

# Ueber die Stellung der amyloiden Substanz unter den Eiweisskörpern.

Von

**Armin Tschermak** (Wien).

(Aus dem medicinisch-chemischen Laboratorium in Wien.)  
(Der Redaction zugegangen am 20. October 1894.)

Das Studium der chemischen Eigenschaften der amyloiden Substanz datirt von der Entdeckung Rudolf Virchow's, dass die corpora amylacea Purkinje's im Gehirn und Rückenmark durch Jod blassblau, durch Jod und Schwefelsäure violett werden. Er schloss daraus auf die Cellulosenatur derselben<sup>1)</sup>.

Der Name Amyloid aber für den fraglichen Körper ist älter und wurde ihm ursprünglich nicht, wie man mehrfach annimmt, wegen jener stärke-, respective celluloseähnlichen Reaction, sondern vom morphologischen Standpunkte wegen der äusseren Aehnlichkeit jener Körnchen mit Stärke von Virchow gegeben<sup>2)</sup>. Bald nach jener Entdeckung constatirte derselbe Autor, dass auch die sog. Speck- oder Wachsmilz

<sup>1)</sup> Virch. Arch., Bd. VI, S. 135 (1854). Ebenso reagirende Körnchen fanden in letzter Zeit C. Dareste im Eigelb (Compt. rend., Bd. 63, S. 1142) und Fr. J. Herz in der Milch und in Molkereiprodukten (Chemiker-Zeitung, Bd. 16, S. 1594).

<sup>2)</sup> Würzburger Verhandlungen, Bd. II, S. 51 (1851). Gegen diese dem pflanzlichen Amyloid (Schleiden, Ann. d. Phys. u. Chem., Bd. 46, S. 398; Winterstein, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XVII, S. 353) analoge Bezeichnung polemisirte schon C. Schmidt (Ann. f. Chem. u. Pharm., Bd. 110, S. 250; Liebig-Kopp. 1859, S. 615).

(Sagomilz: Christensen) die Jodreaction gibt: die amyloide Substanz gehe offenbar aus stickstoffhaltigen Gebilden hervor, man dürfe von einer Cellulosemetamorphose sprechen<sup>1)</sup>.

Später erklärte Virchow, dem Busk im Wesentlichen beistimmte, die Substanz als wahrscheinlich mit Stärke und pflanzlicher Cellulose isomer<sup>2)</sup>, während Donders, Mole-schott und Nägeli dieselbe als wirkliche Stärke (Amylon), Meckel hingegen als Cholestearin auffasste, welche letztere Ansicht Virchow eingehend widerlegte. Da fand C. Schmidt bei der Elementaranalyse Stickstoff und erklärte das Amyloid für eine Proteïnsubstanz<sup>3)</sup>. Friedreich und Kékulé bestätigten diesen Befund und gaben weitere chemische Daten<sup>4)</sup>. Virchow bemerkte dazu: «dass das thierische Amyloid aus einer stickstoffhaltigen, möglicherweise eiweissartigen Substanz hervorgehe, ist sehr wahrscheinlich, und wenn Kékulé und C. Schmidt auch bei unserer Substanz einen Stickstoffgehalt gefunden zu haben glauben, so lässt sich darüber wenig sagen, da eine Reindarstellung der Substanz noch nicht gelungen ist, insbesondere Lösungsmittel für sie nicht entdeckt sind»<sup>5)</sup>. Kühne und Rudneff behoben diese Bedenken durch eine sorgfältigere Reinigung des Materials und studirten eingehend die chemischen Eigenschaften des Amyloids, so dass seine Eiweissnatur nunmehr vor allem Zweifel gesichert war<sup>6)</sup>. Doch erschien dieser Körper durch die Reaction mit Jod und mit Anilinfarben (Methylviolett: Cornil, Heschl, Jürgens; Methyl- und Jodgrün: Curschmann und Stilling<sup>7)</sup>) unter den Eiweisskörpern so vereinzelt und erinnerte in einer Weise an manche Kohlehydrate, dass wiederholt der Versuch gemacht wurde in demselben einen reducirenden Kern zu finden (R. Virchow<sup>8)</sup>).

<sup>1)</sup> Virch. Arch., Bd. VI, S. 268.

<sup>2)</sup> Virch. Arch., Bd. VI, S. 416.

<sup>3)</sup> L. c.

<sup>4)</sup> Virch. Arch., Bd. XVI, S. 50.

<sup>5)</sup> Cellularpathologie, 3. Aufl. (1862), S. 332.

<sup>6)</sup> Virch. Arch., Bd. XXXIII, S. 66.

<sup>7)</sup> Vergleiche auch den von Schultz entdeckten Farbenwechsel durch Chlorzink, Virch. Arch., Bd. 108, 1892, S. 140.

<sup>8)</sup> Virch. Arch., Bd. VI, S. 416.



(C. Schmidt<sup>1)</sup>, Kühne und Rudneff<sup>2)</sup>, V. Grandis und T. Carbonne<sup>3)</sup>, Krawkow<sup>4)</sup>). Bisher ist aber das Ergebniss negativ geblieben: auch die von R. Oddi in der Amyloidleber aufgefundene Chondroitinschwefelsäure, ein von Schmiedeberg<sup>5)</sup> im Knorpel nachgewiesenes stickstoffhaltiges Kohlehydrat zeigte keine Betheiligung am Aufbau des Amyloids<sup>6)</sup>.

Wegen der besprochenen Farbenreactionen und der angeblich grossen Resistenz gegen chemische Agentien rechnete man die amyloide Substanz nicht zu den echten Eiweisskörpern, sondern zu den Albumoiden. Ich suchte nun die Stellung des Amyloids unter den Proteinstoffen besonders durch Prüfung seines Verhaltens gegen chemische Agentien etwas zu klären.

Für die Darstellung des Präparates liegen die Angaben von C. Schmidt<sup>7)</sup>, Friedreich und Kékulé<sup>8)</sup>, (Zerkleinern, Auskochen, Extrahiren mit Alkohol und Aether, Abschlemmen der Gefässchen) einerseits, von Kühne und Rudneff<sup>9)</sup> (Zerkleinern, Behandeln mit kaltem Wasser und verdünntem Alkohol, eventuell Auskochen mit Salzsäure-Alkohol, Pepsinverdauung, Extrahiren mit absolutem Alkohol, Abschlemmen) andererseits vor. Modrzejewski<sup>10)</sup> (ausserdem Digestion mit Barytwasser), sowie Grandis und Carbonne<sup>11)</sup> haben sich im Wesentlichen der Methode der beiden letztgenannten Autoren angeschlossen.

<sup>1)</sup> L. c.

<sup>2)</sup> L. c.

<sup>3)</sup> Giornale della r. accad. di Med. di Torino, 1890, 7—8. Atti dell' Accad. di Med. di Torino, 1891. Arch. ital. de biologie, XIV, 1891. Rf. J.-B. f. Thier-Chemie, Bd. XX, S. 4 und Bd. XXI, S. 21.

<sup>4)</sup> Centralblatt f. d. med. Wiss., 1892, S. 145. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 29, 1893, S. 177. («Ueber verschiedenartige Chitine»).

<sup>5)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 28. Bd., 1891, S. 355.

<sup>6)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 33. Bd., 1894, S. 376.

<sup>7)</sup> L. c.

<sup>8)</sup> L. c.

<sup>9)</sup> L. c. Ihrer Bestimmung von Stickstoff und Schwefel lag das durch sehr verdünnte Schwefelsäure aus schwach ammoniakalischer Lösung erzeugte Präcipitat zu Grunde.

<sup>10)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. I, 1873, S. 426.

<sup>11)</sup> L. c.

Da ich die Substanz nicht der Gefahr einer Veränderung durch die zur Isolirung verwendeten Agentien aussetzen wollte, gegen welche sie sich bald als nicht so resistent erwies, wie man noch zum Theil annahm, begnügte ich mich mit der älteren Darstellungsweise. Möglichst vollständig amyloid degenerirte Organtheile (aus Leber und Milz) wurden zerkleinert, mit Wasser zu Brei zerkocht, hierauf längere Zeit im Extractionsapparate über dem Wasserbade mit Alkohol und Aether behandelt. Dann ward die Masse zu Pulver zerrieben, wiederum mit Aether extrahirt und mittelst Durchbeuteln durch feinen Tüll von den Gefässbäumchen befreit, so dass unter dem Mikroskop nur mehr ganz vereinzelt Fragmente von solchen aufzufinden waren.

Die so erhaltene amyloide Substanz stellt ein gelbweisses Pulver dar, welches je nach kürzerem oder längerem Verweilen unter Alkohol deutlicher oder undeutlicher, doch immerhin gut kenntlich, die Rothviolett- bis Rosafärbung mit Methylviolett zeigt, während die sehr spärlichen Gefässreste blaugrünlich erscheinen<sup>1)</sup>. Durch Lugol'sche Jodlösung werden die Körnchen gelb- bis rothbraun, gröbere besitzen einen Stich ins violette. Auf Zusatz von Schwefelsäure werden zahlreiche violettbraun gefärbt. Auch nach halbjähriger Aufbewahrung — mit etwas Aether versetzt — zeigt das Präparat dasselbe Verhalten: nach diesen Farbenreactionen scheint es ziemlich rein zu sein.

Die aus der Elementaranalyse ermittelten Zahlen stimmen im Wesentlichen mit den von C. Schmidt, Friedreich und Kékulé, Kühne und Rudneff gefundenen überein.

	Mittelwerth meiner Analysen.	C. Schmidt.	Friedreich und Kékulé.	Kühne und Rudneff.
C . . . . .	53,01 %	—	53,58 %	—
H . . . . .	7,0 »	—	7,0 »	—
N . . . . .	16,20 »	15,56 %	15,04 »	15,53 %
S . . . . .	1,56 »	—	—	1,3 »
Asche . . . .	0,43 »	—	—	0,79 »

<sup>1)</sup> Die Angaben über Farbenreactionen beziehen sich durchwegs auf das mikroskopische Bild.



Den Stickstoff bestimmte ich gasvolumetrisch nach der Methode von Dumas-Ludwig, während er bisher als Platinsalmiak bestimmt wurde. Den Gehalt an Schwefel berechnete ich, wie Kühne und Rudneff, aus schwefelsaurem Baryum nach der Methode von Liebig. In der Asche war Calcium, Magnesium, Phosphorsäure, kein Eisen nachweisbar. Der relativ sehr geringe, durch Waschen des Amyloids mit Salzsäure nicht entfernbare Phosphorgehalt kommt wohl der Substanz nicht als solcher zu — die phosphorhaltigen Eiweisskörper enthalten ja nach Hammarsten 0,42—0,85% Phosphor —, sondern weist auf eine unbedeutende Beimengung von Nuclealbumin oder Nuclein hin<sup>1)</sup>.

Die amyloide Substanz zeigt die Färbungsreactionen der echten Eiweisskörper (Millon'sche, Xanthoprotein-, Adamkiewicz'sche, Biuret-Reaction) und folgendes Verhalten gegen chemische Agentien.

In Alkalien (Kali- und Natronlauge, langsamer in Kalk- und Barytwasser) quillt dieselbe und löst sich schon bei mässiger Concentration, z. B. 5%, besonders bei höherer Temperatur leicht und vollständig auf<sup>2)</sup>. In der gelben Flüssigkeit entsteht durch Essigsäure, ebenso durch Salz-, Schwefel- und Salpetersäure eine dichte Fällung, welche sich sehr langsam

<sup>1)</sup> Der Befund von L. Morochowetz (Petersburger med. Wochenschrift, 1878, Nr. 10) 3,1% Phosphor, dagegen kein Schwefel ist unverständlich. Damit ist auch die von ihm aufgestellte Identität des Nucleins Mucins und Amyloids hinfällig.

<sup>2)</sup> Ich kann demnach die Angabe Krawkow's (l. c.) nicht bestätigen, dass das Amyloid selbst nach 20stündigem Kochen mit 30% Kalilauge einen allerdings geringen Rückstand hinterlasse, den er wegen der Farbenreactionen und der Löslichkeit erst in concentrirten Säuren als Chitin auffasst, während der Eiweisskörper (vermuthlich Hyalin), welcher in Combination mit dem Chitin das Amyloid bilde, in Lösung gegangen sei. — Wären die Farbenreactionen der amyloiden Substanz durch das ungelöst gebliebene «Chitin» bedingt, so dürften die in der Flüssigkeit vorhandenen Eiweisskörper nicht, wie später dargelegt werden wird, dasselbe Verhalten gegen Jod und Anilinfarben zeigen, wie die Combination von Chitin und Hyalin, wie das Amyloid. Das aus einer grossen Menge meines Präparates gewonnene Minimum an Rückstand erwies sich als aus Gefässtrümmern zusammengesetzt.

absetzt, erst bei bedeutendem Ueberschuss quillt und sich allmählig, jedoch vollständig löst. Jener weisse Niederschlag geht bei Einwirkung von Alkalien leicht wieder in Lösung, und diese zeigt gegen Säuren dasselbe Verhalten wie die erstgenannte Flüssigkeit. Die alkalische Amyloidlösung wird ferner durch schwefelsaures Kupfer, basisches Bleiacetat und Quecksilberchlorid gefällt. Neutralisirt man dieselbe, so erzeugt Alkohol einen Niederschlag und erfolgt bei Kochen und tropfenweisem Zusatz von Essigsäure oder Salpetersäure eine kleinflockige Fällung, die sich rasch absetzt, im Gegensatz zu dem dichten, sehr langsam sich abscheidenden Präcipitate durch Säuren aus alkalischer Flüssigkeit bei gewöhnlicher Temperatur. Bei längerem Aufbewahren der alkalischen Lösung oder bei mehrstündigem Kochen nimmt die Menge der Fällung durch Säuren immer mehr bis zum Verschwinden ab. In keiner Phase ist abgespaltener Schwefel durch Bleiacetat nachweisbar. Der durch Säure erzeugte Niederschlag wird durch Methylviolett rothviolett, durch Jodjodkalium braunroth gefärbt. Wir haben es wahrscheinlich zunächst mit gelöstem, unveränderten Amyloid zu thun, welches weiterhin wohl in Alkalialbuminat übergeht — allerdings lässt sich keine Abspaltung von Schwefel nachweisen. Als letzteres dürfte, obwohl nicht mit Sicherheit, die leichte Fällung anzusehen sein, welche im Filtrate von dem durch Säure erzeugten Niederschlag auf Zusatz von gelbem Blüllaugensalz entsteht und in der Wärme nicht verschwindet. Je länger das Alkali auf die amyloide Substanz einwirkt, um so reichlicher wird Anfangs, sei es in dem Filtrate von dem eben besprochenen Niederschlage durch Ferrocyankalium, sei es in der bei Ansäuern bereits klar bleibenden Lösung, das Präcipitat durch Kochsalz, nach Neutralisation im Ueberschusse eingetragen: hauptsächlich primäre Albumosen nach Neumeister. Später vermindert sich ihre Menge und die im Filtrate davon durch schwefelsaures Ammon fällbaren secundären Albumosen nehmen zu. Dabei entsteht auch nach längerer Einwirkung jenes Fällungsmittels in der vom Niederschlage ablaufenden Flüssigkeit durch Trichloressigsäure eine leichte



Trübung, welche im Ueberschusse verschwindet: Pehring's Albumosenfällung<sup>1)</sup>. Das klare Filtrat gibt noch deutliche Xanthinproteinreaction, welche auf Pepton hinweist. Alle angeführten Fällungen, sowie der Eindampfrückstand der schliesslich erhaltenen Flüssigkeit werden durch Lugol'sche Lösung violettbraun, durch Methylviolett rösa bis rothviolett.

In organischen Säuren (Essig-, Oxal-, Weinsäure) z. B. von 5% quillt die amyloide Substanz und löst sich, besonders bei höherer Temperatur, allmähig, doch bedeutend langsamer als in Alkalien von gleicher Concentration<sup>2)</sup>. In der Flüssigkeit veranlasst Ferrocyankalium eine dichte Fällung, welche in beträchtlichem Ueberschuss des Reagens löslich ist, in der Wärme aber nicht verschwindet. Dieselbe geht in Kalilauge in Lösung, aus welcher Essigsäure einen erst bei sehr bedeutendem Ueberschuss allmähig verschwindenden Niederschlag ausfällt. Diese Präcipitate geben mit Methylviolett eine rothviolette, mit Jodjodkalium eine braun- bis granatrothe Färbung. Der Niederschlag durch Ferrocyankalium ist Anfangs wohl als unverändertes Amyloid, weiterhin vielleicht als Acidalbumin aufzufassen. Bei Uebergiessen desselben mit heissem Wasser zeigt die ablaufende Flüssigkeit beim Erkalten eine leichte Trübung, die beim Erwärmen wieder verschwindet. (Hemialbumose.) Die essigsäure Amyloidlösung ist ferner durch schwefelsaures Kupfer, basisches Bleiacetat, Quecksilberchlorid, Ferricyankalium, Chlornatrium, schwefelsaures Natron, Alkohol, Gerbsäure und Pikrinsäure fällbar; ebenso entsteht wegen der relativ geringen Löslichkeit der amyloiden Substanz in organischen Säuren bei successivem Abstumpfen derselben durch Alkali, z. B. Kalilauge, auch durch kohlen-saures Natron, ein Niederschlag, der endlich durch freies Alkali wieder in Lösung geht. Bei längerer Einwirkung der organischen Säuren auf das Amyloid entstehen in gleicher Weise, wie es bezüglich der Alkalien angegeben, primäre, weiterhin auch

<sup>1)</sup> Centralblatt f. Physiologie, 1893, 7, Nr. 2.

<sup>2)</sup> Die organischen, noch mehr die Mineralsäuren, können daher zum Fällen alkalischer Amyloidlösungen benützt werden.

secundäre Albumosen, gelingt ebenso die Fällung mit Trichloressigsäure und der Nachweis von Pepton. Diese Körper geben gleichfalls die Farbenreactionen mit Jod und Methylviolett.

Auch in Mineralsäuren (Salz-, Schwefelsäure) löst sich das Amyloid allmählig<sup>1)</sup>. In der Flüssigkeit entsteht durch Essigsäure und Ferrocyankalium eine Fällung, welche im Ueberschusse des Reagens verschwindet und beim Erwärmen etwas abnimmt. Demnach dürfte unverändertes Amyloid, respective Acidalbumin und etwas Hemialbumose vorhanden sein. Die salzsaure Lösung gibt auch mit Chlornatrium, schwefelsaurem Natron, Alkohol, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure, sowie mit Kaliumquecksilberjodid einen Niederschlag. Nach längerer Action der Mineralsäuren auf die Substanz werden primäre und secundäre Albumosen (auch nach Pekelharing), sowie Pepton nachweisbar, auch zeigen diese Körper die bekannten Farbenreactionen.

Durch 4<sup>o</sup>/<sub>oo</sub> Pepsinsalzsäure (Pepsin nach Brücke dargestellt) wird die amyloide Substanz, wie bereits S. Kostjurin<sup>2)</sup> gefunden, allmählig gelöst. Prüft man die Flüssigkeit, nachdem der Grosstheil des Präparates in Lösung gegangen ist, so ergibt sich folgender Befund. Durch gelbes Blutlaugensalz oder kohlensaures Natron entsteht ein relativ geringer Niederschlag, welcher im Ueberschusse des Reagens verschwindet und beim Erwärmen abnimmt. Schon Kostjurin gibt an, — was ich bestätigen kann — dass bei Neutralisation ein durch Gentianaviolett roth, durch Jod oder Jod und Schwefelsäure braunroth färbbarer Körper ausfällt. Derselbe ist wohl unverändertes Amyloid, respective Acidalbumin, mit etwas Hemialbumose gemengt. Das Filtrat weist in reicher Menge sowohl primäre und secundäre Albumosen (auch nach Pekelharing), als auch Pepton

<sup>1)</sup> E. Ludwig bemerkt bereits in einer Notiz zu Kostjurin's Publication, dass Amyloid durch Digeriren mit 4% Salzsäure bald in Lösung gehe. Wiener med. Jahrbuch 1886, S. 181.

<sup>2)</sup> Wiener med. Jahrbuch 1886, S. 181. Wratsch 1886, S. 284. Listy chem. (Prag), 10, S. 239.



auf. Auch diese Umwandlungsproducte verhalten sich gegen Jod und Methylviolett wie das Amyloid selbst.

Auch durch Trypsin (bezogen von Merk) in schwach alkalischem (durch kohlen-saures Ammon) 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> Salicylwasser wird Amyloid angegriffen. Nach 24 stündigem Erwärmen auf 40° waren 2 gr. desselben durch 1 gr. des Fermentes bis auf einen geringen Rückstand gelöst, der sich wie Amyloid verhielt und dessen Asche phosphorreicher erschien als die des ursprünglichen Präparates: wohl infolge von Unverdaulichbleiben des beigemengten Nucleoalbumins, respective Nucleins. Die Flüssigkeit gibt bei Versetzen mit Essigsäure eine leichte Trübung, die im Ueberschusse von Säure verschwindet: demnach ist wohl gelöstes Amyloid, respective Alkali-albuminat vorhanden. Ferner sind reichlich primäre und secundäre Albumosen (auch nach Pikelharing), sowie Pepton nachweisbar. Diese Körper werden mit Lugol'scher Jodlösung braunroth bis braunviolett, durch Methylviolett rosa bis rothviolett.

Durch mehrtägiges Erhitzen von Amyloid mit Wasser im zugeschmolzenen Rohre geht ein Theil in Lösung<sup>1)</sup>; diese reagirt schwach sauer. Durch Essigsäure und Ferrocyan-kalium erfolgt eine leichte Trübung, die beim Erwärmen verschwindet: Hemialbumose. Daneben sind primäre und secundäre Albumosen (auch durch Trichloressigsäure fällbare) nebst Pepton vorhanden: Farbenreactionen charakteristisch.

Nach dem Vorstehenden löst sich die amyloide Substanz leicht in Alkalien, weniger gut in organischen und Mineralsäuren, sowie bei der Pepsin- oder Trypsinverdauung und durch Erhitzen mit Wasser im Einschliessrohre. Es resultiren dabei Anfangs wohl unverändertes, gelöstes Amyloid, weiterhin Albuminate; bei längerer Einwirkung primäre und secundäre Albumosen und Pepton. Alle diese Producte geben die Farbenreactionen

<sup>1)</sup> Schon Kühne und Rudneff bemerken, dass sich die amyloide Substanz nach tagelangem Kochen mit Wasser löse. L. c.

in gleicher Weise wie die Muttersubstanz, ja zum Theile noch deutlicher.

Das Amyloid gibt also die Färbungs- und Fällungsreactionen der echten Eiweisskörper und liefert ganz analoge höhere Umwandlungsproducte wie diese<sup>1)</sup>. Auch der elementaren Zusammensetzung nach, deren Zahlen allerdings wegen der nicht zu leugnenden Unreinheit des Präparates nur einen beschränkten Werth besitzen, gehört dasselbe weit eher zu den echten Eiweisskörpern als zu den Albumoiden. Hammarsten<sup>2)</sup> gibt folgende Grenzwerte für die näher studierten, echten thierischen Eiweissstoffe an:

C . . . . .	50,6—54,5 %
H . . . . .	6,5— 7,3 »
N . . . . .	15,0—17,6 »
S . . . . .	0,8— 2,2 »

Die Zahlen für das Amyloid fallen durchaus innerhalb dieser Schranken, während die Mehrzahl der Albumoide einen niedrigeren Gehalt an C, fast alle einen höheren an N, die meisten S-haltigen einen weit beträchtlicheren an S aufweisen als unsere Substanz. Auch die grosse Resistenz gegen chemische Agentien, welche die Albumoide charakterisirt, kommt derselben nur in sehr beschränktem Maasse zu: gerade für diesen Punkt liefern meine früheren Angaben einige neue Beiträge. Demnach ist das Amyloid den echten Eiweisskörpern zuzuzählen und ist durch relativ geringe Löslichkeit, besonders in Säuren, durch höhere Widerstandsfähigkeit gegen Fäulniss, durch Fehlen von Schwefelabspaltung bei Alkaliwirkung und durch die bekannten Farbenreactionen gekennzeichnet.

<sup>1)</sup> Die niederen, secundären Spaltungsproducte — durch Kochen mit concentrirter Salzsäure (Hlasiwetz und Habermann, Horbaczewski, E. Schulze) oder mit Barytwasser (Schützenberger) oder mit Kaliumpermanganat (R. Maly) zu gewinnende Amidosäuren — müssen erst genauer studirt werden. Modrzejewski (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., I. Bd., 1873, S. 426) vermochte nur Tyrosin und Leucin zu isoliren. Beim Faulen erhielt Weyl (Zeitschr. f. phys. Chem., I. Bd., S. 339) Phenol und Indol.

<sup>2)</sup> Lehrbuch d. phys. Chem. 1891, S. 13.



Es ist nun die Frage, in welche Gruppe von jenen man es einreihen soll. Sowohl die relativ geringe Löslichkeit, besonders in Säuren<sup>1)</sup>, als die Art und Weise des Auftretens im Organismus berechtigen wohl dazu, diese Substanz zu den coagulirten Eiweissstoffen zu stellen: derselbe Platz dürfte dem Hyalin zuzuweisen zu sein, welches — wie noch später besprochen werden wird — mit dem Amyloid in naher Beziehung steht. Da ferner das histologische Bild in den meisten Fällen von systematischer Amyloidose entschieden für ein infiltratives Auftreten, also für hämatogenen Ursprung und nicht für die Entstehung durch locale Metamorphose; durch Degeneration der Organzellen spricht, möchte ich das Amyloid, wie auch das Hyalin, in der Mehrzahl der Fälle als eine besonders modificirte Coagulationsform des circulirenden Eiweiss, wahrscheinlich des Serumalbumins, nicht des Fibrins (vergl. z. B. die hyalinen und amyloiden Nierencylinder) auffassen. Die Coagulation könnte in den betreffenden Organen selbst erfolgen, oder es könnte die schon coagulirte Substanz — sei es bereits zu Amyloid modificirt, sei es noch als Vorstufe dazu — vom Blute her z. B. durch die Leukocyten den Organen zugeführt und daselbst abgelagert, eventuell weiter verändert werden. Die letztgenannte Möglichkeit legt A. Czerny<sup>2)</sup> seiner Ansicht von der Bildung des Amyloids zu Grunde und betont gegenüber Cohnheim's Einwand wider die Infiltrationstheorie — das Amyloid sei im circulirenden Blute noch nicht aufgefunden — mit Recht, dass die weissen Blutkörperchen Substanzen, als deren Träger sie fungiren, doch nicht in dem Zustande

<sup>1)</sup> Auch das coagulirte Ovalbumin zeigt eine geringere Löslichkeit in Säuren als das native: eine alkalische Lösung des ersteren gibt mit Essigsäure eine dichte Fällung, die sich sehr langsam absetzt und erst in sehr bedeutendem Ueberschuss verschwindet, während der durch Essigsäure aus der natürlichen oder alkalischen Lösung des nativen Ovalbumins erzeugte Niederschlag sich bei weiterem Zusatze von Säure rascher löst. Eine neutralisirte Lösung von coagulirtem Ovalbumin in Alkali gibt, ebenso wie eine analoge von nativem, bei Kochen und Eintropfen von Säure eine Abscheidung in Flocken.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 31, 1892, S. 190.

abgeben müssten, in welchem sie dieselben transportiren. Nach den Untersuchungen des genannten Autors ist nämlich jene Substanz, welche unter gewissen pathologischen Verhältnissen, besonders bei chronischen Eiterungen, durch die gleichzeitig vermehrten Leukocyten aus dem Eiterherd in das Blut gebracht wird, nicht als Glykogen, wie Ehrlich gemeint, sondern als eine Vorstufe des Amyloids aufzufassen: zwischen der mit Amyloidreaction combinirten Leukocytose und dem Auftreten von Amyloid in den Organen (Milz, Leber, Niere, Darm u. s. w) besteht aber, wie Czerny experimentell gezeigt, ein enger Zusammenhang. Die Ursache der Coagulation, Modification und Ablagerung bleibt freilich noch un- aufgeklärt. Die erstere könnte durch irgend ein pathologisches Enzym erfolgen, welches entweder aus den Eiterherden stammt oder etwa von den in ihrem Stoffwechsel alterirten Organzellen erzeugt wird. Die den Farbenreactionen zu Grunde liegende Modification mag auf einen ähnlichen Factor zurückzuführen sein. Dass dieselbe überhaupt an hyalinen, respective coagulirten Massen auftreten kann, beweisen die allerdings seltenen amyloiden Nierencylinder, sowie folgende Beobachtungen. Schon Friedreich<sup>1)</sup> kam zu dem Resultate, dass die geschichteten Amyloidkörper in der Lunge aus extravasirten Blutmassen entstehen. Friedreich und Kékulé<sup>2)</sup> berichten über die Amyloidreaction seitens der alten Gerinnungen an der Wand einer Hämatocele. Rählmann<sup>3)</sup> constatirte, dass dem Auftreten des Amyloids in der Conjunctiva ein Stadium hyaliner Entartung vorausgehe. (Derselbe beobachtete auch völliges Verschwinden der amyloid degenerirten Massen.) E. Lambling<sup>4)</sup> fand in einer Niere Hyalin und Amyloid vereint. Durch Grawitz<sup>5)</sup> wurde ein Zusammenhang von amyloider und hyaliner Degeneration in

<sup>1)</sup> Virch. Arch., Bd. X, S. 507.

<sup>2)</sup> L. c.

<sup>3)</sup> Virch. Arch., Bd. 87, S. 325.

<sup>4)</sup> Compt. rend. soc. biolog., Bd. 40, S. 51 (1889). Rf. J.-B. f. Thier-Chemie, Bd. 19, S. 486.

<sup>5)</sup> Virch. Arch., Bd. 94, S. 279.



der Nasenschleimhaut und Luftröhre eines Pferdes, durch Stilling<sup>1)</sup> ein solcher in der Milz und durch Wild<sup>2)</sup> am Bindegewebe nachgewiesen<sup>3)</sup>. Andererseits beobachtete Litten<sup>4)</sup>, dass Amyloid, in die Bauchhöhle von Thieren verbracht, anscheinend allmählig in Hyalin übergeht. Ob die Chondroitinschwefelsäure (R. Oddi) mit jenen Processen, etwa mit der charakteristischen Ablagerung in bestimmten Organen, etwas zu thun hat, muss dahingestellt bleiben. — Immerhin fehlt noch der Versuch, jene Modification an Hyalin oder coagulirtem Albumin künstlich zu erzeugen oder durch Einbringen solcher Stoffe in den Körper von Versuchsthieren mit artificieller Amyloidose<sup>5)</sup> hervorzurufen.

Im Gegensatz zu der im Vorstehenden erörterten Entstehung des Amyloids bei systematischer Amyloidose (durch Coagulation des circulirenden Eiweiss, resp. des Serumalbumins) dürfte die Bildung der Substanz bei localer Amyloiderkrankung, wie z. B. Rählmann<sup>6)</sup> an der Conjunctiva beobachtete — vielleicht gehören auch die bekannten corpora amylacea hierher — durch Gerinnung im Plasma der Organzellen, durch eine Form der Coagulationsnekrose (Weigert) erfolgen.

<sup>1)</sup> Virch. Arch., Bd. 103, S. 15.

<sup>2)</sup> Beitr. z. path. An. von Ziegler, Bd. I, S. 177.

<sup>3)</sup> Ich habe Kenntniss von einer Struma, welche bei der Section keine, nach einigen Tagen aber deutliche Amyloidreaction zeigte.

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschrift 1887, Nr. 24, 25, 26.

<sup>5)</sup> Solche gelang bisher Frisch (Wiener Sitzungsberichte, Bd. 76, Abth. III, S. 109) an der Kaninchencornea durch Einimpfen von frischem Milzbrandblut, Bouchard und Charrin (Compt. rend. soc. biolog., Bd. 40, S. 688, Rf. J.-B. f. Thier-Chemie, Bd. 19, S. 434) an den Organen von Kaninchen durch Infection mit dem Bacillus des blauen Eiters, sowie mit dem Tuberkelbacillus, A. Czerny (l. c.) an der Milz von Hunden durch fort-dauerndes Beibringen von Abscessen mittelst subcutaner Injection von Terpentinöl. R. Oddi's (l. c.) Versuche (Zufuhr reichlicher Mengen von chondroitenschwefelsaurem Natron) ergaben kein sicheres Resultat. — Die Arbeit von F. Selmi über giftige Alkaloide und Amyloidkörper aus faulendem Eiweiss (Gazz. chim. 1881, S. 254) blieb mir leider unzugänglich: das Referat in den Ber. der d. chem. Ges. 1881, S. 2254b bietet über die letzteren nichts.

<sup>6)</sup> L. c.

Ueber die Ursache der so merkwürdigen Farbenreaction des Amyloids bringt auch diese Arbeit keine Aufklärung: sie verzeichnet nur die Beobachtung, dass sämtliche höhere Umwandlungsproducte desselben sich diesbezüglich ebenso verhalten wie die Muttersubstanz. Liegt nun dieser Erscheinung wirklich eine Kohlehydratgruppe zu Grunde, so bleibt dieselbe noch bis zum Pepton herab in der Eiweissmolekel eingeschlossen, und das würde vielleicht die Schwierigkeit ihres Nachweises und das bisher negative Resultat der dahin gerichteten Versuche etwas begreiflich machen. Vielleicht ist es gerade unserer so interessanten Substanz vorbehalten, einmal ein Licht zu werfen auf die Beziehungen zwischen den Proteinkörpern und den Kohlehydraten.

Zum Schluss drängt es mich, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrath Prof. E. Ludwig den herzlichsten Dank für seine freundliche Anregung und Unterstützung auszusprechen.

Wien, im August 1894.