

Über das Verhalten des „lokalen Amyloids“ im Fluoreszenzmikroskop.

Von
I. Obiditsch-Mayer.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien.

(Eingelangt am 29. Nov. 1945. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Nov. 1945.)

Für das Amyloid werden seit *Virchow* kennzeichnende, histo-chemische Reaktionen angegeben, die morphologisch weitgehend differentes Verhalten zeigende Amyloidablagerungen bei allgemeiner und isolierter, tumorförmiger Amyloidose in gleicher Weise zur Darstellung bringen. Diese Tatsache ließ wiederholt die Frage aufwerfen, ob der allgemeinen typischen und atypischen Amyloidose und dem lokalen tumorförmigen Amyloid der gleiche krankhafte Vorgang im Organismus zugrunde liege und ob der im Gewebe abgelagerte pathologische Eiweißkörper den gleichen chemischen Aufbau zeige. Für die Bildung dieses Eiweißkörpers wird bei der allgemeinen Amyloidose eine Eiweiß-Stoffwechsel-Störung verantwortlich gemacht, die in einer Veränderung der Zusammensetzung der Serumproteine und gelegentlich in der Ausscheidung eines pathologischen Eiweißkörpers im Harn in Erscheinung tritt, während beim lokalen Amyloid allgemeine Stoffwechselstörungen, soweit uns bekannt, nicht beobachtet worden sind. Seit *Letterer* und *Löschke* wird das Wesentliche der Amyloidablagerungen in einer zur Abscheidung amyloider Massen führenden Antigen-Antikörperreaktion gesehen, wobei bei der typischen Amyloidose die Amyloidpräzipitation am Ort der Antikörperbildung bei großem Antigengehalt des Blutes und kleinem Präzipitinogengehalt des Gewebes angenommen wird, bei der atypischen Amyloidose eine Abscheidung in umgekehrter Weise, also am Ort der Antigenausschwemmung (*Letterer*). Das Antigen-Antikörperverhältnis wird umgekehrt als bei der typischen Amyloidose angenommen. In jüngster Zeit hat *Volland* der Meinung Ausdruck gegeben, daß in der Bildung des atypischen und lokalen Amyloids der Ausdruck einer bestimmten Re-

aktionslage des Bindegewebes zu sehen sei, die eng verwandt, aber nicht völlig gleich sei mit jener, die dem allergisch-hyperergischen Gewebeschaden zugrunde liegt. Bei Anwendung seiner Gedankengänge für die typische Amyloidose wäre eine gleiche geänderte Reaktionslage des Reticuloendothels Grundbedingung für die atypische Amyloidose. Bezüglich des Chemismus des Amyloids liegen zahlreiche Untersuchungen mit fast ebenso zahlreichen gegensätzlichen Resultaten vor, auf Grund welcher schon *Leupold* der Meinung Ausdruck gab, daß das Amyloid verschiedener Herkunft und nicht immer gleich gebaut sei. In gleiche Richtung weist auch der oft nicht immer völlig konstante Ausfall der typischen Amyloidreaktionen, wobei aber eine Gesetzmäßigkeit nicht deutlich in Erscheinung tritt.

Im Rahmen der Untersuchung eines Falles von Paramyloidose bedienen wir uns seinerzeit des von *Haitinger* angegebenen Fluorochromierungsverfahrens mit Thioflavin-Euchrysin und Thiacinrot. Das *Paramyloid* zeigt eine *bräunlichgelbe* oder gelbliche, *nur stellenweise hellgrünliche*, sekundäre Fluoreszenz mit fließenden Übergängen der Farbtöne ineinander. In gleicher Weise dargestelltes, *typisches* allgemeines *Amyloid* erschien *zumeist bräunlichrot*, wenig leuchtend, *manchmal auch grün*. Immer gleiches Verhalten zeigte dagegen sogenanntes *lokales Amyloid*, das unter dem Fluoreszenzmikroskop *blau* aufleuchtete, nur gelegentlich im Zentrum größerer Schollen einen grünlichblauen Stich annahm. Wir untersuchten 26 Fälle von lokalem Amyloidtumor des Stimmbandes, einen Fall von lokalem Amyloid in der Tonsille (publiziert von Professor *Chiari* 1936) und einen Fall von lokalem Amyloidtumor der Zunge. Mit Hilfe dieser Methode erscheint es somit möglich, eine auf Grund des differenten morphologischen Verhaltens zunächst nur vermutete, nun aber auch im mikroskopischen Bild färberisch darstellbare Verschiedenheit des lokalen und allgemeinen Amyloids in *chemischer* Hinsicht anzunehmen und darüber hinaus den Schluß zu ziehen, daß es sich bei beiden Prozessen auch um wesentlich differente Störungen des Stoffwechsels handle.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von *Haitinger* und *Gaiser* über das neue Fluorochromierungsverfahren mit Euchrysin- und Thiacinrot finden sich neben anderen Untersuchungsergebnissen auch Angaben über das Verhalten von Amyloid. In den Glomeruli einer Niere zeigt dasselbe grüne Fluoreszenz und erscheint stellenweise von einem braunen Saum umgeben; braun, wie Serumeiweiß, fluoreszierte das Amyloid in der Leber eines Serumpferdes; teils braun, teils grün erschien es im Herzen bei Paramyloidose und gelbgrün bis rotbraun im interstitiellen Gewebe einer Niere. Auf Grund dieser Befunde grenzen die beiden Autoren zwei Gruppen von Amyloideiweiß gegeneinander ab: die eine zeigt durch ihre Färbung eine weitgehende Verwandtschaft mit den Serumeiweißkörpern,

die andere hat schon bedeutende Änderungen physikalisch-chemischer Natur erfahren. Das braune Amyloid wird als das jüngere angesehen, aus welchem durch Metamorphose das grüne entsteht, wobei als Muttersubstanz aus den Kapillaren ausgetretenes Plasma angesehen wird, welches, wenn es nicht aufgesaugt wird, gewöhnlich Anlaß zur Fibrillenbildung gibt. Dieses soll bei Insuffizienz des mesenchymalen Apparats der „reparatorischen Kräfte“ (*Volland*) altern und sich von seiner chemischen und färberischen Plasmaverwandtschaft entfernen. Bei einer Milzamyloidose fanden *Haitinger* und *Gaiser* fließende Übergänge vom grünen Amyloid in blaues Hyalin, ein Befund, der sie veranlaßt, die übliche Trennung von Amyloid und Hyalin in der Pathologie als nicht für ganz berechtigt zu halten. Weiter bilden sie im gleichen Farbton, wie es unser lokales Amyloid zeigt, sich anfärbende hyaline Nekrosen in der Leber nach Allylformiatvergiftung ab. Diphtherische, ekklamptische und Stauungsnekrosen der Leber, Nekrosen bei Sublimatnephrose und hyaline Herzmuskelnekrosen bei Diphtherie ergaben analoge Befunde. *Wir* konnten weiters auch an dem Fibrinoid der Placenta, der sogenannten fibrinoiden Nekrose am Grunde peptischer Ulcera, der tuberkulösen Nekrose und dem nekrotischen Gewebe eines Nieren- oder Herzmuskelinfarktes, die gleiche blaue sekundäre Fluoreszenz feststellen. Der Kreis, der nach dem erwähnten Fluorochromierungsverfahren blau aufleuchtenden Substanzen ist mithin ziemlich weit zu ziehen und die blaue Fluoreszenz gibt uns keinen sicheren Aufschluß über die chemische Zusammensetzung der in der geschilderten Weise aufleuchtenden Substanz.

Gemeinsam aber mit dem morphologischen Verhalten der homogenen Massen und dem Ergebnis anderer histologischer Färbeverfahren bringt uns die sekundäre blaue Fluoreszenz möglicherweise doch in der Erkenntnis über die Art des in sogenannten Amyloidtumoren abgechiedenen Stoffs weiter. Die homogenen, balkigen und netzigen Massen färben sich mit dem Eosin leuchtend rot, mit dem Giesonfarbstoff gelb an, bei Malloryfärbung erscheinen sie rot, mit Kongorot sind sie rot dargestellt und in manchen Fällen, wo genügend Material vorhanden war, zeigten sie bei Gentianaviolett färbung im Gefrierschnitt stellenweise eine, zumeist allerdings nur schwache, Metachromasie. Bei Gram-Weigert-Färbung lassen sich die Massen nur zum Teil bläulich darstellen. Sie zeigen also bloß fibrinartige Färbbarkeit. Da sich die pathologischen Veränderungen bei diesen sogenannten Amyloidtumoren, des Stimmbandes zum Beispiel, im Bindegewebe, im Schleimhautstroma abspielen, werden die kollagenen Fasern mehr homogen und verlieren sich in den erwähnten homogenen Massen, etwa in gleicher Weise wie es für die sogenannte fibrinoide Degeneration des Bindegewebes bekannt ist. Nach *Bahrman* liegt dieser Veränderung eine Zusammensinterung der kollagenen Faserbündel, eine Verschmälerung, durch Entquellung bedingt,

zugrunde und an diese schließt sich eine Exsudation von netzig-fädigem Fibrin an, wobei sich fließende Übergänge von fibrinartig sich anfärbenden kollagenen Faserbündeln zu fädigem Fibrin finden. Die kollagenen Einzelfasern sind dabei durch Versilberung noch darstellbar. *Apitz* lehnt den Namen fibrinoide Degeneration ab und spricht von fibrinöser Infiltration mit Entartung der benachbarten Bindegewebsfasern. Am Rande der homogenen Schollen des von uns untersuchten sogenannten lokalen Amyloids splintern sich auch, wie dies *Bahrmann* betont, die kollagenen Fasern in versilberbare Fasern auf. In den Randpartien der kleinen Amyloidknötchen, häufig subepithelial, erscheint das bindegewebige Stroma ödematös aufgelockert und zusätzlich findet sich, in unseren Fällen allerdings häufig, eine Verbreiterung der Wand von Gefäßen durch Einlagerung gleichartiger homogener Massen; meist ist auch der Gefäßreichtum der Knötchen auffällig. Die beiden von *Volland* für das Amyloid zum Unterschied von Fibrin angegebenen Kennzeichen, Gefäßwandverdickungen und mehr grobschollige, homogene Massen, finden sich in großer Zahl zumeist erst in den größeren (älteren) Knötchen und könnten die Folge einer verminderten Resorptionsfähigkeit des Bindegewebes sein, bzw. besonders stark anhaltender Exsudation.

Gemeinsam mit den anderen genannten Befunden scheint die gefundene blaue sekundäre Fluoreszenz der homogenen Massen in den sogenannten Amyloidtumoren, die auch Fibrinoid in gleicher Weise zeigt, am ehesten die Anschauung *Vollands* zu stützen, der der Meinung Ausdruck gibt, daß die Entstehung des lokalen Amyloids, der des Fibrinoids jedenfalls zumindest in den Anfangsstadien ähnlich sei und sich dann weiter nur durch eine besondere Reaktionslage des Bindegewebes unterscheide.

Auch *Hueschmann* stellt schon die Identität des Amyloids im engeren Sinn und des sogenannten lokalen Amyloids in Frage und will in letzterem nur die Vorstufen des Amyloids in Form eines einfacheren, transsudierten Eiweißkörpers sehen, von denen es wieder Zwischenstufen gibt, bis zu jenen Massen, die nach ihren färberischen Eigenschaften seinerzeit *Virchow* als Amyloid bezeichnet hat. Er nennt die sogenannten lokalen Amyloidtumoren des Stimmbandes fibrinoid-hyaline Knötchen; er findet alle Übergänge von einer völlig fehlenden, bis zu einer deutlich ausgesprochenen Amyloidreaktion, die um so deutlicher wird, je länger der Prozeß besteht.

Die angeführten Befunde erlauben, wie wir glauben möchten, die Annahme einer sehr nahen Verwandtschaft zwischen Fibrinoid und lokalem Amyloid. Können sie weiter auch einen Beitrag zur Frage der Ursache der Bildung des lokalen Amyloids liefern? Wie bekannt, sieht *Volland* in der Bildung des lokalen Amyloids den Ausdruck einer bestimmten Reaktionslage des Bindegewebes, die eng verwandt, aber nicht völlig identisch sei jener, die dem allergisch-hyperergischen Gewebsschaden zu-

grunde liegt. Von anderer Seite (*Hart* u. a.) werden chronisch-entzündliche Prozesse für die Bildung des lokalen Amyloids verantwortlich gemacht, wobei aber immer die Möglichkeit offen gelassen wird, ob die entzündlichen Prozesse nicht sekundär reaktiv seien. *Huebschmann* denkt an durch mechanische Faktoren bedingte Zirkulationsstörung.

Chronisch-entzündliche Prozesse sind meist durch eine große Menge von Plasmazellen und auch das Vorhandensein von *Russelschen* Körperchen in erster Linie gekennzeichnet. Wiederholt finden sich schon im älteren Schrifttum Angaben, daß möglicherweise die Plasmazellen selbst Beziehungen zur Bildung lokalen Amyloids haben und in neuerer Zeit wird von *Apitz* angegeben, daß keiner der Amyloidtumoren ohne die Gegenwart von wuchernden Plasmazellen am Ort oder im Körper zustande kommt. Er sieht die herdförmigen isolierten Amyloidansammlungen als rückgebildete Tumoren an, in denen die Plasmocytomzellen in dem von ihnen gebildeten Eiweißkörpern sozusagen ersticken und gibt der Meinung Ausdruck, daß echte entzündliche lokale Amyloidosen durch die chemische Tätigkeit nichtneoplastischer Plasmazellen recht wohl zustande kommen können (z. B. im plasmazellreichen Granulationsgewebe des Trachoms), gleichwie die Paramyloidose bei plasmazellulärem Myelom. Da im Rahmen echter Amyloidosen derartige Bildungen nicht bekannt sind, wird von *Apitz* vorgeschlagen, daß der Name Amyloidtumor durch knotiges oder tumorförmiges Paramyloid ersetzt wird. Die Eiweißbildung in der gewöhnlichen, nichtneoplastischen Plasmazelle erschließt *Apitz* aus den *Russelschen* Körperchen und kristallinen Ablagerungen im Protoplasma. Diesen Gedankengängen *Apitz'* folgend, haben wir nun weiter versucht, in den Plasmazellen und *Russelschen* Körperchen sekundär blau fluoreszierende, wie das Amyloid sich verhaltende Massen nachzuweisen. Das Ergebnis war ein negatives, widerspricht zwar nicht der Annahme der Entstehung lokalen Amyloids aus Plasmazellen, gibt aber leider auch kein morphologisch faßbares, in diese Richtung weisendes Substrat. Mit Rücksicht auf das verhältnismäßig spärliche Vorhandensein von Plasmazellen in den kleinsten unserer Stimmbandknötchen, die wohl den Beginn der Veränderungen in Form nur zarter, netzförmig verzweigter, homogener Balken am Bindegewebe zeigen, möchten wir die beschriebene sekundäre blaue Fluoreszenz mit Veränderungen im Bindegewebe nach Art der fibrinoiden Degeneration in Zusammenhang bringen. Erst im Zentrum größerer homogener Schollen finden wir einen leicht gelblichen Farbton, der kräftiger und reiner auch bei allgemeiner Amyloidose mitunter zu sehen ist. Er wird von *Haitinger* und *Gaiser* als das ältere Amyloid angesehen, das jüngere, braune, fanden wir niemals in unseren lokalen Amyloidtumoren. Mit *Volland* ordnen wir somit die sogenannten lokalen Amyloidtumoren unter die allergisch-hyperergischen Gewebsveränderungen ein. Der genannte

Autor weist mit Recht darauf hin, daß Heiserkeit und Laryngitis als Symptome des anaphylaktischen Schocks geläufig sind, desgleichen vasomotorische Ödeme auf allergischer und ideosynkrasischer Basis in Form des Glottisödems, eine Tatsache, die sowohl das häufige Vorkommen des lokalen Amyloids im Kehlkopf erklären könnte, als auch für die allergische Natur der geweblichen Veränderungen sprechen dürfte. Auch *Chiari* gibt ebensolchen Gedankengängen Raum und möchte bei dem von ihm beschriebenen lokalen Amyloid in nur einer Tonsille zunächst eine Umstimmung des Gesamtorganismus durch häufige Anginen, die in der Vorgeschichte allergisch-hyperergischer Entzündungen eine bedeutsame Rolle spielen, annehmen und als hinzutretende lokale Komponente für die Amyloidbildung seines Falles einen einseitigen Mandelabszeß ansehen.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der von *Haitinger* ausgearbeiteten fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchungsmethode gelang es einen deutlichen und konstanten Unterschied im mikroskopischen Bild zwischen lokalem und allgemeinem Amyloid aufzuzeigen, der chemische Verschiedenheit der beiden Eiweißkörper wahrscheinlich macht und differente Störungen des Stoffwechsels vermuten läßt: Lokales Amyloid zeigt nach Vorbehandlung mit Thioflavin-Euchrysin eine blaue Fluoreszenz. Wir glauben in dem sogenannten lokalen Amyloid auf Grund der erhobenen Befunde einen der sogenannten fibrinoiden Degenerationen des Bindegewebes an die Seite zu stellende Veränderung sehen zu können, möglicherweise im Rahmen allergischen Geschehens entstanden.

Schrifttum.

Apitz, Über die Ursachen der Arterienthrombose. *Virchow Arch.* **313** (1944).

Apitz, Die Paraproteinosen. *Virchow Arch.* **306** (1940).

Bahrman, Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes. *Virchow Arch.* **300** (1937).

Chiari, Über isoliertes locales Amyloid in einer Tonsille. *M Schr. f. Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie* **71** (1937).

Haitinger und *Gaiser*, Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung. *Virchow Arch.* **312** (1944).

Hart, Handbuch der spez. patholog. Anat. von *Henke-Lubarsch*, **1, 3** (1928).

Huebschmann, Über Kehlkopfknötchen mit sogenannten „amyloiden“ Einlagerungen (fibrinoidhyaline Knötchen). *Virchow Arch.* **275** (1929).

Letterer, Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. *Virchow Arch.* **293** (1934).

Leupold, Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. *Beiträge z. pathol. Anat.* **64** (1918).

Löschke, Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serologischen Untersuchungen. *Beiträge z. pathol. Anat.* **77** (1927).

Volland, Zur Kenntnis der atypischen und lokalen Amyloidose. *Virchow Arch.* **298** (1937).