandlung wurde wie bei den Bluteiweißstudien (zusammenfassende Darstellung s. LETTERER und SCHNEIDER) und bei den morphologisch-quantitativen Untersuchungen (GÖSSNER, SCHNEIDER, SIESS und STEGMANN) in vier wöchentlichen Raten von je 5 Injektionen, also insgesamt 20 Injektionen durchgeführt. Damit können die hier mitgeteilten Befunde jenen zur Seite gestellt werden. Im einzelnen wurden täglich 0,5—0,8 cm³ einer 3,5%igen Caseinlösung in 0,3%iger Natronlauge subcutan unter die Rückenhaut gegeben. In der jeder Injektionsserie folgenden Pause von 2 Tagen wurden je 10 Tiere nach 5, 10 und 15 Injektionen und 12 Tiere nach 20 Injektionen getötet und in der gleichen Weise wie die Normaltiere untersucht (siehe S. 345). Damit gelang es, die Dynamik des Reaktionsablaufes an Milz, Leber und Nieren aufzuzeichnen. Über eine weitere Gruppe von 60 Tieren, die grundsätzlich gleichartige Reaktionen wie dieses Tiermaterial aufwiesen, wird später noch berichtet werden. Bei diesen letzteren stand die Analyse des Lebereiweißes und die Charakterisierung der wasserlöslichen Fraktion im Vordergrund. Bei einer weiteren Gruppe von 7 Tieren verstrichen nach der 20. Injektion noch weitere 10 Tage ohne Behandlung, da es von Interesse sein konnte, ob und inwieweit die Veränderungen reversibel sind. Bluteiweißbefunde hatten in diesem Zusammenhang gezeigt, daß sich relativ rasch nach Absetzen der Behandlung eine Normalisierung des Bluteiweißes einstellt (SCHEURLEN).

Wie von LETTERER (2) sowie GÖSSNER, SCHNEIDER, SIESS und STEGMANN berichtet wurde, sind die *Veränderungen des Körpergewichtes* in den ersten Phasen der Behandlung unerheblich. Von der ersten bis zur dritten Woche ging bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere das Gewicht um 0,5—2,5 g zurück. Auf das Ausgangsgewicht bezogen betrug die Abnahme bis zu 10%, im Durchschnitt rund 5%. In der letzten

Phase und während der Erholung stieg das Körpergewicht durchwegs wieder an und erreichte im Maximum 112% des Ausgangsgewichtes (A = 100%); seine Schwankungen waren demnach unerheblich. Für die Deutung der Organgewichtsbefunde ist dies insofern bedeutungsvoll, als ein echtes Wachstum bzw. eine erhebliche Atrophie der Tiere während des Versuches nicht eintrat und demnach die Organgewichtsveränderungen lediglich als Ausdruck eines innerhalb des Organismus sich abspielenden Substanz-austausches zwischen den parenchymatösen Organen und dem übrigen Körpergewebe aufzufassen sind. Dieser Austausch äußert sich im Falle einer absoluten Gewichtszunahme eines Organes (Substanzeinbau) bei gleichbleibendem Körpergewicht auch im Anstieg des relativen Organgewichtes und der oben eingeführten Faktoren der einzelnen Organbestandteile (unproportionierte Organveränderungen).

Um für die im folgenden dargestellten Mittelwertsveränderungen behandelter Tiere verbindliche Aussagen machen zu können, wurde diesen Mittelwerten die am Kollektiv der gesunden Tiere ermittelte obere und untere Grenze der Normalwerte (3 σ -Grenze) gegenübergestellt und geprüft, inwieweit die pathologischen Werte außerhalb des Streubereiches liegen und damit als statistisch gesichert gelten können. Da die Analysen von Gruppe zu Gruppe verschiedene Individuen umfassen, erschien eine strenge statistische Bewertung unerlässlich. Ihr Ergebnis ist aus dem folgenden Text ersichtlich. Für die Darstellung des Reaktionsablaufes wurden Verlaufskurven gezeichnet, welche die prozentuale Abweichung der einzelnen bestimmten Größen vom Mittelwert gesunder Tiere (Ausgangswert = 100%) angeben. Diese Darstellung bringt den Vorteil einer leichten Orientierung über Größe und Art der pathologischen Abweichung und erlaubt unter Zuhilfenahme des Variationskoeffizienten der Normalwerte auch einen raschen Überblick über die Signifikanz der Abweichungen.

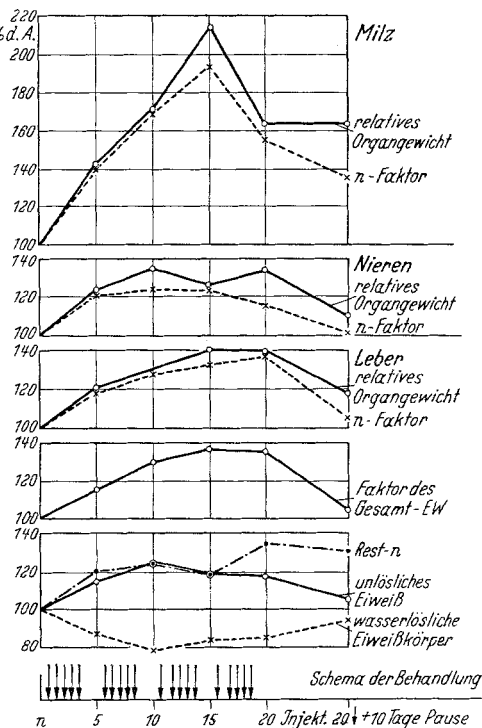


Abb. 1. Synoptische Darstellung der eiweißchemischen Organveränderungen bei der experimentellen Dysproteinämie. Verhalten der relativen Organgewichte, Faktoren für Gesamtstickstoff sowie Gesamteiweiß und der relativen Zusammensetzung der Leber in Prozenten des Ausgangswertes. (Mittelwerte bei gesunden Tieren sind als 100 % gesetzt.)

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, kam es im Verlauf der zur Dysproteinämie führenden Behandlung zu einem Anstieg des relativen Organgewichtes von Milz, Leber und Nieren, wie dies für Milz und Leber schon in unseren morphologischen Studien dargestellt wurde. Die Zunahme des relativen Milzgewichtes überschreitet schon nach 10 Injektionen die normale Streubreite und hat bei 15 Injektionen den Höchstwert mit einer Verdoppelung des relativen Organgewichtes ($R = 8,84 \text{ mg/g}$) erreicht. Unter weiterer Behandlung und nach 10tägiger Pause fällt das Gewicht wieder etwas ab. Histologisch zeigt sich in den ersten Stadien der Behandlung eine Vergrößerung der Follikel und eine Transformation der reticulocytären Elemente der roten Pulpa in kleine und große dunkelkernige lymphoide Zellen, die sich gelegentlich zu Häufchen zusammenlagern. Damit bietet sich das Bild eines unspezifischen Reizzustandes des lymphatischen Gewebes, wie es von MASSHOFF und RIECKERT am Lymphknoten nach parenteraler Verabreichung verschiedenster Substanzen demonstriert wurde. Mit der Gewichtsvermehrung geht der Einbau N-haltiger Substanzen in die Milz, gemessen am Verhalten des N-Faktors, streng parallel. In späteren Stadien des Organumbaus, bei denen es auch zur Amyloidablagerung kommen kann, bleibt der Anstieg des N-Faktors etwas zurück. Nach dem Überschreiten eines Höhepunktes der Organgewichtszunahme enthält die Milz relativ gesehen weniger N-haltige Substanz. Histologisch zeigt das Organ in diesem Stadium sehr viele klein- und großkernige lymphoide Elemente und vermehrt Riesenzellen in der Pulpa. Die Follikel-Pulpa-Grenze ist nur noch schlecht auszumachen. Häufig fällt eine vermehrte Blutfülle des Organes vor allem in den perifollikulären Sinus auf. Vielleicht liegt darin der Grund für den etwas geringeren N-Faktor in diesem Stadium. In dieser Phase ist der Organumbau abgeschlossen und die vermehrte Blutfülle könnte auf eine funktionelle Hyperämie hinweisen.

Ein ähnlich abweichendes Verhalten von N-Faktor und relativem Organgewicht, das sich aber über die ganze Versuchsdauer erstreckt, zeigt die Niere. Nach Abb. 1 ist die Zunahme des relativen Organgewichtes und des N-Faktors wohl erheblich; statistisch ist sie indessen nicht gesichert. Die unmittelbar nach Injektionsbeginn einsetzende und rasch ihren Höhepunkt erreichende Nierengewichtszunahme geht mit einem nur geringen Einbau N-haltiger Substanzen einher. Eine erhebliche Zunahme der Eiweißsubstanz der Nieren liegt offensichtlich nicht vor, da schon der Variationskoeffizient des N-Faktors gesunder Nieren über 16% liegt. Wahrscheinlicher ist eine erhöhte Durchfeuchtung der Nieren als Ausdruck einer passageren Funktionssteigerung und als Folge einer vermehrten Urinproduktion durch die injektionsbedingte Flüssigkeitszufuhr. Diese Auffassung kann in dem raschen Rückgang der Nierenvergrößerung nach Absetzen der Behandlung eine weitere Stütze

erfahren. Auch histologisch sind die Veränderungen an der Niere unerheblich; gelegentlich zeigt sich eine trübe Schwellung der Tubulusepithelien.

Die Leber zeigt im Gegensatz zu Milz und Nieren einen langsameren aber steten Anstieg des relativen Organgewichtes und ihres N-Faktors. Beide Größen überschreiten nach 15 Injektionen ($R = 60,3 \text{ mg/g}$ und $F_N = 1,68 \text{ mg/Ng}$) die normale Streubreite und es tritt schließlich eine Substanzvermehrung bis auf das 1,4fache ein. Im allgemeinen geht die Organgewichtszunahme mit dem N-Einbau parallel. Histologisch bietet die Leber dabei, wie es frühere Befunde gezeigt haben, erhebliche Umbauvorgänge. Zunächst überwiegt das Teilungswachstum mit dem Ziel einer Grenzflächenvergrößerung als Sofortanpassung an einen erhöhten Leistungsanspruch (JAKOBIJ). Später stellt sich ein Volumenwachstum der Zelle (Hypertrophie) als Grundlage einer Daueranpassung ein. Von der ersten Injektionsrate an vermehrt sich der Gehalt an Endothelzellen in enger Übereinstimmung mit der Milzvergrößerung (Milzgewebe der Leber). Wie Tabelle 1 ergibt, bleibt im Zuge dieses Umbaus der prozentuale N-Gehalt des Organes recht konstant. Sowohl die hyperplastische wie die hypertrophe Leber haben mit Ausnahme des „Erholungsstadiums“ gleichen Gesamt-N-Gehalt. Das bedeutet, daß es im Falle einer Vergrößerung des N-Faktors *nicht* zu einer Speicherung, also Verdichtung der Substanz, sondern lediglich zu einer Vermehrung von Organewebe bzw. strukturierter Zellsubstanz kommt. Derartige Organveränderungen lassen sich mit dem Vorgang einer Produktionssteigerung eines Fabrikationsbetriebes vergleichen. Es werden zur Erhöhung der Arbeitskapazität die Produktionsstätten ausgeweitet durch Anbau neuer Räume ohne Auf- bzw. Überfüllung der schon zuvor bestehenden Räume (Zellen und Gewebe). Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei der Milz (Tabelle 1).

Es kann also der Schluß gezogen werden, daß während der experimentellen Dysproteinämie Milz, Leber und Nieren an Gewicht zunehmen, wobei Leber und Milz erhebliche N-Mengen aufnehmen und eine dem

Tabelle 1. Prozentualer Gesamt-N-Gehalt der Organe und Gewebe unter der Behandlung und Verhalten des Rest-N der Leber in mg-% (Mittelwerte).

| Behandlungsdauer | Milz | Leber | | Nieren | Muskulatur |
|---|------|----------|--------|--------|------------|
| | | Gesamt-N | Rest-N | | |
| Normalwerte | 2,98 | 2,98 | 157 | 2,84 | 3,05 |
| 5 Injektionen | 2,94 | 2,95 | 219 | 2,86 | 3,04 |
| 10 Injektionen | 2,89 | 3,05 | 230 | 2,65 | 3,05 |
| 15 Injektionen | 2,84 | 2,81 | 220 | 2,80 | 3,03 |
| 20 Injektionen | 2,78 | 2,79 | 234 | 2,39 | 2,96 |
| 20 Injektionen und 10 Tage Pause | 2,48 | 2,59 | 219 | 2,64 | 3,12 |

physiologischen Zellaufbau ganz entsprechende Ausweitung erfahren. Histologisch geht ein erheblicher Umbau vonstatten mit starker Zellneubildung und in der Milz auch mit einer Transformation ihrer cellulären Elemente. Als Zeichen dieser Eiweißsynthese ist der färberisch nachweisbare Ribonucleinsäuregehalt dieser Organe vermehrt. Die Nieren erfahren lediglich eine eng mit der Verabreichung der Injektionen zusammenhängende Schwellung ohne wesentlichen N-Einbau bzw. geweblichen Umbau.

In Anbetracht der wichtigen Stoffwechselfunktion der Leber und der schon vorliegenden morphologisch-quantitativen Analysen ihres Umbaues waren die dem N-Einbau zugrunde liegenden eiweißchemischen Veränderungen dieses Organes von besonderem Interesse. Wie Tabelle 1 zeigt, steigt der Gehalt an nicht-coagulablem Stickstoff (Rest-N) in der Leber schon kurz nach Behandlungsbeginn erheblich an. Auch die weitere Analyse der N-haltigen Substanz zeigt Veränderungen am Eiweiß.

Während der Dysproteinämie nimmt der Anteil des wasserlöslichen Eiweißes bezogen auf das Gesamteiweiß ab und erreicht mit 46,2% seinen tiefsten Stand nach 10 Injektionen (Abb. 1 unten). Der prozentuale Anteil des Rest-N erhöht sich in der gleichen Zeit von rund 6% auf 8—9% des Gesamt-N und damit auf 130—150% des Ausgangswertes. Gleichermaßen kommt es in dem histologisch durch hyperplastische Prozesse ausgezeichneten Stadium zu einer Vermehrung des unlöslichen Eiweißes. Nach der Erholungsphase bietet die immer noch übergewichtige Leber wieder eine weitgehend normale relative Zusammensetzung. Auf das Körpergewicht bezogen, also in seiner Bestandsgröße, sind die Veränderungen an der wasserlöslichen Eiweißsubstanz gering (Tabelle 2). Von einer vorübergehenden Verminderung in der ersten Phase abgesehen, besitzen die Tiere in jeder Phase *mehr lösliches* Lebereiweiß als die gesunden Tiere. Da gleichzeitig das Organ vergrößert ist, verteilt sich der erhöhte Bestand auch auf eine vermehrte Substanz, wobei aber die normale Dichte derselben gewahrt bleibt. Da die lös-

Tabelle 2. Verhalten der Eiweiß-Faktoren der Leber unter der Behandlung.
(mg Organeiweiß/gr Körpergewicht).

| Behandlungsdauer | Gesamt-eiweiß | Lösliches Eiweiß |
|---|------------------|------------------|
| Normalwerte | 7,29 \pm 0,732 | 4,98 \pm 0,832 |
| 5 Injektionen | 8,48 | 4,49 |
| 10 Injektionen | 9,43 | 4,73 |
| 15 Injektionen | 9,95 | 5,26 |
| 20 Injektionen | 9,88 | 5,44 |
| 20 Injektionen und 10 Tage Pause | 7,45 | 4,41 |

lichen Proteine überwiegend globulären Charakter haben und als solche fast ausschließlich am Stoffumsatz teilhaben, bedeutet eine Vermehrung ihres Bestandes eine erhebliche Steigerung des Stoffwechsels.

Die bei jeder Gruppe analysierten Muskelgewebstückchen wiesen keine Abnahme ihres prozentualen Gesamt-N-Gehaltes auf (Tabelle 1). Leider konnte aus technischen Gründen der Gesamt-N-Bestand an Körpermuskulatur nicht aufgenommen werden. Es ist möglich, daß das Gesamt-Muskeldepot unter der Behandlung zu- oder abnimmt. Vielleicht ist es bis zu einem gewissen Grad der Lieferant für das in die parenchymatösen Organe eingebaute Material, obwohl die exogene Eiweiß- und N-Zufuhr in Form von Nahrung nicht vernachlässigt werden darf.

Im ganzen kommt man an Hand unserer Organanalysen zu der Ansicht, daß Veränderungen des Eiweißbestandes der Gewebe sich nicht unbedingt in einer Ab- bzw. Zunahme des prozentualen Gesamt-N-Gehaltes äußern, sondern sich nur in den auf das Organ- und Körpergewicht bezogenen Faktoren widerspiegeln, eine Tatsache, auf die schon TERBRÜGGEN hingewiesen hat. Offenbar hat die Zelle ein Optimum ihres relativen Gesamt-N-Gehaltes, das auch bei erheblichen Eiweißstoffwechselveränderungen — sichtbar in einer ausgeprägten Dysproteinämie — stabil gehalten wird. Veränderungen in der Konzentration der einzelnen N-haltigen Bestandteile sind dabei nicht ausgeschlossen, haben aber, wie das Beispiel der Leber zeigt, auf den Gesamt-N-Gehalt meist keinen Einfluß. Ein Organumbau (Hyperplasie oder Hypertrophie) kann innerhalb eines bestimmten Gesamt-N-Gehaltes zu Veränderungen der Relationen seiner einzelnen Bestandteile führen. Morphologisch kann sich eine unterschiedliche relative Zusammensetzung (Erhöhung des Rest-N, Abnahme des wasserlöslichen Eiweißanteils, Zunahme des Ribonucleinsäuregehaltes) sicherlich in verschiedenster Art äußern. So sah EGER bei sehr stark erhöhtem Rest-N-Gehalt und wechselndem Eiweißgehalt der Leber auffallend häufig eine Dissoziation mit Nekrose des Parenchyms. Die Veränderungen des prozentualen Gesamt-N-Gehaltes waren dabei jedoch sehr gering. Bei unserem Material zeigte sich histologisch keine wesentliche Veränderung am Cytoplasma, lediglich der färberisch nachweisbare Ribonucleinsäuregehalt war teilweise stark vermehrt (GÖSSNER).

Die bisherigen Ergebnisse beziehen sich auf Tiere ohne Amyloidbefall. Entsprechend früheren Beobachtungen [LETTERER(1)] trat nach längerer Behandlung bei weiteren Tieren eine Amyloidose der Milz, seltener der Leber auf. Insgesamt waren dies 8 Tiere mit mehr als 15 Injektionen. Um darüber Aufschluß zu gewinnen, ob bei amyloidbefallenen Tieren grundsätzliche Unterschiede in der Reaktion von Milz, Leber und Nieren bestehen, wurden diese in derselben Weise wie die vorhergehenden aufgearbeitet. Es fand sich mit zwei Ausnahmen bei

allen Amyloidtieren eine erhebliche Gewichtszunahme der Milz bis zu einem relativen Organgewicht von 14,8 mg/g Körpergewicht und desgleichen durchweg eine deutliche Lebervergrößerung. Die Nieren waren, verglichen mit dem Zustand der amyloidfreien Tiere, in der Spätphase nicht eindeutig übergewichtig oder N-reicher. Im Gesamt-N-Gehalt der Organe fanden sich bei der Leber Werte von 2,22—3,00 g-%; auch der Gesamt-N-Gehalt von Milz und Nieren wich von dem der amyloidfreien Tiere nicht ab. Die Leber hatte immer einen sehr hohen Rest-N-Gehalt. Das wasserlösliche Eiweiß lag im Durchschnitt *unter* der Norm. Einige Lebern hatten extrem tiefe Werte (37% wasserlösliches Eiweiß), wobei aber dieser Befund *nicht* regelmäßig mit einem histologisch nachweisbaren Amyloidbefall (4 Tiere mit Leberamyloid) zusammentraf.

Diskussion.

Wenn sich die Bluteiweißveränderungen im Verlauf der experimentellen Dysproteinämie dynamisch betrachtet in zwei Phasen äußern (LETTERER und SCHNEIDER), so lassen frühere morphologische Befunde (GÖSSNER, SCHNEIDER, SIESS und STEGMANN) die Annahme zu, daß damit auch ein Umbau von Milz und Leber und eine gesteigerte Synthese von Eiweiß verbunden ist. Bei der Stellung der Plasmaproteine als Mittler zwischen den einzelnen Organen und Organsystemen ist anzunehmen, daß jede Dysproteinämie letztlich verschiedenste Veränderungen an den für Resorption, Synthese, Verwertung, Speicherung und Abbau des Nahrungs- und Körpereiwisses wesentlichen Organen bedingen oder Indicator derselben sein kann (LETTERER und SCHNEIDER).

Die experimentelle Prüfung des Reaktionsablaufes an Leber, Milz und Nieren ergibt sichere Anhaltspunkte für einen erheblichen Substanz-austausch zwischen Leber, Milz und Nieren einerseits und dem Bluteiweiß andererseits. Dabei zeigt sich, daß die Aufnahme N-haltiger Substanzen in diese Organe *nicht* dem Zweck einer *Speicherung*, sondern, wie auch der Vergleich mit dem histologischen Bild ergibt, der funktionellen *Anpassung* dieser für den Eiweißstoffwechsel bedeutsamen Organe an einen *erhöhten Stoffumsatz* dient. Dem geweblichen Umbau von Leber und Milz entspricht die Zunahme des relativen Organgewichtes und des N-Faktors. Nur die Niere bleibt außerhalb dieser Bewegungen. Ihr histologisches Bild ist unverändert und der Gehalt an N-haltigen Substanzen bleibt im wesentlichen konstant. Ihre Gewichtszunahme ist wohl Ausdruck einer passageren Funktionssteigerung und Äquivalent einer erhöhten Urinproduktion. Die *Milz* dagegen reagiert unter der Behandlung am stärksten und erfährt auch den einschneidendsten geweblichen Umbau. Der formale Umbau der Leber und ihre Vergrößerung, die schon früher Anlaß zu quantitativ-morphologischen Studien

war, ergibt von der eiweißchemischen Seite, in Extraktionsstudien untersucht, neue Einsichten. Im ganzen Versuchsablauf zeigt die Leber einen gegenüber der Milz relativ geringeren, aber stetig zunehmenden Einbau N-haltiger Substanzen. Der Rest-N der Leber ist während des ganzen Versuches bis auf das Doppelte vermehrt. Hier ist an die Versuche von HASHIMOTO und PICK zu erinnern, die bei Sensibilisierung von Meerschweinchen Globulinvermehrung im Serum und gleichfalls eine erhebliche Steigerung des Rest-N der Leber ohne wesentliche Veränderungen des prozentualen Gesamt-N-Gehaltes der Leber, Milz, Nieren und des Gehirnes sahen. In der *ersten Phase* des *Leberumbau*s (Überwiegen der Zellvermehrung) *verschiebt sich* nach unseren Befunden das Verhältnis der *wasserlöslichen* zu den *unlöslichen Proteinen* zu *Gunsten* der *unlöslichen* Eiweißkörper; indessen tritt keine absolute Verminderung des Bestandes an wasserlöslichen Proteinen auf.

Die von BERGER und PLEYER an immunisierten Kaninchen durchgeführten Bestimmungen der Löslichkeit des Lebereiweißes führten trotz anderer, damals zu einer nur geringen Ausbeute führender Methode (beim gesunden Tier waren nur rund 15% des Lebereiweißes extrahierbar) zu denselben Ergebnissen. Es zeigte sich, daß bei dem von ihnen gewählten Immunisierungsprozeß, der zu einer mäßigen Dysproteinämie führte, das Leber-Gesamteiweiß etwas anstieg und gleichzeitig das lösliche Eiweiß in die unlösliche Form übergegangen war. Auf die von BERGER und PLEYER dargestellten Veränderungen der Zusammensetzung des löslichen Lebereiweißes im Sinne einer Verschiebung des sog. Albumin-Globulin-Quotienten soll in der nächsten Mitteilung näher eingegangen werden. Im Gegensatz zu BERGER und PLEYER waren bei unserer Versuchsanordnung die Veränderungen des relativen Organgewichtes von Leber, Milz und Nieren eindeutiger, was vor allem auf den stärkeren Grad unserer experimentell erzeugten Dysproteinämie zurückgeführt werden muß. Zu der Frage, ob bei ihren Versuchen auch der N- und Eiweißbestand verändert war, läßt sich schwerlich etwas sagen, da bei ihnen auf das Körpergewicht bezogene Faktoren der einzelnen Organkomponenten noch keine Verwendung fanden. TERBRÜGGEN hat indessen in seiner Studie über die Eiweißbilanz der Leber bei verschiedenen Allgemeinerkrankungen derartige Faktoren eingeführt und ohne Berücksichtigung des Bluteiweißbildes bei croupösen Pneumonien, Pleuraempyem und septischen Erkrankungen an der menschlichen Leber eine vorwiegend durch Eiweißvermehrung bedingte Leberschwellung gefunden. Diese äußerte sich in einer Vergrößerung des Organes ohne wesentliche Veränderung des prozentualen Eiweißgehaltes, also in gleicher Art wie die hier experimentell dargestellten Veränderungen. Hält man es noch für erwiesen, daß seine Krankheitsfälle *intra vitam* eine erhebliche unspezifische Dysproteinämie, ähnlich unserer experimentellen Dysproteinämie, aufwiesen, so lassen sich Parallelen zu unseren Befunden aufzeigen. DOMACK fand bei vergleichenden Stickstoffbestimmungen an Milz und Leber von Tieren, die einer von unserem Verfahren abweichenden amyloiderzeugenden Behandlung unterworfen wurden, eine Vermehrung des Rest-N-Gehaltes der Milz und des Eiweiß-N der Leber bei gleichzeitiger Leberschwellung und konnte damit bereits 1924 auf wichtige Funktionen dieser Organe im intermediären Eiweißstoffwechsel hinweisen. Daran können sich auch unsere Befunde folgerichtig anschließen.

In späteren Stadien der experimentellen Dysproteinämie stellt sich bei unserer Versuchsanordnung mit dem Übergang in das Stadium der

Leberzellhypertrophie in der Leber die normale Relation der verschiedenen Eiweißsubstanzen wieder ein, der Rest-N-Gehalt bleibt aber in mäßigem Grade erhöht. Als wesentlich ist zu bemerken, daß während des Umbaus von Leber und Milz und unter der experimentellen Dysproteinämie in keiner Phase besondere Veränderungen des prozentualen Gesamt-N-Gehaltes der Organe eintreten. Also hält der Organismus auch bei erheblichen dysproteinämischen Zuständen ein Optimum des N-Gehaltes seiner Gewebe fest und eine Eiweißspeicherung in Milz, Leber und Nieren im Sinne einer Substanzverdichtung ist — wie schon bemerkt — nicht nachzuweisen.

Die Leber besitzt entsprechend ihrer Bedeutung im Stoffwechsel den größten Organ-N-Faktor (s. S. 351). Gegenüber dem Blut ist der prozentuale Gesamt-N-Gehalt von Leber, Milz, Nieren und Muskulatur etwa dreimal höher und der prozentuale Rest-N-Gehalt der Leber übertrifft den des Blutes um das Vierfache. Somit fallen die unter der Behandlung beobachteten Vergrößerungen von Leber, Milz und in geringerem Grade auch der Nieren gegenüber dem zirkulierenden Bluteiweiß sehr stark ins Gewicht. Veranschlagt man die Gesamtblutmenge der Maus mit $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes, so berechnet sich bei einem Hämotokrit von 30% für die corpusculären Elemente die Serummenge auf maximal 1,1 cm³. Der Bestand an Bluteiweiß ist somit für die Maus von 18—23 g Gewicht rund 75 mg an Eiweiß oder 12 mg an Stickstoff. Demgegenüber steht eine Zunahme der Leber, Milz und Nieren im Laufe von 2—3 Wochen um 10 mg Organ-N für die Leber, 1,5 mg für die Nieren und über 2 mg für die Milz. Insgesamt müssen also diese Organe unter der Behandlung rund 14 mg N-haltiger Substanz *aus dem Blut oder über das Blut* aufnehmen. Sie entspricht dem gesamten zirkulierenden Plasmaeiweiß des Tieres. Es ist also nicht verwunderlich, daß mit dem Organumbau auch beträchtliche Wandlungen in der Zusammensetzung des Bluteiweißes einhergehen und es ist erstaunlich, daß der Organismus dabei trotzdem in der Lage ist, den Gesamteiweißgehalt des Blutes annähernd normal zu halten.

So stellen wir also einen erheblichen Substanz austausch zwischen Blut und Gewebe in Richtung zum Gewebe hin fest. Dieser verläuft in umgekehrter Richtung wie WHIPPLE ihn dargestellt hat, der bei Plasma-pherese an Hunden eine erstaunlich rasche Regenerationsfähigkeit des Bluteiweißes auf Kosten des Gewebseiweißes fand. Er schloß daraus auf sofort verfügbare Gewebseiweißreserven (Proteinpool) des Organismus, die bei einer Eiweißverarmung des Blutes sofort in die Blutbahn abgegeben werden können. Grundsätzlich müssen beide Richtungen und Wege bestehen, die sich vielleicht sogar kreuzen, wenn der Eiweiß-N aus der Nahrung für den Organaufbau und den Erhaltungsstoffwechsel lebenswichtiger Organe nicht völlig ausreicht.

Beispiele hierfür bieten das Cortisonexperiment an der Maus (SCHNEIDER) und die Dysproteinämiestudien am Frosch von RUHRMANN. Das Nebennierenrindenhormon hat in hoher Dosierung bei der gesunden und der im Amyloidversuch stehenden Maus eine starke katabolische Wirkung und führt rasch zur allgemeinen Atrophie der Tiere mit erheblicher N-Ausscheidung durch die Niere (negative N-Bilanz). Dabei vermindert sich der N-Bestand der Gewebe. Das Tier verliert große Mengen seiner Eiweißsubstanz und weist ähnliche Bluteiweißveränderungen auf wie die Tiere im Frühstadium des Amyloidversuches. Auch bei dem in Nahrungskarenz lebenden Frosch herrscht die katabolische, an der Körpersubstanz zehrende Stoffwechsellage vor. Wird nun in beiden Fällen der Amyloidversuch angestellt, der die Erzeugung einer experimentellen Dysproteinämie zum Ziel hat, so kommt es nicht zu entsprechenden Gegenregulationen des Organismus, d. h. zur Umstellung des Bluteiweißbildes von der akuten in die subakut-chronische Phase der Dysproteinämie, und nicht zur eindeutigen Vergrößerung und Aktivierung von Milz und Leber. Bemerkenswerterweise aber steht beim Sommerfrosch die Niere im Vordergrund des pathologischen Geschehens, indem sich im Gegensatz zur behandelten Maus eine starke nephrotische Schädigung mit Eiweißabbau und hoher Einschränkung der Urinausscheidung manifestiert. Offenbar reagiert der Kaltblüter, wie dies auch die Abnahme des prozentualen N-Gehaltes verschiedener Gewebe zeigt, in mancher Beziehung andersartig, aber doch *nicht* in allem grundsätzlich anders als der Warmblüter.

Sämtlichen Versuchen an der Maus wie am Frosch liegt vom Bluteiweiß aus gesehen der Vorgang eines erhöhten Substanz-austausches zwischen Blut und Gewebe zugrunde. In unserem Fall überwiegt die Substanzvermehrung der Gewebe, im Cortisonversuch und beim Frosch der Eiweißverlust derselben, jeweils unter Erhaltung des Gesamteiweißgehaltes des Blutplasmas. Auffallend ist dabei, daß sich in beiden Fällen (bei Maus und Frosch) im Blut die akute Phase der Dysproteinämie mit Albuminverminderung und deutlichem Anstieg der α - und β -Globuline bei niederem γ -Globulingehalt zeigt. Somit wird man diesem Bluteiweißbild eine Bedeutung als Indicator eines erhöhten Substanz-austausches zwischen Blut und Gewebe zusprechen können.

Unsere Befunde einer erheblichen Eiweiß- bzw. N-Aufnahme in Leber und Milz führen automatisch zu der *Frage* nach den *Quellen dieser Substanzen*. Sie sind für diese Versuche, welche sich in gewissen Grenzen mit den Ergebnissen von DOMAGK und TERBRÜGGEN decken, nicht ohne weiteres festzulegen. Das Blutplasma ist zwar Durchgangsstätte, womit nicht gesagt ist, daß es auch schon Quelle des Rest-N und Ort der Eiweißbildung ist. Der erhöhte Rest-N wird durch die Steigerung des Umsatzes und des Abbaues N-haltiger Substanzen in den Organen

selbst entstehen. Ob aber die Bausteine für das neugebildete Eiweiß der Organe bei unseren Versuchen aus dem exogenen Nahrungseiweiß, vielleicht dem parenteral verabreichten Casein, unmittelbar aus Plasma-eiweißreserven oder aus der Muskulatur stammen, muß so lange dahingestellt bleiben, bis Möglichkeiten gegeben sind, solche Fragen mit der Isotopenmethode aufzugreifen. Die Herkunft aus dem parenteral gegebenen Casein ist auf Grund früherer Experimente kaum anzunehmen [LETTERER(1)].

Im Hinblick auf die Amyloidentstehung ist zu sagen, daß sämtliche amyloidbefallenen Tiere Organveränderungen in der Art der übrigen behandelten Tiere aufwiesen. Das Ausmaß der Organveränderungen, besonders an der Leber, war an der oberen Grenze des Befundes entsprechend behandelter amyloidfreier Tiere. Da keines der Amyloidtiere ohne Reaktion blieb, ergeben auch diese Studien wiederum, daß für den Amyloidbefall eine Umstellung des Eiweißstoffwechsels, erwiesen in der Dysproteinämie und in bestimmten Organveränderungen, eine wesentliche Voraussetzung ist. Es gibt aber genau wie im Ablauf der Dysproteinämie keine amyloidspezifischen Veränderungen im Gesamt-N- und Eiweißbestand der Organe. In Sonderheit kann an Hand der Tatsache, daß die Vergrößerung von Leber und Milz und die Veränderungen der relativen Zusammensetzung der Leber eine Aktivierung des Stoffumsatzes bei amyloidbefallenen wie amyloidfreien Tieren gleichermaßen anzeigen, eine Abbaustörung blutfremder Proteine nicht vorliegen. Eine Paraproteinämie bzw. Paraproteinose als Grundlage der Amyloidentstehung wird damit erneut unwahrscheinlich.

Zusammenfassung.

1. In der ersten Mitteilung wurde gezeigt, daß zwischen dem Gewicht, Gesamt-N- bzw. Eiweißbestand der Organe und dem Körpergewicht bei der gesunden Maus konstante Relationen bestehen. Der prozentuale Gesamt-N-Gehalt der verschiedenen Organe und der Muskulatur hält sich in engen Grenzen. Lediglich der Anteil des *wasserlöslichen Eiweißes* und des *Rest-N* der Leber variiert etwas stärker und beträgt durchschnittlich rund 60% bzw. 5—6% des Lebergesamtstickstoffgehaltes.

2. Unter der amyloid- bzw. dysproteinämieerzeugenden Behandlung kommt es zu eindeutigen Veränderungen der relativen Organgewichte und der N- sowie der Eiweißfaktoren von Leber und Milz, die einen Eiweißeinbau anzeigen. Die Nieren zeigen nur geringe Abweichungen von der Norm. In der Leber tritt während des Versuches eine Vermehrung des Rest-N und vorübergehende Verminderung des relativen Gehaltes an wasserlöslichen Eiweißkörpern auf. Diese Veränderungen haben aber auf den prozentualen Gesamt-N-Gehalt der Gewebe keinen Einfluß.

3. Im Vergleich zu den früher ermittelten morphologischen Veränderungen an diesen Organen und den beobachteten Bluteiweißverschiebungen wird die Bedeutung dieser Befunde besprochen und festgestellt, daß die Vermehrung der N-haltigen Substanzen von Milz und Leber (in geringerem Grade auch der Nieren) einer Ausweitung dieser Organe und der Aktivierung ihres Stoffwechsels dient. Größenordnungsmäßig entspricht die Substanzaufnahme der Organe etwa dem Entzug des gesamten zirkulierenden Blutplasmas der Tiere innerhalb von 14 Tagen. Daraus ist auf erhebliche Austauschvorgänge innerhalb des Organismus zu schließen.

4. Bei einem Teil der Tiere kam es zur Milz- und vereinzelt auch zur Leberamyloidose, ohne daß sich in der eiweißchemischen Zusammensetzung der Organe wesentliche Unterschiede zwischen amyloidbefallenen und gleichbehandelten amyloidfreien Tieren zeigten. Daher ergaben sich auch hier keine Anhaltspunkte für eine Abbau- oder Bildungsstörung von Eiweißkörpern im Sinne der Entstehung blutfremder Proteine (Paraproteine), d. h. für das Vorliegen einer Paraproteinoase als Grundlage der Amyloidentstehung.

Literatur.

- BERGER, W., u. L. PLEYER: Z. exper. Med. **55**, 386 (1925). — DOMAGK, G.: Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — EGER, W.: Virchows Arch. **315**, 159 (1948). — GÖSSNER, W., G. SCHNEIDER, M. SISS u. H. STEGMANN: Virchows Arch. **320**, 326 (1951). — HASHIMOTO, M., u. E. P. PIECK: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **76**, 891 (1914). — JAKOBIJ, W.: Arch. Entw.mechan. **141**, 584 (1942). — LETTERER, E.: (1) Beitr. path. Anat. **75**, 486 (1925). — (2) Virchows Arch. **317**, 1 (1949). — LETTERER, E., u. G. SCHNEIDER: Plasma **1**, 263 (1953). — MASSHOFF, W., u. P. RIECKERT: Z. Path. **65**, 43 (1954). — RUHRMANN, G.: Virchows Arch. **327**, 366 (1955). — SCHEURLEN, G.: Plasma **2**, 209 (1954). — SCHNEIDER, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. (36. Tagg) **1952**, 178. — TERBRÜGGEN, A.: Verh. dtsch. Ges. Path. (30. Tagg) **1937**, 171. — WHIPPLE, G. H.: Hemoglobin, Plasma Protein and Cell Protein. Springfield 1948.

Dr. GERHARD SCHNEIDER,
Pathologisches Institut der Universität Tübingen.
