

## Über Vorkommen und Bedeutung extra- und intracellulärer periodisch gebänderter filamentärer Assoziante\* \*\*

Hedi Nemetschek-Gansler<sup>1</sup>, A. Meinel<sup>2</sup> und Th. Nemetschek<sup>1</sup>

(Unter Mitarbeit von R. Jonak<sup>1</sup> und H. Riedl<sup>1</sup>)

<sup>1</sup> Pathologisches Institut der Universität, Abteilung für Ultrastrukturforschung,  
Im Neuenheimer Feld 220/221, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup> Chirurgisches Zentrum des Klinikums der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 110, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

### **Banded Filamentous Associates in the Intra- and Extracellular Space in Connection with Collagen Degradation**

**Summary.** Banded fibrous associates are described in the extracellular space of connective tissue from human endometrium, Ehlers-Danlos syndrome and of tendon rupture. In the cases of morbus Dupuytren these associates are also found as intracellular inclusions. The banded structures are interpreted as states of an enzymatically induced degradation of collagen in correlation with Type-III collagen.

**Key words:** Cross-banded filamentous bodies — Collagen degradation — EDS — Morbus Dupuytren — Tendon rupture — Secretory endometrium.

**Zusammenfassung.** Quergebänderte filamentäre Assoziante werden im Extrazellularraum des Endometrium, im Bindegewebe eines EDS-Patienten und einer rupturierten Sehne sowie beim Morbus Dupuytren auch intrazellulär beschrieben. Diese Assoziante werden als Momentaufnahmen auf dem Wege eines kollagenolytischen Prozesses gedeutet und mit der Anwesenheit von Typ III-Kollagen in Zusammenhang gebracht.

### **Einleitung**

Die Beobachtung quergebänderter filamentärer Assoziante geht auf Jakus (1956), und zwar am Beispiel einer mit Trypsin inkubierten Deszemetschen Membran, zurück. In der Folgezeit wurden ähnliche, eine periodische Querbänderung im Abstand von 900–1000 Å aufweisende Anordnungen im *Extrazellularraum*

\* Herrn Prof. Dr. G. Schettler zum 60. Geburtstag

\*\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Schwerpunktprogramm Biopolymere und Biomechanik von Bindegewebssystemen

unterschiedlichster Gewebe beschrieben. So z.B. von Luse (1961) in Hirntumoren; von Silberberg et al. (1963) im Gelenkknorpel der Maus, von Pillai (1964) im endoneuralen Bindegewebe des N. tibialis von Ratten nach experimenteller Ligatur, von Nakaizumi et al. (1964) in der Bruchschen Membran aus der Makulagegend des Auges alter Menschen, von Goldberg et al. (1964) in der Kultur von Mäusefibroblasten, von Friedmann et al. (1965) im sensorischen Epithel der menschlichen Makula und in Neurinomen, von Gärtner (1966) in der Wand einer menschlichen Netzhautarteriole, von Mollo et al. (1968) im Lymphknoten von Morbus Hodgkin und gleichfalls von Mollo et al. (1971) im Bindegewebe von Lymphomen, Lymphadenitis und Thymomen. Vegge et al. (1971) beschreiben ähnliche Strukturen allein und in Vergesellschaftung mit quergestreiften Kollagenfibrillen in der vorderen Augenkammer beim Menschen, Marquardt et al. (1976) in einem vasculären Typ eines Osteosarkoms der Maus und Wigger et al. (1976) in einem fibrösen Histiocytom eines Säuglings.

Über ein *intracelluläres* Vorkommen erwähnter Assoziate berichteten schließlich in jüngster Zeit Gokel et al. (1976) beim Morbus Dupuytren.

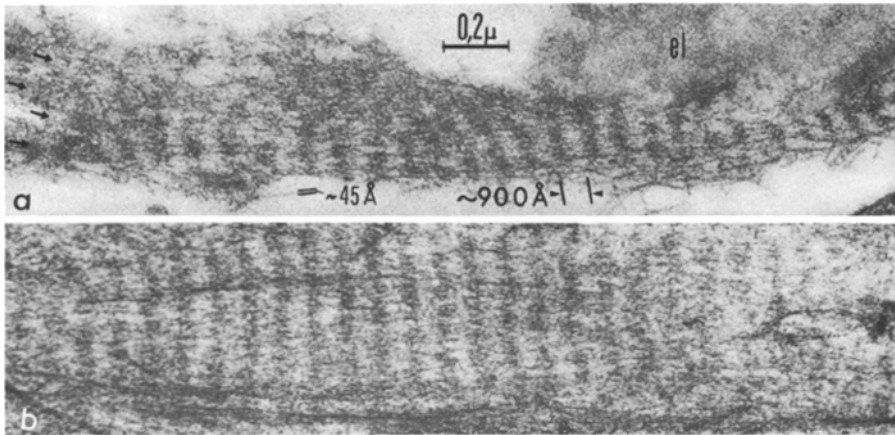
Über Bedeutung und Genese dieser Formationen herrscht weitestgehend Unklarheit, was nicht zuletzt auch daraus hervorgeht, daß diese quergebänderten filamentären Assoziate vielfach mit dem sog. „fibrous-longspacing“ Kollagen in Verbindung gebracht werden.

Bekanntlich handelt es sich bei „long-spacing“-Fibrillen um eine künstliche Assoziatform der Monomereinheiten des Kollagens, die bei der Dialyse von Neutralsalzlösungen von Kollagen hoher Ionenstärke gegen Citratpuffer von pH 5–6 in Gegenwart von Chondroitinsulfat entstehen (Highberger et al., 1950). Das charakteristische Merkmal dieser Fibrillen ist eine Querperiode von ~2600 Å Länge, die dadurch entsteht, daß die Kollagenmonomere antiparallel und mit den Enden ungefähr abschneidend, assoziieren (Kühn und Zimmer, 1961).

Im Folgenden soll nun anhand weiterer Beispiele aus der Humanmedizin die Genese dieser Assoziate erörtert und gedeutet werden.

## Material und Methode

Die zu besprechenden Assoziate wurden von uns in folgenden Geweben gefunden: Kniehaut eines an einer Spontanruptur der linken Nierenarterie verstorbenen 24jährigen Mannes mit den klinischen Zeichen eines Ehler-Danlos-Syndroms (EDS) Typ IV mit Prädisposition zu Gefäßrupturen infolge eines Mangels an Typ III-Kollagen (Heilmann et al., 1971); Gewebe einer rupturierten Sehne des M. extensor pollicis longus; Biopsie eines menschlichen Endometriums vom 18. Zyklustag; Biopsie kontrakter Bezirke aus Palmaraponeurosen von Patienten mit Morbus Dupuytren (MD). Sofern nichts anderes vermerkt, wurden alle Präparate sofort nach Entnahme in 4%iger Glutardialdehydlösung fixiert, die mit Phosphatpuffer auf pH 7,2 und mit Glukoselösung isoosmotisch eingestellt wurde; Fixierungsdauer eine Stunde bei Zimmertemperatur; nach Waschen mit isoosmotischem Phosphatpuffer erfolgte die Nachfixierung in entsprechend eingestellter 1%iger  $\text{OsO}_4$ -Lösung bei 4° C. Entwässerung über aufsteigende Alkoholreihe und Propylenoxid, Einbettung in Epoxiharz. Anfertigung der Semi- und Ultradünnschnitte mit einem Sorvall-MT-II-Ultramikrotom. Nachkontrastierung der Schnitte mit  $\text{UO}_2$ , Bleihydroxo- und PWS-Ionen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Siemens-Elmiskop Ia.



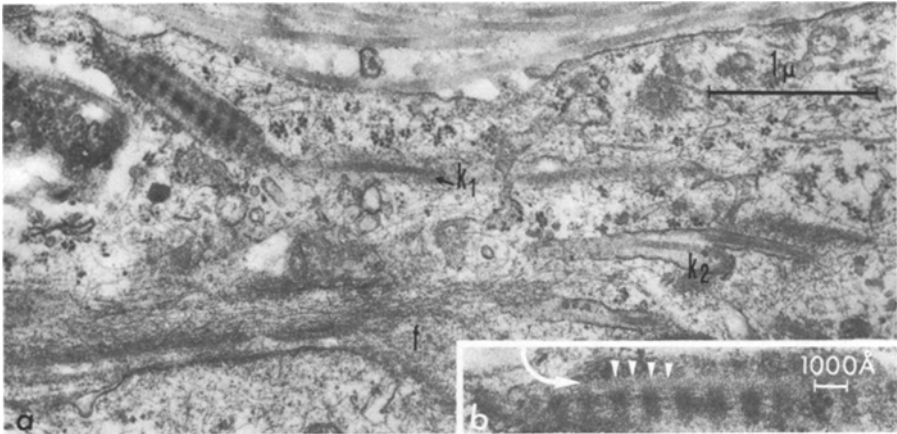
**Abb. 1a und b.** Intercelluläre quergebänderte filamentäre Aggregate. **a** Aus der Kniehaut eines Mannes mit EDS Typ IV; el: Elastin. **b** Aus menschlichem Endometrium (18. Zyklustag). 1918/71 und 3033/69; el. opt.: 19000:1

## Befunde

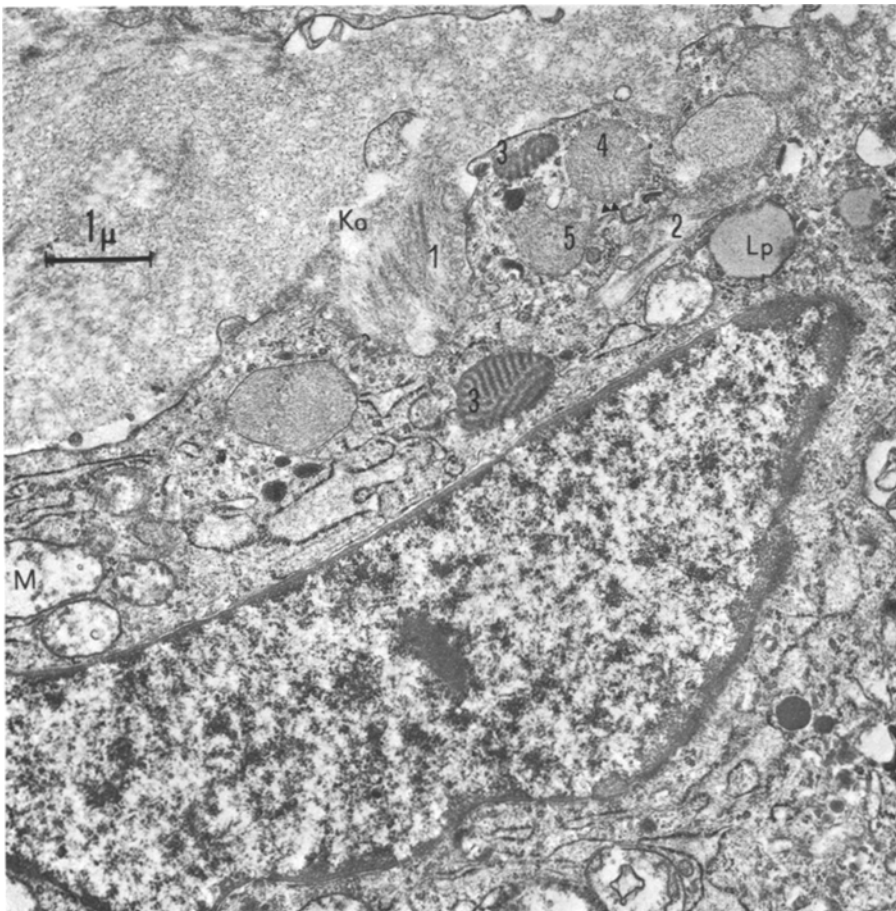
Bei der elektronenmikroskopischen Durchmusterung der untersuchten Gewebe fallen diese filamentären Assoziate als feingewirkte schmale (Abb. 1a) oder großflächige (Abb. 1b) Netzwerke auf. Man erkennt deutlich eine mit der Längsachse dieser Anordnungen gut übereinstimmende Vorzugsrichtung der sie aufbauenden Filamente und an regelmäßig wiederkehrenden Bereichen Verdichtungen, die zu der Quergebänderung führen. Man gewinnt den Eindruck, daß das Zustandekommen der massendicken Bereiche auf einer Verdickung der Einzelfilamente beruht, die hierdurch dichter gepackt erscheinen. In Abbildung 1a erkennt man weiterhin an den mit Pfeilen markierten Stellen Kollagenfibrillen, die in das Assoziat überzugehen scheinen.

Neben extracellulär gelegenen Assoziaten der besprochenen Art findet man auch im Bindegewebe von Morbus Dupuytren, und zwar nicht nur im Spätstadium (Gokel et al., 1976), sondern auch im Frühstadium von Bindegewebszellen phagocytierte Anordnungen. So ist in Abbildung 2a eine längliche quergebänderte Anordnung wiedergegeben, die am oberen Rand (Abb. 2b) noch von einer quergestreiften Kollagenfibrille flankiert ist; daneben bei  $K_1$  frei und bei  $K_2$  membranumhüllte Fragmente von Kollagenfibrillen im Grundcytoplasma. Neben tubulären und grob filamentären Einheiten erkennt man weiterhin in Kernnähe ein Büschel von Filamenten (f) als Hinweis für das Vorliegen eines Myofibroblasten (Gabbiani et al., 1972).

Bei Abbildung 3 handelt es sich gleichfalls um eine Bindegewebszelle aus einer kontrakten Palmaraponeurose bei Morbus Dupuytren, diesmal mit annähernd ovalen quergebänderten Einschlüssen, bei 3a mit verschiedenen Vorzugsrichtungen der Filamente. Daneben erkennt man Einschlüsse mit dichten und weniger dichten Netzwerken, deren Aussehen mit extracellulär gelegenen Ansammlungen Ähnlichkeit besitzt. In einem Ausschnitt aus dieser Zelle (Abb. 4)



**Abb. 2.** **a** Ausschnitt aus einer Bindegewebszelle einer MD-Kontraktur mit intrazellulär gelegenem bzw. phagocytiertem quergebändertem Aggregat neben phagocytierten Fragmenten quergestreifter Kollagenfibrillen (*K*). *f* Filamente. **b** Ausschnittsvergrößerung aus **a**; quergestreifte Kollagenfibrillen parallel zum Langperioden-Aggregat. 266/76 und 267/76; el. opt. 10 000:1

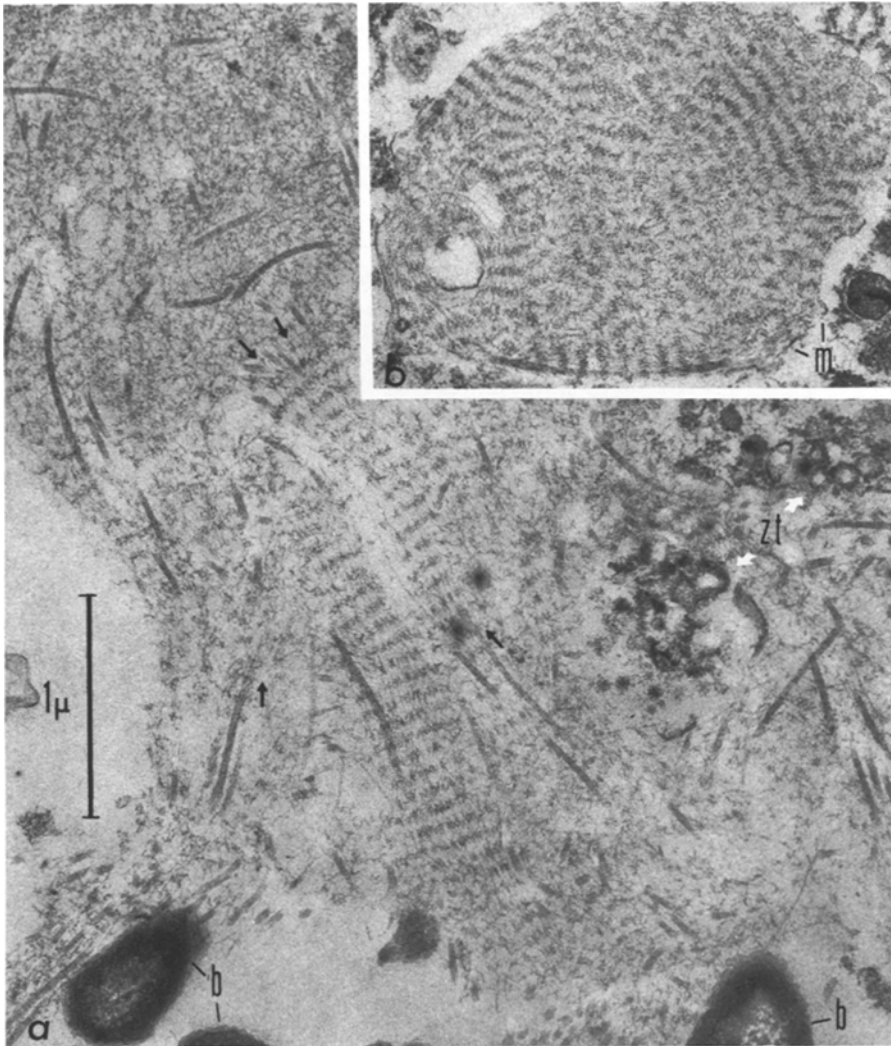


**Abb. 3.** Bindegewebszelle (*MD*) mit gebänderten und nichtgebänderten filamentären Einschlusskörpern. *Lp* Lipidtropfen. 257/77; el. opt. 19000:1



**Abb. 4.** Ausschnittsvergrößerung aus Abbildung 3 mit deutlich sichtbarem Übergang quergebänderter Aggregate (3) über Zwischenstadien (4) in lockere filamentäre Anordnungen (5). *my*: Myelinfigur 259/77; el. opt. 38000:1

ist die gute Übereinstimmung zwischen den erfaßten Stadien der filamentären Anordnungen zu erkennen. So findet man von 3a über 3b einen Übergang von quersgmentierten Einschlußkörpern zu filamentären Anordnungen, die bei 4 nur noch angedeutet oder bei 5 überhaupt keine Querbänderung aufweisen. Bei 5 beträgt der Durchmesser dieser Filamente ca. 30 Å. An der mit 1 markierten Stelle handelt es sich möglicherweise um die Momentaufnahme kurz vor Beginn einer Phagocytose und bei 2 um eine bereits erfolgte Kollagenaufnahme. In Abbildung 5a sind quergebänderte Assoziate aus dem Rupturbereich einer Strecksehne wiedergegeben, in enger Verflechtung mit sich z.T. aufsplitternden Kollagenfibrillen (s. Pfeile) und im oberen Bildteil mit Übergang in ein Netzwerk



**Abb. 5a und b.** Quergebänderte filamentäre Assoziat aus dem Gewebe einer rupturierten Sehne. **a** Großflächige Anordnungen mit z.T. integrierten Kollagenfibrillen (Pfeile). *zt* Zelltrümmer; *b* Bakterien. **b** Einschlußkörper aus einer untergegangenen Bindegewebszelle. *m* Membranfragmente. 376 und 375/77 el. opt.: 19000:1

filamentärer Einheiten. Wie bei allen anderen Objekten sind die in diese Assoziat einbezogenen Kollagenfibrillen dem Typ III zuzuordnen.

Unten im Bild sind Bakterienanschnitte zu erkennen. Aus technischen Gründen, die mit der Herstellung von Nativpräparaten für die Röntgenbeugung zusammenhängen, wurde diese Probe in Ringerlösung ohne jegliche Zusätze transportiert und aufbewahrt. Hierbei muß es zu einer Bakterienansiedlung gekommen sein. Aus diesem Grunde und wegen der Aufbewahrung in der nicht-isoosmotischen Ringerlösung liegen in diesem Objekt nur Zelltrümmer vor.

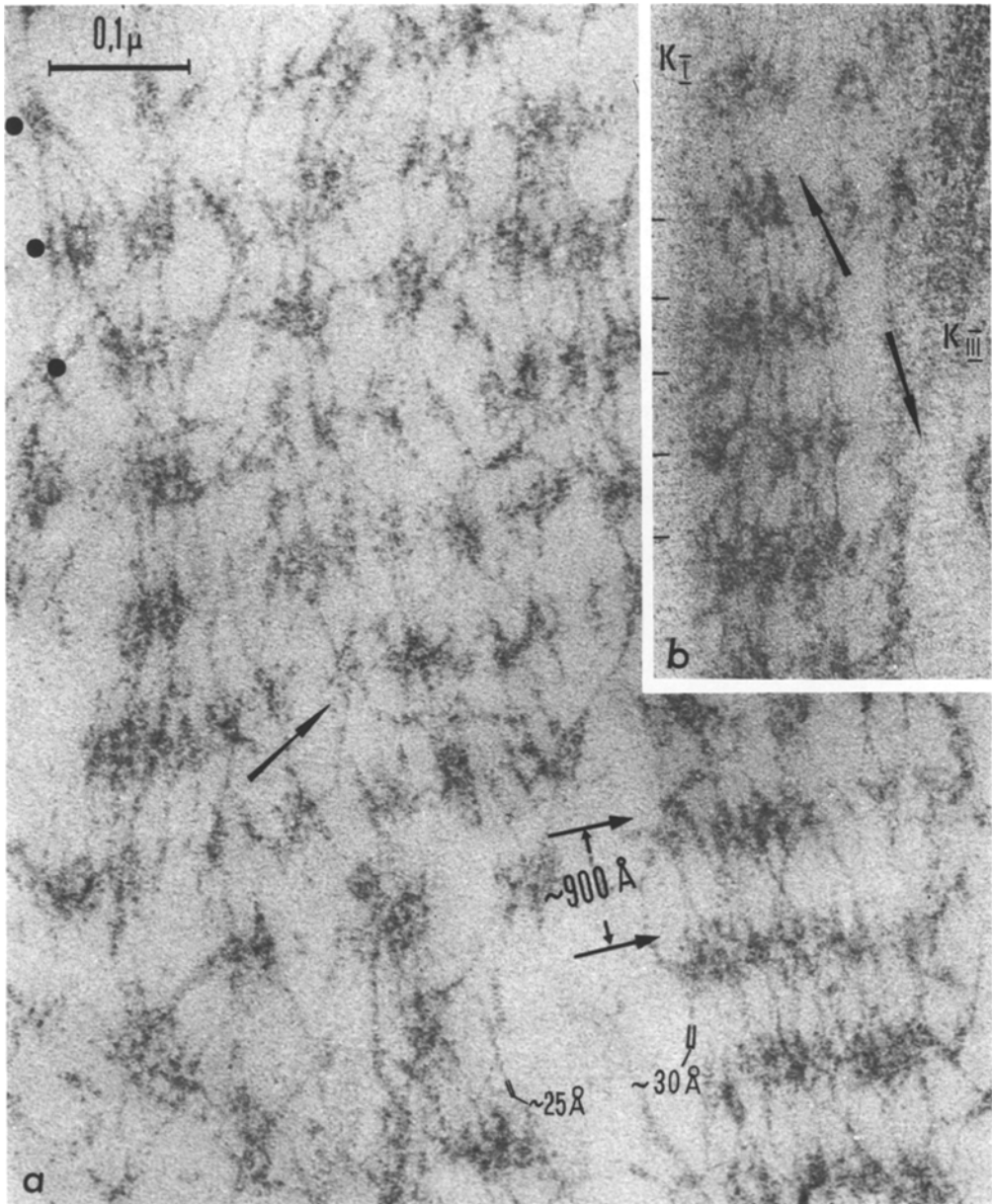
Erhalten gebliebene Membranfragmente (m) in Abbildung 5b weisen jedoch darauf hin, daß es sich bei dem hier wiedergegebenen Körper ähnlich wie in Abbildung 4 um einen intracellulären Einschluß handelt. Im Vergleich mit Abbildung 4 fällt besonders die lockere Beschaffenheit dieses Assoziates auf.

## Diskussion

Bei der Erörterung solcher quergebändelter Assoziate wurde von vielen Autoren angenommen, daß mit „long-spacing“-Fibrillen vergleichbare Körper vorliegen. Es herrschte somit Übereinstimmung darüber, daß es sich bei diesen Körpern um eine besondere Form von Kollagen handelt. Dies schien nicht zuletzt auch deshalb begründet, weil Goldberg und Green (1964) ähnliche quergebänderte Formationen neben fibrillärem Kollagen in Mäusefibroblastenkulturen beobachtet hatten. Abgesehen von der bereits eingangs erwähnten Diskrepanz zwischen den Abmessungen dieser quergebänderten filamentären Assoziate und der Identitätsperiode der long-spacing-Fibrillen bereitet aber auch die Annahme Schwierigkeit, daß es sich hierbei um Neubildungen handelt. Dies würde nämlich voraussetzen, daß unter von der Norm abweichenden Bedingungen die Kollagenmonomere „falsch“ miteinander assoziieren, unter der Ausbildung einer 900–1000 Å langen Identitätsperiode. Das Zustandekommen einer solchen Langperiode ist aber mit den geltenden Strukturdaten von Kollagen unvereinbar. Ebenso spricht die Tatsache, daß ähnliche Anordnungen nicht nur in krankhaften, sondern auch in gesunden Geweben anzutreffen sind, gegen einen gestörten Assoziationsprozeß. Schließlich ist auch eine wie hier wiedergegebene lockere Filamentanordnung mit Zwischenräumen, die ein Vielfaches des Filamentdurchmessers betragen (Abb. 6), schwer mit einer Neubildung vereinbar. Vielmehr sprechen gerade diese Merkmale für einen Desaggregationsprozeß als Vorstufe bzw. auf dem Wege zu einem Kollagenabbau. So kommt auch Pérez-Tamayo (1970) bei der Untersuchung eines Carrageen-Granuloms zum Ergebnis, daß die dort vorhandenen quergebänderten filamentären Assoziate als Zeichen einer einsetzenden Kollagenolyse zu deuten sind. Allerdings wurden in diesem Zusammenhang ähnliche intracelluläre Anordnungen nicht beobachtet. Da der Kollagenabbau sehr rasch erfolgen soll (Neuberger, 1951), erscheint es denkbar, daß aus noch nicht voll überschaubaren Gründen eine dem enzymatischen Abbau von Kollagen vorgeschaltete Fibrillenauflockerung bei filamentären Assoziaten dieser Art stehen bleibt und somit elektronenmikroskopisch erfaßt werden kann. Anhand des vorliegenden Untersuchungsmaterials gelingt es jedenfalls mühelos, Übergänge „intakter“ Kollagenfibrillen in aufgelockerte Anordnungen aufzuzeigen (Abb. 1a und 5). Ebenso findet man Stadien dieser Art auch im phagocytierten Zustand (Abb. 2, 4 und 5b), die schließlich nach Verlust der Querbänderung in z.T. noch membranumhüllte filamentäre Netzwerke übergehen.

Das gehäufte Auftreten dieser quergebänderten Anordnungen in Nachbarschaft aktivierter oder untergehender Zellen sowie schließlich in besonders zahlreicher Form in dem von Bakterien befallenen Bindegewebe einer Sehnenruptur spricht ebenso für das Vorliegen von Momentaufnahmen auf dem Wege eines Kollagenabbaues. Schwierigkeiten bereitet noch eine Erklärung des Zustande-





**Abb. 6. a** Gleiches Objekt wie Abbildung 5: Hochaufgelöste Darstellung einzelner 25–30 Å dicker Filamente, die innerhalb der massendickeren „Querbänder“ teils sich überschneiden (Pfeil) und dichter gepackt sind. **b** Assoziat flankiert von Typ I und Typ III-Kollagen ( $K_I$ ,  $K_{III}$ ). Die Identitätsperiode der linken Fibrille ist durch Querstriche markiert. Die Pfeile zeigen in Richtung fortschreitender Desaggregation des Assoziates und der Typ III-Fibrille. 504 und 501/77; el. opt.: 39000:1



kommens bzw. des Restierens der periodisch wiederkehrenden massendickeren Bereiche. Jeder Deutungsversuch muß davon ausgehen, daß innerhalb dieser Bereiche enzymatisch besonders resistente Molekülabschnitte vorliegen, dies auch für den Fall, daß die registrierten Massendickeunterschiede nicht allein auf Kollagen, sondern auf die temporäre Deposition von Fremdkomponenten zurückzuführen sind. Nun konnten Nordwig et al. (1961) zeigen, daß in vitro an oligomeren Kollagensegmenten bereits nach 3 min Inkubation mit einer Clostridium-Kollagenase nur noch die betont polaren Endbereiche dieser Segmente als elektronenmikroskopisch dunkle Bänder erhalten bleiben, während die dazwischenliegenden Abschnitte hell und strukturlos erscheinen. Dieses experimentelle Ergebnis läßt sich zwar nicht unmittelbar zur Deutung unserer Befunde heranziehen, da eine vergleichbare kollagenolytische Aktivität in vivo nicht zu erwarten war. Immerhin läßt aber dieses experimentelle Ergebnis eine abgestufte enzymatische Angreifbarkeit von Kollagen möglich erscheinen. So haben schon Gross und Nagai (1965) sowie Kang et al. (1966) einen Zweistufenabbau von Kollagen beschrieben, bei dem als erstes die Kollagenmoleküle ohne Beeinträchtigung der helikalen Konformation an einer spezifischen Stelle aufgebrochen werden und so bereits unspezifischen Proteasen zugänglich sein sollen.

Der Bildungsmechanismus der besprochenen inter- und intracellulären Assoziate könnte in Anlehnung an diese Ergebnisse ebenfalls mehrstufig aufgefaßt werden. Und zwar könnte infolge mechanischer Einflüsse eine Aufsplitterung des Gefüges quergestreifter Kollagenfibrillen erfolgen, der sich dann eine fortschreitende Desaggregation in einzelne Subfibrillen unter der Einwirkung von Enzymen anschließt.

Auf die mögliche Bedeutung mechanischer Faktoren für die Entstehung der besprochenen Assoziate wurde in der Literatur bereits hingewiesen. So z.B. von Pillai (1964) im Zusammenhang mit dem experimentell komprimierten N. tibialis und von Silberberg et al. (1963) anlässlich der Beschreibung quergebänderter Assoziate im Gelenkknorpel des Femurkopfes der Maus.

Schließlich hält auch Gärtner (1966) eine mechanische Komponente für das Auftreten solcher Körper in der Wand einer Netzhautarteriole für denkbar, und zwar unter dem Gesichtspunkt immer wiederkehrender Druck- und Schubkräfte innerhalb der Verschiebeschichten der Media (Doërr und Moschner, 1963).

Für einige der hier mitgeteilten Befunde an EDS, Sehnenruptur und MD (Nemetschek et al., 1976) dürften ähnliche Überlegungen berechtigt sein. Für eine Reihe anderer Fundorte dieser quergebänderten Körper läßt sich aber ein besonderer mechanischer Reiz ausschließen. Allerdings findet man in diesen Fällen zumindest den Hinweis auf in der Nachbarschaft dieser Assoziate untergehende Zellen, wodurch enzymatische Aktivitäten durch Freisetzung lysosomaler Kathepsine und Peptidasen zusätzlich an Bedeutung gewinnen im Sinne einer einleitenden Gefügeauflockerung der Fibrillen.

Schwierigkeit bereitet weiter eine Deutung der beobachteten Querbänderung. Da nämlich für die Assoziationsform der Kollagenmonomeren in Gestalt nativer Fibrillen nur Identitätsperioden im Abstand von 600–670 Å zu erwarten sind, ist zunächst schwer einzusehen, weshalb infolge eines Umordnungsprozesses eine längere Identitätsperiode resultieren soll. Weitaus plausibler wären kürzere

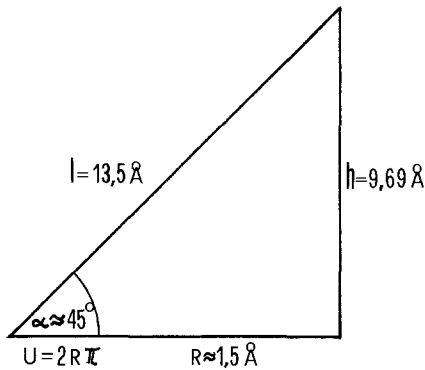


Abb. 7. Geometrische Darstellung der Zusammenhänge zwischen den Bestimmungsstücken einer Helix.  $h$  Steighöhe,  $R$  Radius;  $l$  Länge einer Windung

Identitätsperioden, etwa durch Kontraktion aufgelockerter Einheiten. Da nun statt dessen 900–1000 Å lange Querperioden vorliegen, wurde geprüft, ob eine enzymatisch-ausgelöste *Entdrillung* der  $\alpha$ -Ketten als Erklärung für dieses Phänomen in Frage kommt. Wie aus der folgenden Darstellung zu ersehen ist, würde tatsächlich eine solche Änderung der Sekundärstruktur das periodische Auftreten bevorzugter Abschnitte im Abstand von 900 Å verständlich machen.

Wie gezeigt werden konnte (Bowitz et al., 1976) beeinflussen Variationen in der Tertiärstruktur die Periodizitäten von Kollagen nur geringfügig. Beim Aufdrillen der Tripelhelix unter Zugspannung nimmt nämlich der Abstand eines Aminosäurerestes in Projektion auf die Helixachse von 2,86 auf 2,91 Å zu; die entsprechenden Werte für die Langperiode betragen 670 und 682 Å. Größere Effekte treten hingegen bei Änderungen der Sekundärstruktur der Einzelhelix auf. Bei einem Helixradius von 1,5 Å und einem Steigungswinkel von  $\alpha \approx 45^\circ$  entfallen auf eine Windung  $3\frac{1}{3}$  Aminosäurereste, woraus sich eine Steigung von  $3\frac{1}{3} \times 2,91 = 9,69$  Å ergibt. Entdrillt man die Helix, so entspricht einer Windung auf der nunmehr gestreckten Peptidkette eine Länge von  $l = 12,5$  Å (Abb. 7); gleichbedeutend einer Längung um 39%, woraus sich eine Identitätsperiode von 948 Å ergibt. Das Spannungs-Dehnungs-Diagramm einer chemisch kontrahierten Faser, deren sämtliche Wasserstoffbrücken ausgeschaltet sind, wurde auf eine Dehnung von  $\sim 39\%$  extrapoliert. Hierbei wurde ein Spannungswert von  $3,6 \cdot 10^7$  (N/m<sup>2</sup>) entsprechend 3,7 kp/mm<sup>2</sup> ermittelt, der bei einer intakten nativen Faser zu einer Dehnung von 5,5% führen würde. Unter der Annahme, daß infolge enzymatischer Aktivitäten am Kollagen ebenfalls die Wasserstoffbrücken gesprengt werden, erscheint es somit denkbar, daß unter dem Einfluß einer durchaus physiologischen Spannung von  $3,6 \cdot 10^7$  (N/m<sup>2</sup>) eine solche Moleküllängung energetisch gesehen möglich ist.

Das heißt also, daß entlang der zu diesen Formationen lose gebündelten Filamente nunmehr nicht alle  $\sim 650$  Å, sondern erst im Abstand von  $\sim 900$  Å in periodischer Folge Abschnitte gleicher Spezifitäten anzutreffen sind. Damit verbunden weisen diese Abschnitte Unterschiede in der Massendicke auf, die sowohl kollageneigen als auch durch angelagerte Fremdkomponenten (MPS und/oder Proteoglykane) bedingt sein können. In jedem Fall müssen sich jedoch diese Abschnitte durch eine Anhäufung besonders affiner funktioneller Gruppen von den Zwischenbereichen auszeichnen. Auffälligerweise besitzen sie nur eine geringe Affinität gegenüber Osmiumsäure, eine recht große gegenüber Uranylacetat- und Pb-Hydroxo-Ionen und eine mit benachbarten Kollagenfibrillen vergleichbare etwas niedrigere Affinität gegenüber PWS-Ionen. Hieraus geht hervor, daß innerhalb dieser Abschnitte schwerpunktartig polare Gruppen lokalisiert

sind, die mit den angebotenen Schwermetallsalz-Ionen in Wechselwirkung treten können.

Das auffällig dichte Aneinanderhaften der Filamente innerhalb dieser „Querbänder“ (Abb. 6) könnte schließlich, ähnlich wie die bereits angedeutete höhere Resistenz gegenüber einem enzymatischen Angriff, auf dort vorhandenen S-S-Brücken beruhen. Das gehäufte Auftreten dieser filamentären Assoziate im Verbund mit Typ III-Kollagen stützt diese Deutung, da bekanntlich Typ III-Kollagen im Unterschied zu Typ I Cystinreste in den  $\alpha$ -Ketten enthält (Chung et al., 1974).

Es wäre denkbar, daß die vielerorts beobachteten und beschriebenen quergebänderten Assoziate eine Momentaufnahme eines Kollagenzustandes auf dem Weg eines kollagenolytischen Prozesses darstellen. Da die beschriebenen Fundorte auch reich an Typ III-Kollagen sind, liegt es nahe, diese Assoziate als typenspezifisch anzusehen, zugleich als Anzeichen besonderer Gewebsaktivitäten.

Die u.a. von Wetzstein et al. (1963) und Kimura et al. (1975) beschriebenen bandartigen Körper mit *unterteilter* Querstreifung und einer Identitätsperiode von 1000–1500 Å wurden in diese Betrachtungen nicht einbezogen, da sie sich in ihrer Struktur deutlich von den hier beschriebenen filamentären Assoziaten unterscheiden. Ebenso werden die von Sun et al. (1975) im Zusammenhang mit quergebänderten Assoziaten besprochenen stäbchenartigen Körper mit einer Querbänderung im Abstand von 270 Å aus dem gleichen Grund nicht berücksichtigt.

Frl. B. Höltken und Frau B. Moraw danken wir für ihre Mitarbeit.

## Literatur

- Bowitz, R., Jonak, R., Nemetschek-Gansler, H., Nemetschek, Th., Riedl, H., Rosenbaum, G.: The elasticity of the collagen triple helix. *Naturwissensch.* **63**, 580 (1976)
- Chung, E., Keele, E.M., Miller, E.J.: Isolation and characterisation of the cyanogen bromide peptides from the  $\alpha_1$ (III)-chains of human collagen. *Biochemistry* **13**, 3459–3464 (1974)
- Doerr, W., Moschner, D.: Über Verschiebeschichten der Aortenwand. In: *Perfusionstheorie der Arteriosklerose*. Ed. Bargmann, W., Doerr, W. Heft 13. Stuttgart: Thieme 1963
- Friedmann, I., Cawthorne, T., Bird, E.S.: Broad-banded striated bodies in the sensory epithelium of the human macula and in neurinoma. *Nature (London)* **207**, 171–174 (1965)
- Gabbiani, G., Ryan, G.B., Majno, G.: Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* **27**, 549–550 (1971)
- Gärtner, J.: „Long-spacing“ Kollagen in der Wand einer Netzhautarteriole. *Path. Microbiol.* **29**, 55–62 (1966)
- Gokel, J.M., Hübner, G., Meister, P., Remberger, K.: Zur formalen Pathogenese des Morbus Dupuytren. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **60**, 474 (1976)
- Goldberg, B., Green, H.: An analysis of collagen secretion by established mouse fibroblast lines. *J. Cell Biol.* **22**, 227–258 (1964)
- Gross, J., Nagai, Y.: Specific degradation of the collagen molecule by tadpole collagenolytic enzyme. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **54**, 1197 (1965)
- Heilmann, K., Nemetschek, Th., Völkl, A.: Das Ehlers-Danlos-Syndrom aus morphologischer und chemischer Sicht. *Virchows Arch. A Path. Anat.* **354**, 268–284 (1971)
- Highberger, J.H., Gross, J., Schmitt, F.O.: Electron microscope observations of certain fibrous structures obtained from connective tissue extracts. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3321 (1950)
- Jakus, M.A.: Studies on the cornea. The fine structure of descemet's membrane. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* **25**, 243–252 (1956)
- Kang, A.H., Nagai, Y., Piez, K.A., Gross, J.: Studies on the structure of collagen utilizing a collagenolytic enzyme from tadpole. *Biochemistry* **5**, 509–515 (1966)

- Kimura, K., Koizumi, F., Kihara, I., Kitamura, S.: Fibrous long spacing collagen fibrils in the glomeruli of experimental amyloidosis in rabbit. *Lab. Investigation* **32**, 279–285 (1975)
- Kühn, K., Zimmer, E.: Eigenschaften des Tropokollagenmoleküls und deren Bedeutung für die Fibrillenbildung. *Z. Naturforsch.* **16b**, 648–658 (1961)
- Luse, S.A.: Electron microscope studies of brain tumors. *Neurology* **10**, 881–905 (1960)
- Marquart, K.-H., Luz, A., Gössner, W.: Sogenanntes „fibrous long-spacing collagen“ in einem Osteosarkom der Maus. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **370**, 177–183 (1976)
- Mollo, F., Monga, G., Stramignoni, A.: Banded structures in the connective tissue of lymph nodes in hodgkins disease. *J. Microscopy* **7**, 451–454 (1968)
- Mollo, F., Monga, G.: Banded structures in the connective tissue of lymphomas, lymphadenitis and thymomoas. *Virchows Arch. Abt. B, Zellpath.* **7**, 356–366 (1971)
- Nakaizumi, Y., Hogan, M.J., Feeney, L.: The ultrastructure of bruch's membrane. *Arch. Ophthalm.* **72**, 395–400 (1964)
- Neuberger, A., Perrone, J.C., Slack, H.G.B.: The relative metabolic inertia of tendon collagen in the rat. *Biochem. J.* **49**, 199 (1951)
- Nordwig, A., Hörmann, H., Kühn, K., Graßmann, W.: Weitere Versuche zum Abbau des Kollagens durch Kollagenase. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **325**, 242–250 (1961)
- Nemetschek, Th., Meinel, A., Nemetschek-Gansler, H., Reill, P., Riedl, H.: Zur Ätiologie der Kontraktur beim Morbus Dupuytren. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **372**, 57–74 (1976)
- Parakkal, P.F.: Role of macrophages in collagen resorption during hair growth cycle. *J. Ultrastruct. Res.* **29**, 210–217 (1969)
- Pérez-Tamayo, R.: Collagen resorption in Carrageenin granulomas II. Ultrastructure of collagen resorption. *Lab. Investig.* **22**, 142–159 (1970)
- Pillai, P.A.: A banded structure in the connective tissue of nerve. *J. Ultrastr. Res.* **11**, 455–468 (1964)
- Silberberg, R., Silberberg, M., Feir, D.: Occurence of long-spacing (FLS) collagen in the articular cartilage of the mouse. *Path. Microbiol.* **26**, 779–783 (1963)
- Sun, C.N., White, H.J.: Extracellular cross-striated structures in human connective tissue. *Tissue & Cell* **7**, 419–432 (1975)
- Vegge, T., Ringvold, A.: The ultrastructure of the extracellular components of the trabecular meshwork in the human eye. *Z. Zellforsch.* **115**, 361–376 (1971)
- Wetzstein, R., Schwink, A., Stanka, P.: Die periodisch strukturierten Körper im Subkommissuralorgan der Ratte. *Z. Zellforsch.* **61**, 493–523 (1963)
- Wigger, H.J., Mitsudo, S.M.: Fibrous histiocytoma simulating congenital fibrosis. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **370**, 255–266 (1976)

*Eingegangen am 18. Februar 1977*