

infolge ihrer anatomischen Lage und ihrer Funktion sich in einem Spannungszustand befinden, der sie für die Erkrankung zu prädisponieren scheint. Diese Spannung erhöht vielleicht infolge der Anämie, d. h. der mangelhaften Auswaschung der Muskeln, die Möglichkeit der totalen Verankerung der im Blut befindlichen Bakterientoxine an den Muskelzellen, wirkt aber weiterhin jedenfalls schädigend, indem sie den scholligen Zerfall der an einigen Stellen sich verändernden Muskelfasern erleichtert.

VII.

Die Beziehungen des Amyloids zum Bindegewebe.

(Aus dem Pathologischen Institut des Friedrichstädter Krankenhauses zu Dresden.)

Von

Dr. W. E b e r t.

Es ist von vornherein nicht anzunehmen, daß die pathologische Histologie, soweit sie rein morphologisch arbeitet, Wesentliches über die Entstehung der Amyloidosis, über die Resorbierbarkeit des Amyloids, über den Ablagerungsvorgang und andere uns unklare Vorgänge erkennen wird. Hier muß das Experiment, die Chemie und die pathologische Physiologie Klarheit schaffen.

Der Histologie, die sich ihrer Natur nach mit den Zuständen, wie sie sich dem Beobachter gerade bieten, beschäftigen muß, steht aber die Antwort auf die Frage nach Sitz und Vorkommen des Amyloids, nach dem Begriff der amyloiden Degeneration überhaupt und nach gewissen Beziehungen zwischen Amyloid und Hyalin zu; Fragen, die nach L u b a r s c h noch immer im Brennpunkte des Interesses der Amyloidforschung stehen und deren Beantwortung für die experimentelle und chemische Methode die Grundlage darstellt.

Hierin liegt die Berechtigung, aber zugleich die Beschränkung vorliegender Arbeit, die über das Verhältnis zwischen Amyloid, Hyalin und Bindegewebe Klarheit zu schaffen sucht.

Denn obwohl immer über die Frage, ob Amyloid durch Epithel- oder Bindegewebsumwandlung entstände oder infiltrativ in den Organen abgelagert würde, viel gearbeitet und gestritten worden ist, finden sich noch in der neuesten diesbezüglichen Literatur widersprechende Angaben.

So ist E d e n s (Zieglers Beitr. Bd. 35, 1904, S. 233) wieder für eine wirkliche Bindegewebsdegeneration eingetreten, und M. B. S c h m i d t (Verhdl. der D. Path. Ges. 1904, S. 1) hat sich seiner Meinung besonders in bezug auf die Retikulumfasern der Milz und die Tunica propria der Drüsen angeschlossen. Eben dieser Auffassung tritt noch E. G i e r k e bei (Lehrb. d. allg. Path. von Aschoff, 1911). Auf entgegengesetztem Standpunkt stehen W i c h m a n n (Zieglers Beitr. 1893 Bd. 13), G l o c k n e r (Virch. Arch. 1900, Bd. 160), R i b b e r t (Lehrb. d. allg. Path. 1911), S c h w a l b e (Allg. Path. 1911), Z i e g l e r, L u b a r s c h, D a v i d s o h n und viele andere Autoren.

Herr Geheimrat Schmorl machte mir den Vorschlag, mit Hilfe der Bielschowsky'schen Silberimprägnation, unserer genauesten Methode zur Darstellung der Bindegewebsfasern, diese Verhältnisse von neuem zu untersuchen, und überließ mir dazu gütigst Organe von acht Amyloidfällen.

Ich stellte zunächst mit der Jodreaktion, der Jodgrünfärbung und der Färbung mit Methylviolett fest, ob und wieviel Amyloid die Organe enthielten, und untersuchte amyloidarme und amyloidreiche Organe. Zur Benutzung kamen nur formalingehärtete Präparate, von denen ich Paraffinschnitte von nicht mehr als 7,5 μ Dicke herstellte, um sie zunächst nach der Bielschowsky-Methode zu behandeln. Auch orientierte ich mich an normalen Organen mittels Bielschowsky-Präparaten über Reichtum, Anordnung und Feinheit ihrer Bindegewebsfibrillen.

Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen, das Amyloid gleichzeitig darzustellen, gelang mir dies am besten mit der Birch-Hirschfeld'schen Methode, indem ich die Bielschowsky-Präparate etwa 10 Minuten in Bismarckbraun färbte, einige Minuten wässerte, zwei bis drei Minuten in 0,5 proz. Gentianaviolett färbte und schließlich in 0,5 proz. Essigsäure differenzierte. In Wasser, dem einige Tropfen Ammoniak zugesetzt waren, kurz abgespült, nach etwa 10 Minuten in Brunnenwasser gewässert und in Lävulose eingebettet, erzielte ich durchaus klare Bilder und Präparate von guter Haltbarkeit.

Von der Bismarckbraunfärbung ist an den fertigen Präparaten nichts zu sehen, aber ich führte sie doch stets aus, weil nach meiner Erfahrung die Entfärbung nicht amyloiden Gewebes nach der Gentianaviolettbehandlung bedeutend besser gelang.

Ich bemühte mich, möglichst alle Organe zu untersuchen, oft waren aber nur einzelne Organe aufgehoben. An Milz, Niere und Nebenniere konnte ich die umfassendsten Untersuchungen machen. Da aber bei allen Untersuchungen prinzipiell das gleiche Verhalten sich herausstellte, so ist wohl Untersuchungen an den Organen, von denen ich nur einen Fall zur Verfügung hatte, dieselbe allgemeine Gültigkeit zuzusprechen.

Das Amyloid ist an den Präparaten blau gefärbt, durchsichtig und durchaus klar, es zeigte niemals irgendwelche Struktur, war vollkommen homogen und immer scharf begrenzt, soweit man von scharfer Begrenzung bei Durchsichtigkeit reden kann. Niemals waren allmähliche Übergänge in normales Gewebe zu beobachten, stets endeten die blauen Massen scharf, ob sie nun gebuchtet in Schollen, in glatten Balken oder feinen Fäden lagen.

Die Bindegewebsfasern sind äußerst fein gezeichnet und tiefschwarz imprägniert.

Die Milz war in allen von mir untersuchten Fällen amyloid, oft in hohem Grade. Daneben konnte ich Anfangsstadien beobachten.

Das Bindegewebssystem der Milz besteht aus Trabekeln und Retikulumfasern. Die Trabekel stehen netzartig untereinander in Verbindung und tragen die größeren Gefäße in sich. Das Retikulum besteht aus feinen und feinsten Fasern, die in zarter, netzförmiger Anordnung durchaus zusammenhängend und regelmäßig zwischen den Trabekeln gelegen, einzelne oder mehrere Pulpazellen umschließen. Von den Trabekeln zweigen noch stärkere Bindegewebsfaserbündel ab und durchziehen unregelmäßig auf längere Strecken verfolgbare das Milzgewebe.

Die Bindegewebsanordnung in den Lymphknötchen ist von dem übrigen Retikulum nicht verschieden, nur sind im Retikulum die Maschen regelmäßiger mit Lymphzellen gefüllt.

Die gewöhnliche Form des Milzamyloids ist die Sagomilz. Schinkenmilz fand ich nur einmal, in einem Falle, wo Lues als Ätiologie festgestellt war. D a v i d - s o h n machte die auch von anderer Seite bestätigte Beobachtung, daß bei Schinkenmilzen meist Lues als Ursache zu finden sei (Verhdl. d. d. Path. Ges. 1904, Heft 1, S. 39).

Die Stärke der Entartung ist innerhalb einer Milz an den einzelnen Lymphknötchen eine verschieden starke, bisweilen fanden sich fast normale Knötchen neben hochgradig entarteten.

Bei mäßiger Entartung sieht man häufig Stellen, wo dünne Amyloidstreifen, deren Dicke freilich immer noch erheblich die der Bindegewebsfasern übertrifft, wie sonst die Bindegewebsfibrillen in Maschenform um Lymphzellen liegen, und es macht zunächst häufig den Eindruck, als ob das Amyloid an ihrer Stelle läge. Beim Drehen der Mikrometerschraube jedoch erscheint in gewisser Höhe entweder an der Außen- oder Innenseite oder seltener auch inmitten des Amyloidstreifens eine scharf gezeichnete, tiefschwarze, feine Faser, von einer normalen Retikulumfaser nicht verschieden, die also dem Amyloid an- oder eingelagert ist.

An zunächst normal erscheinenden Maschen läßt sich bisweilen der erste Anfang der Amyloidablagerung erkennen, indem man einer-, seltener beiderseits feinen, gleichmäßig dicken und gleichmäßig scharfen Bindegewebsfasern schmale blaue Säume direkt angelagert sieht, die nicht stärker als die Faser selbst sind. Diese Säume erstrecken sich selten über die ganze verfolgbare Länge der Faser, sondern sind nur auf kurzen Strecken sichtbar. Aber gerade hier ist es außerordentlich deutlich zu erkennen, daß die Bindegewebsfaser, wo ihr dann der Amyloidsaum nicht mehr folgt, weder in ihrer Dicke, Färbung noch Zeichnung die geringste Veränderung gegenüber dem befallenen Teil aufweist. Die Faser zeigt außer dem Nebeneinander zum Amyloid keinerlei Beziehung. Einen Übergang in Amyloid, ein Schmälerwerden, Verquollensein oder Blässerwerden und Blautinktion der Faser habe ich nie sehen können, und solche Beobachtungen allein würden für die Möglichkeit einer amyloiden Umwandlung sprechen.

Ich habe allerdings nur an Milzen untersucht, die bis auf die Amyloidinfiltration keine Veränderung zeigten. E d e n s (a. a. O.) untersuchte an einem Milzinfarkt, verallgemeinerte aber nichtsdestoweniger seine Beobachtungen. Ich habe nie eine Stelle gefunden, wo ich eine Fasermwandlung hätte erkennen können.

E. Gierke (Lehrbuch Aschoff) behauptet, daß bei stärkeren Graden der Amyloidosis auch Interzellulärsubstanzen selbst, z. B. die Fasern des retikulären Bindegewebes und die Tunica propria der Drüsen amyloid reagierten, und glaubt, daß die Retikulumfasern der Milz auch wohl selbst amyloid aufquellen könnten.

Ich kann nach meinen Präparaten (ich fertigte von amyloiden Milzen etwa 60 Schnitte nach Bielschowsky) diese Anschauung nicht bestätigen und glaube vielmehr, daß sich mit der Bielschowsky-Methode jederzeit leicht das Gegenteil erweisen läßt, besonders in bezug auf amyloide Quellung der Fasern. Die vermeintliche amyloide Reaktion beruht meiner Ansicht nach sicher auf einem Durchscheinen des gefärbten Amyloids, das ja den Fasern unmittelbar anliegt und dieselben, wie Gierke sagt, umscheidet. Degenerierte und verquollene Fasern nehmen die Silberimprägnation bei weitem nicht so gut an, sie erscheinen blaß, breit und unscharf.

Auch will es mir prinzipiell nicht wahrscheinlich dünken, daß Fasern plötzlich bei stärkeren Graden von Amyloidosis amyloid sich umwandeln sollten, während sie im Beginn der Entartung es nicht tun sollten.

An Stellen mäßiger Entartung ist die Infiltration am allerdeutlichsten. Das Amyloid liegt in breiteren, etwa pulpazeldicken Balken und ist etwa konzentrisch in häufig durchbrochenen und unter sich in Verbindung stehenden Ringen in den Follikeln angeordnet. Querschnitte von Balken sind selten, so daß man sich im Raume das Amyloid etwa kapselförmig angeordnet denken

kann. Die Amyloidbalken sind vielfach begrenzt von feinen, scharfen, schwarzen Säumen einzelner Fasern oder auch von dickeren Bündeln, wenn mehrere Fasern von Amyloid an seinem Rande zusammengedrängt wurden. Häufig überklettern schräg feinste Fasern die Amyloidbalken oder sind ihnen parallel aufgelagert, auch über weitere Strecken. Gerade an solchen Stellen hat man bei gewöhnlicher Amyloidfärbung durchaus den Eindruck, als ob das Amyloid faserigen Bau hätte, oder als ob die Bindegewebsfasern gequollen wären und amyloide Reaktion gäben. Bisweilen sind Amyloidbalken geradezu umsponnen, bisweilen treten erst Bindegewebsfasern beim Drehen der Mikrometerschraube hervor und scheinen den Amyloidmassen eingelagert. Auch diese eingelagerten Fasern lassen keine Veränderung, wie Aufquellung oder Blaufärbung, erkennen, sie sind gleichmäßig fein und besonders in den von den Trabekeln sich abzweigenden stärkeren Bindegewebszügen oft auf längere Strecke verfolgbar. Bisweilen kann man allerdings eine Unterbrechung der Fasern erkennen, und einigemal war eine Auflösung in Detritus deutlich, aber von einer Quellung, von Übergang in Amyloid war gar nicht die Rede; der Detritus liegt genau so scharf gezeichnet und gesondert im Amyloid wie die unversehrte Faser. Im Verhältnis zu den relativ breiten Amyloidbändern ist von einer Bindegewebsverminderung, die doch schon erheblich sein müßte, an diesen Stellen nichts zu erkennen.

Wo die Amyloidbalken dicker sind und dichter liegen, fehlen ihnen zunächst die sonst eingeschlossenen Pulpazellen, es findet sich nur Amyloid, und dieses von Bindegewebe durchzogen. Diese dickeren Balken sind in ihrer Mitte ganz frei von durchziehenden Bindegewebsfibrillen, die nur noch an den Rändern eingelagert zu erkennen sind. Zentral sind die ganz von Amyloid umschlossenen, von der Ernährung abgeschnittenen Fasern zugrunde gegangen; Reihen von schwarz gefärbten Detrituskörnchen sind bisweilen als Reste zu sehen.

An Stellen starker Entartung ist der Bindegewebschwund sehr deutlich. Die feine durchgewobene Faser ist seltener zu sehen, zusammengedrückte dicke ungeordnete Bündel von Fasern durchziehen noch die breiten Amyloidmassen; schließlich gehen auch sie zugrunde, und dicke schwarze, aus Körnchen und Klümpchen zusammengesetzte Detritushäufchen sind dem Amyloid eingestreut.

Die Trabekel der Milz sind fast durchweg amyloid infiltriert. Hier liegt das Bindegewebe normal in ziemlich dichten gröberen gewellten Bündeln und bietet der Einlagerung des Amyloids offenbar mehr Widerstand als das lockere Retikulum, denn stark war die amyloide Infiltration hier nie. Nur kleine schmale blaue Bälkchen sind eingesprengt auch bei sonst hochgradiger Entartung, und von einer Atrophie der Fasern ist nichts zu sehen. Die Kapsel zeigt noch geringere Veränderungen.

Freies, nicht an Bindegewebe angelagertes Amyloid habe ich nicht finden können, und die Balkenform, in der sich das Amyloid fast durchweg findet, scheint gegen die Möglichkeit zu sprechen, daß Amyloid etwa frei im Saftstrom ausfallen könnte.

Bei der Schinkenmilz, die ich untersuchen konnte, waren die Follikel zwar nicht ganz frei, aber doch gegenüber dem allgemeinen Retikulum sehr wenig verändert und nur von spärlichen amyloiden Bälkchen durchzogen. Dagegen breiteten sich durch das übrige Gewebe, das bei Sagomilz weniger befallen ist, dichte Amyloidnetze, die Milzzellen einschließend. Die Retikulumfasern waren stets durchaus scharf gezeichnet, lagen hauptsächlich um die Amyloidbalken, innerhalb derselben waren häufig Reihen und Häufchen von Detrituskörnchen zu erkennen. Mittlere und starke Balken hatten auch hier eine reine, von Fasern und Detritus freie zentrale Zone.

Trabekel und Kapsel der Schinkenmilz verhielten sich wie bei Sagomilz.

Die Amyloidinfiltration an den Gefäßen der Milz zeigte dasselbe Verhalten wie die Gefäße aller Organe, die ich sonst noch beobachtete.

Zuerst findet sich das Amyloid der Gefäße dicht unter der Intima in den ersten Schichten der Media abgelagert, an den kleinsten Arterien und Kapillaren direkt unter dem Endothel. Es lagert sich hier den Bindegewebsfasern dicht an und begleitet sie zunächst als feiner blauer Saum. Einen Beginn an der Adventitia, wie ihn Litten (D. med. Wschr. 1887, S. 517) und Schilder

(Zieglers Beitr. Bd. 46, 1909) beobachteten, fand ich in meinen Fällen nicht. Häufig zeigten sich aber die ersten Veränderungen an der Adventitia frühzeitig, allein bei freier Media konnte ich sie nicht beobachten.

Bei den ersten Veränderungen ist von einer Strukturschädigung des Bindegewebsapparates der Gefäße nichts zu sehen. Die Fasern sind scharf und liegen straff im normalen Verband ihrer Umgebung. Aber bei stärkerer Infiltration ist eines auffällig, daß zwischen Intima und Media, an den Kapillaren direkt unter dem Endothel ein etwas breiterer und bei starker Entartung sehr breiter Amyloidring, meist als geschlossener Ring, im Gefäßquerschnitt auftritt. Ich habe zuerst den Eindruck gehabt, daß hier das Amyloid aus den Gefäßen gewissermaßen abfiltriert würde, dann aber fand ich denselben Ring an den Venen ausgebildet. Und bei genauerem Zusehen zeigten sich am Rande dieses Ringes häufig Reihen feiner schwarzer Detrituskörnchen und spärlich eingelagerte, ungeschädigte Fasern, und ich mußte den Ort, wo der Ring lag, nun als den der ersten Veränderung wiedererkennen, wo die dem Amyloid eingelagerten Fasern schon zugrunde gegangen waren.

Die ganze Media und oft die ganze Adventitia ist in diesen Stadien infiltriert. Hier sind die Fasern in ihrer Menge noch nicht verringert, in ihrem Kontur unverändert scharf und gleichmäßig fein gezeichnet, tiefschwarz liegen sie in den zarten Amyloidbalken, die die schmalen Faserzwischenräume ganz ausfüllen.

In fortgeschrittenen Fällen zeigte die Wand der Venen dieselbe Infiltration, seltener als ich nach der Literatur über diesen Punkt erwarten konnte, waren die Venen frei; ein Verhalten, das auch Schmidt und Schilder (a. a. O.) betont haben.

Wie normalerweise mit der Milz die Lymphdrüsen Ähnlichkeiten aufweisen, so auch in bezug auf die Amyloidablagerung.

Das Retikulum der Lymphdrüse ist ja ganz so angeordnet wie das der Milz, es fehlen nur die größeren Faserbündel, auch die Trabekel sind naturgemäß dünner. Das Retikulum ist etwas feiner und enger; selten liegt mehr als eine Lymphzelle in einer Masche. Die größeren Gefäße ziehen wie in der Milz durch die Trabekel.

Als Ablagerungsstätte sind in der Lymphdrüse die Sekundärknötchen bevorzugt, ähnlich wie die Lymphknötchen der Milz. Bei geringer Infiltration war eine herdweise Anhäufung des Amyloids auffällig. In kleinen Gruppen, weit voneinander entfernt, lagen einzelne Quer- und Längsschnitte von Amyloidbalken beisammen. Die Balken besaßen immer scharfe Konturen, waren stets ganz homogen und verhielten sich zum Bindegewebe genau wie das Amyloid der Milz, indem die Schollen gleichfalls nicht frei im Gewebe lagen, sondern immer an Bindegewebsfasern angeschlossen, ohne andere Beziehungen als das Nebeneinander zu zeigen. Denn die Fasern sind scharf und fein gezeichnet, begleiten die Amyloidbalken, ohne ihre Kontur irgendwie zu ändern, und wenn sie im Amyloid liegen, zeigen sie die gleiche Stärke und Schärfe der Zeichnung wie unbeteiligte Fasern. Wo größere Amyloidschollen sich finden und der Bindegewebsreichtum größer ist, liegen die Fasern den Amyloidschollen reichlicher an, die Fasern sind von dem anwachsenden Amyloid zusammengeschoben, und es macht den Eindruck, als ob das Amyloid mit Vorliebe ap-
positionell wüchse.

Dies war, wie schon gesagt, am auffälligsten in einigen Lymphdrüsen, die bei sonst fehlender Entartung einzelne Herde auffallend dicker Amyloidbalken in sich trugen. Das Amyloid setzt sich offenbar gern an schon niedergeschlagenes Amyloid ab, was ihm hier gerade im lockeren Lymphdrüsenretikulum leicht gemacht ist. Das zusammengeschobene Bindegewebe umgab größere Herde fast wie eine Kapsel, ein Verhalten, das schon von Leber beobachtet wurde.

Erst an stark entarteten Lymphdrüsen läßt sich eine Verminderung des Bindegewebes erkennen; viel auffälliger aber ist an diesen Stellen der Mangel zwischengelagerter Lymphzellen. Die Amyloidnetze sind eng, bisweilen ganz zusammengefloßen und schließen nur spärliche Bindegewebsfasern und Detritushäufchen ein.

An der Kapsel, wo das Bindegewebe straffer und reichlicher ist, ist offenbar auch die Anordnung des Amyloids gezwungen, indem sich nicht wie im Lymphknötchen Längs- und Querschnitte in fast gleicher Menge nebeneinander finden, sondern die Amyloidstreifen durchweg längs den Bindegewebszügen, den Fasern gleichgerichtet liegen. Eine Atrophie oder Mengenabnahme der Fasern ist hier so wenig zu erkennen, wie an den Trabekeln der Milz. Nie ist eine Faser gequollen, nie wird sie allmählich undeutlich. Bei Längsschnitten sind Amyloidbalken und Bindegewebsfasern auf weite Strecken genau nebeneinander zu erkennen und zu trennen. Die Fasern sind den blauen Streifen auf-, seltener eingelagert, erscheinen immer vollkommen fein und scharf, oft leicht gewellt innerhalb des glatten Amyloids. Seltener überklettern schräg feinste Fasern die Amyloidstreifen.

Die Niere zeigte in 6 von den 8 Fällen amyloide Veränderungen. Mit Ausnahme eines Falles waren immer nur Glomeruli und Gefäße befallen.

Die Glomeruli sind normalerweise relativ bindegewebsarm; die Kapillaren sind nur von wenigen Fasern umspunnen. Sehr reichlich aber sind an den Harnkanälchen die Bindegewebsfasern. Sie umschlingen die Kanälchen in engem, strickleiterähnlichem, feinfadigem Netz, indem reichlich parallel verlaufende Fasern sie begleiten und außerdem eine sehr dichte zirkuläre Umwicklung besteht.

Die Bevorzugung der Glomeruli für die Amyloidablagerung ist der der Gefäße gleichzustellen, unterscheidet sich auch histologisch nicht. Ein klarer blauer homogener Ring, frei von eingelagertem Bindegewebe, ist, wo ein Querschnitt gerade sichtbar, unter dem Endothel meist deutlich zu erkennen. Er ist bei beginnender Ablagerung sehr dünn, meist aber schon im ganzen Zirkel vorhanden; bei späteren Stadien zeigen sich dicke Ringe, die oft die Höhe von Kanälchenepithel erreichen. Im äußersten Rand der Ringe treten Detrituskörnchen oder feingezeichnete Bindegewebsfasern ungeschädigt auf. Also auch hier dasselbe schon beschriebene Bild.

Im ganzen erscheint die Amyloidanordnung knäueiförmig, wie die der Gefäße, und wo das Amyloid reichlicher ist, ist das Bindegewebe ganz zusammengedrängt. Schließlich ist es in einzelnen Glomeruli ganz in Detritushäufchen umgewandelt.

Erst bei sehr hochgradiger Entartung habe ich Amyloid zwischen den Bindegewebsfasern der Bowman'schen Kapsel abgelagert gefunden; auch dann nur in sehr dünnen Halbmonden, dem Kapselring parallel. Niemals trat es in so dicken Schollen auf wie in den Glomeruli, auch sehr selten in ganzen Ringen.

In dem Falle, wo Lues als Ursache des Amyloids erkannt war, bestand eine starke interstitielle Nephritis, und neben der Infiltration der Glomerulusschlingen bestand eine bedeutende Ablagerung von Amyloid in den Kanälchen der Niere. Als Zylinder (auf den Querschnitten ringförmig) von verschiedener Dicke bis zu Epithelhöhe liegen die amyloiden Massen zwischen dem Epithel und dessen bindegewebiger Umspinnung, der Tunica propria. Auf Längsschnitten war eine gleichmäßige Dicke auf weiter Strecke oft deutlich. Das Epithel liegt an den Präparaten meist etwas abgehoben vom Amyloid, unversehrt oder auch zerrissen im Lumen, bisweilen sogar ganz ausgefallen, sein Nichtbeteiligtsein war stets über allen Zweifel erhaben. Das gleiche gilt aber von der Tunica propria der Kanälchen, an deren amyloider Umwandlung B. Schmidt mit Edens und Gierke (a. a. O.) noch festhalten will. An dickeren Schnitten war die Struktur, wie sie eben als strickleiterähnlich beschrieben wurde, unverändert wieder zu erkennen. An dünneren Schnitten war freilich das Raumbild nicht deutlich, das Unbeteiligtsein der einzelnen Faser aber um so klarer. Ähnlich wie unter dem Endothel der Gefäße lag hier direkt unter dem Epithel zunächst eine von Bindegewebe absolut freie, durchsichtige Amyloidsschicht, näher der Membrana propria zeigten sich einzelne feine, scharf gezeichnete, in keiner Weise veränderte Bindegewebsfasern im Amyloid. An einzelnen Stellen war nur der freie Amyloidring gebildet, das Bindegewebe nur vom Epithel abgedrängt, zwischen seinen Fasern noch kein Amyloid zeigend.

Die Ablagerung zeigte sich bei weitem nicht an allen Kanälchen, viele waren ganz frei.

Daß das unter dem Einfluß der chronischen Entzündung neugebildete Bindegewebe besonders reich infiltriert gewesen wäre, wie es an andern Fällen beobachtet ist, konnte ich nicht finden. An diesen Fasern war recht spärlich und nur in dünnen Streifen Amyloid abgelagert, gerade deshalb konnte aber an der gleichmäßigen Feinheit der Fasern gut gesehen werden, daß sich auch ihnen Amyloid nur anlagert. Also auch diese einer chronischen Entzündung ihre Existenz verdankenden Fasern wandeln sich nicht amyloid um.

Die Amyloidosis der Gefäße an den Nieren unterscheidet sich nicht von der der übrigen. Ein bindegewebsfreier Amyloidring unter dem Endothel, dann die Media reichlich mit durchsichtigem, klarem Amyloid durchsetzt in dünnen Streifen, so daß es den Anschein hat, als läge die unveränderte Media auf zartem, blauem Grunde. Die Adventitia war nur bei größeren Gefäßen ergriffen.

Die Anordnung des Bindegewebes in der Nebenniere ist nach der Anordnung der Parenchymzellen verschieden.

Feinste Fasern umspinnen die Zellenreihen überall gleichmäßig, aber die gröberen Faserbündel sind in der Zona glomerulosa und reticularis rundmaschig angeordnet, während sie in der Zona fasciculata langmaschig liegen, den Zellbalken gemäß. Im Mark ist die Anordnung gleichfalls rundmaschig.

Diese Anordnung war auch bei starker Entartung leicht wieder zu erkennen, die gröberen Faserzüge lagen ungestört wie sonst in ihrem Verhältnis zu den Parenchymzellen, und nur die feineren Fasern waren geschädigt. Bei geringer Entartung waren nur die Gefäße betroffen. Die Zona glomerulosa war auch bei stärkerer Amyloidablagerung bis auf ihre Gefäße verschont, während das Mark und besonders die Zona fasciculata erhebliche Infiltration zeigte. Schilder (Zieglers Beitr. Bd. 46, S. 607) fand bei seinen Untersuchungen neben der Zona glomerulosa gerade auch das Nebennierenmark vollkommen frei.

An allen Schnitten war es durchaus klar, daß das Parenchym nicht amyloid war, häufig waren komprimierte und atrophische Zellstränge zu beobachten. An einzelnen Stellen war durch Reihen von Detritushäufchen, die zwischen blauen, durchsichtigen Balken lagen, nur ihre ehemalige Existenz noch zu erkennen. Die Breite dieser Balken überschritt die normaler Zellsäulen oft beträchtlich.

Die Amyloidbalken geben, da sie immer im Interstitium entstehen, dessen Anordnung genau wieder. Ihr Verhalten zum Bindegewebe konnte ganz ausgezeichnet in der Zona fasciculata beobachtet werden, weil hier überall langmaschige Fasern über weitere Strecken einzeln beobachtet werden konnten.

Diese Fasern sind tiefschwarz, zum Teil äußerst zart und fein in ihrer ganzen Länge und heben sich überall klar von dem durchsichtigen Amyloid ab, was bei gewöhnlicher Färbung mit Methylviolett nur gestreiftes Amyloid vortäuschte. Die Fasern lagen den Amyloidbalken an und waren von stärkeren Amyloidbalken deutlich zusammengedrängt. Ganz ausgezeichnet konnten die Bindegewebsfasern hier auch im Amyloid beobachtet werden. Auch diese Fasern hatten durchaus scharfe Konturen. Feine Fasern endeten bisweilen im Amyloid oder lösten sich in tiefschwarze, gleichfalls ganz scharf vom Amyloid getrennte Körnchen auf, aber niemals war eine Quellung, ein Dickerwerden von Fasern, ein Übergang in bläulich durchsichtige Streifen zu sehen. Ebenso habe ich niemals getrübbtes, nicht strukturloses Amyloid sehen können.

Anfangsstadien zeigten prinzipiell genau das gleiche Verhalten wie die Retikulumfasern der Milz. Zuerst tritt auch hier einer Faser entlang ein zarter blauer, sehr schmaler Saum auf, der sich allmählich verbreitert und zum Amyloidbalken auswächst, ohne die Bindegewebsfaser zu schädigen. Zeitig werden die spezifischen Parenchymzellen geschädigt. Bei stärkster Amyloidablagerung erst zeigt sich die Atrophie der Bindegewebsfasern, aber nicht so, daß die Fasern dünner würden, denn feinste Fasern sind auch in normalem Gewebe überall zu beobachten, sondern indem die Fasern körnig erscheinen, bis schließlich nur feinkörnige Detritushäufchen übrig bleiben; auch

hier besonders am Rande der Balken, die, wenn sie nur einige Stärke erlangt haben, eine freie zentrale Zone aufweisen.

Im Mark war eine herdförmige Ablagerung des Amyloids meist ganz deutlich. Im übrigen umspannen und durchflochten auch hier zarte Bindegewebsfasern ungeschädigt die schleifen- und netzförmigen Amyloidmassen.

Merkwürdigerweise und wohl zufällig war die Leber, die ich in allen acht Fällen untersuchen konnte, abgesehen von der in allen Fällen vorhandenen amyloiden Degeneration der im periportal Bindegewebe verlaufenden Gefäße nur in einem Falle amyloid; aber man konnte an diesem alle Stadien nebeneinander sehen, indem einzelne Läppchen mit Herden fortgeschrittenster Infiltration neben Läppchen mit geringster Veränderung zu finden waren. Auch hier war die Amyloidosis im ganzen auffallend herdweise aufgetreten.

Normal liegen feine Bindegewebsfasern den Leberzellbalken an, die zum Teil den Kapillaren zugehören und als Gitterfasern bekannt sind.

An Stellen geringer Infiltration scheinen schmale blaue durchsichtige Säume den Leberzellen bisweilen direkt anzuliegen, meist nur auf kurze Strecken sichtbar; oder aber es ist eine Bindegewebsfaser zwischen Leberzellen und Amyloidstreifen deutlich zu erkennen. Oft findet sich der Amyloidbalken auch überklettert von feinsten Fibrillen und nach dem Kapillarraum zu von feinen Fasern begrenzt. Die Fasern waren auch hier an der Amyloidbildung sicher unbeteiligt, denn nirgends war die Feinheit ihrer Kontur verändert, nirgends zeigte sich ein unscharfer Übergang in Amyloid. Das Bindegewebe ist im Vergleich zu den Amyloidmengen gar nicht vermindert, auch die Leberzellen selbst sind an wenig entarteten Läppchen nicht geschädigt. Sie zeigen ihre gewöhnliche Größe, nicht einmal die Verfettung, die in dem Falle vorhanden war, zeichnete die befallenen Läppchen besonders aus.

An Stellen fortgeschrittener Infiltration war das Amyloid meist nicht allgemeiner über die Läppchen verbreitet, es waren vielmehr die Amyloidstreifen in erster Linie dicker. Das Verhältnis zum Bindegewebe bleibt auch hier dasselbe. Das Amyloid ist umspunnen von feinsten Fasern, im Amyloid liegen sie seltener. Dicke Balken haben die Fibrillen an ihren Rändern zusammengeschoben zu dicken Bündeln. Die Mitte der Balken ist, wenn sie etwa Leberzellendicke erreicht hat, von Bindegewebe ganz frei, die Fasern sind entweder durch Druckatrophie oder wenn sie vom Amyloid ganz umschieden waren, auch durch den Abschluß vom ernährenden Saftstrom allmählich zugrunde gegangen. Der letztere Modus ist vielleicht für beginnende Amyloidosis der gewöhnliche, denn das Amyloid drückt, da es ja zunächst Platz genug hat, nicht stärker auf die Umgebung. Wenn aber breite Amyloidmassen weiter die Bindegewebsfasern zu wirren Bündeln zusammenschieben, tritt wohl die Zerstörung durch Druckatrophie in den Vordergrund.

Ein eigentümliches Bild wurde bei stärkster Entartung, die sich dann meist über ganze Läppchen oder größere Teile derselben erstreckte, beobachtet. Hier hatte man besonders bei schwacher Vergrößerung ganz den Eindruck, als ob die Leberzellen unter Erhaltung ihrer Form und ihres Zusammenhangs in toto amyloid degeneriert seien, so vollkommen gaben die Amyloidbalken die Struktur der Leberzellsäulen wieder. Aber an einzelnen Stellen fand sich noch inmitten der Amyloidbalken Detritus der zugrunde gegangenen, durch Druck atrophisch gewordenen Leberzellen. Die Annahme, daß die Leberzellen selbst amyloid entartet seien, war aber dadurch völlig ausgeschlossen, daß die Amyloidbalken an ihren Rändern, wenn auch spärlich, von Bindegewebsfasern durchzogen waren.

An Darm, Herz, Lunge und Schilddrüse fand ich nur die Gefäße amyloid infiltriert, für Schilddrüse und Epithelkörperchen betont Schiller neuerdings wieder, daß eine Umwandlung von Bindegewebe in Amyloid nicht vorkommt.

Meine Ergebnisse bestehen im Folgenden:

Eine Umwandlung von Zellen oder Bindegewebsfasern in Amyloid kommt nicht vor, auch nicht im Retikulum der Milz und der Tunica propria der Drüsen. Die Fasern bleiben, so weit sie nicht vollkommen zugrunde gegangen sind, selbst in hochgradig degenerierten Organen so darstellbar, wie in gesunden Organen; allmähliche Übergänge in Amyloid sind nicht zu sehen. Dagegen läßt sich die erste Ablagerung von Amyloid beobachten, ohne daß dabei eine Schädigung des Bindegewebes zu erkennen wäre. Amyloide Einschlüsse in Bindegewebszellen sieht man nicht. Wenn solche in Pulpazellen unter besonderen Umständen (z. B. in Infarkten), wo die Zellen ja tot sind, vorkommen, so darf diese Beobachtung auf keinen Fall verallgemeinert werden. Es ist ja auch gar nicht festgestellt, ob dabei eine amyloide Umwandlung oder eine Substitution des toten Materials durch Amyloid stattfindet. Faseriges Amyloid läßt sich bei der angewendeten Behandlung der Schnitte nicht auffinden.

Die Bindegewebsfasern gehen sekundär wohl bald, nachdem sie ganz von Amyloid umflossen sind, zugrunde. Denn dickere Amyloidbalken finden sich in ihren zentralen Teilen frei von eingelagerten Fasern, nur am Rande sind solche zu beobachten. Breitere Amyloidmassen zerstören auch stärkere Bindegewebszüge durch Druck.

Das Amyloid lagert sich in den Saftspalten des Bindegewebes ab. Es kristallisiert sich gewissermaßen an den Bindegewebsfasern ab und findet sich diesen in dünneren und später dickeren Schichten über weitere Strecken aufgelagert, tritt dagegen nie frei in den Saftspalten und Gefäßlumina oder auf Epithelzellen gelagert auf.

Das Amyloid hat eine Neigung zu appositionellem Wachstum. Es tritt daher nicht diffus und gleichmäßig über den Körper verteilt auf, sondern wird auch innerhalb der einzelnen Organe herdweise gefunden; wo einmal Amyloid abgesetzt ist, schreitet die Ablagerung fort, ehe neue Gewebspartien einbezogen werden. (Herdförmige Ablagerung betonen Schilder [Zieglers Beitr. Bd. 46, 1909, S. 602] für Schilddrüse und Epithelkörperchen; Steinhaus [Ztschr. für klin. Med. Bd. 45, 1902, S. 373] für das Herz.) Vielleicht sind die Herde, je schneller die Amyloidbildung vor sich geht, um so multipler, so daß schließlich diffuse Amyloidosis auftritt. Vielleicht sind lokale Amyloidtumoren, Fälle von ganz langsam fortschreitender Amyloidosis gleichfalls mit allgemeiner toxischer Ursache. (Langsames Wachstum der lokalen Amyloidtumoren bei H. Vogel [Inaug.-Diss., Bonn 1873], Zwingmann [Inaug.-Diss., Dorpat 1879].) In der Tat kommen ja alle Übergänge von Lokal- zu Allgemeinamyloid vor (Hildebrand, Virch. Arch. Bd. 140), B. Schmidt (a. a. O.) will jede Herdlokalisation als atypischen Anfang allgemeinen Amyloids ansehen. Die Autoren sind sich häufig genug unklar, wohin sie ihre Fälle rechnen sollen, so daß die scharfe Abgrenzung unberechtigt erscheint. Edens (Zieglers Beitr. Bd. 35, 1904) verwischt schließlich den Unterschied zwischen allgemeinem und lokalem Amyloid vollkommen.

Wie sich bei der hyalinen Degeneration das Verhältnis zum Bindegewebe gestaltet, darüber habe ich eingehende Untersuchungen nicht angestellt.

Ich habe nur einen hyalin degenerierten bronchialen Lymphknoten mittels der Bielschowsky'schen Methode untersucht und dabei feststellen können, daß die hyalinen Knoten durchweg aus gequollenen Bindegewebsfasern bestehen, wie ich solche in Amyloidpräparaten niemals gesehen habe. An den Randpartien war überall ein direkter Übergang der vorher noch durch das Silber tief schwarz gefärbten, scharf gezeichneten Bindegewebsfasern in die gequollenen, knorrig aussehenden, glänzenden hyalinen Balken nachzuweisen, die in den zentralen Abschnitten zu mehr homogenen Massen, zwischen denen schwarz gefärbte Fasern nicht mehr zu sehen waren, zusammenflossen. Es liegt demnach hier ein Verhalten vor, das dem beim Amyloid beobachteten gerade entgegengesetzt ist.

Ich würde es für sehr gewagt halten, aus dieser einzigen Beobachtung allgemeine Schlüsse hinsichtlich der hyalinen Degeneration und ihrer Beziehung zum Bindegewebe zu ziehen. Es wird ja allgemein zugegeben, daß unter dem Namen der hyalinen Degeneration verschiedenartige Prozesse zusammengefaßt werden, die das Gemeinsame haben, daß es dabei zur Bildung von eigentümlich glasig glänzenden Massen kommt. Es steht zu erwarten, daß, soweit die hyaline Degeneration des Bindegewebes in Frage kommt, Untersuchungen mittels der Bielschowsky'schen Methode weitere Aufklärung bringen werden, insbesondere dürfte es sich empfehlen, mit dieser Methode Fälle zu untersuchen, bei denen eine Kombination von amyloider und hyaliner Degeneration vorliegt.

VIII.

Ein Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pigmentes.

(Aus dem Patholog. Institut zu Heidelberg.)

Von

Heinrich Ungeheuer.

Schon Troisier beschrieb 1871 einen sicheren Fall von Bronzediabetes und ebenso Quincke 1877. Aber beide haben offenbar das Einheitliche des Krankheitsbildes mehr oder weniger übersehen oder doch sicher nicht mit dem nötigen Nachdruck darauf hingewiesen. Und so blieb es Hanot und Chauffard 1882 vorbehalten, als Erste den Bronzediabetes zusammenhängend zu beschreiben und zu benennen. Sie wählten damals die Bezeichnung „la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré“. Spätere französische Forscher sprachen von „la cachexie bronzée dans le diabète“ oder auch von „le diabète bronzé“. Letztere Bezeichnung hat sich dann in Übersetzung auch in Deutschland allgemein eingebürgert, und die Vorschläge von Anschütz, der statt Bronzediabetes lieber Hämochromatosediababetes gesagt haben wollte, oder von