

Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg,
Hamburg (Prosektor: Prof. Dr. J. HEINE).

Beitrag zum Amyloidproblem auf Grund von Untersuchungen an menschlichen Herzen*.

Von

H. HÜSSELMANN.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Mai 1955.)

Dem gewöhnlichen Erscheinungsbild der Amyloidose mit besonderem Befall der Leber, Milz, Nieren und Nebennieren bei meist bekannter Grunderkrankung stehen abweichende, atypische Formen gegenüber. Übersieht man nicht, daß Übergangsbilder bekannt sind, so darf man diese atypischen Amyloidosen in tumorförmige, in weitgehend lokalisierte und in systematisierte, generalisierte Formen unterteilen. Außerdem ist Auftreten von Amyloid im Gefolge des Plasmocytoms bekannt und zwar meist in den Ablagerungsarten der atypischen Amyloidose. Es war LUBARSCH, der nach den Beobachtungen KENNS, STEINHAUS, LANDAUS, WILDS und den Beschreibungen von BENECKE und BÖNNING und BENEKE an Hand dreier eigener Fälle das Bild der atypischen Amyloidose präzisierte. Für diese Form stellte er als charakteristisch heraus: 1. das fast völlige Verschontsein der sonst stark bevorzugten Organe und Gewebe, 2. die starke Bevorzugung der Ablagerungen in sonst gar nicht oder gering beteiligten Organen, 3. die oft knötchen- oder knotenförmige Beschaffenheit, 4. die mehrfachen Abweichungen im Ausfall der kennzeichnenden Reaktionen und 5. das Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit.

Seither mehren sich in der Literatur Einzelberichte und Zusammenstellungen, die diese besonderen und immerhin nicht häufigen Amyloidoseformen einer Aufklärung näher bringen möchten. Sieht man von tumorförmigen und in der Haut lokalisierten Amyloidosen ab, so dürften im amerikanischen und im deutschsprachigen Schrifttum bisher etwa 200 Fälle sog. atypischer Amyloidose, im angelsächsischen Schrifttum als primäre, systematisierte Amyloidose bezeichnet, niedergelegt sein. Die Zahl der bekanntgewordenen Amyloidosen bei multiplem Myelom ist nach BAYRD und BENNET auf über 70 angestiegen.

Das Gewicht der deskriptiven Amyloidforschung hat sich eindeutig dieser Art des Befalls zugewandt und sehr häufig taucht in den Arbeiten der Amyloidbefall des kardiovaskulären und muskulären Systems auf.

* Herrn Prof. Dr. J. HEINE zu seinem 60. Geburtstag am 10. 5. 55.

Weitaus der größte Prozentsatz der beschriebenen Fälle weist Amyloidbefall des Herzens auf, vielfach so im Vordergrund stehend, daß von einem lokalisierten oder weitgehend lokalisierten Herzamyloid oder von Paramyloidose des Herzens gesprochen wird.

Es sei aber vermerkt, daß auch bei der typischen oder sog. sekundären Form der Amyloidose das Herz in Mitleidenschaft gezogen sein kann (HUEBSCHMANN).

Da sich unsere Untersuchungen vornehmlich mit dem Amyloidbefall des Herzens befassen, soll vorausgehend ein kurzer Überblick der wichtigsten Literatur gegeben werden.

Erstmalig beschrieben VIRCHOW, KYBER, HAYEM und DUGUET, HESCHL, COHNHEIM, EBERTH, ROKITANSKY und FRIEDREICH in den Jahren 1857—1885 Amyloidablagerungen im Herzmuskel. Den Bericht von SOYKA (1876) möchte ich besonders hervorheben. SOYKA beschreibt eine allgemeine Amyloidose mit starkem Herzbefall bei einer 80jährigen Frau und benutzt erstmalig den Begriff „seniles“ Amyloid. Um die Jahrhundertwende und bis 1929 folgen die spärlichen, oben schon angegebenen Aufzeichnungen mit der Charakterisierung des atypischen Amyloids durch LUBARSCH. Unter 193 Sektionen, davon 19 Leichen über 80 Jahre, findet KING 5 Fälle atypischen Amyloids mit Herzbefall (3 Männer, 2 Frauen, 83—93 Jahre alt). Er möchte, da alle Fälle Herzamyloid mit keiner oder geringer Lokalisation an anderen Orten aufweisen, diese in einer besonderen Gruppe, als atypisches Amyloid im Senium, zusammenfassen. Mehrere Arbeiten aus der Mayo-Klinik (DAHLIN, DAHLIN und EDWARDS, JOSSELSOHN, PRUITT und EDWARDS) gelangen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß Herzamyloid in höherem Alter nicht so ungewöhnlich ist, wie man bisher annahm. Sie berichten über 29 Fälle, darunter 10 aus einer systematischen Untersuchung von 600 Herzen im 7., 8. und 9. Lebensdezennium und 19 Fälle, die auf Grund von Routinesektionen in einem Zeitraum von insgesamt 4 Jahren und 8 Monaten herausgefunden wurden. Nur 3 der Personen waren jünger als 70 Jahre.

Auch im deutschsprachigen Schrifttum finden sich weitere Berichte über atypisches Amyloid mit Herzbefund (STRAUSS, APITZ, KOLLER, LAAS, MERKEL, PICK, ENGEL, CORNELIUS, HAENISCH, HEILMANN, WIDMER, BROCHER, OBILITSCH-MAYER, FRANKE und ZIMMERMANN, SELBERG, HÜSSELMANN u. a.). MATHEWS stellte einer Übersicht von insgesamt 48 Fällen (KOLETZKY und STECHER, EISEN) weitere 50 aus der Literatur bekanntgewordene Fälle von primärem, systematisiertem Amyloid gegenüber. Von diesen 98 weisen 72 Herzbefall auf. Das Durchschnittsalter dieser 98 Personen beträgt ungefähr 55 Jahre. Nur auf das Herz beschränkte Amyloidosen befinden sich nicht darunter. Nur der allergeringste Teil konnte während des Lebens als Amyloidose diagnostiziert werden.

Der Fall SOYKA, die Vermutung KINGS, JOSSELSOHNs und Mitarbeiter, daß Herzamyloid im Alter häufiger sei als bekannt und unsere eigenen Erhebungen an 5 Greisen mit Herzamyloid ohne übliche Grunderkrankung und mit weitgehender Beschränkung auf das Herz (HÜSSELMANN) ließen uns systematische Untersuchungen anstellen.

Eigene Untersuchungen.

Es wurden unausgesucht aus fortlaufenden Obduktionen ohne Totgeburten und Säuglinge, mit Einschluß dreier Kleinkinder und eines

14-jährigen Knaben 601 Herzen von Erwachsenen auf Herzamyloidbefall makroskopisch und mikroskopisch untersucht (Gruppe 1). Diesen Erhebungen liegen Sektionen des Zeitraumes November 1953 bis Mai 1954 zugrunde.

Unser Sektionsgut von Mai 1954 bis Mai 1955 (ungefähr 1450 Sektionen) wurde weiterhin zum größten Teil sehr sorgfältig makroskopisch auf Zeichen des Herzamyloids angesehen. Herzen mit sicherem Amyloidbefall und auf Amyloid verdächtige Herzen wurden ebenso wie Herzen von Plasmocytomfällen histologisch genau so behandelt wie die 601 systematisch untersuchten (Gruppe 2).

Die am 13. 11. 53 der Vereinigung der Pathologischen Anatomen Hamburgs vorgestellten 5 Fälle von Herzamyloid wurden dem obigen Material als Gruppe 3 hinzugefügt.

Die Gesamtzahl der Herzen aus den 3 Gruppen mit einem positiven Amyloidbefund beläuft sich auf 76. Die Aufschlüsselung erfolgt weiter unten.

Weitere Nachforschung auf Amyloidsubstanz wurde in systematischer Form bei 58 dieser Fälle vorgenommen, und zwar bei allen Leichen mit Herzamyloid der Gruppe 1, bei 17 aus der Gruppe 2 und bei 1 Fall der Gruppe 3.

Bei diesen 58 Fällen wurden untersucht: Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Lunge, Pylorus, Magen, Zungengrund, Hoden (Ovar), Nebenhoden, Prostata, Samenblasen und Haut. Von den restlichen 18 Fällen wurden die wichtigsten Organe zum Ausschluß einer typischen Amyloidose angesehen (Milz, Niere, Leber).

Art der histologischen Untersuchung.

Von jedem Herzen wurden folgende Abschnitte untersucht: 1. Vorhofscheidewand, 2. Kammerscheidewand, 3. klappennahe Abschnitte des rechten Vorhofes und der rechten Kammer mit Tricuspidalansatz, 4. entsprechende Abschnitte mit Mitralansatz des linken Herzens. In den meisten Fällen Formolfixation. Von jedem der 4 Herzabschnitte wurden 4 Schnitte angefertigt, die mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Methylviolet und Kongorot gefärbt wurden. Je Herz kamen also 16 Schnitte zur Durchsicht. Bei der Beurteilung wurde auf Stärke und Verteilung des Amyloids geachtet.

Von den Organen wurde in den meisten Fällen 1 Abschnitt, mehrmals auch 2 auf die gleiche Weise behandelt, so daß je Organ mindestens 4 Schnitte zur Ansicht gelangten.

Verschiedene Abschnitte zweier Amyloidherzen wurden im Serienschnittverfahren untersucht.

Außer diesen histologischen Untersuchungen:

2. Auswertung von 76 Sektionsprotokollen.

3. Auswertung der 67 erfaßbaren Krankengeschichten.
4. Enzymatische Untersuchungen am Herzamyloid. Lösungsversuche am Amyloid.
5. Zweidimensionale Papierchromatographie mit Hydrolysaten amyloidbefallener Herzen.
6. Postmortale Papierelektrophorese bei Fällen mit Herzamyloid.

Ergebnisse der Untersuchungen.

Die systematische Bearbeitung der 601 Herzen (Gruppe 1) deckte die für uns erstaunlich hohe Zahl von 40 Fällen mit teils geringen, teils

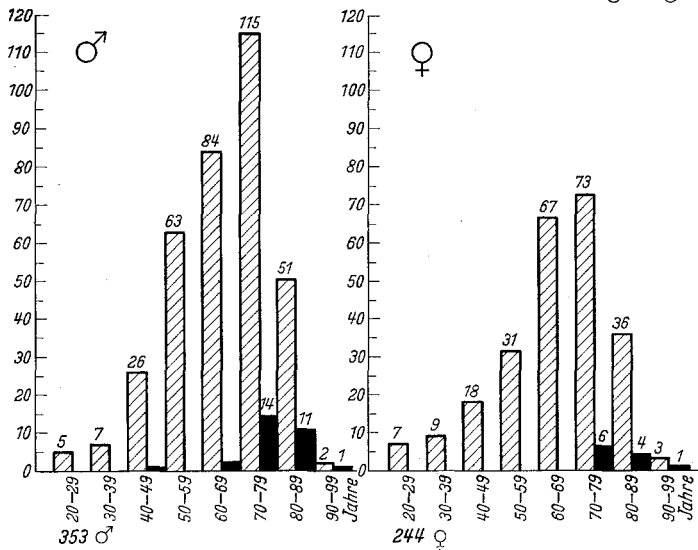


Abb. 1. Gestreifte Säulen: Alle untersuchten Herzen der Gruppe 1 bis auf 3 Kleinkinder und einen 14jährigen Knaben. Schwarze Säulen: Herzamyloidfälle dieser Gruppe.

stärkeren Amyloidablagerungen auf und zwar bei 29 Männern und bei 11 Frauen. Bis auf 3 sind alle über 70 Jahre alt, und der Hauptanteil befindet sich im 8. und 9. Lebensdezennium (s. Abb. 1).

Die 601 Fälle verteilen sich auf die Geschlechter mit 356 Männern und 245 Frauen, davon oberhalb des 70. Lebensjahres 168 Männer und 111 Frauen. Das Geschlechtsverhältnis der über 70 jährigen Personen beträgt also 3 Männer zu 2 Frauen. Dies entspricht auch einem 5jährigen Obduktionsmaterial unserer Prosektur. In den Jahren 1950—1954 wurden in diesen Altersstufen 1501 Männer und 1085 Frauen obduziert, d. h. 5 Männer zu 3,6 Frauen, also ungefähr 3:2.

Überträgt man dieses Verhältnis auf die positiven Befunde aus Gruppe I, so ergibt sich, daß auf 1,72 Männer 1 Frau Herzamyloid aufweist, also ein Geschlechtsverhältnis der Herzamyloidosen wie etwa 2 Männer zu 1 Frau.

JOSSELSOHN und Mitarbeiter geben für ihr Material ein Verhältnis von 4:1 an. Sie fanden in einem Gut von 600 Altersherzen nur 10 Amyloidherzen. Ein Vergleich läßt sich aber wegen der unterschiedlichen Untersuchungsart nicht ziehen.

Die Altersklassen über 70 Jahre machen fast die Hälfte der Sektionen aus (Abb. 1), und wir finden in diesen Altersbereichen das Gros der positiven Fälle. Wäre der Befall in den jüngeren Lebensjahren gleich stark, müßte dies aber trotzdem in unserem Material deutlicher hervortreten.

Noch eindrucksvoller wird der auf das hohe Alter konzentrierte Anteil an Herzamyloidosen, wenn wir alle unsere bisher ermittelten Fälle anführen. Die Gesamtzahl beläuft sich auf 76 und setzt sich

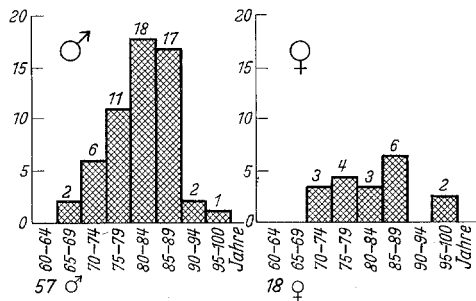


Abb. 2. Alle Herzamyloidfälle mit Ausschluß eines 49jährigen Mannes (mit typischer Amyloidose bei chronischer Tuberkulose).

zusammen: 1. aus den schon veröffentlichten 5 Fällen (Gruppe 3), 2. aus 40 Fällen der Gruppe 1 und 3. weiteren 31 Fällen der Gruppe 2 (s. Abb. 2).

In der Gesamtzahl ändert sich das Geschlechtsverhältnis zuungunsten der Männer, weil offenbar der Befall beim männlichen Geschlecht nicht nur häufiger, sondern auch stärker ist und makroskopisch besser hervortritt.

Einen Schluß auf die tatsächliche Häufigkeit lassen nur die Erhebungen aus der Gruppe 1 zu. Es ergibt sich daraus, der geringen Anzahl wegen mit Vorsicht erwähnt, daß ungefähr 15% der Männer und 10% der Frauen über 70 Jahre einen Herzamyloidbefund zeigen.

Die Stärke des Amyloidbefalls im Herzmuskel wurde in 4 Stufen eingeteilt, und zwar: beginnende, unserer Ansicht nach aber schon sicher als Amyloid zu bezeichnende Ablagerungen, in geringfügige, in mäßig starke und in sehr starke Formen. In die 1. Gruppe konnten 6 Fälle im Alter von 71—76 Jahren eingereiht werden, in die 2. Gruppe 39 Fälle, die über alle betroffenen Altersstufen verteilt waren. Die 3. Gruppe bestand aus 18 Fällen im Alter zwischen 75 und 85 Jahren und schließlich die letzte Gruppe aus 13 Fällen im Alter von 75 bis 88 Jahren.

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß die höheren Altersstufen einen stärkeren und ausgedehnteren Befall aufweisen. Bei geringem Befund ist häufiger das rechte Herz betroffen, während bei mäßigem und starkem Befund die linke Vorhofwand und die Wandungen der Herzkammern stark in Mitleidenschaft gezogen sind. In 8 Fällen wurde die amyloide Substanz nur in Gefäßwandungen und nicht in der sonst typischen interstitiellen Form aufgefunden. Bei 10 Fällen wurden keine Gefäßwandablagerungen bemerkt. Kleine und mittelgroße Gefäße sind also in einem sehr hohen Prozentsatz mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen. Teilweise ist der Befall kleiner Arterien und Präarteriolen so stark, daß ein Verschuß vorzuliegen scheint.

Es soll hier nicht auf die Morphe der Ablagerungen eingegangen werden. Genügend Arbeiten liegen vor, die sich eingehend mit diesem Problem beschäftigt haben. Wir können die bisher hierüber bekannten Tatsachen auch für unser Material in vollem Umfang bestätigen. An Serienschnitten konnten wir uns überzeugen, daß die Ablagerungen pericapillär liegen und sekundär die Muskelfasern zur Atrophie gebracht werden. Auf einige Besonderheiten soll später eingegangen werden. Abbau oder celluläre Reaktionen am Amyloid konnten wir in keinem Fall beobachten. Makroskopisch gelang es bei 33 Herzen, die Diagnose auf Grund der in und unter dem Endokard gelegenen Amyloidknötchen zu stellen (KYBER 1871, HESCHL 1877, BENEKE und BÖNNING, JOSSELSOHN). Diese Knötchen haben meist die Größe einer Stecknadelspitze oder etwas größer, stehen einzeln und in Gruppen, sind etwas glasig-dunkel, prominent und nicht abstreifbar. Man findet sie oft im rechten Vorhof im Bereich des Sinus coronarius, in der Vorhofscheidewand, aber häufig auch an verschiedenen Stellen des linken Vorhofendokards. Weniger häufig sieht man diese Stippchen an den großen Klappen, im Ventrikulendokard und der Intima der Hohlvenen. Ist einmal der Blick auf diese Befunde geschult, wird man selten enttäuscht. Beachtlich war manchmal die Diskrepanz zwischen starkem makroskopischen und geringem mikroskopischen Befund und umgekehrt. Die 4 angewandten Färbungen ließen uns nicht im Stich und sind zusammen mit dem Strukturbild zur mikroskopischen Diagnose völlig ausreichend. Die als Frühfälle zu bezeichnenden Ablagerungen zeichneten sich meist durch eine etwas schmutzige basophile Färbung des Amyloids aus, die Metachromasie war immer vorhanden bis auf einen Fall bei Plasmocytom. Auch die besondere Affinität zum Königrot war in allen Fällen deutlich, sowie auch die gelbliche Tingierung mit Pikrinsäure. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat fanden sich Variationen von leichter Basophilie bis zur Acidophilie.

Organuntersuchungen.

58 Fälle: 40 der Gruppe 1, 17 der Gruppe 2 und 1 Fall der Gruppe 3. Zwei dieser 58 Fälle wiesen eine weitere Verteilung, genau wie sie beim typischen Amyloid gefordert wird, auf. Es handelte sich um 2 Männer mit einer chronischen Tuberkulose (49 und 66 Jahre). Verteilung, wie sie beim atypischen, systematisierten Amyloid auftritt, lag bei weiteren 3 Personen vor. Es handelte sich um einen 75jährigen Mann mit Nierensarkom, einen 70jährigen Mann mit chronischer Hepatitis und eine 81jährige Frau ohne besondere Grundkrankheit. Diese letzten Fälle könnten also etwa der Aufstellung MATHEWS hinzugefügt werden. Weiter befanden sich die Organe eines an Plasmocytom verstorbenen 86jährigen Mannes unter diesem Material.

Von den restlichen 52 wurden in 26 Fällen Amyloidablagerungen in geringem Maße in einigen oder mehreren untersuchten Organen getroffen, und zwar in den Wandungen kleiner Arterien und muskelhaltiger Venen. Es handelte sich um Äste der Leberarterie, Pankreasgefäße, Kapselgefäße der Nebenniere, Gefäße des Hodens, Nebenhodens und der Samenblasen. Vereinzelt gleichartige Gefäße im Gewebe des Zungengrundes, der Lunge und der Magenwand. Nur wenige Male wurden auch geringfügige, subpleurale Ablagerungen, Befall einzelner Alveolarsepten und der subepithelialen Schicht in den Bläschendrüsen aufgefunden. Im Interstitium der Muskelfasern am Zungenrund und in der Magenwand ebenfalls nur ganz vereinzelte positive Befunde. Die untersuchten Hautabschnitte (Brusthaut) ergaben in keinem der 58 Fälle Amyloidablagerungen. Wir sind überzeugt, daß bei ausgedehnterer Untersuchung der Organe noch mehr Fälle einen positiven Befund an einzelnen Gefäßen aufweisen. Von jedem Organ wurden 4 Schnitte, in Einzelfällen 8 Schnitte untersucht.

Unter den 18 Fällen, bei denen nur einige Organe untersucht wurden (Leber, Milz, Niere), fand sich keiner mit typischem oder atypischem, systematisiertem Amyloid. Eine Sonderstellung nimmt nur der 2. im Gesamtmaterial vertretene Plasmocytomfall ein, der sich unter diesen 18 Fällen befindet.

Die Richtigkeit der Annahme, daß es im Alter vermehrt zu Amyloidablagerungen mit kardiovaskulärem Befall kommt (KING, JOSSELYN), wird aus unseren Ergebnissen deutlich. Soweit wir die Befunde übersehen können, steht dabei das Herzamyloid im Vordergrund. An unseren Fällen zeigt sich weiter, daß atypische und typische Ablagerungsformen Herzamyloid aufweisen können, und daß zwischen beiden Gruppen Übergänge möglich sind.

Die Durchsicht der Sektionsprotokolle und der Krankengeschichten der positiven Fälle zeigt, daß Herzleiden, besonders im Zusammenhang

mit schwerem, chronischen Lungenemphysem als Todesursache an erster Stelle genannt werden müssen. 14mal lag ein reines Rechtsversagen in diesem Sinne vor. Hinzu treten Herzinfarkte (6), Schwielenherzen (2), Cor bovinum (2), Mitralstenose (1). Angeführt sei, ohne dabei auf die Behiehung zum Eintritt des Todes einzugehen, daß 25 Herzen eine Linkshypertrophie und 23 eine Rechtshypertrophie aufwiesen, also ein erheblicher Prozentsatz an Hypertonien. Fünf der Herzen wogen über 700 g, 26 wogen über 500 g. Der Blutdruck lag 20mal systolisch über 170 (bis 200) und 8mal über 200. JOSSELSOON berichtet über nur 1 Fall mit einem Blutdruck von 175. Stärkere, bis hochgradige Coronarsklerose fand sich bei 32 Fällen, davon 17mal mit erheblicher Stenose. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen stenosierender Arteriosklerose und Schwere des Amyloidbefalls. Frische und ältere Endokarditiden traten mit insgesamt 10 Befunden etwas zurück. Bei der Abhandlung der Herzbefunde soll gleich auf die Ergebnisse des EKG eingegangen werden. In unserem Material wurden 29mal Herzstromkurven geschrieben. Eindeutige spezifische Veränderungen konnten nicht nachgewiesen werden. Am häufigsten war der Befund: Linkstyp, gesenkte Zwischenstücke, flache Nachschwankung, Schädigung der Arbeitsmuskulatur und des Reizleitungssystems, mehrmals Wilson-Block. Niedervoltage war nicht so häufig wie in der Literatur vermerkt (LINDSAY, RANSTRÖM, WESSLER und FREEDBERG). Bei geringem Befall ist das Hervortreten dieses Kriteriums auch unwahrscheinlich.

Maligne Tumoren. In allen 3 Gruppen sind 17 Fälle mit malignen Tumoren: Prostatacarcinom (4), primäres Lebercarcinom (3), Lungen-carcinom (2), Coloncarcinom (2), Pankreascarcinom (1), Magencarcinom (1), Magensarkom (1), Nierensarkom (1). Demnach 13 Carcinome, 2 Sarkome und im Gesamtmaterial 2 Plasmocytome. 12 maligne Tumoren befinden sich unter den 40 Fällen der systematischen Untersuchungsreihe (30%, Gruppe 1). Im Material der 600 Herzen handelte es sich um 279 Männer und Frauen über 70 Jahre mit einer Tumorrare (maligne) von ungefähr 26%.

JOSSELSOON glaubt an einen Zusammenhang Tumor-Herzamyloid, in seinem Material finden sich 13 maligne Tumoren. In unserem Gesamtmaterial von 76 positiven Fällen 17mal maligne Tumoren, d. h. ungefähr 22%. Wir können also diese Frage nicht im gleichen Umfang bejahen. Unter den insgesamt 9 untersuchten Plasmocytomen fanden wir 2 mit Herzamyloid. Einer dieser Fälle weist einen minimalen Befall mit atypischer Färbereaktion und atypischer Ablagerung auf (86jähriger Mann, 73jährige Frau).

Um ein einigermaßen vollständiges Bild zu geben, werden weiter nach der Häufigkeit die ursächlich für den Tod verantwortlichen Leiden aufgeführt: Unfälle (6), Hirnerweichung (6), eitrige Pyelone-

phritis (6), Pneumonien (7) und in der Einzahl eitrige Cholangitis, akute gelbe Leberatrophie, Pyelonephritische Schrumpfniere, perniziöse Anämie, Lungenembolie, Armphlegmone.

Im Folgenden soll kurz auf die vielleicht nicht ganz unwesentlichen Veränderungen einzelner Organe hingewiesen werden.

Leber. Außer den schon genannten 3 Carcinomen, akuter Dystrophie (1) und eitriger Cholangitis (1) wurde eine Hepatitis und 2 atrophische Lebercirrhosen gesehen. Chronische Stauung mäßigen bis starken Grades war bei 55 Fällen deutlich und zwar 14mal mit mehr oder weniger starker bindegewebiger Induration. 21 der Lebern hatten etwa die für diese Altersklassen (nach HOPPE-SEYLER) normalen Gewichte zwischen 750 und 1100 g. Auffallend war immerhin, daß 38 Lebern über 1200 g wogen (Lebercarcinome und die 2 Amyloidlebern ausgenommen). 25 davon waren Organe über 80jähriger Menschen. Das Mittel dieser 25 Lebergewichte liegt bei 1350—1400 g, also ein beträchtliches Übergewicht, wenn man die Zahlen HOPPE-SEYLERs für die Gruppe der über 80jährigen akzeptieren will (ungefähr 1000 g). Selbstverständlich spielen hier Stauungen und bindegewebige Indurationen eine mitentscheidende Rolle.

Milz. Etwa dem Gewichtssoll von 100 g entsprechen 33 Organe. Mehr als 200 g wiegen 12 Organe, darunter aber 4mal Amyloidmilzen, demnach nur 8 über 200 g, darunter auch die Milzvergrößerungen bei Lebercirrhose und Cirrhosecarcinom. Die histologische Untersuchung von etwa 50 Milzen ergab meist das Bild, das typisch für die vorliegende Grunderkrankung war (Stauung, Leukocytose, geringe bis mäßige Hyperplasie), vielfach aber Atrophie des lymphatischen Gewebes, in mehreren Fällen vermehrt Plasmazellen in der roten Pulpa. Auffallende und bezeichnende Veränderungen im Hinblick auf das bestehende Amyloid konnten nicht erhoben werden.

Nieren. Die mit als Todesursachen angeschuldigten Erkrankungen, die meist auf dem Boden von Prostatahypertrophie aufgetreten waren, sind oben angegeben. Außerdem fanden sich einige Fälle mit arteriosklerotischer Schrumpfung und benigner Nephrosklerose. Frische und alte Infarkte wurden 10mal festgestellt und, wie schon angegeben, 5mal eine Amyloidnephrose bei den Fällen mit typischem bzw. atypischem, systematisierten Amyloid. 15mal lag das Nierengewicht (beide Nieren) in dem für das Alter etwa normalen Bereich bis 200 g. Die meisten Fälle wiesen höhere, aber keine beträchtlichen Werte auf. Klinisch wurde bei 24 Fällen eine Eiweißausscheidung von der Trübung, über geringe Esbachwerte (in den meisten Fällen) bis zu 5,5 ‰ (1 Fall mit primärem, systematisierten Amyloid) gefunden. Plasmocytome sind dabei nicht berücksichtigt, Bence-Jones niemals positiv.

Lunge und Thoraxorgane. Starkes, vielfach sehr starkes Altersemphysem bei allen Fällen, 2mal Knochenbälkchen im Lungenparenchym. Zylindrische Bronchiektasen meist in geringem bis mäßigem Grad 34mal. Eitrige Bronchitis und Tracheitis sehr häufig. Geringe bis mäßige Säbelscheidentrachea 48mal. Vielfach Herdpneumonien und finale kleine Embolien. Die Rippenknorpel waren mehr oder weniger in 24 Fällen verknöchert (ein Teil aber ohne Angaben darüber). Häufig fanden sich Pleuraverwachsungen und Pleuraergüsse.

Magen-Darm. Magencarcinom (1), Magensarkom (1), Magenresektion (1), Colonicarcinom (2), Colitis (2), Dünndarmfistel bei Ulcuscarcinom (1). Außerdem Pylorusnarben, Ulcera und Magenpolypen sowie 12mal geringe bis stärkere Pylorushypertrophie.

Blut. Von 37 untersuchten Patienten hatten 23 80% Hb und mehr. 10 wiesen Werte über 90% Hb auf. Die Blutkörperchengeschwindigkeit war in

den meisten Fällen erhöht. Die Leukocytenzahlen lagen bei normalen bis etwas erhöhten Werten.

Tuberkulose fand sich, außer in den 2 Fällen mit typischer Amyloidose, in 4 weiteren Fällen.

30 Personen waren zur Zeit des Ablebens in gutem bis adipösem Ernährungszustand (12 Frauen und 18 Männer). 20 Personen waren stärker abgemagert.

Die klinischen Daten sind auf Grund des kurzen Aufenthaltes zum großen Teil unvollkommen. 41 Patienten verstarben bis zum 15. Tag nach der Einlieferung. Länger verweilten im Krankenhaus die an malignen Tumoren und chronischer Tuberkulose leidenden Patienten. Sehr bedauerlich ist, daß die Anamnesenerhebung bei den alten Menschen vielfach erschwert ist, sie werden moribund, somnolent, oft mit vermindertem Erinnerungsvermögen aufgenommen und sind zum Teil nicht rapportfähig. Die Anamnesen beziehen sich meist auf die letzte Zeit vor der Aufnahme, sind häufig von Angehörigen gegeben und demzufolge völlig unzureichend. Wir haben aus diesen Gründen keine Hinweise auf besondere, in der Jugend oder in den mittleren Lebensjahren durchgemachte Erkrankungen erhalten können. Nur bei einzelnen Fällen wurden schwerwiegende Krankheiten angegeben, und bei einer Anzahl waren jahre- bis jahrzehntelange Herzanamnesen zu erheben.

Es stellt sich heraus, daß bei einer Anzahl von Personen über 70 Jahren das Symptom „Herzamyloid“ auftritt, ohne daß man eine charakteristische Grunderkrankung, wie sie für das typische Amyloid bekannt ist, eindeutig verantwortlich machen könnte. Sieht man von den 2 typischen, den 3 atypischen, systematisierten Amyloidfällen und den 2 Befunden bei Plasmocytom ab, so bleiben noch 69 Fälle vornehmlich auf das Herz beschränkter Amyloidose übrig. Bei einem großen Prozentsatz dieser Gruppe stehen Herzerkrankungen im Vordergrund, wie sie in den betreffenden Altersgruppen häufig vorkommen. 17 maligne Tumoren fanden sich im Gesamtmaterial (76), d. h. ungefähr 22%, also eine Zahl, die auch der üblichen Tumorrates in diesen Altersgruppen entsprechen dürfte. Etwas auffällig ist, daß darunter 4 Prostatacarcinome und 3 primäre Lebercarcinome einen großen Anteil ausmachen. Zwei der Lebertumoren waren Cirrhosecarcinome. Aber nicht nur maligne Tumoren, die in vielen Fällen für typische Amyloidosen verantwortlich gemacht werden, auch entzündliche und chronisch-entzündliche Prozesse konnten in Form von Nierenerkrankungen, Erkrankungen der ableitenden Harnwege, der Leber, des Endokards und der Lunge aufgespürt werden.

Das hohe Lebensalter ist also der einzige Befund, der allen diesen Fällen gemeinsam ist. Bezüglich der Schwere und Ausdehnung des Herzamyloidbefalls scheint eine Korrelation zum Alter zu bestehen. In den höheren Altersgruppen ist der Befall schwerer und ausgedehnter.

Unsere weiteren Untersuchungen galten dem Stoff Amyloid in unseren dem typischen Amyloid gegenüber besonders gelagerten Fällen. Bisher sind auf diesem Gebiet, bis auf die chemische Untersuchung eines Herzens bei atypischer Amyloidose mit Milzbefall (K. H. SCHMIDT), nur Amyloidtumoren und massiv befallene Organe (Leber und Milz) auf die verschiedenste Weise untersucht worden (C. SCHMID, VIRCHOW 2. FRIEDREICH und KEKULÉ, KÜHNE und RUDNEFF, NEUBERG, HANSSSEN, EPPINGER, HASS). Methodisch schwierig ist die Isolierung des Amyloids, die in einem Fall mechanisch und meistens auf enzymatischem Wege durchgeführt wurde. Es stellte sich heraus, daß das Amyloid ein zusammengesetzter Eiweißkörper ist, der wahrscheinlich aus einem Grundeiweiß besteht, dem andere Gruppen (abbaubarer und abspaltbarer) eiweißhaltiger und vielleicht eiweißfreier Stoffe angelagert sind. Sehr wesentlich ist seine Unlöslichkeit, seine Resistenz gegen Pepsin, Trypsin und Fäulnis. Man glaubt beim atypischen Amyloid, vor allem der färbereichen Verschiedenheiten wegen, stoffliche Unterschiedlichkeiten dem normalen Amyloid gegenüber annehmen zu müssen.

Wir versuchten allerdings in bescheidenem Rahmen und in vieler Hinsicht unzureichend, uns über diese Frage zu orientieren. An fixiertem und unfixiertem Material (Herzmuskel) verschiedener Fälle wurden Verdauungsversuche mit sehr aktiven Enzymen angestellt (Pepsin Difco 1,0%, p_H ungefähr 2,0; Trypsin Difco: 1:250, p_H 8,2, Phosphatpuffer; Apertase Hoechst 1250 Viscositätseinheiten in 50 cm³ physiologischer Kochsalzlösung, p_H ungefähr 5,0). Wir erhielten dabei gleiche Resultate, wie sie aus mehreren Publikationen hervorgehen. Auch das isolierte Herzamyloid ist nicht, oder kaum durch Pepsin oder Trypsin angreifbar. Bei länger einwirkender Trypsininkubation konnte allerdings eine beginnende Vacuolisierung festgestellt werden. Die Färbbarkeit mit Kongorot und Methylviolett blieb auch nach längerer Einwirkung, wenn auch abgeschwächt, erhalten (Pepsin 7 Tage, Trypsin 3 und 5 Tage). Wir führten Verdauungsversuche am Schnitt mit einer starken Testishyaluronidase durch, da man immer wieder annahm, daß Polysaccharide bei der Amyloidbildung eine Rolle spielen. Trotz hoher Konzentration und 48stündiger Einwirkung konnten wir am unfixierten Material keine Veränderungen nachweisen, weder in struktureller noch in färbereicher Hinsicht. Andere Hyaluronidasen standen uns leider nicht zur Verfügung. Eine Lösung des Amyloids in Puffergemischen bis zu p_H 12 und etwas darüber war nicht zu erreichen.

PERNIS, SCHNEIDER und WUNDERLY untersuchten Leberamyloid bei einer atypischen Amyloidose mit der zweidimensionalen Papierchromatographie und werteten diese quantitativ aus. Sie stellten dabei fest, daß dieses Amyloid in seiner Aminosäurezusammensetzung stark von der der Bindegewebsfaser abweicht, daß aber Ähnlichkeiten mit einem aus

Normalserum isolierten β -Globulin bestehen. Das Amyloid wurde durch Pepsinverdauung gewonnen. Das Hydrolysat dürfte also noch elastische Faserteile und Kernsubstanzen enthalten, die das Ergebnis beeinflussen können. Die Autoren weisen selbst auch darauf hin, daß Pepsin-abbaubare Komponenten vorhanden sind. Diese fehlen im Hydrolysat. Immerhin spricht auch dieses Ergebnis für die Herkunft des Amyloids aus dem Bereich der Plasmaeiweißstoffe.

Wir waren vorerst nicht in der Lage, quantitative Untersuchungen in dieser Art zu machen, hatten aber Gelegenheit, 2 stark mit Amyloid befallene Herzen und ein nicht befallenes Altersherz qualitativ mit der zweidimensionalen Papierchromatographie zu untersuchen. Da vergleichbare Mengen Totalhydrolysat (also ohne vorherige Verdauung) angewendet wurden, ist mit Vorsicht ein Vergleich des Ausfalls der Ninhydrinreaktion und der Größe der Flecken bei befallenen und nicht befallenen Herzen erlaubt. Während bei dem amyloidfreien Herzen nur ein kleiner Methioninfleck aufgefunden wurde, zeigte sich in dem einen Herzen ein sehr starker, in dem anderen ein weniger starker. Eine ziemlich deutliche Vermehrung schien uns in der Gruppe der Leucine und Isoleucine zu liegen. Aminosucker konnten nicht nachgewiesen werden.

K. H. SCHMIDT fand in seiner chemischen Analyse eines Amyloidherzens im Vergleich zum Normalherzen einen hohen Gehalt an Tryrosin und Histidin. PERNIS und Mitarbeiter fanden im Leberamyloid weder Histidin noch Methionin. Diese Befunde sind nicht gut vergleichbar. Vor allem können unsere Befunde mit der Papierchromatographie noch keinen Anspruch auf Beachtung erheben, ehe nicht eine größere, mit gleicher Methodik durchgeführte Anzahl von Ergebnissen vorliegt. Wir können bisher aussagen: Das Herzamyloid ist nicht löslich. Die Ergebnisse der Verdauung mit Pepsin verhalten sich ähnlich wie bei Leber, Milz und tumorförmigem Amyloid. Testishyaluronidase greift das Herzamyloid nicht an. Es ist möglich, daß Unterschiede in der Aminosäurezusammensetzung bestehen.

Elektrophoretische Untersuchungen des Blutserums wurden während des Klinikaufenthaltes nur bei wenigen der Fälle durchgeführt. Es handelt sich um einen Plasmocytomfall, 2 Cirrhosecarcinome, 1 Pankreascarcinom und das Nierensarkom. Bei 2 weiteren Fällen wurden Albumin und Globulin sowie Gesamteiweiß bestimmt. Um uns ein Bild über die Verteilung der Bluteiweißkörper machen zu können, wurde bei einer Anzahl der makroskopisch diagnostizierbaren Fälle eine Papierelektrophorese am Leichenserum durchgeführt. Die Leichen hatten durchschnittlich bis 20 Std in einem unterkühlten Raum gelegen. Es handelte sich um 14 Untersuchungen. Wir hatten bei keinem der Fälle einen Grund, auf tiefergreifende Veränderungen der Sera zu

schließen. Die Untersuchungen konnten ohne Abweichung wie die Sera lebender Personen behandelt werden. Lediglich in einzelnen Fällen waren zu vernachlässigende Grade von Hämolyse zu bemerken. Läßt man die Plasmocytome (das 2. wurde erst bei der Sektion aufgedeckt und gab im postmortalen Elektrophoresebild ein klassisches γ -Plasmocytom mit 13,62% Gesamteiweiß) und die Cirrhosecarcinome außer acht, waren folgende Ergebnisse zu erheben: Das Gesamteiweiß war 6mal stärker erniedrigt, 6mal im Bereich der Norm und 2mal erhöht (bis 9,08%). Die Albumine waren immer erniedrigt, α_2 -Globulin 11mal stärker erhöht (absolut und relativ, Höchstwert relativ 18,5%, absolut 1,28%); β -Globuline 5mal leicht erhöht, nie erniedrigt. Die γ -Globuline 11mal absolut und relativ erhöht. Eine γ -Globulinverminderung wurde bei keinem Fall gefunden. Ein Fall zeigte eine β_2 -Zacke von 15,4% (absolut 0,77 bei 5,00% Gesamteiweiß)¹.

Es ergibt sich demnach eine Verschiebung zugunsten der Globuline mit einem besonderen Hervortreten der α_2 - und der γ -Globuline. Fast die Hälfte der Fälle zeigte dabei eine stärkere Erniedrigung des Gesamteiweißwertes. Das Elektrophoresebild ähnelt also sehr den beim Tierexperiment und bei typischer menschlicher Amyloidose gefundenen Serumeiweißveränderungen, ist aber uncharakteristisch und wird in gleicher Form bei den verschiedensten Erkrankungen gesehen. An dieser Stelle soll eingefügt werden, daß wir bisher aus technischen Gründen keine histologischen Knochenmarksuntersuchungen unternehmen konnten, um uns über die Beziehung Plasmocytom—Paramyloid im Sinne von APITZ zu unterrichten. Makroskopisch tauchte, außer bei den 2 schon angegebenen, bei keinem der übrigen Fälle ein Plasmocytomverdacht auf. Es wurde regelmäßig bei der Obduktion die Wirbelsäule aufgeschlagen. Wenn dies auch sicher kein eindeutiges Ausschlußverfahren im Hinblick auf diese Diagnose ist, so ist doch wenigstens in allen Fällen, bei denen Albumin und Globulin bestimmt, und bei denen eine Elektrophorese angestellt wurde, das Vorliegen eines Plasmocytoms nicht sehr wahrscheinlich.

Die Ursachen der Amyloidentstehung werden heute allgemein in einer lokalen oder allgemeinen Eiweißstoffwechselstörung gesehen, nachdem man erkannte, daß Amyloid ein Eiweißkörper ist. Richtungsgebend für diese Auffassung waren vornehmlich Tierexperimente mannigfacher Art mit dem Resultat, daß es ganz verschiedenartige Möglichkeiten gibt, bei Tieren Amyloid zu erzeugen (KUCZYNSKI, KRAWKOW, CZERNY, DAVIDSOHN, DOMAGK, RABL, LETTERER).

¹ Herrn Dr. FRETWURST, dem Leiter des Chemisch-Physiologischen Institutes unseres Krankenhauses, sowie Herrn Dr. MEINECKE möchte ich an dieser Stelle sehr für die Ausführung der Elektrophoresen und der Chromatogramme danken.

Vor allem sind die ausgedehnten Untersuchungen LETTERERS und seiner Schule von Interesse. Perorale und parenterale Verabreichung der verschiedensten eiweißhaltigen und eiweißfreien Stoffe können zur Amyloidbildung führen, dabei kann die Quote der erkrankenden Tiere durch bestimmte Ernährungsformen verändert werden. Während der amyloidkrankmachenden Behandlung der Tiere kommt es zu einer Veränderung im Bluteiweißbild [LETTERER (1), SCHNEIDER, BOHLE und Mitarbeiter].

Diese äußert sich in einer Verminderung der Albumine und einer Vermehrung der grobdispersen Eiweiße. Das Gesamteiweiß kann ansteigen. Beim erkrankenden Tier kann der γ -Globulinspiegel wieder absinken, so daß eine α - und β -Globulinvermehrung resultiert. In anderen Fällen bleibt auch eine γ -Globulinvermehrung bestehen. Dies darf aber nicht so aufgefaßt werden, als würde etwa γ -Globulin in Amyloideiweiß umgewandelt (also kein Präamyloid). SCHNEIDER konnte im Tierversuch zeigen, daß Cortison das Auftreten von Amyloid verhindert, offenbar infolge Hemmung der Eiweißsynthese mit starker Gesamteiweißverminderung und einem starken Abfall der γ -Globuline. Mit dem Verlust der γ -Globuline scheint der Amyloidbildung eine Grundlage entzogen zu sein (SCHNEIDER). Die Dysproteinämie, RANERATH nimmt eine Paraproteinämie an, ist neben mesenchymalen und parenchymalen Reaktionen [LETTERER (3, 4), GÖSSNER und Mitarbeiter] der Ausdruck einer aktiven Leistung des Organismus einem krankmachenden Agens gegenüber. In den meisten Fällen dürfte es sich um immunbiologische Vorgänge handeln [LOESCHKE, M. B. SCHMIDT, HOFMEISTER, LEUPOLD, DOMAGK, LETTERER (2)] die mit Präcipitation, also mit Ausfällung als Amyloid in Erscheinung treten. Diese Präcipitatbildung erfolgt extravasal und extracellulär.

Es gibt keinen amyloiden Eiweißkörper im Sinne einer chemischen Spezifität [LETTERER (3,4)]. Amyloid ist ein körpereigenes Produkt und das Symptom einer gestörten Eiweißsynthese (SCHNEIDER). RICHTER findet ebenfalls im Experiment nach Injektion von Ribonucleotiden Anstieg von α_2 - und β -Globulinen bei Normalbleiben der γ -Globuline.

Diese unspezifische Konstellation der Bluteiweißkörper findet man auch bei der Amyloidnephrose (WUHRMANN und WUNDERLY). Chronische Infekte und maligne Tumoren bewirken langdauernde Hyperglobulinanämien, in deren Verlauf genau wie beim Tierexperiment die Präcipitation erfolgen soll. Das Beispiel des Plasmocytoms, in dessen Gefolge in einem gewissen Prozentsatz Amyloid auftritt (MAGNUS-LEVY, APITZ u. a.) hat neben den vielen tierexperimentellen Arbeiten zur heutigen Auffassung der Amyloidentstehung beigetragen. Betrachtet man die vielfachen Formen der menschlichen Amyloidose, vor allem in bezug auf ihre Verteilung und Abhängigkeit von bestimmten Erkrankungen sowie gewisse Abweichungen der färbereischen Eigenschaften, so ist man geradezu gezwungen anzunehmen, daß dieser Körper nicht in jedem Falle aus genau den gleichen Bausteinen zusammengesetzt sein kann. Die Vielzahl der Vorgänge, die den Organismus zu besonderen immunologischen Maßnahmen zwingen, die an irgendeinem Punkt zu Amyloiden und amyloidähnlichen Stoffen führen, werden einmal zu dieser, einmal zu jener Form der Ablagerung Anlaß geben. Aber auch die einzelnen, histologisch unterscheidbaren Formen

der Ablagerungen dürften unter sich Abweichungen im Bau des Substrates aufweisen, je nach einwirkendem Agens und Reaktionslage des Körpers. Es entstehen durch vielschichtige Einwirkungen letztlich Substanzen mit sehr ähnlichem, mikroskopischen Erscheinungsbild. Der Organismus antwortet auf eine Vielzahl von möglichen Einflüssen mit einer sich uns im Mikroskop darstellenden, weniger großen Variabilität von Reaktionsprodukten. Wir bezeichnen als Amyloid Substanzen, die eine bestimmte mikroskopische Struktur, bestimmte Verteilung und schließlich gewisse gemeinsame, aber etwas unterschiedliche Färbeeigenschaften besitzen. Diese im mikroskopischen Bereich ein ziemlich einheitliches Erscheinungsbild aufweisenden Substrate werden im submikroskopischen Bereich ganz sicher Verschiedenheiten des Aufbaues, zumindest einiger ihrer Komponenten aufweisen. Wir haben es bei der mikroskopischen Diagnose „Amyloid“ mit einem Substrat zu tun, das etwa in eine entfernte Analogie zum Ergebnis einer chemischen Gruppenreaktion zu setzen ist. In dieser Auffassung wird man bestärkt, weil auf Grund bestimmter histologischer Kriterien, z. B. von einem Amyloid, Paramyloid, achromatischen Amyloid gesprochen wird. Außerdem dürfte die Reaktion des Organismus auf einmal ausgefallenes Amyloid zum Teil in diesem Sinne sprechen. Während oft keine „Sekundärreaktion“ gefunden wird, ist besonders bei lokalem, tumorförmigen und bei Amyloid bei Plasmocytom eine zellige und riesenzellige Reaktion bekannt. So steht das Amyloid als Gruppe in weiteren Gruppen von Erscheinungsbildern, die auf eine Vielzahl schädlicher Einflüsse (akuter oder chronischer) als Reaktionsformen des Organismus am Gefäßapparat und im Mesenchym beobachtet werden. Die Art des Bildes ist abhängig von der Art der Einwirkung und der Disposition des Organismus.

Das atypische Amyloid, Paramyloid oder Primäramyloid, bei dem oftmals keine sog. Grunderkrankung gefunden wird, und bei dem häufig kardiovaskulärer Befall auftritt, stellt die Gruppe dar, in die unsere Befunde zum weitaus größten Teil eingereiht werden müssen. 69 Fälle können wir als weitgehend auf den Herzmuskel beschränkte Amyloidosen bezeichnen. 13mal war der Herzbefall so schwer, daß die Todesursache mit auf die amyloidbedingte Insuffizienz bezogen werden muß. Besondere Verteilung, Gefäßbefall und Organbefall sind oben angegeben, ebenfalls die wesentlichsten Veränderungen anderer Organe mit ihren Erkrankungen und der Anzahl und Art der malignen Tumoren.

Unser Hauptaugenmerk muß sich zunächst den Altersveränderungen des Herzens und des Stoffwechsels zuwenden. Liegt uns an einer Klärung der formalen und kausalen Genese der erhobenen Befunde, ist es zunächst notwendig, die physiologische Situation des Altersherzens kurz zu umreißen. Bei dieser Betrachtung sind lokale und allgemeine Bedingungen

von Wichtigkeit, die sich aber letztlich nicht streng voneinander trennen lassen. Das Altersherz muß unter erschwerten Bedingungen arbeiten: 1. weil die Vitalkapazität nach BÜRGER schon mit 60 Jahren etwa nur die Hälfte des Optimums ausmacht; 2. nimmt die Viscosität des Blutes im Alter zu, vor allem auf Grund der Verschiebung der Bluteiweißkörper zur grobdispersen Phase hin (BÜRGER, NÖCKER); 3. die Capillarreaktion und die Capillarfestigkeit verändern sich im Alter (KNOBLOCH, KÜHN); 4. es ändern sich mit den letztgenannten Bedingungen die Gewebs- und Muskeleiweiße ebenfalls zur grobdispersen Seite hin, da ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Blutplasma und Gewebseiweißen besteht. Von Wichtigkeit dürften weiterhin altersbedingte relative Glykogenarmut in Leber und Muskulatur sowie Veränderungen im Mineral- und Fermenthaushalt sein. Auch geschlechtsgebundene Faktoren dürften eine Rolle spielen. Diese von Alter und vom Individuum in ihrer Schwere abhängigen Faktoren zwingen das Herz zu einer weniger ökonomischen Arbeitsleistung als das beim jugendlichen Organismus der Fall ist, d. h. das Altersherz muß dauernd näher an der kritischen Grenze der Erschöpfung seinen Dienst vollbringen. Eine mikroskopische Untersuchung eines solchen Herzens wird keine bedeutsamen Befunde ans Licht bringen können. Die Veränderungen spielen sich in submikroskopischen Dimensionen ab. Die Physiologie ist aber in der Lage, diese anatomisch larvierte, nicht erkennbare Schwäche aufzudecken (EKG, Belastung usw.). Jede weitere Belastung, sei sie lokal oder allgemein, wird dieses Herz weitaus empfindlicher treffen als ein jugendliches und bei nur genügend kräftiger und andauernder Einwirkung schließlich auch mikroskopisch faßbare Veränderungen zeitigen. Der Stoffwechsel mit geregelter Zufuhr, Verarbeitung und regeltem Abtransport, der beim Altersherzen schon nicht mehr optimal abläuft und dessen Luxationsbreite vermindert ist, kann durch weitere Schädlichkeiten soweit in Mitleidenschaft gezogen werden, daß sichtbare, vorerst reversible, später irreversible Veränderungen auftreten.

Welche mikroskopisch sichtbaren Veränderungen zeigen sich beim Amyloid des Herzens? In ganz frühen Fällen sieht man meist subendokardial in der Vorhofmuskulatur (Vorhofscheidewand, rechter und linker Vorhof) herdförmig ein die Fasern auseinanderdrängendes gelartiges, schlieriges „Ödem“, das Kongorot +, geringgradige Metachromasie mit Methylviolett gebend, mit HE etwas basophil tingiert und das Pikrinsäure in geringem Maße annehmend, um Muskelfasern herumliegt, die gequollen aussehen und geringe Zeichen der Nekrobiose aufweisen. Vielfach ist in einen solchen Herd eine kleine Arterie einbezogen mit stark gequollener, die gleichen Farbreaktionen gebender Wandung. Die weiteren Beschreibungen darf ich mir ersparen, da sie

hinreichend bekannt sind, mit herdförmig die Muskelfasern umspinnenden und einschließenden Ablagerungen, extracapillär und, wie man annimmt, niemals intracellulär. Durch Druckatrophie und Inanitionsatrophie gehen die Muskelfasern schließlich zugrunde. Wir hatten, obwohl wir uns durch Serienschnitte an mehreren Fällen von der nur intercellulären oder besser interfasciculären Lage des Amyloids überzeugten, bei manchen, besonders bei kleinen Herden den Eindruck, als sei primär die eine oder andere Faser schlagartig zugrunde gegangen und als hätte sich das auf diesem Boden frisch entstandene gelartige Amyloid dann um die Nachbarfasern in oben angegebener Form ausgebreitet. Die kleinen Herde wachsen offenbar durch Apposition, und bei schwerem Befall findet man eine grobherdförmige und sogar diffuse Durchsetzung des ganzen Herzmuskels mit Untergang zahlloser Fasern. In den meisten Fällen sind muskelhaltige Gefäße beteiligt mit Ablagerungen im Bereich ihrer Muskulatur, teilweise auch subintimal und adventitiell. Außerdem Ablagerungen in den tiefen, glatte Muskelfasern führenden Schichten des Endokards, aber vielfach auch in dessen innersten Schichten. Diese stehen allerdings oftmals mit den tiefer gelegenen Herden in Verbindung. Der endokardiale Befall mit knötchenförmiger Vorbuckelung der Innenhaut erlaubt die makroskopische Diagnose. Bei schweren Fällen wird das Amyloid schließlich auch im Epikard und im Herzmuskelfettgewebe pericellulär aufgefunden. Man findet dann auch Depots, z. B. im Schwielen Gewebe.

WUHRMANN interpretierte den Begriff Myokardose als Syndrom auf der Basis präkardialer, länger dauernder Dysproteinämien, vor allem mit Eiweißverarmung, in deren Gefolge eine Schädigung der Herzmuskelfasern auftritt. Diese Schädigung stellt sich durch EKG-Veränderungen, Elektrolyt- und Kohlenhydratstoffwechselstörung dar. Während zunächst diese Befunde, vor allem bei Lebercirrhosen und beim Plasmocytom erhoben wurden, wurde nach WUHRMANN das Syndrom Myokardose bei vielen subakuten und chronischen Erkrankungen der Leber, Nieren, des Pankreas, bei Magen-Darmaffekten, malignen Tumoren, hormonalen Störungen, Vergiftungen usw. gefunden. Die zunächst reversiblen Veränderungen am Herzmuskel sollen bei längerer und stärkerer Einwirkung im Bild der *Myokardfibrose* enden. Gleichzeitig aber wird von WUHRMANN als Extremform der Myokardose das Paramyloid des Herzens angesehen [s. hierzu LETTERER (5)]. Bisher wurde niemals ein Übergehen vom Paramyloid des Herzens in einen Faserzustand gesehen. Es besteht aber wohl kein Zweifel darüber, daß vor der Entstehung des Amyloids Zustände im Herzen vorliegen, die denen der Myokardose prinzipiell nahestehen. In unserem Untersuchungsgut der 600 Herzen fanden wir in den hohen Altersstufen (über 60 Jahre) häufig ein herdförmiges, basophil gefärbtes, subendokardiales Ödem

(35mal). Diese Veränderungen sind entweder reversibel oder gehen in ein fibröses Stadium über. Mehrfach sahen wir hyaline Umscheidungen subendokardial gelegener Muskelgruppen (mit gewissen Ähnlichkeiten zur Amyloidablagerung).

Die mikromorphologisch faßbaren Frühstadien der 3 Endstadien Myokardfibrose, hyalinartige Muskelfaserumscheidung und Amyloid mögen sich im mikroskopischen Bild völlig gleichen, das besagt aber nicht, daß sie wirklich aus denselben Stoffen zusammengesetzt sind. Es ist ganz sicher nicht der Fall. Vielmehr dürften auch die einzelnen Endstadien in sich nicht immer die gleiche kausale Genese aufweisen. Das Herzgewebe hat nur beschränkte Möglichkeiten auf unterschiedliche Stoffwechselstörungen zu antworten.

Die Frage nach der kausalen Genese des Altersparamyloids im Herzen ist nicht eindeutig zu beantworten. Andererseits haben wir nach den erhobenen Untersuchungen und Betrachtungen keinen Grund, etwa das Vorliegen einer Grunderkrankung völlig abzulehnen. Diese „Grunderkrankung“ sehen wir im Alter, vornehmlich und für die Amyloidentstehung wesentlich mit der Dysproteinämie und der Dysproteinose des Gewebes. Diese Verschiebungen mit den entsprechenden Capillarveränderungen bedeuten letztlich eine schlechtere Hydratation, einen Verlust an Schutzkolloiden und somit eine Stabilitätsminderung der kolloidgelösten Substanzen. Hiermit ist die Tendenz zum Übergang in einen gelartigen Zustand größer, die osmotische Regulation wird erschwert. Dieser physiologische Altersvorgang kann durch besondere und offenbar vielfältige unphysiologische Vorgänge so belastet und übertrieben werden, daß Amyloid entsteht. Das bedeutet: Es müssen außerdem örtliche und allgemeine Faktoren hinzutreten. Örtlich muß man unseres Erachtens nach hinzukommenden unspezifischen und wahrscheinlich spezifischen Momenten fahnden. Allgemeine Veränderungen wären z. B. besonders hochgradiges Lungenemphysem, banale akute oder chronische Infekte, mit den im Alter üblichen, langsameren, trägeren Abläufen, Leberschädigungen verschiedenster Art, Belastungen des aktiven Mesenchyms, Ernährungs- und Resorptionsstörungen, maligne Tumoren, Nierenerkrankungen (s. unsere Befunde). Alle diese Mehrbelastungen bewirken unter anderem eine weitere Dysproteinämie (s. unsere elektrophoretischen Befunde), eine weitere Belastung des Herzens auch über den Respirationstrakt, und damit kann es zu Manifestation örtlicher Schäden kommen. Die Grundlage der Herzfunktion, der geordnete Stoffwechsel, wird entscheidend einmal durch die Altersbedingungen, zum 2. durch hinzukommende Schädlichkeiten zunächst zeitweise (z. B. vorübergehende Dekompensationen) oder andauernd gestört.

Das Substrat Amyloid ist eine unlösliche, irreversibel ausgefällte Substanz. Somit ist eine einfache Niederschlagsbildung der in ihrer

Zusammensetzung veränderten Eiweißkörper im Bereich des isoelektrischen Punktes unwahrscheinlich. Sicherlich treffen die heute für das typische Amyloid geltenden Anschauungen (LÖSCHKE, LETTERER): Antigen-Antikörperreaktion mit Präzipitatbildung auch für das Herzamyloid zu. Die Topographie der Amyloidablagerungen (oft herdförmig nach Art von Kondensationspunkten) bei der hier besprochenen Amyloidoseform mit vorwiegendem Befall eines Systems mit gleichartigem oder ähnlichem Stoffwechsel, nämlich Herzmuskelgewebe, glatte Muskulatur und in geringem Maße auch quergestreifte Muskulatur, läßt doch den Verdacht einer sehr spezifischen Reaktion aufkommen. Wir vermuten, daß Muskelzellautoantigene an der Zelloberfläche oder im Zellinnern zur Bildung spezifischer Autoantikörper Anlaß geben, d. h. es müssen aus diesem System Zellen oder Anteile der Zellen dem Körper gegenüber als Antigene auftreten und diese müssen an antikörperbildende Orte des Körpers gelangen. Das Amyloid besteht dann aus dem spezifischen Antigen-Antikörperpräzipitat und den von Fall zu Fall verschiedenen Eiweißkörpern aus dem zur grobdispersen Seite verschobenen interstitiellen Ödem. Wesentlich bei diesen Vorgängen dürfte auch die vermutete Fähigkeit der Antikörper sein, sich an gesunde Zellen des Organs zu binden, dessen geschädigten Zellen sie ihr Entstehen verdanken (H. SCHMIDT).

Weitere serologische und vielleicht gezielte Experimente an Tieren, die gegen bestimmte körpereigene Gewebe sensibilisiert sind, sind erforderlich diese Fragen einer Klärung näher zu bringen. Bisher sind unter den menschlichen atypischen Amyloidosen nur wenige Fälle von Allergikern (MATTHEWS), das besagt aber nicht, daß Autosensibilisierungen nicht doch eine Rolle spielen können.

Das Phänomen, daß amyloidumschlossene Muskelfasern histologisch häufig völlig „normal“ aussehen, hängt mit der Eigenschaft der Durchströmbarkeit (MISSMAHL) und dem offenbar ziemlich hohen Wassergehalt (HANSEN) des Stoffes zusammen. Man kann das als Quellungszustand bezeichnen, der einem im histologischen Bild bei Betrachtung unfixierter amyloidbefallener Gewebe gut vor Augen geführt wird.

Über regressive und resorptive Veränderungen am Amyloid können wir keine Aussagen machen.

Wenn die bisher außerordentliche Seltenheit des Paramyloids am Herzen betont wurde, so ist mit unseren Befunden (ungefähr 15% der Männer und 10% der Frauen in den Altersklassen oberhalb des 70. Lebensjahres) eine Revision dieser Ansicht notwendig geworden. Die Häufigkeit übertrifft die der typischen Amyloidose (HÄRTTER).

Wir kommen zu folgendem Schluß:

Es gibt ein seniles, vornehmlich kardiovaskuläres Amyloid. Es handelt sich dabei um ein sog. atypisches Amyloid im strengen Sinn

(LUBARSCH) mit weitgehender Beschränkung auf das Herz, so daß in vielen Fällen von einem lokalisierten Amyloid gesprochen werden kann. Nach unseren Untersuchungen ist dieses Amyloid stofflich dem üblichen Amyloid im mikroskopischen Bereich weitgehend ähnlich, unterscheidet sich vielleicht von ihm in der Zusammensetzung der Aminosäurebausteine und wird als irreversibel ausgefälltes Präzipitat angesehen. Auf dem Boden allgemeiner und örtlicher Störungen mit Dysproteinämie wird die Bildung des Präcipitates unseres Erachtens durch eine organ- oder zellspezifische Antigen-Antikörperreaktion ausgelöst. Seine Ablagerungsformen im Herzmuskel gleichen morphologisch durchaus den bisher beschriebenen Bildern. Die Möglichkeit der makroskopischen Erkennung ist vor allem bei Befall des Endokards gegeben. Das männliche Geschlecht wird etwa doppelt so häufig betroffen wie das weibliche. Die Schwere des Befalls ist in den höheren Altersstufen größer. Das senile kardiovaskuläre Amyloid muß den übrigen Formen des senilen Amyloids (Haut: FREUDENTHAL; Bläschendrüsens: GELLERSTEDT, BURSSELL) an die Seite gestellt werden. Wir glauben weder in histo-morphologischer noch in kausalen genetischer Hinsicht an eine scharfe Trennungsmöglichkeit zwischen den senilen kardiovaskulären Amyloidosen und den atypischen generalisierten Amyloidosen mit kardiovaskulärem, mesenchymalen Befall.

Zusammenfassung.

1. Es wird über insgesamt 76 eigene Fälle von Herzamyloid berichtet, die aus verschiedenen Untersuchungsreihen stammen, darunter 40 Fälle aus einer systematischen Bearbeitung von 600 fortlaufenden Sektionen. Unter den 76 Fällen sind 2 mit typischem Amyloid, 3 mit systematisiertem, atypischen Amyloid und 2 Fälle mit Herzamyloidose bei Plasmocytom. Bei den restlichen 69 Fällen handelt es sich um senile, weitgehend lokalisierte, kardiovaskuläre Amyloidosen. 71 Fälle entstammen einem Gut von 2050 Sektionen. 33 Fälle konnten makroskopisch diagnostiziert werden.

2. Altersverteilung des Herzamyloids: Betroffen sind die Altersstufen über 70 Jahre. Das Geschlechtsverhältnis beträgt etwa 2 Männer zu 1 Frau. Die Schwere der Ablagerungen steigt mit dem Alter.

3. Beschreibung und Auswertung der Sektionsprotokolle und Krankengeschichten.

4. Enzymatische Untersuchungen am Herzamyloid mit dem Ergebnis, daß seine Eigenschaften denen des typischen Amyloids ähnlich sind. Testishyaluronidase greift das Amyloid nicht an. Lösung ist bis zu einem pH von 12 nicht möglich.

5. Vorläufige Ergebnisse mit der zweidimensionalen vergleichenden Papierchromatographie am Totalhydrolysat mehrerer Herzen, die aber noch keine Schlüsse zulassen.

6. Postmortale Papierelektrophorese bei 14 Herzamyloidfällen. Es ergeben sich Verschiebungen zur grobdispersen Phase, offenbar ähnlich wie bei der typischen Amyloidose.

Literatur.

- APITZ, K.: Virchows Arch. **306**, 631 (1940). — BAYRD, E. E., and W. A. BENNET: Med. Clin. N. Amer. **34**, 1151 (1950). — BENEKE, R.: Zbl. Path. **33**, 240 (1922). — BENEKE, R., u. E. BÖNNING: Beitr. path. Anat. **44**, 362 (1909). — BOHLE, A., F. HARTMANN u. W. POHLA: Virchows Arch. **319**, 231 (1950). — BROCHER, W.: Klin. Wschr. **1931**, 1723. — BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. Leipzig: Georg Thieme 1954. — BURSELL, S.: Uppsala Läk.för. Förh. **47**, 313 (1940/41). — COHN-HEIM, I.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie **1**, 1877. — CORNELIUS, H.: Z. Kreislaufforsch. **41**, 59 (1952). — CZERNY, A.: Zbl. Path. **7**, 282 (1896). — DAVIDSOHN, C.: Virchows Arch. **150**, 16 (1897). — DAHLIN, D.: Med. Clin. N. Amer. **1950**, 1107. — DAHLIN, D., and I. EDWARDS: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **24**, 85 (1949). — DOMAGK, G.: Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — EBERTH, C.: Virchows Arch. **80**, 138 (1880). — EISEN, H. N.: Amer. J. Med. **1**, 144 (1946). — ENGEL, R.: Klin. Wschr. **1947**, 368. — EPPINGER, H.: Biochem. Z. **127**, 107 (1922). — FRANKE, R., u. H. ZIMMERMANN: Ärztl. Wschr. **1955**, 173. — FREUDENTHAL, W.: Arch. f. Dermat. **162**, 41 (1930). — FRIEDREICH, N.: Zit. nach WICHMANN. — FRIEDREICH, N., u. A. KÉKULÉ: Virchows Arch. **16**, 50 (1859). — GELLERSTEDT, N.: Beitr. path. Anat. **101**, 1 (1938). — GÖSSNER, W., G. SCHNEIDER, M. SISS u. H. STEGMANN: Virchows Arch. **320**, 326 (1951). — HAENISCH, R.: Frankf. Z. Path. **52**, 107 (1938). — HÄRTTER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1359. — HANSEN, O.: Biochem. Z. **13**, 185 (1908). — HASS, G.: Arch. of Path. **34**, 92 (1942). — HAYEM u. DUGUET: Zit. nach WICHMANN. — HEILMANN, P.: Virchows Arch. **315**, 204 (1948). — HESCHL, R.: Wien. med. Wschr. **1877**, 625. — HOFMEISTER, F.: Zit. nach LETTERER (3). — HOPPE-SEYLER, G.: Zit. nach BÜRGER. — HUEBSCHMANN, P.: Virchows Arch. **187**, 35 (1907). — HÜSSELMANN, H.: Zbl. Path. **92**, 121 (1954). — JOSSELSOHN, A., R. PRUITT and I. EDWARDS: Arch. of Path. **54**, 359 (1952). — KING, L. S.: Amer. J. Path. **24**, 1095 (1948). — KNOBLOCH, H.: Zit. nach BÜRGER. — KOLETZKY, S., and R. M. STECHER: Arch. of Path. **27**, 267 (1939). — KOLLER, F.: Schweiz. med. Wschr. **1932**, 522. — KRAWKOW, N. P.: Zbl. Path. **6**, 337 (1895). — KUCZYNSKI, M. H.: Virchows Arch. **239**, 185 (1922). — KÜHN: Zit. nach BÜRGER. — KÜHNE, W., u. RUDNEFF: Virchows Arch. **33**, 66 (1865). — KYBER, E.: Inaug.-Diss. Dorpat 1871. Zit. nach WICHMANN. — LAAS, E.: Zbl. Path. **85**, 232 (1949). — LANDAU: Verh. dtsch. path. Ges. **17** (1914). — LETTERER, E.: (1) Beitr. path. Anat. **75** (1926). — (5) Dtsch. med. Wschr. **1953**, 425. — (2) Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — (3) Virchows Arch. **317**, 1 (1949). — (4) Dtsch. med. Wschr. **1950**, 15. — LEUPOLD, E.: Beitr. path. Anat. **64**, 347 (1918). — LINDSAY, ST.: Amer. Heart J. **32**, 419 (1946). — LOESCHKE, H.: Klin. Wschr. **1926**. — Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — LUBARSCH, O.: Virchows Arch. **271**, 867 (1929). — MAGNUS-LEVY, A.: Z. klin. Med. **116**, 510 (1931). — MATHEWS, W. H.: Amer. J. Med. Sci. **288**, 317 (1954). — MERKEL, H.: Dtsch. med. Rdsch. **3** (1949). — MISSMAHL, H.: Virchows Arch. **318**, 518 (1950). — NEUBERG, C.: Verh. dtsch. path. Ges. **1904**. — NÖCKER, I.: Zit. nach BÜRGER. — OBIDITSCH-MAYER, I.: Frankf. Z. Path. **57**, 492 (1943). — PERNIS, B., G. SCHNEIDER u. CH. WUNDERLY: Ärztl. Forsch. **7**, 454 (1953). — PICK, L.: Berl. Ges. Path. Anat. Klin. Wschr. **1931**, 1515. — RABL, R.: Virchows Arch. **266**, 135 (1927). — RANDEKATH, E.: Virchows Arch. **314**, 388 (1937). — RANSTBÖM, S.: Acta med. scand. (Stockh.) **123**, 111 (1946). — RICHTER, G. W.: J. of Exper. Med. **96**, 331 (1952). — ROKITANSKY, C.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 326. 1885. — SELBERG, W.: Zbl. Path. **92**, 121

(1954). — SCHMID, C.: Virchows Arch. **16**, 570 (1859). (VIRCHOWS Referat.) — SCHMIDT, H.: Medizinische **1954**, 353. — SCHMIDT, K. H.: In der Arbeit von OBIITSCH-MAYER. — SCHMIDT, M. B.: Verh. dtsh. path. Ges. **1904**, 1. — SCHNEIDER, G.: Virchows Arch. **317**, 26 (1949). — Verh. dtsh. Ges. Path. **1952**, 178. — SOYKA: Prag. med. Wschr. **1876**. Zit. nach WICHMANN u. FREUDENTHAL. — STEINHAUS, F.: Z. klin. Med. **45**, 375 (1902). — STRAUSS, A.: Virchows Arch. **291**, 219 (1933). — VIRCHOW, R.: (1) Virchows Arch. **11**, 188 (1857). — (2) Virchows Arch. **6**, 268 (1854). — WESSLER, St., and A. FREEDBERG: Arch. Int. Med. **82**, 63 (1948). — WICHMANN, G.: Beitr. path. Anat. **13**, 487 (1893). — WIDMER, A.: Zbl. Path. **83**, 264 (1947). — WILD, C.: Beitr. path. Anat. **1**, 177 (1886). — WUHRMANN, F.: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 715. — WUHRMANN, F., u. CH. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper. Basel: Bruno Schwabe & Co. 1952.

Dr. H. HÜSSELMANN, Pathologisches Institut
des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg 1, Lohmühlenstr. 5.
