

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln  
[Direktor: Professor Dr. E. Leupold].)

## **Zur Kenntnis der atypischen und lokalen Amyloidose. (Mit Wiedergabe eines Falles von atypischer Amyloidose bei multiplen Myelomen.)**

Von

**Dr. W. Volland,**  
Assistent am Institut.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. November 1936.)

Unsere Kenntnisse über die Entstehung der *typischen* Amyloidose sind durch das Tierexperiment sehr wesentlich bereichert worden. Dies ist nicht zuletzt dem glücklichen Umstand zu verdanken, daß wir in der weißen Maus und dem Serumpferde so geeignete Versuchsobjekte zum Studium der *typischen* allgemeinen Amyloidose besitzen. Anders liegen die Verhältnisse bei der selteneren *tumorförmigen* und *lokalen* Amyloidose, über deren Pathogenese nur wenig bekannt ist. Das gleiche gilt für jene Ablagerungsform eines Amyloids, die man, wenn es auch paradox klingt, als generalisierte lokale Amyloidose bezeichnen könnte. Von *Lubarsch* und *Pick* wird sie *atypische* Amyloidose, von *Ostertag*, *Strauß* u. a. *Paramyloidose* genannt.

Nachdem bereits *Wild* 1886 bei der Beschreibung eines Falles von Herzamyloid auf die Mitbeteiligung der Zunge hingewiesen hatte, nahm *Beneke*, welcher bei einem seiner Fälle von Herzamyloid eine Amyloidablagerung außer in der Zunge im Fettgewebe, im Stroma der Speicheldrüsen und in der Wand größerer Gefäße fand, eine konstitutionelle Allgemeinerkrankung *sui generis* als wesentlich für den Zustand an. *Lubarsch* hat dann 1929 das Bild der *atypischen* Amyloidose scharf umrissen, indem er folgende Kennzeichen besonders hervorhob: Das Verschontbleiben der sonst von Amyloid bevorzugten Stellen und das Befallensein gewisser sonst davon freier Organe und Gewebe, die Mächtigkeit und knotenförmige Beschaffenheit der Amyloidablagerungen, mehrfache Abweichungen in den Amyloidreaktionen, die übertriebene Beteiligung der kleinen und mittleren Schlagadern mit Verschonung der muskelfreien Gefäßabschnitte sowie das Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit. Daß dieser letzte Punkt nur mit gewissen Einschränkungen zutrifft, zeigten die Beobachtungen der folgenden Jahre.

Ein Fall dieser seltenen und eigenartigen, in vielen Punkten von der typischen generalisierten Amyloidose verschiedenen und im Vergleich zu dieser weniger erforschten Amyloidoseform kam kürzlich im hiesigen

Institute zur Beobachtung und wurde uns von dem Obduzenten Herrn Prof. Dr. *Guillery* in freundlicher und dankenswerter Weise zur Bearbeitung überlassen.

*Auszug aus der Krankengeschichte*<sup>1</sup>. Fr. R., 53jähriger Prokurist, Familienanamnese o. B. Früher nie ernstlich krank gewesen. Seit einigen Jahren sehr nervös. Seit Januar 1934 rheumatismusartige Beschwerden. Der behandelnde Arzt verordnete Bäder und Massage. Bei einer Massage im April 1934 rutschte der linke Arm des Patienten aus; obwohl der Arm nicht aufschlug, zog sich der Patient hierbei einen Bruch des linken Oberarms zu und wurde deshalb in das St.-Vincenzhaus, Köln, eingeliefert. — Befund bei der Aufnahme: Mittelgroßer, 93,5 kg schwerer Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Lungen: In beiden Unterlappen feinblasiger, klingender Katarrh; im übrigen normaler Befund. Herz und Abdomen o. B. Knochensystem: Die linken unteren Rippen sind auf Druck sehr schmerzhaft. Links in der Mammillarlinie ist die achte Rippe etwas verdickt und nach außen vorgewölbt. Druckschmerz am inneren Rand des linken Schulterblattes und im Bereich des linken Oberarms. Der linke Oberarm ist im unteren Drittel frakturiert, das proximale Fragment ist nach außen rotiert. Pergamentknistern nicht sicher nachweisbar. Die Thoraxaufnahme ergibt eine Lungenstauung und ein etwas plumpes Aortenherz. Röntgenaufnahmen des Skeletts zeigen zahlreiche, scharf begrenzte, kreisrunde bis ovale, linsen- bis walnußgroße zum Teil konfluierende Aufhellungs-herde der Markräume mit Arrosion der Rindenzonen. Während des Krankheitsverlaufes waren die Urinuntersuchungen auf den *Bence-Jonesschen* Eiweißkörper bei Normalkost stets negativ, nur bei eiweißreicher Kost positiv. Wa.R. negativ. Blutdruck 130 zu 90 mm Hg. Blutbefund: Der Hämoglobingehalt ging von anfänglich 90% auf 80% zurück, die Zahl der Erythrocyten von 4,6 Mill. auf 4,1 Mill. Mäßige Anisocytose und Poikilocytose. Leukocytenzahl schwankend zwischen 4600 und 8000, darunter 36—47% Lymphocyten und 1—8% eosinophile Granulocyten. Blutsenkung wenig beschleunigt. Oftmals durchgeführte Untersuchungen des Calciumgehaltes im Blutserum ergaben reguläre Werte zwischen 10 und 12 mg-%. Bis auf interkurrentes Fieber, das mehrfach infolge bronchopneumonischer Infiltrationen auftrat, keine Temperaturerhöhung. Außer symptomatischer Therapie Röntgenbestrahlung, Jod, Arsen, subcutane Blutinjektionen. Kontinuierliche Gewichtsabnahme. Tod nach 2½-jähriger Krankenhausbehandlung durch hinzugekommene Pneumonie. Klinische Diagnose: Multiple Myelome *Kahlersche Krankheit*).

#### *Auszug aus dem Sektionsprotokoll. (Sekt.-Nr. 1115/36)*

*Äußere Besichtigung*: Starke Abmagerung. Einige blaurote Flecken in der Haut der Vorderseite der Oberschenkel. An den Rippen zahlreiche unregelmäßige Knoten und flache Verdickungen. Ähnliche Verunstaltungen an beiden Schlüsselbeinen. Am rechten Oberarmknochen eine geringe Verkrümmung, am linken Oberarm eine starke unregelmäßige Verdickung in der Mitte des Knochens. Das linke Bein ist wesentlich kürzer als das rechte und im Oberschenkel stark verbogen. Über dem Kreuzbein ein großer Hautdefekt von 4—5 cm Durchmesser mit schmierig belegtem Grunde.

*Brust- und Bauchhöhle*: Organe der Brust- und Bauchhöhle liegen regelrecht. Beiderseits in der Brusthöhle und im Herzbeutel etwa 100 ccm blaß-rötliche Flüssigkeit.

*Herz*: Regelrechte Form und Größe. Segel und Taschen der Klappen zart und glatt. Nur in den Taschen der Aortenklappen sitzen feine grau-rötliche Knötchen.

<sup>1</sup> Herrn Professor Dr. *Schürmeier* sei an dieser Stelle für die lebenswürdige Überlassung der Krankengeschichte verbindlichst gedankt.

Ähnliche solcher Knötchen und Rauigkeiten finden sich in fast allen Abschnitten des rechten Vorhofs bis zur Tricuspidalis. Weitere solcher Rauigkeiten liegen in einem markstückgroßen Herd in der rechten Ausflußbahn, in Teilen unter der Aortenklappe und in fast allen Abschnitten des linken Vorhofs. Sämtliche Coronar-äste verengt, in ihren Wandungen zahlreiche gelbliche, erhabene Flecken. Muskulatur ziemlich weich, auf der Schnittfläche ziemlich blaß und faserig, durchsetzt von reichlich stecknadelkopfgroßen vorquellenden Herden. Muskelwülste beider Kammern stark abgeplattet. Die Ausflußbahnen, besonders die rechte, stark erweitert. Linke Lunge: Im ganzen gut lufthaltig. Entleert von der Schnittfläche viel Flüssigkeit. Die feinsten Luftröhrenäste entleeren auf Druck gelbliche Pfröpfe. Rechte Lunge. Im wesentlichen der gleiche Befund wie links. An der rechten Lungenwurzel ist ein Lymphknoten in eine käsige, breiig-weiche, gelbliche Masse umgewandelt. Milz: 16 : 11 : 2,5 cm, 255 g. Blaßgraurote Farbe mit dunkelgrün-schwarzen Flecken. Konsistenz ziemlich fest. Auf der Schnittfläche nur wenig vorquellendes Gewebe, verwaschen dunkelrote Flecken, Zeichnung nicht deutlich zu erkennen. Beide Nebennieren o. B. Linke Niere: 12 : 6 : 4 cm, 125 g. In der Oberfläche zahlreiche grobe und etwas unregelmäßige Einziehungen. Im übrigen o. B. Rechte Niere: 12 : 6 : 4 cm, 125 g. In einem Markkegel ein reichlich stecknadelkopfgroßer, etwas vorquellender Knoten, sonst wie links. Magen, Zwölffingerdarm, Dünndarm und Dickdarm o. B., desgleichen Gekröse und Gekröselymphknoten. *Peyersche* Haufen und Einzellymphknoten treten kaum hervor. Auch im Dickdarm nur spärlich Lymphknoten. Leber. 27 : 20 : 8 cm, 1310 g. Regelrechte Form. Glatte Oberfläche. Verwaschene grau-braune Farbe. Mäßig feste Konsistenz. Undeutlich gezeichnete ziemlich blutreiche Schnittfläche. Gallenblase und Gallenwege regelrecht. Beckenorgane o. B. Halsorgane o. B., Tonsillen sehr klein. Aorta hat regelrechte Weite und ziemlich schlechte Elastizität. In der Innenhaut mäßig reichlich harte und erhabene Einlagerungen.

*Schädelhöhle.* Äußere Weichteile regelrecht. Knöchernes Schädeldach symmetrisch, 2—7 mm dick. In der Innenseite deutliche Gefäßfurchen. In der Spongiosa zahlreiche durchscheinende linsen- bis pfenniggroße blau-rote Flecken. Im Bereiche einiger dieser Flecken ist die innere Corticalis zerstört. Hier liegt breiig-weiches rötliches Gewebe vor. Gehirn: Schnittflächen sehr feucht, im übrigen o. B. Auch im Knochen des Schädelgrundes einige weiche, bis pfenniggroße, markige, dunkelrote Herde, über denen die innere Corticalis zerstört ist.

*Knochensystem:* Knöchernes Schädeldach vergleiche oben. Das Brustbein hat eine papierdünne Rindenschicht, fast keine Spongiosa; sehr große Markräume sind von weichen Massen ausgefüllt, die z. T. grau-rot und z. T. tief dunkelblutrot sind. In beiden Schlüsselbeinen sitzen ebenfalls solche dunkelrote Knoten. Stellenweise ist über den Knoten die Rindenschicht des Knochens vollkommen zerstört. Auch in zahlreichen Rippen finden sich solche Herde. Auch hier über den Herden weitgehend zerstörte Compacta. Der linke Oberarmknochen ist auf der Grenze vom mittleren und unteren Drittel wulstig verdickt. Der Knochen zerbricht bei der Herausnahme in diesem verdickten Abschnitt. Auf der Sägefläche ist hier und an zahlreichen anderen Stellen, besonders dicht oberhalb des Gelenkkopfes der Knochen hochgradig umgebaut. Besonders sind seine Außenschichten sehr dünn und in den stark vergrößerten Markräumen liegt dunkelrotes, breiig-weiches Gewebe. Kleinere solche Herde liegen im linken Schulterblatt. Der linke Oberschenkelknochen ist in seiner oberen Hälfte stark verunstaltet, in der Gegend des rechten Rollhügels etwa rechtwinklig abgelenkt. Im Bereiche der Abknickung sitzen dem Knochen oben innen unregelmäßige Knochenspannen auf, die die Compacta verdicken. An anderen verschiedenen Stellen des Schaftes ist die Compacta dünn, in der großen Markhöhle, besonders in dem Oberschenkelkopfbereich, findet sich weiches, dunkelblutrotes und in anderen Herden heller grau-rotes Gewebe. In den Wirbeln der

Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeins, in den Schambeinästen und im Darmbeinkamm sind ebenfalls die Markräume z. T. ungewöhnlich groß und mit weichem dunkelblutrotem Gewebe gefüllt. Die linke Kniescheibe ist regelrecht beschaffen.

Von einer erschöpfenden anatomischen Diagnose wurde zunächst Abstand genommen.

### *Mikroskopischer Befund.*

*Herzmuskel, linke Kammer.* Zahlreiche, z. T. recht große, in zellarmen Myokardschwielen liegende Amyloidschollen, vielfach ohne erkennbare Beziehungen zu den Gefäßen; außerdem zahlreiche kleine amyloidfreie Myokardschwielen. Amyloidose

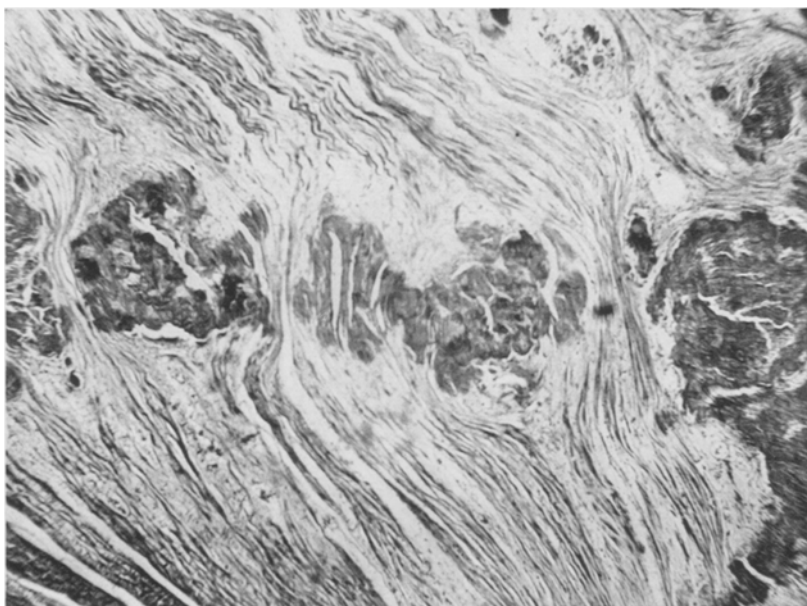


Abb. 1. Große Amyloidschollen in Myokardschwielen des linken Ventrikels (H.-E.-Färbung).

zahlreicher kleiner und mittlerer Arterien mit teils zirkulärer, teils sektorförmiger hierdurch bedingter hochgradiger Verdickung der Media und Adventitia. Andere kleine Arterien zeigen eine nur geringe sektorförmige Wandverdickung mit buckelartiger Unterpolsterung des Endothels, dessen Zellen z. T. palisadenartig aufgerichtet sind. Verquellung und Homogenisierung des Gewebes im Bereich dieser Wandbezirke. Dicke Amyloidmäntel um zahlreiche kleine Venen und einzelne Capillaren, deren Lichtung z. T. eingeengt ist. Große Amyloidschollen auch außerhalb der Schwielen im interstitiellen Bindegewebe längs der Gefäße. Hier, weniger in den Schwielen, reichlich Amyloidriesenzellen und kleine Infiltrate von Lymphocyten und Fibroblasten. Geringe Fragmentatio myocardii; Jod-, Jodschwefelsäure-, Methylviolettreaktion positiv. *Linker Vorhof:* Amyloidschollen in der Muskulatur und unter dem verdickten subendokardialen Bindegewebe; letztere bedingen vielfach buckelartige Verdickungen am parietalen Endokard. Infiltrate und Amyloidriesenzellen in der Umgebung wie in der Kammerwand, gelegentlich septumartige Unterteilung der Amyloidmassen durch Züge jugendlicher Bindegewebszellen

(offenbar Amyloidresorption), Amyloidose kleiner Arterien und Venen; kleine frische Blutung in der Umgebung einer amyloiderkrankten Vene. Jod-, Jodschwefelsäure-, Methylviolettreaktion positiv. Bei der Scharlachrotfärbung zeigen die Amyloidschollen z. T. eine feine Fettbestäubung neben einer gleichmäßig blaßroten Färbung; das gleiche gilt auch für das Amyloid in der Wand der linken Kammer.

*Niere.* Geringe Amyloidose in Form knötchenförmiger Amyloidablagerungen in der Media und Adventitia der Art. arcuatae und interlobulares, mittelgradige vorwiegend hyaline, weniger lipoidische Sklerose dieser Arterien, geringe Amyloidose

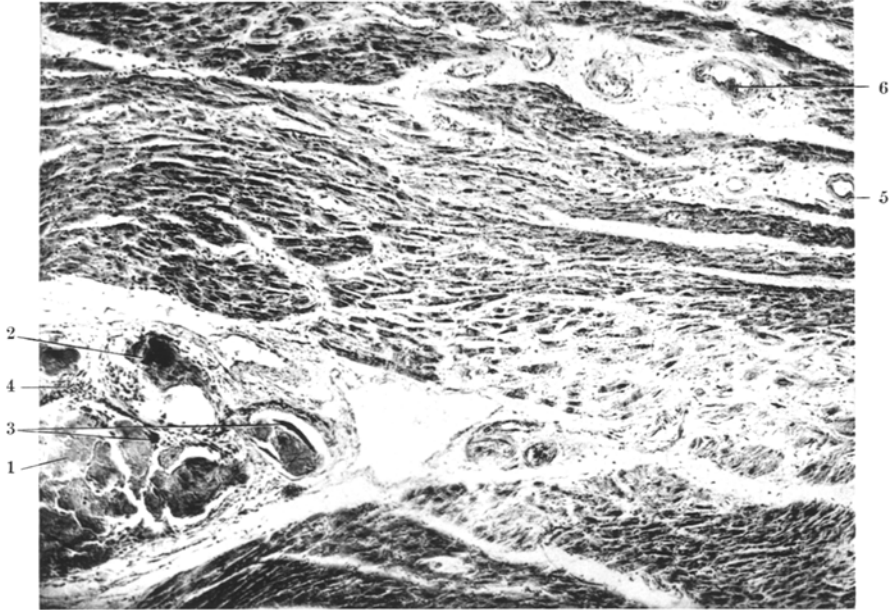


Abb. 2. Herzmuskel, linke Kammer. 1. Große Amyloidschollen im Interstitium. 2. Amyloidablagerungen in einem sektorförmigen Arterienwandbezirk. 3. Amyloidriesenzellen. 4. Kleines vorwiegend lymphocytäres Zellinfiltrat. 5. und 6. Kleine Arterien mit sektorförmigen Wandverquellungen (H.-E.-Färbung).

einzelner Arteriolen. Kleinere und größere lymphocytenreiche Rindenschrumpfungsherde; geringer Lipoidinfarkt des Markes. Glomeruli außerhalb der Schrumpfungsherde unverändert; im Schleifenteil der Harnkanälchen reichlich Eiweiß- und Kalkzylinder; Epithelien der Hauptstücke recht faul.

*Lunge.* Amyloidose einzelner Capillaren. Geringe Amyloidose größerer und kleinerer Arterien; vereinzelt kleine, vorwiegend lymphocytäre periarterielle Infiltrate. Blähung der Alveolen mit geringem substantiellem Emphysem. Eitrig-katarrhalische Bronchiolitis mit einzelnen kleinen katarrhalischen Herdpneumonien. Ödem. Hypostase. Vereinzelt Corpora amylacea. Sehr geringe Anthrakose.

*Leber.* Teils hochgradige, teils geringere Amyloidose zahlreicher kleiner Arterien, Sektorförmige Wandverquellungen und Homogenisierungen an anderen kleinen Arterien mit Auflockerung der Intima. Umschriebene knötchenförmige Lymphocyteninfiltrate im Glissonschen Bindegewebe. Läppchen-capillaren frei von Amyloid. Chronische Stauung mit zentraler Stauungsatrophie der Leberzellen. Ödem.

Geringe Schwellung einzelner Sternzellen. Lipoidgehalt der Leberzellen gering, ihre Kerne z. T. gebläht. Methylviolett- und Jodreaktion positiv, Jodschwefelsäurereaktion negativ.

*Milz.* Hochgradige Amyloidose der Lymphfollikel, die vielfach nur eine kleine zentrale Partie ihres Reticulums verschont. Amyloidose der Lymphfollikelarterien. Pulpa frei von Amyloid. Ziemlich starke Pulpahämosiderose. Methylviolett- und Jodreaktion positiv, Jodschwefelsäurereaktion schwach positiv.

*Pankreas.* Gefäße ohne Besonderheiten. Epithelien der *Langerhansschen* Inseln und des außersekretorischen Drüsenabschnittes regelrecht. Wenig Fettgewebe im Interstitium.

*Knoten am rechten Lungenhilus:* Scharf gegen das umgebende Bindegewebe abgrenzbare runde Knötchen, die durch eine völlig strukturlose homogene Masse gebildet werden. (Diese Knötchen sind makroskopisch am Schnittpreparat als stecknadelkopf- bis knapp pfefferkorngroße runde Fleckchen zu erkennen. Anthrakotisches Pigment und geringe Anhäufungen von Lymphocyten im umgebenden Bindegewebe; letztere offenbar Reste von Hiluslymphdrüsengewebe.

*Mark verschiedener Knochen.* Plasmacelluläres Myelom. In Hämatoxylin-Eosinpräparaten handelt es sich um sehr zahlreiche, eindeutig charakteristische Plasmazellen mit exzentrisch gelegenen Radspeichenkern und großem Protoplasma; bei der Färbung mit Methylgrünpyronin färbt sich allerdings das Protoplasma dieser Zellen nicht überall charakteristisch rot. Zahlreiche größere und kleinere, teils frische, teils ältere Hämorrhagien; Hämosiderinablagerungen als Reste derselben. Das vorwiegend zarte und weitmaschige Stroma ist stellenweise zu teils feineren, teils breiteren Zügen eines faserigen Bindegewebes verdichtet, das gelegentlich Kalkinkrustationen aufweist. Vereinzelt schmale Knochenbälkchen innerhalb der Myelomherde.

#### *Anatomische Diagnose.*

Multiple Myelome vom Bau des Plasmocytoms (Schädelbasis, Wirbelsäule, zahlreiche Rippen, Darmbein, Schambein, Brustbein, beide Schlüsselbeine, lange Röhrenknochen der Extremitäten). Atypische Amyloidose des Herzens, der Lungen, der Leber und der Nieren. Lymphfollikelamyloidose der Milz. Kleiner Amyloidtumor am rechten Lungenhilus. Diffuse eitrig-katarrhalische Bronchitis und Bronchiolitis. Lungenödem. Allgemeine chronische Stauung der Organe. Arteriosklerose der Aorta und der Kranzarterien des Herzens. Arteriosklerotische Schrumpfungsherde der Nieren. Hirnödem. Decubitalgeschwür über dem Kreuzbein. Marasmus.

Es handelt sich mithin im vorliegenden Falle um eine atypische Amyloidose, welche in vielen Punkten mit den in der Literatur beschriebenen Fällen weitgehende Übereinstimmungen zeigt. Sehr charakteristisch ist das Zusammentreffen mit multiplen Myelomen, das erstmalig von *Askanazy* 1904 beobachtet worden ist und uns im folgenden näher beschäftigen wird. Unter Hinweis auf die 1933 erschienenen ausführlichen Arbeiten *v. Bonsdorff's* und *Strauß's*, welcher 27 im Schrifttum bekannt gewordene Fälle dieser Amyloidoseform zusammenstellte, verzichten wir auf eine eingehende Besprechung der Kasuistik, indem wir uns darauf beschränken, die später veröffentlichten Fälle kurz anzuführen und die Zugehörigkeit des vorliegenden Falles zu dieser Systemerkrankung darzulegen.

Hier sind einmal die Myelomfälle von *Randall* (1933) und *Rosenblum* und *Kirshbaum* (1936) zu nennen. *Randall*: 30jährige Frau. Multiple Myelome (Thorax, Schultergürtel, Becken, Femora, Humerus). Amyloidose der Ringmuskulatur des Dünndarms, die einen mechanischen Ileus verursachte. Nephrose mit Ausscheidung des *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpers. *Rosenblum* und *Kirshbaum*: 39jähriger Mann. Multiple lymphocytäre Myelome des Schädels, Sternums, der Rippen- und Beckenknochen mit tumorförmiger Amyloidose. Nicht seziiert, aber Diagnose durch Probe-excision aus Rippen und Sternum gesichert. Nephrose, Niereninsuffizienz.

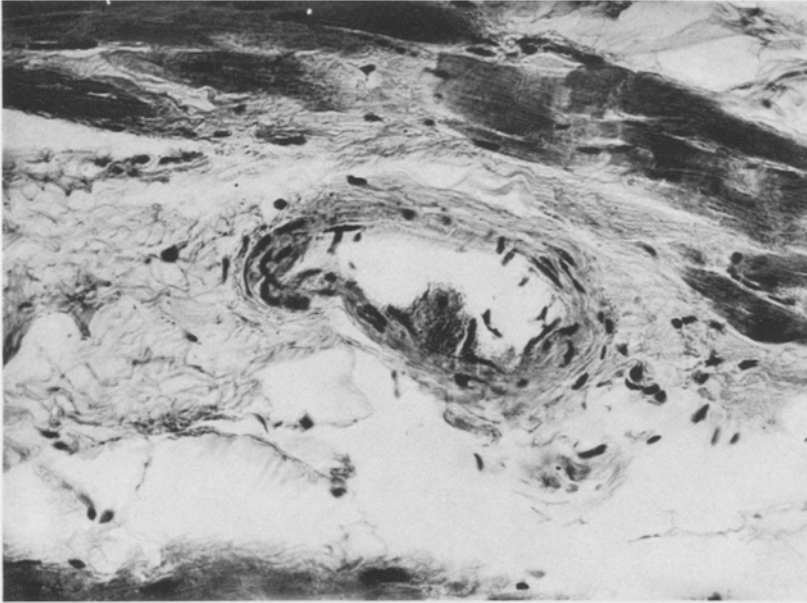


Abb. 3. Herzmuskel, linke Kammer. Die in Abb. 2 unter 6. dargestellte kleine Arterie ist stärker vergrößert. Buckelartige Unterpolsterung des Endothels, dessen Zellen z. T. palisadenartig aufgerichtet sind durch eine sektorförmige Wandverquellung mit Homogenisierung des betreffenden Wandabschnittes (H.-E.-Färbung).

Im Falle von *Michelson* und *Lynch* (1934) lag nach dem Röntgenbefund und dem Urinbefund (*Bence-Jonesscher* Eiweißkörper) wahrscheinlich ebenfalls ein multiples Myelom vor (aus äußeren Gründen durfte nur Haut, Zunge, Mund- und Analschleimhaut mikroskopisch untersucht werden). 54jähriger Mann mit systematisierter Amyloidose der Haut und der Muskeln. Hämorrhagische Diathese. Anamnistisch chronische Arthritis und Glomerulonephritis.

Bei *Gerber* (1934) handelte es sich um eine aus unbekannter Ursache aufgetretene Amyloidose des ganzen Knochenmarkes mit Bruch des 9. Brust- und 1. Lendenwirbels, Amyloidnephrose. Weitere Fälle von atypischer Amyloidose sind von *Israel* (1933) und *Gaupp* (1934) beschrieben. *Israel*: 64jähriger Mann. Atypische Amyloidose mit Beteiligung des Herzmuskels und der Herzklappen, der Haut, des Kehlkopfes, des Darms, der Harnblase und des Mediastinums. Gleichzeitig Lebercirrhose und Gicht. Keine Angaben über Alkoholabusus.

*Gaupp*: 53jährige Frau. Atypische Amyloidose der Lymphknoten des Halses, der Zunge, der Haut, des Herzens (Muskulatur und Endokard), der Aorta und

Lungenschlagader, sämtlicher großer und kleiner Gefäße in allen Organen und der ganzen Muskulatur. Hochgradige Amyloidose, der Uterusmuskulatur, des Herzbeutels und der Vorhofwände. Amyloidnephrose. Anamnestisch Lues und Magengeschwür.

Die atypischen Amyloidosefälle von *Feller, Reimann, Koucky, Eklund, Celli und Volland*, alle im Jahre 1935 veröffentlicht, werden im Zusammenhang mit den folgenden Ausführungen kurz besprochen.

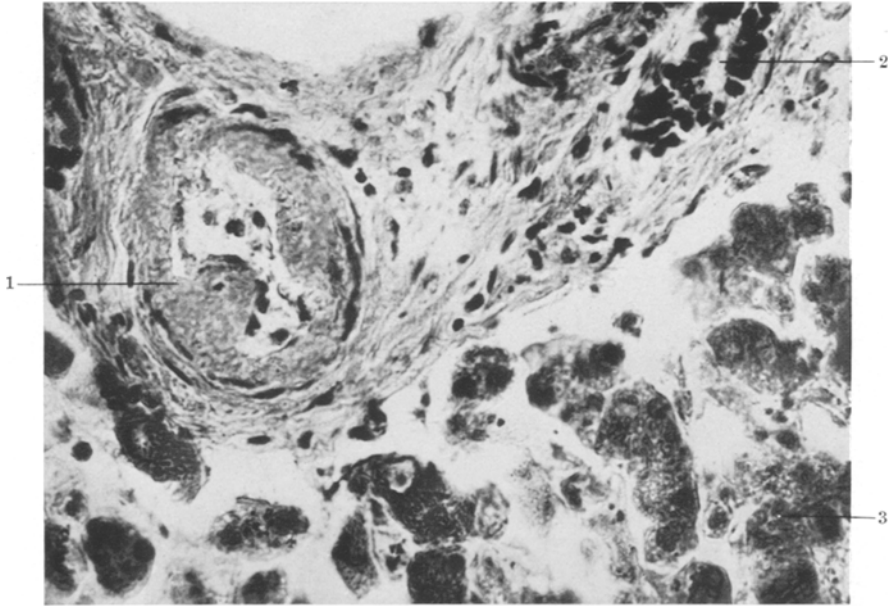


Abb. 4. Leber. 1. Kleine Arterie des Glissonschen Bindegewebes mit zwei sektorförmigen Wandverquellungen, die buckelartige Unterpolsterungen der aufgelockerten Intima bedingen. 2. Kleiner Gallengang. 3. Leberzellen (H.-E.-Färbung).

Typisch ist im vorliegenden Falle in erster Linie der im Mittelpunkt stehende Befund des Herzens, wie unten näher zu erörtern ist. Die Zunge wurde mikroskopisch nicht untersucht. Die Beteiligung der Gefäße in Form der durch die Amyloidablagerung oft erheblichen Media- und Adventitiaverdickung, das Verschontsein der Lebercapillaren und der Glomerulusschlingen der Nieren steht in guter Übereinstimmung mit gleichartigen Befunden älterer Beobachter. Ebenso ist das pericapilläre Amyloid der Lungen als Eigenart der atypischen Amyloidose bekannt (*Lubarsch, Strauß*), während die Veränderungen an einigen kleineren Arterien des Herzmuskels, der Leber und der Lungen dem vorliegenden Falle sein besonderes Gepräge verleihen und wegen der geringen adventitiellen und perivaskulären Infiltrate, vor allem aber wegen ihrer auf sektorförmige Bezirke der Media beschränkten, durch Homogenisierung und nur mäßige Verdickung der befallenen Wandabschnitte aus-



gezeichneten degenerativen Wandveränderungen mit buckelartiger Unterpulsterung des Endothels an die Mediaverquellungen der rheumatoiden Gefäßentzündungen auffallend erinnern, im übrigen aber stellenweise Übergänge zu den beschriebenen, für die Amyloidose typischen Gefäßbefunden zeigen, indem die Wandverdickung stärkere Grade annimmt und sich weiter peripherwärts, d. h. zur Adventitia hin, ausdehnt. Ein häufiger Befund sind auch die im vorliegenden Falle am Rande der Amyloid-schollen reichlich zu findenden Riesenzellen, welche bei der typischen Amyloidose nur selten angetroffen werden. Ihr häufigeres Vorkommen im Gegensatz zu der typischen Amyloidose weist nach *Leupold* darauf hin, daß hier günstigere Verhältnisse für eine Amyloidresorption vorliegen. Die Lymphfollikelamyloidose der Milz, die durchaus dem Bild der bei der klassischen generalisierten Amyloidose bekannten Sagomilz entspricht, wie auch der Befund am Lungenhilus in Form eines aus runden scharf begrenzten knotigen Gebilden bestehenden Amyloidherdes, welcher wegen dieser Beschaffenheit als tumorförmiges Amyloid zu charakterisieren ist, bestätigen die Richtigkeit der von *Leupold* aufgestellten Behauptung, daß zwischen der lokalen und tumorförmigen Amyloidablagerung ebensowenig ein grundsätzlicher Unterschied besteht wie bei der lokalen und allgemeinen Amyloidose. Auch *Lubarsch* gab trotz der von ihm durchgeführten Trennung der atypischen Amyloidose von den übrigen Amyloidablagerungen wiederholt der Ansicht Ausdruck, daß zwischen dem sog. lokalen-tumorförmigen Amyloid und der verallgemeinerten Amyloidose zahlreiche Übergänge beständen. Es ist deshalb verständlich, daß man wiederholt versucht hat, die jeweils herrschenden Vorstellungen über die Entstehung des typischen Amyloids auch auf das lokale bzw. atypische Amyloid zu übertragen; sei es, daß diese Vorstellungen an Ergebnisse der chemischen oder, wie besonders in letzter Zeit, an Ergebnisse der immunbiologischen bzw. serologischen Forschung anknüpfen.

So glaubte man in der Annahme, daß das Amyloid Chondroitinschwefelsäure enthalte, an Beziehungen des lokalen Amyloids zu Geweben, die ebenfalls diese Substanz aufweisen. *Herxheimer* dachte an das elastische Gewebe, *M. B. Schmidt* dachte an den Knorpel, bis die chemische Forschung (*Hanssen, Leupold*) nachwies, daß das Amyloid frei von Chondroitinschwefelsäure ist, und sich Fälle häuften, bei denen eine topographische Beziehung des Amyloids zu diesen Geweben nicht bestand.

*Letterer*, der bekanntlich das Wesen der Amyloidose in einer präzipitierenden Antigenantikörperreaktion erblickt, befaßt sich vorzugsweise mit der typischen Amyloidose. Er hält es aber für möglich, daß die von ihm eingeschlagenen Wege der Amyloidforschung auch für die lokale und atypische Amyloidose gangbar sind. Freilichkennt er nicht, daß bei diesen Amyloidosen noch vieles zu finden ist, was widerspruchsvoll und einer Erklärung bis jetzt unzugänglich ist. Während er bei der typischen Amyloidose eine Amyloidpräzipitation am Ort der Antikörperbildung annimmt, glaubt er, daß bei der atypischen Amyloidose die Abscheidung in umgekehrter Weise, also am Orte der Antigenausschwemmung erfolgt.

Diese Vorstellungen decken sich mit denen, die *Löschecke* ursprünglich für die Hyalinentstehung ausgesprochen hat. Es ist zuzugeben, daß die gelegentlich

gefundenen Amyloidablagerungen in Myelomherden und in echten Neoplasmen in dieser Weise gedeutet werden könnten. Auch ist ja das Vorkommen von lokalen Amyloidabscheidungen in der Nachbarschaft eines Krankheitsherdes z. B. in den regionären Lymphdrüsen bekannt. Hierauf weist *Leupold* ausdrücklich hin und bemerkt, daß vielleicht mancher Fall von lokalem Amyloid weniger merkwürdig erscheinen würde, wenn man immer darauf achten würde. Freilich betont er, daß sich eine Lymphgefäßverbindung, welche man für die Zufuhr der örtlich entstandenen Eiweißprodukte und anderen Substanzen fordern müsse, nicht immer nachweisen läßt. Als Beispiel hierfür führt er den Fall von *Kann* an, der bei einem 77jährigen Mann mit perforiertem Oesophaguscarcinom und anschließender Phlegmoneisoliertes Herzamyloid beschreibt. Daß das gleiche für die atypischen Amyloidosen mit ihrer Herz- und Gefäß-Bindegewebsbeteiligung gilt, liegt auf der Hand.

Der Umstand, daß sicher das Mesenchym eine wesentliche Rolle spielt, hat *Warren* zu der Ansicht einer veränderten Funktion der Bindegewebs Elemente der Muskulatur geführt. *Reimann*, *Koucky* und *Eklund* denken an eine besondere generalisierte Stoffwechselstörung des Gewebes. *Perla* und *Groß* erblicken das Wesen der atypischen Amyloidose in einer eigenartigen Eiweißstoffwechselstörung.

Auf Grund der Tatsache, daß die atypische Amyloidose bei multiplen Myelomen vorkommt, stellte *Magnus-Levy* die Theorie auf, daß die Myelome eine Störung in der Knochenmarksfunktion auslösen, die zur Entstehung des *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpers Anlaß gibt, und daß dieser Körper eine der Muttersubstanzen des Amyloids sei. Vor einer Überschätzung des *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpers in dieser Richtung ist jedoch zu warnen. *v. Bonsdorff* wendet sich gegen die Theorie von *Magnus-Levy*, ohne freilich einen Zusammenhang zwischen multiplen Myelomen und atypischer Amyloidose abzulehnen und einer gestörten Knochenmarksfunktion eine große Bedeutung für die Pathogenese der atypischen Amyloidose absprechen zu wollen. Ergebnisse chemischer Analysen an Hand seines Falles zwingen ihn in Übereinstimmung mit *Letterer* dazu, dem *Bence-Jonesschen* Eiweißkörper die Bedeutung einer Amyloidmuttersubstanz abzusprechen; ferner weist er darauf hin, daß dieser Eiweißkörper kein spezifisches Stoffwechselprodukt der Myelomatose ist, sondern auch gelegentlich bei anderen Affektionen des Knochenmarkes, z. B. Hypernephromen, anderen Knochenmetastasen, Chondrosarkomen, Leukämien, Schußverletzungen des Knochen systems usw. vorkommen kann, während man bei den letztgenannten Knochenmarksaaffektionen keine atypische Amyloidose beobachtet. Andererseits werde auch bei multiplen Myelomen in vielen Fällen eine Ausscheidung dieses Eiweißkörpers vermißt.

Die Ablagerung des Amyloids in Schwielen- und Narbengewebe berücksichtigt *Strauß* bei seinen Ausführungen über die Pathogenese der atypischen Amyloidose. So weist er darauf hin, daß die atypische Amyloidose als Ablagerungsort Stellen eines trägen Eiweißstoffwechsels wie Narbengewebe, Fett- und Bindegewebe, Muskulatur bevorzugt; die klassische Amyloidose dagegen Stellen mit starkem Eiweißstoffwechsel. Anknüpfend an die Arbeiten *Kuczynskis*, nach denen die Organe die bei dem klassischen Krankheitsbild früh und stark Amyloid bilden, es aber

auch leicht wieder abbauen, dagegen diejenigen, in denen es weniger schnell und später entsteht, es nur langsam wieder auflösen, versucht er diese Lokalisationsform so zu erklären, daß bei der typischen Amyloidose ein verstärktes endotheliales Bildungsvermögen amyloider oder prä-amyloider Substanz, bei der atypischen Amyloidose dagegen ein gestörtes Abbauvermögen vorliegt. So würden nur die Stellen mit besonders geringem Bildungs- und Abbauvermögen, nicht aber solche mit lebhaftem Eiweißstoffwechsel betroffen, denn letztere würden unter diesen Bedingungen die angebotenen Eiweißstoffe noch bewältigen. Diese Hypothese befaßt sich also mit den verschiedenen Ablagerungsstätten des typischen und atypischen Amyloids, während die amyloide bzw. die prä-amyloide Substanz gleichsam als gegeben vorausgesetzt wird. Dies ist insofern bedenklich, als das Fehlen einer mit Eiweißzerfall einhergehenden Grundkrankheit, wie es für die atypische Amyloidose im Gegensatz zu der typischen Form charakteristisch ist, unberücksichtigt bleibt. Bedeutet doch nach den Vorstellungen *Letterers* und *Löschkes* über die Genese des typischen Amyloids eine durch die Grundkrankheit bedingte Einschmelzung von körpereigenem Eiweiß, welches das Antigen für die präzipitierende Reaktion der Amyloidbildung darstellt, eine notwendige Voraussetzung, wobei *Löschke* im Gegensatz zu *Letterer* dem Leukocyten-eiweiß eine spezifische und alleinige Bedeutung zuschreibt.

Man wird also zugeben müssen, daß durch diese Theorien die beiden wichtigsten Probleme der atypischen und lokalen Amyloidose: die Lokalisation und das Fehlen der Grundkrankheit, einer befriedigenden Lösung nicht zugänglich sind. Fruchtbar für das Verständnis der atypischen Amyloidose erscheint uns in den Ausführungen *Strauß's* der Hinweis, daß wir bei ihr gern knötchenförmige Ablagerungen finden und uns Knötchenbildung heute mehr und mehr der Ausdruck immunbiologischer, allergischer Gewebsprozesse wird.

Nicht auf Grund solcher morphologischer Merkmale sondern auf anderem Wege gelangte *Stoeber* zu der Ansicht, daß allergische Vorgänge bei der Amyloidentwicklung von Bedeutung sind. Er beobachtete eine autoptisch nachgewiesene kryptogene generalisierte Amyloidose der parenchymatösen Organe bei zwei Individuen, die wegen Asthma bronchiale, schwerer cardiovasculärer Shocksymptome, urticarieller und ekzematöser Hauterscheinungen, Neuralgien, unstillbaren Erbrechens und Eosinophilie als ausgesprochene Allergiker gekennzeichnet werden konnten. Weiter führt er einige Fälle von Amyloidose ohne Grundkrankheit aus dem Schrifttum an, bei denen es sich z. T. um typische generalisierte, z. T. atypische Amyloidosen im Sinne der obigen Definition handelt, und wirft die Frage auf, ob das häufige Vorkommen von Emphysem und Bronchitiden bei den angeführten Fällen vielleicht als Ausdruck allergischer Erkrankungen zu deuten ist. Wenn diese Annahme unseres Erachtens auch etwas gewagt erscheint, weil es sich

vorzugsweise um ältere Individuen handelt, bei denen erfahrungsgemäß Bronchitiden sehr häufig sind, so ist immerhin die Eosinophilie von 6,5% in einem der angeführten Fälle bemerkenswert. Ferner erörtert *Stoeber* unter Hinweis auf die Arbeiten von *Doerr*, *Eppstein*, *Musante*, *Schittenhelm*, *Bieling*, *Siegmund* und *Kämmerer* die Beziehungen des reticulo-endothelialen Systems zu allergischen und immunisatorischen Vorgängen einerseits, zur Amyloidentstehung andererseits; in diesem Zusammenhang erwähnt er die Untersuchungen *Arndts* über die Amyloidose der Serumpferde, bei denen ja künstlich Immunisierungsvorgänge angeregt worden sind. Während *Stoeber* von diesem Gesichtspunkte aus die Amyloidentstehung allgemein betrachtet, sich im übrigen aber nicht speziell mit der Entwicklung des lokalen und atypischen Amyloids befaßt, wurden unsere eigenen Vorstellungen über die Pathogenese speziell der atypischen und lokalen Amyloidose ebenfalls auf die Bedeutung allergischer Vorgänge gelenkt, und zwar vorzugsweise durch das histologische Bild einer Beobachtung, über die wir an anderer Stelle berichteten<sup>1</sup>.

Der Fall betraf eine 61jährige Frau mit luischem Aortenaneurysma und einer Periarteriitis nodosa und Glomerulonephritis. Außerdem fanden sich Amyloidablagerungen im Bindegewebe und den Gefäßen der Leber, der Nieren, der Schilddrüse, ferner in Herzmuskelschwielen und den Lymphdrüsen. Es lag somit eine atypische Amyloidose vor.

Da die Periarteriitis nodosa durch die Forschungen der letzten Jahre (*Gruber*, *Dietrich*, *Siegmund*, *Rössle*, *Klinge*, *Masugi*) hinsichtlich ihrer Pathogenese als Ausdruck einer allergisch-hyperergischen Entzündung aufgefaßt werden muß, welche im vorliegenden Falle auf die vorausgegangene luische Infektion zu beziehen war, da ferner, wie unten näher zu erörtern ist, in einer nicht unbeträchtlichen Zahl von atypischen und lokalen Amyloidosen sich ebenfalls eine vorausgegangene luische Infektion nachweisen läßt, lag es nahe, im vorliegenden Falle an kausalgenetische Beziehungen zwischen der Periarteriitis nodosa einerseits, der atypischen Amyloidose andererseits zu denken. Freilich wäre es gewagt, aus einer Einzelbeobachtung so weitgehende Schlüsse zu ziehen, weil es sich ja um ein einmaliges zufälliges Zusammentreffen zwei verschiedener, an sich allerdings seltener Systemerkrankungen des Gefäßbindegewebsapparates gehandelt haben könnte. Aber dieser letzte Fall mit seinen, den rheumatoiden ähnlichen, an die Periarteriitis nodosa starkerinnernden Gefäßveränderungen bestärkt uns in der Annahme, daß ein allergisches Geschehen in der Pathogenese der atypischen Amyloidose eine Rolle spielt. Es ist deshalb zu fragen, ob andere allergisch-hyperergisch bedingte Erkrankungen häufiger zusammen mit der atypischen bzw. lokalen Amyloidose vergesellschaftet sind. Und in der Tat ist eine andere derartige Erkrankung, nämlich die Glomerulonephritis, welche ihrerseits

<sup>1</sup> Beitr. path. Anat. 96, H. 1, 81.

zu der Periarteriitis nodosa in pathogenetischer Hinsicht enge verwandtschaftliche Beziehungen aufweist und, wie die experimentelle Forschung der letzten Jahre ergeben hat, ebenfalls auf allergisch-hyperergischer Basis entsteht (*Masugi* und Mitarbeiter, *Fahr*), bei einer beträchtlichen Zahl von atypischen und lokalen Amyloidosen nachgewiesen worden. *Herxheimer* und *Reinhardt* fanden fünfmal eine Nephritis bei lokalem Amyloid. *Strauß* vermerkt bei 9 Fällen von atypischer Amyloidose unter 19 Fällen, bei denen mehr oder weniger genaue Angaben über frühere oder zur Zeit des Todes bestehende Erkrankungen mitgeteilt waren, Nierenleiden, bei denen es sich allerdings nicht ausschließlich um Glomerulonephritiden handelte. Auch in dem Falle von *Reimann*, *Kouky* und *Ecklund* sowie unserem ersten Fall von atypischer Amyloidose fand sich eine Glomerulonephritis.

Dieses offensichtlich gehäufte Vorkommen von Glomerulonephritis bei atypischer und lokaler Amyloidose hat mehrere Autoren veranlaßt ursächliche Zusammenhänge zwischen der Amyloidentstehung und dem Nierenleiden anzunehmen.

Erwähnt sei übrigens auch, daß bei typischen generalisierten pericapillären Amyloidosen statt eines der bekannten Grundleiden gelegentlich eine chronische Glomerulonephritis gefunden wurde, welche hier als Grundleiden imponierte.

Vorstellbar wäre, daß entweder eine durch die Niereninsuffizienz bedingte mangelhafte Entgiftung oder Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen die Grundlage einer Stoffwechselstörung darstellt, auf der sich die Amyloidose entwickelt, stellt doch nach *Leupold*, der Amyloidablagerungen in einer sekundären Schrumpfniere beobachten konnte, eine Insuffizienz des Gewebes, die in vermehrter Menge vorhandenen Schwefelsäuren zu eliminieren, einen der für die Amyloidentwicklung notwendigen Faktoren dar. Ferner wäre es denkbar, daß die entzündlichen Veränderungen am Glomerulusapparat einerseits die Amyloidablagerungen andererseits sich nicht nacheinander sondern nebeneinander auf gleicher kausalgenetischer Basis entwickeln. Würde man letzteres annehmen, so wäre zu erwarten, daß sich in morphologischer und formalgenetischer Hinsicht gewisse Verwandtschaften zwischen den amyloiden und allergisch-hyperergischen Gewebsveränderungen nachweisen lassen. Wenn letzteres zuträfe, wäre zu fragen, ob sich auf diese Weise Möglichkeiten bieten, die Lokalisation des atypischen und lokalen Amyloids zu erklären.

Da die Bedeutung der von *Neumann* zuerst beschriebenen fibrinoiden Degeneration von *Rössle* und seiner Schule für die allergisch-hyperergische Entzündung erwiesen ist, ist eine Stellungnahme zu diesem Problem vom morphologischen Standpunkte aus zwangsläufig mit der Frage verknüpft, ob zwischen dem Fibrinoid und dem Amyloid im histologischen Bilde verwandtschaftliche Beziehungen bestehen. Außer der beiden Körpern eigenen homogenen Beschaffenheit ist besonders auf ihr

färberisches Verhalten hinzuweisen. Das atypische Amyloid zeigt sehr oft in Scharlachrot- und Sudanpräparaten eine Fettbestäubung oder diffuse Fettimbibition; und auch beim Fibrinoid ist eine Affinität zu Lipoiden nachweisbar (*Schmitt*). Die Amyloidreaktion mit Methylviolett gibt beim Fibrinoid oft eine deutliche metachromatische Färbung und auch die Jod- und Jodschwefelsäurereaktionen sind oft positiv. Dieses tinktionelle Verhalten ist bemerkenswert, obwohl es zweifellos achromatisches Amyloid gibt (*Lubarsch, Leupold*) und andererseits auch an anderen Körpern ein positiver Ausfall der Amyloidreaktionen festgestellt worden ist (*Corpora amylacea*; chromotrope Substanz — *Schulz*; senile Drüsen des Gehirns — *Corten*; Einschlüsse in gewissen Ganglienzellen — *Marchand* u. a.). Das färberische Verhalten, ferner der fast regelmäßige Befund zugrundegehender Leukocyten in den in Frage kommenden Massen veranlaßte *Jäger* unter Hinweis auf die Vorstellungen *Löschckes* über die Amyloidbildung aus Leukocyten-eiweiß eine verwandtschaftliche Beziehung dieser beiden Massen anzunehmen, zumal man auch bei dem Fibrinoid an das Ergebnis einer Reaktion zwischen Gefäßwand und Gewebe mit dem Blut bzw. mit der in die obersten Gewebsschichten eingepreßten Flüssigkeit im Sinne einer Antikörperbindung gedacht hat.

Gerade das atypische Amyloid ist unseres Erachtens mehr noch als das typische mit dem Fibrinoid vergleichbar, weil es wie dieses im Bindegewebe und auch hier wiederum dem allergisch-hyperergischen Gewebsschaden vielfach ähnlich lokalisiert ist, wie unten näher erörtert werden soll. *Goldzieher* wies nach, daß thrombotische Massen auf entzündeten Herzklappen eine amyloide Beschaffenheit aufweisen können, die er mit der Einwirkung plasmatischer Bestandteile des vorbeiströmenden Blutes in Zusammenhang brachte. Auch bei dem Prozeß der Fibrinoidbildung wird, wie erwähnt, eine Kontaktwirkung zwischen Gewebe und Blutplasma angenommen, welche ihrerseits eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände zur Voraussetzung hat. Es ist deshalb zu erwarten, daß sich diese erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände auch in anderer Weise kundtut. Naheliegend ist es, einen Ausdruck derselben in der bei den atypischen Amyloidosen häufigen Blutungsneigung zu erblicken. *Strauß* fand sie bei 10 Fällen angegeben und bemerkt, daß die Zahl bei genauerer Wiedergabe der Fälle noch größer sein könnte. Auf Grund der angedeuteten Beziehungen zwischen atypischer bzw. lokaler Amyloidose und allergischen Erkrankungen könnte es verlockend sein, hierin stets eine allergische Blutungsneigung zu erblicken. Dies erscheint jedoch gewagt, weil nicht nur das multiple Myelom, sondern die verschiedensten Knochenmarksaaffektionen oft mit Blutungsneigung einhergehen und diese schwerlich allgemein als allergische gelten dürfen. Zweifellos hängt aber die Blutungsneigung der Myelomatose mit der der gleichzeitig bestehenden atypischen Amyloidose aufs engste zusammen, doch sind hiermit sicher nicht die Zusammenhänge zwischen diesen beiden Systemerkrankungen erschöpft.

Bekanntlich übt das Fibrinoid oder wohl richtiger die der Fibrinoidbildung zugrunde liegende Reaktion auf das umliegende Gewebe einen mehr oder weniger starken Reiz aus, was nach *Jäger* mit der Giftigkeit der niedergeschlagenen Massen zusammenhängt, im Sinne *Schürmanns* als Folge einer Dysorie aufgefaßt werden kann. Auf eine derartige Reizwirkung glauben wir auch gewisse nicht regelmäßig anzutreffende entzündliche und degenerative Gewebsveränderungen beziehen zu müssen. Während allerdings in manchen Fällen die Amyloidschollen im Myokard den unversehrten Muskelfasern unmittelbar anliegen, sie gelegentlich sogar umschneiden, ist andererseits das Vorkommen des Amyloids in Myokardschwielen, wie in unseren beiden Fällen, etwas durchaus Charakteristisches. Hier ist schwerlich der der Narbenbildung vorausgegangene Untergang von Muskelfasern lediglich durch eine reine Druckwirkung der Amyloidmassen zu erklären. Auch gewisse entzündliche Gewebsreaktionen in der Umgebung des Amyloids sind auf eine solche Reizwirkung zu beziehen, nämlich diejenigen, die nicht als primäre, d. h. der Amyloidbildung vorausgegangene Entzündungen aufzufassen sind.

Da *Rössle* und *Klinge* in der Umgebung des fibrinoiden Gewebschaden ein Ödem beschreiben, das von diesem wohl zu unterscheiden ist, derart, daß inmitten des ödematösen Bezirkes der fibrinoide Herd liegt, sei erwähnt, daß neben dem Herzamyloid manchmal auch ein beträchtliches Ödem des Herzens vorkommt (*Kirch*), ja es kann die ödematöse Durchtränkung geradezu die Hauptveränderung darstellen, hinter der das Amyloid zurücktritt (*Landau*).

Freilich ist nicht zu verkennen, daß in morphologischer Hinsicht zwischen Amyloid und Fibrinoid auch sehr wesentliche Unterschiede bestehen; den oft grobscholligen Amyloidabscheidungen und den vielfach grotesken amyloiden Gefäßwandverdickungen, innerhalb welcher die Bindegewebsfasern einer Druckatrophie anheimfallen können, steht die der Fibrinoidbildung zugrunde liegende Verquellung der Bindegewebsgrundsubstanz gegenüber, welche in formaler Hinsicht nur zu geringfügigeren Strukturveränderungen des Gewebes führt. Hierin ist zweifellos ein für das weitere Schicksal bedeutungsvoller Unterschied zwischen Amyloid und Fibrinoid begründet. Im übrigen ist aber festzustellen, daß, wie die Gefäßveränderungen im vorliegenden Falle zeigen, gelegentlich eine strikte Trennung von amyloiden und fibrinoiden Gefäßschäden unmöglich erscheint.

Von diesem Gesichtspunkte aus seien die Veränderungen im Herzmuskel betrachtet, weil dieser nicht nur im vorliegenden Falle, sondern allgemein bei der atypischen Amyloidose einerseits dem menschlichen und experimentellen Rheumatismus, dem klassischen Beispiel der allergischen Gewebserkrankung (*Rössle, Klinge*), andererseits im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht. Fibrinoide wie amyloide Gewebsveränderungen sind hier wiederum außer an den Gefäßen im interstitiellen Binde-

gewebe der Muskulatur selbst zu verzeichnen. Nach *Klinge* tritt hier bekanntlich der fibrinoide Gewebsschaden als rheumatisches Frühinfiltrat oder akutes degenerativ-exsudatives Stadium des Rheumatismus in Erscheinung, welches in typischen Fällen über das durch granulomatöse Zellwucherung charakterisierte subakut-chronische Stadium in die rheumatische Narbe übergeführt wird. Andererseits kann die primäre Bindegewebsverquellung nach Resorption des Exsudates auch ohne Zellwucherung direkt in Narbe übergehen. Wenn aber diese Resorption des in den Gelzustand übergeführten Exsudates aus irgendwelchen Gründen unterbleibt, im Gegenteil sogar die Exsudation weiter anhält und so die Abscheidung homogener Massen fortschreitet, könnte es verständlich erscheinen, daß ausgedehnte homogene, schollige Massen resultieren, welche von Narbengewebe, das an die Stelle degenerierter Muskelfasern getreten ist, umgeben wird. Man könnte also einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung dieses Amyloids in einem Unvermögen zur völligen Vernarbung des Bindegewebes erblicken.

So dürfte der charakteristische Befund des Amyloids in Herzmuskelschwien und überhaupt die von den Autoren oft verzeichnete Neigung des atypischen und lokalen Amyloids sich im Narbengewebe abzulagern besser zu erklären sein, als wenn man sie allein auf den trägen Eiweißstoffwechsel des Narbengewebes und das hierdurch bedingte mangelhafte Abbauvermögen einer aus unbekannter Ursache erfolgten Amyloidabscheidung zurückführt. Im übrigen wird unten bei der Besprechung des Myeloms und der Plasmazelle in ihren Beziehungen zur atypischen und lokalen Amyloidose zu erörtern sein, welche Faktoren bei dieser eigenartigen, einem Kristallisationsvorgang ähnlichen Abscheidung einer Masse, welche man als Reaktionsprodukt zwischen der Bindegewebsgrundsubstanz und auf dem Blutweg zugeführten Stoffen auffassen kann, wirksam sind. In diesem Sinne nehmen wir an, daß die Entstehung des atypischen und lokalen Amyloids der des Fibrinoids jedenfalls in ihrem Anfangsstadium, welches dem durch reticuloendotheliale Veränderungen ausgezeichnetem Vorstadium bei der Amyloidose der Serumpferde entspricht, offenbar ähnlich ist. Sie unterscheidet sich aber von der Fibrinoidbildung durch eine *anhaltende* Abscheidung des spezifischen Reaktionsproduktes, der das umgebende Bindegewebe keinen Einhalt gebietet. Hierin liegt die für die Amyloidose charakteristische Chronizität begründet, die zu dem mehr akuten bzw. zum Rezidivieren neigenden Verlauf gewisser bekannter allergischer Krankheiten im Gegensatz steht. Diese Chronizität kommt auch in dem Charakter der Zellinfiltrate, welche gelegentlich das atypische und lokale Amyloid umgeben, zum Ausdruck; denn dieselben werden durch Plasmazellen, Lymphocyten, Riesenzellen und Fibroblasten gebildet, während Granulocyten keine Rolle spielen.

Da Fibrinoidbildung bei verschiedenen Infektionskrankheiten, unter anderem bei der Lues, nachgewiesen ist, könnte man im Rahmen dieser Betrachtungsweise



das von *Virchow*, *Kyber* und *Hennings* beschriebene lokale Amyloid in syphilitischen Narben auf eine vorausgegangene Fibrinoidbildung im Bereiche des spezifischen Granulationsgewebes beziehen, indem es ausnahmsweise nicht zu einer Ulceration oder Resorption des erkrankten Gewebes, sondern einer fortschreitenden Abscheidung homogener Massen gekommen ist.

Hinsichtlich der *Lokalisation* des atypischen und lokalen Amyloids wurde bereits erwähnt, daß ganz allgemein das Bindegewebe betroffen und hier besonders die Umgebung muskulöser Elemente bevorzugt befallen wird, worauf besonders *Lubarsch* mit Nachdruck hinwies. Im einzelnen kann die Lokalisation, wie die Durchsicht des Schrifttums zeigt, so überaus mannigfaltig sein, daß es müßig wäre, alle Orte aufzuzählen, an denen dieser Befund schon einmal erhoben worden ist. Ähnlich bemerkt *Klinge* bei seiner allgemeinen Betrachtung der rheumatischen Schäden im Körper, daß es sich bei dieser Krankheit um eine über den ganzen Organismus weit verbreitete Schädigung in erster Linie des Mesenchyms und da wieder des gesamten Gefäßbindegewebes handelt, die kein Organ verschont. Es ist deshalb zu fragen, welche Stellen von der atypischen und lokalen Amyloidose einerseits, von den allergisch-hyperergischen Gewebsschäden andererseits bevorzugt betroffen sind.

Die überragende Bedeutung des Herzmuskels bei der atypischen und lokalen Amyloidose als auch bei allergisch-entzündlichen Veränderungen wurde in dieser Hinsicht schon gewürdigt. *Klinge* fand bei seinen Hyperergieversuchen schwere entzündlich-degenerative Veränderungen nicht nur an den Gelenken, sondern auch an Sehnen, periartikulären Weichteilen, Arterien, Venen, Skelettmuskulatur, Herzmuskel und Herzklappen, kurz an den gleichen Orten, an denen auch die Veränderungen beim Rheumatismus zu finden sind. Vergleicht man diesen Lokalisationen die bei der atypischen Amyloidose bevorzugt betroffenen Stellen, so lassen sich in der Tat gewisse Übereinstimmungen nicht leugnen. Nach der Literaturzusammenstellung von *Strauß* war die Herzmuskulatur fast stets erkrankt. Stets waren ferner die muskelhaltigen Gefäße in mehr oder weniger starker Ausdehnung betroffen, meist die Arterien stärker als die Venen. Nächste häufig die quergestreifte Muskulatur, bei der gern die Zunge und auch die Halsmuskeln ergriffen waren, dann folgte die glatte Muskulatur, darauf in einigem Abstand die Haut und andere Organe. Einige Fälle von atypischer Amyloidose lassen eine auffällige Affinität zu den Gelenken erkennen (*Feller*, v. *Bonsdorff*, *Beneke*, *Zeehuysen*, *Buch*, *Mandl*, *Freund* u. a.).

Der Fall von *Feller* (1935) betrifft eine 40jährige Frau, bei der im Anschluß an wiederholte Halsentzündungen zunehmende Schmerzen, später Schwellungen und schließlich Bewegungsunfähigkeit der Gelenke aufgetreten waren. Pathologisch-anatomisch fand sich neben einer Amyloidose der Zunge eine ungewöhnlich reichliche Amyloidablagerung mit teilweiser Verkalkung im Kapselgewebe fast aller Gelenke. *Beneke* fand bei einem seiner Fälle von lokaler Herzamyloidose eine hochgradige Amyloidose der Sehnenscheiden sowie der Gelenkscheiden und der Gelenkknorpel. Auch bei den Fällen von *Zeehuysen* und *Buch*, welche mehr zur generalisierten die von *Mandl*, *Freund* und v. *Bonsdorff*, die eher zur tumorförmigen Amyloidose

gehören, bestand eine Neigung zu starker artikulärer und periartikulärer Amyloidablagerung in teils diffuser teils tumorartiger Form. *Hueter* beschrieb einen Fall von multiplen Myelomen, der neben einer Darm- und Muskelamyloidose einen para-artikulären Amyloidtumor des Schultergelenkes aufwies.

Auch eine Beteiligung des Endokards ist bei den typischen Amyloidosen nichts Ungewöhnliches, wobei das parietale Endokard häufiger befallen ist als die Klappen, welche aber auch in einer Reihe von Fällen beteiligt sind.

Im Rahmen dieser Betrachtungsweise erhebt sich die Frage, ob die sicher in vielen Fällen bestehenden Beziehungen zwischen primärer lokaler Entzündung und lokalem Amyloid vielleicht z. T. im Sinne des *Auerschen* Phänomens gedeutet werden können. *Labarsch* schrieb entzündlichen Vorgängen bei der Entstehung von örtlichem Amyloid eine große Bedeutung zu. Auch nach *Leupold* kann man eine wesentliche Bedeutung der Entzündungsvorgänge für die örtliche Amyloidablagerung darin erblicken, daß entzündlich verändertes Gewebe die Anlagerung von Amyloid begünstigt; doch sei die Entscheidung, ob die Entzündungserscheinungen Ursache oder Folge der Amyloidablagerungen seien, oft außerordentlich schwer. Beide Möglichkeiten lassen sich, wie wir glauben, zwanglos mit unserer Auffassung der Amyloidentstehung in Einklang bringen, d. h. es könnte, wie oben dargelegt, das lokale bzw. atypische Amyloid in Verbindung mit einer zelligen Gewebsreaktion entstehen oder später eine Art Fremdkörperentzündung mit Riesenzellen hervorrufen oder aber nach Art des *Auerschen* Phänomens an den Ort lokaler Entzündungen gebannt werden. Zweifellos gibt es lokale Amyloidosen, die sich auf dem Boden einer primären Entzündung entwickelt haben, z. B. lokale Amyloidablagerungen in sekundären Schrumpfnieren (*Leupold*, *Krafft*), lokales Amyloid des Gehirns bei progressiver Paralyse (*Mignot* und *Marchand*), atypische Amyloidose mit Beteiligung der Brustdrüse bei chronischer Mastitis (*Warren*). Freilich kann es bei manchen Fällen von lokalem Amyloid scheinen, als ob eine Allergisierung des Gesamtorganismus nicht unerlässlich sei, und sich die Amyloidentwicklung an eine rein lokale Entzündung angeschlossen habe; man denke an Amyloid der Conjunctiva nach *Trachom*, Amyloid der Urethra nach länger zurückliegender gonorrhöischer Infektion (*Albertini*). Auch sei erinnert an Amyloid der oberen Luftwege nach wiederholten Katarrhen derselben. Freilich läßt sich nur ein Teil der örtlichen Amyloidablagerungen in Bindehaut und Kehlkopf auf frühere Entzündungen zurückführen. Selbst wenn man diejenigen Fälle von lokalen Amyloid der oberen Luftwege ausschließt, die sich auf dem Boden eines Neoplasmas entwickelt haben, wird man nicht auf die Annahme verzichten können, daß noch andere Gründe für die örtliche Amyloidablagerung gerade an diesen Stellen maßgebend sind, weil es Fälle gibt, denen weder Entzündungen noch Geschwulstbildungen vorausgegangen zu sein scheinen.

Im übrigen erscheinen uns überhaupt die von den Autoren aufgestellten Richtlinien, die Lokalisation des hyperergischen Gewebsschadens zu erklären, auch für die atypische und lokale Amyloidose fruchtbar zu

sein. Die Möglichkeit eines innigen Kontaktes zwischen Gewebe und Antigen ist bei dem Endokard gegeben (*Rössle*). Man denke an die starke funktionelle Inanspruchnahme (*Klinge, Knepper*) von Herz, Zunge und Gelenken und vergleiche mit der Lokalisation der allergisch-hyperergischen Entzündungen in dem durch örtliche unspezifische (mechanische, thermische usw.) Einwirkungen geschädigtem Gewebe (*Klinge, Vaubel, Knepper*) das Auftreten von lokalem Amyloid im Gehirn nach Röntgenbestrahlung des Schädels (*Fischer und Hohlfelder*). Im übrigen kommen wir auf die in diesem Zusammenhang gehörende von *v. Bonsdorff* zur Diskussion gestellte Frage nach der ätiologischen Bedeutung des Traumas für die atypische Amyloidose bei der Besprechung der multiplen Myelome zurück und führen als Beispiel aus dem Gebiete der lokalen Amyloidose eine Beobachtung von *Ameling* an:

Eine 59jährige Frau zog sich beim Hinfallen einen Bluterguß an der linken Halsseite zu. Hier entwickelte sich eine zunehmende Schwellung, die im Laufe mehrerer Jahre Birnengröße erreichte. Nach der mikroskopischen Untersuchung handelte es sich um einen lokalen Amyloidtumor in den Weichteilen des Halses, der wahrscheinlich von einer Lymphdrüse ausgegangen war.

Das nicht seltene Befallensein des zell- und gefäßarmen und deshalb — in immunisatorischer Hinsicht — sicher wenig widerstandsfähigen Binde- und Fettgewebes bei der atypischen Amyloidose könnte verständlich erscheinen, wenn man es mit dem Rezidivieren des Rheumatismus in rheumatischen Narben vergleicht und mit *Ahlström* den *locus minoris resistentiae* für die Erklärung der Lokalisation des allergisch-hyperergischen Gewebsschadens heranzieht.

Endlich erscheint auch der Umstand, daß die *Lungencapillaren* bei der atypischen Amyloidose wesentlich häufiger als bei der typischen Form betroffen werden, etwas weniger merkwürdig, wenn man an das Vorkommen allergisch-hyperergischer Pneumonien bei der Periarteriitis nodosa (*Bahrman*) und die Befunde an den Lungengefäßen beim anaphylaktischen Schock denkt (*Knepper und Waaler*). Vielleicht wirkt diese Betrachtungsweise auch ein Licht auf die interessante und im wesentlichen noch ungeklärte Frage, warum gerade die Bindehaut des Auges und der Kehlkopf häufiger von der lokalen Amyloidose betroffen wird als andere Organe. Dem Kliniker sind Bindehautreizungen und Katarrhe der Conjunctiva, akute Heiserkeit und Laryngitis als Symptome des anaphylaktischen Shocks geläufig (*Berger und Hansen*). Auch sind vasomotorische Ödeme auf allergischer bzw. idiosynkrasischer Basis in Form des Conjunctival- und Glottisödems bekannt, und von *Schadigel* wurde der Begriff der Conjunctiva neuroallergica in die Ophthalmologie eingeführt.

Da *Mutschler* den höchst seltenen Befund von lokalem Amyloid einer Tonsille bei einer Patientin beobachtete, die unter unhygienischen Bedingungen in einer Tabakfabrik arbeitend der Einatmung von Tabakstaub ausgesetzt war, da ferner gerade das Amyloid der oberen Luftwege bei Männern häufiger als bei Frauen beobachtet wird, könnte es sinnvoll erscheinen in Zukunft derartige Fälle daraufhin zu untersuchen, ob hier gelegentlich eine Tabakallergie im Spiele ist.

Wie oben erwähnt, drückt nicht nur die Lokalisation, sondern vor allem auch die kausale Genese der atypischen und lokalen Amyloidose den Stempel des Rätselhaften auf. Denn während hier in vielen Fällen die Amyloidablagerungen ohne jede erkennbare Ursache auftreten, und die amerikanischen Autoren deshalb oft von „primary amyloid disease“ zu sprechen pflegen, hat man in anderen Fällen „Grundkrankheiten“ nachgewiesen, die sich aber im allgemeinen sehr wesentlich von denen der typischen Amyloidose unterscheiden, indem durch sie schwerlich ein ausgedehnter Eiweißzerfall zu erklären ist. Ein Teil dieser vermeintlichen Grundleiden wiederum ist erst auf dem Boden einer bestimmten erworbenen Abwehrlage des Organismus entstanden und darf deshalb, wie oben dargelegt, nicht ohne weiteres als primäre Krankheit angesprochen werden, dies gilt für die Glomerulonephritis und Periarteriitis nodosa aber auch für die Endokarditiden und peptischen Magengeschwüre bei den Fällen von *Lubarsch*, *Kann*, *Budd* und *Gaupp*. Freilich vermögen wir nicht zu entscheiden, ob hiermit die kausalgenetischen Zusammenhänge der angeführten Krankheiten mit der Amyloidose erschöpft sind, oder ob Stoffwechselzwischenprodukte, deren Auftreten mit diesen Krankheiten zusammenhängt, bei der Amyloidbildung auch eine Rolle spielen.

In anderen Fällen lassen sich in der Tat primäre Krankheiten, z. B. Infekte nachweisen, die offenbar in den einzelnen Fällen in Verbindung mit einer bestimmten Reaktionslage des Organismus die Voraussetzung für die Entwicklung der lokalen bzw. atypischen Amyloidose gebildet haben. Vor allem ist hier die luische Infektion anzuführen. *Herxheimer* und *Reinhardt*, *Askanazy* und *Winkelmann* machten auf ihr Vorkommen beim lokalen Amyloid aufmerksam. Bei den 4 Fällen *Beckers* von lokalem tumorförmigem Amyloid des Respirationstraktes war einmal eine Lues anamnestisch und serologisch nachweisbar. Diese Beispiele sind nicht geeignet die Behauptung *Mutschlers* zu stützen, daß die Lues überhaupt für die Genese des lokalen Amyloids ausfällt. *Strauß* fand 3mal eine vorausgegangene luische Infektion bei den von ihm zusammengestellten Paramyloidosefällen. Dazu kommt der Fall von *Gaupp* (1934) und, als eigene Beobachtung, der erwähnte Fall von atypischer Amyloidose bei syphilitischem Aortenaneurysma und Periarteriitis nodosa. Als Beispiel für andere Infektionskrankheiten möge der erwähnte Fall von *Feller* dienen, bei dem sich die Entwicklung der atypischen Amyloidose an wiederholte Anginen anschloß. Auch *Reimann*, *Koucky* und *Ecklund* beobachteten eine atypische Amyloidose, der eine Angina vorausging. Es handelte sich um eine 41jährige Frau, bei der Zunge, Herz, Lunge, Speiseröhre und Beckenorgane von den Amyloidablagerungen betroffen waren. Es ist also offenbar weniger eine spezifische toxische Noxe als vielmehr eine bestimmte Abwehrlage des Organismus für das Zustandekommen dieser Amyloidoseformen von ausschlaggebender Bedeutung, ähnlich wie es von *Gruber* für die Periarteriitis nodosa nachgewiesen wurde. Immerhin ist

es möglich, daß die Eigenart des Antigens (z. B. Lues) in Verbindung mit der Reaktionslage des Organismus nicht unwesentlich ist<sup>1</sup>.

Bei dieser Betrachtungsweise der atypischen und lokalen Amyloidose nimmt es nicht wunder, wenn bei einer großen Zahl von Fällen jegliche „Grundleiden“ vermißt werden (um einen Ausdruck der Klinik zu gebrauchen: „die Antigenanalyse“ mißlingt) oder wenn etwa in Frage kommende primäre Krankheiten nur einen sehr unbedeutenden Eindruck machen. So versteht *Jegorow*, welcher einige für das allergische Krankheitsgeschehen gültige Gesetzmäßigkeiten scharf zu präzisieren versucht, unter dem Gesetz des scheinbaren Nichtzusammentreffens von Ursache und Wirkung die oft zu beobachtende Erscheinung, daß die Schwere der allergischen Erkrankung zu der Schwere der Erkrankung, die diese hervorrief, in auffälligem Gegensatz steht; ist doch gerade die verstärkte Reaktion ein wesentliches Kennzeichen des allergischen Krankheitsgeschehens.

Während also einerseits das Fehlen oder vielleicht richtiger das scheinbare Fehlen einer primären Schädigung sowohl für die bekannten allergischen Krankheiten als auch die uns hier interessierenden Amyloidoseformen etwas nicht Ungewöhnliches ist, taucht andererseits ebenso wie bei den allergischen Krankheiten auch hier immer wieder die Frage auf, warum nicht häufiger nach Einwirkung der primären Noxen die Amyloidentstehung beobachtet wird.

Die Beobachtung von *Ostertag* über familiäres Auftreten der atypischen Amyloidose weist darauf hin, daß ebenso wie bei den allergischen Erkrankungen eine bestimmte individuelle, erblich bedingte Disposition eine Rolle spielt, wenn auch familiäres Auftreten an sich noch nicht immer ein Beweis für endogene Bedingtheit ist (*Rössle*). Das hohe Durchschnittsalter bei den atypischen Amyloidosen (*Strauß*) und den lokalen Amyloidosen der oberen Luftwege (*M. Schmidt*) weist darauf hin, daß offenbar auch eine Altersdisposition eine Rolle spielt.

Offenbar können auch gewisse chronische Intoxikationen (Alkohol, Blei, Manganchlorid) für die Entwicklung der lokalen und atypischen Amyloidose von Bedeutung sein, doch ist es fraglich, wie diese Gifte wirken. Möglich wäre, daß durch sie die Permeabilität des Gewebes erhöht, ein Durchtritt von Antigenen erleichtert würde, daß sie selbst im Körper Verbindungen eingehen und hierdurch Antigencharakter annehmen, oder daß eine andersartige Mesenchymschädigung durch sie verursacht wird.

*Celli* fand bei einem 54jährigen Mann nach einer chronischen Bleivergiftung hyalin-amyloide Tumoren der Mediastinaldrüsen. Auf die Zusammenhänge zwischen Bleiintoxikation und maligner Sklerose, die ihrerseits Beziehung zur Periarteriitis nodosa hat und ebenso allergischer Natur sein soll, sei hingewiesen. *Butt* beobachtete bei Kaninchen, die einer chronischen Vergiftung mit Manganchlorid unterworfen waren, isolierte Amyloidose der Nieren. Gelegentlich war außerdem die Milz betroffen. Der Nierenbefund entsprach allerdings nicht dem lokalen Amyloid, sondern vielmehr dem einer Amyloidnephrose. Bekanntlich stellt das Manganchlorid ein

<sup>1</sup> Vgl. *Fahr*: Klin. Wschr. 1936 I, 507.

cirrrogenes Lebergift dar; ob das Blei in diesem Sinne gelten darf, darüber sind die Ansichten der Autoren geteilt (*Else Petri*). Den Mißbrauch eines anderen cirrrogenen Lebergiftes, nämlich den Alkoholabusus fand *Strauß* unter 17 Fällen, die überhaupt einige anamnestiche Angaben boten, 4mal verzeichnet. Ob bei der von *Israel* (1933) beschriebenen atypischen Amyloidose die gleichzeitig vorhandene Lebercirrhose auf Alkoholabusus zurückzuführen war, ist bei der Beschreibung des Falles nicht angegeben.

Bei den erwähnten in Frage kommenden „Grundleiden“ handelt es sich um Krankheiten, über deren Genese einigermaßen gesicherte Vorstellungen bestehen. Diesen Krankheiten ist eine den Gesamtorganismus durch toxische Einwirkungen treffende Schädigung aber das Fehlen einer offensichtlichen ausgedehnten Einschmelzung von körpereigenem Eiweiß gemeinsam, wenn man von der Gummibildung bei der Lues absieht; in diesem Punkte stehen also die angeführten Krankheiten im Gegensatz zu den bekannten „Grundleiden“ der typischen generalisierten Amyloidose<sup>1</sup>. Weniger gut unterrichtet sind wir über die Ätiologie der multiplen Myelome bzw. Plasmocytome. Es dürfte Einstimmigkeit darüber herrschen, daß sie als eine besondere Form der Hyperplasie des Markgewebes den aleukämischen Myelosen trotz ihres geschwulstförmigen Wachstums näherstehen als den echten Neoplasmen. Nicht nur der vorliegende Fall sondern zahlreiche Beobachtungen des Schrifttums weisen darauf hin, daß genetische Zusammenhänge zwischen dieser Systemerkrankung des Knochenmarkes und der atypischen Amyloidose bestehen. Es wird sogar angenommen, daß die Plasmazelle selbst Beziehungen zur Bildung des lokalen und atypischen Amyloids hat. Hierfür spricht nach *Strauß* die große Zahl von Plasmazellen in Milz, Leber und Knochenmark bei den Fällen von *Lubarsch* und *Brocher*. Auch *Israel* verzeichnet reichlich Plasmazellen im interstitiellen Bindegewebe der Leber und der Milzpulpa. *Löhlein* weist auf den außerordentlichen Reichtum der Conjunctiva an Plasmazellen in den meisten Fällen von Amyloid der Bindehaut hin. Dies sei auch dem Trachom eigentümlich, welches seinerseits wieder der Amyloidose der Bindehaut oft vorausgeht. Es wäre vielleicht nicht abwegig, das Verhältnis von Plasmazelle zum atypischen und lokalen Amyloid in Parallele zu setzen zu den Beziehungen zwischen Eosinophilie und gewissen akuten bzw. rezidivierenden allergischen Erkrankungen.

Stoffwechselprodukte dieser Zellen spielen vielleicht bei der Amyloidbildung eine Rolle. Es liegt nahe, an Beziehungen zu dem Leukocyte-eiweiß zu denken, dem *Löschke* bei der Amyloidentstehung eine spezifische Bedeutung zuschreibt. Daß der bei den multiplen Myelomen auftretende *Bence-Jonessche* Eiweißkörper wahrscheinlich als Amyloidbildner keine Rolle spielt, wurde oben erwähnt. Andererseits ist es möglich, daß in einigen Fällen ein Untergang von elastischen Fasern, der seinerseits vielleicht für die Amyloidbildung von Bedeutung sein kann, mit diesen Zellen zusammenhängt und hierdurch Beziehungen zur Amyloidbildung bestehen. So beschrieb *Glaus* einen Fall von atypischer Amyloidose, bei dem sich neben multiplen Myelomen ausgedehnteste degenerative Prozesse am elastischen Gewebe fanden.

<sup>1</sup> Anmerkung: Auf die Frage eines allergisch bedingten Zerfalls von körpereigenem Eiweiß sei an dieser Stelle nicht eingegangen.

*Gottron* beschrieb einen Fall von systematisierter Hautmuskelaymyloidose bei einer chronischen atrophierenden Dermatitis; er brachte die Infiltrate derselben in Beziehung zum Zerfall elastischer Fasern und wies auf die Bedeutung der Chondroitinschwefelsäure im Chemismus des Amyloids und des elastischen Gewebes hin, welche nach *Leupold* darin besteht, daß sie den Eiweißkörper zur Ausfällung bringt. In dem Fall von *Michelson* und *Lynch* schien in der Haut der Gehalt an elastischen Fasern etwas vermindert zu sein. Während in unserem ersten Falle in dem syphilitischen Aortenaneurysma durchaus die Grundlage für einen durch plasmazellhaltige Infiltrate bedingten ausgedehnten Untergang von elastischen Fasern gegeben war, konnten wir im vorliegenden Falle hierfür keinen Anhalt finden; auch *Strauß*, vermochte bei seinem Falle den Befund *Gottrons* nicht zu bestätigen.

Bevor nicht mehr über die Beziehung zwischen der Myelomzelle bzw. Plasmazelle und dem Amyloid bekannt ist, wird man auch über die interessante, von *v. Bonsdorff* aufgeworfene Frage nach der ätiologischen Bedeutung des Traumas für die atypische Amyloidose, welche oben bereits kurz gestreift wurde, noch nichts Abschließendes sagen können.

*v. Bonsdorff* führte eine Reihe von Fällen an, bei denen sich offenbar die Entwicklung eines Myeloms oder einer typischen Amyloidose an Traumen anschloß, welche den Thorax und damit zellmarkhaltige Knochen trafen. Als Beispiel führt er unter anderem den Fall *Wolperts* an, bei welchem eine Fraktur des Sternums erfolgte, kurz bevor ein Amyloidtumor in diesem Knochen auftrat. Dieser Befund: Bildung von Amyloid an einem Orte, an dem man die Entwicklung eines knöchernen Callus oder einer bindegewebig-narbigen Vereinigung im Sinne einer Pseudarthrose erwarten sollte, wirft ein Licht auf Beziehungen des atypischen Amyloids einmal zur pathologischen Osteoid- und Knochenbildung zum andern zu einer Störung der reparatorischen Kräfte des Mesenchyms. Knochenbildung ist nach *Leupold* in tumorförmigen Amyloidablagerungen nicht allzu selten, und daß tatsächlich die Knochen- und Knorpelbildung zu der Amyloidablagerung in Beziehung steht, ist nach *Leupold* durch den Fall *Beckerts* bewiesen, welcher in der Mucosa und Submucosa des Magens innerhalb der Amyloidmassen neben Verkalkungsherden Osteoid beobachten konnte. *O. Meyer* fand Knochen in Amyloidmassen, die z. T. mit Bronchialknorpeln in Verbindung standen. Auch in 2 Fällen von lokalem Amyloid der Conjunctiva, die *Vossius* und *Marchi* beschrieben, fand sich Knorpel- und Knochenbildung. *Warren* beobachtete bei seinem Falle von atypischer Amyloidose im Bindegewebe der Brust innerhalb des Amyloids an einem Punkte eine beträchtliche Ansammlung von Osteoid und Knochen mit Bildung von etwas fibrösem Mark. Hieran knüpft er die Vermutung an, daß diese Amyloidose vielleicht der Ausdruck einer weitgehenden Dysfunktion der Fibroblasten sei. Auch wir glauben, auf die Annahme einer schweren lokalen Funktionsstörung des Bindegewebes bei der typischen und lokalen Amyloidose nicht verzichten zu können, da mit der Annahme eines der Fibrinoidbildung gleichen oder nahe verwandten Gewebsprozesses das Problem der lokalen und atypischen Amyloidose allein nicht gelöst werden kann. Warum bildet sich in dem Falle *Wolperts* an der Frakturstelle ein Amyloidtumor an Stelle einer knöchernen oder bindegewebig-narbigen Vereinigung der Fragmente?

Warum entwickelt sich in seltenen Fällen nicht ein Narbengewebe auf dem Boden einer trachomatösen Conjunctivitis? Warum kommt es beispielsweise im Herzmuskel nicht wie bei dem Rheumatismus zur Resorption und anschließenden völligen Vernarbung des allergisch-hyperergischen Gewebsschadens stattdessen zu einer zunehmenden Abscheidung einer kristallähnlich wachsenden strukturlosen, homogenen Masse, die dem normalen Organismus fremd ist? Vielleicht ist dieser gelegentlich tumorartige Abscheidungsprozeß mehr als eine bloße Präcipitabildung sondern in Parallele zu setzen mit der an das autonome Wachstum der Neoplasmen erinnernden hyperplastischen Wucherung unausgereifter Blutzellen in den Myelocytomen. Die Befunde *Webers* scheinen geeignet, diese Auffassung zu stützen. *Weber* beobachtete bei einem multiplen plasmacellulären Myelom mit allgemeiner Amyloidose eine lokale Ablagerung in den Myelomknoten und zwar vorzugsweise in zentral zellarmen und regressiv veränderten Herden, die sich durch einen reichen Gehalt an Gitterfasern auszeichneten. Dies Verhalten erinnerte den Autor an die Vermehrung der Gitterfasern in Granulationsgeschwülsten. Er erwähnt in diesem Zusammenhang die nicht seltenen Amyloidabscheidungen bei der Lymphogranulomatose.

Wir möchten in der Bildung des atypischen und lokalen Amyloids den Ausdruck einer bestimmten Reaktionslage des Bindegewebes erblicken, die in einer aufs höchste gesteigerten Aktivität desselben besteht, sich aber gleichzeitig in einer Insuffizienz seiner reparatorischen Kräfte, verbunden mit einem Unvermögen in der Verarbeitung von eiweißartigen Stoffwechselprodukten dokumentiert und somit einen degenerativen Charakter hat. Daß diese besondere Reaktionslage des Bindegewebes eng verwandt aber nicht völlig identisch ist mit derjenigen, die dem allergisch-hyperergischen Gewebsschaden zugrunde liegt, glauben wir, wie oben dargelegt, daraus schließen zu können, daß das atypische und lokale Amyloid vielfach die Prädispositionsstellen des allergisch-hyperergischen Gewebsschadens bevorzugt, im histologischen Bilde mit diesem gewisse gemeinsame Züge aufweist, oft von sicher allergisch-hyperergisch bedingten Erkrankung begleitet ist, und endlich in vielen Fällen eine primäre Schädlichkeit nachzuweisen ist, welche erfahrungsgemäß bei bekannten allergischen Erkrankungen als Antigenquelle in Frage kommt. In manchen Fällen wird schwer zu entscheiden sein, ob eine spezifische Allergie wirklich vorliegt, ob es sich vielleicht z. T. um Parallergien handelt<sup>1</sup>. Versucht man die der atypischen und lokalen Amyloidbildung zugrunde liegende Reaktionslage zum Unterschied von der allergisch-hyperergischen genauer zu charakterisieren, welche letztere durch eine beschleunigte und verstärkte Reaktion ausgezeichnet ist, so könnte man sie dieser als eine chronische hyperergische Reaktion vielleicht an die Seite stellen.

<sup>1</sup> Vergleiche die Vermutung *Rössles*, (*Virchows Arch.* 288), über allergisch-hyperergische Gefäßerkrankungen, wo jeder Nachweis einer schweren Infektion versagt, mit den atypischen und lokalen Amyloidosen aus völlig heiterem Himmel.



Schließlich sind noch die Beziehungen der atypischen und lokalen Amyloidose zur typischen generalisierten Form kurz zu erörtern, denn es könnten vielleicht die hier entwickelten Vorstellungen allzu einseitig auf das lokale und atypische Amyloid zugeschnitten erscheinen. Hierin würde aber zweifellos ein großer Mangel liegen, da, wie eingangs erörtert, nach Ansicht der maßgeblichen Amyloidforscher Übergänge zwischen den einzelnen Amyloidoseformen bestehen. Dafür spricht ja auch die Milzfollikelamyloidose im vorliegenden Falle. U. E. ist es der gleiche Funktionszustand, die gleiche Reaktionslage, die bei der atypischen und lokalen Amyloidose dem Bindegewebe, bei der typischen Form den Reticuloendothelien von Leber und Milz und den Endothelien der Glomerulusschlingen der Nieren usw. zugrunde liegt. In beiden Fällen ist sie außer durch eine gewisse Chronizität — jedenfalls bei den Stoffwechselverhältnissen des Menschen — durch eine verstärkte Aktivität ausgezeichnet, gemäß den Anschauungen von *Löschcke*, *Letterer*, *Domáček* und *Arndt*, welche in der aktiven Tätigkeit des Endothels bzw. seiner Aktivierung das Entscheidende bei der Entwicklung der typischen Amyloidose erblicken. Es ist deshalb *Letterer* beizupflichten, wenn er unter Hinweis auf die atypische Amyloidose die Amyloidose generell als Krankheit des aktiven Mesenchyms aber nicht des reticuloendothelialen Systems im engeren oder weiteren Sinne bezeichnet. Freilich müssen entsprechend der unterschiedlichen Funktion der einzelnen Gewebe und Organe die Bedingungen verschieden sein, unter denen das Endothel bzw. Reticuloendothel einerseits das Bindegewebe andererseits in den Zustand der höchsten Aktivität, in die Lage der verstärkten Reaktion versetzt wird. Besonders *Kuczyński* wies darauf hin, daß die Entwicklung des typischen Amyloids an Stellen des stärksten Eiweißstoffwechsels statthat. Es ist deshalb einleuchtend, daß hier die Endothelien bzw. Reticulumzellen vorzugsweise, aber nicht ausschließlich (wie die Fälle *Stoebers* und die typischen Amyloidosen bei chronischen Nephritiden zeigen) durch eine Überschwemmung des Blutes mit zerfallendem körpereigenem Eiweiß (Hyperglobulinämie, *Letterer*) in den Zustand der verstärkten Reaktion versetzt werden. Das Bindegewebe dagegen wird besonders, vielleicht ausschließlich erst nach Sensibilisierung durch allergenartig wirkende Körper in diese Reaktionslage geraten, in der wir die biologische Grundlage der gesamten Amyloidbildung erblicken, und hier im Bindegewebe werden für die einzelnen Ablagerungsorte diejenigen Faktoren bestimmend sein, die für die Lokalisation des allergisch-hyperergischen Gewebeschadens maßgebend sind.

#### Schrifttum.

*Ahlström*: Acta path. scand. (Københ.), Suppl. 29 (1936). — *v. Albertini*: Frankf. Z. Path. 33 (1925). — *Amling*: Med. Diss. Erlangen 1933. — *Apitz*: Virchows Arch. 293, 1 (1934). — *Arndt*: Verh. dtsch. path. Ges. 243 (1931). — *Askanazy*: Beitr. path. Anat. 70 (1923). — *Bahrman*: Virchows Arch. 296, 277 (1936). — *Becker*:

Med. Diss. Hamburg 1934. — *Beckert*: Zit. nach *Leupold*. — *Beneke*: Zbl. Path. **33**, 240 (1923). — *Berger* u. *Hansen*: Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, H. 4, 432. — *v. Bonsdorff*: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **7**, 269 (1933). — *Brocher*: Zit. nach *Strauß*. — *Buch*: Zit. nach *v. Bonsdorff*. — *Budd*: Zit. nach *Perna* u. *Groß*. — *Butt*: Arch. of Path. **10**, 859 (1930). — *Celli*: Ref. Zbl. Path. **65** (1936). — *Corten*: Zbl. Path. **48**, 364 (1930). — *Dietrich* u. *Schröder*: Virchows Arch. **274**, 425 (1930). — *Domagk*: Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — *Eklund*, Siehe *Reimann*. — *Fahr*: *Henke-Lubarschs* Handbuch, Bd. 6, S. 1. 1925; Bd. 6, S. 2. 1934. — *Klin. Wschr.* **1936 I**, 507. — *Feller*: Zbl. Path. **63**, 123 (1935). — *Fischer* u. *Hohlfelder*: Dtsch. Z. Chir. **227**, 475 (1930). — *Freund*: Frankf. Z. Path. **40**, 400 (1930). — *Gaupp*: Med. Diss. München 1934. — *Gerlach*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — *Krkh.forsch.* **6**, 131 143. — *Glaus*: Virchows Arch. **223**, 301 (1917). — *Goldzieher*: Beitr. path. Anat. **47**, 525 (1910). — *Gotttron*: Arch. f. Dermat. **166**, 584 (1932). — *Groß*: Siehe *Perlman*. — *Gruber*: Virchows Arch. **258**, 441 (1925). — *Hansen*: Siehe *Berger*. — *Hennings*: Zit. nach *Herxheimer* u. *Reinhardt*. — *Herxheimer* u. *Reinhardt*: Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1648. — *Hohlfelder*: Siehe *Fischer*. — *Hueter*: Beitr. path. Anat. **49**, 101 (1910). — *Isibasi*: Siehe *Masugi*. — *Israel*: Med. Diss. Tübingen 1933. — *Jäger*: Virchows Arch. **284**, 526 (1932). — *Jegorow*: Wien. klin. Wschr. **20**, 621 (1936). — *Kann*: Zit. nach *Leupold*. — *Kirch*: Erg. Path. **22**, 1, 56 (1927). — *Kirshbaum* and *Rosenblum*: J. amer. med. Assoc. **106**, 12 (1936). — *Klinge*: Erg. Path. **27** (1933). — *Knepper*: Virchows Arch. **296**, 364 (1936). — *Knepper* u. *Waal*: Virchows Arch. **296**, 471 (1936). — *Koucky*: Siehe *Reimann*. — *Krafft*: Med. Diss. Tübingen 1934. — *Kuczynski*: Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — *Klin. Wschr.* **1923 I**, 727. — *Kyber*: Zit. nach *Herxheimer* und *Reinhardt*. — *Landau*: Zit. nach *Kirch*. — *Larsen*: Amer. J. Path. **6**, 147 (1930). — *Letterer*: Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — *Leupold*: Beitr. path. Anat. **64**, 437 (1918). — *Erg. Path.* **21**, 120, 1925—26. — *Löhlein*: *Henke-Lubarschs* Handbuch Bd. 11, S. 1, 157, 1928. — *Löschke*: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — *Lubarsch*: Virchows Arch. **271**, 867 (1929). — *Lynch*: Siehe *Michelson*. — *MacMahon*: Siehe *Schürmann*. — *Magnus-Levy*: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 751. — *Mandl*: Virchows Arch. **253**, 639 (1924). — *Marchand*: Ref. Zbl. Path. **63**, 212 (1935). — *Marchi*: Zit. nach *Löhlein*. — *Masugi* u. *Sato*: Virchows Arch. **293**, 615 (1934). — *Masugi* u. *Isibasi*: Beitr. path. Anat. **96**, 391 (1935—1936). — *Meyer, O.*: Zit. nach *Leupold*. — *Michelson* and *Lynch*: Arch. of Dermat. **29** (1934). — *Mignot* u. *Marchand*: Zit. nach *Herxheimer* und *Reinhardt*. — *Mutschler*: Z. Laryng. usw. **24**, 288 (1933). — *Neumann*: Virchows Arch. **144**, 201 (1896). — *Ostertag*: Zbl. Path. **56**, 353 (1933). — *Perla* and *Groß*: Amer. J. Path. **11**, 93 (1925). — *Petri*: *Henke-Lubarsch*, Bd. 10, S. 96. 1930. — *Pick*: Berl. klin. Wschr. **1931 II**, 1550. — *Randall*: Amer. J. Canc. **19**, 838 (1933). — *Reimann*, *Koucky-Eklund*: Amer. J. Path. **11**, 6 (1935). — *Reinhardt*: Siehe *Herxheimer*. — *Rössle*: Wien. klin. Wschr. **1932 I**. — *Klin. Wschr.* **1933 I**, 575. — *Virchows Arch.* **288**, 780 (1933). — *Rosenblum*: Siehe *Kirshbaum*. — *Schadigel*: Zit. nach *Schick*. — *Schick*: *Schick-Brückners* Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 4, S. 143. 1931. — *Schmidt, M.*: Arch. Ohrenheilk. **117**, 300 7, 2 (1904). — *Schmidt, M. B.*: Verh. dtsch. path. Ges. (1928). — *Schmitt*: Virchows Arch. **296**, 601 (1936). — *Schröder*: Siehe *Dietrich*. — *Schulz*: Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — *Schürmann* u. *MacMahon*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 260 (1925). — *Sternberg*: *Henke-Lubarschs* Handbuch, Bd. 1, S. 1. 1926. — *Stoeber*: Arch. klin. Med. **176**, 642 (1934). — *Strauß*: Virchows Arch. **291**, 219 (1933). — *Virchow*: Zit. nach *Herxheimer* u. *Reinhardt*. — *Volland*: Beitr. path. Anat. **96**, H. 1, 81 (1935). — *Vossius*: Zit. nach *Löhlein*. — *Waal*: Siehe *Knepper*. — *Warren*: Amer. J. Path. **1930**, 661. — *Weber*: Beitr. path. Anat. **86**, 1 (1931). — *Wild*: Zbl. Path. **1**, 175 (1886). — *Winkelmann*: Virchows Arch. **265** (1927). — *Wolpers*: Virchows Arch. **227**, Beih. 173 (1920). — *Zeehuysen*: Zit. nach *v. Bonsdorff*. 1893.