

Diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose

O. A. BECK

Pathologisches Institut der Städtischen Krankenanstalt Karlsruhe und Pathologisches Institut
der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend (Direktor: Prof. Dr. V. Becker)

Eingegangen am 24. Januar 1970

Diffuse Primary Pulmonary Parenchymal Amyloidosis

Summary. A case of diffuse primary pulmonary parenchymal amyloidosis associated with widespread generalized amyloidosis in a 61 years old woman is presented in detail. There was no recognized associated disease. Death occurred due to cardiac failure and increasing respiratory insufficiency. Based on the observations made in the reported case and on an analysis of four cases that have so far been reported in the literature, the clinical and histological features of this rare pulmonary disorder are discussed. The characteristics of this form of pulmonary amyloidosis are reviewed. The relationship with interstitial diseases of the lung is stressed. Microscopically, diffuse amyloid deposition occurs within the alveolar capillary basement membranes. As a result of amyloid deposition in the interstitial tissue of the lung an alveolar-capillary block syndrome and disturbance of ventilation result. The anomalies in lung function do not seem to be significant. The roentgen changes are not pathognomonic. In all cases of diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis the deposits in the lungs have been part of a generalized primary amyloidosis or amyloidosis complicating myeloma.

Zusammenfassung. Bericht über hochgradig diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose bei einer 61jährigen Frau im Rahmen einer primären Systemamyloidose ohne Hinweis auf ein Plasmocytom. Im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen gleichartiger Amyloidabscheidung in die Lungen — insgesamt vier sichere Beobachtungen bei primärer Amyloidose bzw. Paramyloidose bei Plasmocytom — werden die pathologisch-anatomischen Veränderungen beschrieben, die klinische Symptomatologie erörtert und die Eigenheit dieser Organamyloidose hervorgehoben. Die Bedeutung für die Diffusions- und Ventilationsstörungen der Lungen wird besprochen und auf die enge Beziehung zu den Gerüsterkrankungen der Lunge hingewiesen.

Einleitung

Die Pathogenese der Amyloidosen ist weitgehend ungeklärt (Kolloquium in Halle 1964, XXXV^e Congrès Français de Médecine 1965), insbesondere sind bezüglich der Organamyloidosen formalgenetische Probleme, Fragen nach dem Verhalten der Organstrukturen, der Gliederung einzelner Formen des Organbefalls und ihre Zwischenbeziehungen ungelöst. Dies gilt besonders für die sog. atypische (Lubarsch, 1929) bzw. Paramyloidose (Picchini u. Fabris, 1930), die wegen des Fehlens einer Grundkrankheit auch als primäre Amyloidose bezeichnet wird. Da diese Form der Amyloidose weder experimentell erzeugt noch nachgeahmt werden kann, sind wir zur weiteren Aufklärung auf Untersuchungen von entsprechenden Krankheitsbildern angewiesen.

Gelegentlich werden die Lungen zum Wahlorgan der Amyloidabscheidung und isoliert oder überwiegend befallen. In diesen seltenen Fällen erreichen die Ablagerungen einen solchen Grad, daß von Organamyloidosen der Lungen gesprochen werden kann. Diese eigentlichen Lungenamyloidosen lassen sich folgendermaßen gliedern (Spencer, 1962; Uehlinger, 1965; Bachmann, 1967):

1. Die tracheobronchiale Schleimhautamyloidose ist beschränkt auf Trachea, Lappen- und Segmentbronchien.

Die in die Tunica propria und Submucosa eingelagerten Amyloidmassen springen als runde, weiche, grau-weiße Tumoren ins Lumen vor. Gelegentlich führen sie zu Stenosierung. Klinisch und bronchoskopisch wird ein Tumor imitiert (Herxheimer, 1903; Werdt, 1908; Weissmann, 1947; Schottenfeld et al., 1951; Noring u. Paaby, 1952; Whitwell, 1953; Bolstad, 1954; Prowse, 1958; Howanietz, 1958; Dood u. Mann, 1959; Mosetitsch, 1961; Ogawa, 1962; Kamberg et al., 1962; Buitendijk u. Maesen, 1963; Barzo, 1967).

2. Die tumorförmige umschriebene Lungenamyloidose ist ein seltenes Krankheitsbild.

Das Amyloid ist in solitären oder multiplen meist subpleural gelegenen Knoten abgelagert. Die Ablagerung beginnt entweder auf dem Niveau der Alveolarsepten oder der Arteriolen. Im Röntgenbild reproduzieren sie sich als kugelige oder polycyclische Rundschatten.

Die Beeinträchtigung der Atmung ist gering (Meyer, 1911; Ecoffey, 1924; Gery, 1924; Hallermann, 1928; Eichenberger, 1931; Haynes et al., 1948; Hommerich, 1951; Lunzenauer, 1952; Candiani, 1953; Glauser, 1955; Battaglia u. Masini, 1957; Bergmann u. Linder, 1958; Siepel, 1959; Duke, 1959; Kühl, 1960; Weiss, 1960; Sorenson, 1961; Condon et al., 1964; Kriessmann u. Diezel, 1966).

3. Die vasculäre Form der Lungenamyloidose ist die häufigste und oft mit anderen Formen vergesellschaftet.

Diskontinuierlicher Befall der Lungengefäße führt zu knoten- und knötchenförmigen Ablagerungen (Holle, 1941; Castleman, 1955). Ausgesprochener Gefäßbefall kann makroskopisch das Bild der Stoppelfeldlunge hervorbringen (Leschke, 1958). Klinisch treten die Ablagerungen meist nicht in Erscheinung.

4. Die diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose ist die seltenste und in mancherlei Hinsicht interessanteste Organamyloidose der Lungen. Im Schrifttum konnten wir vier sichere pathologisch-anatomische Beschreibungen eruieren (Bürümceckci, 1938; Sappington et al., 1942; Meessen, 1962; Bachmann, 1967).

Eine scharfe Abgrenzung dieser Hauptformen voneinander ist nicht möglich, Mischformen sind bekannt, die reinen Formen stellen eher die Ausnahme dar (Herxheimer, 1903; Werdt, 1908; Duke, 1959; Dood u. Mann, 1959; Hambach, 1963).

Wir berichten im folgenden über einen weiteren Fall von diffuser alveolarseptaler Lungenamyloidose bei einer 61jährigen Frau mit primärer generalisierter Amyloidkrankheit.

Eigene Beobachtung

Das Krankheitsbild der 61 Jahre alt gewordenen Frau A. J. ist unter klinisch-dermatologischen Aspekten andernorts bereits ausführlich dargestellt, so daß auf eine eingehende Darstellung verzichtet werden kann¹. Tabelle I zeigt die anamnestischen, klinischen und labortechnischen Daten sowie den Krankheitsverlauf während einer Beobachtungszeit von 15 Monaten.

Pathologisch-anatomische Diagnose (SN 470/67): Primäre Systemamyloidose: Amorphe und kleinknotige Amyloidablagerungen an atypischen Stellen (sog. Paramyloid). Generalisierte Amyloidose der kleineren Arterien nachgewiesen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Magen-Darm-Trakt, Pankreas und Haut. Äußerst spärliche Amyloidablagerungen in den kleinen Nierenarterien.

¹ Hoede, N.: Beschreibung einer Systemamyloidose. Dermat. Wschr. **154**, Heft 7, 145—153 (1968).

Tabelle 1. *Patientin A. J., 61 Jahre. Diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose bei primärer systematisierter Amyloidkrankheit. Krankheitsverlauf*

I. Anamnese

Familienanamnese: keine genetischen Erkrankungen

1964 Krankheitsbeginn mit Abgeschlagenheit, Schwäche, leichter Ermüdbarkeit

1965 Brennen und Taubheitsgefühl der Finger. Papulöse Haut- und Schleimhautveränderungen. Kurzatmigkeit bei Belastung. „Herzbeschwerden“

1966 Februar: stationäre Aufnahme^a

II. Klinische Symptome

Allgemeinzustand ↓

Kleinpapulöse Haut- und Schleimhautveränderungen

Gelenkschwellungen

Prätibiale Ödeme

Belastungsdyspnoe. Pectanginöse Herzbeschwerden

Normotonie (RR 130/90 mm Hg)

EKG: Niedervoltage. Störung der Erregungsrückbildung

Laparoskopie: Knötchen an den serösen Häuten des Abdomen

1966 September bis Dezember: erneut stationäre Aufnahme^b

Magenbeschwerden, Obstipation, Appetitlosigkeit

Heiserkeit

Makroglossie

Rö.-Thorax: Retikuläre streifige Verdichtungen über beiden Lungen

Lungenszintigramm: unauffällig

Plasmocytose im Sternalmark

1967 Juni: erneut stationäre Aufnahme^a

Hochgradige rasch zunehmende Dyspnoe. Cyanose

Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

Paroxysmale supraventriculäre Tachykardie

Komplexe kardio-respiratorische Insuffizienz

→ Exitus am Aufnahmetag

III. Laborbefunde

Beschleunigte BSG bis maximal 108/130

Hypercholesterinämie bis 595 mg-%

Normoproteinämie. Serumprotein 7 g-%

Elektrophorese: Albumin 54%, α_1 5%, α_2 11%, β 13%, γ 17%

Immunoelektrophorese: Ø Paraproteine

ASR 90 ASL-0-E, LE-Zellen neg., Latex-Test neg.

Antinucleäre Antikörper: Ø

Gerinnungsfaktoren: keine nachweisbaren Veränderungen

Blutbild: unauffällig

IV. Biopischer Amyloidnachweis

Lippe, März 1966: +++

Leber, März 1966: Ø

Wange, Zunge, Augenlid, September 1966: +++

Rectalschleimhaut, September 1966: +

^a Herrn Prof. Dr. med. E. Zeh, Direktor der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe, danke ich ergebenst für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte.

^b Hautklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. G. W. Korting).

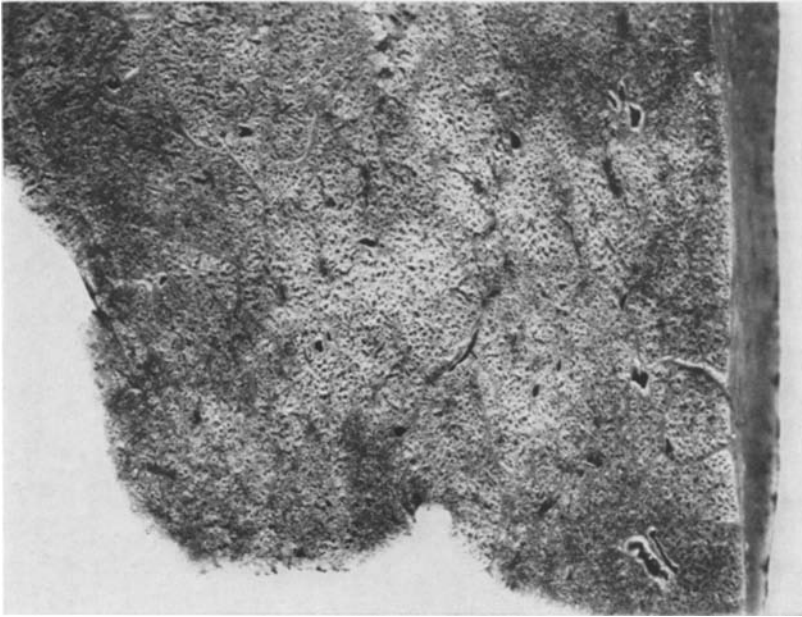


Abb. 1. Lunge. Diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose. Lupenaufnahme der Schnittfläche: sie erinnert an feinporigen Schaumgummi. Verdickung der Alveolarwände, Offenbleiben der Alveolen. Klaffende Gefäßquerschnitte

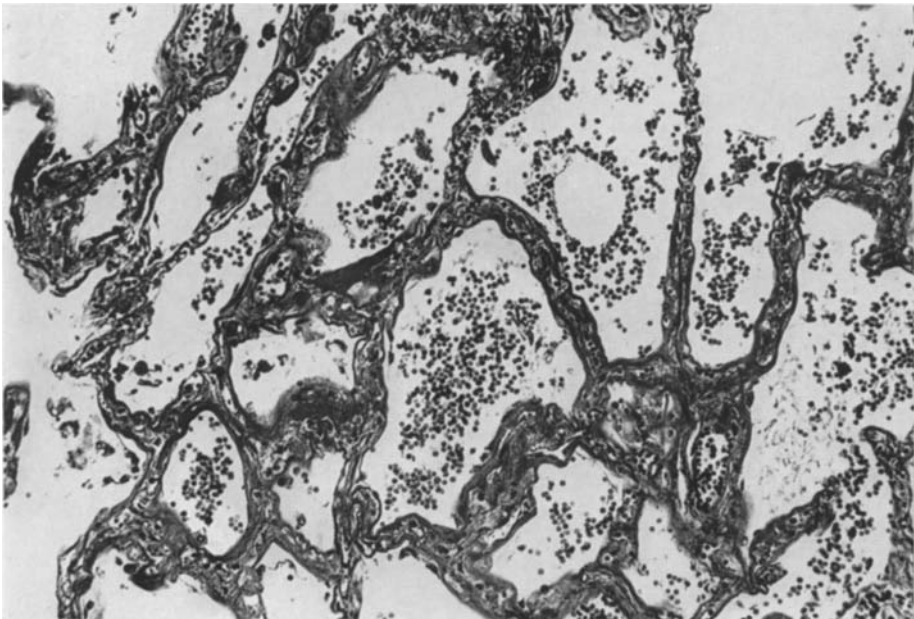
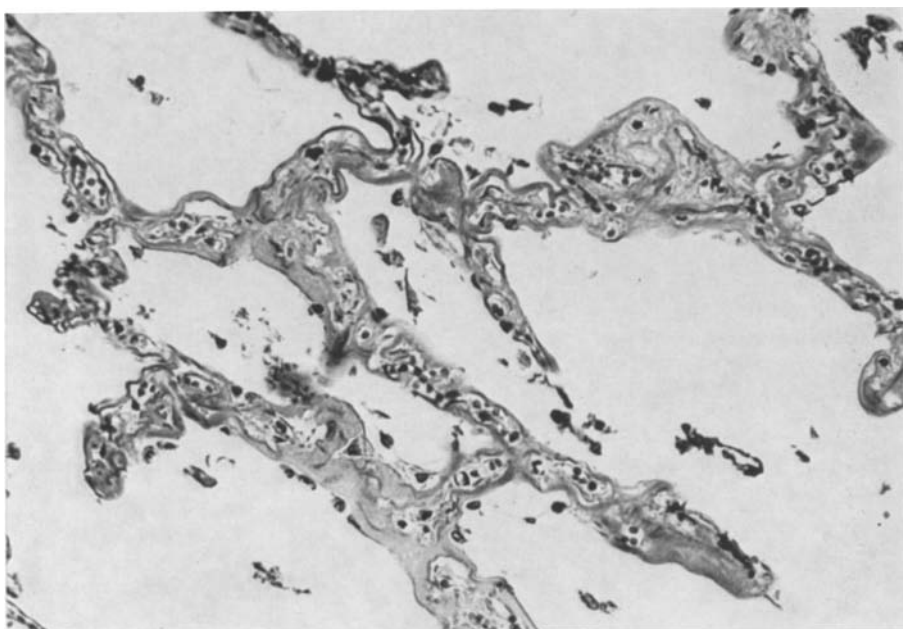
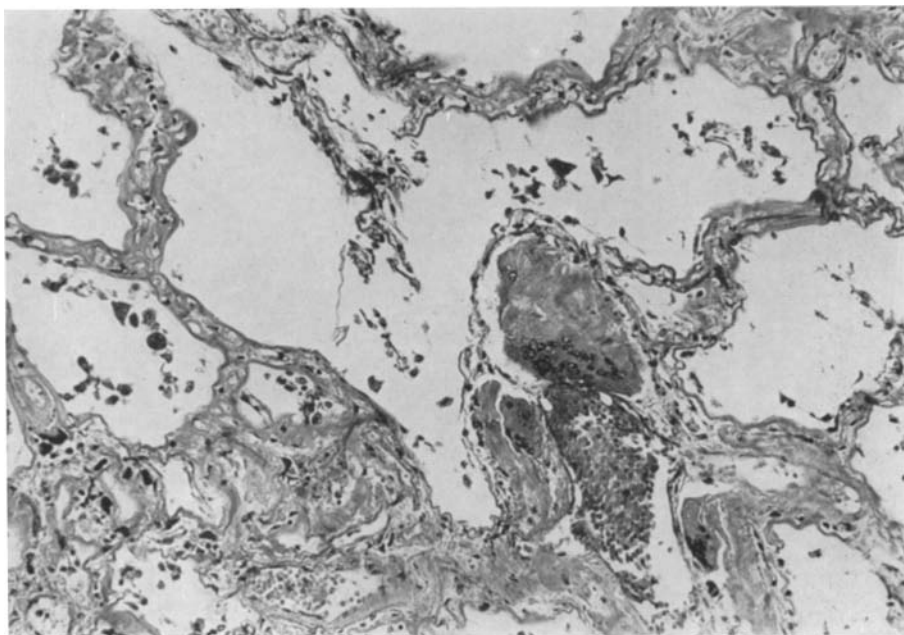


Abb. 2. Lunge. Diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose. Diffuse knorrige Verbreiterung der Alveolarsepten. Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, Mikrophotogramm. Vergr. 1:120



a



b

Abb. 3a u. b. Lunge. Diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose. a Band- und streifenförmige Amyloidablagerungen in den Alveolarwänden pericapillär. Verplumpung der Septen. Verbreiterung der Diffusionsstrecke durch Interposition von kongophilen Massen zwischen Alveolar-epithel und Capillaren. Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, Mikrophotogramm. Vergr. 1:180. b Mehrkernige Riesenzellen in enger Nachbarschaft amyloider Substanz. Paraffin, Hämatoxylin-Eosin, Mikrophotogramm. Vergr. 1:150

Hochgradige Amyloidose des Lungengerüsts, Gerüstversteifung der Lungen mit Homogenisierung der Alveolarwände („Stehende Lungen“). Vergrößerung der Organe ohne Zunahme der Atemfläche. Behinderung des Gasaustausches durch die systematisierte Lungenversteifung.

Knotige pseudotumoröse Amyloidose der Zunge („Holzzunge“). Amyloidose der Speiseröhre und der Magenwand. Knotige Amyloidose der Muskulatur des Dünn- und Dickdarmes. Knötchenförmige Amyloidose der Serosa des Darmes. Amyloidknötchen am vorderen Milzrand und am Rande des linken Leberlappens. Amyloidose der roten Milzpulpa nach Art der Schinkenmilz. Circumscripte Amyloideinlagerungen in die Haut.

Amyloidherz: Amyloid des linken Vorhofs mit umschriebener Riffelung des Vorhofendokard. Amyloidose des Myokard teils diffus, teils knotig in unterschiedlichem Befall beider Herzkammern. Amyloideinlagerungen zum Teil knotiger Art in die Wandung der Coronargefäße mit erheblicher Lumeneinengung. Chronischer und akuter Blutrückstau in die inneren Organe. Mäßig hyperplastisches Knochenmark, reaktive Plasmazellenvermehrung.

Mikroskopischer Lungenbefund. In allen Teilen derselbe Befund (Abb. 1—3): Alveolarsepten diffus verbreitert oft bis auf ein mehrfaches der normalen Dicke und homogenisiert. Die Septen sind stark verplumpt und zu einem bizarr knorrigem Netzwerk deformiert. Die Verbreiterung ist unregelmäßig, oft knötchenförmige Auftreibungen innerhalb der Alveolarwände. Nur vereinzelt regelrecht strukturierte schlanke Septen. Die Verbreiterung kommt zustande durch Einlagerung einer homogenen, teils schollig zerklüfteten Substanz, die sich mit Kongorot ziegelrot anfärbt und nach Anfärbung eine grünlich schillernde Doppellichtbrechung aufweist. Diagnose: Amyloid. Interposition des Amyloid zwischen Capillaren und Alveolarepithel. Nur an wenigen Stellen erreichen die Capillaren die Alveolaroberfläche, ohne daß jedoch der die Alveolen austapezierende Saum amyloider Substanz unterbrochen wäre. Zahlreiche Septen völlig homogenisiert. Hier sind auch die elastischen Fasern zerbrochen, aufgesplittet und verplumpt und liegen in Bruchstücken innerhalb der Amyloidsubstanz. Capillaren oft eng. An Orten geringerer Amyloidablagerung springen sie stark erweitert und strotzend blutgefüllt in das Lumen der Alveolen vor. Zahlreiche Riesenzellen vom Fremdkörpertypus finden sich in enger Nachbarschaft amyloider Schollen (Abb. 3b). Nirgendwo ist eine Beziehung zu elastischen Fasern zu erkennen. Entzündliche oder gar vernarbende Prozesse im Interstitium fehlen. Nahezu sämtliche mittelgroßen und kleineren Arterien und Venen sind durch Amyloid, das diffus oder schollig angeordnet ist, verändert. Die Ablagerung betrifft vorwiegend die medialen Wandschichten, sehr oft ist die ganze Circumferenz infiltriert. Pleura, subpleurales Bindegewebe, interlobuläres, peribronchiales und perivaskuläres Gewebe frei von Amyloideinlagerungen. In zahlreichen Alveolen mäßig Ödemflüssigkeit, cuboidal umgeformte Alveolarepithelien und abgerundete Alveolardeckzellen.

Außer in den Lungen fanden sich ausgedehnte, interstitielle und vasculäre Amyloidablagerungen in teils knotiger, teils kontinuierlicher Ausbreitung im Herzmuskel, in Zunge, Verdauungstrakt, Milz, Haut und serösen Häuten des Abdomens. Eine Amyloidose der kleinen Arterien konnte in Leber, Pankreas und Nieren nachgewiesen werden.

Epikrise

Bei der 61 Jahre alt gewordenen Frau handelte es sich um eine zu Lebzeiten diagnostizierte primäre Amyloidose. Pathologisch-anatomisch steht der systematisierte Befall mit Paramyloidablagerungen vorwiegend in sog. atypischen Organen im Vordergrund. Auffallend ist das bevorzugte Ergriffensein von Lungen, Herz, Verdauungstrakt einschließlich Zunge, Haut, serösen Häuten des Abdomens und Gefäßsystem. Die Amyloidinfiltration hat in den Lungen zu dem Bild der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose geführt. Als Ausdruck der generalisierten Natur der Erkrankung findet sich ein weites Spektrum klinischer Symptome. Im

Vordergrund standen papulöse Hautveränderungen und eine Makroglossie. Die Amyloidinfiltration des Herzens trat klinisch bereits 15 Monate vor dem Tode unter dem Bild der ischämischen Kardiopathie mit wechselnden Insuffizienzerscheinungen zu Tage. Röntgenaufnahmen des Thorax ließen als Ausdruck der Lungenamyloidose schon 10 Monate vor dem Tode retikuläre streifige Verdichtungen im Bereich beider Lungen erkennen. Ein Plasmocytom konnte elektrophoretisch und autoptisch ausgeschlossen werden. Bei wenig progredientem Krankheitsverlauf blieb das Krankheitsbild während der 15monatigen Beobachtungsdauer im wesentlichen unverändert. Final hochgradige Atemnot und eine paroxysmale supraventriculäre Tachycardie. Tod unter den Zeichen der respiratorischen Insuffizienz und des akuten Herzversagens.

Diskussion

Das Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen entspricht dem der sog. primären systematisierten oder atypischen Amyloidose (Lubarsch, 1929) und der damit identischen Paramyloidose (Picchini u. Fabris, 1930) bzw. der pericollagenen Systemamyloidose (Heller et al., 1964). Die Kriterien des Fehlens einer hereditären Ätiologie, des Fehlens einer Begleitkrankheit und des vorwiegenden Befalls mesenchymaler Organe sind erfüllt. Die von uns erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde stimmen im wesentlichen mit den Angaben der Literatur überein (Eisen, 1946; Dahlin, 1949; Higgins u. Higgins jr., 1950; Mathews, 1954; Symmers, 1956; Rukavina et al., 1956; Krücke, 1959).

Das Außergewöhnliche des vorliegenden Berichtes ist die Art und das Ausmaß des Befalls der Lungen. Es ist hier zu einer diffusen Gerüstamyloidose mit Abscheidung um die Capillaren, aber auch in die präcapillaren Arteriolen und postcapillären Venolen gekommen. Die Amyloidablagerung hat zu einer imposanten Verdickung sämtlicher Alveolarsepten geführt. Durch Interposition der Amyloidsubstanz zwischen Capillaren und Alveolarepithel und tapetenartige Auskleidung unterhalb des Alveolarepithels ist eine fast durchgehende Schranke zwischen Blutraum und Alveolarraum entstanden. Großknotige etwa tumorartige Ablagerungen waren nirgendwo vorhanden, und der Tracheobronchialbaum war frei von Amyloideinlagerungen. Die mächtige Infiltration der Lungen mit Amyloid hat zu makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen geführt, wie Elastizitätsverlust, fehlende Neigung zum postmortalen Kollaps, feinporig schwammartige Schnittfläche und Konsistenzvermehrung. Dieser Befund entspricht dem Bilde der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose (Bachmann, 1967) bzw. der Parenchymamyloidose der Lunge (Uehlinger, 1965).

Bei der Durchsicht des Schrifttums über das Vorkommen von Lungenamyloid zeigt sich, daß die Alveolarwände bzw. -septen bei jeder Form der Amyloidose mehr oder weniger stark betroffen sein können. Die Lungenamyloidose ist dabei nicht Ausdruck einer schweren und ausgedehnten Amyloidose. Es lassen sich Fälle mit lokalisiertem Befall der Septen, solche mit diffuser Ausbreitung in Form kleinster nur mikroskopisch nachweisbarer Ablagerungen — gelegentlich steigert sich hier die Septenamyloidose lokal zu knötchenförmigen Ablagerungen — von der schon makroskopisch wahrnehmbaren, diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose mit herabgesetzter Lungenfunktion abgrenzen.

Ein lokalisierter Amyloidbefall der Alveolarsepten im Zusammenhang mit tumorösen Amyloidablagerungen wird nicht selten beschrieben (Herxheimer, 1903; Werdt, 1908; Meyer, 1911; Gery, 1924; Hallermann, 1928; Eichenberger, 1931; Haynes et al., 1948; Hommerich, 1951; Lunzenauer, 1952; Noring u. Paaby, 1952; Whitwell, 1953; Pocock u. Dickens, 1953; Candiani,

1953; Glauser, 1955; Battaglia u. Masini, 1957; Duke, 1959; Siepel, 1959; Kühl, 1960; Weiss, 1960; Kriessmann u. Diezel, 1966). Er ist mit der diffusen Form der alveolarseptalen Lungenamyloidose nicht zu vergleichen.

Diffuses Alveolarwandamyloid wird gelegentlich im Zusammenhang mit einer sog. typischen Amyloidose beobachtet. Die Abscheidungen sind hier stets diskret (Virchow, 1857; Schilder, 1909; Beitzke, 1921; Kschischo, 1912; Lubarsch, 1931; Tsumoda, 1910).

In neuerer Zeit wurde über Amyloidbefall der Lungenalveolen bei familiären Formen der Systemamyloidose berichtet (Heller et al., 1958; Rukavina et al., 1956; Muckle u. Wells, 1962). Auch hier sind die Ablagerungen äußerst diskret.

Eine Beteiligung der Lungen bei atypischer Amyloidose ist häufiger als man ursprünglich annahm (Koletsky u. Stecher, 1939; Lindsay u. Knorp, 1945; Dahlin, 1949; Rukavina et al., 1956). Alveolarsepten werden neben den Gefäßwänden als häufigster geweblicher Ablagerungsort genannt (Glauser, 1955; Tennstedt, 1957). Gerade das pericapilläre Amyloid der Alveolarwandungen ist schon von Lubarsch (1929) als Eigenheit der Paramyloidose hervorgehoben worden. Kleinste nur mikroskopisch nachweisbare Amyloidablagerungen in den Alveolarwänden sind klinisch ohne jede Bedeutung (Koller, 1932; Perla u. Groß, 1935; King, 1948; Dahlin, 1949; Bayrd u. Bennett, 1950; Jones u. Frazier, 1950; Wang u. Robbins, 1956; Lee u. Kaufmann, 1957; Bero, 1957). Sie werden nicht selten mit der senilen Herzamyloidose vergesellschaftet gefunden (Pomerance, 1966). Gelegentlich steigert sich die Septenamyloidose lokal, so daß sie Lungen diffus von Knötchen durchsetzt sind, welche sich röntgenologisch als miliare Schatten darstellen (Ferris, 1936; Castleman, 1955; Symmers, 1956).

Der Ablagerungsmodus ist bei den typischen und atypischen Amyloidosen der gleiche, wie derjenige in den Anfangsstadien der tumorförmigen Amyloidose (Candiani, 1953). Es ergibt sich eine kontinuierliche Reihe von der äußerst spärlichen Infiltration bis hin zu den mächtigen knotigen Ablagerungen einerseits und der ausgeprägten kontinuierlichen Infiltration der alveolarseptalen Lungenamyloidose andererseits. Auch hier gilt: „Natura non fecit saltus“, und die verschiedenen Formen scheinen nur unterschiedlichen Stadien der Ausbreitung zu entsprechen. Dennoch ist es gerechtfertigt, die diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose von den übrigen Formen abzugrenzen. Die Eigengesetzlichkeit und Besonderheit der Ablagerungen bei dieser Form der Organamyloidose führt zu eindeutigen mikroskopischen und makroskopischen Veränderungen, die im Folgenden besprochen seien.

Eine diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose ist in 14 Fällen anzunehmen, aber der Befund ist entweder makroskopisch oder histologisch nicht eindeutig (Glaus, 1917; Lubarsch, 1929; Larsen, 1930; Strauß, 1931; Reimann et al., 1935; Ferris, 1936; Holle, 1941; Pearson et al., 1941; Dirkse, 1946; Iverson u. Morrison, 1948; Wang u. Robbins, 1956). In sämtlichen Fällen, den von Glaus (1917) beschriebenen, bei dem ein multiples Myelom als Grundkrankheit vorhanden war, ausgenommen, handelt es sich um sog. primäre Amyloidosen.

Nur folgende 4 Beobachtungen weisen mit Sicherheit eine diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose auf (Tabelle 2).

Die bekanntgewordenen Fälle bieten sämtlich das Bild einer mehr oder weniger schweren Systemerkrankung. Das Verteilungsmuster der Amyloidablagerungen entsprach in allen Fällen dem der primären Amyloidose. Nur in einem Falle (Bachmann, 1967) lag der Amyloidose ein multiples Myelom zugrunde, in den übrigen Fällen konnte eine Grundkrankheit nicht nachgewiesen werden. Der Lungenbefund ist in allen Fällen makroskopisch identisch. Immer wieder werden die Lungen auffallend groß und schwer befunden, ohne die übliche Neigung zum postmortalen Kollaps. Fast allen Autoren drängte sich der Vergleich mit Schaumgummi von abnormer Konsistenz auf. Meessen (1962) nennt die Lungen „wie in Formalin fixiert“. Die Wandverstärkung der als Poren knapp erkennbaren Alveolen fällt makroskopisch auf und führt zu einer eigenartigen honigwabenhartigen Strukturveränderung der Schnittfläche (Sappington et al., 1942).

Der mikroskopische Befund ist stets der gleiche: Universeller Befall der Alveolarsepten und -wände mit erheblicher Verbreiterung und Homogenisierung

Tabelle 2. Übersicht über die in der Literatur bekanntgewordenen Fälle von diffuser alveolarseptaler Lungenamyloidose

Autor (Jahr)	Alter Ge- schlecht	Symptome von seiten des Respirations- traktes	Röntgenbefund	Lungenbefund makroskopisch	Amyloid-Vertei- lung	Art der Amyloidose
1. Bürümcekci (1938)	50, ♀	Dyspnoe	sehr starke Lungenstauung	Erstarrung des Gewebes, wie frisch gebackenes Brot oder feinporiger Schwamm	Herz, Zunge, Muskulatur, Verdauungsschlauch, Leber, Milz generalisierter Gefäßbefall	primäre Amyloidose
2. Sappington et al. (1942)	51, ♀	Dyspnoe	Lungenfelder undefinierbar verschwommen	fehlender Kollaps, honigwabenhartige Schnittfläche, Offenbleiben der Alveolen, schaumgummiartige Konsistenz	generalisierter Gefäßbefall, Haut	primäre Amyloidose
3. Meessen (1962)	49, ♀	Lungen- insuffizienz	kein pathologischer Befund	feste Konsistenz wie formalinfixiert Gerüstsklerose	Herz, Zunge, Muskulatur, Haut generalisierter Gefäßbefall	primäre Amyloidose
4. Bachmann (1967)	60, ♂	respiratorische Insuffizienz	wechselnd pneumonische Infiltrate	große schwere Lungen, Konsistenz vermehrt, Elastizität vermindert, schaumgummiartiger Aspekt	generalisierter Gefäßbefall	Paramyloidose bei Plasmocytom

der Septen durch die Amyloideinlagerung zwischen Alveolarepithel und Capillarewand. Die histologische Untersuchung ergibt übereinstimmend in den Fällen Sappington (1942), Bachmann (1967) und dem eigenen einen ausschließlichen Befall der Alveolarsepten, abgesehen von der Amyloidose der mittelgroßen und kleinen Gefäße. Bürümcecki (1938) und Meessen (1962) erwähnen eine Amyloidose der Bronchien und Bronchiolen.

Immer wieder steht auch der Gefäßwandbefall im Vordergrund. Die Gefäße sind eine Prädispositionsstelle der Amyloidablagerung und stehen in enger Beziehung zur Amyloidablagerung. Holle (1941) hat an der Lunge die Beziehung der Amyloidinfiltration zu bestimmten Gefäßabschnitten untersucht und eine knötchenförmige Ausbreitungsrichtung des Amyloid von den Gefäßen gegen ihre Umgebung festgestellt, nicht längs der Strombahn. Nach dem Beginn in einem bestimmten Gefäßabschnitt, meist den kleinen Arterien und Arteriolen, schreitet demnach die Ausbreitung in dessen unmittelbare Umgebung fort, wobei die Capillaren der Alveolarsepten sekundär durch zentrifugales Fortschreiten des Prozesses ergriffen werden. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen müssen wir auf Grund der Befunde bei der alveolarseptalen Lungenamyloidose den Befall der Alveolarwände und den Gefäßbefall als zwei grundsätzlich verschiedene Gangarten der Lungenamyloidose ansehen.

Klinisch bleiben die Amyloidablagerungen in den Lungen lange Zeit völlig stumm, wenn sie nicht völlig fehlen, und führen zu keinen wesentlichen Funktionseinschränkungen. Während das klinische Bild in einem Falle (Bachmann, 1967) von der Grundkrankheit geprägt war, bestimmte in den übrigen Fällen (Bürümcecki, 1938; Sappington et al., 1942; Meessen, 1962), wie in unserem, die systematische Ablagerung der Amyloidsubstanz mit resultierenden Funktionsstörungen der Organe die klinische Symptomatologie. Dyspnoe war in sämtlichen Fällen hervorstechendes Symptom. Die gleichzeitige Affizierung des Herzens macht die Deutung dieses Symptoms schwierig. Zeichen einer Lungeninsuffizienz traten lediglich in 2 Fällen (Meessen, 1962; Bachmann, 1967) und dem eigenen auf, und zwar erst wenige Tage ante finem, ohne daß klinisch eine Erklärung dafür gegeben werden konnte. Atemfunktionsproben wurden in keinem der 5 Fälle durchgeführt.

Die röntgenologischen Veränderungen der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose sind nicht pathognomonisch. Das Röntgenbild ist gekennzeichnet durch eine verstärkte Lungengerüstzeichnung (Verstärkung der reticulonodulären Strukturzeichnung) (Uehlinger, 1965; Wang u. Robbins, 1956). In unserem Falle waren bereits 10 Monate ante finem röntgenologische Veränderungen im Sinne einer verstärkten Lungenzeichnung vorhanden. Da erst ausgedehntere Amyloidablagerungen in den Lungen röntgenologisch zur Darstellung gelangen (Strauß, 1933; Holle, 1941; Dirkse, 1946; Castleman, 1955; Wang u. Robbins, 1956), darf man annehmen, daß schon Monate vor dem Tode erhebliche Amyloidablagerungen vorhanden waren, ohne daß sie zu merkbaren Funktionsstörungen geführt hätten.

Die diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose liefert das wohl eindrucklichste Bild einer fast durchgehenden Barrierenbildung zwischen Alveolarraum und Capillaren. Sie stellt anatomisches Substrat für eine Diffusionsstörung im Sinne des alveolo-capillaren Blockes dar mit Verbreiterung der Strecke Alveolarraum-Capillare. Knipping erörterte schon 1935 die Möglichkeit einer entscheidenden Beeinträchtigung der Gasdiffusion durch die Austauschmembran bei Amyloideinlagerung und nahm eine Funktionsstörung im Sinne der Pneumonose an. Für

diese Form der Lungenamyloidose wurde dementsprechend eine O_2 -Untersättigung zumindest bei Belastung rein theoretisch gefordert (Knipping, 1935; Spencer, 1962). Wir können dieser Auffassung auf Grund der beschriebenen 5 Fälle nicht ohne weiteres beipflichten. Aus der klinischen Symptomatik ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine schwere Lungenfunktionsstörung und pathologisch-anatomisch sind keine Folgen einer solchen Störung nachweisbar. Diese Form der Lungenamyloidose scheint demnach die Diffusion von Sauerstoff nur ganz diskret zu beeinflussen (Uehlinger, 1965). Diese Annahme ist wahrscheinlich, denn es ist gerade für die Paramyloidose typisch, daß trotz ausgedehnter Ablagerungen die Funktion der Organe nur relativ wenig gestört ist (Levine, 1962), was auf die fibrilläre Struktur der Amyloidsubstanz zurückzuführen ist (Frühling et al., 1960). Allerdings können Diffusionsstörungen der Lungen vorhanden sein, auch wenn sonstige atemphysiologische, klinische und röntgenologische Veränderungen fehlen. Die arteriellen Blutgaswerte können trotz einer Diffusionsstörung unter Ruhebedingungen normal ausfallen und das Vorhandensein von Luftnot ist nicht obligat (Loddenkemper, 1970).

Neben der Erschwerung der Gasdiffusion ist eine Ventilationsstörung infolge der Lungenerstarrung im Sinne einer starken Reduktion der Exkursionsbreite sowohl der Ausbreitung wie des Kollapses zu erwarten (Uehlinger, 1965). Eine Klärung der Bedeutung dieser Form der Lungenamyloidose kann nur durch eingehende Lungenfunktionsprüfungen, insbesondere die Bestimmung der Diffusionskapazität, erfaßt werden.

Die Amyloidinfiltration der Pulmonalarterienäste und des Lungenparenchyms soll zu einer Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf mit pulmonaler Hypertonie und schließlich zum chronischen Cor pulmonale führen (Straube, 1966; Buchem, 1966). Im Gegensatz hierzu scheint bei der alveolarseptalen Lungenamyloidose die Lungenzirkulation nicht oder nur sehr wenig gestört zu sein. Weder klinisch noch pathologisch-anatomisch fanden sich Hinweise auf eine pulmonale Hypertension bzw. Zeichen einer Rechtsherzbelastung. Auch die in unserem Fall durchgeführte Lungenszintigraphie ergab keinen Hinweis auf eine Zirkulationsstörung.

Überblickt man an Hand des gezeigten sowie der in der Literatur inzwischen beschriebenen Krankheitsfälle die Wesensmerkmale der pathologischen Veränderungen und deren funktionelle Folgen, so kann folgendes gesagt werden:

Bei der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose handelt es sich um ein wolumrissenes Krankheitsbild, bei dem sich der Krankheitsprozeß hauptsächlich im Interstitium der Alveolarsepten ausbreitet. Es kommt hierbei zu einer diffusen Amyloidabscheidung in die Alveolarsepten mit konsekutiver Verbreiterung der Diffusionsstrecke und einer Erstarrung des Lungengerüsts. Durch diese Eigenheiten erinnert das Krankheitsbild an die zahlreichen anderen dystrophischen und entzündlichen Lungengerüstprozesse, wie wir sie bei den Kollagenkrankheiten (Loddenkemper, 1970; Balestra, 1960), beim Hamman-Rich-Syndrom, bei der Strahlenfibrose, Lipiodolfibrose, den Staublungen, der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie, um nur einige zu nennen, finden. Auf eine ausführliche Darstellung der Differentialdiagnose der Lungengerüsterkrankungen und des Syndroms des alveolo-capillaren Blockes soll hier verzichtet werden. Es sei auf die Arbeiten von Uehlinger und Schoch (1956), Grosse-Brockhoff (1958), Fanconi (1959), Dickie und Rankin (1960), Balestra (1960) und Giese (1965) verwiesen. Die diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose steht der Gruppe der perialveolären (Mlczech, 1968) bzw. intralobulären (Hartung, 1964) Fibrosen nahe. Der Krank-

heitsprozeß betrifft die Alveolarsepten im peripheren Lungengewebe mit kleinwrigem Umbau. Kennzeichnend ist das Fehlen akut- und chronisch-entzündlicher Veränderungen, reaktiv-reparativer oder gar vernarbender Vorgänge. Wie bei den Kollagenkrankheiten sind die Lungenveränderungen Nebenschauplatz einer Systemerkrankung, welche sich unter anderem am Herzen manifestiert. In der Lunge der Amyloidkranken können sich daher anatomisch zu dem spezifischen Prozeß Stauungsvorgänge infolge Insuffizienz des Herzens (backward failure) gesellen. Das den Gerüstprozessen der Lunge gemeinsame pathophysiologische Grundschema (Reduktion der Vitalkapazität, Verminderung der Kontaktfläche, Zunahme des alveolo-capillaren Blockes, Anpassung der Zirkulation an die Änderung der Lungenstruktur und Lungenfunktion, progressive Verschlechterung der Zirkulation) scheint auch der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose zuzukommen. Durch Hinzutreten extrapulmonaler Symptome, bei gleichzeitigem Befall des Herzens, wird dieses Grundschema offenbar in seinem zeitlichen Ablauf modifiziert. Der amyloidinfiltrierte Herzmuskel, einer echten Anpassung an die veränderte Lungenfunktion und Lungenstruktur nicht fähig, versagt noch ehe augenfällige respiratorische Störungen auftreten. Die letale Periode ist auch hier gekennzeichnet durch eine komplexe cardio-respiratorische Insuffizienz.

Auf die Frage, warum es in diesen seltenen Fällen zur überwiegenden Ablagerung der Amyloidsubstanz um die Capillaren der Lungenalveolen kommt, gibt es keine befriedigende Antwort. Der systematische Befall der Basalmembranen und fibrillären Strukturen des Mesenchyms hat sich als gemeinsames Charakteristikum der Amyloidosen herausgestellt. Im übrigen ist die Lokalisation der Amyloidsubstanz so willkürlich, daß selbst die klassische Unterscheidung von sog. typischer und atypischer Form auf Grund des Verteilungsmusters nicht mehr aufrecht erhalten werden kann (Battaglia, 1964). Auch die neuere Einteilung in „periretikuläre“ und „perikollagene“ Ablagerungsart (Missmahl, 1959; Missmahl u. Gafni, 1964, Heller et al., 1964) bedarf der Überprüfung. Gerade in den oben beschriebenen Fällen primärer Amyloidose bzw. Amyloidose bei multiplem Myelom sehen wir in Form der alveolarseptalen Lungenamyloidose die periretikuläre Ablagerungsform in typischer Ausprägung mit stärkster Ablagerung der Amyloidsubstanz um die Capillaren neben der sog. perikollagenen Ablagerungsart. Das gemeinsame Auftreten beider Formen der Amyloidablagerung soll kennzeichnend für die Amyloidose bei Lupus erythematoses sein (Missmahl, 1967, 1968). In keinem der angeführten Fälle waren Hinweise für eine derartige Erkrankung vorhanden. Während die celluläre Genese des Amyloids (Teilum, 1964) in Reticulumzellen (Lit. bei Bruns, 1967; Uchino, 1967), Fibroblasten (Gafni et al., 1967; Missmahl, 1968) und Plasmazellen (Teilum, 1964) heute durch die Bestätigung der Amyloidbildung in Gewebsexplantaten (Cohen et al., 1965), der cellulären Übertragbarkeit der Amyloidose durch lebende Milzzellen (Ranløv u. Werdelin, 1967; Ranløv, 1968; Janigan, 1968), des intracellulären Nachweises von Amyloidfibrillen (Lit. bei Cohen, 1965) und die enge räumliche Beziehung zwischen Amyloid und Zellen sowie Fasern des Bindegewebes (Gafni et al., 1966, 1967; Missmahl, 1967) als gesichert gelten darf, herrscht über die Kinetik der Amyloidsubstanz weiter Uneinigkeit. Synthese und Sekretion der Amyloidsubstanz scheinen in einer amorphen Vorstufe zu erfolgen, die erst extracellulär fibrillär präzipitiert wird, möglicherweise unter dem Einfluß saurer Mucopolysaccharide

(Kennedy, 1962). Zahlreiche Befunde sprechen dafür, daß das Amyloid eine am Orte der Bildung abgelagerte Substanz ist und nicht aus Serumeiweißkörpern stammt (Lit, bei Missmahl, 1968) (vgl. die Befunde am experimentellen Lungenamyloid der Maus; Werdelin, 1968). Andererseits ist die Hypothese vom Kreisen einer amyloiden oder präamyloiden Substanz im Blut nicht widerlegt (Apitz, 1940; Ossermann, 1961; Kennedy, 1962; Ossermann et al., 1964) und man ist bei dem Befund der diffusen alveolarseptalen Lungenamyloidose geneigt, eine Abscheidung der Amyloisubstanz vom Blute her anzunehmen.

Auf die Frage, weshalb die einzelnen Organe und Gewebebezirke in so unterschiedlicher Weise befallen werden, gibt es keine befriedigende Antwort. Organspezifische strukturelle Besonderheiten am Gefäßnetz sind vermutet worden (Holle, 1941; Krücke, 1959; Schneider, 1964). Auch kreislaufmechanische Faktoren sollen eine Rolle spielen (Gottron, 1950). Eine Aussage über die Ätiologie der Amyloidose in unserem Fall läßt sich nicht machen.

Literatur

- Apitz, K.: Die Paraproteinosen. *Virchows Arch. Abt. A* **306**, 631—699 (1940).
- Bachmann, R.: Die diffuse alveolarseptale Lungenamyloidose. Frankfurt. *Z. Path.* **76**, 111—120 (1967).
- Balestra, E.: Pneumopathien bei Systemerkrankungen des kollagenen Bindegewebes (Collagenosen). *Radio. austriaca* **10**, 249 (1960).
- Barzo, P.: Über die tumorartige Primäramyloidose der Bronchien. *Prax. Pneumolog.* **21**, 10, 599—608 (1967).
- Battaglia, S.: Results of a statistical investigation on amyloidosis. *Path. et Mikrobiol. (Basel)* **27**, 792—808 (1964).
- Masini, T.: Paramiloidosi neoplastiforme del pomone e del fegato e suoi rapporti con le enzimopenie ereditarie. *Folia hered. path. (Pvaia)* **6**, 79—128 (1957).
- Bayrd, E. D., Bennett, W. A.: Amyloidosis complicating myeloma. *Med. Clin. N. Amer.* **34**, 1151—1164 (1950).
- Beitzke, H.: Atmungsorgane. In: Aschoff's Lehrbuch der Pathologischen Anatomie, 5. Aufl., Bd. 2, S. 293. Jena: G. Fischer 1921.
- Bergmann, F., Linder, E.: Tumorforming amyloidosis of the lung. *J. thorac. Surg.* **35**, 628—637 (1958).
- Bero, G. L.: Amyloidosis: Its clinical and pathological manifestations, with a report of 12 cases. *Ann. intern. Med.* **46**, 931—955 (1957).
- Bolstad, D. S.: Primary amyloidosis in the lower respiratory tract. *Ann. Otol. (St. Louis)* **63**, 200—203 (1954).
- Bruns, G.: Die Amyloidosen. *Klin. Wschr.* **17**, 868—874 (1967).
- Buchem van, F. S. P.: Cardiac amyloidosis. Report of six cases. *Acta cardiol. (Brux.)* **21**, 367—384 (1966).
- Bürümcekcı, K.: Mitteilung eines Falles von atypischer Amyloidose (Paramyloidose). *Virchows Arch. Abt. A* **302**, 607—617 (1938).
- Buitendijk, H. J., Maesen, F. R.: L'amyloidose primitive de l'arbre bronchique. A propos d'un cas. *Presses méd.* **71**, 1513—1516 (1963).
- Candiani, G.: L'amiloidosi atipica del polmone. *Riv. anat. path.* **7**, 333—366 (1953).
- Castleman, B.: Case reports Mass. Gen. Hosp. *New Engl. J. Med.* **252**, 994—999 (1955).
- Cohen, A. S., Gross, E., Shirahama, T.: The light and electron microscopic autoradiographic demonstration of local amyloid formation in spleen explants. *Amer. J. Path.* **47**, 1079—1111 (1965).
- Condon, R. E., Pinkham, R. D., Hames, G. H.: Primary isolated nodular pulmonary amyloidosis. Report of a case. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **48**, 498—505 (1964).
- XXXV^e Congrès Français de Médecine — Paris 1965. La maladie amyloïde. Paris: Masson & Cie. 1965.

- Dahlin, D. C.: Amyloidosis. *Proc. Mayo Clin.* **24**, 637—648 (1949).
- Primary amyloidosis with report of 6 cases. *Amer. J. Path.* **25**, 105—119 (1949).
- Dickie, H. A., Rankin, J.: Interstitial diseases of the lung: the alveolarcapillary block syndrome. In: *Clinical cardiopulmonary physiology*, ed. by B. L. Gordon, 2nd rev. ed., sect. 9, chapt. 51, p. 810—829. New York 1960.
- Dirkse, P. R.: Primary amyloidosis of the lungs. *Amer. J. Roentgenol.* **56**, 577—588 (1946).
- Dood, A. R., Mann, J. D.: Primary diffuse amyloidosis of the respiratory tract. *Arch. Path.* **67**, 39—42 (1959).
- Duke, M.: Tumoral amyloidosis of the lungs. *Arch. Path.* **67**, 110—117 (1959).
- Ecoffey, A.: Dégénérescence amyloïde locale du poumon. *Arch. franc. path.-exper.* **46**, 3—43 (1924).
- Eichenberger, N.: Über lokales Lungenamyloid. Inaug.-Diss. Med. Fakultät Zürich (1931).
- Eisen, H. N.: Primary systemic amyloidosis. *Amer. J. Med.* **1**, 144—160 (1946).
- Fanconi, G.: Zur Differentialdiagnose der Lungengerüsterkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 709 (1959).
- Ferris, H. W.: Amyloidosis of lungs and heart. *Amer. J. Path.* **12**, 701—718 (1936).
- Frühling, L., Kempf, J., Porte, A.: Structure et formation de la substance amyloïde dans l'amylose expérimentale de la souris. Etude au microscope électronique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **250**, 1385—1386 (1960).
- Gafni, J., Merker, H. J., Shibolet, S.: On the origin of amyloid. Study of an amyloid tumor in multiple myeloma. *Ann. intern. Med.* **65**, 1031 (1966).
- Sohar, E., Missmahl, H. P.: Incidence and origin of non-systemic microdeposits of amyloid. *J. clin. Path.* **20**, 15 (1967).
- Gery, L.: Amylose locale du poumon. *Bull. Soc. anat. Paris* **94**, 328—334 (1924).
- Giese, W.: Chronische Pneumonien. *Beitr. Klin. Tuberk.* **132**, 178 (1965).
- Glaus, A.: Über multiples Myelom mit eigenartigen, zum Teil kristallähnlichen Zelleinlagerungen, kombiniert mit Elastolyse und ausgedehnter Amyloidose und Verkalkung. *Virchows Arch. Abt. A* **223**, 301—339 (1917).
- Glauser, O.: Über tumorförmiges Amyloid der Lungen. *Schweiz. Z. Path.* **18**, 42—65 (1955).
- Gottron, H. A.: Amyloidosis cutis nodularis atropiceans diabetica. *Dtsch. med. Wschr.* **1**, 19—24 (1950).
- Grosse-Brockhoff, F.: Die Lungenzirrhose. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 677, 707, 713 (1958).
- Hallermann, W.: Über eigentümliche Herde in den Lungen, die dem lokalen Amyloid nahe stehen. *Frankfurt. Z. Path.* **36**, 471—478 (1928).
- Hambach, R.: Die primäre Lungenamyloidose. *Zbl. allg. Path. Anat.* **104**, 424—431 (1963).
- Hartung, W.: Pathologie der Lungenfibrosen. *Hippokrates (Stuttg.)* **35**, 16, 618—624 (1964).
- Haynes, A. L., Clagett, D., McDonald, J.: Tumorforming amyloidosis of the lung. *Surgery* **24**, 120—124 (1948).
- Heller, H., Missmahl, H. P., Sohar, E., Gafni, J.: Amyloidosis: Its differentiation into perireticulin and peri-collagen types. *J. Path. Bact.* **88**, 15—34 (1964).
- Sohar, E., Sherf, L.: Familial mediterranean fever. *Arch. intern. Med.* **102**, 50—71 (1958).
- Herxheimer, G.: Über multiple Amyloidtumoren des Kehlkopfes und der Lunge. *Virchows Arch. Abt. A* **174**, 130—162 (1903).
- Higgins, W. H., Higgins, W. H., Jr.: Primary amyloidosis. A clinical and pathological study. *Amer. J. med. Sci.* **220**, 610—615 (1950).
- Holle, G.: Beitrag zum Amyloidproblem. *Beitr. path. Anat.* **105**, 49—72 (1941).
- Hommerich, K. W.: Über Amyloidose der Lungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **87**, 38—39 (1951).
- Howanietz, L. F.: Über lokales tumorartiges Amyloid der unteren Luftwege. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **97**, 527—538, (1958).
- Iverson, L., Morrison, A. B.: Primary systemic amyloidosis. *Arch. Path.* **45**, No. 1, 1—20 (1948).
- Janigan, D. T.: Studies on the relationship between lymphoid tissue response to antigen and amyloidosis. In: *Amyloidosis. Proceedings of the Symposium on Amyloidosis*, p. 303, ed. by E. Mandema, L. Ruinen, J. H. Scholten and A. S. Cohen. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.

- Jones, R. S., Frazier, D. B.: Primary cardiovascular amyloidosis. Its clinical manifestations, pathology and histogenesis. *Arch. Path.* **50**, 366—384 (1950).
- Kamberg, S., Loitman, B. S., Holtz, S.: Amyloidosis of the tracheobronchial tree. *New Engl. J. Med.* **266**, 587—591 (1962).
- Kennedy, J. S.: Sulphur-35 in experimental amyloidosis. *J. Path. Bact.* **83**, 165—181 (1962).
- King, L. S.: Atypical amyloid disease, with observations on a new silver stain for amyloid. *Amer. J. Path.* **24**, 1095—1111 (1948).
- Knipping, W.: Die Pneumonose. *Erg. inn. Med. Kinderheilk.* **48**, 249—260 (1935).
- Koletsky, S., Stecher, R. M.: Primary systemic amyloidosis. *Arch. Path.* **27**, 267—288 (1939).
- Koller, F.: Über atypisches Amyloid als Ursache von Herzinsuffizienz. *Schweiz. med. Wschr.* **1932**, 522—525.
- Kolloquium in Halle 1964: Fortschritte der Amyloidforschung, bearb. von G. Bruns und S. Fritsch, in: *Nova Acta Leopoldina*, N. F. **31**, No 175, Leipzig (1966).
- Kriessmann, A., Diezel, P.-B.: Isoliertes tumorförmiges Amyloid der Lunge. *Frankfurt. Z. Path.* **75**, 115—125 (1966).
- Krücke, W.: Die Paramyloidose. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* **11**, 299—378 (1959).
- Kschischo, P.: Über Amyloid der Lunge. *Virchows Arch. Abt. A.* **209**, 464—473 (1912).
- Kühl, I.: Beitrag zur tumorförmigen Amyloidose. Isolierte noduläre Lungenamyloidose. *Z. ges. inn. Med.* **15**, 1000—1008 (1960).
- Larsen, R. M.: A pathological study of primary myocardial amyloidosis. *Amer. J. Path.* **6**, 147—159 (1930).
- Lee, H. Y., Kaufmann, W.: Cardiac amyloidosis in the aged. *Arch. Path.* **64**, 494—500 (1957).
- Leschke, W.: Beitrag zum Gefäßamyloid der Lungen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **41**, 153—157 (1958).
- Letterer, E.: Entwicklungslinien der Amyloidforschung. *Arch. De Vecchi Anat. path.* **31**, 303—318 (1960).
- Levine, R. A.: Amyloid disease of the liver. Correlation of clinical, functional and morphologic features in 47 patients. *Amer. J. Med.* **33**, 349—357 (1962).
- Lindsay, S., Knorp, W. F.: Primary systemic amyloidosis. *Arch. Path.* **39**, 315—322 (1945).
- Loddenkemper, R., Bach, G. L., Carton, R. W.: Diffusionsstörungen bei primär-chronischer Polyarthrit und Lupus erythematodes disseminatus. *Beitr. Klin. Tuberk.* **141**, 230—241 (1970).
- Lubarsch, O.: Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen. *Virch. Arch. Abt. A* **271**, 867—889 (1929).
- Plenge, K.: Die Hyalin- und Amyloidablagerungen. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. III/3, S. 627—633. Herausg. Henke, F., u. Lubarsch, O. Berlin: Springer 1931.
- Lunzenauer, K.: Über Amyloidtumoren der Lungen. *Frankfurt. Z. Path.* **63**, 519—532 (1952).
- Mathews, W. H.: Primary systemic amyloidosis. *Amer. J. med. Sci.* **228**, 317—333 (1954).
- Meessen, H.: Lungenamyloidose. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 413—414 (1962).
- Meyer, O.: Über lokales tumorartiges Amyloid in den Lungen. *Frankfurt. Z. Path.* **8**, 304—318 (1911).
- Missmahl, H. P.: Beziehungen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 65. Kongr., 439—442 (1959).
- Amyloidose, Klinik — Therapie — Prognose. *Fortschr. Med.* **15**, 621—626 (1967).
- Amyloidosen bei chronisch-rheumatischen Erkrankungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **74**, 1102—1116 (1968).
- Gafni, J.: Peri-collagen and peri-reticular amyloidosis. Their differentiation by polarisation microscopy. *Path. et Microbiol. (Basel)* **27**, 826—832 (1964).
- Miczoch, F.: Die Lungenfibrosen — Versuch einer Einteilung. *Beitr. Klin. Tuberk.* **138**, 173—177 (1968).
- Mosetitsch, W.: Amyloid-Tumoren der Lunge. *Fortschr. Röntgenstr.* **94**, 579—587 (1961).
- Muckle, T. J., Wells, M.: Urticaria, deafness and amyloidosis. A new heredo-familial syndrome. *Quart. J. Med.* **31**, 235—248 (1962).
- Noring, O., Paaby, H.: Diffuse amyloidosis in the lower air passages. Report of a case. *Acta path. microbiol. scand.* **31**, 470—475 (1952).

- Ogawa, K.: Über lokales tumorartiges Amyloid der unteren Luftwege. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **103**, 304—307 (1962).
- Ossermann, E. F.: Amyloidosis, tissue proteinosis, gammaloidosis. *Ann. intern. Med.* **55**, 1033—1036 (1961).
- Takatsuki, K., Talal, N.: Multiple myeloma I. The pathogenesis of amyloidosis. *Seminars in hematology*. vol 1, No 1, New York: Grune and Stratton 1964.
- Pearson, B., Rice, M. M., Dickens, K. L.: Primary systemic amyloidosis. *Arch. Path.* **32**, 1—10 (1941).
- Perla, D., Gross, H.: Atypical amyloid disease. *Amer. J. Path.* **11**, 93—112 (1935).
- Picchini, L., Fabris, A.: Sulla paramiloidosi. Studio sopra un caso di scleromegalia progressiva glosso-laringea e miocardica con stato emorragico. *Arch. Sci. med.* **54**, 551—569 (1930).
- Pocock, D. S., Dickens, J.: Paramyloidosis with diabetes mellitus and gastrointestinal hemorrhage. *New Engl. J. Med.* **248**, 359—363 (1953).
- Pomerance, A.: The pathology of senile cardiac amyloidosis. *J. Path. Bact.* **91**, 357—367 (1966).
- Prowse, C. B.: Amyloidosis of the lower respiratory tract. *Thorax* **13**, 308—320 (1958).
- Ranløv, P.: Immunological and pathogenetical studies on experimental amyloidosis in mice. In: Amyloidosis. Proceedings of the Symposium on Amyloidosis, p. 316, ed. by E. Mandema, L. Ruinen, J. H. Scholten and A. S. Cohen. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.
- Werdelin, O.: Autoradiographic investigations of amyloidosis produced in mice by transplantation of spleen cells from casein treated syngeneic donor mice. *Acta path. microbiol. scand.* **70**, 249—258 (1967).
- Reimann, H. A., Koucky, R. F., Eklund, C. M.: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. *Amer. J. Path.* **11**, 977—988 (1935).
- Rukavina, J. G., Block, W. D., Jackson, C. E., Falls, H. F., Carey, J. H., Curtis, A. C.: Primary systemic amyloidosis: review and an experimental genetic and clinical study of 29 cases with particular emphasis on familiar form. *Medicine (Baltimore)* **239**—334 (1956).
- Sappington, S. W., Davie, J. H., Horneff, J. A.: Primary amyloidosis of the lungs. *J. Lab. clin. Med.* **27**, 882—888 (1942).
- Schilder, P.: Über einige weniger bekannte Lokalisationen der amyloiden Degeneration. *Beitr. path. Anat.* **46**, 602—634 (1909).
- Schneider, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose. Immunologische, histochemische und morphologische Untersuchungen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 1—102 (1964).
- Schottenfeld, A., Arnold, L. M., Gruhn, J. G., Etess, A. D.: Localized amyloid deposition in the lower respiratory tract. *Amer. J. Med.* **11**, 770—776 (1951).
- Siepel, W.: Über isolierte Amyloidose der Lungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **99**, 201 (1959).
- Sorenson, H. R.: Primary isolated nodular amyloidosis of the lung. *Acta chir. scand. (Suppl.)* **83**, 162—167 (1961).
- Spencer, H.: Amyloidosis of the lung. In: Spencer, H., Pathology of the lung, (P. 548—552) Oxford: Pergamon Press 1962.
- Straube, H. K.: Beitrag zur Klinik der Paramyloidose des Herzens. *Z. ges. inn. Med.* **21**, 385—391 (1966).
- Strauß, A.: Über Paramyloidose. *Virchows Arch. Abt. A* **291**, 219—236 (1933).
- Symmers, W. S. C.: Primary amyloidosis. A review. *J. clin. Path.* **9**, 197—211 (1956).
- Five cases of primary generalized amyloidosis and some other unusual cases. *J. clin. Path.* **9**, 212—228 (1956).
- Teilum, G.: Pathogenesis of amyloidosis. The two-phase theorie of local secretion. *Acta path. microbiol. scand.* **61**, 21—45 (1964).
- Tennstedt, A.: Zur Kenntnis des isolierten Lungenamyloids. *Frankfurt. Z. Path.* **68**, 205—224 (1957).
- Tsunoda, T.: Über das Vorkommen von Riesenzellen in amyloiden Organen und die Beziehungen zwischen dem ischämischen Infarkt und der Amyloidose. *Virch. Arch. Abt. A* **202**, 407—416 (1910).
- Uchino, F.: Pathological study on amyloidosis. Role of reticuloendothelial cells in inducing amyloidosis. *Acta path. jap.* **17** (1), 49—82 (1967).

- Uehlinger, E.: Mikrolithiasis, Amyloidose und Proteinose der Lungen. Beitr. Klin. Tuberk. **132**, 130 (1965).
- Schoch, G.: Zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lungengerüsterkrankungen: Entzündungen und Dystrophien. In: H. R. Schinz, R. Glauner, E. Uehlinger, Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952—1956. Stuttgart: Thieme 1958.
- Virchow, R.: Neue Beobachtungen über die amyloide Degeneration. Virchows Arch. Abt. A **11**, 188—189 (1857).
- Wang, C. C., Robbins, L. L.: Amyloid disease. Its roentgen manifestations. Radiology **66**, 489—501 (1956).
- Weiss, L.: Isolated multiple nodular pulmonary amyloidosis Amer. J. clin. Path. **33**, 318—329 (1960).
- Weissmann, R. E., Clagett, O. T., McDoanld, J. R.: Amyloid disease of the lung treated by pneumonectomy. J. thorac. Surg. **16**, 269—281 (1947).
- Werdelin, O.: Lung amyloidosis induced in mice by transplantation of casein sensitized spleen cells. Acta path. microbiol. scand. **73**, 60—72 (1968).
- Werdn von, F.: Lokales Amyloid des gesamten Respirationstraktes. Beitr. path. Anat. **43**, 239—262 (1908).
- Whitwell, F.: Localized amyloid infiltrations of the lower respiratory tract. Thorax **8**, 309—315 (1953).

Dr. Otto-A. Beck
Pathologisches Institut
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
D-1000 Berlin 19, Spandauer Damm 130