

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. med. N. SCHÜMMELFEDER)

Zur Biochemie des Amyloid*

Von

PAUL SCHMITZ-MOORMANN

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. Oktober 1964)

Schon zur Jahrhundertwende war bekannt, daß das Amyloid Eiweiß- und Kohlenhydratanteile enthält. In späteren Jahren wurden mehrfach schwefelsaure Mucopolysaccharide und den Serummucoideen verwandte Substanzen aus dem Amyloid isoliert. Auch wurde des öfteren der Aminosäurenbestand des Amyloids bestimmt (Lit. s. SCHNEIDER). Es fehlen aber präparative Untersuchungen am Amyloid, bei denen sowohl die Eiweiß- als auch die Kohlenhydratkomponente des Amyloids berücksichtigt wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher versucht, einmal zu Aussagen über das Amyloideiweiß zu gelangen, zum andern möglichst alle im Amyloid verkommenden Mucoide zu isolieren und chemisch zu charakterisieren.

Zu diesem Zweck wurden nebeneinander eine Amyloidleber, eine gesunde bluthaltige und eine gesunde blutleer gespülte menschliche Leber aufgearbeitet und aus den Analysendaten die Zusammensetzung des Amyloids bestimmt. Die Organe wurden zunächst zerkleinert und mit physiologischer Kochsalzlösung sowie Harnstofflösungen steigender Konzentration extrahiert; dabei fielen Eiweißfraktionen unterschiedlicher Löslichkeit an, deren Aminosäurenbestand quantitativ bestimmt wurde. Aus den Eiweißfraktionen wurden sodann die Mucoide fermentativ freigesetzt und in uronsäure- und neuraminsäurehaltige Mucoide aufgetrennt **.

Ergebnisse

Während das Eiweiß der gesunden menschlichen Leber überwiegend leicht und mäßig löslich ist, enthält die Amyloidleber beträchtliche Mengen an schwer löslichen Eiweißen (Abb. 1). Das Amyloideiweiß selbst ist fast zur Hälfte schwer löslich, enthält aber keine unlöslichen Eiweißanteile; andererseits ist es aber ebenfalls bis zur Hälfte leicht löslich und mit physiologischer Kochsalzlösung extrahierbar.

Die Eiweißfraktionen der gesunden Leber enthalten in der Trockensubstanz 1—2% Kohlenhydrate, und zwar N-Acetylneuraminsäure, Glucuronsäure, Iduronsäure, Galaktose, Glucose, Mannose, Fucose und Pentosen sowie Glucosamin und Galaktosamin. Die gleichen Kohlenhydrate finden sich, allerdings in größeren Mengen (3—4%) in der Amyloidleber.

Das Ergebnis der quantitativen Aminosäurenbestimmung an den verschiedenen Eiweißfraktionen der gesunden und der Amyloidleber ergibt sich aus Abb. 2. Wesentliche Unterschiede in der Aminosäurenzusammensetzung lassen

* Diese Untersuchung wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

** Eine ausführliche Darstellung der Methodik und eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich bei SCHMITZ-MOORMANN (3; 4; 5).

sich für die Eiweißfraktionen der gesunden Lebern, der Amyloidleber und des Amyloideiweißes nicht feststellen. Am ehesten besteht noch beim Amyloid gegen-

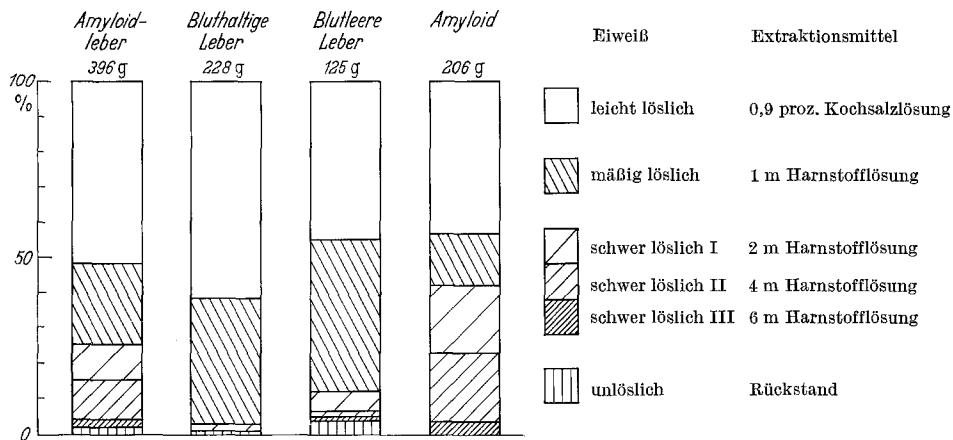


Abb. 1. Verteilung des Gesamteiweißes der untersuchten Lebern und des Amyloids bei der Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung und Harnstofflösungen steigender Konzentration. Alle Angaben in Prozent der Trockensubstanz. Die Zahlen über den Säulen geben die gesamte Trockensubstanz in Gramm an. Die Verteilung des Amyloideiweißes wurde aus der Proteinverteilung in den gesunden Lebern und der Amyloidleber berechnet. Außer Eiweiß enthalten die Lebern und das Amyloid noch Kohlenhydrat, das aber nur 1—4% der Trockenmasse ausmacht

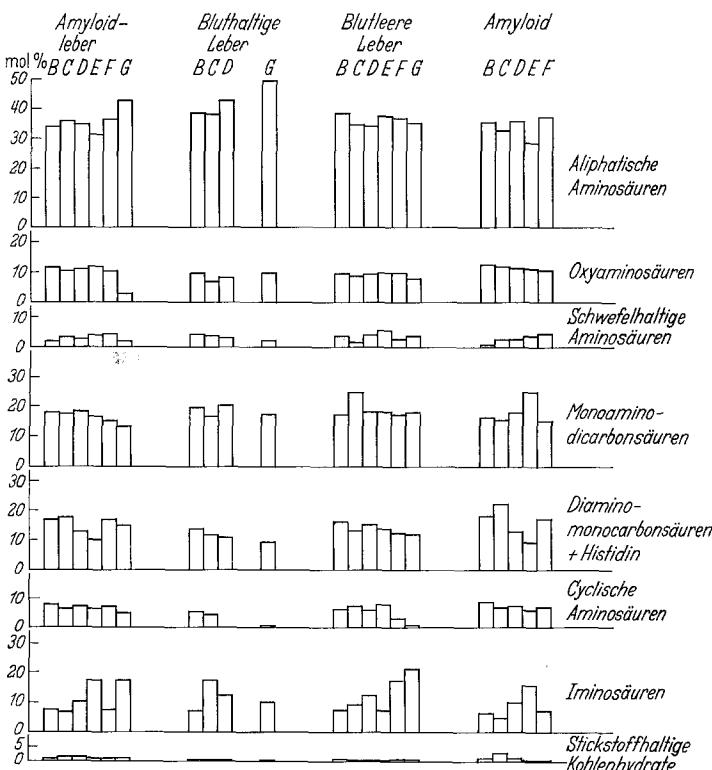


Abb. 2. Aminosäurengehalt der verschiedenen Eiweißfraktionen der untersuchten Lebern und des Amyloideiweißes. Alle Angaben in Mol-%. B Leicht lösliches Eiweiß; C mäßig lösliches Eiweiß; D schwer lösliches Eiweiß I; E schwer lösliches Eiweiß II; F schwer lösliches Eiweiß III; G unlöslicher Eiweißrückstand

über den gesunden Lebern ein erhöhter Gehalt an Oxyaminoäuren. Das Verhältnis zwischen polaren und apolaren Aminoäuren liegt bei der Amyloidleber zwischen 1:1,18 und 1:1,70, bei den gesunden Lebern zwischen 1:1,07 und 1:1,83 und beim Amyloideiweiß zwischen 1:1,01 und 1:1,36. Bei der Amyloidleber und den gesunden Lebern ist der Gehalt an sauren Aminoäuren größer als der an basischen, für das Amyloideiweiß errechnet sich jedoch beim leicht und mäßig löslichen Eiweiß sowie bei der letzten Fraktion des schwer löslichen Eiweißes ein vermehrter Gehalt an basischen Aminoäuren. Insgesamt ergeben sich für den Aminoäurenbestand des Amyloids aber keine so markanten Unterschiede gegenüber den gesunden Lebern, als daß von daher schon eine

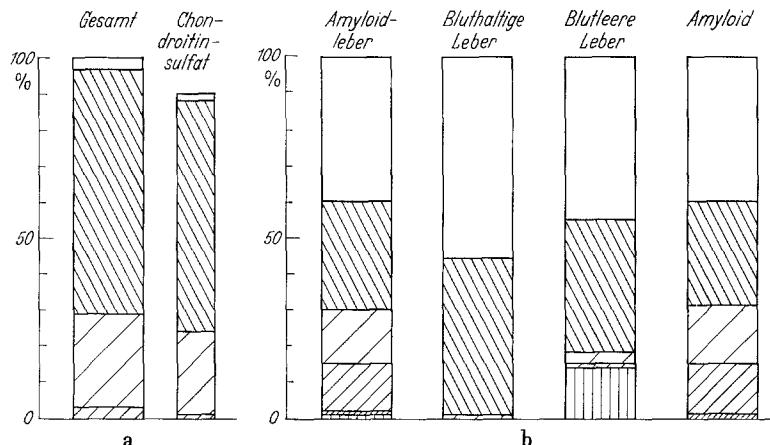


Abb. 3a u. b. Verteilung der uronsäure- und neuraminsäurehaltigen Mucoide auf die verschiedenen Eiweißfraktionen der untersuchten Lebern und des Amyloids. a Uronsäurehaltige Mucoide und Chondroitinsulfat des Amyloids (Gesamtmenge der uronsäurehaltigen Mucoide = 100% ; weitere Erläuterungen s. Abb. 1). b Neuraminsäurehaltige Mucoide der gesunden Lebern, der Amyloidleber und des Amyloids (Gesamtmenge des in neuraminsäurehaltigen Mucoiden gebundenen Kohlenhydrats = 100% ; weitere Erläuterungen Abb. 1)

Charakterisierung des Amyloids möglich wäre. Vergleicht man den Aminoäurenbestand der Amyloidfraktionen mit denen anderer Eiweiße, so entspricht er am ehesten dem der Globuline.

Die Amyloidleber enthält in der Trockensubstanz 0,15% uronsäurehaltige Mucoide (sog. saure Mucopolysaccharide), die gesunden Lebern dagegen 0,004 bzw. 0,008%. Für die Amyloidsubstanz errechnet sich daraus ein Gehalt von 0,3% uronsäurehaltiger Mucoide, er ist also 60mal so hoch wie in den gesunden Lebern. Von diesen uronsäurehaltigen Mucoiden ist nur ein Bruchteil im leicht löslichen Eiweiß gebunden, der größte Teil findet sich im mäßig löslichen Eiweiß, der Rest im schwer löslichen Eiweiß. 90% dieser uronsäurehaltigen Mucoide sind Chondroitinsulfat, den Rest bilden zu etwa gleichen Teilen Hyaluronsäure, Chondroitin und Heparin (Abb. 3a).

Auch der Gehalt an neuraminsäurehaltigen Mucoiden ist bei der Amyloidleber wesentlich höher als bei den gesunden Lebern. So enthält die Amyloidleber in der Trockensubstanz 0,35% in neuraminsäurehaltigen Mucoiden gebundenes Kohlenhydrat, die gesunden Lebern demgegenüber nur 0,04 bzw. 0,08%. Für die Amyloidsubstanz ergibt sich daraus ein Gehalt von 0,65%, sie enthält also zehnmal soviel in neuraminsäurehaltigen Mucoiden gebundenes Kohlenhydrat wie die

Tabelle. Kohlenhydratgehalt
der vier in der Amyloidleber vorkommenden neuraminsäurehaltigen Mucoide.
(Alle Werte in Prozent bzw. Mol der Trockensubstanz)

	N-Acetyl-neuraminsäure	Galaktose	Mannose	Fucose	Glucosamin	Galaktosamin
Hexosaminreiches, im elektrischen Feld schnell wanderndes Mucopeptid						
%	10,4	4,1	3,2	2,3	9,9	0,5
Mol ¹	10	7	5	4	17	1
Neuraminsäurereiches, im elektrischen Feld schnell wanderndes Mucopeptid						
%	14,9	3,7	3,6	1,9	7,3	1,5
Mol ¹	10	4	4	2	8	1
Im elektrischen Feld langsam wanderndes Muopeptid						
%	3,8	5,0	2,4	3,7	4,4	0,3
Mol ¹	10	26	12	21	23	2
Im elektrischen Feld mittelschnell wanderndes Mucoproteid						
%	6,0	5,0	2,9	1,3	2,2	1,6
Mol ¹	10	14	8	4	6	4

¹ Bezogen auf Neuraminsäure = 10.

gesunde Leber. Die Verteilung der Mucoide auf die verschiedenen Eiweißfraktionen entspricht in etwa der Verteilung des Eiweißes selbst, die neuraminsäurehaltigen Mucoide sind also nicht in einer bestimmten Eiweißfraktion stärker angereichert (Abb. 1; Abb. 3 b). Elektrophoretisch lassen sich bei den neuraminsäurehaltigen Mucoiden drei Formen unterscheiden: ein schnell und ein langsam wanderndes Muopeptid sowie ein Mucoproteid von mittlerer Wanderungsgeschwindigkeit. Diese Mucoide kommen sowohl in der Amyloidleber als auch in den gesunden Lebern vor, das schnell wandernde Muopeptid im leicht und mäßig löslichen Eiweiß, in geringerer Menge auch im schwer löslichen Eiweiß, das langsam wandernde Muopeptid nur in den verschiedenen Fraktionen des schwer löslichen Eiweißes

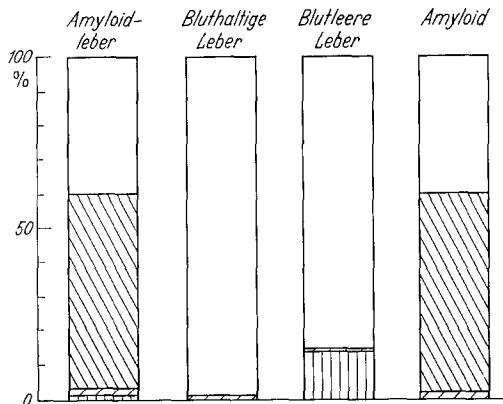


Abb. 4. Verteilung der neuraminsäurehaltigen Mucoide der untersuchten Lebern und des Amyloids auf die vier verschiedenen neuraminsäurehaltigen Mucoideformen (Näheres s. Text und Tabelle). Ausgedrückt in Prozent des in neuraminsäurehaltigen Mucoiden gebundenen Kohlenhydrats. □ Hexosaminreiches im elektrischen Feld schnell wanderndes Muopeptid; ■ neuraminsäurereiches im elektrischen Feld schnell wanderndes Muopeptid; ▨ im elektrischen Feld langsam wanderndes Muopeptid; ▨ Mucoproteid

und das Mucoproteid im unlöslichen Eiweißbrückstand. Als Kohlenhydrate enthalten diese Mucoide N-Acetylneuraminsäure, Galaktose, Mannose, Fucose, Glucosamin und Galaktosamin. Dabei zeigen die elektrophoretisch identischen Mucoide der verschiedenen Fraktionen und der verschiedenen Organe auch Ähnlichkeiten in ihrer chemischen Zusammensetzung, sind allerdings

nicht chemisch identisch. Beim schnell wandernden Mucopeptid müssen zudem aufgrund der chemischen Analysendaten zwei Formen unterschieden werden, eine hexosaminreiche Form, die im leicht löslichen Eiweiß vorkommt, und eine neuraminsäurereiche Form, die im mäßig und schwer löslichen Eiweiß vorkommt. Dabei entspricht die hexosaminreiche Form in ihrer chemischen Zusammensetzung etwa dem schnell wandernden Mucopeptid der gesunden Leber, die neuraminsäurereiche Form dagegen kommt nur in der Amyloidleber vor (Tabelle). Beim Amyloid gehören 98% der neuraminsäurehaltigen Mucoide zum schnell wandernden Mucopeptid, davon entfallen 40% auf die hexosaminreiche Form und 58% auf die neuraminsäurereiche Form. Die restlichen 2% gehören dem langsam wandernden Mucopeptid an. Das Mucoproteid mit der mittleren elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit kommt wohl in der Amyloidleber und den gesunden Lebern vor, nicht aber in der Amyloidsubstanz selbst (Abb. 4). Eine chemische Identität der von uns im Amyloid gefundenen neuraminsäurehaltigen Mucoide mit den Serummucoideiden lässt sich nicht feststellen, auch keine weiterreichenden Ähnlichkeiten. Am ehesten zeigt die hexosaminreiche Form des schnell wandernden Mucopeptid noch Beziehungen zu dem α_1 -Sero-mucoid und die neuraminsäurereiche Form des schnell wandernden Mucopeptid zu dem α_2 -Makroglobulin, während das langsam wandernde Mucopeptid gewisse Ähnlichkeiten mit dem früher von uns [SCHMITZ-MOORMANN (2)] dargestellten Milzmucoproteid hat.

Besprechung der Ergebnisse

Chemische Untersuchungen am Amyloid sind dadurch erschwert, daß sie an einer Substanz durchgeführt werden, die durch ihre morphologischen Eigenschaften und ihr färberisches Verhalten charakterisiert ist, nicht aber durch bestimmte chemische Eigenschaften. Trotzdem wurde vielfach versucht, auf Grund des Verhaltens der für das Amyloid typischen Färbungen Aussagen zur physiko-chemischen Natur des Amyloids zu machen. So galt es lange als Lehrmeinung (LEUPOLD), daß Amyloid unlöslich sei und selbst bei peptischer Verdauung nicht angegriffen würde. Demgegenüber ergibt sich aus den Untersuchungen von CALKINS et al., daß schon bei intensivem Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung 40% der Amyloidsubstanz in Lösung gehen. Unsere Untersuchungen bestätigen, daß sich ein Großteil der Amyloidsubstanz mit physiologischer Kochsalzlösung extrahieren läßt; darüber hinaus zeigten sie, daß sich die Amyloidsubstanz in höher konzentrierten Harnstofflösungen völlig auflöst.

Der *Aminosäurebestand* des Amyloids wurde mehrfach untersucht (Lit. s. SCHNEIDER), jedoch gingen die Untersucher nicht von nativem Amyloid aus, vielmehr war das Amyloid zuvor durch Pepsinverdauung aus Amyloidlebern bzw. -milzen dargestellt worden. Bei dieser Verdauung geht aber sicher das leicht lösliche Amyloideiweiß in Lösung, und es läßt sich gar nicht absehen, wie weit dabei auch Anteile des mäßig und schwer löslichen Eiweißes freigesetzt werden. Die Untersucher haben also nicht den Aminosäurenbestand des Gesamtamyloids, sondern eines Amyloidrestes bestimmt. In ihrem Aminosäurenbestand ähneln diese Amyloidreste dem mäßig und dem schwer löslichen Eiweißanteil des von uns untersuchten Amyloids. Alle Eiweißfraktionen des von uns untersuchten Amyloids entsprechen aufgrund ihrer Aminosäurenzusammensetzung den Globu-

linen, wobei aber der Aminosäurenbestand von Fraktion zu Fraktion unterschiedlich ist. Für die Annahme, daß das Amyloid ein Gemisch aus globulärem und fibrillärem Eiweiß ist, geben unsere Untersuchungsergebnisse keinen Anhalt.

Die *histochemischen Aminosäurenbestimmungen am Amyloid* (Lit. s. SCHNEIDER) stimmen mit unseren Analysendaten nur teilweise überein. Der Cystingehalt des Amyloids, der aufgrund histochemischer Untersuchungen stark erhöht sein soll, beträgt nach unseren Analysen nur 1—2 mol-% und liegt kaum höher als in der gesunden Leber. Sulfhydrylgruppen konnten im Amyloid histochemisch nicht nachgewiesen werden. Auch wir fanden nur 0,3—0,7 mol-% Cystein. Der Tryptophangehalt des Amyloids ist histochemisch wesentlich höher als der des Kollagens. Nach unseren Untersuchungen enthält das Amyloid 2—4 mol-% Tryptophan, also wesentlich mehr als das Kollagen, jedoch liegt der Tryptophangehalt kaum doppelt so hoch wie derjenige der gesunden Leber.

Schwefelsaure Mucopolysaccharide wurden im Amyloid mehrfach biochemisch und histochemisch nachgewiesen (Lit. s. SCHNEIDER). SCHNEIDER kommt nach Auswertung aller dieser Untersuchungsbefunde zu dem Ergebnis, daß die schwefelsauren Mucoide dem Amyloid akzidentell beigemischt sind und keinen wesentlichen Bestandteil des Amyloids darstellen. Nach unseren Untersuchungen bestehen die sauren Mucoide des Amyloids, die allein als Träger der für das Amyloid charakteristischen metachromatischen Anfärbbarkeit in Frage kommen, zu fast einem Drittel aus sulfathaltigen Mucopolysacchariden. KENNEDY konnte in autoradiographischen Untersuchungen feststellen, daß sulfathaltige Mucopolysaccharide nicht sekundär vom Amyloid aufgenommen, sondern primär bei der Bildung des Amyloids eingebaut werden. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse glauben wir, im Gegensatz zu SCHNEIDER, daß schwefelsauren Mucopolysacchariden sowohl für die Bildung als auch für das färberische Verhalten des Amyloids eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Neuraminsäure wurde erstmals von KLENK und FAILLARD im Amyloid nachgewiesen. Wir selbst konnten in früheren Untersuchungen [SCHMITZ-MOORMANN (1)] ein neuraminsäurehaltiges Mucoid aus Amyloid isolieren, das aber, wie unsere jetzigen Untersuchungen zeigen, ein Gemisch aus uronsäure- und neuraminsäurehaltigen Mucoiden war. Aufgrund unserer Untersuchungen lassen sich keine Aussagen darüber machen, ob diese neuraminsäurehaltigen Mucoide aus dem Blut stammen oder ob sie an Ort und Stelle neu gebildet wurden. BATTAGLIA konnte aber in jüngsten Untersuchungen zeigen, daß die Neuraminsäure im experimentell erzeugten Amyloid zunächst fehlt und erst später auftritt. Danach muß man annehmen, daß die neuraminsäurehaltigen Mucoide kein wesentlicher Bestandteil des Amyloids sind, sondern erst sekundär eingelagert werden. Als Quelle kommen dabei die Serum- und organeigenen Mucoproteide in Frage. Die Untersuchungen BATTAGLIAS zeigen weiterhin, daß die metachromatische Anfärbbarkeit des Amyloids primär nicht durch Neuraminsäure verursacht sein kann, sondern durch andere saure Mucoide getragen wird, wobei in erster Linie die uronsäurehaltigen Mucopolysaccharide in Frage kommen.

Uronsäurehaltige Mucoide wurden bisher niemals in Antigen-Antikörper-Komplexen gefunden (EHRICH), wohl ist aber seit langem bekannt (MEYER et al.), daß diese Mucoide mit Eiweißen, deren Nettoladung positiv ist, schwer lösliche Komplexe bilden und präcipitieren. Es stellt sich somit die Frage, ob nicht auch

das Amyloid einen solchen Mucoid-Eiweiß-Komplex darstellt, dessen Entstehung durch die Serum eiweißverschiebungen bei experimenteller und sekundärer Amyloidose ermöglicht wird. Für die Annahme sprechen die Untersuchungsergebnisse von CESSI und SERAFINI-CESSI (1, 2), bei Mäusen durch parenterale Zufuhr von Chondroitinsulfat sowie von sulfatiertem bzw. phosphoryliertem Cellulose Amyloid zu erzeugen. Die Annahme würde weiterhin zwangsläufig die widersprüchlichen immunologischen Untersuchungsergebnisse (CALKINS et al.; VAZQUEZ und DIXON; VOGT und KOCHEM) erklären, da solche Mucoid-Eiweiß-Komplexe unterschiedliche Eiweiße adsorptiv binden können (NETTER), die selbst dann bei immunologischen Untersuchungen noch reaktionsfähig wären. Schließlich böte dieses formalgenetische Prinzip einen einheitlichen Entstehungsmechanismus für die verschiedenen Formen des Amyloids (genetisches, spontanes, sekundäres, experimentelles und lokales Amyloid).

Zusammenfassung

An einer Amyloidleber wurde der Eiweiß- und der Kohlenhydratanteil des Amyloids untersucht. Das Amyloideiweiß war zu 43 % leicht, zu 15 % mäßig und zu 42 % schwer löslich; es entsprach in seiner Aminosäurenzusammensetzung den Globulinen. In der Trockensubstanz enthielt das Amyloid 0,3 % uronsäurehaltige Mucoide, hauptsächlich Chondroitinsulfat und 0,65 % Kohlenhydrat, das in neuraminsäurehaltigen Mucoiden gebunden war. Bei den neuraminsäurehaltigen Mucoiden ließen sich drei Formen unterscheiden. Nach den Untersuchungen der letzten Jahre scheinen die uronsäurehaltigen Mucoide eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung und für die metachromatische Anfärbbarkeit des Amyloids zu haben.

Regarding the Biochemistry of Amyloid

Summary

The components of protein and carbohydrate in amyloid were studied in an amyloid liver. Forty-three percent of the protein of the amyloid was quite soluble, 15% was only moderately soluble, and 42% was poorly soluble. In its amino acid composition, amyloid resembled the globulins. In the dried state the amyloid consisted of 0.3% mucoprotein containing uronic acid, primarily chondroitin sulfate, and 0.65% carbohydrate which was bound to the mucoprotein containing neuraminic acid. Three forms of mucoproteins containing neuraminic acid could be differentiated. From the studies of the last years it appears that the mucoproteins containing uronic acid are important in the development of amyloid and in its metachromatic staining.

Literatur

BATTAGLIA, S., e L. MATTURI: Istochimica della sostanza amiloide sperimentale. *Riv. istoch. norm. pat.* **10**, 5—45 (1964).

CALKINS, E., A. S. COHEN, and B. LARSEN: Amyloidosis: Preliminary clinical, chemical and experimental observations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **86**, 1033—1042 (1960).

CESSI, C., e F. SERAFINI-CESSI: (1) Amiloidosi sperimentale da acido condroitinsolforico. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **35**, 1149—1151 (1959).
— (2) Ricerche sull'amiloide. III. L'amiloidosi sperimentale da poliacidi. *Sperimentale* **113**, 72—86 (1963).

EHRICH, W. E.: Die Entzündung. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 7, Teil 1, Entzündung und Immunität. Herausgeg. von F. BÜCHNER, E. LETTERER und F. ROULET. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

KENNEDY, J. S.: Sulphur 35 in experimental amyloidosis. *J. Path. Bact.* **83**, 165—181 (1962).

KLENK, E., u. H. FAILLARD: Über das Vorkommen von Neuraminsäure im Lebereiweiß bei amyloider Degeneration. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **299**, 191—192 (1955).

LEUPOLD, E.: Amyloid und Hyalin. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **21**, 121—181 (1925/26).

MEYER, K. J., J. W. PALMER, and E. M. SMYTH: On glycoproteins. V. Protein complexes of chondroitinsulfuric acid. *J. biol. Chem.* **119**, 501—506 (1937).

NETTER, H.: Theoretische Biochemie, 1. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

SCHMITZ-MOORMANN, P.: (1) Biochemische und histochemische Untersuchungen am Amyloid. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 95—106 (1961).

— (2) Biochemische und histochemische Untersuchungen am retikulären Bindegewebe der Milz. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 351—366 (1961).

— (3) Zur Biochemie der Kohlenhydrate der gesunden menschlichen Leber. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **338**, 63—73 (1964).

— (4) Zur Biochemie der Kohlenhydrate des Amyloids. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **338**, 74—83 (1964).

— (5) Zur Biochemie des Amyloideiweißes. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **339**, 85—89 (1964).

SCHNEIDER, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 1—102 (1964).

VAZQUEZ, J. J., and F. J. DIXON: Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescence technique. *J. exp. Med.* **104**, 727—736 (1956).

VOGT, A., u. H. G. KOCHEM: Histo-serologische Untersuchungen mit fluorescinmarkiertem Antikomplement. *Z. Zellforsch.* **52**, 640—652 (1960).

Dr. med. P. SCHMITZ-MOORMANN
Pathologisches Institut der Universität
Köln-Lindenthal, Josef-Stelzmann-Str. 9