

Untersuchungen über die Amyloidinduktion durch Chondroitinsulfat

2. Unterschiedliche Amyloidverteilung nach subcutaner und intraperitonealer Injektion*

Paul Schmitz-Moormann

Pathologisches Institut der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. Hort)

Eingegangen am 27. September 1974

Studies of the Induction of Amyloidosis by Chondroitin Sulfate

2. Different Distribution of Amyloid after Subcutaneous and Intraperitoneal Injection of Chondroitin Sulfate

Summary. Two groups of mice (A/J/Han) were treated with casein for 3 weeks. They then received chondroitin sulfate for 1 week, the one group subcutaneously and the other intraperitoneally. Intraperitoneally, chondroitin sulfate produces a more pronounced amyloidosis than subcutaneously. It also causes a marked amyloidosis of the draining lymph nodes of the abdomen. These alterations probably result from an unspecific amyloidogenic effect of chondroitin sulfate, which becomes stronger as local concentration increases.

Key words: Amyloidosis — Chondroitin Sulfate.

Zusammenfassung. Mäuse (A/J/Han) erhielten über drei Wochen Kasein s. c. und bekamen dann Chondroitinsulfat, und zwar eine Gruppe subcutan und eine andere intraperitoneal. Die Amyloidose war nach intraperitonealer Zufuhr von Chondroitinsulfat wesentlich stärker als nach subcutaner Injektion. Zudem trat sie auch im Lymphabflußgebiet des Abdomens auf. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich Folge einer unspezifischen amyloidogenen Wirkung des Chondroitinsulfats, die sich um so stärker auswirkt, je höher die lokale Konzentration ist.

Janigan und Druet (1968) sahen nach intraperitonealer Injektion von Milzzellen und anschließender subcutaner Kaseinzufuhr eine Amyloidose nicht in den üblichen Organen, sondern längs der lymphatischen Drainage der Bauchhöhle, vornehmlich in den mesenterioportalen Lymphknoten. In der vorliegenden Untersuchung soll in Fortführung früherer eigener Untersuchungen über den Einfluß des Chondroitinsulfats auf die Amyloidinduktion (Schmitz-Moormann, 1969) geprüft werden, ob auch Chondroitinsulfat bei intraperitonealer Injektion zu Änderungen in der Amyloidverteilung führt.

Methodik

In einer ersten Untersuchungsreihe erhielten 35—45 g schwere Mäuse (A/J/Han) über 6 Wochen 5mal pro Woche subcutan 0,5 ml einer 5%igen Kaseinlösung und jeweils am 6. Tag 0,5 ml komplettes Freudsches Adjuvans. Nach 2, 3, 4, 5 und 6 Wochen wurden je 4 Mäuse getötet. In einer zweiten Untersuchungsreihe wurden 10 Mäuse über drei Wochen in der gleichen Weise behandelt. In der vierten Woche erhielten je fünf von diesen Mäusen als intraperitoneale oder subcutane Injektion fünfmal 0,5 ml einer 1%igen Chondroitinsulfat-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Tabelle 1. Stärke und Verteilung der Amyloidablagerungen nach Amyloidinduktion durch Kasein sowie Kasein und Chondroitinsulfat

Amyloid-induktion	Gesamt-anzahl der Versuchstiere	Milz	Leber	Niere	Nebenniere	Dünndarm	Lymphknoten mesenterio-portal	axillär
<i>Nur Kasein</i>								
2 Wochen	4	0	0	0	0	0	0	0
3 Wochen	4	0	0	0	0	0	0	0
4 Wochen	4	2/2,5	1/1	0	0	0	0	0
5 Wochen	4	2/2,5	1/2	1/1	0	0	2/1,5	0
6 Wochen	4	4/2,5	3/1,3	1/1	0	0	0	0
<i>3 Wochen Kasein, anschließend 1 Woche Chondroitinsulfat s.c.</i>								
	5	3/1,3	1/1	0	0	0	0	0
<i>3 Wochen Kasein, anschließend 1 Woche Chondroitinsulfat i.p.</i>								
	5	3/3	2/1,5	1/1	1/1	1/2	3/1,3	1/3

Die Zahl vor dem Schrägstrich gibt die Zahl der Tiere mit Amyloidablagerungen an. Die Zahl hinter dem Schrägstrich entspricht dem Mittelwert der durch Schätzung bestimmten Amyloidintensität bei diesen Tieren.

lösung (in 0,9% NaCl) und wurden dann getötet. Bei allen Mäusen wurden folgende Organe untersucht: Leber, Milz, Niere, Pankreas, Lunge, Herz, Thymus, Nebenniere, Dünndarm, Mesenterium und großes Netz sowie die axillären, mediastinalen, mesenterioportalen, aortalen und inguinalen Lymphknoten. Folgende Färbungen wurden durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Alcianblau, PAS, Hale-Reaktion und Kongorot.

Ergebnisse

Bei allen Tieren bestanden in Leber und Milz sowie Lymphknoten eine ausgeprägte Vermehrung von Plasmazellen und ihren Vorstufen, insbesondere, wenn noch keine Amyloidablagerungen vorhanden waren. Bei den nur mit Kasein behandelten Tieren trat nach 4 Wochen erstmals Milzamyloid auf. Nach 6 Wochen boten alle Tiere eine deutliche Milzamyloidose. Zudem zeigte die Mehrzahl eine geringe Leberamyloidose und ein Tier eine Nierenamyloidose. Außerdem wiesen zwei Tiere, die fünf Wochen Kasein erhalten hatten, leichte bzw. mäßig starke Amyloidablagerungen im Randsinus mesenterioportaler Lymphknoten auf. Nach Kaseinbehandlung und subkutaner Zufuhr von Chondroitinsulfat zeigte die Mehrzahl der Tiere eine Milz- und ein Tier eine Leberamyloidose. In den übrigen Organen, besonders in den Lymphknoten, bestanden jedoch keine Amyloidablagerungen. Bei den Tieren, die Chondroitinsulfat intraperitoneal erhielten, war die Amyloidose wesentlich stärker ausgeprägt. Zudem sahen wir bei diesen Tieren dreimal Amyloidablagerungen im mesenterioportalen und einmal in axillären Lymphknoten (Tabelle 1). In den übrigen untersuchten Organen und Lymphknoten bestanden keine Amyloidablagerungen. Die histochemischen Untersuchungen ergaben keine weiteren wesentlichen Befunde, insbesondere sahen wir keine Reaktionen, die Ausdruck einer Chondroitinsulfatablagerung oder -speicherung hätten sein können.

Erörterung

Unsere Untersuchungen zeigen, daß Chondroitinsulfat bei intraperitonealer Zufuhr als stärkerer amyloidogener Reiz wirkt als bei subcutaner Injektion. Zudem kommt es auch zu Amyloidablagerungen in den mesenterioportalen Lymphknoten. Diese Amyloidniederschläge längs der lymphatischen Drainage der Bauchhöhle lassen zwei Deutungen zu. Am ehesten wirkt Chondroitinsulfat ähnlich wie Kasein unspezifisch amyloidogen (Schmitz-Moormann, 1969), entfaltet aber am Ort höherer Konzentration, d.h. in den mesenterioportalen Lymphknoten, eine stärkere Wirkung. Die zweite Möglichkeit, eine Fällung von Amyloidsubstanz, die noch nicht fibrillär vorliegt, durch Chondroitinsulfat läßt sich zwar anhand der vorliegenden Befunde nicht ausschließen, erscheint aber nach früheren eigenen Untersuchungen (Schmitz-Moormann, 1969) unwahrscheinlich. Janigan und Druet (1968) sahen nach intraperitonealer Injektion von Milzzellen früher eine Amyloidose, wenn die Milzzellen von kaseinvorbehandelten Tieren stammten, und glaubten, daß mit diesen Zellen eine spezifische amyloidogene Substanz übertragen würde. Diese Substanz soll im Kern (Werdelin und Ranløv, 1966; Ranløv, 1967) oder im Cytoplasma (Janigan und Druet, 1968) der Spen-derzellen gebunden sein. Dreher und Letterer (1970) konnten dagegen zeigen, daß in gleicher Weise Milzzellen von nicht kaseinbehandelten Tieren bei den Empfängertieren eine Amyloidose hervorrufen. Sie glauben, daß die Kernsubstanz der Milzzellen als unspezifischer amyloidogener Reiz wirke. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Ansicht, da wir in gleicher Weise durch Chondroitinsulfat, also ebenfalls durch einen unspezifischen Reiz, eine verstärkte Amyloidose hervorrufen konnten.

Literatur

- Dreher, R., Letterer, E.: Experimentelle Amyloidose durch Übertragung lebender Milzzellen. *Virch. Arch. Abt. B* **5**, 236—241 (1970)
- Janigan, D. T., Druet, R. L.: Amyloidosis in X-irradiated mice receiving spleen cells from sensitized donors. *J. Amer. Path.* **52**, 381—390 (1968)
- Ranløv, P.: The adsorptive transfer of experimental mouse amyloidosis by intravenous injection of spleen cell extracts from caseintreated syngenetic donor mice. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **187**, 90 (1967)
- Schmitz-Moormann, P.: Untersuchungen über Amyloidinduktion durch Chondroitinsulfat. *Virch. Arch. Abt. A* **348**, 131—138 (1969)
- Werdelin, O., Ranløv, P.: Amyloidosis in mice produced by transplantation of spleen cells from casein treated mice. *Acta path. microbiol. scand.* **68**, 1—18 (1966)

Prof. Dr. Paul Schmitz-Moormann
Pathologisches Institut
der Universität
D-3550 Marburg/Lahn
Robert-Koch-Str.
Bundesrepublik Deutschland