

## Ueber den Gang der amyloiden Degeneration.

Von Rud. Virchow.

In meinen letzten Mittheilungen über die der pflanzlichen Cellulose und Stärke analoge Substanz im Thierkörper konnte ich ausser den *Corpora amylacea* der Nervensubstanz nur die wachsartigen Degenerationen der Milz, Leber und Nieren als sicher dahin gehörig bezeichnen. Einige fremde Mittheilungen musste ich beanstanden, theils weil keine ausreichenden Reactionen über das Verhalten der Substanzen beigebracht waren, theils weil die Beobachtungen zu isolirt standen, um eine generelle Bedeutung beanspruchen zu können. Seitdem bin ich durch einige neuere Fälle in den Stand gesetzt worden, meine Erfahrungen etwas weiter auszudehnen und einige, wie es mir scheint, sehr wesentliche Fortschritte in der Erkenntniss dieser sonderbaren Veränderungen zu machen.

In allen diesen Fällen handelte es sich um langwierige und sehr erhebliche Erkrankungen im Knochensystem. Schon in meinen ersten Mittheilungen über die Wachsmilz habe ich hervorgehoben, dass es wesentlich chronische Knochenkrankheiten sind, bei denen sich diese Veränderung der Milz ausbildet, und seitdem habe ich fast gar keinen Fall gesehen, in dem nicht dieselbe Combination sich vorfand. Ja, die Wahrscheinlichkeit, diese Combination anzutreffen, hat mich richtig geleitet, indem ich die Autopsie gewisser Leichen, die eigentlich nicht zur Section bestimmt waren, zu erlangen bestrebt war. Wie soll man sich aber diese so häufige Combination anders erklären, als dadurch, dass die Knochenkrankheit einen bestimmenden Einfluss auf die Hervorbringung der Milz-, Leber- und Nierenkrankung ausübt? Regelmässig sind es primäre, sehr langdauernde Knochenkrankheiten, insbesondere Caries und Nekrose grösserer Knochen oder Skelettabschnitte, welche in ihrem späteren Verlaufe Kachexie und Hydrops, insbesondere Albuminurie und Nierendegeneration bedingen. Aber wie ist der nähere Zusammenhang aufzufassen? Man kann sich diesen auf doppelte Weise denken, entweder so, dass die Knochenkrankheit gewisse Störungen in der Ernährung überhaupt herbeiführt, welche die constituirenden Elemente der Milz, der Nieren und der Leber ihrer normalen Nahrungszufuhr berauben und sie bestimmen, die amyloide Veränderung einzugehen, oder so; dass die Knochenkrankheit wirklich die amyloiden Stoffe hervorbringt und diese erst nachträglich in die anderen Organe abgelagert werden. In dem ersteren Falle würde es sich um eine eigentliche Metamorphose, um eine idiopathische Erkrankung der Milz-, Leber- und Nieren-Elemente handeln; in dem zweiten würden wir es mit einer Metastase zu thun haben und die drüsigen Organe würden nur der Sitz der Ablagerung jener Stoffe sein.

Bis jetzt ist es mir noch nicht gelungen, in den Knochen selbst eine Substanz anzutreffen, welche mit der in den Unterleibsdrüsen vorkommenden übereinstimmt. Dagegen habe ich eine solche allerdings in Knorpeln aufgefunden. Bei einer alten Person, welche an vielen Gelenken die bekannten Veränderungen der senilen Arthritis zeigte, war die Schambeinfuge namentlich nach innen stark angeschwollen und ungewöhnlich beweglich. Als dieselbe durchschnitten wurde, erschien in der Mitte eine unregelmässige, senkrechte Spalte mit unregelmässigen, etwas höckerigen Wänden, ohne irgend einen flüssigen Inhalt. Die beiderseitigen Knorpellagen waren beträchtlich verdickt, von schmutzig gelblicher Farbe und sehr ungleichmässiger Consistenz; insbesondere die zunächst an der Spalte gelegenen Theile waren stellenweise förmlich erweicht, schmierig, oder wenigstens zerklüftet, so dass grössere Stücke von dem Uebrigen fast ganz abgetrennt waren und zuweilen nur durch kleinere Verbindungsmassen damit zusammenhingen. Die mikroskopische

Untersuchung ergab sehr mannichfaltige Bestandtheile. Im Allgemeinen waren die Knorpelzellen vergrössert, ihre Capseln sehr dick und breit; an vielen Stellen fanden sich grössere, in der Proliferation begriffene Gruppen; an einzelnen jedoch auch sehr kleine, rundliche oder flache Körperchen. Gegen die Spaltfläche waren viele Knorpelzellen in fettiger Degeneration begriffen, während zugleich die Grundsubstanz in eine weiche, trübe, streifige und körnige Masse umgewandelt wurde, in der hier und da Cholesterin erschien. An solchen Stellen konnte man das Ganze ohne Weiteres als atheromatöse Degeneration bezeichnen und dem bekannten Prozesse der Arterien parallel stellen. Unterhalb der Oberfläche fand sich von krystallinischem Cholesterin nichts mehr, dagegen zeigte die Grundsubstanz vielfache Veränderungen. Einzelne Inseln derselben bestanden in grosser Ausdehnung aus unveränderter hyaliner, dichter Masse; daneben fanden sich grössere Züge und Haufen, in denen die Grundsubstanz streifig und faserig wurde. Die Fasern glichen bald den steifen Splitterungen aus den bekannten asbestartigen Stellen der Rippenknorpel, bald waren es mehr harte, wellige und stark lichtbrechende Züge. Bei Zusatz von Jodlösungen, sowohl der einfach wässerigen, als der mit Jodkalium versetzten, färbten sich alsbald einzelne Theile der mikroskopischen Schnitte intensiv rothgelb (jodroth), während andere ganz hell und farblos blieben, die meisten ein gelbes und bei stärkerer Einwirkung ein gelbbraunes Aussehen annahmen. Wurde dann Schwefelsäure oder Chlorzink hinzugefügt, so wurden die rothgelben Stellen alsbald violett und zuweilen schön blau, doch behielt die Farbe immer einen starken Stich ins Röthliche. Auch bei sehr concentrirter Einwirkung der Jodkalium-Jodlösung nahm die Farbe schon ein dunkelrothes, fast violettrothes Aussehen an, insbesondere wenn der so behandelte Schnitt getrocknet und dann wieder mit Wasser angefeuchtet wurde. Schon mit blossen Auge konnte man an den Schnitten die Hauptstellen, wo die Jodreaction stattfand, sehr deutlich als dunklere, röthliche oder schwärzlich rothe Punkte erkennen, zumal wenn man feine Schnitte über einer rein weissen Unterlage betrachtete. Bei der mikroskopischen Betrachtung sah man leicht, dass es nicht etwa das Cholesterin war, welches die einfache Jodreaction gab; wie gewöhnlich war dieses auch nach Zusatz von Jod farblos und erst nach einer energischeren Einwirkung der Schwefelsäure oder des Chlorzinkes zeigte es die mehrfach erwähnten Farbenveränderungen.

Von besonderem Interesse war es nun, zu constatiren, an welchen Gewebstheilen die Reaction zu Stande kam. Hier zeigte sich alsbald, dass sowohl die Grundsubstanz, als die Körperchen daran Antheil nahmen und zwar so, dass es bald nur die eine, bald nur die anderen, bald, obwohl in geringerer Ausdehnung, beide waren. Von den Körperchen waren es zunächst wiederum in sehr schöner Weise die dicken Capseln, deren Färbung um so prächtiger hervortrat, je grösser die Körperchen und je freier die umliegende Grundsubstanz blieb. Allein an einzelnen Stellen schien auch die eigentliche Zelle (der Inhalt der Capsel) mitbetheiligt zu sein, und namentlich an den kleineren sah ich oft das ganze Körperchen durch und durch roth oder violett gefärbt.

Sonderbarerweise gelang es mir nicht, mikroskopische Merkmale aufzufinden, an denen man im Voraus erkennen konnte, ob die Theile auf Jod reagiren würden oder nicht. Weder an der Grundsubstanz, noch an den Körperchen sah ich die Stellen, welche sich später färbten, vor dem Zusatze des Jods anders, als diejenigen, welche sich nicht färbten, und wenn ich von der etwas auffälligen makroskopischen Beschaffenheit des ganzen Knorpels absah, so kann ich nicht sagen, dass ich an diesen Knorpeln etwas bemerkt habe, wodurch sie sich von vielen anderen senilen Knorpeln unterschieden hätten, welche die Reaction nicht zuliessen. Noch mehr gilt diess von den Intervertebralknorpeln dieser Frau, welche auch in den dichteren Schichten, wenngleich in etwas geringerer Ausdehnung, Stellen zeigten, an denen die Jodreaction sehr schön hervortrat. Vielleicht ist es gerade von Wichtigkeit, diesen Unterschied der Knorpel von den übrigen, namentlich drüsigen Organen hervorzuheben, denn bei allen diesen zeigt sich an den amyloiden

Stellen gewöhnlich schon eine, besonders in höheren Graden der Veränderung ohne alle Reaction erkennbare Abweichung, namentlich das Auftreten einer glänzenden, blassen, die Theile verdickenden Substanz.

Einen weiteren Schritt vorwärts machte ich bei der Autopsie eines 13jährigen Knaben, der unter Albuminurie und Hydrops (Anasarca, Ascites, Hydrothorax) nach Spondylarthrocace zu Grunde gegangen war. Es fand sich bei ihm eine fast vollständige Zerstörung der Intervertebralscheibe zwischen dem letzten Lumbal- und ersten Sacralwirbel mit Caries der benachbarten Wirbelkörper und grossen Senkungen durch die *Incisura ischiadica* und über die *Crista ilium*, welche sich weithin zwischen die fettig degenerirten Muskeln des Oberschenkels und Gesässes erstreckten und in grossen Fisteln nach aussen aufgebrochen waren. Tuberkeln fanden sich nirgend, auch nicht in den Lungen; nur eine einzige Mediastinaldrüse war geschwollen und mit käsig-nekrotischer Masse erfüllt. Dagegen bestand eine sehr vorgerückte parenchymatöse Nephritis mit amyloider Degeneration der Glomeruli, Sagomilz und leichte Vergrösserung der Leber, deren Zellen in der Nähe der Pfortaderäste mit Fett, gegen das Innere der Acini mit amyloider Substanz erfüllt waren. Alle wachstartig aussehenden Theile der Milz, Leber und Niere gaben schon mit Jod für sich eine deutliche und mit blossem Auge wahrnehmbare Reaction, bei Zusatz von Schwefelsäure prächtige violette und blaue Färbungen.

Meine Aufmerksamkeit wurde schon während der Section besonders in Anspruch genommen durch den Zustand der Lumbardrüsen. Diese waren nämlich mässig vergrössert und sahen von aussen eigenthümlich blassgrau und durchscheinend aus. Auf Durchschnitten ergab sich, dass die Medullarsubstanz (der Hilus) unverändert, dagegen die Corticalsubstanz mehr oder weniger vollständig in eine helle, anämische, durchscheinende, fast ganz farblose und gallertartige Substanz umgewandelt war. Diese fand sich am reichlichsten in den Drüsen, welche der kranken Stelle der Wirbelsäule am nächsten lagen und reichte hier fast durch die ganze Dicke der Rinde. Höher hinauf waren es mehr die peripherischen Theile der Rinde, in welche die zuführenden Lymphgefässe einmünden, während die um den Hilus gelegenen, inneren Theile der Corticalsubstanz noch ihr gewöhnliches Aussehen darboten. — Schon mit blossem Auge, noch besser mit der Loupe konnte man deutlich erkennen, dass die Substanz nicht gleichmässig erkrankt war, sondern dass sich die Veränderung an denselben Punkten fand, welche an einer normalen Lymphdrüse als weisse, runde, bläschenartige Stellen, als Follikel oder Alveolen sichtbar sind.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte diese Auffassung vollständig und die chemische Reaction ergab einen so entscheidenden Erfolg, dass die vollkommene Uebereinstimmung dieser Erkrankung der Lymphdrüsen mit der bei der Sagomilz früher von mir geschilderten (Archiv Bd. VI. S. 268.) daraus hervorging. Auch an den Lymphdrüsen sind es die Follikel, welche den eigentlichen Sitz der Erkrankung darstellen und auch hier gehen die eigenthümlichen Drüsenzellen (Lymphkörperchen) in demselben Maasse verloren, als die neue Substanz abgelagert wird. Die Follikel oder Alveolen vergrössern sich dabei, so dass die einzelnen die Grösse eines feinen Stecknadelknopfes erreichen, indess wird die Vergrösserung lange nicht so bedeutend, wie bei den Milzfollikeln. Die abgelagerte Substanz besteht gleichfalls aus relativ grossen, bis 0,04—0,05 Millim. im Durchmesser haltenden, runden oder leicht eckigen Körpern von blassem, farblosem, homogenem Aussehen, die bei stärkerem Drucke in der Art zerklüften, dass man ihren soliden Bau deutlich erkennen kann. An vielen sah ich kleine oberflächliche Vertiefungen von rundlicher, zuweilen leicht sternförmiger Gestalt, gewöhnlich 1 oder 2, in denen manchmal ein kleines, kernartiges Körperchen lag. Zwischen ihnen fand sich, wie ich es gleichfalls schon von der Milz beschrieben habe, ein feines Netz sternförmiger Elemente, in deren Knotenpunkten 1—2 deutliche Kerne enthalten zu sein pflegten. Schon bei einfachem Jodzusatz wurden die blassen Körper schön gelbroth, durch Jodkalium-Jod entschieden bläulichroth und wenn dann Schwefelsäure oder Jod-Chlorzink zugefügt

wurde, so erschien die prächtigste violette Farbe, die nach und nach in ein tiefes Blau überging. Selten habe ich diese Farben so schön hervortreten sehen.

Allein es waren nicht bloss die Elemente der Follikel auf diese Weise entartet, sondern es zeigte sich sehr bald, dass auch die feinen arteriellen Gefässe des Zwischenfollikelgewebes dieselbe Veränderung in ihren Häuten erfahren hatten. Sie waren verdickt, das Lumen verengert, die Wandungen glänzend, fast homogen und gaben die prächtigste Reaction. Auch diese Veränderung erstreckte sich aber nur auf die eigentliche Rinde der Drüse; weder in der Marksubstanz, noch ausserhalb der Drüse konnte ich an Blut- oder Lymphgefässen etwas Aehnliches auffinden. Auch innerhalb der Follikel zeigte das erwähnte Fasernetz die Färbungen nicht.

Für die Entwicklung der *Corpora amylacea* ist dieser Befund von grosser Bedeutung. Wenn man die Abbildungen vergleicht, welche Kölliker von den normalen Lymphdrüsen gibt (Mikr. Anat. II. 2. Fig. 365—367. Gewebelehre, 2te Ausg. Fig. 295—296.), so überzeugt man sich leicht, dass jedes einzelne Amyloidkorn nicht einer einzelnen Zelle, sondern einer ganzen Gruppe entspricht. Denn da das feine Maschenwerk im Innern der Alveolen erhalten bleibt und im Allgemeinen in jeder Masche nur ein *Corpus amylaceum* liegt, so muss letzteres eine ganze Menge früher vorhanden gewesener Zellen substituieren. Man kann daher die amyloide Degeneration auch hier nicht als eine einfache Umwandlung einzelner Zellen betrachten; wie bei den arteriellen Gefässen alle Theile der Wand, Bindegewebe und Muskelfasern zuletzt in einer homogenen Masse aufgehen, so ist es auch hier bei den Zellen der Lymphfollikel.

Diese Erkrankung setzte sich nach aufwärts sehr weit fort. Die epigastrischen Lymphdrüsen waren noch sehr bedeutend theilhaft und bei genauerer Nachforschung fanden sich sogar in einigen Bronchialdrüsen noch einzelne wachstartige Stellen von freilich grosser Beschränkung. Dagegen im Blutgefässsystem schien es Anfangs, als beschränke sich der Prozess auf die kleinen arteriellen Gefässe der Lymphdrüsen, der Milz und Nieren, bis sich endlich eine ganz ausgedehnte Betheiligung der arteriellen Gefässe des Digestionstractus ergab.

Zuerst bemerkte Hr. Dr. Jochmann, der sich mit Untersuchungen des Magens beschäftigte, dass an der Magenschleimhaut eine starke Jodreaction hervortrat, und als ich den Gang dieser Reaction genauer verfolgte, so ergab sich sehr deutlich, dass es immer die Gefässe waren, von denen dieselbe zuerst ausging und an denen sie am stärksten hervortrat. Bei weiterer Nachforschung fand ich dieselbe Alteration an den Schleimhautgefässen des Oesophagus und des ganzen Darmtractus, namentlich aber des Dünndarmes. Ueberall beschränkte sich dieselbe auf die feinen arteriellen Gefässe der Schleimhaut, höchstens dass sie in die obersten Lagen der Submucosa hineinreichte; in den eigentlichen Capillaren liess sie sich noch etwas von der arteriellen Seite her verfolgen. Ohne Reagentien sah man nicht viel daran verändert, höchstens dass die Wandungen etwas dicker und homogener waren; dagegen durch Jod und Schwefelsäure trat eine sehr intensive, dunkelviolette Farbe hervor, die nirgends in ein so schönes Blau überging, wie an den Lymphdrüsen, die aber doch sehr charakteristisch war. Auch einfaches Jod gab schon sehr starke Färbungen. — Für das blosse Auge war die Veränderung nicht sehr auffällig. Die Schleimhaut aller dieser Theile erschien sehr blass, am Magen und der Speiseröhre etwas dick, ungewöhnlich durchscheinend, stellenweise fast etwas gallertartig.

Durch diesen Fall ist das constatirte Gebiet der amyloiden Degeneration erheblich erweitert worden, und eine neue Beobachtung gestattete sehr bald, die Zuverlässigkeit des Befundes zu prüfen. Ein Mann von 30 Jahren, der lange an Nekrose des Oberschenkels mit Senkungsabscessen und Fisteln gelitten hatte, starb ebenfalls mit Albuminurie und Ascites, nachdem sich noch ein subcutaner Abscess des Scrotums, eiterig-jauchige Parotitis und hämorrhagische Pleuritis gebildet hatte. Es fand sich ein wächserner Milztumor und parenchymatöse Nephritis mit sehr bedeutender amyloider Degeneration der Glomeruli, sowie der Gefässe und Harnkanälchen in den Papillen neben einfacher Fettleber und atrophischer Induration des Pankreas.

Der rechte Oberschenkel war äusserst hyperostotisch, an seinem unteren Drittheil mit einem grossen Substanzverluste und von da ausgehenden Fistelgängen; die umliegenden Weichtheile hatten eine *Tumor-albus*-artige Verdichtung erlitten. Die Lymphdrüsen am Oberschenkel und in der Leistengegend waren vergrössert, die Rindensubstanz etwas angeschwollen, hellgrau, stellenweise etwas mehr durchscheinend. Die mikroskopische Untersuchung zeigte hier deutlich den Beginn der amyloiden Degeneration in den Follikeln. Einzelne derselben waren ganz darin aufgegangen; andere enthielten in einzelnen Maschenräumen noch Lymphkörperchen; andere endlich zeigten nur kleine *Corpora amylacea* zwischen normalen Lymphkörperchen.

Sowohl in diesem, als namentlich in dem vorhergehenden Falle untersuchte ich eine Reihe anderer Organe in Beziehung auf das Vorkommen ähnlicher Veränderungen. Insbesondere fesselte der Zustand der Muskeln meine Aufmerksamkeit, da auch hier von einzelnen Schriftstellern etwas Aehnliches beschrieben ist und da namentlich bei dem Knaben mit Spondylarthrocace das Herzfleisch eigenthümlich blasse und durchscheinende, ganz wachsartig aussehende Stellen zeigte. Allein weder an dem Herzen, noch an den fettig degenerirten Muskeln des Gesässes und Unterschenkels erhielt ich deutliche Reactionen; ebenso wenig an der Schleimhaut des Respirationsapparats, an den Lungen und an der Schleimhaut der Harnorgane. Auch die nächste Umgebung der kranken Knochen und diese selbst liessen keine spezifische Erkrankung erkennen. Ebenso wenig fand ich im Blute morphologische Theile, welche als *Corpora amylacea* hätten beansprucht werden können.

Nichtsdestoweniger scheint es in Beziehung auf den Gang der Erkrankungen nicht zweifelhaft, dass die Anregung dazu wirklich von den kranken Knochen ausgeht, dass die Erkrankung sich von da auf die Lymphdrüsen in progressiver Reihe fortsetzt, endlich die Milz erreicht und sich zuletzt auf mehrere secretorische Organe ausbreitet. Unter diesen sind es stets zuerst die Nieren, dann die Leber, wahrscheinlich zuletzt die Schleimhaut des Digestionsapparates, welche erkranken, und es ist gewiss von grossem Interesse, dass sowohl an den Nieren, als an der Digestions-schleimhaut die Anfänge der Erkrankung stets die secretorischen Gefässe treffen, gleichwie auch in den Lymphdrüsen, der Milz und den Nierenpapillen die Gefässe und zwar hauptsächlich die arteriellen sehr frühzeitig mit getroffen werden. Ueberall geht in dem Maasse, als die neue Substanz abgelagert wird, das normale Gewebe verloren, und es sind nicht die einzelnen Elemente, welche für sich degeneriren, sondern ihre Erkrankung geschieht massenhaft, so dass die entstehenden Producte eine mehr gleichmässige, zusammenhängende Beschaffenheit annehmen. Nach Allem ist es daher zunächst wahrscheinlicher, dass es sich mehr um die Metastase einer an dem Orte der primären Erkrankung, d. h. in den Knochen gebildeten Substanz handelt, welche den einzelnen Theilen in gelöster Form zugeführt wird.

Die Beschaffenheit der abgelagerten Substanz ist nicht überall dieselbe, wie ich früher (Archiv Bd. VIII. S. 144.) ausführte, und wie schon Meckel in der Aufstellung des Speckrothes und Speckviolettes unterschied. Insbesondere findet sich, wie es scheint, bei weniger vollständiger Ablagerung eine Substanz, die durch Jod sehr schön roth gefärbt wird, aber mit Schwefelsäure die weiteren Färbungen in Violett nur unvollständig, in Blau gar nicht darbietet. So sah ich sie sehr massenhaft bei einem 14jährigen Knaben mit *Spondylarthrocace lumbalis*, dessen Leber 5 Pfd. 26  $\frac{3}{4}$  Lth., die Milz 14  $\frac{3}{4}$  Lth., die eine Niere 7  $\frac{3}{4}$ , die andere 7  $\frac{1}{2}$  Lth. wogen und wo fast das ganze Zellenparenchym der Leber, die Milz in ihrer Pulpe, die Nieren in den Glomerulis, den zuführenden Arterien und in den Papillen die vollständigste wächsnerne Degeneration zeigten. Mit Schwefelsäure wurde die jodrothe Farbe gesättigter, dann aber schnell schmutzig violett, mehr dunkelblauroth, stellenweis etwas grünlich. Hier war die Substanz daher in einer mehr unvollkommenen Form vorhanden, oder mit anderen Stoffen mehr gemischt.