

## Aortenamyloidose im Erwachsenenalter\*

Salvatore Battaglia und Gian Paolo Trentini

Institut für Pathologische Anatomie und Histologie der Universität, Modena, Italien

### Aortic Amyloidosis in Adult Life

**Summary.** Aortic amyloid deposits were found in 53% of adult subjects (mean age 47.5 years). They appeared to be localized mainly in the media-intimal border zone and the internal third of the aortic media, and were not usually related to atherosclerotic lesions. The thoracic aorta was more extensively and frequently involved than the abdominal.

It was concluded that aortic amyloidosis:

1. is progressive in its extent and distribution
2. does not seem to be related to atherosclerosis
3. should not be considered to be a form of senile amyloidosis, but rather a peculiar microfocal amyloidosis of the aorta.

**Key words:** Aorta – Amyloidosis – Adult life.

**Zusammenfassung.** Zur Untersuchung gelangte die Aorta von 32 Erwachsenen mit einem Durchschnittsalter von 47,5 Lebensjahren. Zum Vergleich wurden 8 Aorten von Obduktionsfällen über 60 Lebensjahren, Anteile des linken Vorhofmyokards von Obduktionsfällen und 26 Biopsiepräparate aus der Aorta abdominalis untersucht. In 53% der 32 Erwachsenenfälle unter 60 Jahren wurde Amyloidsubstanz in der Aorta mit Lokalisation in der Grenzzone zwischen Intima und Media sowie vor allem im inneren Drittel der Media festgestellt. Selten wurden Ablagerungen in der Peripherie von atheromatösen Herden und noch seltener im Atheromherd selbst beobachtet. Bei einem Vergleich zwischen Brust- und Bauchaorta war die Aorta thoracica intensiver und häufiger befallen.

---

*Sonderdruckanforderungen an:* Prof. S. Battaglia, Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, Università degli Studi di Modena, Via Berengario 4, I-41100 Modena, Italien

\* Mit Unterstützung der C.N.R., Roma

Aus den Untersuchungen wird der Schluß gezogen, daß die Aortenamyloidose

1. bezüglich Häufigkeit, Quantität und Verteilung progressiv ist,
2. nicht in wechselseitiger Beziehung zur Ausprägung der Arteriosklerose zu stehen scheint, und
3. nicht einfach als senile Amyloidose verstanden werden darf.

Sie stellt vielmehr eine besondere Form der kleinherdigen Amyloidablagerung dar, deren Krankheitswert jedoch unbedeutend ist.

## Einleitung

Im Jahre 1966 stellten Schott und Möhn eine Aortenamyloidose bei Patienten zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr fest, und zwar mit zunehmender Altershäufigkeit (Anstieg von 3,2 auf 24,6%). Später behauptete Schwartz (1967, 1970), bei Patienten über 55 Lebensjahren nie Aorten ohne Amyloidablagerungen beobachtet zu haben. Demgegenüber stellten Wright und Calkins (1974) Amyloidspuren in der Aorta nur bei 68% von 100 Patienten über 60 Lebensjahren fest.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Amyloidspuren in der Aorta bei Patienten unter 60 Lebensjahren zu untersuchen.

## Material und Methoden

Es wurden 32 Aorten von Patienten unter 60 Lebensjahren (zwischen 20 und 57 Jahren, Durchschnittsalter 47,5 Jahre) und zum Vergleich 8 Aorten von Patienten über 60 Lebensjahren (Durchschnittsalter 74 Jahre) untersucht. Bei allen untersuchten Fällen (Todesursachen: Hirndurchblutungsstörungen, maligne Tumoren, Myokardinfarkt, akute Infektionen) bestand weder klinisch noch morphologisch eine systemische Amyloidose.

Zusätzlich wurden Anteile aus dem linken Myokardvorhof (24 Fälle) entnommen und auf Amyloidablagerungen untersucht, da nach den Angaben von Wright und Calkins (1974) die Amyloidose vorwiegend in diesem Bereich lokalisiert ist.

Die Aorten wurden in ganzer Länge längs aufgeschnitten, in Streifen von ungefähr 1 cm Dicke aufgeteilt und dann zu einem Band nach der Methode von Doerr (1960) gedreht, um Einbettungen zahlreicher Blöckchen verschiedener Aortensegmente und für jeden Fall die Anlegung einer Karte mit genauer Lokalisation der makroskopisch festgestellten Läsionen vornehmen zu können. Außerdem wurden 26 bioptische Präparate aus der Aorta abdominalis analysiert, welche bei By-pass-Eingriffen oder der Operation von Aortenverschlüssen entnommen worden waren. In 15 Fällen handelte es sich um Patienten unter 60 Lebensjahren (Durchschnittsalter 52 Jahre) und in 11 Fällen über 60 Lebensjahren (Durchschnittsalter 66,5 Jahre), bei denen klinisch keine systemische Amyloidose bestanden hatte.

6  $\mu$  dicke Paraffinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Weigert-Elastica und alkalischem Kongorot (Puchtler et al., 1962) gefärbt und die Reaktion von DMAB-Nitrit auf Tryptophan geprüft. Vor der Kongorotfärbung wurde eine Behandlung mit Permanganat vorgenommen, um die „sensitiven“ von den resistenten Amyloidablagerungen zu unterscheiden. Dabei wurde die Methode nach Wright et al. (1977) angewendet. In einigen Fällen wurde die Methode abgeändert, um auch Teileffekte des Permanganat-Tests zu erkennen. Die Schnitte wurden zuerst mit Kongorot gefärbt und fotografiert, danach mit Permanganat behandelt, nochmals mit Kongorot gefärbt und wiederum in gleicher Art fotografiert, um die Ergebnisse zu vergleichen. Die Gültigkeit der so veränderten Methode wurde vorher am Fall einer Permanganat-sensitiven schweren Leberamyloidose

geprüft. Die Färbung mit Kongorot wurde auch im polarisierten Licht zum Nachweis der grünen Polarisationsfarbe untersucht. Einige, mit Kongorot gefärbte Schnitte wurden in Gummi arabicum eingeschlossen, um mit der topo-optischen Methode die Einwirkung von Kollagendoppelbrechung auszuschalten (Romhanyi et al., 1970; Romhanyi, 1971).

## Ergebnisse

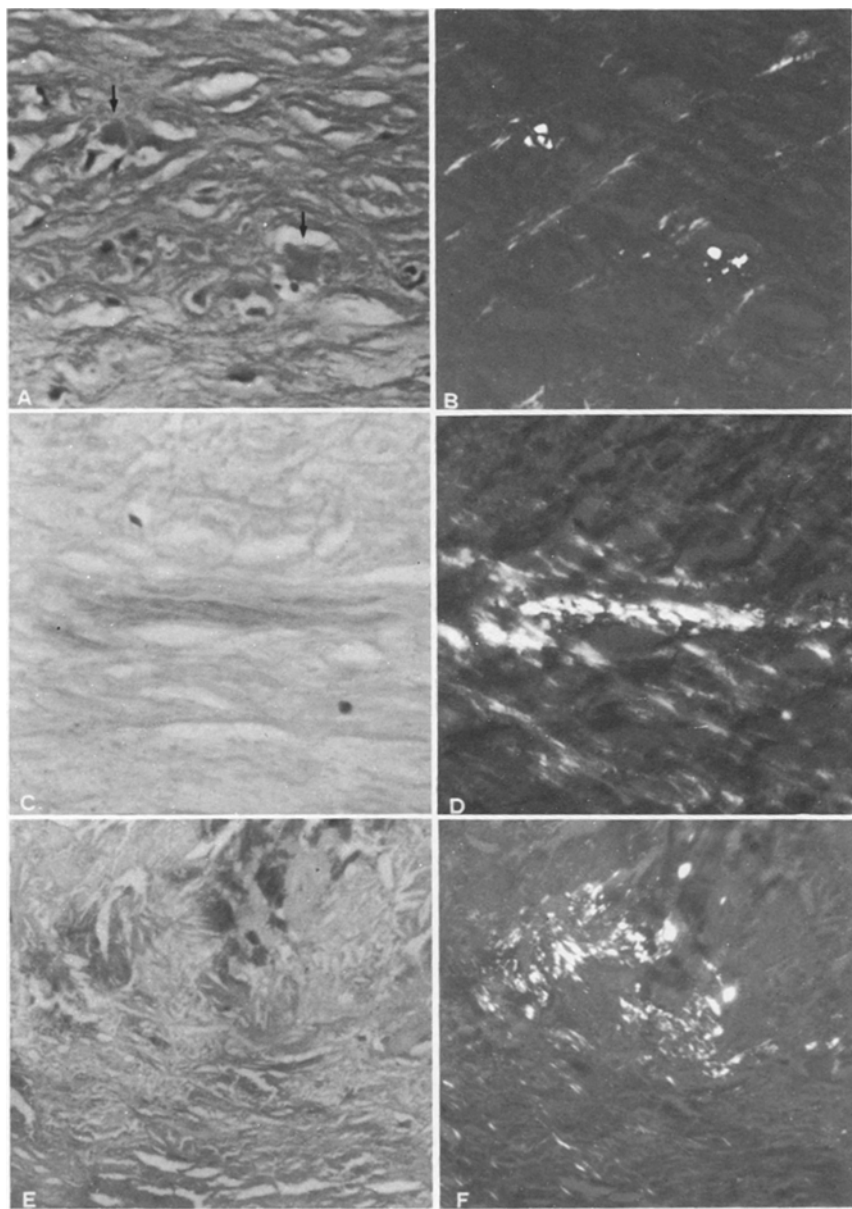
Die Häufigkeit der Amyloidablagerungen im untersuchten Material ist in der Tabelle 1 wiedergegeben. Die Fälle, in denen lediglich 2–3, sehr feine Körnchen über den gesamten untersuchten Schnitten einer Aorta festgestellt wurden, galten als negativ. Aus Tabelle 1 ist ferner ersichtlich, daß im Obduktionsmaterial 53% der Fälle Amyloidablagerungen aufweisen. Im bioptischen Material sind dagegen in der Altersgruppe unter 60 Lebensjahren keinerlei Ablagerungen anzutreffen, dagegen in 27% der Fälle mit einem Lebensalter von über 60 Jahren. Diese Differenz ist darauf zurück zu führen, daß bei chirurgischen Eingriffen nur ein begrenzter Aortenteil aus der Aorta abdominalis entnommen wird. Der Unterschied in der Lokalisation der Amyloidablagerungen zwischen der Brust- und Bauchaorta kommt in Tabelle 2 deutlich zum Ausdruck. Die weitaus vermehrte Häufigkeit in der Aorta thoracica geht aus den Zahlen hervor (17 Fälle gegenüber 10 Fälle mit Ablagerungen in der Aorta abdominalis). Die Tabelle 2 zeigt außerdem, daß Männer häufiger Amyloidablagerungen aufwiesen als Frauen und die Aortenamyloidose mit zunehmendem Alter häufiger anzutreffen ist.

Die Amyloidablagerungen sind in ihrer Größe und Form verschieden, weisen aber zwei Grundmerkmale auf: granuläre oder streifenartige Struktur. Die Größe der Granula kann bis ca. 200  $\mu$  betragen. Häufig lagern sich zahlreiche Körnchen in der gleichen Zone zusammen. Mitunter liegen die Granula im Cytoplasma der Myocyten. Die streifenartigen Ablagerungen erreichen eine größere Ausdehnung mit einer Länge von 400–500  $\mu$  und eine Dicke im mittleren Teil von 50–80  $\mu$ . Es konnte ausgeschlossen werden, daß die beiden Typen der Amyloidablagerung Folge eines Schnittartefakts sind.

Die Amyloidsubstanzen wurden in der Grenzzone zwischen Intima und Media und vor allem im inneren Drittel der Media beobachtet. Es wurde keine Verbindung zwischen den Amyloidformationen und atheromatösen Plaques festgestellt. Nur selten wurden streifenartige Amyloidablagerungen an der Peripherie von Atheromen gesehen und noch seltener genau innerhalb des atheromatösen Breis. Die Kardioamyloidose tritt weniger häufig auf als die Aortenamyloidose,

**Tabelle 1.** Häufigkeit der Amyloidablagerungen in der Aorta nach Altersgruppen und Art des Materials

Art des Materials	Anzahl der Fälle	Altersgruppen (Durchschnittsalter in Jahren)	Positiv	%	Negativ
Obduktion	32	unter 60 (47,5)	17	53	15
Biopsie	15	unter 60 (52)	0	0	15
	11	über 60 (66,5)	3	27	8



**Abb. 1.** **A, B** Granuläre Amyloidablagerungen mit Lokalisation in den Myocyten ( $\downarrow$ ) der Aorta. **C, D** Streifenartige Amyloidablagerungen der Aorta. **E, F** Amyloidsubstanz im atheromatösen Brei. (In allen Abbildungen mit polarisiertem Licht wird auf die geringe Kollagendoppelbrechung hingewiesen). Alkalisches Kongorot im Hellfeld (**A, C, E**) und im polarisierten Licht (**B, D, F**). Vergr.  $320\times$  (**A, B, C, D**) bzw.  $125\times$  (**E, F**)

Tabelle 2. Verteilung des Aortenamyloidose nach Geschlecht, Alter und Lokalisation

Aorta thoracica	● ○ ○ ○	○ △	▲ ○ ○ ○ ● ● ●	▲ △ △ △ ○ ○ ○ ○ ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●
Anzahl der Fälle	4	2	7	19
Aorta abdominalis	● ○ ○ ○	○ △	△ ○ ○ ○ ○ ○ ●	△ △ △ △ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ● ● ● ● ● ● ● ●
Alter	20 – 29 Jahre	30 – 39 Jahre	40 – 49 Jahre	50 – 59 Jahre

△ Frau, Amyloidbefund negativ. ▲ Frau, Amyloidbefund positiv.  
○ Mann, Amyloidbefund negativ. ● Mann, Amyloidbefund positiv.

Tabelle 3. Verteilung der Kardioamyloidose nach Alter und Aortenamyloidose

Kardioamyloidose	0	0	2	3 + 2 <sup>a</sup>
Anzahl der Fälle	3	2	6	13
Aortenamyloidose	1	0	4	8
Alter	20 – 29 Jahre	30 – 39 Jahre	40 – 49 Jahre	50 – 59 Jahre

<sup>a</sup> Fälle von Kardioamyloidose bei Patienten ohne Aortenamyloidose

auch wenn in zwei Fällen die zugehörige Aorta amyloidfrei war (Tabelle 3). Sämtliche Ablagerungen in der Aorta und im Herzen waren Tryptophan-positiv und Permanganat-resistent.

Diskussion

Nach unseren Befunden scheint die Häufigkeit von Amyloidablagerungen in der Aorta bei Frauen geringer zu sein als bei Männern, wenngleich wegen der beschränkten Fallzahl eine solche Auffassung nur mit Einschränkung vertreten werden kann. Unsere Daten stimmen jedoch mit denen der Literatur überein (Härtter, 1949; Battaglia, 1964; Anderson, 1976). Die Hauptablagerungen sind auf das innere Drittel der Media konzentriert. Dieser Befund stimmt wiederum mit anderen Untersuchungsergebnissen überein (Schott und Möhn, 1966; Schwartz, 1967; Romhanyi, 1971, 1972; Wright und Calkins, 1974). Die Intima-Amyloidose wurde in beträchtlicher Häufigkeit von Schwartz (1970) und von Romhanyi (1972) nur in Fällen mit systemischer Amyloidose beobachtet. Bei Schwartz ist jedoch der Amyloidtyp nicht definiert, während Romhanyi eine

sekundäre Permanganat-Trypsin-sensitive Amyloidose in der Intima zusammen mit einer senilen Permanganat-Trypsin-resistenten Amyloidose der Media feststellt.

Die Aortenamyloidose zeigt bezüglich ihrer Verteilung im thoracalen und abdominalen Segment vor dem 60. Lebensjahr eine erhöhte Befallsquote im Brustbereich. In unserem bioptischen Material haben wir Amyloidablagerungen in der Aorta abdominalis nur bei Patienten über 60 Lebensjahren beobachtet. Wir schließen daraus, daß die Aortenamyloidose im Brustsegment beginnt und später auch das Bauchsegment einbezieht, wobei sich diese Unterschiede mit steigendem Lebensalter ausgleichen. Eine Erklärung für dieses Verhalten ist noch nicht möglich. Ebenso ist der niedrige Prozentsatz von Aortenamyloidose der Brustaorta, den Schott und Möhn (1966) in ihrem reichhaltigen, ausschließlich aus der Brustaorta stammenden Material fanden, ungeklärt.

Die räumliche Distanz von atheromatösen Plaques und Amyloidsubstanzablagerungen bestätigt die Beobachtungen von Schwartz (1970) sowie Wright und Calkins (1974), wonach sich keine Korrelation der beiden pathologischen Prozesse ergibt, wenngleich auch beide progressiv sind. Der gelegentliche Befund von Amyloidspuren im atheromatösen Brei, den Schwartz illustriert hat (1970), muß als passiver Einschluß der paraatheromatösen Amyloidablagerungen mit zunehmendem Zerfall eines Atheroms verstanden werden. Die uns bis jetzt zur Verfügung stehenden Untersuchungsunterlagen erlauben es nicht, endgültige Schlüsse bezüglich einer eventuellen pathogenetischen Beziehung zwischen Amyloidablagerungen und Myocyten zu ziehen.

Die Gefäßamyloidose, besonders in der Form der kongophilen Gefäßwandentartung, ist von Doerr (1970) im Rahmen der dysorisch-perfusorischen Gefäßwandschäden erörtert worden. Bei dysorisch-perfusorischen Gefäßwandschäden können ohne weiteres Übergänge von plasmatischen Vorläufern zu fibrillärem Amyloid angenommen werden, wobei eine Endo- und Exocytose (Glenner und Page, 1976) in Myocyten eine Rolle spielen kann. Dieser Ablauf läßt sich in mancher Hinsicht mit der Arteriosklerose (Doerr 1963, 1970) vergleichen, wobei ebenfalls die Myocyten beteiligt sind (Benditt, 1976; Ross und Glomset, 1976; Weber, 1977).

Die mit den Aortenfällen übereinstimmende Kardioamyloidose zeigt eine geringere Häufigkeit als die Aortenamyloidose. Dies paßt zu den Ergebnissen von Wright und Calkins (1974), die außerdem eine erhöhte Häufigkeit der Kardioamyloidosefälle mit zunehmendem Alter fanden.

Die Permanganat-Resistenz der Amyloidablagerungen unserer Fälle entspricht einer primären Amyloidose. Die Tryptophan-Positivität schließt eine Korrelation mit Amyloid vom endokrinen Typus aus.

Es geht aus den hier aufgeführten Daten deutlich hervor, daß die Aortenamyloidose nicht als senile Amyloidose verstanden werden darf. Dies wäre eine übertriebene Vereinfachung, da die von Wright und Calkins (1974) bei Patienten über 60 Lebensjahren beobachteten Bilder von uns auch bei Patienten unterhalb dieser Altersgruppe gefunden wurden, wenn auch weniger häufig und weniger intensiv. Die Aortenamyloidose tritt als senile, präsenile und adulte Form auf und stellt eine besondere Organamyloidose dar. Bei der Organamyloidose jedoch hängt die nosologische Bedeutung unseres Erachtens von der Insuffizienz des

einzelnen Organes selbst ab, die bei primärer, nicht systemischer Aortenamyloidose völlig fehlt. Die Amyloidsubstanz in der Aorta ist immer kleinherdig, nicht zusammenfließend und nur histologisch nachweisbar. Daraus sollte man schließen, daß man nicht von einer senilen Amyloidose sprechen kann, die nur eine Teilerscheinung des gesamten Problems darstellt, sondern vielmehr und richtiger von einer kleinherdigen Amyloidose der Aorta im Sinne einer speziellen progressiven Organablagerung.

## Literatur

- Anderson, R.: Familial amyloidosis with polyneuropathy. Umea University Med. Diss. (New Series) **12**, 1–64 (1976)
- Battaglia, S.: Results of a statistical investigation on amyloidosis. *Pathol. Microbiol.* **27**, 792–808 (1964)
- Benditt, E.: Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Beitr. Pathol.* **158**, 405–416 (1976)
- Doerr, W.: Morphologische Untersuchungen zur Entstehung der Aortensklerose. *Dtsch. Med. Wschr.* **85**, 1401–1405 (1960)
- Doerr, W.: Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: G. Thieme 1963
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. In: *Handbuch der Allgemeine Pathologie* Bd III, Teil IV. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Glenner, G.G., Page, D.L.: Amyloid, Amyloidosis and Amyloidogenesis. *Int. Rev. Exp. Pathol.* **15**, 1–92, (1976)
- Härtter, W.: Statistische Untersuchungen über Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Amyloidose. *Dtsch. Med. Wschr.* **74**, 1359–1362 (1949)
- Puchtler, H., Sweat, F., Levine, M.: On the binding of Congo red by amyloid. *J. Histochem. Cytochem.* **10**, 355–364 (1962)
- Romhanyi, G.: Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topo-optical staining reaction with Congo red. *Virchows Arch. A. Path. Anat.* **354**, 209–222 (1971)
- Romhanyi, G.: Differences in ultrastructural organisation of amyloid as revealed by sensitivity or resistance to induced proteolysis. *Virchows Arch. A. Path. Anat.* **357**, 29–52 (1972)
- Romhanyi, G., Deak, G., Bukovinszky, A.: Collagen specific topo-optical staining reaction with Congo red and its ultrastructural interpretation. *Acta Morpho. Acad. Sci. Hung.* **18**, 261–282 (1970)
- Ross, R., Glomset, A.: The Pathogenesis of Atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **295**, 368–377 u. 420–425 (1976)
- Schott, H.J., Möhn, R.: Feinstruktur der Aortenmedia in der Biomorphose. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **50**, 376–378 (1966)
- Schwartz, P.: Über kardiovaskuläre Amyloiddegeneration im Alter. *Zbl. allg. Path.* **110**, 341–350, (1967)
- Schwartz, P.: Amyloidosis, cause and manifestation of senile deterioration. Springfield: Thomas 1970
- Weber, G.: B-Morfogenesi delle lesioni parietali. In: *Arteriosclerosi* (Paoletti R. e coll., Eds.) Milano: C.E.I. 1977
- Wright, J.R., Calkins, E.: Relationship of amyloid deposits in the human aorta to aortic arteriosclerosis: a postmortem study of 100 individuals over 60 years of age. *Lab. Invest.* **30**, 767–773 (1974)
- Wright, J.R., Calkins, E., Humphrey, L.: Potassium permanganate reaction in amyloidosis: a histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab. Invest.* **36**, 274–281 (1977)