

## Formale Pathogenese der hyalinen Transformation des Sarkoidosegranuloms\*

W. GUSEK

Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. SEIFERT)

Eingegangen am 13. Juli 1968

### *The Formal Pathogenesis of Hyaline Transformation of Sarcoid Granulomas*

*Summary.* A study is made of hyalinized areas in sarcoid granulomas using light microscopic, histochemical and electron microscopical methods.

The following problems received special attention:

1. Which cytological alterations occur in epithelioid cells in the course of granulomatosis?
2. Which ultrastructural findings permit a closer analysis of the peculiar hyaline transformation?

Our observations show that "hyaline transformation" of sarcoid granulomas is preceded by the occurrence of vacuolated and plasma cell-like epithelioid cells. Our histochemical results support the theory, that these cells, which are derived from stimulated connective tissue cells, are the site of increased globulin synthesis. The results are verified by electron microscopic findings.

The process occurs in the presence of plasma-cell-like epithelioid cells. In these zones, the fibrillar intercellular substance differs notably from most other connective tissue fibrils. The pathogenetic mechanism and cellular structures have a resemblance to findings in amyloidosis. This fact and the electron microscopic observations justify the conclusion, that the peculiar hyalinization of sarcoid granulomas may be more adequately classified as a special form of focal paramyloidosis.

In a nosologic comparison between sarcoidosis and tuberculosis this conclusion would imply that tuberculosis may induce secondary or typical amyloidosis, whereas in sarcoidosis, primary focal paramyloidosis may result.

*Zusammenfassung.* Die in hyaliner Vernarbung befindlichen Areale von Sarkoidosegranulomen der Haut und in Lymphknoten wurden lichtmikroskopisch, histochemisch und elektronenmikroskopisch untersucht.

Folgende Fragen sollten speziell beantwortet werden:

1. Wie verhält sich der cytologische Status der Epithelioidzellen im Ablauf der Granulomatose?
2. Welche feinstrukturellen Befunde erlauben eine nähere Analyse der eigenartigen hyalinen Transformation?

Es zeigt sich, daß die „hyaline Transformation“ des Sarkoidosegranuloms durch das Auftreten vacuolärer und plasmocytoider Epithelioidzellen eingeleitet wird. Die Annahme, daß in diesen Zonen eine von den stimulierten Bindegewebszellen ausgehende gesteigerte Globulinsynthese stattfindet, wird durch die eigenen Befunde histochemisch untermauert und gleichzeitig elektronenmikroskopisch spezifiziert.

Der Prozeß erfolgt mit Hilfe plasmazellähnlicher Epithelioidzellen. Die fibrilläre Interzellularsubstanz unterscheidet sich in diesen Zonen größtenteils von den üblichen Bindegewebsfibrillen. Formalgenetischer Mechanismus und Zellstruktur gleichen vielmehr den Befunden bei Amyloidose.

---

\* Nach einem Vortrag auf dem 6. Internationalen Kongreß für Elektronenmikroskopie, Kyoto, 1966. Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die genannten Kriterien und die erhobenen elektronenmikroskopischen Substrate erlauben die Schlußfolgerung, die eigenartige progressive hyaline Fibrosierung des Boeckschen Granuloms vielleicht zutreffender als eine besondere Form einer lokalen Paramyloidose aufzufassen.

Für eine vergleichende nosologische Betrachtung der Sarkoidose gegenüber einer Tuberkulose bedeutet diese Aussage, daß die Tuberkulose biologisch-klinisch eine sekundäre Amyloidose erzeugen kann, während bei der Sarkoidose offenbar eine primäre lokale Paramyloidose entsteht.

Die Boecksche Sarkoidose gehört in den Formenkreis der chronischen produktiven, speziell der „spezifischen Entzündungen“. Umstritten sind noch Ätiologie und Pathogenese. Allgemein anerkannt ist nur das Grundelement dieser Krankheit, das histomorphologische Substrat, das miliare epitheloidzellige Granulom.

Vom Reaktionsfeld aus betrachtet ist die Sarkoidose damit gleichzeitig ein Bindegewebs-, vom Charakter her ein Entzündungsproblem und mit allen Komplexfragen der morphologischen Entzündungsforschung behaftet.

Hauptelement des Sarkoidosegranuloms sind die Epitheloidzellen. Sie bilden im Entzündungsfeld eine spezielle, relativ großleibige Zellform, deren cytologische, morphogenetische und funktionelle Deutung generaliter vielerseits und bis in die jüngste Zeit unklar war. Ihre Cytogenese war ebenfalls lange Zeit heftig umstritten, ohne daß die Problematik bis heute abgeschlossen wäre (Einzelheiten und Literaturübersicht s. *Gusek*, 1965/66).

Gegenüber dem banalen Tuberkel unterscheidet sich das klassische Sarkoidosegranulom durch einige histologische Eigenheiten und vor allem durch sein andersartiges Schicksal: im Gegensatz zur Tuberkulose tritt bei der Sarkoidose bekanntlich nicht eine zentrale Verkäsung des Granuloms ein; statt dessen findet sich als ein besonderes Phänomen eine progressive hyaline Transformation des Knötchens. Dabei kommt es — bevorzugt peripher — zur Ausscheidung hyaliner Substanzen, verbunden mit Ausbildung eines argyrophilen und kollagenen Fibrillennetzes.

Es wird diskutiert, daß diese Hyalinisierung morphischer Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Präzipitation sein soll, zumal eine  $\gamma$ -Hyperglobulinämie auftritt (s. *TEILUM*, 1948; *UEHLINGER*, 1955/61).

In Fortführung der schon mitgeteilten elektronenmikroskopischen Beobachtungen am Sarkoidosegranulom (*GUSEK*, 1961/65; *WANSTRUP* und *CHRISTENSEN*, 1966; *GUSEK*, 1967) bedürfen nachfolgende Fragen einer Ergänzung:

1. Wie verhält sich der cytologische Status der Epitheloidzellen im Ablauf der Granulomatose? Das heißt, in welcher Weise spiegelt sich der nosologische Formwandel der Granulome in der Struktur und Chemie der Epitheloidzellen wider?

2. Darüber hinaus sollte insbesondere versucht werden, den eigenartigen Vorgang der hyalinen Transformation, über dessen Ultrastruktur erste, vorläufige Ergebnisse vorliegen (*GUSEK*, 1965/66), elektronenmikroskopisch zu erfassen und gegebenenfalls näher zu analysieren.

### Untersuchungsgut und Befunde

Es bestand Gelegenheit, 15 Haut- und 3 Lymphknotenbiopsien von M. Boeck histologisch-histochemisch und in 12 Fällen auch elektronenmikroskopisch zu untersuchen. Über einige feinmorphologische und cytochemische Substrate wurde bereits früher, auch unter nosologischem Vorzeichen, berichtet; d.h., zur metabolischen Wertbeurteilung der Epitheloidzellen sowohl im allgemeinen als auch

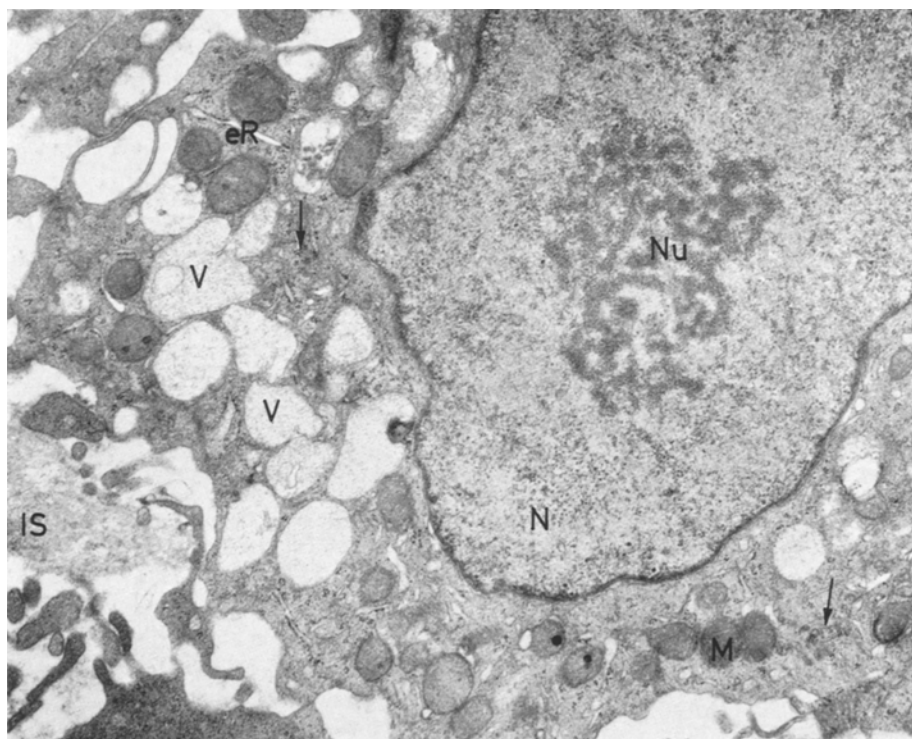


Abb. 1. Vakuolige Epitheloidzelle bei Lymphknotensarkoidose. *N* Nucleus mit großem, aus kräftigen Strängen aufgebauten Nucleolus (*Nu*); im Cytoplasma mehrere dichte Mitochondrien (*M*), Ribosomengruppen (Pfeile) und rauhwandiges endoplasmatisches Reticulum (*eR*). Die zahlreichen Vacuolen (*V*) enthalten unterschiedlich dichtes, vorwiegend feinstgranuläres Material (Glykoproteide). Links im Bild ragen Zellausläufer in die amorph-fibrilläre Intercellularsubstanz (*IS*) hinein. Arch.-Nr. 6441/66; 21000:1

speziell im Boeck-Granulom konnte bereits anderenorts Stellung genommen werden (GUSEK, 1959/67).

In vollsaftig frisch erscheinenden Granulomen enthalten die Epitheloidzellen vorwiegend zahlreiche und gut strukturierte Mitochondrien. Der Golgi-Apparat ist meistens groß und von guter Differenzierung mit mehreren Bündeln von Doppellamellen. Im Cytoplasma finden sich ferner Phagozytose- und Pinocytose-Vacuolen, Mikropinocytosevesikel, die oft perlschnurartig mit dem Plasmalemm kommunizieren, multivesiculäre Körperchen, Lysosomen und Ribosomen. Wiederholt enthalten Zellen auch unterschiedlich große, wechselnd gestaltete Einschlußkörper vom Charakter der Cytosergosomen, Siderosomen, Phagolysosomen sowie unregelmäßig große und wiederholt auch mehrfach vorhandene Myelinfiguren (vgl. GUSEK, 1961/65).

Im vollausgebildeten klassischen stationär, also adynamisch erscheinenden Sarkoidosegranulom bieten die Epitheloidzellen vorwiegend folgendes Bild: Die Lysosomen sind meist verschwunden. Die Mitochondrien sind zahlenmäßig geringer, aufgetrieben, die Matrix ist heller bis hyalinisiert, die Cristae sind reduziert und unregelmäßig lang. Auffallend sind jetzt zahlreiche mittelgroße Vacuolen, die von glatt- oder rauhwandigen Membranen begrenzt werden. In den Vacuolen ist eine mitteldichte feingranuläre bis feinstfädige Substanz enthalten. Den histochemischen Befunden nach (vgl. Tabelle) besteht das intravacuoläre Material aus Glykoproteiden. Der Golgi-Apparat ist jetzt ebenfalls großvacuolär beschaffen.

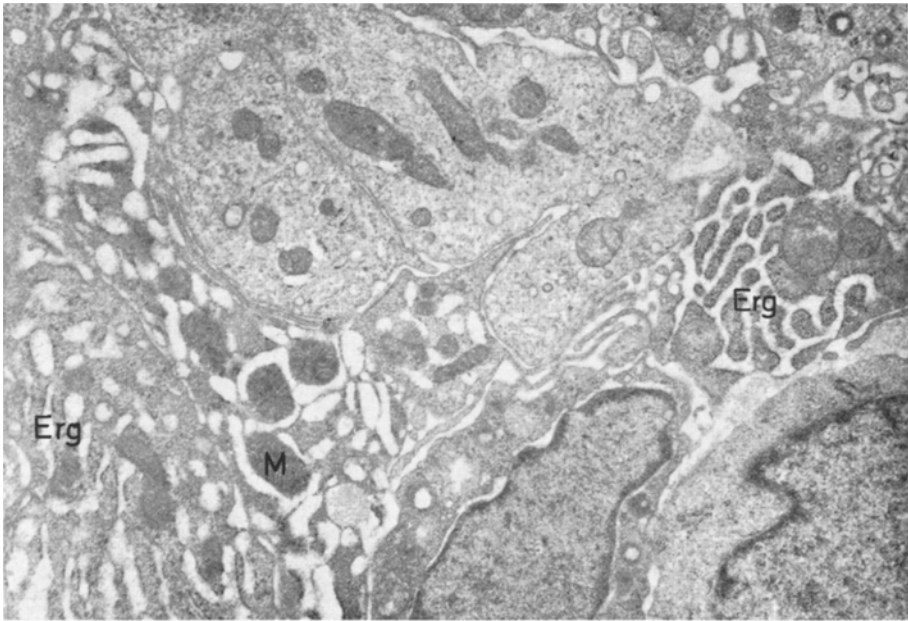


Abb. 2. Plasmocytoide Epitheloidzellen bei Lymphknotensarkoidose; zahlreiche, sack- und schlauchförmige Ergastoplasmastrukturen (*Erg*) z.T. mit präcipitiertem Inhalt. *M* Mitochondrien. Daneben auch Anschnitte kompakter Epitheloidzellen. Arch.-Nr. 3910/65; 16800:1

Die Epitheloidzellen geben eine deutliche Reaktion auf unspezifische Esterase; die Reaktion auf alkalische Phosphatase ist hier negativ. Der allgemeine histochemische und färbetische Status der großknotigen klassischen Boeck-Granulome ist in der Tabelle festgehalten.

In anderen Granulomen liegen die mosaikartig gelagerten Zellen dissoziierter. Die Cytoplasmavacuolen sind hier meist größer (Abb. 1), ihre Grenzmembran ist oft unscharf. Der Vacuoleninhalt und das übrige Cytoplasma sind wechselnd dicht; entsprechend schwankt auch die lichtmikroskopische Anfärbbarkeit der Epitheloidzellen. Zwischen den Zellen treten Fibrillen und amorphe bis feinstfibrilläre Substanzen auf.

Im Stadium der lichtmikroskopisch erfaßbaren Hyalinisierung treten besonders an den Granulomrändern zunehmend auch längliche Zellformen auf.

In diesen Zonen ist die Kongorotfärbung positiv (vgl. auch TEILUM, 1948; UEHLINGER, 1955/61). Die Pyroninpositivität nimmt hier zu. Methylviolett-färbungen ergeben außerdem schwache bis deutliche metachromatische Reaktionen (vgl. OBEL und LÖFGREN, 1964). Bei Polarisierung kann wiederholt eine Grünfärbung (MISSMAHL, 1963/64) bemerkt werden. Darüber hinaus läßt sich nunmehr in den länglichen Zellen dieser Partien eine schwache oder mittelkräftige Positivität auf alkalische Phosphatase vermerken, bei gleichzeitigem Schwund der Esterase-Positivität, die sich am deutlichsten in den vereinzelt vorhandenen Riesenzellen erhält.

Elektronenmikroskopisch (vgl. Abb. 1 u. 3) zeigen die Zellen hier eine ausgeprägte bis cystische Vacuolisierung. Der Vacuoleninhalt kann z.T. bis globoid eingedickt sein. Es lassen sich vielfach Phänomene erfassen, die als Ausschleusungen des aus Glykoproteiden bestehenden granulären bis flockigen Vacuoleninhaltes

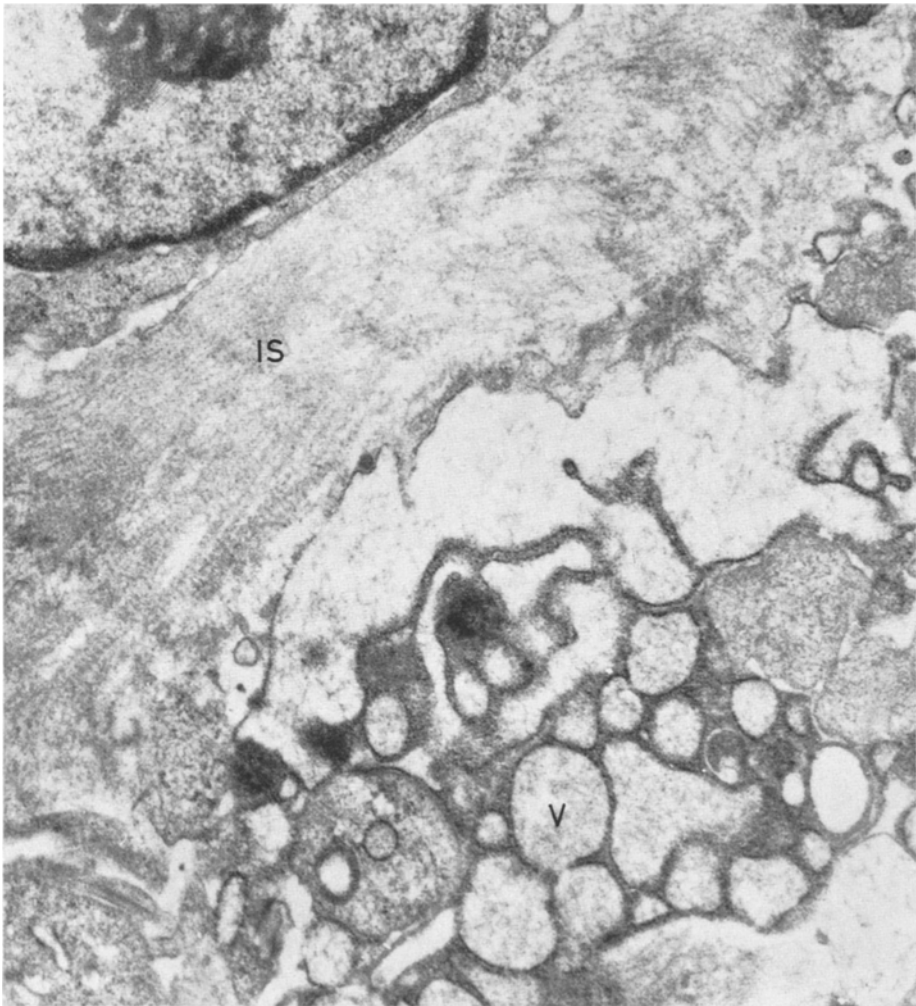


Abb. 3. Epitheloidzellanschnitt aus einem mediastinalen Lymphknoten aus dem Bereich einer „hyalinen Transformation“. Es besteht eine bis ballonförmige Erweiterung der Hohlräume (V), die feingranuläres bis feinstfibrilläres Material enthalten, das offenbar ausgeschleust wird. Der Zellrand erscheint aufgelöst und geht kontinuierlich in die Intercellularsubstanz (IS) über (vgl. Abb. 5). Diese besteht aus breiten Fibrillenzügen. Die Fibrillen lassen knopfförmige Verdickungen erkennen. Arch.-Nr. 3943/65; 26600:1

Abb. 4a. Zone der hyalin-fibrösen Transformation in einem Halslymphknoten. IS feinfibrilläre, bandförmig abgelagerte Intercellularsubstanz. Die Zellen zeigen unregelmäßige in die Intercellularsubstanz reichende Cytoplasmaausläufer und erweiterte Cytoplasmaschläuche auf (vgl. Abb. 3). Arch.-Nr. 297/67; 5200:1. b. Plasmocytoides Epitheloidzellen bei hyaliner Transformation in einem anderen Lymphknoten. IS homogen-fibrilläre Intercellularsubstanz. Arch.-Nr. 2850/65; 16000:1

aufzufassen sind. Die äußere Form dieser Epitheloidzellen entspricht hier z.T. großen Fibroblasten.

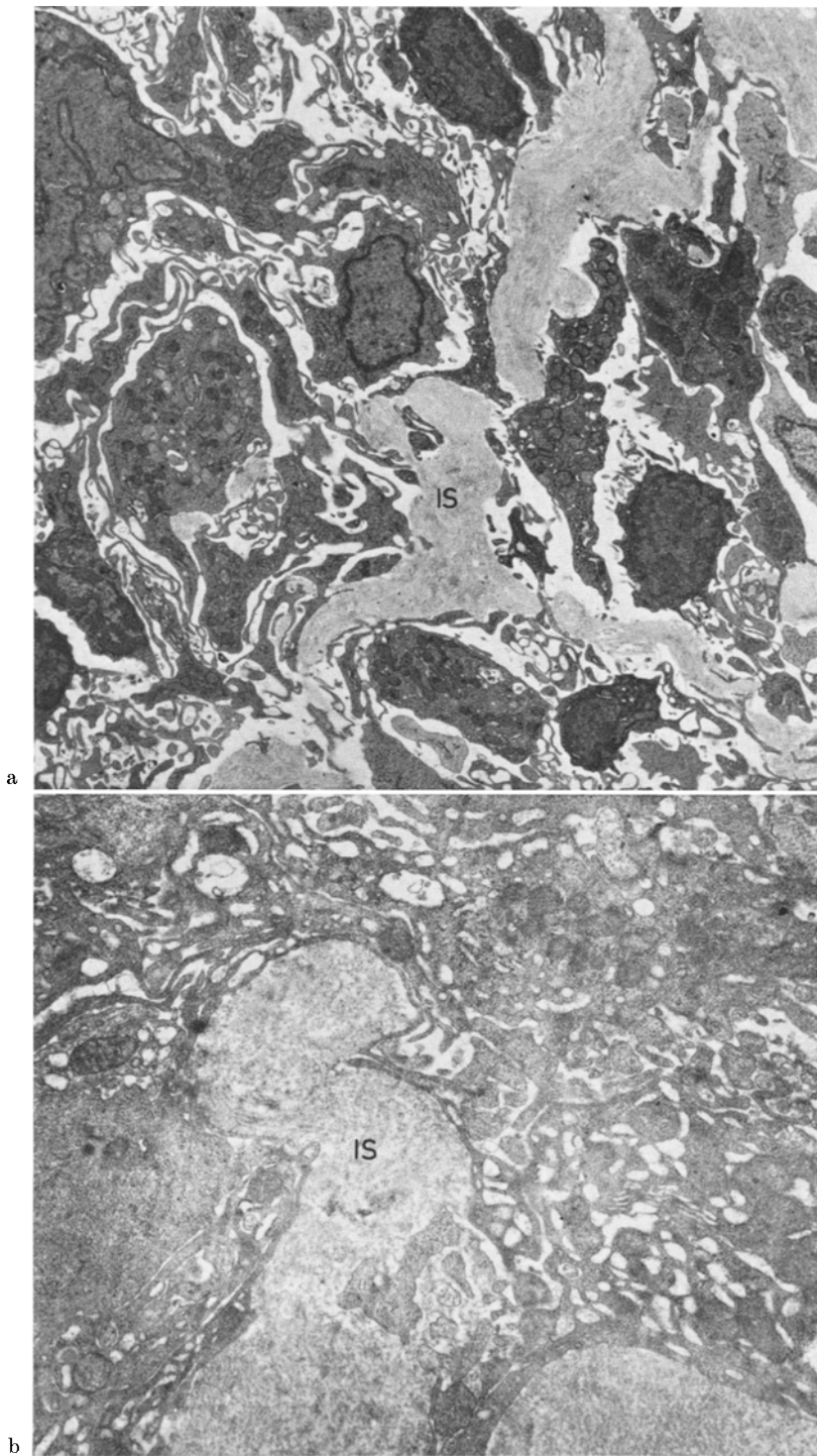


Abb. 4a u. b

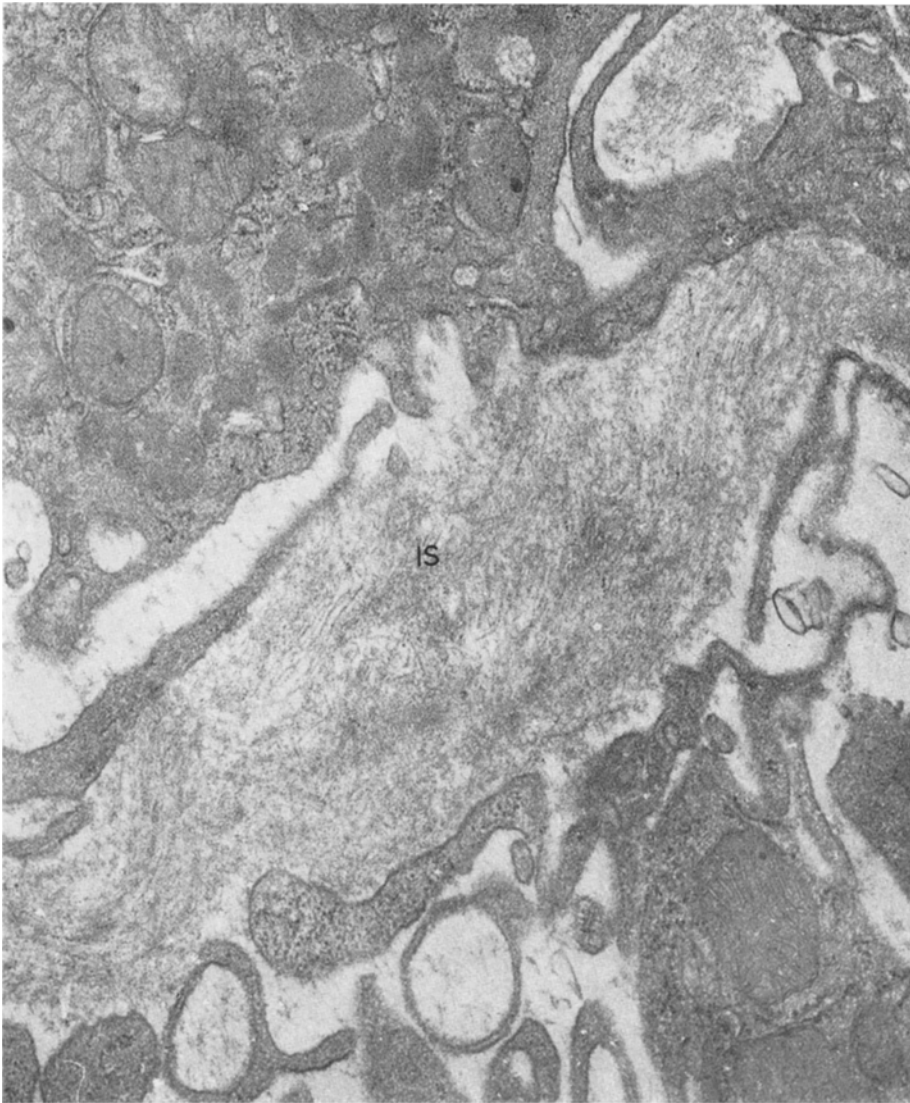


Abb. 5. Zone einer hyalinen Transformation bei stärkerer Vergrößerung (vgl. Abb. 4a). Die cytoplasmatischen Hohlräume und weiten Ergastoplasmaschläuche kommunizieren mit der Interzellularsubstanz (IS). Diese besteht aus zarten Fibrillen ohne regelmäßige Querstreifung und einer feinflockigen interfibrillären Matrix. Arch.-Nr. 260/67; 39 000:1

Andererseits, und zwar besonders in den Lymphknotengranulomen, liegt im Bereich der „hyalinen Transformation“ neben den kompakten und vacuolären Epitheloidzellen (Abb. 1 u. 2) ein dritter, ergastoplasmareicher und dadurch plasmocytoider Epitheloidzelltyp vor (Abb. 2 u. 4b).

Die Zellen zeichnen sich durch reichliches rauhwandiges endoplasmatisches Reticulum und durch zahlreiche ergastoplasmatische Hohlräume und Doppellamellen aus. Cytoplasmatisch gesehen sind mehrfach nur schwerlich Abgrenzungen gegenüber klassischen Plasmazellen

möglich; jedoch entbehren diese plasmocytoiden Epitheloidzellen den für klassische Plasmazellen typischen Rundkern mit den groben, lichtmikroskopisch als „Radspeichen-Struktur“ imponierenden, Chromatinschollen.

Innerhalb der cytoplasmatischen Hohlräume und Ergastoplasmasäcke befindet sich reichlich feingranuläres dichtes bis mitteldichtes oder auch feinstfädiges Präcipitat (Abb. 1—5). Die intraergastoplasmatisch synthetisierte Substanz wird — den Aufnahmen nach zu schließen — ebenfalls in den Interzellularraum ausgeschleust und geht in die Interzellularsubstanz über. An diesen Stellen kommt es zur Hyalinisierung und Fibrosierung (Abb. 3—5). Eine scharfe Abgrenzung zwischen Zelleib und der Interzellularsubstanz ist oft nicht möglich; vielfach scheinen die cytoplasmatischen Hohlräume und ihr Inhalt mit dem Interzellularraum zu kommunizieren, wobei fingerförmige Cytoplasmaausläufer in das extracelluläre Zellprodukt hineinragen (Abb. 3—5). Die Interzellularsubstanz besteht vorwiegend aus mitteldichten Fibrillen. Sie liegen oft gebündelt und in gleicher Verlaufsrichtung. Dazwischen befinden sich amorphe Substanzen, die vermutlich den Mucopolysaccharidanteil der Grundsubstanz repräsentieren (Abb. 3—5).

Eine nähere Strukturanalyse der Fibrillen ergibt einen Durchmesser von etwa 70 Å. Die Fibrillen lassen ferner in diesen Zonen die für Bindegewebsfibrillen charakteristische periodische Querstreifung (Periodik 640 Å) vermissen. Sie zeigen jedoch manchmal zarte enge Querbänder oder Verdickungen (Abb. 3 u. 5). Gleichartige Ablagerungen finden sich in den Gefäßwänden.

### Besprechung der Befunde

Wie einleitend herausgestellt wurde, unterscheidet sich der Endausgang der Boeckschen epitheloidzelligen Granulomatose gegenüber einer Tuberkulose entscheidend durch die progressive hyaline Transformation des Granuloms.

Dieser Prozeß kann sowohl zentral, meist jedoch in der Peripherie des Granuloms einsetzen, da hier die Auseinandersetzung des Granuloms mit dem Agens und der Ort einer Antigen-Antikörper-Präcipitation sein soll (TEILUM, 1948; UEHLINGER, 1955/61).

Die von TEILUM und UEHLINGER abgeleitete morphogenetische Entwicklungskette des Boeck-Granuloms sieht in der epitheloidzelligen Hyperplasie der Reticulumzellen eine materielle Vermehrung der Globulinbildner, also eine Leistungssteigerung des RES.

Damit wird einerseits den Epitheloidzellen eine Syntheseleistung zugesprochen und zugleich ein weiteres wesentliches Problem angeschnitten: nämlich die biologische Wertigkeit der Epitheloidzellen, die in der Literatur unterschiedliche, oft negative Beurteilungen erfahren hat.

Anderenorts ausführlich abgehandelte elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen an verschiedenen Granulomen belegen jedoch, daß Epitheloidzellen eine besondere Phagocytenform darstellen, über ein hochorganisiertes Cytoplasma, eine anabiotische Stoffwechsellage verfügen und zugleich in Abhängigkeit von Lokalisation und kausalem Agens Varianzen aufweisen können (Einzelheiten vgl. GUSEK, 1959/66).

Diese Beobachtung, die ergab, daß z.B. auch Lupus- und Sarkoidose-Granulome der Haut differieren, gewinnt vielleicht unter dem Gesichtspunkt der diskutierten Ätiologie und Pathogenese der Sarkoidose ein besonderes Interesse. Sie wird erweitert und untermauert durch cytophotometrische Untersuchungen von QUEISSER, NOESKE, SANDRITTER und LENNERT (1967) sowie QUEISSER, SANDRITTER und LENNERT (1968): Diese Autoren konnten beobachten, daß zwischen den Histonwerten der Epitheloidzellen bei Tuberkulose und



Sarkoidose des Lymphknotens quantitative Unterschiede bestehen, die — soweit eine Interpretation schon erlaubt ist — möglicherweise von unterschiedlichen Antigen-Einwirkungen abhängen.

Die elektronenmikroskopischen und histochemischen Befunde am Sarkoidosegranulom ergeben ebenfalls eine gute anabiotische Stoffwechsellage (s. Tabelle) der Epitheloidzellen mit einer entsprechenden Ultrastruktur, deren morphischer und funktioneller Charakter im Ablauf der Granulomatose allerdings eine Wandlung erfährt (vgl. GUSEK, 1965/67): Es zeigt sich, daß die initial digestiv-aktive Epitheloidzelle auf dem Wege über eine Vacuolisierung, Ergastoplasmaausbildung und Synthese von Glykoproteiden die Fähigkeit zur Sekretion einer homogenen bis feingranulären oder faserigen Substanz demonstriert.

*Tabelle. Färberische und histochemische Befunde an den Epitheloidzellen von Sarkoidose-Granulomen*

Hämatoxylin-Eosin (= Basophilie)	(+) bis +
Toluidinblau	+
Chromalaun-Gallocyanin	(+)
Methylgrün-Pyronin	(+) bis +
Astrablau-Reaktion	+
Hale-Reaktion	+
PAS-Reaktion	(+) bis +
Esterase-Reaktion (nach PEARSE)	+ bis ++
Saure Phosphatase (nach GOMORI)	(+)
Alkalische Phosphatase (nach GOMORI)	Ø bis (+)
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (nach COHEN)	+

Ø = negativ; (+) = angedeutet oder nur partiell positiv; + = mäßig positiv; ++ = deutlich positiv.

Dieser Prozeß führt zu der histologisch erfaßbaren Abscheidung lichtmikroskopisch hyalin erscheinender Substanzen (Abb. 3—5), die mit der Ausbildung eines argyrophilen und kollagenen Fibrillennetzes verbunden ist, Kongorot-positiv erscheint und metachromatisch reagiert.

Darüber hinaus kann nunmehr in den länglichen Zellen der hyalinisierten Partien eine schwache oder mittelkräftige Positivität auf alkalische Phosphatase vermerkt werden. Alkalische Phosphatase tritt regelmäßig in Faser- bzw. Grundsubstanz-bildenden Zellen auf. Ihr Auftreten auch in vernarbenden Tuberkeln wurde zuerst von GÖSSNER (1956) beschrieben. Eine Spezifität ist ihrem Vorkommen im Boeckschen Granulom also nicht beizumessen.

Schon auf Grund der färberischen Resultate ergibt sich der Verdacht, in diesem Prozeß mehr als eine einfache hyaline Vernarbung zu erblicken und eher eine Präcipitation amyloider Substanzen zu vermuten. Dafür spricht auch die nach MISSMAHL (1963/64) durchgeführte und wiederholte positive Grünfärbung im polarisierten Licht. Es darf vorausgeschickt werden, daß der Terminus „Hyalin“ ja nichts präjudiziert, was die Herkunft und Zusammensetzung dieser Eiweißsubstanz betrifft.

Ungeachtet einiger diesbezüglicher Hinweise schon von TEILUM (1948), der den von APTIZ (1940) präzisierten Begriff der „Paramyloidose“ bedingt verwendete, ist eigentlich bis heute immer noch letztlich unklar geblieben, ob hier ein einfacher Alterungsprozeß vorliegt, oder ob die progressive hyaline Umwandlung

des Granuloms Ausdruck einer Antigen-Antikörper-Reaktion und damit ihrem Charakter nach Amyloid darstellt.

Die oft negativen, wechselhaften oder unbefriedigenden färberisch-analytischen Resultate an den hyalinisierenden Zonen sprechen durchaus nicht gegen die Vermutung auf Amyloid: Die Amyloidsubstanz ist — wie wir heute wissen — so außerordentlich uneinheitlich und komplex, daß ihrem Nachweis und ihrer Aufschlüsselung mit färberischen sowie histochemischen Methoden, und dazu am Schnittpräparat, erhebliche Grenzen gesetzt sind (Einzelheiten bei BRUNS, 1967).

Die erhobenen Befunde haben ergeben, daß in den „hyalinisierenden“ Zonen ergastoplasmareiche, dadurch plasmocytoide Epitheloidzellen auftreten (Abb. 2—4).

Solche Zellen mit ausgesprochen plasmocytoidem Aspekt konnten auch in anderen spät-allergischen Granulomen (GUSEK, 1961—1966) sowie bei experimenteller epitheloidzelliger Lungengranulomatose des Kaninchens (BÖNICKE, FASSKE und THEMANN, 1963) gesehen werden.

Ergastoplasma dieser Ausprägung ist im allgemeinen eine Eigenschaft eiweißsezernierender Zellen, bei Bindegewebszellen von Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Diese Befunde veranlassen gleichzeitig, der Frage nach der meist negierten, möglicherweise aber dennoch vorhandenen Antikörperbildungspotenz der Epitheloidzellen näher nachzugehen, in deren Bejahung uns eigene fluoreszenzimmunologische Befunde bekräftigen (GUSEK und NAGY, unveröffentlicht).

Die Art der massiven Produktion von Intercellularsubstanz, die unter Anteilnahme plasmazellähnlicher Epitheloidzellen stattfindet, demonstriert einerseits eine eindrucksvolle Syntheseleistung des entzündlich stimulierten Bindegewebes. Sie entspricht aber andererseits weder quantitativ noch qualitativ der üblichen Fibrillogenese in anderen vernarbenden Granulomen. Dagegen gleichen unsere Befunde zum Beispiel in auffallender Weise denen, die bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung zur Formalgenese des Amyloids beschrieben werden (CAESAR, 1961/63; BATTAGLIA, 1962). Gleiches gilt für die Struktur der fibrillären Zwischensubstanz:

Die Feinstruktur des Amyloids ist bis dato mehrfach untersucht und analysiert worden. Es hat sich zeigen lassen, daß alle bisher untersuchten Arten von Amyloid eine faserige Ultrastruktur aufweisen, die Fibrillen meist in Bündeln parallel angeordnet und in einer strukturlosen Grundsubstanz eingebettet sind. Nach den neuesten Hochauflösungsergebnissen von SHIRAHAMA und COHEN (1967; dort auch umfangreiches einschlägiges Literaturverzeichnis) setzt sich die Amyloidfibrille aus einer Anzahl lateral aggregierter 75—80 Å dicker Filamente zusammen, welche wiederum aus 5 Untereinheiten (Protofibrillen) aufgebaut sind. Die Protofibrille zeigt eine Breite von 25—35 Å und scheint selbst aus 2—3 schraubenförmig angeordneten (Abstand jeweils 35—50 Å) bandförmigen Untereinheiten zu bestehen, wobei diese bandförmigen Subprotofibrillen einen approximativen Durchmesser von 10—15 Å besitzen.

Darüber hinaus hat sich gezeigt (LETTERER, CAESAR und VOGT, 1960; CAESAR, 1961), daß sekundäres Amyloid sich feinstrukturell nicht vom sog. Paramyloid und vom sog. Greisenamyloid unterscheidet (vgl. auch BOÉRÉ, RUINEN und SCHOLTEN, 1965) und Plasmazellen nach APITZ (1940) für die Paramyloidbildung eine unerläßliche Voraussetzung sein sollen.

Zwar ist die echte Plasmazellnatur aller bei der Amyloidsynthese beteiligten Elemente des RHS nicht bewiesen; zumindest werden die auch im eigenen Untersuchungsgut pyroninophilen und PAS-positiven, also Glykoprotein-produzierenden, Mesenchymzellen als fundamentale Vorläufer in der Pathogenese von Amyloid (und Hyalin) betrachtet (vgl. bei TELUM, 1948—1966; GUÉFT und GHIDONI, 1963). Wie oben erwähnt differieren die plasmacytoiden Epitheloidzellen elektronen- und lichtmikroskopisch vom Karyotyp her gegenüber klassischen Plasmazellen.

Die Amyloidbildung findet nach unseren Kenntnissen also in der Regel im Bindegewebe unter Beteiligung stimulierter plasmocytoider, Glykoprotein-produzierender mesenchymaler Zellformen statt.

So verstanden ist die Amyloidose generell ein Bindegewebs- und Entzündungsproblem, das Amyloid ein pathologisches feinfibrilläres Skleroprotein. Die geforderten cytologisch-cytochemischen Voraussetzungen und die feinstrukturellen Substrate liegen im Sarkoidosegranulom vor.

### Literatur

- APITZ, K.: Die Paraproteinosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 631—699 (1940).
- BATTAGLIA, S.: Elektronenoptische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus. *Beitr. path. Anat.* **126**, 300—320 (1962).
- BOERÉ, H., L. RUINEN, and J. H. SCHOLTEN: Electron microscopic studies on the fibrillar component of human splenic amyloid. *J. Lab. clin. Med.* **66**, 943—951 (1965).
- BÖNICKE, R., E. FASSKE, u. H. THEMANN: Submikroskopische und enzymhistochemische Beiträge zur formalen Genese des Epitheloidzellgranuloms. *Klin. Wschr.* **41**, 753—768 (1963).
- BRUNS, G.: Die Amyloidosen. *Klin. Wschr.* **45**, 868—874 (1967).
- CAESAR, R.: Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose. *Z. Zellforsch.* **52**, 653—673 (1960).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichem Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten. *Path. et Microbiol. (Basel)* **24**, 387—396 (1961).
- The fine structure of different organs in experimental and human amyloidosis. *Acta neuropath. (Berl.)*, Suppl. **2**, 94—99 (1963).
- Elektronenmikroskopische Befunde am Amyloid. *Nova Acta Leopoldina* **31**, 87—97 (1965).
- COHEN, A. S., and E. A. CALKINS: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origin. *Nature (Lond.)* **183**, 1202—1203 (1959).
- GUEFT, B., and J. J. GHIDONI: The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path.* **43**, 837—854 (1963).
- GUSEK, W.: Über die Ultrastruktur und Natur der Epitheloidzellen. *Frankfurt. Z. Path.* **69**, 685—694 (1959).
- Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. *Habil.-Schr. Hamburg 1960*. Stuttgart: G. Fischer 1962.
- Neuere morphologische Ergebnisse der Cytologie, Histogenese und Struktur des tuberkulösen Granuloms. *Kongreßber. 7. Wiss. Tagg der Norddtsch. The-Ges. Hannover 1961*. Lübeck: Hansisches Verlagskontor 1962.
- Cytologische Beobachtungen bei Tuberkulose und Morbus Boeck. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **103**, 569—570 (1962).
- Histologische und vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse zur Zytologie, Histogenese und Struktur des tuberkulösen und tuberkuloiden Granuloms. Referat auf der 12. Tagg d. Arbeitsgemeinschaft für Veterinärpathologen, 3. Juni 1963, Basel. *Med. Welt* **54**, 850—866 (1964).
- Histologie und elektronenmikroskopische komparative Zytologie tuberkulöser und epitheloidzelliger Granulome. *Fortschr. Tuberk.-Forsch.* **14**, 97—156 (1965).
- Funktionsbezogene ultramorphologische Metamorphosen von Bindegewebszellen im Ablauf der Entzündung. In: *Die Entzündung — Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung*. Internat. Symposium, Freiburg/Br. München: Urban & Schwarzenberg 1966.
- Vergleichende Cytologie und Histogenese des Sarkoidosegranuloms. 27. Kongr. der Dtsch. Dermatol. Ges., Freiburg/Br., 29. 9.—3. 10. 1965. *Arch. klin. exp. Derm.* **227**, 24—53 (1966).
- Strukturwandel der Epitheloidzellen bei der hyalinen Transformation des Sarkoidosegranuloms. *Verh. 6. Internat. Kongr. f. Elektronenmikroskopie, Kyoto/Japan, 1966*; vol. II (Suppl.), 4.
- Pathologie der Sarkoidose. *Kongreßber. 10. Tagg Norddtsch.-Tbk.-Ges., Hamburg, 21.—22. 10. 1967*. Lübeck: Hansisches Verlagskontor, 1968. S. 103—121.

- LETTERER, E., R. CAESAR, u. A. VOGT: Studien zur elektronenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids. Dtsch. med. Wschr. **85**, 1909—1910 (1960).
- MISSMAHL, H. P.: Rektumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose. Dtsch. med. Wschr. **88**, 1783—1785 (1963).
- Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rektumbiopsie. Dtsch. med. Wschr. **89**, 122—124 (1964).
- OBEL, A.-L., and S. LÖFGREN: Pathogenesis of hyaline formation in sarcoidotic lymph nodes. Acta med. scand., Suppl. **425**, 27—30 (1964).
- QUEISSER, W., W. SANDRITTER u. K. LENNERT: Cytophotometrische Untersuchungen an Histiocyten, Epitheloidzellen und Langhanschen Riesenzellen bei Sarkoidose des Lymphknotens. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. **1**, 49—61 (1968).
- SHIRAHAMA, T., and A. S. COHEN: Structure of amyloid fibrils after negative staining and high-resolution electron microscopy. Nature (Lond.) **206**, 737—738 (1965).
- High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J. Cell Biol. **33**, 679—708 (1967).
- TEILUM, G.: Allergic hyperglobulinosis and hyalinosi (paramyloidosis) in the reticulo-endothelial system in Boeck's sarcoid and other conditions. Amer. J. Path. **24**, 389—408 (1948).
- Cortisone-ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. Ann. rheum. Dis. **11**, 119—136 (1952).
- Studies on the pathogenesis of amyloidosis. 2. Effect of nitrogen mustard in inducing amyloidosis. J. Lab. clin. Med. **43**, 367—374 (1954).
- Periodic acid-Schiff-positive reticuloendothelial cells producing glycoprotein. Amer. J. Path. **32**, 945 (1956).
- Morphogenesis and development of sarcoid lesions. Similarities to the group of collagenoses. Acta med. scand. **176**, Suppl. 425, 14—18 (1964).
- Amyloidosis: Origin from fixed periodic acid-schiff positive reticuloendothelial cells in loco and basic factors in pathogenesis. Lab. Invest. **15**, 98—110 (1966).
- UEHLINGER, E.: Die pathologische Anatomie des Morbus Boeck. Beitr. Klin. Tuberk. **114**, 17—45 (1955).
- The morbid anatomy of sarcoidosis. Amer. Rev. resp. Dis., Part II **84**, 6 (1961).
- WANSTRUP, J., and H. E. CHRISTENSEN: Sarcoidosis. 1. Ultrastructural investigations on epitheloid cell granulomas. Acta path. microbiol. scand. **66**, 169—185 (1966).

Prof. Dr. med. W. GUSEK  
Patholog. Inst. d. Univ.  
2 Hamburg 20  
Martinistr. 52