

A r c h i v
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. 153. Hft. 3.

XX.

**Ueber die experimentell hervorgerufene
Amyloid-Entartung der Leber.¹⁾**

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie an der Kaiserlichen Medicinischen Militär-Akademie zu St. Petersburg. Direktor: Professor
Dr. K. N. v. Winogradow.)

Von Dr. Alexander Maximow.

Die Hauptaufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die morphologischen Erscheinungen der experimentell hervorbrachten Amyloid-Entartung der Leber zu studiren.

Es wäre durchaus überflüssig, die so überaus reiche

¹⁾ Die vorliegende Arbeit ist bereits im Januar des Jahres 1896 im „Russischen Archiv für Pathologie, klinische Medicin und Bakteriologie“ gedruckt worden. Im Laufe der zwei folgenden Jahre sind einige neue Arbeiten über die experimentelle Amyloid-Entartung in der ausländischen Literatur erschienen; in denselben wird aber meine Arbeit entweder gar nicht beachtet, oder nur sehr ungenau nach dem kurzen französischen, dem russischen Texte beigefügten Autoreferate citirt. Ich halte es deshalb für angethan, meine Arbeit auch weiteren Kreisen zugänglich zu machen. Im vorliegenden deutschen Texte sind im Vergleich mit dem russischen nur einige kleine Abänderungen und Verkürzungen gemacht, ausserdem sind aber auch einige seit dem Anfange des Jahres 1896 erschienene Arbeiten berücksichtigt.

Literatur der Amyloid-Entartung hier anzuführen; sie ist Allen zur Genüge bekannt und auch in der letzten Zeit in der ausführlichen Monographie von Wichmann (38) mit grosser Vollständigkeit gesammelt und einer genauen Kritik unterworfen worden.

Ich muss hier bemerken, dass die ursprüngliche Anschauung, es handle sich bei der Amyloid-Entartung um eine direkte Umwandlung der Gewebselemente, z. B. der glatten Muskelzellen der Gefässwand, der Leber- oder Lymphzellen, in Amyloidmassen, im Laufe der Zeit, besonders seit dem Auffinden einer neuen Amyloidfärbung mittelst der Anilinfarben, allmählich mehr und mehr sich verändert hat. In der gegenwärtigen Zeit ist diese alte Lehre schon gänzlich verlassen, und es glauben jetzt die neueren Forscher (u. A. Wichmann l. c.), dass nicht nur die Zellen der Leber oder anderer Organe nicht amyloid entarten können, sondern dass sich solches auch überhaupt nicht mit irgend einem Gewebselemente, — sei es eine Bindegewebsfaser oder eine Membrana propria, — ereignen könne. Ich will im Folgenden nur möglichst kurz die in der Literatur zerstreuten Angaben über die experimentelle Amyloid-Entartung anführen.

Birch-Hirschfeld (3) war der erste, welcher bereits im Jahre 1882 Amyloid-Entartung experimentell hervorgerufen hat; er hatte den Eiter eines an Schienbeincaries leidenden Kindes einem Kaninchen subcutan eingepflegt, worauf bei dem Thiere ausgedehnte subcutane Eiterung und der Tod nach 6 Wochen eintrat; es fand sich bei der Autopsie typische diffuse Amyloid-Entartung der Milz. Weitere ähnliche Versuche wollten Birch-Hirschfeld aber nicht gelingen.

Uebrigens konnte Frisch (16) noch früher, im Jahre 1877 in der mit frischem Milzbrandblute geimpften Kaninchen-Cornea das Auftreten einer besonderen, das Licht doppelt brechenden, gegen Fäulniss widerstandsfähigen und typische Jodschwefelsäure-Reaction gebenden Substanz beobachten. Es konnte aber er selbst diese Substanz nicht als wirkliches Amyloid ansehen, denn erstens blieb die Methylviolett-Reaction gänzlich aus, und zweitens entsprach die Localisation des neugebildeten Stoffes in der Cornea durchaus nicht dem, was

schon damals über die Amyloid-Entartung bekannt war: es bestand nemlich die Erscheinung nicht in einer interstitiellen Infiltration, sondern in einer directen Umwandlung von verschiedenen Gewebstheilen der Cornea, z. B. von Zellen und sogar von Nerven, in die eigenthümliche, amyloidähnliche Substanz

Bouchard und Charrin (8) ist es gelungen, bei zwei Kaninchen Amyloid-Degeneration hervorzurufen. Sie führten dem ersten Thiere, welches vordem mit subcutanen Injectionen von Culturen des *Bacillus pyocyaneus* geimpft worden war, mehrmals (im Ganzen 4 Mal) bedeutende Dosen derselben Culturen in's Blut ein; 11 Monate später wurden in den Nieren fast alle Glomeruli, die Wandungen der grossen Gefässe der Substantia limitans und die Capillaren in den Pyramiden amyloid entartet gefunden. Dies wurde ausserdem von Atrophie des Epithels der gewundenen Harnkanälchen, von Erweiterung der letzteren mit Ansammlung körniger Massen in ihrem Lumen und von diffuser Sclerose im Gewebe begleitet. Ausserdem waren noch einige Teile der Herzmuskulatur amyloid. Das zweite Thier überlebte die Infection mit Tuberkelbacillen 33 Tage lang, und es entwickelte sich innerhalb dieser Zeit Amyloid-Degeneration in den Nieren; in anderen Organen war kein Amyloid zu constatiren.

Czerny (12) fand im Menschenblute (von Kindern) bei sehr verschiedenen Krankheiten besondere (bereits früher von Ehrlich u. A. beschriebene) Leukocyten, welche an ihrem Protoplasma die für Glykogen charakteristische Jodreaction zeigten. Dieselben Leukocyten erschienen auch im Hundeblute, wenn die betreffenden Thiere wiederholten Blutentziehungen, langdauerndem Abkühlen oder Respirationsstörungen unterworfen wurden. Während der Entwicklung durch subcutane Einführung von Terpentinöl oder Höllensteinlösung hervorgerufener Abscesse erschienen ebenfalls diese Zellen im Blute, und sie verschwanden immer wieder, sobald die Abscesse sich öffneten. Im frischen Blute war die auf Jod reagirende Substanz im Leukocyten-Protoplasma gleichmässig vertheilt, an trockenen Präparaten dagegen er-

schien die Reaction nur an scharf contourirte, verschieden grosse Körnchen oder Schollen im Protoplasma gebunden. Als Glykogen konnte diese Substanz indessen nicht aufgefasst werden; erstens war sie in Wasser unlöslich und zweitens änderte sich die braune Färbung bei Zusatz von Schwefelsäure, — sie wurde violett: es entstand also typische Amyloid-*Reaction*.

An trockenen Blutpräparaten gab das Methylviolett gar keine Reaction; im frischen Zustande färbten sich, nach Czerny's Angabe, die betreffenden Leukocyten rosenroth. Alle diese Ergebnisse veranlassten ihn, Hunde chronischen Terpentins-Eiterungen zu unterwerfen, so dass im Blute fortwährend auf die beschriebene Weise veränderte Leukocyten circulirten; als nun das eine Thier nach 10, das andere nach 13 Wochen getödtet wurde, konnten in beiden Fällen starke Amyloid-Entartung der Malpighischen Körperchen der Milz, — also eine ächte Sagomilz, — und einzelne entartete Gefässe in der Leber und in den Nieren gefunden werden. Czerny ist der Meinung, dass in seinen Versuchen die Eiterung aseptisch war und blieb, und dass in Folge dessen die Amyloid-Degeneration nicht als eine von der Wirkung der Bakterien abhängige Erscheinung aufzufassen sei, sondern als eine durch Resorption von Entzündungsproducten bedingte. Die in den Leukocyten auftretende, auf Jod reagirende Substanz nennt er „eine Vorstufe des Amyloids“, welche sich erst nach der Ablagerung in verschiedenen Organen in ächtes Amyloid umwandeln könne.

Auf dem 11. internationalen medicinischen Congresse berichtete Condorelli Mageri (9), dass es ihm mittelst lange Zeit fortgesetzter Injectionen von Culturproducten des *Bacterium termo* gelungen sei, bei Kaninchen Amyloid-Degeneration von Leber und Nieren hervorzubringen. Weitere diesbezügliche Mittheilungen sind aber nicht erschienen.

Nach allen diesen in der Literatur zerstreuten vereinzeltten Beobachtungen war es Krawkow (21, 22, 23) als dem ersten gelungen, eine genaue Methode auszuarbeiten, die es jetzt erlaubt, bei Thieren mit grosser Bestimmtheit Amyloid-Entartung künstlich hervorzurufen.

Von dem Gedanken ausgehend, dass beim Menschen in der Aetiologie der Amyloid-Erkrankung chronische Eiterungen die erste Rolle spielen, setzte er verschiedene Thiere (Kaninchen, Hunde, Hühner, Tauben und Frösche) langwierigen Eiterungen aus, wobei er sich für's erste vorzugsweise auf den *Staphylococcus pyogenes aureus* beschränkte. Bei Hunden und Tauben gelang es ihm auf diese Weise gar nicht, Amyloid zu erhalten, bei Fröschen erschienen in der Milz nur Spuren einer auf Anilinfarben scharf reagirenden Substanz.

Desto geeigneter erwiesen sich zum Studium der Amyloid-Degeneration Kaninchen und Hühner. Wiederholte (im Laufe von 1–2 Monaten fortgesetzte) subcutane Injectionen von Bouillon-Culturen des *Staphylococcus pyogenes aureus* in allmählich steigenden Dosen bewirkten bei Kaninchen sehr starken Gewichtsverlust (bis zu 50 pCt.); die Hühner behielten dagegen ihr Gewicht in annähernd gleichen Ziffern. Es schwächte sich im Laufe der Zeit unter fortgesetzten Impfungen bei beiden Arten von Thieren die Temperatur-Reaction allmählich ab.

Bei Kaninchen erhielt Krawkow verschiedene Grade amyloider Entartung innerer Organe; dabei war auch in seinen Fällen die Milz die erste Stätte der Amyloidablagerung, ähnlich dem, was für den Menschen bekannt ist; erst nachher erschien das Amyloid auch in anderen Organen, den Speicheldrüsen, den Nieren, dem Darmkanal, der Leber u. s. w. In der Leber hat Krawkow die intraacinösen Capillaren und einigemal auch die Wandungen der Vena hepatica entartet gefunden; in den Leberzellen hat er nie Amyloid sehen können; es zeigten dieselben gewöhnlich die Erscheinungen der trüben Schwellung.

Ebenso wird auch in anderen Organen nach Krawkow das Amyloid immer extracellulär abgelagert, nur in der Milz ist es oft möglich, ganz genau kleine Ansammlungen von amyloider Substanz in dem Protoplasma der merkwürdigen, von Krawkow in der Amyloidmilz der Kaninchen gefundenen Riesenzellen zu bemerken.

Sehr interessant sind die von Krawkow angeführten Fälle von äusserst acuter Amyloid-Entartung, wo man bei

2 Kaninchen Spuren von Amyloid in der Milz schon 3 Tage nach der ersten Injection (10 ccm einer 24stündigen Cultur) constatiren konnte; bei einem dritten Thiere erreichte der Amyloidprocess in der Milz binnen 11 Tagen (2 Injectionen zu 2 und 3 ccm) schon sehr bedeutende Grade.

Bei Hühnern erscheint das Amyloid ebenfalls zuerst in der Milz. In der Leber fand Krawkow die intraacinösen Capillaren, einige Venae centrales und die interacinösen Arterien entartet; hier entarten nach seiner Meinung die Leberzellen ebenfalls nicht.

Krawkow hat bewiesen, dass die in den Organen der Hühner und Kaninchen unter den beschriebenen Bedingungen auftretende Substanz in chemischer Beziehung in allen ihren Haupteigenschaften mit dem Menschen-Amyloid übereinstimmt; sie ist sehr widerstandsfähig gegen chemische Agentien, gegen Verdauung und Fäulniss, und zeigt auch alle Farbenreactionen. Krawkow hält dabei die Anilinfarben-Reaction für viel empfindlicher, beständiger, genauer und überhaupt für viel mehr beweisend, als die Jodreaction. Es sei hier noch beiläufig bemerkt, dass es ihm nicht gelungen war, die obenangeführten Angaben von Czerny zu bestätigen und im Blute Amyloid-Reaction gebende Leukocyten zu finden; er weist auch mit Recht darauf hin, dass Czerny es gar nicht mit aseptischer Eiterung zu thun hatte, da nach der Eröffnung der Abscesse selbstverständlich verschiedenartigste Verunreinigungen von aussen her möglich werden. Ebenso wenig Bedeutung schreibt Krawkow auch der Inanition des Thierorganismus in Folge von chronischen Eiterungen, als einem ursächlichen Momente für die Amyloid-Entartung, zu. Es kann nemlich bei manchen Thieren, besonders bei Vögeln, das Amyloid schon bei ganz befriedigendem Allgemeinbefinden des Thieres in grosser Ausbreitung erscheinen.

„Es bleibt“, folgert Krawkow (22 p. 344), „nur die Annahme übrig, das Amyloid sei ein Product der Lebensthätigkeit der Microben, welche den Organismus fortwährend vergiften und herunterbringen. Von diesem Gesichtspunkte aus haben die Abscesse uur so weit eine wichtige Rolle, als sie Heerde für die Microbengifte bilden, für Gifte, die den Organismus schädigen“.

Mit Staphylokokken-Giften erhielt Krawkow negative Resultate; aber mittelst wiederholter Injectionen von Culturproducten des *Bacillus pyocyaneus* ist es ihm in der That gelungen, Amyloid-Entartung bei einem Kaninchen hervorzurufen.

Nach der Arbeit von Krawkow erschien im Januar 1896 meine vorliegende Arbeit in russischer Sprache.

Bald nachher bestätigte auch Nowak (28) die Angaben von Krawkow.

In einem zweiten kurzen Artikel berichtet Czerny (13) über 3 weitere Fälle von durch langwierige Terpentin-Eite-
rungen erzielter Amyloid-Entartung bei Hunden.

Vor kurzer Zeit ist die Arbeit von Davidsohn (14) erschienen, welchem es gelungen ist, bei zahlreichen Thieren typische Amyloid-Entartung nach der Methode von Krawkow hervorzurufen. In den Experimenten Davidsohn's wurden ebenso, wie es Krawkow angegeben hatte, von der Amyloid-Entartung an erster Stelle die Milz, erst später die anderen Organe betroffen; in der ersteren waren es hauptsächlich die Follikel, in den letzteren die Gefässe, die sich verändert zeigten. In der Leber konnte Davidsohn oft weit verbreitetes Ergriffensein der kleinen Blutgefässe, besonders der in der peripherischen Zone der Acini gelegenen Capillaren auffinden.

Auch Lubarsch, welcher früher (26) mittelst Terpentin-injectionen bei Hunden kein Amyloid erzielen konnte, und an der Möglichkeit, ein sicheres Mittel zur Erzeugung der Amyloid-Entartung zu finden, überhaupt gezweifelt hatte¹⁾, berichtet in der letzten Zeit (27) über positive Experimente in dieser Richtung.

Ausser experimenteller Amyloid-Entartung verfüge ich noch über ein Material von etwa 30 Menschen-Amyloidfällen, und über 3 Fälle von Pferdeamyloid.

Es hiesse längst Bekanntes wiederholen, wenn ich hier

¹⁾ O. Lubarsch, Ergebnisse d. allg. Pathologie und path. Anatomie II. Abth. 1895. p. 224.

ausführlich die Resultate meiner Untersuchungen über die Menschen-Amyloidleber wiedergeben wollte: ebenso, wie Wichmann (l. c.), habe ich Amyloidsubstanz auch nicht in einem einzigen morphologischen Elemente, sei es einer Leber-, oder einer Endothelzelle, oder einer glatten Muskelfaser, oder einer Bindegewebsfaser u. s. w. sehen können. Ich will nur bemerken, dass in den meisten meiner diesbezüglichen Fälle die Drüsenzellen der Leber sogar an den Stellen, wo keine Spur von Amyloid zu sehen war, oftmals sehr atrophisch, stark verkleinert und in die Länge gezogen erschienen. Die Lumina der zwischen diesen atrophischen Leberzellenreihen gelegenen Capillaren waren stark erweitert. Dieser Befund steht in vollem Einklange mit dem, was ich, wie es weiter unter beschrieben wird, in der amyloiden Kaninchenleber habe finden können.

Die Amyloid-Entartung der Pferde-Leber ist eine sehr interessante Erscheinung: makroskopisch unterscheidet sich dabei dieses Organ bekanntlich sehr bedeutend von der Amyloid-Leber des Menschen, da, im Gegensatz zu der letzteren, seine Consistenz äusserst weich wird und das Gewebe, wie es bereits Rabe (29) bemerkt hat, „bröckelig, krümelig und sogar breiartig“ erscheinen kann. In dem ersten von mir untersuchten Falle hatte sich die Amyloid-Entartung sehr regelmässig über alle Capillaren ausgebreitet, in den beiden letzteren, noch weit mehr vorgeschrittenen, war von der normalen Struktur des Gewebes schon gar nichts mehr zu bemerken. Es waren alle Leberzellen weit auseinandergeschoben und dabei gänzlich deformirt; es war bereits unmöglich, den Verlauf der Blutcapillaren zu bestimmen. Die Gallencapillaren waren stark erweitert und mit dunkler Galle gefüllt. Im Allgemeinen bot aber das mikroskopische Bild nichts besonders Auffallendes, von dem, was wir beim Menschen zu finden gewohnt sind, Abweichendes, dar.

Es lenkte nur eine Besonderheit sofort die Aufmerksamkeit auf sich, — das war die eigenthümliche Struktur der homogenen, glänzenden, gewöhnlich unregelmässig cylindrisch geformten Amyloid-Schollen, welche sich zwischen den noch erhaltenen Parenchymzellen befanden. Im Alkoholpräparate boten solche Amyloid-Massen auf einem Querschnitte gewöhnlich

das Bild einer Scheibe dar; die Peripherie der Scheibe war aber sehr schön radiär gestrichelt, und diese Strichelung war durch feinste, die ganze Oberfläche der Amyloid-Massen borstenförmig bekleidende Fädchen oder Nadeln bedingt; es erhielten auf solche Weise die Amyloid-Schollen eine Aehnlichkeit mit krystallinisch gebauten Massen. An frischen, mit Methylviolett gefärbten Zupfpräparaten ist es ebenfalls möglich, diese krystallinisch gebauten Amyloid-Massen deutlich zu sehen; speciell waren letztere in dem dritten von mir untersuchten Pferde-Amyloidfalle auf das Schönste ausgeprägt: überall sah man zwischen den rein blau gefärbten Parenchymzellen dunkelrothe, mit ebenfalls roth gefärbten Borsten dicht bedeckte, glänzende Amyloid-Schollen.

In den von mir untersuchten Fällen von Menschen-Amyloid habe ich ebenfalls ähnliche Bilder, aber in unvergleichlich schwächerem Grade, oft genug zu Gesicht bekommen.

Ich führte meine Experimente an Kaninchen und Hühnern aus. Dem Beispiele Krawkow's folgend, der die besten Resultate, d. h. eine sehr rasch auftretende und sich stark entwickelnde Amyloid-Entartung in verschiedenen Organen mittelst Culturen von *Staphylococcus pyogenes aureus* erhalten hatte, habe auch ich gerade diese Mikroorganismen zur experimentellen Hervorbringung amyloider Degeneration angewendet. Ich benutzte zur Impfung stets eine 72 Stunden alte, bei 37° C. in Fleischbouillon gezüchtete Cultur. Um über möglichst virulente Bakterien zu verfügen und Amyloid-Entartung möglichst schnell hervorzurufen, züchtete ich mir am Anfange meiner Arbeit (gewöhnlich jede Woche 1 oder 2 Mal) mittelst der Plattenmethode neue, sehr virulente Staphylokokken, entweder aus den Abscessen meiner zum Versuche selbst verwendeten Kaninchen, oder von einem Hunde, bei dem ich vorher durch subcutane Injection eines Kubikcentimeters der Bouilloncultur einen grossen Abscess hervorgerufen hatte. Später habe ich davon Abstand genommen und impfte nur die Staphylokokken von Zeit zu Zeit auf neues Agar über, ohne sie durch den Thierkörper passiren

zu lassen; es stellte sich auch bald heraus, dass sie ihre Virulenz dabei behielten und dass durch Benutzung von solchen Staphylokokken das Auftreten der Amyloid-Entartung keineswegs verzögert wurde.

Kaninchen wurde die Cultur subcutan eingespritzt, Hühnern in die Masse des Brustmuskels. Die Injectionen wurden gewöhnlich genau 2 Mal wöchentlich wiederholt. Wenn aber das Versuchsthier schon von Anfang an in schlechten Zustand gerieth, so wurden die Zwischenräume bis zu einer Woche verlängert.

Was nun die Wirkung der Infection mit Staphylokokken auf das Allgemeinbefinden sowohl der Kaninchen, als auch der Hühner betrifft, so kann ich Krawkow's Angaben bestätigen.

Hühner, und ganz besonders Hähne, erwiesen sich der Vergiftung mit Eiterungsprodukten gegenüber unvergleichlich widerstandsfähiger, als Kaninchen. Von der gesammten Zahl der von mir zu verschiedener Zeit benutzten Kaninchen konnte ein bedeutender Theil schon die erste subcutane Injection einer minimalen Menge der Staphylokokken-Cultur (etwa 0,1 ccm) nicht ertragen; die Thiere starben manchmal noch früher als nach 24 Stunden, wobei noch gar keine locale Veränderungen bemerkt werden konnten. Andere Thiere blieben länger am Leben, gingen aber doch nach einigen Tagen zu Grunde, wobei die Section entweder gar keine Metastasen zeigte, oder es waren solche vorhanden, oft sogar in bedeutender Anzahl. Gewöhnlich war jetzt auch an der Impfstelle ein Abscess von verschiedener Grösse zu bemerken. Die übrigen Kaninchen endlich blieben am Leben und vertrugen dann schon verhältnissmässig viel leichter die zweite Injection von sogar viel grösseren Mengen derselben Cultur. Es ist übrigens unzweifelhaft, dass ich mit Staphylokokken von sehr verschiedener Virulenz gearbeitet habe; beim Beginn meiner Arbeit vertrugen z. B. mehrere Kaninchen die erste Impfung von 1, ja sogar 1,5 ccm durchaus ohne Schaden.

Wenn die Körpertemperatur nach der ersten Injection am Abend desselben Tages nur unbedeutend oder gar nicht steigt, so kann dies an sich allein schon als Kennzeichen

eines baldigen Exitus lethalis gelten; bei Kaninchen, welche die Injectionen gut vertrugen, stieg die Temperatur am Abend desselben Tages sehr bedeutend. Das gilt aber nur für die ersten 5–6 Injectionen; später, bei folgenden Impfungen, wurde die Temperatur-Reaction trotz erhöhter Dosen der eingeführten Cultur immer unmerklicher.

Ich muss bemerken, dass meine Kaninchen nicht so viel an Gewicht verloren, wie es Krawkow für die seinigen angegeben hat (bis zu 50 pCt.). Auch trat dieser Gewichtsverlust, der in meinen Experimenten sogar nach drei Monaten, bei schon sehr ausgebreiteter Amyloid-Entartung der inneren Organe nicht über $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{5}$ des früheren Gewichtes ging, auch nicht sofort nach den ersten Einspritzungen ein, sondern erst dann, wenn die eingeführten Dosen der Cultur schon sehr bedeutend wurden und sich demgemäss auch das Allgemeinbefinden der Thiere etwas verschlechterte, — sie frassen weniger, wurden apathisch, litten an Durchfall u. s. w. Ich möchte mir diese Abweichung von den Resultaten Krawkow's dadurch erklären, dass ich, vielleicht über sehr virulente Staphylokokken verfügend, die Thiere viel langsamer und allmählicher an dieses schädliche Agens zu gewöhnen genöthigt war; dabei habe ich auch den die Injectionen schon während sehr langer Zeit erhaltenden Thieren niemals mehr als 20 ccm pro dosi applicirt.

Die Widerstandsfähigkeit dem Staphylokokkus gegenüber, die sich unter Umständen bei den Thieren entwickeln kann, ist geradezu erstaunenswerth: eines meiner Kaninchen wurde 102 Tage nach der ersten Injection getödtet; während dieser Zeit erhielt es im Ganzen 270 ccm, und doch befand es sich in einem ganz befriedigenden Zustande, ohne besonders viel an Gewicht verloren zu haben, obwohl das Amyloid bei der Obduction in den Eingeweiden in sehr grosser Verbreitung aufgefunden wurde.

Der Zeitraum, der für das Auftreten der ersten Spuren der Amyloid-Entartung im Organismus der Kaninchen bei anscheinend ganz gleichen Bedingungen nöthig ist, ist durchaus unbestimmt, und befindet sich wohl in engster Beziehung zu den individuellen Eigenschaften des Thieres. Die kürzeste

Frist war in meinen Fällen ein Zeitraum von 21 Tagen: bei einem Kaninchen, welchem ich, wie ich weiter unten berichten werde, die Milz vorher exstirpiert hatte, fand ich 21 Tage nach der ersten Injection mehrere Lebercapillaren amyloid entartet.

Da ich nur über ganz frisches Material von amyloid entarteten Lebern verfügen wollte, konnte ich den natürlichen Tod meiner Versuchsthiere nicht abwarten: ich tödtete sie vielmehr, wenn ihr Gewicht schon rascher zu sinken, das Allgemeinbefinden sich zu verschlechtern begann und Nahrung nicht mehr angenommen wurde.

Im Ganzen verfüge ich über ein Material von 10 Fällen amyloider Degeneration in verschiedenen Stadien bei Kaninchen. Bei einem dieser Thiere befindet sich das Amyloid nur in der Milz, bei zwei weiteren ist es bereits in der Leber erschienen, aber nur in Spuren in den Wandungen der Vena portae; bei den übrigen sind auch die Lebercapillaren in verschiedenem Grade entartet.

Was nun die Vögel betrifft, so sind diese, wie gesagt, viel widerstandsfähiger gegen die Infection mit Staphylokokken. Die erste Injection von 3 ccm wurde immer mit Leichtigkeit, ohne besondere krankhafte Symptome ertragen, ausser, wie bei den Kaninchen, einer bedeutenden Temperatur-Erhöhung bis zu 42,5—43,5°; nach 5—6 Malen wurde die Reaction bei nachfolgenden Impfungen ebenfalls viel schwächer, oder sie verschwand auch gänzlich, auch wenn später viel grössere Mengen der Cultur (5, 10, 15 bis zu 20 ccm auf einmal) eingespritzt wurden.

Bei einigen Thieren, besonders bei Hähnen, blieb das Allgemeinbefinden lange Zeit ganz befriedigend und es hielt sich auch das Gewicht oftmals auf derselben Höhe; einige Male nahm es sogar etwas zu. So ging es in manchen Fällen bis zum Ende des Experimentes, welches gewöhnlich nach 2 $\frac{1}{2}$ —3 Monaten unterbrochen wurde; zu dieser Zeit erreichte die Amyloid-Entartung in den inneren Organen stets schon sehr hohe Grade. Bei anderen, wohl irgend weshalb weniger resistenten Thieren, trat der Gewichtsverlust (bis zu 40—50 pCt.) und die Verschlechterung des

Allgemeinbefindens schneller ein, so dass man solche Thiere gewöhnlich nicht später als nach 1 oder $1\frac{1}{2}$ Monaten tödten musste; dessen ungeachtet wurde in allen diesen Fällen das Vorhandensein von Amyloid-Entartung in den Geweben constatirt, freilich in einer nicht so exquisiten Form, wie bei der ersten Gruppe von Hühnern, die sich viel länger unter dem Einflusse der Staphylokokken befunden hatten.

In dem Brustmuskel entwickelte sich an der Stelle der Einspritzungen im Laufe der Zeit, wie es auch Krawkow beschreibt, eine Verhärtung, bedingt durch ein eigenartiges hartes, elastisches, längliches, aus hornähnlicher Substanz bestehendes Gebilde; diese Gebilde erreichten manchmal die Grösse und die Dicke eines Fingers und lagen gewöhnlich ganz frei zwischen den Muskelfasern

Um die verschiedenen Veränderungen, die in der Hühner-Leber als Folgen der Infection mit Staphylokokken sowohl vor, als auch nach dem Auftreten des Amyloids im Gewebe eintreten, eingehender und stufenweise an einem und demselben Thiere zu verfolgen, excidirte ich von Zeit zu Zeit bei 6 Hühnern im Laufe des Experimentes kleine Leberstückchen. Zu meinem grossen Bedauern konnte ich aber an einem und demselben Thiere diese Operation nicht mehr als zweimal (auf der rechten und linken Seite je einmal) wiederholen: die dritte Operation waren die Thiere nicht mehr im Stande auszuhalten.

Im Ganzen verfüge ich über ein Material von 25 Fällen amyloider Degeneration bei Hühnern.

Alle Versuchsthiere werden durch einen Stich in's verlängerte Mark getödtet; dann wurden noch lebenswarme, natürlich ganz kleine Stückchen der Leber und auch anderer Organe in verschiedenen Flüssigkeiten fixirt. Ausserdem wurden die Gewebe auch in frischem Zustande untersucht.

Bis jetzt haben sich Alle der Fixirung mit Alkohol bedient, um die Amyloid-Reaction auch an gehärteten Präparaten anwenden zu können. Obwohl mir auch Sublimat und Formol einige Möglichkeit, sogar in Paraffin-Präparaten das Amyloid mit Methylviolett und anderen Farben typisch zu färben, gegeben haben, habe ich mich schliesslich doch auf den abso-

luten Alkohol beschränkt: sehr kleine Gewebstückchen legte ich in grosse Mengen von Alkohol, und zwar nur auf zwei Stunden, sodann kamen sie direct in Xylolalkohol, reines Xylol u. s. w. So behandelte Präparate behielten ihre Reactionsfähigkeit viel vollkommener als Präparate, die in Alkohol länger verweilt hatten. Die Structur des Gewebes erscheint an solchen Präparaten ebenfalls gut erhalten.

Ausserdem benutzte ich zum eigentlichen Studium der feineren Morphologie der Amyloid-Entartung der Leber sehr verschiedene Fixierungsmittel: vor Allem die Lösung von Podwysotzky (starke Flemming'sche Lösung mit Zusatz von Sublimat), aber auch Hermann'sche Lösung, concentrirte wässerige Sublimatlösung, Zenker'sche Lösung, auch Altmann's Chromosmium-Gemisch u. A. m.

Alle mit den genannten Flüssigkeiten fixirte Präparate wurden in Paraffin mittelst Chloroform eingebettet; es wurden dann 5 oder 3 μ dicke (nach Altmann's Fixirung 2 μ dicke) Serienschnitte angefertigt. Alkohol- und Sublimat-Präparate klebte ich auf den Objectträger mittelst destillirten Wassers an, Schnitte von mit Podwysotzky's und anderen Lösungen fixirten Geweben mittelst einer 0,1% Agar-Agarlösung und Altmann'sche Präparate mittelst Traumaticin und Schiessbaumwolle

Unter den Farbstoffen, die ich benutzt habe, standen natürlicher Weise die specifischen Amyloid-Reagentien an erster Stelle: das sind nun einerseits Jod, allein oder mit Schwefelsäure combinirt, andererseits verschiedene Anilinfarben, mit Methylviolett an der Spitze. Ich werde hier die Bedeutung und den Werth der einen und der anderen etwas eingehender besprechen.

Das Jod an und für sich sowohl, als auch in Verbindung mit Schwefelsäure, muss man als das classische Reagens betrachten: Jod war es ja eben, welches Virchow (36) die Möglichkeit gegeben hatte, zuerst das Amyloid als eine Substanz sui generis zu erkennen; Jod half auch die Haupterscheinungen der Amyloid-Entartung in morphologischer Hinsicht festzustellen. Freilich waren die Resultate der mikroskopischen Untersuchungen jener Zeit manchmal ungenau oder

sogar unrichtig; dies Alles hing jedoch nur von dem Un-
genügenden der histologischen Technik überhaupt ab. Ge-
schnitten wurden die gehärteten Gewebe einfach mit der
Hand und dann mittelst Jod und Schwefelsäure gefärbt. In
solchen Präparaten erscheint natürlich nur die Amyloidsubstanz
wirklich gefärbt; die Kerne sind hingegen farblos, was die
Bestimmung der topographischen Verhältnisse des Amyloids
zu den Zellen und anderen Gewebs-Elementen sehr hindert.

Ferner werden die Präparate durch die Schwefelsäure-
wirkung bedeutend alterirt. Als noch unzweckmässiger muss
man selbstverständlich die Untersuchung von zerzupften oder
abgeschabten frischen Präparaten betrachten.

Uebrigens sind auch schon damals, als es noch keine
anderen Reagentien ausser Jod und Schwefelsäure gab,
manche Forscher zu genaueren Resultaten gelangt (z. B.
Wagner 37).

Nachdem Jürgens (19), Cornil (11) und Heschl (18)
fast gleichzeitig die Amyloid-Reaction mittelst gewisser
Anilinfarben gefunden hatten, folgten darauf in grosser An-
zahl Untersuchungen, die mit Hülfe dieser Reagentien aus-
geführt wurden: fast alle Untersucher kamen dabei zu der
Einsicht, dass die alte Lehre von der Betheiligung der
zelligen Gewebelemente an der Entartung nicht der Wahr-
heit entspreche. Dieser Fortschritt der Amyloid-Forschung
ist entschieden zum grössten Theile dem Gebrauche der
Anilinfarben, die eine viel distinctere und schonendere Tinc-
tion der Präparate liefern, zuzuschreiben. Nur Kyber (24, 25)
ist auch in späterer Zeit der Jodreaction treu geblieben,
und er ist es auch gerade gewesen, der am längsten die
Lehre von der directen Betheiligung der Zellen an der
Amyloid-Degeneration verfochten hat, — eine Lehre, die zur
jetzigen Zeit jedenfalls nicht mehr als begründet gelten kann.

Soviel ich aus meiner eigenen Erfahrung schliessen kann,
ist das Methylviolett als Reagens auf Amyloidsubstanz ent-
schieden dem Jod vorzuziehen, besonders wenn man sich mit
feineren histologischen Untersuchungen, zumal der allerersten
Anfangsstadien der Amyloid-Entartung beschäftigen will. Dass
Jod, besonders wenn es mit Schwefelsäure combinirt wird,

die Structur des Gewebes in hohem Grade alterirt, kann als unzweifelhaft gelten. Es ist aber ausserdem noch besonders zu bemerken, dass weitaus nicht Alles, was nach Methylviolettwirkung (mit nachfolgender kurzer Behandlung mit schwacher Essigsäure) rosenroth gefärbt bleibt, auch auf Jod reagirt. Dieser Umstand fiel mir in besonders evidentener Weise bei der Untersuchung der amyloiden Hühner-Leber auf. Bei Hühnern erscheint nemlich, wie es weiter unten beschrieben werden wird, oft in grossen Massen eine Substanz mit der typischen Localisation des Amyloids, die aber nur die Methylviolett- und nicht die Jodreaction zeigt.

Man könnte wohl erwidern, dass das, was nicht mit Jod und Schwefelsäure reagire, auch kein Amyloid sei; in diesem Falle aber würde es sich nur darum handeln, zu entscheiden, was „Amyloid“ genannt werden soll: eine Substanz, welche mit Methylviolett reagirt, oder eine Substanz, welche nothwendiger Weise auch mit Jod reagiren muss? Jedenfalls findet sich die Substanz, welche mit Methylviolett eine, einer kurzen Nachbehandlung mit schwacher Essigsäure widerstehende rosenrothe Färbung giebt, im normalen Organismus nicht, und wir können sie daher auch Amyloid nennen, um so mehr, als in den weiter vorgeschrittenen Stadien desselben Processes diese Substanz schliesslich die Eigenschaft, auch mit Jod zu reagiren, bekommen kann.

Daher habe ich mich bei der mikroskopischen Untersuchung fast ausschliesslich des Methylvioletts bedient, während ich Jod doch stets zur Controluntersuchung anwendete.

Die in Alkohol fixirten und mit schwacher Methylviolettlösung (während 5 bis 24 Stunden), mit nachfolgendem leichtem Entfärben in sehr schwacher Essigsäure gefärbten Präparate sind, in Kali aceticum eingeschlossen, sehr schön und äusserst deutlich. Diese Deutlichkeit hält sich aber nur sehr kurze Zeit, — einige Stunden lang. Nach Ablauf dieser Zeit erscheinen alle Theile mehr diffus gefärbt, obwohl das Amyloid sehr scharf hervortritt; in einem solchen Zustande bleiben die Präparate sehr lange Zeit, ohne sich weiter zu verändern. Die Doppelfärbung von Birch-Hirschfeld (4), Bismarckbraun-Gentiana, habe ich selten benutzt, da sie,

nach meiner Ansicht, nicht mehr als die einfache Methylviolett-färbung zu sehen ermöglicht.

Schon lange hat man sich bestrebt, eine Methode zu finden, welche die Präparate mit spezifischer Reaction in Balsam einzuschliessen ermöglicht hätte, — bis jetzt noch ohne Erfolg. Dass fast alle Anilinfarben, und nicht nur das Methylviolett, dem Amyloid eine andere Farbennuance als den übrigen Theilen des Präparats verleihen können, ist schon seit langer Zeit bekannt (vgl. u. A. Schütte 33, S. 33). Bei dem Entwässern zwecks Balsameinschlusses aber verschwinden alle diese Färbungen spurlos. Dasselbe gilt auch wohl für die neuerdings von Kantorowicz (20) empfohlene Thioninfärbung: während es bei feuchtem Einschlusse eine scharfe Farbenreaction mit dem Amyloid giebt, wird das Thionin dabei doch, wie der Verfasser selbst zugiebt, trotz des Entwässerns mittelst Carbolsäure oder Anilinxyloil im Gewebe und speciell im Amyloid nur äusserst schwach zurückgehalten.

Noch schwieriger ist es, eine differenzirte Färbung der Amyloidsubstanz an Präparaten zu erhalten, die mit verschiedenen Osmiumsäure-Mischungen, Platinchlorid oder sogar mit Sublimat fixirt worden waren. Nach Sublimatfixirung giebt zwar Methylviolett dem Amyloid einen röthlichen Schimmer, mit verschiedenen anderen Färbungsmethoden aber konnte ich dabei überhaupt keine Färbung der Amyloidsubstanz erzielen, — es blieb die letztere nahezu farblos.

Für mit Flemming's oder Podwyssozky's Lösungen fixirte Präparate giebt es aber doch eine ganz bequeme Färbung, nemlich die Färbung mit Safranin-Lichtgrün oder mit Safranin-Säureviolett nach Benda (2); in Präparaten von amyloiden Organen werden dabei die Kerne roth, das Zellprotoplasma leicht grau-röthlich, die Amyloidsubstanz aber schön grünlich- bzw. bläulich-grau gefärbt. Diese Tinctionsmethode liefert ganz hübsche Bilder und ermöglicht es auch, mit grosser Bestimmtheit überall die amyloiden Massen von den übrigen Theilen des Präparats zu unterscheiden. Freilich will ich damit keineswegs behaupten, dass diese Färbung

eine Amyloidreaction sei, da nicht alles, was dabei durch Lichtgrün oder Säureviolett gefärbt erscheint, auch wirklich Amyloid ist. Amyloidsubstanz kann man mittelst dieser Methode nur da genau bestimmen, wo schon früher an einem Alkoholpräparate mit Hülfe der ächten Reaction Amyloid aufgefunden worden war.

Endlich wurden die mit Altmann's Gemisch fixirten Präparate auf die bekannte Weise mit Fuchsin und Pikrinsäure tingirt.

Amyloide Degeneration der Leber bei Kaninchen.

Die Kaninchen erwiesen sich als ein zum Studium der Amyloidleber nicht besonders bequemes Object, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil bei ihnen die Entartung in diesem Organe nur dann auftritt, wenn die Milz, die Speicheldrüsen, der Darm und die Nieren schon sehr stark amyloid entartet erscheinen. Manchmal erreicht die allgemeine Erschöpfung zu der Zeit, wenn nur noch die ersten Spuren von Amyloid in der Leber sich zeigen, oder sogar noch früher, einen solchen Grad, dass das Thier zu Grunde geht. Das ist der Grund, warum ich nur über das verhältnissmässig unbedeutende Material von 9 Fällen von Leberamyloid bei Kaninchen ver füge.

Um zu entscheiden, ob die Abwesenheit der Milz einen Einfluss auf die Schnelligkeit des Auftretens der Amyloidsubstanz in der Leber ausüben könne, versuchte ich bei 4 Kaninchen die Milz zu exstirpieren. Alle 4 Thiere vertrugen die Operation ausgezeichnet. Es wurde dann nach etwa einem Monate mit den Injectionen angefangen; leider gingen 3 Thiere, wie es sich bei mir oft genug auch mit anderen, gewöhnlichen Kaninchen ereignet hatte, schon nach den ersten Impfungen rasch zu Grunde. Das vierte Thier überlebte und gab mir innerhalb 21 Tagen (bei 7 Injectionen von 0,2 bis 5 ccm) amyloide Degeneration in mehreren Capillaren der Leber.

Beim Menschen können diejenigen Stadien des amyloiden Processes in der Leber, in welchen nur erst die Verzweigungen der Arteria hepatica oder der Vena portae, oder auch sogar, in schwächerem Grade, die Capillaren betroffen sind, makroskopisch nicht erkannt werden. Die Consistenz bleibt unverändert, die Farbe des Organs ist dabei von ganz secundären Bedingungen abhängig, — von der Vertheilung des Blutes, vom Pigment- oder Fettgehalt u. s. w.

Bei Kaninchen gelingt es nicht, durch den Staphylococcus pyogenes aureus wenigstens, in der Leber eine Anhäufung von grossen Amyloid-Massen hervorzurufen, die, wie es beim Menschen in weit vorgeschrittenen Stadien, wo alle Capillaren von dicken Amyloid-Schollen begrenzt sind, der Fall ist, die Consistenz und das Aussehen des Organs irgendwie verändern

könnten. Es ist also selbstverständlich, dass die amyloid degenerirte Kaninchenleber makroskopisch nichts Charakteristisches darbieten kann. Das Organ erscheint gewöhnlich kleiner als normal; dies ist natürlich auf die regelmässig zu beobachtende Atrophie und Verkleinerung der Parenchymzellen zurückzuführen. Die Consistenz der Leber ist in einigen Fällen ebenfalls weicher, das Gewebe etwas schlaff und leicht zerreibbar; das sind aber alles unzuverlässige Merkmale. Dasselbe gilt auch für die Farbe: einmal ist sie viel dunkler als in normalem Zustande, ein anderes Mal nähert sie sich wieder dem letzteren vollkommen. Die Zeichnung der Acini an der Oberfläche der Leber bleibt immer sehr distinct.

Die makroskopische Jodreaction gelang mir nur in Fällen von ausgedehnter Amyloid-Entartung aller interacinösen Gefässe und intraacinösen Capillaren. Dabei concentrirte sich die nach Jod allein mahagonibraun, bei Zusatz von Schwefelsäure schmutzig grün werdende Farbe vorwiegend in der Peripherie der Acini.

Die Untersuchung der Amyloidleber in frischem Zustande in mit etwas Methylviolett versetzter physiologischer Kochsalzlösung giebt schon die Möglichkeit, genau die Entscheidung zu fällen, ob Amyloid vorhanden ist oder nicht. Man sieht in einem solchen Präparate Blutgefässe von verschiedener Grösse, die theilweise oder auch in ihrer ganzen Länge die Reaction zeigen; es erscheint natürlich unmöglich, die Localisation des Amyloids dabei genau zu bestimmen. Wenn aber auch die Capillaren amyloid entartet sind, so kann man auch an einem solchen, zerzupften Präparate leicht sehen, wie dünne, etwas geschlängelte Streifen einer rosenroth gefärbten Substanz zwischen den Leberzellenreihen hinziehen; an isolirten Leberzellen habe ich nie, weder durch Methylviolett, noch durch Jod irgend welche Farbenreactionen hervorrufen können. Beiläufig bemerkt, giebt Methylviolett an frischen Präparaten der Amyloidsubstanz eine viel schönere und gesättigtere rothe Färbung, als an Paraffinpräparaten. Die Jodreaction ist mir immer nur an frischen Präparaten gelungen; aber auch an letzteren sind jene ersten Anfangsstadien, wo nur hie und da auf begrenzten Strecken die Wandungen der Vena portae entartet sind, ebenfalls nicht anders, als mittelst des Methylvioletts sicher zu constatiren; denn nach der Färbung mit dem letzteren lenken sofort auch die kleinsten Ansammlungen der roth tingirten Substanz die Aufmerksamkeit auf sich. Ausserdem muss man das Auftreten der Jodreaction oftmals geraume Zeit abwarten, während die Methylviolettreaction sofort zum Ziele führt.

Die Zellen der Amyloidleber zeigen an frischen Präparaten keine besonderen Veränderungen: sie sind nur stets viel kleiner als normal und es erscheint die Anzahl der in ihnen befindlichen Pigmentkörnchen etwas vermehrt; Fetttropfen sieht man in den Zellen nicht. Trübe Schwellung konnte ich niemals finden, ausser in den acutesten Fällen, wo der Tod des Thieres früher als die Amyloid-Degeneration eintrat.

Die eingehende mikroskopische Untersuchung der Amyloid-Entartung

der Leber wurde von mir an Schnitten von verschiedenartig fixirtem Materiale ausgeführt. Bei zwei Kaninchen, von denen das erste einen Monat (7 Injectionen zu je 0,5–10 ccm), das zweite anderthalb Monate (12 Injectionen zu je 0,5–10 ccm) lang nach der ersten Einspritzung gelebt hatte, und bei denen in der Milz schon ganz ausgeprägte Amyloid-Entartung zu sehen war, konnte ich an Alkoholpräparaten der Leber nur ganz unbedeutende Spuren von Amyloid auffinden. Diese ersten Amyloid-Anhäufungen waren in Form von kleinen Inseln in den Wandungen der interlobulären Verzweigungen der Vena portae zerstreut. Die Aeste der Arteria hepatica waren noch ganz frei von Amyloid. Es fängt also bei Kaninchen, im Gegensatze zu dem, was wir beim Menschen sehen, wo zuerst immer die Verzweigungen der Arteria hepatica erkranken, die Amyloid-Entartung von den Pfortaderwandungen an.

Bei starken Vergrößerungen sieht man immer sehr genau, dass die Reaction sich nur auf die mittlere Schicht der Wandung dieser Venen beschränkt, während die Intima ganz frei bleibt; in der schwach entwickelten Adventitia finden sich aber an manchen Stellen kleine Amyloid-Anhäufungen.

Jedenfalls aber verwandeln sich die Gewebelemente der Gefässwandung nicht selbst in Amyloid, sondern letzteres wird in den Zwischenräumen zwischen den glatten Muskelzellen und den elastischen Fasern, in der Adventitia der Vene zwischen den Bindegewebsfibrillen abgelagert, in Form von feinsten, durch Methylviolett sich rosa färbenden Streifchen, die an ihren Enden sich häufig sogar in kleinste Pünktchen auflösen. Da, wo die Amyloid-Entartung weiter vorgerückt ist, finden sich zwischen den auseinandergeschobenen und sogar zusammengedrückten Bindegewebsfasern spindel- oder cylinderförmige Amyloid-Ansammlungen von bedeutenderer Grösse.

Es erhellt also, dass hier eine Durchtränkung der Gewebsspalten mit einer besonderen Substanz, die dann gleichsam krystallisirt und in Form von Amyloid auf der Stelle bleibt, angenommen werden muss.

Bei den übrigen 7 Kaninchen waren in verschiedenem Grade, ausser den Verzweigungen der Vena portae, auch die intraacinösen Capillaren amyloid entartet. Nach der Pfortader geht die Erkrankung also wahrscheinlich sehr schnell auch auf die anderen Theile der Leber über. Bei diesen 7 Thieren wurde das Amyloid ausserdem noch in den Wandungen der kleineren Aestchen der Leberarterie, in der Membrana propria der interacinösen Gallengänge (letzteres nur in drei besonders exquisiten Fällen), in den Venae centrales und endlich in Form von begrenzten, unbedeutenden Herden auch einfach in dem interacinösen Bindegewebe gefunden. In allen diesen Stellen war dasselbe, was schon für die Pfortader beschrieben, zu sehen. Das Amyloid befand sich überall zwischen den glatten Muskel- und Bindegewebszellen, und ebenso zwischen den Bindegewebsfasern.

An vielen interacinösen Arterien, die genau tangential vom Schnitte

getroffen wurden, konnte man in den Fällen mit stark vorgeschrittener Amyloid-Degeneration ganz ausgezeichnet jene, aus parallel angeordneten Muskelzellen der Media und feinen, zwischen den letzteren liegenden Amyloidsschichten bestehende, schon längst beim Menschen beschriebene (vergl. u. A. Wichmann, a. a. O. S. 563) „Amyloidgitter“ beobachten.

Beim Menschen lagert sich das Amyloid an den Capillaren der Leberacini bekanntlich in den meisten Fällen sehr unregelmässig ab; am häufigsten werden Gruppen von manchmal schon sehr stark degenerirten Capillaren von einander durch fast ganz amyloidfreie Zwischenräume getrennt; manchmal tritt besonders scharf die schon von Virchow bemerkte stärkere Entartung der Capillaren in dem mittleren Drittel des Acinus hervor. Bei Kaninchen ist eine solche heerdförmige Localisation niemals so scharf ausgeprägt; wenn bei ihnen die Entartung sich bereits auf die Capillaren ausbreitet, so geschieht dies mehr oder weniger zu gleicher Zeit und gleich intensiv für die ganze Ausdehnung eines Läppchens. Selbstverständlich giebt es auch hier sehr bedeutende individuelle Schwankungen; in zwei von meinen Fällen war der heerdförmige Charakter der Entartung deutlich ausgeprägt.

Die Amyloidablagerung längs dem Gange der Lebercapillaren entspricht auch beim Kaninchen durchaus dem, was für den Menschen bekannt geworden ist. Zuerst erscheint ein feinsten, nur bei sehr starker Vergrösserung, bei offenem Condensor sichtbarer, rosafarbener Streifen, der sich über die dem Capillarlumen zugekehrte Fläche der Leberzelle ausbreitet. Von diesem Lumen wird er entweder durch eine an dieser Stelle befindliche Endothelzelle mit einem deutlichen Kerne abgegrenzt, oder es wird diese Grenze, wenn die Schnittfläche nicht den Kern der Endothelzelle getroffen hat, nur von einer sehr dünnen, aber deutlich blau gefärbten Membran, der Capillarwand, gebildet. Es ist gewöhnlich unmöglich, deutlich die Grenze zwischen dem feinen rosafarbenen Streifen und der anliegenden Leberzelle zu erkennen. Die erstere erscheint gleichsam als ein Theil der äussersten Schicht des Leberzellen-Protoplasma.

Oft erscheint diese erste Amyloidablagerung sogar nur als ein kleiner Fleck an der Peripherie der Leberzelle; solche Flecken liegen besonders häufig den der Capillare zugekehrten Ecken einer Leberzelle auf, und in manchen Fällen ist von zwei an einander grenzenden Leberzellen eine jede mit einer solchen Amyloid-Ablagerung versehen.

Während sich die Menge der Amyloidsubstanz immer mehr vergrössert, werden die beschriebenen dünnen Streifchen allmählich dicker, spindelförmig; dabei erhalten sie auch schon an ungefärbten Präparaten einen etwas grösseren Glanz als die anderen Theile des Präparats. Zugleich wird auch die Grenze zwischen dem Amyloid und der Oberfläche der Leberzelle viel deutlicher.

Beim Menschen verläuft die Anhäufung und das Wachsthum der an der äusseren Oberfläche der Capillaren abgelagerten Amyloidmassen in den meisten Fällen, wie ich schon bemerkt habe, sehr unregelmässig. Es

erscheinen an einigen Stellen höckerförmige Massen, welche die anliegenden Leberzellen auseinander schieben und sie zerdrücken, während an anderen die Amyloidschicht fast gänzlich aufhört, sich zu verdicken.

Bei Kaninchen wachsen die die Leberzellenoberfläche bedeckenden Amyloidschichten viel gleichmässiger; so dass oftmals das Capillarlumen im Querschnitte von einem, dem eigentlichen Endothelrohr von aussen anliegenden, sehr regelmässigen, dicken, glänzenden Amyloidringe umfasst erscheint.

Es erscheinen mehr oder weniger dicke Amyloidschichten, an Alkoholpräparaten wenigstens, durchaus nicht homogen: sie zeigen einen faserigen, geschichteten Bau, als wenn sie aus auf einander folgenden Ablagerungen entstanden wären.

Ich kann nicht umhin, ausser diesem Allem noch auf eine sehr interessante Thatsache aufmerksam zu machen. An mit Methylviolett gefärbten Alkoholpräparaten sind die zwischen den Leberzellen einer- und der Capillarwand andererseits liegenden Amyloidschichten, wenn sie bereits eine bedeutende Dicke erreicht haben, sowohl gegen das Endothelrohr, als auch besonders gegen die Leberzellen nicht durch eine einfache gerade Linie abgegrenzt. Es ist vielmehr die ganze, den Leberzellen zugekehrte Oberfläche der Amyloidschicht von büstenförmig einander parallel angeordneten, feinen Fäden oder Nadeln bedeckt, die ebenfalls rosenroth gefärbt sind und folglich aus Amyloidsubstanz bestehen und mit ihren Enden bis an die Leberzellenoberfläche reichen können.

In den freilich seltenen Fällen, wo die Schnittfläche das Capillarlumen genau tangential, zwischen Amyloid und Leberzelle getroffen hat, werden die beschriebenen Fäden quer geschnitten und erscheinen dann in Form von sehr regelmässig und in dichten Haufen angeordneten Pünktchen. Es ist mir aber nicht gelungen, auch an frischen Präparaten der amyloid entarteten Kaninchenleber einen krystallinischen Bau der Amyloid-Massen zu bemerken. An Präparaten, welche nicht mit Alkohol, sondern mit anderen Fixationsmitteln behandelt worden waren, waren ähnliche Bilder ebenfalls nicht vorhanden. Im Vergleiche mit dem Pferde-Amyloid aber, welches, wie ich oben beschrieben habe, eine ähnliche, noch viel deutlichere Structur selbst im frischen Präparate aufweist, ist es von Interesse, dass die Amyloid-Massen auch bei Kaninchen, wenn auch nur in Folge von Behandlung mit verschiedenen Reagentien, ebenfalls ein dem krystallinischen Baue ähnliches Aussehen annehmen können.

Die Amyloid-Entartung der Kaninchenleber sehr weit zu führen, bin ich, wie bereits gesagt, nicht im Stande gewesen: das Höchste, was ich erreichen konnte, war eine diffuse Entartung aller Capillaren, aber ohne Anhäufung von grossen Amyloid-Massen im Gewebe.

Wie verhalten sich aber bei der Amyloid-Entartung die Leberzellen selbst? Es erhellt ohne Weiteres, dass bei allgemeiner Amyloid-Entartung innerer Organe, gleichgültig, ob solches beim Menschen oder bei Thieren von selbst eintritt oder experimentell hervorgebracht wird, alle Zellen des

Organismus, unter ihnen also auch die Leberzellen, überaus verschiedenartigen und oft unbestimmbaren Schädlichkeiten ausgesetzt werden. Vor Allem wirken auf dieselben die im Blute kreisenden giftigen Stoffwechselproducte der Bakterien, welche vielleicht auch die Amyloid-Entartung der Gewebe selbst hervorrufen; sodann bleiben auch der unter dem Einflusse der chronischen Eiterung pathologisch veränderte Stoffwechsel und vermuthlich auch das, wenigstens nach den ersten Injectionen constant auftretende Fieber nicht ohne Wirkung.

Bei Menschen, Pferden und auch bei Hühnern, bei welchen die Amyloid-Entartung der Leber eine kolossale Ausbreitung erreichen kann, tritt bei solchen höchsten Graden der Entartung ausserdem noch die einfache mechanische Wirkung der pathologischen Substanz — des Amyloids — auf die Zellen in den Vordergrund; die letzteren müssen den fortwährend weiter wachsenden Massen der neugebildeten Substanz Platz einräumen, sie verkleinern und platten sich allmählich ab, werden in die Länge gezogen oder atrophiren sogar gänzlich. Bei Kaninchen kommt es in der Leber freilich niemals zur Bildung von so grossen Amyloid-Massen, dass die letzteren, wie in den angeführten Fällen, einfach mechanische Störungen hervorbringen können. Ob freilich auch die Anwesenheit von nicht besonders grossen Mengen von Amyloidsubstanz auf die daneben liegenden Zellen in irgend welcher Weise verändernd oder schädigend wirken kann, muss ich dahingestellt sein lassen.

Die ein- oder zweikernigen Leberzellen des Kaninchens sind alle von beinahe gleicher Grösse und enthalten in ihrem Protoplasma, wie es an den Altmann'schen Präparaten zu sehen ist, eine grosse Menge von fuchsinophilen Körnchen. Diese Granula sind im Allgemeinen kugelförmig oder sie erscheinen in einzelnen Zellen als sehr kurze Stäbchen, leicht in die Länge gezogen; manchmal vereinigen sie sich zu zwei oder mehr in kettenförmige Reihen. Sie sind im Zelleibe nicht besonders gleichmässig vertheilt, finden sich aber jedenfalls immer auch in den äussersten Schichten desselben. Zwischen den die Granula enthaltenden Protoplasma-Strängen befinden sich im Zelleibe stets in wechselnder Anzahl Zwischenräume von runder oder ovaler Form, welche von einer structurlosen, leicht graugelb gefärbten Substanz erfüllt sind. Ausserdem beobachtet man in den Leberzellen normaler Thiere sehr oft, besonders nach reichlicher Nahrungsaufnahme, eine starke Vacuolisirung des Protoplasma, wobei dann auch der ganze Zelleib an Umfang bedeutend zunimmt; die Vacuolen erscheinen an Altmann'schen Präparaten selbstverständlich als helle Lücken zwischen den auseinandergeschobenen Massen von fuchsinophilen Körnchen und den beschriebenen, amorphen, graugelb gefärbten Massen; sie sind, wie man sich an einem Alkoholpräparate mittelst Jod leicht überzeugen kann, zum grössten Theile durch Anhäufungen von Glycogen bedingt. Ausserdem enthält die normale Leber immer kleinere oder grössere Mengen von Fett, theils in Form von

kleineren Tropfen in den Sternzellen der Leber, theils in Form von grösseren Tropfen im Protoplasma der Leberzellen selbst. In dem Protoplasma der letzteren sieht man ausser den Fett-Tröpfchen stets auch noch kleine, eckige, glänzende Gallenpigment-Körnchen.

Es sind aber auch im normalen Zustande sehr bedeutende Schwankungen in der Grösse und der inneren Structur der Leberzellen möglich.

Alle Veränderungen des Parenchyms der Kaninchenleber bei chronischer Intoxication nebst den Producten der pyogenen Staphylokokken, sowohl vor, als nach dem eigentlichen Auftreten der Amyloid-Entartung im Gewebe, kann man unter dem Begriffe einer, von einer Anhäufung besonderer Stoffe, z. B. von Fett- oder Eiweisskörnern im Zelleibe nicht begleiteten, einfachen, quantitativen Atrophie zusammenfassen, — einer Atrophie, die sich hauptsächlich in der Volumsabnahme der zelligen Elemente äussert. Diese Volumsabnahme hat natürlicher Weise eine entsprechende Dilatation der zwischen den atrophirenden Zellenbalken gelegenen Capillaren zur Folge.

Es erreicht dabei die Verkleinerung der Leberzellen oft sehr hohe Grade: das Leberparenchym zerschmilzt förmlich. Diese Erscheinung braucht mit der eigentlichen Amyloid-Entartung aber durchaus nicht parallel zu verlaufen: im Gegenteil, je rascher das Thier herunterkommt, desto exquisiter ist bei ihm die Atrophie ausgeprägt, die Amyloid-Entartung kann sich innerhalb einer verhältnissmässig so kurzen Zeit nicht besonders stark entwickeln. Ich muss aber doch bemerken, dass bei einem meiner Kaninchen, neben einer sehr starken Atrophie beinahe des ganzen Leberparenchyms, auch die Amyloid-Entartung Zeit hatte, sich auf alle Capillaren auszubreiten; es war in diesem Falle die Amyloid-Entartung der letzteren sogar gerade dort, wo die Atrophie die höchsten Grade erreicht hatte, ebenfalls am stärksten ausgeprägt.

Mit der Volumsabnahme der Zellen ist auch die Veränderung ihrer äusseren Form verbunden; sie sind stark verunstaltet, eckig, in enge, streifenförmige Gebilde verwandelt; der Kern verkleinert sich ebenfalls, streckt sich öfters etwas in die Länge, seine Oberfläche wird uneben; die innere Kernstructur scheint nicht besonders verändert zu sein. Dabei sammeln sich im Protoplasma in grösserer Anzahl als gewöhnlich Pigmentkörner an; sie sind von den Fett-Tröpfchen durch ihre etwas eckige Form und durch den besonderen grünlichen Schimmer in osmirten Präparaten leicht zu unterscheiden.

Merkwürdiger Weise habe ich bei amyloiden Kaninchen in der Leber nicht nur niemals fettige Degeneration finden können, sondern es reducirte sich auch der normale Fettgehalt auf ein Minimum, so dass man oft an vielen Präparaten nicht einen einzigen Fett-Tropfen zu Sicht bekommen konnte.

Der allmählich progredirenden Volumsabnahme des Körpers der Leberzelle entsprechend vermindert sich in der letzteren auch die Zahl der Altmann'schen Granula; ihre Vertheilung in der Zelle ändert sich

ebenfalls sehr auffällig: sie sammeln sich alle eng um den Kern herum zusammen; in den kleinsten, am stärksten atrophirten Zellen bilden sie nur noch einen Ring aus einer Reihe von Körnchen. Die für normale Zellen oben beschriebenen, von einer amorphen Masse erfüllten Räume zwischen den fuchsinophilen Granula und die von Glycogen erfüllten Vacuolen finden sich in solchen Zellen fast niemals mehr vor; eine breite Zone an der ganzen Peripherie der Zelle ist ganz körnchenfrei geworden, da die Granula mehr gegen das Centrum des Zelleibes hineingerückt sind. Theilweise hängt aber der letztere Umstand auch davon ab, dass die Oberfläche der Leberzellenbalken mit Amyloidschichten von wechselnder Dicke, die von den Zellen nicht scharf abgegrenzt sind und ebenso wie die Peripherie der letzteren an Altmann'schen Präparaten farblos bleiben, bekleidet ist.

Die Veränderungen der Granula selbst sind gar nicht charakteristisch: jedenfalls habe ich niemals an wirklichen Amyloidlebern die von Schilling (32) für die frühe Schwellung beschriebenen Veränderungen sehen können.

Alle Granula einer normalen Leberzelle sind von gleicher Grösse. In atrophirenden Zellen begegnet man hingegen im Vergleich zur Norm sowohl vergrösserten, als auch sehr verkleinerten, kaum bemerkbaren Granula; es sei noch bemerkt, dass man oft Zellen finden kann, deren Granula eine unregelmässige Fadenform angenommen haben.

Es werden auch bei Atrophie sehr hohen Grades nur sehr selten Leberzellen gefunden, die eine fast vollständige Vernichtung von fuchsinophilen Körnchen aufweisen; der Kern ist in solchen Zellen noch gut erhalten.

Es ist von Interesse, dass in zwei Fällen, in denen die Entartung der Capillaren sich nicht diffus über ganze Leberacini ausgebreitet, sondern auf einzelne Stellen beschränkt hatte (wobei diese Stellen vorzugsweise an der Peripherie der Acini, neben den Aesten der Pfortader gelegen waren), sich die zwischen den entarteten Capillaren befindlichen Leberzellen bedeutend von den Zellen der übrigen, nicht entarteten Theile des Leberparenchyms unterschieden. Die ersteren waren viel kleiner, ihr Protoplasma enthielt keine Vacuolen und färbte sich auch viel intensiver, als es mit den letzteren, welche durchaus normalen Leberzellen glichen, der Fall war. In den ersteren waren auch die Altmann'schen Granula dicht um den Kern herum zusammengedrängt, die peripherische Schicht der Zelle frei davon.

Das ist Alles, was man constant in jeder Amyloidleber an den Leberzellen vorfinden kann. Es werden die letzteren oft von degenerativen Processen, z. B. von der hydropischen Degeneration der Kerne befallen; das sind aber, wie es scheint, Erscheinungen mehr zufälligen Charakters.

Ausser der Leber habe ich bei allen meinen Kaninchen auch die Nieren, das Blut und das Knochenmark untersucht.

In den Nieren localisirt sich die Amyloid-Entartung bei Kaninchen

vorzugsweise in den Glomeruli, in welchen oft alle Gefässschlingen verdickt und durch Methylviolett rosenroth gefärbt erscheinen. Das Amyloid lagert sich auch in diesem Falle nicht in den Wandungen dieser Schlingen selbst, sondern zwischen denselben ab; stets sind die Endothelzellen mit ihren blaufärbten Kernen scharf von der hier entweder in Form von dünnen rosafarbenen Streifchen, oder in Form von kleinen, unregelmässig geformten Schollen auftretenden Amyloidsubstanz abgegrenzt. Ausserdem waren auch noch in manchen Stellen die Membranae propriae von der Entartung betroffen: es erscheint dabei an der äusseren Fläche der Membran (wie es u. A. auch Wichmann (a. a. O.) für Menschennieren beschreibt) ein feiner rother Streifen, welcher sich im Laufe der Zeit immer mehr verdickt und vergrössert; die Membrana propria selbst bleibt noch sehr lange deutlich sichtbar. Amyloid degenerirte Gefässe von bedeutenderer Grösse konnte ich in meinen Fällen von Nierenamyloid bei Kaninchen nicht auffinden.

An den Blutzellen habe ich sowohl in frischem, als auch in trockenem Zustande niemals Amyloidreaction sehen können. In fast allen Fällen von amyloider Degeneration innerer Organe konnte sowohl im Blute, als auch im Knochenmarke eine bedeutende Vermehrung der Zahl der eosinophilen Leukocyten constatirt werden.

Amyloide Degeneration der Leber bei Hühnern.

Die Hühner sind ein für das Studium der Amyloid-Entartung der Leber viel günstigeres Object, da diese Thiere im Vergleich mit den Kaninchen sehr leicht die chronische Vergiftung mit Eiterungsprodukten ertragen, und ihr Allgemeinbefinden dabei, in der Mehrzahl der Fälle wenigstens, sogar bei stark entwickelter Amyloid-Entartung der inneren Organe, insbesondere der Leber, nicht sehr zu leiden scheint.

Es ist damit der Amyloid-Entartung Zeit und Möglichkeit gegeben, in der Leber eine viel stärkere Entwicklung, als bei Kaninchen, zu erreichen.

Krawkow (22) ist der Meinung, dass bei den Hühnern die Bildung von Amyloid sowohl in der Leber, als auch in den anderen Organen eigentlich als ein acuter Process anzusehen sei. Er excidirte den Thieren, nachdem die Injectionen von Staphylokokken innerhalb eines gewissen Zeitraumes mehrmals wiederholt worden waren, ein Leberstückchen; in demselben konnte kein Amyloid constatirt werden. Es genügte aber, bei selbstverständlich, fortgesetzten Impfungen, eine ganz kurze Zeit, z. B. nur 2 Wochen, zu warten, um an demselben Thiere bei der zweiten Operation eine schon sehr weit vorgeschrittene Amyloid-Entartung zu finden.

Dasselbe kann auch ich bestätigen. Wie es oben angegeben ist, operirte ich (wenn nicht schon in normalem Zustande ein Leberstückchen excidirt wurde) das Thier zum ersten Mal ungefähr 2,5–3 Wochen nach der ersten Injection; dabei fand ich (unter 6 überhaupt operirten Thieren) nur bei einem (Nr. 13; 6 Injectionen von 3–10 ccm innerhalb

3 Wochen) Amyloid in der Leber, und zwar waren in diesem Falle schon mehrere Capillaren von der Entartung ergriffen. Das ist der acuteste Fall aus meinem Materiale. Die zweite Operation wurde zwei Wochen nach der ersten (innerhalb dieser zwei Wochen weitere 4—5 Injectionen) ausgeführt, und dabei erhielt ich schon in allen Fällen eine mehr oder weniger stark entwickelte Amyloiddegeneration der Leber; es entwickelte sich also die Entartung ungefähr am Ende des ersten Monates nach der ersten Einspritzung. Bei den schon in normalem Zustande operirten Thieren (3 an der Zahl) wurde im Folgenden nur noch eine Operation gemacht, und zwar circa 25 Tage nach der ersten Impfung; innerhalb dieser Zeit erhielten zwei Hühner (Nr. 12 u. Nr. 19) 6, das dritte (Nr. 21) 7 Impfungen. Bei den ersten zwei fand ich kein Amyloid im excidirten Stückchen, bei dem dritten erhielt ich eine deutliche Reaction nur an einigen Capillaren (in frischem Zustande).

Demgemäss entwickelt sich unter den angegebenen Bedingungen fast regelmässig, schon am Ende des ersten Monates, amyloide Degeneration in der Leber. Ich hatte aber auch Hühner, die nicht nur 1,5—2 Monate, sondern sogar 2,5—3 Monate (solcher waren 4 Stück: 2 Hühner und 2 Hähne) lang die Impfungen aushielten. In diesen Fällen gelang es mir auch, die am weitesten vorgeschrittenen Stadien der Amyloid-Erkrankung innerer Organe zu erhalten.

Das makroskopische Aussehen der Hühneramyloid-Leber ist sehr charakteristisch. Dies bezieht sich selbstverständlich nur auf weit vorgeschrittene Fälle, und ist auch nur dadurch zu erklären, dass bei Hühnern die Entartung viel weiter, als bei Kaninchen, gehen kann, und dass auf solche Weise ungeheure Amyloid-Mengen in dem Organe aufgespeichert werden können.

Die Leber ist stets bedeutend vergrössert, ihre Ränder sind nicht scharf, sondern gerundet. Die Farbe des Gewebes ist eine grauliche, manchmal gelbliche, und differirt sehr bedeutend von der normalen, hellbraunrothen Farbe.

Was aber besonders merkwürdig ist, das ist die Consistenz des Gewebes; dasselbe wird fast breiartig und erleidet schon bei blosser Berührung mit der Pincette sehr leicht Risse. In dieser Beziehung erinnert die Hühneramyloid-Leber sehr lebhaft an die stark amyloid degenerirte Pferdeleber, wo ebenfalls an erster Stelle die Verminderung der Consistenz die Aufmerksamkeit auf sich lenkt. Es ist deshalb nicht zu verwundern, dass bei amyloidkranken Hühnern sehr oft eine Complication auftritt, welche sie plötzlich und unerwartet tödtet: ich meine darunter die Zerreiassungen des Lebergewebes mit drauffolgender, innerer, intraperitonealer, tödtlicher Blutung. Dieser Umstand ist es auch, der das Experiment schliesslich immer abbricht; sonst würde, in vielen Fällen wenigstens, das Allgemeinbefinden des Thieres es entschieden gestattet haben, die Amyloid-Entartung der Leber noch viel weiter zu bringen.

In einigen Fällen trennt das hervortretende Blut, noch bevor im

Lebergewebe ein vollständiger Riss entsteht, auf einer bedeutenden Strecke die seröse Hülle der Leber von dem darunterliegenden Gewebe ab; erst später platzt dann die Wand des auf solche Weise entstandenen Hämatoms und es gelangt das Blut in die Bauchhöhle. Merkwürdiger Weise können aber die Hühner, trotz eingetretener Ruptur, mit wahrscheinlich sehr bedeutendem Blutverluste, am Leben bleiben. In einem solchen Falle findet man nach einiger Zeit bei der Section, dass ein bedeutender Theil der Oberfläche der Leber von einem dunklen, kompakten, zum Theil schon organisirten Blutgerinnsel bedeckt ist. In zwei Fällen habe ich mehrere, ganz selbstständige Blutgerinnsel, die freilich von geringerer Dimension waren und der Leberoberfläche fest aufsassen, angetroffen: hier ist man also genöthigt, mehrfache Leberrupturen anzunehmen.

Nach Krawkow (l. c.) unterscheidet sich das Amyloid der Hühner, ebenso wie das der Kaninchen, was die Haupteigenschaften in chemischer Beziehung betrifft, durchaus nicht von dem Menschenamyloid. Doch ist die Jodreaction nach demselben Autor auch für das Hühneramyloid unvergleichlich weniger empfindlich, als die Methylviolettreaction. Mir selbst haben ebenfalls immer nur frische Präparate, und auch diese nicht in allen Fällen, die Jodreaction gezeigt. An Paraffinschnitten konnte ich sie niemals erhalten, nicht einmal nach der unlängst von Galeotti (17) vorgeschlagenen Methode, mittelst Jod in statu nascendi; übrigens muss man bemerken, dass auch Menschenamyloid in Paraffinpräparaten mit Jod bekanntlich eine nur äusserst schwache Reaction giebt, welche gar nicht zu vergleichen ist mit dem, was man an frischen Präparaten erzielen kann.

Wie gesagt, ist es mir auch an frischen Präparaten von amyloid entarteten Hühnerlebern nur in der Minderzahl der Fälle gelungen, die Jodreaction zu erhalten. In den übrigen Fällen versagte mir das Jod vollkommen, trotzdem, dass Methylviolett eine ganz typische Differenzirung ergeben hatte. Dort, wo die Jodreaction gelungen war, erschien das Amyloid braunroth gefärbt, und diese Färbung verwandelte sich unter dem Mikroskope nach Wirkung von verdünnter Schwefelsäure in eine schmutziggrünliche. An solchen Lebern trat auch die makroskopische Jodreaction mit genügender Prägnanz hervor.

Es giebt dieses, in den einzelnen Fällen verschiedene Verhalten der auf Methylviolett reagirenden Substanz dem Jod gegenüber einen Anhaltspunkt für die Voraussetzung, dass die ächte Amyloidsubstanz nicht sofort als solche in den Geweben der Hühner abgelagert wird, sondern dass Fälle vorkommen können, in welchen die pathologische Substanz unter dem Mikroskope in morphologischer Hinsicht zwar vollkommen mit dem ächten Amyloid übereinstimmt, die demselben eigenen Reactionen aber entweder gar nicht, oder nur unvollkommen aufweist. In der Pathologie des Menschen nimmt bekanntlich das Hyalin die Stellung einer solchen vorläufigen Substanz ein.

Wir haben gesehen, dass, wenn bei Kaninchen die Amyloidsubstanz in ersten Spuren in den Organen auftritt, sie schon in diesem Stadium

der Entwicklung leicht zu erkennen ist, da sie bereits alle charakteristischen Reactionen giebt. Gesetzt, dass auch hier besondere, vom Endprodukt differirende Vorstufen der Amyloidsubstanz existiren, so muss man annehmen, dass sich dieselben sofort, gleich bei ihrem Auftreten, in ächtes Amyloid verwandeln. Durch diese Rapidität der Umwandlung wird ja auch gewöhnlich der Umstand erklärt, dass beim Menschen Hyalin und Amyloid neben einander verhältnissmässig selten beobachtet werden.

Meine Experimente an Hühnern haben mir nun Folgendes ergeben: bei Thieren, die am längsten unter dem Einflusse der Impfungen gelebt hatten, wurde in der Leber an frischen Präparaten sowohl durch Jod, als auch durch Methylviolett eine starke Amyloidreaction erhalten; an Paraffinschnitten der in Alkohol fixirten Präparate trat die Methylviolettreaction ebenso deutlich, wie am frischen Präparate hervor, mit Jod konnte man aber gar nichts mehr erhalten.

In der zweiten, zahlreichsten Gruppe von Fällen war das Amyloid im frischen Zustande nur mittelst Methylviolett, nicht mit Jod nachzuweisen; ebenso trat auch in Paraffinpräparaten die Methylviolettreaction in der gewöhnlichen, charakteristischen Weise hervor, obwohl die rosenrothe Farbe hier auch weniger schön war, als im frischen Präparate; Jod gab, selbstverständlich, keine Reaction.

In der dritten Gruppe (3 Hühner), wo in frischen Präparaten mittelst Methylviolett ganz beträchtliche Mengen von Amyloid nachgewiesen wurden, blieb in Paraffinschnitten, natürlich bei ganz gleicher Behandlung, die Substanz, welche im frischen Zustande die Reaction gegeben hatte, bei Methylviolettfärbung fast ganz farblos. Nur bei Anwendung von sehr concentrirten Farbstofflösungen, wenn die übrigen Theile des Präparates dunkelblau wurden, erhielt auch sie einen leicht röthlichen Ton; es sei beiläufig bemerkt, dass alle diese 3 Fälle sehr acut verliefen: die Thiere wurden 1 Monat nach der ersten Impfung getödtet.

Wie soll man nun so verschiedenartige Resultate mit einander verbinden? Am einfachsten wäre es, sich vorzustellen, dass alle diese Arten von Amyloidsubstanz aufeinanderfolgende Stadien desselben Processes vorstellen. Dafür könnte auch die interessante Thatsache sprechen, dass überhaupt da, wo die Menge der angehäuften pathologischen Substanz grösser war, die letztere durch Methylviolett viel gesättigter rosa, manchmal rubinroth gefärbt wurde, während in den Fällen, wo nur mässige Grade amyloider Entartung gefunden wurden, die die Amyloidreaction gebende Substanz gleichsam in mehr verdünntem Zustande auftrat, weshalb auch die Färbung nur schwachrosa war.

Um aber mit Gewissheit den Zusammenhang dieser verschiedenen Phasen zu beweisen, musste man den Process an einem und demselben Thiere verfolgen. Zu diesem Zwecke benutzte ich eben die schon beschriebenen Operationen. Leider sind meine diesbezüglichen Beobachtungen noch viel zu ungenügend. Von den 6 operirten Hühnern habe ich nur bei einem in der Leber (N. 21, siehe oben) bei der zweiten Operation

Amyloid-Entartung einiger Capillaren mittelst Methylviolett im frischen Zustande constatirt, während in Paraffinpräparaten die Reaction gänzlich ausblieb: einen Monat nachher waren schon alle Capillaren stark entartet und die Amyloidsubstanz bewahrte jetzt ihre Reactionsfähigkeit auch nach der Paraffindurchtränkung.

Bei den übrigen 5 Thieren konnte man solche Uebergänge direkt nicht beobachten; es konnte jedoch das Amyloid schon in den bei der ersten Operation gewonnenen Stückchen auch in Paraffinpräparaten mittelst Methylviolett in typischer Weise gefärbt werden.

Die Amyloidleber der Hühner habe ich, ebenso wie die der Kaninchen, immer auch in frischem Zustande, in einer schwachen Lösung von Methylviolett in physiologischer Kochsalzlösung, untersucht. In der Kaninchenleber ist man auch an solchen Präparaten schon im Stande, mit einer gewissen Bestimmtheit über die Localisation des Amyloids zu urtheilen; bei den Hühnern kann hingegen das letztere, da es oft in Uebergangstönen von hellem Rosa bis zum Rubinroth gefärbt erscheint und in Form von verschwommenen, unregelmässigen Massen auftritt, bei weitem nicht so leicht von dem übrigen Gewebe unterschieden werden.

An den Leberzellen, die, selbstverständlich, niemals die Reaction zeigen, ist in einem solchen frischen Präparate bei mässiger Entwicklung der Entartung nichts Besonderes zu sehen; bei starker Entwicklung der letzteren erscheinen sie aber verkleinert und von sehr unregelmässiger Form. Der Kern ist immer sichtbar, Fetttropfen sind entweder gar keine, oder nur sehr spärliche zu bemerken, jedenfalls in einer viel geringeren Anzahl, als es gewöhnlich für normale Leberzellen der Fall ist. Trübe Schwellung wurde in exquisiter Form niemals vorgefunden. Ausserdem lenken in solchen frischen Präparaten besondere, in grossen Mengen vorhandene Zellen, die im Protoplasma glänzende, kugel- oder stäbchenförmige Granula einschliessen, die Aufmerksamkeit auf sich. Von den Zellen, die mit runden Körnchen versehen erscheinen, führen die meisten sehr grosse, glänzende Granula; die spärlichen Zellen mit feinen runden Körnchen gehören eigentlich, sammt den sehr zahlreichen, stäbchenförmige Einschlüsse führenden Zellen, zum grössten Theile, wie wir weiter unten sehen werden, dem circulirenden Blute an, welches in den Lebergeässen enthalten gewesen war.

Um mit der Structur der normalen Hühnerleber vertrauter zu werden, untersuchte ich die Lebern von mehreren normalen, gut genährten Thieren; ausserdem habe ich 3 Versuchsthiere, vor dem Beginn der Einspritzungen der Staphylokokkusculturen, kleine Leberstückchen zur Untersuchung des Lebergewebes im normalen Zustande excidirt.

Die Hühnerleber besitzt eine für tubulöse Drüsen charakteristische Struktur; besondere Leberläppchen giebt es nicht; die aus mehr oder weniger prismatischen Leberzellen bestehenden Drüsentubuli besitzen ein sehr enges Lumen, — die eigentliche Gallencapillare. An ihrer Peripherie werden diese, in sehr verschiedenen Richtungen verlaufenden Drüsen-

schläuche von sehr zahlreichen Blutcapillaren umgeben, die mit ihren Wandungen der Oberfläche der Leberzellen direkt anliegen, und das Gefässsystem der Leberarterie und der Pfortader einer-, dasjenige der Lebervenen andererseits untereinander verbinden.

Die Leberarterie und die Pfortader verzweigen sich im Lebergewebe zusammen mit den Gallengängen, welche ein nicht hohes Cylinderepithel besitzen, und sind zusammen mit den letzteren von nicht besonders stark entwickeltem, das Stroma der Leber darstellendem Bindegewebe umhüllt.

Dieses Bindegewebsstroma sammelt sich in desto grösseren Massen an, je bedeutender die von ihm umhüllten Gefässe sind.

Die Leberzellen bieten bei verschiedenen Individuen, ebenso wie wir es bei Kaninchen gesehen haben, aber in noch höherem Grade, sehr bedeutende Verschiedenheiten in Bezug auf die Grösse und die Structur. Im Allgemeinen sind sie, wie gesagt, von prismatischer Form und alle mit nur je einem Kerne versehen; letzterer ist von regelmässiger, runder Form und besitzt ein oder zwei grosse Kernkörperchen, ferner ein sehr deutliches achromatisches Gerüst mit einer verhältnissmässig unbedeutenden Menge von Chromatinkörnchen verschiedener Grösse, die ihren Sitz vorzugsweise an der Peripherie des Kernes haben. Nach geeigneter Behandlung erscheinen im Protoplasma Altmann'sche Granula, kleiner, als in der Kaninchenleber, kugelförmig und alle von gleicher Grösse. Sie liegen alle dicht beieinander und erscheinen oft in Form von Fäden angeordnet. Diese Fäden oder Reihen nehmen gewöhnlich eine zur Axe der Gallencapillare perpendiculäre Stellung ein, so dass die Zelle ein radiär gestricheltes Aussehen erlangen kann. In anderen normalen Lebern sehen die Zellen ganz anders aus, was man wahrscheinlich, ebenso wie beim Kaninchen, verschiedenen Ernährungszuständen der Thiere zuschreiben muss. Das Protoplasma ist oft sehr glykogenreich und stark vacuolisirt, wobei auch der Umfang der Zellen sich bedeutend vergrössert. Die fuchsinophilen Granula sind in diesen Fällen auseinandergeschoben und durchziehen den Zelleib in Form von Ketten oder von kleinen, unregelmässigen Haufen. In solchen Zellen giebt es gewöhnlich auch zahlreiche Fetttropfen von verschiedenster Grösse.

Besonderes Interesse bietet aber in der normalen Hühnerleber das portale Bindegewebe.

In demselben befinden sich nemlich stets, natürlich in wechselnder Menge, besondere grosse Zellen mit groben, kugelförmigen, acidophilen Körnchen im Protoplasma.

Ganz ähnliche Zellen finden sich auch im Knochenmarke der Hühner; in demselben wurden diese Zellen zuerst von Bizzozero (5, 6) aufgefunden. Im Blute finden sich solche Zellen nicht; hier können, nach der Beschreibung Bizzozero's (6), nur folgende 4 Arten von Leukocyten unterschieden werden: 1. Zellen mit gewöhnlich 2 Kernen, die oft durch eine dünne Brücke untereinander verbunden sind; im Protoplasma befinden sich besondere stäbchenförmige, oder besser gesagt, spindelförmige

Gebilde, oft mit einem glänzenden Punkte in ihrem verdickten mittleren Theile (vgl. u. A. Masslow 27a). Diese Zelleinschlüsse besitzen die chemischen Eigenschaften der eosinophilen Granulationen der Leukocyten anderer Thiere (vgl. u. A. Schwarze 34); 2. Zellen, den vorausgenannten ähnlich, die aber runde Granula von acidophiler Substanz führen; 3. Kleine rundkernige Lymphocyten mit schmalen Protoplasmasaum; 4. Grosse Zellen, mit grossem, oft nierenförmigem Kern und mit schwach granulirtem, sich leicht vacuolisirendem Protoplasma. Die unter 1. und 3. genannten Zellformen sind in der Blutbahn am zahlreichsten repräsentirt.

Ausser allen diesen Leukocytenarten befinden sich im Knochenmarke in sehr grosser Anzahl die eben erwähnten, grossen, grobgekörnnten Zellen. Ihr Protoplasma ist fein granulirt, sehr durchsichtig, und enthält zahlreiche, grosse, oft aber ausserdem kleinere, kugelfunde, stark glänzende, acidophil reagirende Granula¹⁾; manchmal findet man aber Zellen, in welchen nur 2—3 grosse Granula zu sehen sind. Der Kern dieser Zellen ist gewöhnlich rund, scharf conturirt, und besitzt ein weitmaschiges Chromatingerüst und 1 oder 2 grosse Nucleolen. Manchmal ist der Kern aber auch nierenförmig oder abgeplattet; oft findet man endlich Zellen mit zwei Kernen.

Im portalen Bindegewebe der Leber befinden sich, wie gesagt, ebenfalls solche Zellen. Auch hier erscheinen sie mit einem grossen, scharf conturirten, entweder runden, oder unregelmässig geformten Kerne versehen. Diese Kerne ähneln in manchen Fällen sehr Leberzellenkernen; in anderen Fällen ist das ganze Kerngerüst viel mehr gedrunken und der ganze Kern kleiner. Das Protoplasma dieser Zellen ist ebenfalls mit einer wechselnden Menge von ungleich grossen, stets kugelförmigen Körnern erfüllt.

¹⁾ Die grossen, runden Körnchen der grobgranulirten acidophilen Zellen des Knochenmarkes und des portalen Bindegewebes der Leber färben sich mit dem Ehrlich'schen eosinophilen Gemische bei 120—125° während 1—2 Stunden erhitzten Trockenpräparaten tief-schwarz. Ebenso verhalten sich auch die stäbchenförmigen acidophilen Körnchen der im Blute kreisenden Leukocyten. Nur an bei 130° erhitzten Präparaten fangen die letzteren an sich röthlich zu färben. In Leukocyten mit sehr feinen kugelförmigen Granula, welche im Blute sehr spärlich, im Knochenmarke etwas zahlreicher sind, färben sich die letzteren in 120—125° erhitzten Präparaten stets leuchtend roth. Die grossen Granula der grobgranulirten Zellen werden sowohl mit Saffranin an Präparaten aus Podwyssotzky's Lösung, als auch mit Fuchsin S an Altmann'schen Präparaten tingirt. Ebenso verhält sich übrigens auch die stäbchenförmige acidophile Granulation der Blutleukocyten; es ist ja überhaupt die eosinophile Körnung den verschiedenen Reagentien gegenüber die widerstandsfähigste (vgl. u. A. Arnold 1).

In der normalen Leber sind solche Zellen in dem portalen Bindegewebe gewöhnlich nur in unbedeutender Anzahl vorzufinden. Und doch ist ihre Anwesenheit an dieser Stelle vermuthlich keine bedeutungslose Erscheinung; darauf kann das eigenthümliche Verhalten dieser Zellen zu den danebenliegenden Leberzellen hindeuten.

An den den portalen Bindegewebszügen am nächsten liegenden Bezirken des Drüsengewebes kann man oft bemerken, dass zwei nebeneinanderliegende Leberzellen sich nicht mehr berühren, sondern dass sich zwischen denselben ein heller Raum gebildet hat. Die eine von den anliegenden Leberzellen erhält gewöhnlich eine nischenförmige Vertiefung, wobei ihr Kern oft die Form einer Sichel annimmt. In einem solchen, zwischen den Leberzellen entstandenen Raume befindet sich stets eine typische grob granulirte acidophile Zelle. Das Protoplasma dieser Zelle enthält eine meist noch unbedeutende Anzahl (4–5) von (an Altmann'schen Präparaten) theils gelblich grau, theils dunkelroth gefärbten Granula.

Ebensolche Zellen mit verschieden gefärbten Körnchen sind in grosser Anzahl auch einfach eng neben den Leberzellen liegend anzutreffen; endlich liegen andere solche Zellen, die auch am zahlreichsten sind, einfach in der Mitte der Bindegewebszüge, weit von den Parenchymzellen entfernt. Ausser diesen Zellen befinden sich im portalen Bindegewebe immer, übrigens in sehr wechselnder Anzahl, auch ächte eosinophile Leukocyten des Blutes, mit stäbchenförmigen oder auch runden Körnchen. Diese Leukocyten besitzen, wie es von Bizzozero schon längst bewiesen worden ist, ein energisches Bewegungsvermögen: es ist deshalb nicht zu verwundern, wenn sie sich derart im Bindegewebe der Leber vorfinden und sich dabei sehr oft eng an Zellen mit grober, runder, acidophiler Körnung anschmiegen. Manchmal wird man solcher Zellen auch in einer sehr weiten Entfernung von den Bindegewebszügen, einfach zwischen Leberzellen gewahr, wohin sie selbstverständlich nicht anders, als mittelst activer Bewegungen gelangen können. Solche Leukocyten, die sich in den Drüsenschläuchen, zwischen den Leberzellen befinden, unterscheiden sich sehr scharf durch ihren meist doppelten kleinen Kern, mit gedrungenem und dichtem Chromatinnetze und besonders durch die charakteristischen acidophilen Stäbchen im Protoplasma, von den Zellen mit grober, rundkörniger acidophiler Granulation, deren Localisation in der Leber streng dem Gange der portalen Bindegewebszüge entspricht.

Es ist bekanntlich das Knochenmark als die Hauptstätte der Entstehung von neuen acidophilen Zellen anzusehen. Doch hat schon Ehrlich (15) für die eosinophilen Zellen des Froschblutes die Möglichkeit angenommen, dass sie nicht nur in den speciellen blutbildenden Organen entstehen, sondern auch von den fixen Bindegewebszellen (im Mesenterium) abstammen könnten.

Nach den Beobachtungen von Tettenhamer (35) soll in den degenerirenden Spermatocyten von *Salamandra maculosa* das zerfallende Chromatin sich in Tropfen von acidophiler Substanz verwandeln und die

letztere dann von in's Hodengewebe emigrierenden und an die degenerirenden Zellen herantretenden Leukocyten aufgenommen werden. Tettenhamer ist der Meinung, dass der Process auch im Knochenmarke, wo untergehende Kernformen stets in grosser Menge vorhanden sind, nach demselben Schema verlaufe.

Nach Sacharoff (31) zerfallen die im Kaninchen-Knochenmarke aus den Hämatoblasten ausgestossenen Kerne in Körnchen, und die letzteren werden dann von den Leukocyten als eosinophile Granula aufgenommen. Bei Vögeln treten in der Milz aus den Erythrocyten-Kernen kleine stäbchenförmige Gebilde heraus und werden in entsprechenden Leukocyten als ächte stäbchenförmige acidophile Granula aufgespeichert. Im Knochenmarke von Vögeln bilden sich Leukocyten mit runden Körnchen dadurch, dass sie ebenfalls aus den Hämatoblasten-Kernen austretende runde Granula aufnehmen.

Bogdanoff (7) hält die Anhäufung der eosinophilen Granulationen in der Zelle für ein vorläufiges Stadium beim Uebergange in Fettzellen. Masslow (27a) beschreibt in der letzten Zeit eingehend die verschiedenen Granulationen der Leukocyten der Hühner und auch anderer Thiere, und hält die Entstehung der eosinophilen Granula aus sich umwandelnder Kernsubstanz ebenfalls für möglich.

Wir sehen also, dass viele Beobachtungen dafür sprechen, dass die acidophile Substanz zu degenerirenden Kern- und Zellsubstanzen eine innige Beziehung hat, und dass sie im Zelleibe von Leukocyten thatsächlich durch Phagocytose angesammelt werden kann.

Wenn ich alle diese Thatsachen in Erwägung ziehe, glaube ich annehmen zu können, dass die bei Hühnern im Knochenmarke und in dem portalen Bindegewebe der Leber befindlichen, grosse, runde, acidophile Granula führenden Zellen bei der Bildung der acidophilen Substanz und vielleicht auch der acidophil granulirten Blutzellen die Hauptrolle spielen, und dass das Material zur Bildung der acidophilen Substanz von verschiedenen zerfallenden Zellen- oder Kernresten geliefert wird. Für das Knochenmark könnten hierbei degenerirende rothe Blutkörperchen oder andere zerfallende Elemente in Betracht kommen, in dem Leberbindegewebe aber kann sich die acidophile Substanz in den granulirten Zellen vielleicht auf Kosten von verschiedenen, von Leberzellen gelieferten Substanzen anhäufen.

Anf welche Weise sich diese runden, grossen Granula in die stäbchenförmige Körnelung umwandeln, das kann zur Zeit nicht entschieden werden; es sei aber doch bemerkt, dass solche grobgranulirte Zellen, wie es besonders schön an Altmann'schen Knochenmark-Präparaten zu sehen ist, fast immer von dicht anliegenden, ächten, acidophilen, stäbchenförmigen Granula führenden Leukocyten umringt erschienen.

Jedenfalls liegen auch im portalen Bindegewebe der Leber neben den grobgranulirten acidophilen Zellen stets zahlreiche acidophile Leukocyten.

Im normalen Zustande sind die im Leberbindegewebe befindlichen

acidophilen Zellen nicht besonders zahlreich, in pathologischen Fällen aber, und besonders bei beginnender Amyloid-Entartung, häufen sie sich, wie ich es weiter unten beschreiben werde, in colossalen Mengen an.

Nach dieser Abschweifung gehe ich zur Beschreibung der Veränderungen im Lebergewebe, welche der Amyloid-Entartung vorangehen und dieselbe begleiten, über.

Vor dem Beginn der eigentlichen Amyloid-Entartung sind diese Veränderungen nur sehr unbedeutend und nicht charakteristisch. Die Zahl der in normalen Leberzellen fast stets vorhandenen Fetttropfen wird kleiner, oft verschwinden sie ganz. Bereits in diesem Stadium der Erkrankung habe ich ferner niemals, in den von mir zu dieser Zeit untersuchten Fällen, eine Leber mit stark glycogenhaltigen, vacuolisirten und vergrößerten Drüsenzellen, wie solche oft bei normalen Thieren vorgefunden werden, getroffen.

Am deutlichsten offenbart sich der Einfluss der Intoxication durch Eiterungsgifte sogleich nach der ersten Impfung an der Zahl der Leukocyten im Blute, besonders der acidophilen; sie steigt stark in die Höhe, es tritt Leukocytose ein, die während des ganzen Verlaufes des Experimentes, auch wenn bereits alle inneren Organe vom Amyloid betroffen sind, fortbesteht. Zugleich mit dem Auftreten der Leukocytose fängt in geringem Grade, noch lange vor dem Beginn der Amyloidablagerung, auch das portale Bindegewebe an, sich zu verändern: es vergrößert sich die Zahl sowohl der hier sich immer befindenden kleinen Leukocyten mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum, als auch der bindegewebigen Wanderzellen; ebenso wächst die Zahl der oben beschriebenen grobgranulirten, acidophilen Zellen.

Sodann beginnt die Amyloidablagerung in der Leber. Ob auch bei den Hühnern das Amyloid, wie wir es bei den Kaninchen gesehen haben, zuerst in der Milz und dann erst in der Leber auftritt, vermag ich nicht anzugeben: in allen meinen Fällen, sogar in denjenigen, wo die Degeneration nur noch eben im Beginne zu sein schien, war das Amyloid bereits in beiden Organen aufzufinden.

In der Hühnerleber lagern sich, ebenso wie es bei den Kaninchen der Fall ist, die ersten Spuren von Amyloid wahrscheinlich ebenfalls in den Wandungen der das Blut zuführenden Gefässe, also der Vena portae und Arteria hepatica ab. Da aber, wie oben erörtert ist, dem eigentlichen ächten Amyloid hier eine andere, schwer differenzirbare Substanz vorausgeht, und da ausserdem die Entartung sehr rasch, fast zu gleicher Zeit, auch auf die Capillaren übergeht, so verfüge ich nicht über einen einzigen Fall, wo das Amyloid nur in den grossen Gefässen zu constatiren gewesen wäre: überall hatte sich die Entartung auf die Capillaren ausgebreitet.

Bei Hühnern treten die ersten Spuren des Amyloids ebenfalls zwischen den Muskelzellen der Media der Gefässe und zwischen der Peripherie der Leberzellen einer-, der Endothelwand der Capillaren andererseits auf.

In der ersten Zeit nimmt diese dünne, homogene, die Drüsenschläuche viel regelmässiger, als bei Kaninchen, bekleidende Schicht nach Methylviolett färbung einen nur schwach röthlichen Ton an; aus diesem Grunde kann man sie sehr leicht übersehen. An Präparaten aus Podwyssotzky's Lösung erscheint sie nach Lichtgrünfärbung als eine verschieden dicke, grünliche, zwischen den Leberzellen und der Capillarwand gelegene Schicht. An Altmann'schen Präparaten bleibt dieser Zwischenraum farblos und erscheint ganz frei von fuchsinophilen Granula; es sind deshalb solche Präparate, sogar bei dem ersten Anfange der Entartung, namentlich bei schwacher Vergrösserung, sehr demonstrativ: den Capillaren entlang ziehen farblose dünne Streifen, welche die rothgefärbten Reihen der Leberzellen von einander abgrenzen; in der normalen Leber hingegen liegen die Drüsenschläuche eng neben einander, so dass das Präparat bei schwacher Vergrösserung ein gleichmässig rothes Aussehen erhält.

Diese pericapilläre Amyloid-Abscheidung beginnt zwar gewöhnlich von den den Verästelungen der Pfortader am nächsten gelegenen Capillaren; in der Folge greift sie aber sehr rasch immer weiter längs den Capillaren um sich. Deshalb unterscheiden sich schwache Grade amyloider Entartung der Hühnerleber von starken nicht so sehr durch die Grösse der entarteten Bezirke, als vielmehr durch die um eine jede Capillare abgelagerte Menge von Amyloidsubstanz. Es fängt also die Amyloid-Anhäufung nur von dem Zeitpunkte an bedeutend zu progrediren, wenn schon beinahe alle Capillaren von der Entartung ergriffen sind. Dessen ungeachtet sind jene Theile des Lebergewebes, von wo aus sich die Amyloid-Entartung zu entwickeln begonnen hatte, also die den Verzweigungen der Pfortader am nächsten liegenden Bezirke, stets am stärksten entartet. Ebenso werden auch die an Aesten der Lebervene liegenden Capillaren von besonders dicken Amyloidschichten umwachsen.

Mit dem weiteren Verlaufe des Processes wird der Abstand zwischen dem peripherischen Theile der Leberzelle und dem Capillarendothel immer bedeutender; er erscheint jetzt mit einer Substanz ausgefüllt, die viel schärfere Farbenreactionen, als es früher der Fall gewesen war, geben kann. Es hat sich also die Concentration der Lösung des eigentlichen, auf Methylviolett reagirenden Amyloids in der hyalinen, dem letzteren vorausgehenden Substanz bedeutend erhöht.

Bei den höchsten Graden der Entartung erscheinen die Amyloidschichten auf dem Durchschnitte nicht mehr als von geraden Linien begrenzte homogene Streifen, wie am Anfange der Entartung: sie bestehen jetzt vielmehr aus einzelnen, unregelmässig geformten Schollen, die ihnen ein höckeriges, unebenes Aussehen verleihen. Diese Amyloidschollen besitzen eine sehr verschiedene Form und Grösse und bewirken oft an den anliegenden Leberzellen tiefe Einbuchtungen. Gewöhnlich kann man jetzt auch keine das Amyloid vom Capillarlumen trennende Membran mit genügender Deutlichkeit mehr erkennen; die Kerne der Endothelzellen bleiben dagegen stets deutlich sichtbar.

Es ist leicht verständlich, dass das Lumen der Capillaren durch die an ihrer Peripherie angehäuften Massen bedeutend verengt werden muss; doch bleiben dem Anscheine nach sogar vollständig collabirte Capillaren für das Blut durchgängig. Oft sind nemlich Gruppen von ganz normal aussehenden Erythrocyten inmitten von grossen, ganz structurlosen Amyloidmassen sichtbar.

Obwohl bei starker Entartung von dem eigentlichen Leberparenchym sehr wenig übrig bleibt, so erscheint die Structur des Gewebes dabei doch nicht derart verunstaltet, dass man, wie es sich so häufig beim Menschen ereignet, die Beziehungen des Amyloids zu den Capillaren und Leberzellen gar nicht mehr bestimmen kann. Diesen Umstand darf man wohl der Regelmässigkeit, mit welcher sich die Entartung über alle Theile des Lebergewebes verbreitet, zuschreiben.

Amyloid degenerirten Zellen des Leberparenchyms oder anderen bin ich auch bei Hühnern niemals begegnet; doch will ich hier bemerken, dass ich in zwei Fällen von sehr starker Amyloid-Entartung an vielen Stellen ganz selbständige, scharf begrenzte, gewöhnlich runde oder auch längliche, homogene Amyloidschollen bemerken konnte, die dem Anscheine nach in dem Protoplasma der Leberzellen selbst, oft sehr nahe am Kern gelegen waren. Eine genaue Untersuchung zeigt aber, dass diese kleinen Amyloidschollen doch extracellulär liegen, und nur deswegen in den Zellen selbst zu liegen scheinen, weil bei den höchsten Graden der Entartung die Drüsenzellen sowohl in der äusseren Form, als auch in ihrer inneren Structur sehr verunstaltet werden, und weil die Grenzlinien zwischen den einander berührenden Leberzellen, welche auch im normalen Zustande bisweilen nicht besonders scharf ausgeprägt sind, dabei ganz und gar verschwinden können. Es leuchtet ein, dass in einem solchen Falle eine zwischen zwei nebeneinanderliegenden Leberzellen befindliche Amyloid-scholle im Zellenprotoplasma der einen oder der anderen Zelle selbst zu liegen scheint. Jedenfalls ist die Thatsache von Interesse, dass die Amyloidsubstanz sich nicht nur zwischen Capillarwand und Leberzelle, sondern auch zwischen einander anliegenden Leberzellen und zwar in Form von Theilchen, die mit den übrigen Massen in keinem Zusammenhange stehen, ablagern kann: schwerlich darf man sich vorstellen, dass eine mit dem Blute zugeführte und an der Aussenseite der Capillaren sich einfach ablagernde Substanz sich so verhalten würde. Es ist den Leberzellen selbst eine wichtige Rolle in der Amyloidbildung zuzuschreiben.

Selbst an sich zeigen die Leberzellen, so lange die Entartung nicht alle Capillaren befallen und die die letzteren umhüllenden Amyloidschichten noch keine bedeutende Dicke erreicht haben, keine besonderen Veränderungen.

Wenn die pericapilläre Amyloidschicht sich zu verdicken und zu wachsen fortfährt, weicht das Leberzellenprotoplasma, indem es der Amyloidsubstanz den Platz einräumt, immer weiter von der Capillarwand zurück. Da nun ähnliches an der ganzen Peripherie eines jeden Drüsenschlauches geschieht, so müssen sich die zelligen Elemente nothwendiger Weise ver-

kleinern. Ihre äussere Form ändert sich ebenfalls sehr bedeutend: anstatt regelmässiger, auf dem Querschnitte radiär angeordneter Dreiecke, nehmen sie jetzt die Form von abgeplatteten oder stark in die Länge gezogenen oder sternförmigen Zellen an; es entspricht in diesem Zustande natürlich ihre äussere Form genau den Umrissen der unmittelbar anliegenden Amyloidmasse.

Der Zusammenhang zwischen Leberzelle und Capillarwand wird durch die Amyloid-Ablagerung vorerst nicht gänzlich an allen Stellen aufgehoben; im Gegentheil, es entspringen vom Protoplasma der zusammengedrückten und aneinandergedrängten Leberzellen dünne Ausläufer, die durch die Lücken zwischen den homogenen Schollen bis an die Capillarwand hinziehen; an der letzteren sind sie oft etwas verbreitert und bilden hier eine Ansammlung protoplasmatischer Substanz. Sowohl in den protoplasmatischen Ausläufern selbst, als auch in den endständigen Protoplasma-Anhäufungen sind noch specifisch gefärbte, fuchsinophile Granula erhalten: in anderen Stellen sind die letzteren nicht mehr sichtbar. Hier ist also die Leberzelle von der Capillarwand endgültig abgetrennt worden.

Das Protoplasma der Leberzellen, welches bei schwacher Entwicklung amyloider Degeneration keine Veränderungen aufwies, erscheint jetzt schon bedeutend verändert. Fett-Tropfen und Pigmentkörnchen sind in solchen Zellen sehr selten. Die Altmann'schen Granula sind in den deformirten Zellen sehr bedeutend an der Zahl vermindert und zugleich ist ein jedes Körnchen um das zwei- oder dreifache grösser als normal; die Grösse der einzelnen Granula, welche in der normalen Leber alle einander gleich sind, wird ebenfalls sehr verschieden. In der normalen Leber sind die Granula sehr regelmässig, oft in Reihen oder Ketten angeordnet, — hier erscheinen sie in unregelmässigen Häufchen durcheinandergeworfen.

Der Volumenzunahme eines jeden Granulum parallel gehend, sinkt auch das Tinctionsvermögen dieser Gebilde, so dass manche, besonders grosse Granula im Präparate nur als rosenrothe Ringe (letzteres natürlich nur im optischen Querschnitt) erscheinen. Wir sehen also, dass hier die fuchsinophile Substanz durch eine andere, sich bei dem Altmann'schen Verfahren nicht färbende verdünnt wird. Ausserdem habe ich, übrigens nur in einem einzigen Falle, im Protoplasma der Leberzellen neben solchen verblassten und vergrösserten Granula eine Menge ganz farbloser, feinsten Vacuolen beobachtet. Solches könnte vielleicht als ein Merkmal der trüben Schwellung, wie sie von Schilling (32) beschrieben worden ist, angesehen werden.

In der normalen Leber sind an einem Altmann'schen Präparate die Grenzen zwischen den Leberzellen in der Mehrzahl der Fälle durch feine, den peripherischen Schichten der Zellen angehörende, von fuchsinophilen Körnchen freie, farblose Säume sehr distinct bezeichnet. Etwas ganz anderes sehen wir in dem stark amyloid degenerirten Gewebe: hier sind die Zelleiber der von dicken Amyloidschichten umschlossenen Leberzellen

gleichsam alle unter einander verschmolzen; die Lage der einzelnen Zellen kann man nur nach der Lage der Kerne annähernd bestimmen. In diesen zusammenhängenden Protoplasma-Massen verlaufen die etwas erweiterten und sehr unregelmässig geschlängelten Gallencapillaren: das ist ebenfalls ein von den normalen Verhältnissen sehr abweichender Befund. Im Protoplasma der Leberzellen sieht man ferner zwischen den fuchsinophilen Granula vereinzelte, kleine, runde Vacuolen liegen. Ob diese letzteren zu Degenerations-Erscheinungen zu rechnen sind oder nicht, kann ich nicht angeben; zu einem kleinen Theil sind sie einfach als durch Xylol und dergleichen aufgelöste osmirte kleinste Fetttropfchen aufzufassen.

Alle soeben beschriebenen Veränderungen der Leberzellen sind in verschiedenen Fällen von selbst gleich stark entwickelter Amyloid-Entartung keineswegs gleich stark ausgeprägt.

In den Stellen, wo die Amyloid-Entartung am stärksten ist, also neben den Aesten der Pfortader, erscheint das Protoplasma sämmtlicher dort gelegener Leberzellen stark geschrumpft und wie zerfressen; es liegt oft auch nicht mehr den amyloiden Schollen an. In diesen Zellen färben sich auch die Altmann'schen Granula viel unvollkommener, als in den übrigen Theilen des Präparats, so dass oft ganz verblasste, graugelbe Granula gefunden werden.

Auch in anderen, nicht zu den portalen Bezirken gehörigen Stellen des Präparats sieht man oft genug solche endgültig degenerirte Zellen; sie werden hier aber nur in vereinzelten Exemplaren vorgefunden. Der Kern solcher Zellen erscheint gewöhnlich kleiner als normal, geschrumpft, eckig, oft nierenförmig. Das Protoplasma hat sich um den Kern herum zusammengezogen, die Peripherie des Zelleibes aber scheint sich allmählich aufzulösen; von den Altmann'schen Körnchen sind nur wenige übrig geblieben, sie färben sich schlecht und viele von ihnen können den Farbstoff gar nicht mehr festhalten. Um diese Zellen herum sammelt sich wahrscheinlich Flüssigkeit an, denn es bildet sich ein helles, die Zelle umgebendes Feld, welches die anderen Leberzellen zur Seite drängt; sehr oft kann man dicht neben solchen degenerirenden Zellen einen oder mehrere Leukocyten mit eosinophilen, stäbchenförmigen Granula liegen sehen.

Ausser allen diesen beschriebenen Erscheinungen, die man an einer jeden beliebigen Stelle einer exquisiten Hühneramyloid-Leber zu Gesicht bekommen kann, finden sich oft noch begrenzte, auf ganz besondere Art veränderte Stellen im Lebergewebe. Zum ersten Male wurde meine Aufmerksamkeit darauf dadurch gelenkt, dass in drei Fällen von sehr acuter Amyloid-Entartung sowohl an der Oberfläche der Leber, als auch auf Schnittflächen eine grosse Anzahl von kleinen (1—2 mm im Durchmesser) weisslichen, scharf begrenzten Fleckchen zu sehen war. Diese Gebilde hielt ich zuerst für kleine metastatische Abscesse, wie sie so oft, z. B. in der Kaninchenleber bei Pyämie, beobachtet werden. Es konnten aber sowohl aus diesen Herden, als auch aus dem übrigen Lebergewebe gar keine Culturen gezüchtet werden; ebenso war ich nicht im Stande, mittelst

der Gram-Günther'schen Färbung an Alkoholpräparaten mikroskopisch Staphylokokken zu finden. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich die genannten Stellen als begrenzte Bezirke des Lebergewebes, in welchen sich alle morphologischen Elemente im Zustande einer sehr ausgeprägten nekrobiotischen Veränderung befanden und atrophirend und zerfallend erschienen.

Bei weiteren Untersuchungen habe ich später auch in einfachen, makroskopisch nichts Aussergewöhnliches darstellenden Amyloidlebern sehr oft eben solche Heerde constatiren können; dieselben waren von mikroskopischer Grösse.

Das erste, was hier in die Augen fällt, ist der Umstand, dass die Structur des Lebergewebes sehr undeutlich geworden ist: die Capillarwandungen sind in vielen Stellen sammt der ihnen von aussen anliegenden Amyloidschicht unterbrochen. Oft finden sich in diesen in der Capillarwandung und der Amyloidschicht entstandenen Lücken Leukocyten der verschiedensten Art; am zahlreichsten sind dabei die kleinen Lymphocyten mit rundem, chromatinreichem Kern und schmalem Protoplasmasaum vertreten. Fast ebenso zahlreich sind hier aber auch die eosinophilen Zellen, und zwar vorzugsweise die mit stäbchenförmiger Körnung.

An den Leberzellen kann man in den äussersten Schichten der nekrotischen Heerde alle Merkmale des allmählichen Absterbens, der Nekrobiose, bemerken. Die Kerne verkleinern sich, werden eckig; sie erhalten oft von der einen Seite her eine Einstülpung, die durch eine an dieser Stelle entstandene Vacuole bedingt ist. Der Chromatingehalt der Kerne vermindert sich allmählich, so dass dieselben schliesslich nur sehr schwach gefärbt werden und bläschenförmig erscheinen. Der ganze Zelleib wird kleiner und eckig, da das Protoplasma stark zusammenschrumpft; schliesslich kann von einer Leberzelle nur ein atrophischer Kern mit kümmerlichen Protoplasma-Theilchen zurückbleiben. Andere Leberzellen isoliren sich aber, bevor sie dem Zerfalle unterliegen, aus der Verbindung mit den benachbarten Leberzellen, ihr Leib rundet sich ab, der Kern verkleinert sich, obwohl seine innere Structur noch vollständig erhalten bleibt und alle Kernbestandtheile noch deutlich hervortreten. Die Besonderheit besteht aber darin, dass das Protoplasma solcher Zellen die Eigenschaft erhält, sich mit Saffranin immer stärker und stärker zu färben; in manchen Fällen ist die Färbung so intensiv, dass der Kern kaum durch das dunkelroth gefärbte Protoplasma hindurchschimmert. Solche Zellen bleiben während einer langen Zeit in den degenerirenden Bezirken des Lebergewebes unverändert liegen.

Zwischen und neben allen diesen untergehenden Zellen befinden sich eben die in so bedeutenden Mengen hierher emigrierten, verschiedenartigen Leukocyten zerstreut. Oft schmiegen sie sich dabei den degenerirenden Leberzellen eng an. Zwischen all' den beschriebenen Elementen werden ausserdem auch zahlreiche extravasirte rothe Blutkörperchen gefunden.

Während die Leberzellen allmählich dem Zerfalle unterliegen, zerfällt auch das Amyloid in verschieden grosse, schollenartige Massen, deren Ränder oft parallele Strichelung aufweisen. Unwillkürlich erhält man dabei, besonders wenn man andere, keine nekrobiotischen Heerde aufweisende Stellen desselben Präparates zur Vergleichung zieht, den Eindruck, dass hier nicht bloss die Leberzellen, sondern auch die Amyloidsubstanz selbst der Zerstörung und Auflösung, vielleicht durch die eingewanderten Leukocyten, unterliegt.

Alles soeben Beschriebene bezieht sich auch auf jene nekrobiotischen Heerde in der Hühneramyloid-Leber, die mit unbewaffnetem Auge sichtbar sind; der Unterschied besteht nur darin, dass im Centrum der grossen Heerde sich Ansammlungen von solchen Gebilden vorfinden, deren Natur und Ursprung nicht mehr bestimmt werden kann. Hier sieht man unter Anderem rothe Blutkörperchen, Leukocyten verschiedenster Art, unter ihnen auch sehr zahlreiche eosinophile Zellen, Reste von zerfallenen Leberzellen und endlich kleine Amyloid-Partikelchen. —

Es erübrigt jetzt noch eine interessante, für die Amyloid-Entartung der Hühnerleber ganz charakteristische Erscheinung, bei welcher nekrobiotische Prozesse in eigenthümlichster Weise mit progressiven Vorgängen vermischt erscheinen.

Ich habe bereits wiederholt bemerkt, dass die Amyloid-Entartung immer von den den Pfortaderverästelungen am nächsten liegenden Theilen des Leberparenchyms beginnt und auch nachher stets gerade an diesen Stellen am intensivsten ausgeprägt ist. Es kann hier die Amyloidablagerung geradezu colossal werden: von den an diesen Stellen früher vorhanden gewesen Zellen ist keine Spur mehr übrig geblieben; die Capillaren sind gänzlich verödet und nur Gefässe von bedeutendem Caliber sind noch für das Blut durchgängig geblieben. Zwischen den schollig zerklüfteten Amyloidmassen sind hie und dort noch vereinzelte atrophische Kerne, weit von allen anderen Elementen entfernt, sichtbar; es ist natürlich unmöglich, den Ursprung solcher Kerne festzustellen. Was geschieht aber an diesen Stellen mit dem Drüsengewebe?

Schon bei schwacher Vergrösserung lenken hier besondere, quer oder der Länge nach durchschnittene, grossen, weiten Gallengängen ähnliche Gebilde die Aufmerksamkeit auf sich; doch ist diese Aehnlichkeit mit ächten Gallengängen eine nur scheinbare. Letztere sind stets von regelmässigem, einschichtigem Cylinderepithel, dessen Zellen in dem inneren, dem Lumen zugekehrten Theile mit typischen fuchsinophilen Granula erfüllt sind, ausgekleidet, während die eben erwähnten Gebilde aus blassen, atrophischen, unregelmässig geformten und manchmal in doppelter Schicht liegenden Zellen bestehen. Die Kerne dieser Zellen sind klein, geschrumpft, ihr Kerngerüst ist nur sehr spärlich mit vereinzelten kleinen Chromatinkörnchen ausgestattet; statt Altmann'scher Granula befinden sich im Zellleibe Haufen von feinsten, kaum sichtbaren, bräunlichrothen Pünktchen. Alle diese röhrenförmigen Gebilde sind von dicken, zerklüfteten Amyloid-

Schichten umgeben, welch' letztere ihrerseits mit sehr mannichfaltigen, weiter unten zu besprechenden zelligen Elementen erfüllt erscheinen.

Es ist unmöglich, die beschriebenen Gebilde für inmitten von Amyloid-Massen erhalten gebliebene Gallengänge zu halten, da in der normalen Hühnerleber so grosse Gallengänge in so grosser Anzahl gar nicht vorhanden sind. Ebenso können es auch nicht neugebildete Gallengänge sein, da ich in letzteren, wie auch in anderen Theilen der Leber, in vielen Hunderten von Präparaten niemals Mitosen zu Gesicht bekommen konnte.

Dort, wo diese röhrenförmigen Zellenmassen der Länge nach vom Schnitte getroffen sind, kann man oft bemerken, wie sie, unmittelbar an unzweifelhafte Leberzellen angrenzend, aufhören, und wie die atrophischen Zellen in die letzteren allmählich übergehen; es können diese Gebilde folglich als zwischen Amyloidmassen atrophirte DrüsenSchläuche, die ihrerseits früher aus gewöhnlichen Leberzellen bestanden, angesehen werden.

Doch muss ich bemerken, dass nicht alle Drüsenzellen der Leber sich auf solche Weise verändern müssen; es erscheinen nemlich häufig viele andere Leberzellen getrennt von einander, jede für sich allein, zwischen Amyloidmassen eingebettet. Ihr Protoplasma enthält in der ersten Zeit noch Altmann'sche Granula, die aber schon schwach oder gar nicht mehr färbbar sind; sodann wird der Umfang des Zelleibes allmählich immer mehr reducirt, und schliesslich bleibt zwischen den Amyloidmassen nur ein Kern, manchmal mit spärlichen noch erhalten gebliebenen rothen Körnchen an der Peripherie, übrig. Was die Ursache davon ist, dass die einen Leberzellen zu Grunde gehen, die anderen aber, von Amyloid umringt, in gegenseitigem Zusammenhange verbleibend, atrophiren, konnte nicht aufgeklärt werden.

Im Vorstehenden habe ich eine besondere Art von grobkörnigen, acidophilen, im portalen Bindegewebe der Leber befindlichen Zellen beschrieben.

Das portale Bindegewebe existirt in einer stark amyloid entarteten Leber eigentlich nicht mehr, denn die spärlichen Bindegewebsfasern sind schon längst unter dem Drucke der Amyloidmassen spurlos verschwunden. Die zelligen Elemente dieses Gewebes aber, und insbesondere die beschriebenen acidophilen Zellen, erleiden dabei nicht nur keine Atrophie, sondern sie steigern vielmehr ihre Thätigkeit und es vermehrt sich ihre Zahl in aussergewöhnlichem Maasse. Da nun an diesen Zellen Mitosen niemals vorkommen, so muss als die einzig mögliche Entstehungsquelle für diese, die portalen Bezirke der Amyloidleber in ungeheueren Massen erfüllenden Zellen von verschiedenartigem Aussehen entweder die allmähliche Verwandlung von einfachen kleinen Bindegewebszellen in grosse grobgranulirte acidophile Zellen, oder die Auswanderung von Zellen aus dem Blute angesehen werden.

Zwischen den zerklüfteten Amyloidmassen, welche alle freien Räume zwischen den degenerirenden Drüsenzellen einnehmen, befindet sich eine

ungeheuerer Menge von den verschiedenartigsten, nicht degenerirenden, sondern lebenskräftigen Zellen. Unter ihnen sind an erster Stelle unzweifelhaft jene oben aus dem normalen Bindegewebe der Leber beschriebenen grossen Zellen zu nennen; auch hier sind ihre Kerne oft den Kernen der daneben liegenden Leberzellen sehr ähnlich, und jetzt ist es noch viel leichter, bei der ganz deformirten Structur des Gewebes, diese zwei, so sehr von einander verschiedenen Zellarten mit einander zu verwechseln.

Es befindet sich im Protoplasma dieser Zellen fast stets eine mehr oder weniger bedeutende Anzahl von acidophilen Granula, die immer kugelförmig, aber von verschiedener Grösse sind; zum grössten Teil färben sie sich in Altmann'schen Präparaten mit Säurefuchsin sehr intensiv dunkelroth, zum Theil bleiben sie dabei aber farblos, oder zeigen auch manchmal eine Mischfärbung zwischen Gelblichgrau und Röthlich. Doch muss ich bemerken, dass sich hin und wieder auch solche Zellen finden, die nur 2—3, zum Theil vielleicht auch ungefärbte Granula enthalten oder sogar ganz granulafrei sein können.

Diese Zellen liegen oft ganz nahe neben den degenerirenden Leberzellen, ähnlich dem, was wir, natürlich in unvergleichlich schwächerem Grade, auch in der normalen Leber gesehen haben. In den beschriebenen, aus atrophischen Leberzellen bestehenden und Gallengängen gleichenden Gebilden selbst findet man sie aber niemals; dagegen kommen sie oft sehr nahe an die Aussenfläche der letzteren heran.

Die acidophilen Zellen sind gewöhnlich in so grossen Mengen vorhanden, und sie bilden dabei so grosse und dichte Ansammlungen, dass man solche, mit diesen Zellen infiltrirte Stellen sofort mit Leichtigkeit, sogar bei schwacher Vergrösserung, erkennen kann. Die centralen Theile dieser mit acidophilen Zellen infiltrirten Heerde bestehen gewöhnlich ausschliesslich aus solchen, eng zusammengedrängten, grobkörnigen Zellen, und es zeigt sich nur an der Peripherie der Heerde ein grösserer Formenreichtum.

Hier sind ausser den grossen acidophilen Zellen in bedeutender Anzahl auch ächte eosinophile Leukocyten zu sehen, und zwar sowohl stäbchenförmige, als auch feine, kugelförmige Granula führende. Oft finden sich solche eosinophile Leukocyten dazwischen, die ausser Stäbchen oder Körnchen im Protoplasma noch grössere, linsenförmige oder eckige acidophile Granula beherbergen.

Wie wir es in der normalen Leber und im Knochenmarke gesehen haben, sind die Leukocyten auch hier insbesondere um die grossen grobgranulirten acidophilen Zellen herum angehäuft.

Die dritte Hauptgruppe der hier befindlichen Zellen besteht aus einfachen, uninucleären Lymphocyten und kleinen Wanderzellen von sehr verschiedenartigem Aussehen und vielleicht auch von verschiedener Bedeutung. Jedenfalls führen sie keine sichtbaren Einschlüsse in dem schmalen, den Kern umgebenden Protoplasmasaume. Zum Theil liegen sie zwischen den Amyloidschollen oder den acidophilen Zellen zerstreut,

zum Theil sieht man sie ganz nahe neben den degenerirenden Leberzellen liegen; andere befinden sich sogar in das Protoplasma der letzteren selbst eingeschlossen, wobei eine jede solche Wanderzelle in einer besonderen hellen Vacuole sitzt.

Wie soll man sich die beschriebenen Erscheinungen, welche in der amyloiden Hühnerleber verschieden weit vorgeschritten sein können, aber doch constant vorgefunden werden, erklären? Welches ist die Bedeutung der verschiedenartigen granulirten acidophilen Zellen?

Wir haben gesehen, dass die acidophile Substanz im normalen Organismus, wie aus zahlreichen Beobachtungen resultirt, oft als Endproduct des Zell- oder Kernzerfalles erscheint, und dass dieselbe dann nur von Leukocyten aufgenommen werden muss, um typische acidophile Granula in denselben zu bilden. Während das Knochenmark jedenfalls als die Hauptstätte der jungen acidophilen Leukocyten gelten muss, können sich, wie es oben erörtert worden ist, im Leberbindegewebe bei Hühnern besondere Zellen mit acidophiler Substanz, wahrscheinlich auf Kosten der Leberzellen, bereichern, um diese Substanz vielleicht später auf diese oder jene Weise an die eosinophilen Leukocyten zu übermitteln.

Wenn die Amyloid-Entartung in der Leber auftritt und zahlreiche Leberzellen, besonders in den portalen Bezirken, degeneriren, wächst auch die Anzahl der acidophilen, grobkörnigen Zellen ganz ausserordentlich; vielleicht kann man also schliessen, dass dabei gerade die Substanzen der degenerirten Drüsenzellen von besonderen dazu bestimmten Bindegewebszellen aufgenommen und in den letzteren als acidophile Granula aufgespeichert werden. Die Bildung von acidophiler Substanz schon im Leibe der zerfallenden Leberzelle selbst, wie es nach Tettenhamer (a a. O.) bei den degenerirenden Spermatocyten von Salamandra der Fall ist, konnte dabei freilich nicht aufgefunden werden. Ob die typischen eosinophilen Leukocyten des Blutes, die in den beschriebenen, mit acidophilen Zellen infiltrirten Heerden ebenfalls in grosser Menge auftreten, auch direct auf Kosten degenerirender Leberzellen sich mit acidophiler Substanz bereichern können, oder ob sie die letztere erst aus den grobgranulirten Zellen erhalten, das ist vor der Hand nicht zu entscheiden¹⁾.

Wenn man jetzt, alle Einzelheiten bei Seite lassend, auf das Wesen der experimentell hervorgerufenen Amyloid-Entartung bei Kaninchen und Hühnern die Aufmerksamkeit lenkt,

¹⁾ Aus dem Angeführten ist es klar, dass ich die grobgranulirten acidophilen Zellen des Leberbindegewebes in der Production der Amyloidsubstanz gar keine Rolle spielen lasse. Ich muss also die Bemerkung von Lubarsch (27), dass meine Ansicht von der Bedeutung dieser Zellen für die Bereitung des Amyloids unhaltbar sei, für durchaus unbegründet erklären.

so wird es sich herausstellen, dass bei diesen beiden Arten von Thieren die Entartung in der Ablagerung einer besonderen pathologischen Substanz zwischen die Elemente des Gewebes besteht. Abgesehen davon, dass die Zellen, gleichgültig, ob es Leberzellen oder irgend welche andere sein sollten, sich selbst in Amyloidschollen unter Aufblähen, Homogenisirung der Zellsubstanz und dergl. niemals verwandeln können, kann sich Aehnliches auch mit den Zwischensubstanzen, z. B. mit einer Bindegewebsfaser oder einer Membrana propria in der Drüse niemals ereignen. Diese Gewebstheile werden, ebenso wie ächte Zellen, nicht selbst mit Amyloid durchtränkt, sondern es wird das letztere nur zwischen ihnen abgelagert.

Die meisten Autoren der Neuzeit huldigen der Ansicht, dass die Gewebselemente an und für sich an der Bildung der Amyloidsubstanz keinen wesentlichen Antheil nehmen, sondern dass sie dabei bloss passiv allerlei Alterationen erfahren, besonders bei den höchsten Graden der Entartung, wo sie auf rein mechanische Weise zusammengedrückt und schliesslich ganz atrophisch werden können.

Diese Forscher betrachten also die Amyloid-Entartung als eine interstitielle Infiltration des Gewebes mit einer besonderen Substanz, welche den Organen durch das Blut zugeführt wird und sich erst später in den Gewebsspalten in fertiges Amyloid umwandelt. Es sind manche von diesen Theorien sehr complicirt (vergl. z. B. Wichmann a. a. O. S. 615).

Uebrigens lassen diese Autoren gewöhnlich die Möglichkeit einer, wenn auch nur sehr geringen Betheiligung der Zellen selbst an der Amyloidbildung zu, in dem Sinne nehmlich, dass die Zellen vielleicht unter Umständen besondere, sich mit der aus dem Blute stammenden Substanz verbindende Stoffe ausscheiden könnten.

Dem entgegen schreiben Andere, z. B. von Recklinghausen (30), Cohnheim (10) u. A. die Hauptrolle in der Amyloidbildung den Gewebszellen selbst zu.

Bei dem gegenwärtigen Stande der Frage kann weder die eine, noch die andere Anschauung als bewiesen gelten; es bleibt also nur übrig, auf der einfachsten und dabei alle

bei der Amyloid-Entartung vorkommende Erscheinungen genügend erklärenden Auffassung stehen zu bleiben.

Da sich nun die Amyloid-Entartung stets als ein secundäres Leiden zu anderen, chronischen Krankheiten gesellt, bei welchen im Organismus verschiedene, zum grössten Theil wohl von pathogenen Bakterien ausgearbeitete Gifte oder vielleicht auch andere, vor der Hand nicht näher zu bestimmende giftige Stoffwechselprodukte circuliren, und da ausserdem die Zellen der von der Amyloid-Entartung betroffenen Gewebe selbst in der Production des Amyloids unzweifelhaft die erste Rolle spielen, so kann man, wie es mir scheint, annehmen, dass die durch das Blut den Zellen zugeführten Gifte zu allererst den Stoffwechsel der letzteren stark verändern.

Die Zellen werden daher atrophisch, sie degeneriren, verkleinern sich allmählich und es erscheint dabei schliesslich die Amyloidsubstanz als das Endproduct des perversen Stoffwechsels der Zelle. Die pathologische Substanz wird aber nicht, wie es z. B. mit dem Fette der Fall ist, im Protoplasma der Zelle zurückgehalten, sondern sie wird von der letzteren nach aussen, in die intercellulären Räume, abgeschieden.

Wie nun das Protoplasma der Zellen, degenerirend, Amyloid ausscheiden kann, so können es vermuthlich auch andere Gewebselemente unter denselben pathologischen Bedingungen, vor allen die collagenen Bindegewebsfasern, die *Membranae propriae* der Drüsen u. s. w.

Je grössere Amyloidmassen von den Zellen abgeschieden werden, desto kleiner und atrophischer werden die letzteren, und schliesslich gehen sie ganz zu Grunde, sei es, dass sie in Folge des anormalen Stoffwechsels, dessen Product eben das Amyloid ist, absterben, sei es, dass sie passiv durch die fortwährend wachsenden Amyloid-Anhäufungen erstickt, getödtet werden.

Die angeführte Auffassung von dem Wesen der Amyloid-Entartung genügt vollkommen, um alle morphologischen Erscheinungen, die sich bei derselben ereignen, zwanglos zu erklären; jedenfalls werden dadurch die so oft bei dieser Entartung beobachteten Unregelmässigkeiten in der Amyloid-

ablagerung und die Fälle von localem Amyloid viel einfacher, als durch die Infiltrationstheorie erklärt.

Der Umstand, dass die Entartung immer an erster Stelle das Gefäßsystem, bzw. die Lebercapillaren betrifft, kann wohl, wie es u. A. auch Krawkow (l. c.) bemerkt, darauf zurückgeführt werden, dass die Bakteriengifte, bevor sie zu den anderen Gewebeelementen gelangen, gerade auf die Gefäßwandungen zuerst ihre schädliche Wirkung ausüben und die Elemente der letzteren veranlassen, Amyloidsubstanz auszuschcheiden.

Es sei mir am Schlusse meiner Arbeit gestattet, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. K. N. von Winogradow, für die freundliche Unterstützung bei meinen Untersuchungen den herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arnold. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. Dieses Archiv, Bd. 140, S. 411—448.
2. Benda. Neue Mittheilungen über die Entwicklung der Genitaldrüsen etc. (Verhandlungen d. Berl. phys. Gesellsch.; refer. Arch. f. Anat. u. Phys., phys. Abth. 1891, S. 549).
3. Birch-Hirschfeld. Lehrb. d. pathol. Anatomie. II. Aufl. 1882.
4. Derselbe. Ueber d. Verhalten d. Leberzellen i. d. Amyloidleber. Wagner's Festschrift. Leipzig 1887.
5. Bizzozero u. Torre. Untersuch. z. Naturlehre v. Moleschott. 1881, S. 626.
6. Bizzozero. Nouvelles recherches sur la struct. d. l. moëlle des os chez les oiseaux. Arch. italiennes de biologie, T. 14, 1881, p. 293.
7. Bogdanoff. Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Granulationen. Biologisches Centralblatt. 1898. N. 17.
8. Bouchard et Charrin. Dégénéresc. amyl. expérimentale. Comptes rend. hebdomad. d. séances et mém. d. l. soc. de biologie. 1888. Sér. VIII T. V., p. 688.
9. Condorelli Maugeri. Ueber die Aetiogenese der Amyloiddegeneration. Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat. v. Ziegler. Bd. V.
10. Cohnheim. Vorlesungen üb. allg. Pathologie. 1882. Berlin. S. 665.
11. Cornil. Note sur la dégén. amyloïde. Arch. de. phys. normale et patholog. II. sér. T. 2, 1875.

12. Czerny. Zur Kenntniss d. glykog. u. amyl. Entartung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31, 1893.
13. Derselbe. Ueber die an Thieren experimentell hervorgerufene Amyloid-Entartung. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. von Ziegler. Bd. VII, S. 282.
14. Davidsohn. Ueber experimentelle Erzeugung von Amyloid. Dieses Archiv. Bd. 150.
15. Ehrlich. Farbenanal. Untersuch. z. Histologie u. Klinik des Blutes. I. Theil. Berlin 1891.
16. Frisch. Ueber eigenth. Produkte mykotischer Keratitis etc. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. Bd. 76, 1877.
17. Galeotti. Ueber eine Art, die Jodreaction bei Amyl. hervorzubringen. Centralbl. f. allg. Path. etc. v. Ziegler. Bd. V.
18. Heschl. Ueber d. Amyloiddeg. d. Leber. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. Bd. 74, 1877.
19. Jürgens. Eine neue React. auf Amyloidkörper. Dieses Archiv. Bd. 65.
20. Kantorowicz. Thioninfärbung f. Balsampräpar. von amyl. Organen. Centralbl. f. allg. Path. etc. v. Ziegler. Bd. V, S. 105.
21. Krawkow. Ueber experimentell bei Thieren hervorgerufenes Amyloid. Inaug.-Diss. St. Petersburg. 1894. (Russisch.)
22. Derselbe. Ueber bei Thieren experimentell hervorgerufenes Amyloid. Vorl. Mitth. Centralbl. f. allg. Path. etc. v. Ziegler. Bd. VI, S. 337.
23. Derselbe. De la dégénéresc. amyloïde etc. Arch. de Médecine expériment. et d'Anatomie pathol. 1896, Nr. 2.
24. Kyber. Studien über die amyl. Degeneration. Inaug.-Diss. Dorpat 1871.
25. Derselbe. Weitere Unters. über d. amyl. Degeneration. Dieses Archiv. Bd. 81.
26. Lubarsch. Beiträge zur Histologie etc. Dieses Archiv. Bd. 135.
27. Derselbe. Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid. Dieses Archiv. Bd. 150.
- 27a. Masslow. Einige Bemerkungen zur Morphologie etc. Archiv f. mikr. Anatomie. Bd. 51, S. 137.
28. Nowak. Etudes sur l'étiologie d. l. dégénér. amyloïde Extrait du Bulletin d. l'Acad. d. Sciences d. Cracovie und dieses Archiv. Bd. 152. October 1896.
29. Rabe. Jahresber. d. Kön. Thierarzneischule z. Hannover. 16 Ber. 1883—1884. Citirt nach Krawkow.
30. v. Recklinghausen. Handb. d. allg. Pathologie d. Kreislaufs u. d. Ernährung. Lief. 2—3 der Deutsch. Chirurgie. Stuttgart 1883.
31. Sacharoff. Ueber die Entstehung d. eosinophilen Granulationen des Blutes. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 45.
32. Schilling. Das Verhalten d. Altmann'schen Granula bei d. trüben Schwellung. Dieses Archiv. Bd. 135.