

Aus dem Pathologischen Institut, Queens University, Kingston, Canada
(Vorstand: Prof. Dr. ROBERT H. MORE)

Über das Fibrinoid im Subcutanknoten bei chronischem Rheumatismus nodosus*

Von

HENRY Z. MOVAT

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. März 1957)

Fibrinoid ist im Laufe der Jahre, seit der ursprünglichen Beschreibung von NEUMANN (1880) sowohl vom Kollagen, als auch von der Grundsubstanz und dem Fibrin abgeleitet worden. Dazu kommt noch die Auffassung von KLEMPERER und seiner Schüler (1950—1953), die das Fibrinoid bei Lupus erythematodes für ein Degenerationsprodukt der Nucleoproteide halten.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Ergebnisse von Untersuchungen über Morphologie und Histochemie des Fibrinoids im Subcutanknoten des chronischen Rheumatismus nodosus (rheumatoid Arthritis), an dem die meisten unserer histochemischen und histoenzymatischen Untersuchungen durchgeführt worden sind.

Untersuchungen und Methodik

Zur Untersuchung gelangten 26 Subcutanknoten von 18 Patienten mit chronischem Rheumatismus nodosus (rheumatoid Arthritis). Die Knoten wurden teilweise in 10% gepuffertem (pH 7) Formol, teilweise in Formol-Sublimat-Essigsäure und teilweise in absolutem Alkohol fixiert, oder unfixiert in Isopentan (in flüssiger Luft bei -150 bis -180°C) gefroren und anschließend bei -40°C in absolutem Alkohol entwässert. Methylenbenzoat-Benzol wurde als Durchtränkungsmittel vor der Paraffin-Bienenwachs-Einbettung benutzt. Es kamen die folgenden Färbemethoden zur Anwendung: Hämalaun-Phloxin-Safran (BENCOSME 1954), MASSONS Trichrom, MALLORYS Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin, Pentachrom I und II (MOVAT 1955) und GOMORIS Silberimprägnationsverfahren. Die histochemischen Untersuchungen wurden nach folgenden Verfahren durchgeführt: Millonsche Reaktion für Tyrosin, Voisenet-Fuerthsche-Reaktion für Tryptophan, Barnett-Seligmannsche Reaktion für Cystein (und Cystin), Perjodsäure-Schiff-(PAS) Reaktion für Polysaccharide (1,2-Glykol-Verbindungen), Alcian-Blau und Tolidin-Blau-Metachromasie für saure Mucopolysaccharide und die Feulgen-Reaktion für Desoxyribonucleinsäure. Die folgenden Enzyme kamen zur Anwendung: Kollagenase (Borroughs, Welcome & Co.), Hyaluronidase (Wyeth), Trypsin (Nutritional Biochemicals) und Fibrinolyisin (Parke Davis). Mit Enzymen behandelte Präparate wurden mit Trichrom oder Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin gefärbt.

* Durchgeführt mit Unterstützung der Canadian Arthritis and Rheumatism Society, der Canadian Health Grants und des National Research Council.

Ergebnisse

Subcutanknoten, die mehr als 2—3 Monate bestanden hatten, enthielten meistens mehrere Knötchen. Diese Knötchen hatten ein zentrales, nekrotisches, homogenes Zentrum, das sich mit Hämalaun-Phloxin-Safran (HPS) rosa anfärbte, umgeben von einer intensiv rot gefärbten fibrinoiden Zone, welche von einer Reihe palisadenförmig ge-

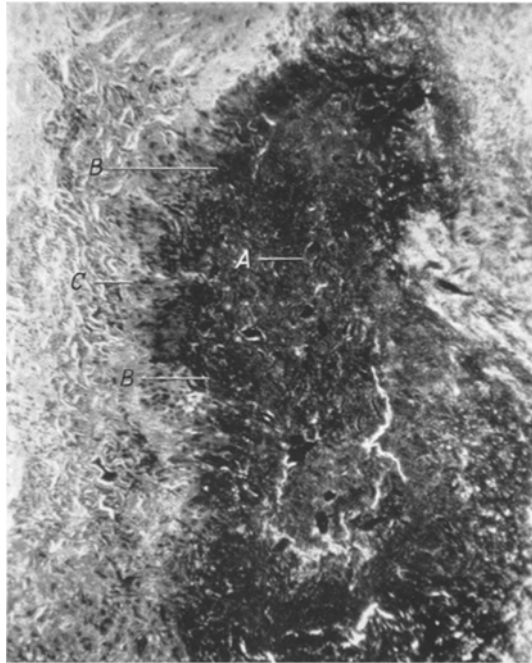


Abb. 1. Histologisches Bild eines Subcutanknotens. Im Zentrum bei *A* homogener Detritus, bei *B* Fibrinoid, das von palisadenartig angeordneten Zellen (*C*) umgeben ist. Massons Trichromfärbung. Vergr. 80 ×

stellten Zellen umsäumt war. Im Zentrum erschienen Fragmente von sich gelb färbendem Kollagen neben bläulich gefärbtem Kerndetritus. Eine bessere Differenzierung der einzelnen Zonen wurde durch die Massonsche Trichromfärbung ermöglicht, indem sich intensiv rotgefärbtes Fibrinoid von dem hellbläulich bis bläulich-rosa gefärbten nekrotischen Zentrum leicht unterscheiden ließ (Abb. 1). In Phosphorwolframsäure-Hämatoxylinpräparaten erschien Fibrinoid und Fibrin dunkelblau bis dunkelviolet und Kollagen wie auch nekrotischer Detritus rötlich-braun bzw. gelblich-braun. Mit Pentachrom I waren neben dem roten Fibrinoid und gelbe Kollagen auch Fragmente von schwarzen elastischen Fasern, wie vor allem auch blau angefärbte mucopolysaccharidreiche Grund-

substanz nachzuweisen. Der Mucopolysaccharide enthaltende Gewebsdetritus war entweder homogen oder granulär. Saure Mucopolysaccharide erschienen auch in delikaten neugebildeten Fäserchen zwischen den proliferierenden Zellen. Das angeschwollene bzw. fragmentierte Kollagen enthielt zwischen den gelbgefärbten Fasern auch blaugefärbte Grund- bzw. Kittsubstanz. Niemals jedoch war eine „fibrinoide Degeneration“

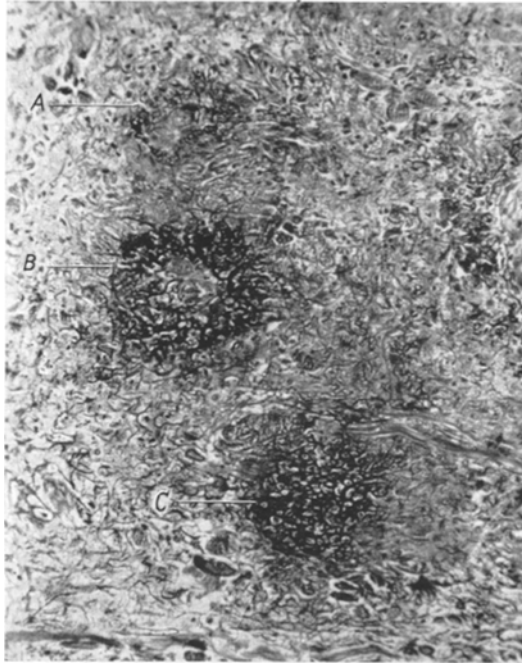


Abb. 2. Histologisches Bild eines kleinen, etwa 2—3 Wochen alten Subcutanknotens. Im Zentrum bei A, B und C Fibrinoid, das sich bei A und B um Gefäße herum angelagert hat. Das Bindegewebe ist durch serofibröse Durchtränkung aufgelockert, die Kollagenfasern weit voneinander getrennt. Pentachrom I. Vergr. 40 ×

der Kollagenfasern, wie auch der Grundsubstanz nachzuweisen, wie es eine Hämatoxylin-Eosinfärbung vortäuschen kann. Soweit Fibrinoid zwischen den Kollagenfasern eingelagert war, waren die letzteren, die sich in der Trichromfärbung scharf blau anfärbten, vom intensiv roten Fibrinoid ohne Schwierigkeit zu trennen. Silberimprägnierung ergab Argyrophilie der Kollagenfasern am Orte der Fibrinoidablagerung. Wurden solche Präparate mit der Trichrom-Grün-Methode nach Masson gefärbt, sah man rotes Fibrinoid zwischen den schwarzen Fasern und grüne Fasern außerhalb der Läsion. Trotz einer Fragmentierung, Schwellung und Lysis der Kollagenfasern, konnte eine „fibrinoide Degeneration“ nie beobachtet werden.

Die beschriebenen Veränderungen beziehen sich auf Knoten von mehreren Monaten Dauer. An jüngeren Knoten konnte die graduelle Entwicklung dieser Veränderungen studiert werden. Junge Knoten waren klein und bestanden aus mehreren Zentren fibrinoider Ablagerung bzw. fibrinöser Exsudation (Abb. 2). Die Exsudation von Fibrin und die Zusammenklumpung und Kondensierung desselben zu Fibrinoid fand



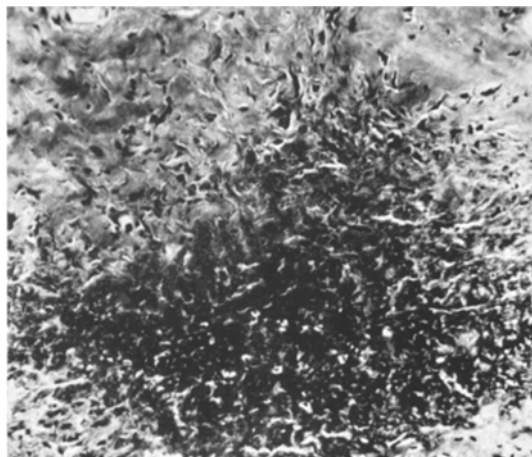
Abb. 3. Starke Vergrößerung von Abb. 2. Das Fibrinoid (im Bilde schwarz, im Präparat dunkelblau) ist durch Konglomeration von Fibrinfäserchen entstanden. Das fibrinöse Exsudat umgibt die kollagenen Fasern (im Bilde dunkelgrau, im Präparat rötlich-braun) und formt ein Netz zwischen ihnen. Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin. Vergr. 410 × .

in der Umgebung von kleinen Gefäßen statt, welche in einem aufgelockerten ödematösen Gewebe lagen (Abb. 2). In diesem Granulationsgewebe waren die proliferierenden mononucleären Zellen oft von serösem Exsudat weit auseinandergedrängt. Zwischen den Kollagenfasern sahen wir netzförmig abgelagertes Fibrin (Abb. 3). Wo es zu reichlicher Exsudation bzw. Ablagerung von Fibrin gekommen war, kam es zur Ausbildung von Fibrinoid, dessen Herkunft aus Exsudatfibrin leicht nachzuweisen war (Abb. 3). Oft waren die mit Trichrom blau angefärbten Kollagenfasern von rot angefärbtem Fibrin umhüllt, aber eine sog. „Umwandlung“ zu Fibrinoid war niemals festzustellen.

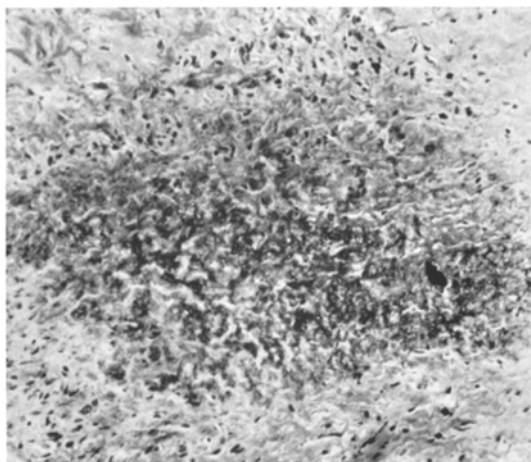
Mit Hilfe histochemischer Färbeverfahren konnten im Fibrin bzw. Fibrinoid die Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan, Cystein und Cystin nachgewiesen werden. Die Millonsche Reaktion (Tyrosin) ergab eine orange-gelbe Färbung; mit der Voisenet-Fuerth-Reaktion (Tryptophan) färbte sich Fibrinoid violett und mit der Barnett-Seligmanschen Reaktion (Cystein) rötlich-violett oder bläulich-violett. Nach Behandlung der Präparate mit Thioglykolsäure nahm die Intensität der Barnett-Seligmanschen Reaktion zu. Die Thioglykolsäure reduziert nämlich — -SS-zu-SH Verbindungen. Die im Cystin vorhandenen -SS-Gruppen werden nach der Reduktion zu -SH mit der Barnett-Seligmanschen Reaktion zur Darstellung gebracht. Die extracellulären Bestandteile des Bindegewebes ließen sich nicht oder nur sehr schwer mit diesen histochemischen Färbeverfahren anfärben.

Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS) ergab eine rötlich-violette Färbung des Fibrinoids. Eine PAS-Positivität wird heute als spezifisch für Polysaccharide (1,2-Glykolverbindung) angesehen. Saure Mucopolysaccharide konnten im Fibrinoid weder mit Alcian-Blau, noch durch Metachromasie mit Toluidin-Blau nachgewiesen werden. Wenn Alcian-Blau-PAS behandelte Präparate mit Orange G in Phosphorwolframsäure behandelt wurden, färbte sich Fibrinoid intensiv orange-gelb. Dies wird von PEARSE (1953) als spezifisch für acidophile, d. h. basische Proteine betrachtet. Manchmal war dem Fibrinoid Desoxyribonucleinsäure beigemischt, erkenntlich am positiven Ausfall der Feulgenschen Reaktion. Dies war jedoch nur in alten Läsionen mit erheblichem Kern- und Gewebeerfall zu sehen.

Histoenzymatische Untersuchungen ergaben folgende Resultate: Inkubation von alkoholfixierten Präparaten für 3 Std mit Hyaluronidase verursachte eine Abnahme oder Verlust an Färbbarkeit der sauren Mucopolysaccharide mit Alcian-Blau. Die Färbbarkeit des Fibrinoids mit PAS oder Orange-Gelb in Phosphorwolframsäure blieb jedoch unverändert. Behandlung von alkoholfixiertem Gewebe oder von gefroren-dehydriertem Gewebe mit Kollagenase für 6 Std war von einem Verlust der Färbbarkeit des Kollagens gefolgt. Die Färbbarkeit des Fibrinoids zeigte keine Änderung im Vergleich zum Kontrollschnitt. Behandlung mit Trypsin oder Fibrinolysin verursachte eine Abnahme oder gar Verlust der Färbbarkeit des Fibrinoids. Wenn das Gewebe in Alkohol fixiert war, kam es nach einer 1stündigen Inkubation mit Fibrinolysin zu einer fast vollkommenen Verdauung des Fibrinoids, erkennbar an der geringeren Färbbarkeit (Abb. 4 a und b). Nach 3—4 Std ließ sich Fibrinoid nicht mehr darstellen, aber auch das Cytoplasma, wie auch die Kerne, waren in ihrer Färbbarkeit eingeschränkt. In gefroren-dehydriertem Gewebe nahmen Fibrinoid, Zelleib und Kerne bereits nach 1—2 Std Inkubation mit Fibrinolysin die Farbstoffe nicht mehr an.



a



b

Abb. 4a u. b. Abschnitt aus einem Subcutanknoten. a Kontrollpräparat, b mit Fibrinolysin behandeltes Präparat. Fibrinoid (im Bilde schwarz, im Präparat dunkelblau) ist im Kontrollpräparat reichlich vorhanden. Im behandelten Schnitt sind nur noch kleine Reste ersichtlich. Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin. Vergr. 108 ×

Besprechung der Ergebnisse

„Fibrinoide Substanz“ bzw. „fibrinoide Degeneration“ wurde zuerst von NEUMANN (1880) beschrieben, als „eine mit Aufquellung und Homogenisierung verbundene chemische Veränderung der Interzellularsubstanz des Bindegewebes . . ., welche dieselbe einer Faserstoffmasse ähnlich macht“. Trotz MARCHANDS (1896) eindeutiger Demonstration, daß es sich beim Fibrinoid um besondere Formen der fibrinösen Entzündung handelt, blieb der Begriff der „fibrinoiden Entartung“ bestehen. Interesse am Fibrinoid wurde hauptsächlich durch die Untersuchungen

von KLINGE (1933) und KLEMPERER (1941—1953) wieder erweckt. KLINGE war der Meinung, Fibrinoid sei ein Degenerationsprodukt, das in der Grundsubstanz entsteht. Er versuchte unter anderem Fibrinoid in der Substanz der Synovialis von dem auf der Gelenksoberfläche befindlichen fibrinösen Exsudat zu trennen. Seine Abbildungen zeigen jedoch deutlich, daß die beiden kontinuierlich ineinander übergehen. Nach KLEMPERER et al. (1941) ist Fibrinoid „a deeply eosinophile substance disposed among the fibers. This substance stains red with Azan and deep mahogany-brown with the BIELSCHOWSKY silver stain. On casual inspection, one might dismiss this alteration as the precipitation of a protein rich edema fluid . . . We are inclined to believe that we are dealing with a physico-chemical alteration of the interfibrillary ground substance“. Die Kollagenfasern, schrieb KLEMPERER, „lose their delicate wavy appearance; they become straight and irregularly thickened. They are intensely eosinophilic and refractile“. Nach v. ALBERTINI (1943) umfaßt der Begriff der „fibrinoiden Degeneration“ zwei verschiedenartige Phänomene. 1. Die Imprägnation des Bindegewebes mit Exsudatfibrin, gefolgt von einer „Umwandlung“ der Fasern zu Fibrinoid und 2. eine „primäre fibrinoide Degeneration der Bindegewebsfasern“. Erst kürzlich behauptete er (1953), Fibrinoid von fibrinösem Exsudat bzw. Insudat unterscheiden zu können („... fibrinöse Insudatbilder im Sinne von ROESSLE, die aber nicht zur ‚fibrinoiden Bindegewebsdegeneration‘ gehören“). MEYER (1950) erweiterte seine früheren Studien über Thrombangitis obliterans (1947) und Arteriosklerose (1949) auf Fibrinoid im allgemeinen. Er zeigte, daß es sich beim Fibrinoid um Fibrin handelt, welches im Laufe einer interstitiellen fibrinösen Entzündung ausgeschwitzt wurde.

Die Herkunft des Fibrinoids im Subcutanknoten erregte im letzten Jahrzehnt besonderes Interesse. Morphologische, histochemische und chemische Untersuchungen wurden durchgeführt. ALTSHULER und ANGEVINE (1949) fanden im Subcutanknoten wie auch an anderen Orten „fibrinoider Degeneration“ erhöhte Mengen metachromatischer Grundsubstanz, die mit Hyaluronidase zu entfernen ist. Da die PAS-Reaktion ebenfalls positiv ausfällt, schlossen sie daraus, daß Fibrinoid durch eine Präzipitation der sauren Mucopolysaccharide entsteht. Fibrin wurde auf Grund einer negativen Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin-Reaktion ausgeschlossen. GLYNN und LOEWI (1952) basierten ihre Schlußfolgerungen, daß Fibrinoid nicht vom Fibrin stamme, hauptsächlich auf die Unverdaulichkeit des Fibrinoids (in Formalin fixiertem Material) durch Trypsin, wie auch auf Silberimprägnierbarkeit des Fibrinoids. Fibrin hingegen soll trypsinverdaulich und nicht silberimprägnierbar sein. Sie folgerten aus der PAS-Positivität des Fibrinoids, daß es durch eine Infiltration des Kollagens mit einer polysaccharidreichen Substanz entsteht. FAWNS und LANDELLS (1954) gelang es, Kollagen mit Kollagenase zur Auflösung zu bringen. Dabei blieb das Fibrinoid unverändert. Im Gegensatz zu ALTSHULER und ANGEVINE fanden sie die Fibrinreaktion mit Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin positiv. Sie schlossen aber aus ihren Ergebnissen, daß es sich beim Fibrinoid wahrscheinlich um die Bildung einer neuen Substanz durch die „Coronazellen“ handelt, die zwischen den Fasern abgelagert wird. CONSDEN, GLYNN und STANIER (1952) untersuchten Subcutanknoten von Rheumakranken chemisch und fanden, daß die Subcutanknoten neben Kollagen und Elastin eine tyrosinreiche Substanz und auch Polysaccharide enthalten. ZIFF und Mitarbeiter (1953) fanden kein Hydroxyprolin im Fibrinoid, welches als Beweis gegen die kollagene Abstammung des Fibrinoids angesehen wurde, da Kollagen bekanntlich sehr reich an Hydroxyprolin ist. KELLGREN et al. (1951) zeigten, daß im gleichen Subcutanknoten die Röntgendiffraktionsdiagramme des Fibrinoids von denen des Kollagens und des Fibrins abweichen. Von WOLPERS (1950) und KELLGREN et al. stammen die einzigen Untersuchungen von Subcutanknoten mit dem Elektronenmikroskop.

WOLFERS beschrieb schwarze Fasern in fibrinoiden Bezirken: „auffallend war die Vernetzung, Biegsamkeit und Brüchigkeit dieser schwarzen Fasern, Charakteristica, welche auch für Fibrin typisch sind. Mit der Säurequellung, durch welche das Fibrin nicht verändert wird, glauben wir unterschieden zu haben, daß es sich bei den schwarzen Fasern um Fibrin handelt . . .“ Da es bei der sog. fibrinoiden Degeneration nicht zu einer Verquellung der kollagenen Fibrillen, sondern bloß zu einer Verklebung derselben kommt, schlug WOLFERS den Ausdruck „fibrinoide Verklebung des kollagenen Bindegewebes“ statt „fibrinoide Degeneration“ vor.

An unserem Material konnten auch wir die von NEUMANN, KLINGE, KLEMPERER u. a. beschriebene homogene, eosinophile Substanz zwischen den kollagenen Fasern beobachten. Die Veränderungen im Bindegewebe erstreckten sich von einer Auseinanderdrängung der Fasern durch ein seröses Exsudat (Abb. 2) bis zu einer Fragmentierung und Homogenisierung im Zentrum des nekrotischen Gewebes (Abb. 1). Niemals jedoch kam es zu einer sog. fibrinoiden Degeneration oder Umwandlung der kollagenen Fasern. Vermehrte saure Mucopolysaccharide, d. h. metachromatisch gefärbte bzw. alcian-blaupositive Substanz, wurde zwischen den palisadenartig proliferierenden Zellen als Zeichen der Neubildung (MOVAT 1956), wie auch im nekrotischen Zentrum gefunden, nicht immer jedoch in topographischer Beziehung mit dem Fibrinoid. ALTSHULER und ANGEVINE haben nur das simultane Vorkommen von Metachromasie und Fibrinoid im gleichen Gewebe, aber keine nähere Beziehung der beiden nachgewiesen. Die Relation von Fibrinoid, Kollagen, Grundsubstanz und Zellen kam besonders günstig in unserem Pentachrom-Färbeverfahren zur Darstellung.

Im morphologischen Aufbau junger Knoten, die nicht länger als einige Wochen bestanden, sahen wir den direkten Beweis dafür, daß *Fibrinoid von Fibrin* stammt. Es wurde zuerst von SOKOLOFF et al. (1953) gezeigt, daß junge Subcutanknoten bei chronischem Rheumatismus nodosus, im Gegensatz zu alten, sehr gefäßreich sind und hauptsächlich aus Granulationsgewebe bestehen. Dies konnten wir bestätigen und auch zeigen, daß die Fibrinoidbildung in und um die Gefäße beginnt (Abb. 2). Ein wenig von denselben entfernt, dort wo die Fibrinexsudation nicht so intensiv ist, kann man Fibrinfäserchen unterscheiden, die sich zu Fibrinoid zusammenklumpen und kondensieren (Abb. 3). Bei starker Vergrößerung sieht man, wie das zwischen den Kollagenfasern befindliche Fibrinoid aus delikaten Fibrinfäserchen entsteht. Die letzteren winden sich um die Kollagenfasern und verflechten sich zwischen ihnen. Bei reichlicher Fibrinausschwitzung zwischen den Kollagenfasern kommt es zur Bildung homogener Bänder und Klumpen von Fibrinoid.

Tinktoriell wurde Fibrin, wie Fibrinoid, immer intensiv acidophil gefunden, obwohl der Ausfall der Hämatoxylin-Eosinfärbung nicht beweisend ist, da hyalinisierte Kollagenfasern ebenfalls relativ eosinophil sein können. Nur eine Azan- oder Trichromfärbung kann über acidophile

Substanzen Aufschluß geben und stellt Fibrinoid und Fibrin absolut acidophil dar. Kollagen hingegen erscheint scharf blau gefärbt und bestimmte Substanzen und Strukturen, wie z. B. der nekrotische Detritus im Zentrum von Knötchen, hellrosa-blau bis grau. Auch mit der PAS-Reaktion, die im Zusammenhang mit Fibrinoid so oft zitiert wird, kann man hyalinisiertes Kollagen von Fibrinoid nicht immer unterscheiden. Erst eine Gegenfärbung mit Orange-G in Phosphorwolframsäure, welche die acidophilen (basischen) Proteine, besonders Fibrinoid, intensiv orange färbt, ermöglicht eine Differenzierung. Dabei bleibt das Kollagen, wie auch seröses Exsudat rosa-violett oder rötlich-violett. Die wichtigste Methode zur Darstellung des Fibrinoids ist die Fibrinfärbung nach MALLORY, d. h. die Phosphorwolframsäure-Hämatoxylinfärbung, bei der Fibrin, wie auch Fibrinoid, dunkelblau bis dunkel-violett im Gegensatz zum rötlich-braunen Kollagen erscheint. Wir konnten durch diese Methode, im Gegensatz zu ALTSHULER und ANGEVINE (1949) und PEARSE (1953), immer eine Fibrinpositivität im Fibrinoid nachweisen.

Durch morphologische Untersuchungen gelangten wir zu der Anschauung, daß Fibrinoid Exsudatfibrin darstellt und daß es durch Zusammenballung und Kondensation des letzteren entsteht. Histochemisch konnten wir die Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan, Cystein und Cystin im Fibrinoid nachweisen. Nach TRISTAM (1953) und WINDRUM (1955) ist Tyrosin nur in niederer Konzentration im Bindegewebe vorhanden. Die übrigen Aminosäuren fehlen im Bindegewebe. Der histochemische Nachweis der obengenannten Aminosäuren im Fibrinoid wäre also ein indirekter Beweis dafür, daß Fibrinoid nicht vom Bindegewebe abstammen kann, sondern höchstwahrscheinlich durch Umwandlung von Fibrin entsteht. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan, Cystein und Cystin in Fibrinogen in hoher Konzentration vorhanden sind. Daß Hydroxyprolin, welches in hoher Konzentration in Kollagen vorkommt, in Fibrinoid nicht nachzuweisen ist (ZIFF et al. 1953), wurde schon erwähnt.

Fibrinoid wurde von uns, wie auch schon von den meisten früheren Untersuchern, auf Grund der Kohlenhydrate, die es enthält, als PAS-positiv gefunden. Der oft zitierten PAS-Positivität, als Zeichen der Ähnlichkeit mit Bindegewebe ist entgegenzuhalten, daß Fibrin ebenfalls Kohlenhydrate enthält (STARY und Mitarbeiter 1953). Die mit einer Hämatoxylinophilie einhergehende Feulgen-Reaktion, die öfters mit Fibrinoid eng vergesellschaftet ist, wurde nur in alten nekrotischen Knoten gefunden. Das Material stammt zweifellos von Kerndetritus.

Die histoenzymatischen Untersuchungen liefern ebenfalls indirekte Beweise gegen die Bindegewebs- und für die Fibrin-Herkunft des Fibrinoids. Kollagenase und Hyaluronidase bringen Kollagen bzw. saure Mucopolysaccharide zur Verdauung bzw. Unfärbbarkeit und lassen das

Fibrinoid unverändert. Trypsin und Fibrinolysin hingegen verdauen Fibrinoid, ohne die extracellulären Bestandteile des Bindegewebes anzugreifen, sind jedoch nicht absolut spezifisch, denn sie greifen nach längerer Behandlung der Präparate sowohl den Zelleib wie auch den Kern an.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß Fibrinoid im Subcutanknoten beim chronischen Rheumatismus nodosus (Rheumatoid Arthritis) nicht von Bindegewebsbestandteilen, d. h. Grundsubstanz oder Kollagen stammt, sondern aus exsudiertem Fibrin entsteht. Wir schließen uns somit der Anschauung von MARCHAND (1896) und MEYER (1950) an, daß Fibrinoid im Rahmen einer interstitiellen fibrinösen Entzündung aus Exsudatfibrin entsteht. Untersuchungen bei akutem Rheumatismus, Lupus erythematodes disseminatus, akuter Polyarteriitis nodosa, Arteriosklerose, Placenta, Magengeschwür und experimentell erzeugtem Fibrinoid weisen auf einen ähnlichen Prozeß hin (MOVAT und MORE 1956, MOVAT 1956).

Zusammenfassung

Fibrinoid im Subcutanknoten beim chronischen Rheumatismus nodosus wurde histologisch-färberisch und histochemisch untersucht. Morphologisch kann das Fibrinoid vom Exsudatfibrin abgeleitet werden. Histochemische und histoenzymatische Untersuchungen ergeben einen indirekten Beweis dafür, daß Fibrinoid im Subcutanknoten aus Fibrin und nicht aus degeneriertem Bindegewebe entsteht.

Literatur

- ALBERTINI, A. V.: Zum Begriff der fibrinoiden Degeneration. Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **6**, 417—436 (1943). — ALBERTINI, A. V., u. M. METAXAS: Studien zur Histologie allergischer Entzündungen. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **9**, 137—166 (1953). — ALTSHULER, C. H., and D. M. ANGEVINE: Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. Amer. J. Path. **25**, 1061—1077 (1949). — BENCOSME, S. A.: A trichrome staining method for routine use. Amer. J. Clin. Path. **24**, 1324—1328 (1954). — CONSDEN, R., L. E. GLYNN and W. M. STARRIER: A chemical examination of connective tissue in rheumatic fever. Biochem. J. **55**, 248—253 (1953). — FAWNS, H. T., and J. W. LANDELLS: Histochemical studies of rheumatic conditions II. The nodule of rheumatoid arthritis. Ann. Rheumat. Dis. **13**, 28—43 (1954). — GLYNN, L. E., and G. LOEWI: Fibrinoid necrosis in rheumatic fever. J. of Path. and Bact. **64**, 329—334 (1952). — GUEFT, B., and A. LAUFER: Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. Arch. of Path. **57**, 201—226 (1954). — KELLGREN, J. H., J. BALL, W. T. ASTBURY, R. REED and E. BEIGHTON: Biophysical studies of rheumatoid connective tissue. Nature (Lond.) **168**, 493—494 (1951). — KLEMPERER, P.: The concept of collagen diseases. Amer. J. Path. **26**, 505—520 (1950). — Über fibrinoide Substanzen. Wien klin. Wschr. **1953**, 713 bis 716. — KLEMPERER, P., B. GUEFT, S. L. LEE, C. LEUCHTENBERGER and A. W. POLLISTER: Cytochemical changes of acute lupus erythematosus. Arch. of Path. **49**, 503—516 (1950). — KLEMPERER, P., A. D. POLLACK and G. BAEHR: Pathology of

disseminated lupus erythematosus. Arch. of Path. **32**, 569—631 (1941). — Diffuse collagen diseases. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. J. Amer. Med. Assoc. **119**, 331—332 (1942). — KLINGE, F.: Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Erg. Path. **27**, 1—355 (1933). — MARCHAND, F.: Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündung. Erwiderung an Prof. E. NEUMANN in Königsberg i. Pr. Virchows Arch. **145**, 279 bis 316. — MEYER, W. W.: Zum Gewebsbild der Thrombangiitis obliterans, insbesondere über die entzündliche Entstehung und weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima. Virchows Arch. **314**, 681—720 (1947). — Die Bedeutung der Eiweißablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta. Virchows Arch. **316**, 268—316 (1949). — Interstitielle fibrinöse Entzündung im Formkreis dysorischer Vorgänge. Klin. Wschr. **1950**, 697—703. — MOVAT, H. Z.: The demonstration of all connective tissue elements in a single section. Pentachrome stains. Arch. of Path. **60**, 289—295 (1955). — Studies on connective tissue injury reactivity and repair with special reference to hypersensitivity. Ph.-D. Thesis, Kingston 1956. — MOVAT, H. Z., and R. M. HORE: The nature and origin of fibrinoid. Amer. J. Path. **32**, 614 (1956). — NEUMANN, E.: Die Picrocarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre. Arch. mikrosk. Anat. **18**, 130—150 (1880). — PEARSE, E. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. Boston: Little, Brown & Co. 1953. — SKOLOFF, L., R. T. McCLUSKY and J. J. BUNIM: Vascularity of the early subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. Arch. of Path. **55**, 475—495 (1953). — STARY, Z., F. BURSA u. S. G. ANHEGGER-LISIE: Hoppe-Seylers Z. **295**, 29—31 (1953). — TRISTRAM, G. H.: The amino-acid composition of protein: in The Proteins; chemistry, biological activity and methods. Vol. I, edit. by H. Neurath and K. Bailey, 1953. — WINDRUM, G. M., P. W. KENT and J. E. EATON: The constitution of human renal reticulum. Brit. J. Exper. Path. **36**, 49—59 (1955). — WOLPERS, C.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei der Degeneration kollagener Fasern. Verh. dtsch. Ges. Path. **33**, 57—65 (1950). — ZIFF, M., TH. KANTOR, E. BIEN and A. SMITH: Studies on the composition of the fibrinoid material of the subcutaneous nodule of rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. **32**, 1253—1258 (1953).

HENRY Z. MOVAT, M. D., Assistant Professor of Pathology, University of Toronto,
The Banting Institute, Toronto 2, Canada