

(Aus der Neurologischen Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals Berlin-Buch [Direktor: Dr. *Rosenhagen*] und der Histopathologischen Abteilung [Prof. Dr. *Haller-vorden*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung [Direktor: Prof. Dr. *Spatz*].)

Über Paramyloidose mit besonderer Beteiligung der peripheren Nerven und granulärer Atrophie des Gehirns, und über ihre Beziehungen zu den intracerebralen Gefäßverkalkungen.

Von

Wolfgang Götze und Wilhelm Krücke¹.

Mit 17 z. T. farbigen Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. April 1941.)

Die Beteiligung des Nervensystems bei der Paramyloidose ist sehr selten. Unter den uns bekannten 42 Fällen haben eine deutliche Amyloidose des Nervenparenchyms nur die Fälle von *Navasquez* und *Treble* und von *Plenge* gezeigt. Im Jahre 1929 hat *Lubarsch* den Begriff der atypischen Amyloidose geprägt und das Krankheitsbild näher gekennzeichnet. Von *Picchini* und *Fabris* wurde es Paramyloidose genannt. Für die Diagnose der „atypischen Amyloidose“ oder „Paramyloidose“ stellte *Lubarsch* 5 Punkte auf: 1. Das völlige Verschontsein der sonst stark bevorzugten Organe und Gewebe, nämlich Leber, Milz, Niere. 2. Die starke Bevorzugung und ungewöhnliche Mächtigkeit der Ablagerungen in den bei der typischen Amyloidose gar nicht oder nur gering beteiligten Organen, wie Herz, Lunge, quergestreifte und glatte Muskulatur, Haut, seröse Häute usw. 3. Die oft knötchenförmige oder gar knotenförmige Beschaffenheit der Ablagerungen. 4. Die mehrfachen Abweichungen im Ausfall der kennzeichnenden Reaktionen bei der Färbung. 5. Das Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit.

Trotz zahlreicher Arbeiten über die Paramyloidose sind die Fragen über die Entstehungsursachen noch immer nicht geklärt. In einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Paraproteinosen kam *Apitz* zu neuen Gesichtspunkten auch für die Paramyloidose, die an Hand unseres Falles besprochen werden sollen. Der von uns beobachtete Fall zeigt eine sehr hochgradige in dieser Form noch nicht bekannte Ablagerung von Amyloid in den peripheren Nerven und außerdem eine granuläre Atrophie der Groß- und Kleinhirnrinde.

Auszug aus der Krankengeschichte (Neurologische Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals, Nr. 732 vom 31. 8. 37):

64jähriger Bildhauer. Der Vater starb 68 Jahre alt an „Nierenwassersucht“, Mutter 76 Jahre alt gestorben. Ein Bruder 50 Jahre alt an Nierenleiden gestorben. Der Kranke war Sportler. Den Weltkrieg hat er bis zum Ende mitgemacht. Einmal an Tripper erkrankt. 1917 Malaria durchgemacht.

¹ Klinischer Teil *W. Götze*, anatomischer Teil *W. Krücke*.

Neurologisch. Mit 59 Jahren trat eine zunehmende Schwäche in beiden Beinen, rechts stärker als links auf, so daß er sich schließlich nur noch an zwei Stöcken fortbewegen konnte. Hinzu trat ein pelziges Gefühl in den Beinen und Empfindungsstörungen an den Händen. Spontanschmerzen hatte er damals nicht. Innerhalb von 4 Jahren wurden auch die Hände, wieder rechts mehr als links, schwach. Deswegen mußte er seine Arbeit aufgeben. Die Geschlechtstätigkeit ließ im letzten Jahr erheblich nach, Erektionen traten nicht mehr auf.

Befund. Ausgedehnte Glatzenbildung, angewachsene Ohr läppchen, an den Armen einzelne kleine Fibrome. Welke Haut, Unterschenkel und Füße ödematös geschwollen. Bei hängenden Beinen Rötung der Füße. Keine Cyanose oder Dyspnoe. Herzgrenzen nicht verbreitert, Töne rein. Puls 80 in der Minute, regelmäßig. RR. 120/80. Urin o. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit 11 mm in der Stunde, Differentialblutbild o. B. Im Liquor Pandy und Nonne negativ. Gesamteiweiß 22 mg-%.

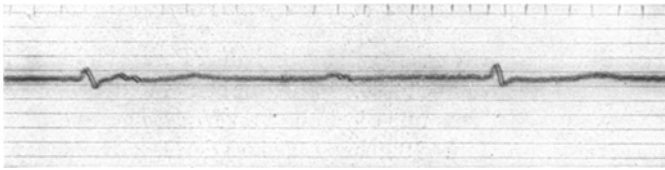


Abb. 1. Elektrokardiogramm. Totaler Block im Verhältnis 2 : 1.

Augenhintergrund o. B. Euphorische Stimmungslage. Schultermuskulatur o. B. An den Gliedmaßen starke, symmetrische Atrophie der Muskulatur einschließlich der Oberarme und Oberschenkel. Spatia interossea eingesunken, Affenhand beiderseits. Händedruck völlig kraftlos. Plantar- und Dorsalflexion der Füße beiderseits mit stark herabgesetzter Kraft ausführbar. Knie- und Ellenbogengelenke aktiv frei beweglich. Plantarflexion der Zehen aktiv nicht auslösbar. Die Sehnenreflexe fehlen, der Tonus der Muskulatur ist herabgesetzt. Keine Pyramidenzeichen. Bauchmuskeln nicht paretisch, Bauchdeckenreflexe in allen Lagen auslösbar. Der Kranke kann weder gehen noch stehen, läßt zeitweise Stuhl und Urin unter sich. Sprache etwas schwerfällig, klossig, aber gut verständlich. Herabsetzung der Berührungsempfindung in beiden Händen und an den Beinen bis zu den Oberschenkeln hinauf, die nach proximal zu an Stärke abnimmt. Trockene abschilfernde Haut der Unterschenkel, an beiden Füßen trockene Druckstellen.

Im Oktober 1937 entwickelten sich an den Füßen ohne Schmerzen trophische Geschwüre, die im Verlauf der Erkrankung noch wiederholt auftraten. Mehrmals kam es zu heftigen Schweißausbrüchen am ganzen Körper. Eine elektrische Untersuchung zeigte zu dieser Zeit bei galvanischem Strom träge Zuckungen aller kleinen Handmuskeln, an den Unterschenkeln dagegen noch prompte Reaktion. Im Urin Eiweiß positiv, einzelne Erythrocyten im Sediment. Hb. 70%, Erythrocyten 4,4 Mill., Leukocyten 13250. Differentialblutbild o. B.

Schon bei einer Nachuntersuchung im Dezember 1937 bestand eine vollständige Parese der Bauchmuskeln, die Kraft und aktive Beweglichkeit der Gliedmaßen hatte erheblich nachgelassen. An sämtlichen Muskeln, auch am Rumpf, fanden sich fibrilläre Zuckungen. Die Mimik war auffallend starr, die Augenbewegungen langsam. Die Ödeme der Unterschenkel nahmen stark zu.

Im September 1938 trat im Verlauf einer Digitalisbehandlung, die bei einer Überschußausscheidung von Wasser nicht zur Beseitigung der Beinödeme führte, ein Herzblock im Verhältnis 2 : 1 auf. Das Ekg (s. Abb. 1) ergab: Frequenz 35 in der Minute, P-Qu verschieden lang, R in allen Ableitungen sehr niedrig, T 3 nicht deutlich, RR 110/70. Der Block bestand bis zum Tode unverändert fort.

Bis zum *Mai 1939* hatte sich die Erkrankung langsam fortschreitend weiter entwickelt. Die Muskelatrophien an Armen und Beinen hatten stark zugenommen, Finger und Hände konnten beiderseits aktiv kaum noch bewegt werden. Die Empfindungsstörung für alle Qualitäten reichte bis zu den Oberarmen und nahm stammwärts deutlich an Stärke ab. Elektrisch fand sich bei galvanischer Prüfung träge Zuckung aller Armmuskeln, soweit sie überhaupt erregbar waren. Auch quantitativ war die galvanische Erregbarkeit stark herabgesetzt.

Die reflektorische Hyperämie nach Nadelstich an den Händen fehlte, an den Armen war sie schwach auslösbar, an der Brust deutlich. Mit Hyperämol gesetzte Hautrötungen an den Unterarmen hielten übermäßig lange an. Nach Anlegen von *Esmarchscher* Blutleere an beiden Armen von 3 Min. war die reaktive Hyperämie nur schwach und hielt nur 2 Min. an. Die Bauchdecken waren völlig schlaff, die BDR. fehlten. In Hüft- und Kniegelenken waren aktiv nur noch geringe Wackelbewegungen möglich. Der Umfang der Unterschenkel betrug durch die hochgradigen Ödeme 42 cm. Sensibilität und elektrische Erregbarkeit waren aus diesem Grunde nicht prüfbar. Jedoch vertrug der Kranke Probeexcisionen aus den Unterschenkeln ohne Anästhesie. Im Urin fanden sich Eiweiß, einzelne Erythrocyten und runde Epithelien. In Abständen von Wochen setzten heftige Durchfälle ein. Untersuchungen auf Typhus und Ruhr waren negativ.

Einige Monate vor dem Tode traten wiederholt in Ober- und Unterschenkel spontan Schmerzen auf. Eine Verdickung oder Druckschmerzhaftigkeit der peripheren Nerven bestand nicht. Schweißausbrüche wurden nur noch an den Händen beobachtet. Der Schweißversuch an den Händen zeigte gleichmäßigen Schweißausbruch. Bemerkenswert war eine starke Zunahme der psychischen Veränderungen in der letzten Zeit. Der Kranke antwortete auf Fragen nur noch zögernd, ging auf ein angeschnittenes Thema nicht gleich ein, sondern gebrauchte allgemeine Redensarten. Sein Interesse für die Umwelt und die Zeitereignisse war abgestumpft. Die zeitliche Einordnung für Ereignisse der letzten Jahre war leicht gestört. Es bestand eine gewisse Euphorie gegenüber seinem Befinden und seiner Erkrankung. Trotz völliger Lähmung der Oberschenkel und der zunehmenden Ödeme äußerte er: „Das sind so die Altersbeschwerden, die alle haben. Es geht mir ja schon viel besser und bald kann ich aufstehen.“ Zeitlich und örtlich war er gut orientiert, wußte z. B. fortlaufend über die letzten politischen Ereignisse im Großen Bescheid, löste Rechenaufgaben fehlerlos. Seine Merkfähigkeit war zwar herabgesetzt, aber im Verhältnis zur gemüthlichen Veränderung noch gut erhalten. Es bestand eine ausgesprochene Eßgier. Artikulatorische Sprachstörungen wurden nicht beobachtet.

Das Encephalogramm (vom 22. 12. 39) ergab eine Erweiterung aller Ventrikel und eine vermehrte subarachnoidale Luftansammlung.

Die wiederholt angestellten Blut- und Liquoruntersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine Lues. Eine Blutzuckerdoppelbelastung zeigte einen niedrigen nüchternen Blutzucker (0,85 mg-%), aber sonst einen normalen Verlauf der Kurve.

Es wurden zwei Probeexcisionen (am 17. 8. und 30. 12. 39) aus beiden Unterschenkeln vorgenommen, bei denen die Diagnose atypische Amyloidose gestellt wurde.

In den letzten 9 Tagen vor dem Tode hatte der Kranke täglich Temperaturerhöhungen bis 38,8°. Im Urin Eiweiß und massenhaft Leukocyten, auch Erythrocyten und runde Epithelien. Tod am 24. 1. 40 infolge Pyelonephritis und Bronchopneumonie bei allgemeinem Kräfteverfall. Die klinische Diagnose lautete: Toxische Nervenschädigung, vielleicht auf Grund einer Pyelonephritis mit ungewöhnlicher Ablagerung von Amyloid.

Anatomischer Befund.

Aus dem Sektionsprotokoll: Starke Muskelatrophie, besonders der kleinen Handmuskeln, der Streck- und Beugemuskulatur der Arme. Atrophie der Muskulatur an beiden Beinen, besonders der Streckmuskulatur. Mäßiges Ödem an beiden Unterschenkeln, in noch geringerem Grade an Händen und Armen.

Aus der Sektionsdiagnose: Endocarditis verrucosa der Mitralklappe. Wandständige Thromben im rechten Vorhof und rechten Herzohr. Feinfleckige Amyloidose des Myokards und Endokards, besonders im linken Vorhof (Jodprobe +), Gewicht des Herzens: 585 g. Atrophie der Gaumenmandeln, in der rechten etwa erbsgroßer Absceß. Nephrolithiasis links mit zwei bohngroßen Uratsteinen im Nierenbecken und einem etwa erbsgroßen am Ausgang des Nierenbeckens mit Stenosierung des Ureters. Pyelitis und Ureteritis oberhalb der stenosierte Stelle. Multiple pyelonephritische Abscesse in der Rinde. Infarktschrumpfnieren beiderseits mit feiner Granulierung der Nierenoberflächen. Hydrocele testis rechts, am unteren Pol des rechten Nebenhoden etwa linsengroße gelbliche Einlagerung. Stauungsfettleber, hochgradige allgemeine Stauung und Blutüberfüllung der Organe. Arteriosklerose der Aorta und der größeren Arterien. Im rechten Femurknochen Fettmark.

Nervensystem: Gewicht des Gehirnes 1370 g. Die weichen Häute sind zart und durchscheinend. Die Gefäße an Basis und Konvexität sind makroskopisch frei von Einlagerungen. Auch im Grenzgebiet der Arteria cerebri media, anterior und posterior finden sich keine Gefäßveränderungen, insbesondere keine wurmartige Umwandlung der Gefäße, wie bei der *Winiwarter-Buergerschen* Krankheit. Im Bereich dieses Grenzgebietes ist eine deutliche granuläre Atrophie der Hirnrinde zu sehen. Im Stirnhirn rechts in der zweiten Stirnwindung etwa 10-Pfennigstück großer Erweichungsherd im 3. Stadium. Etwas größerer keilförmiger Erweichungsherd im Endstadium im rechten Occipitalpol, in dem Grenzgebiet zwischen Arteria cerebri media und posterior. Auf Frontalschnitten ist eine Erweiterung der Seitenventrikel deutlich. Im Mark und in den Stammganglien makroskopisch keine Herde. In der Kleinhirnrinde mehrere granuläre Herde, besonders an der Oberfläche beider Kleinhirnhemisphären. Medulla oblongata und Rückenmark makroskopisch unverändert. Die peripheren Nerven sind nicht verdickt, zeigen aber auf dem Querschnitt, besonders im Bereich des Plexus brachialis und des Ischiadicus ein etwas glasiges Aussehen.

Mikroskopische Untersuchung.

Periphere Nerven (Abb. 2—4): Wie schon an dem Material der Probeexcisionen zu sehen war, nahmen die peripheren Nerven an der Amyloidablagerung teil. Die färberischen Reaktionen des Amyloids in unserem Falle unterscheiden sich von denen der allgemeinen Amyloidose dadurch, daß mit Methylviolett keine Metachromasie eintritt und bei der Jod-Schwefelsäurereaktion eine schmutzig graugrüne Farbe auftritt. Die Substanz färbt sich leuchtend rot mit Kongorot, blau bis blaurötlich mit Kresylviolett, hellblau mit Azan und gelb bis gelbbraun bei Elastica- und Heidenhain-van Gieson. Sie zeigt also die etwas abweichenden Reaktionen, wie sie für die atypische Amyloidose bekannt sind. Bei Fettfärbung tritt meist eine diffuse feine Fetteinlagerung in die Amyloidknoten zutage. Die peripheren Nerven zeigen ein ganz ungewöhnlich hochgradiges Befallensein mit der amyloiden Infiltration, die sich von dem Austritt der Spinalnerven aus der Dura bis zu den Endabschnitten der Nerven erstreckt. Das Amyloid ist in Gestalt knotenförmiger Herde, die stellenweise den ganzen Nervenquerschnitt einnehmen, in Endo- und Perineurium abgelagert. Die Nerven sind an diesen Stellen, was auf dem Längsschnitt besonders gut zu sehen ist, aufgetrieben. Die Amyloidknoten bestehen aus wolkigen meist homogenen Massen, in denen noch zahlreiche stark veränderte Kerne vorhanden sind. Um die herdförmigen Amyloidablagerungen ist das Nervengewebe stark aufgelockert, stellenweise ist nur eine solche Auflockerung, ein deutliches Ödem vorhanden mit ganz geringer amyloider Infiltration der Wand eines kleinen Gefäßes in der Mitte. Besonders deutlich ist dieses Verhalten in den Augenmuskelnerven zu sehen, die die geringsten Grade der Amyloidinfiltration aufweisen. Bei Färbungen mit Kresylviolett finden sich an diesen aufgelockerten Stellen meist reichlich mukoiden Substanzen, stellenweise aber auch bei Kresyl-

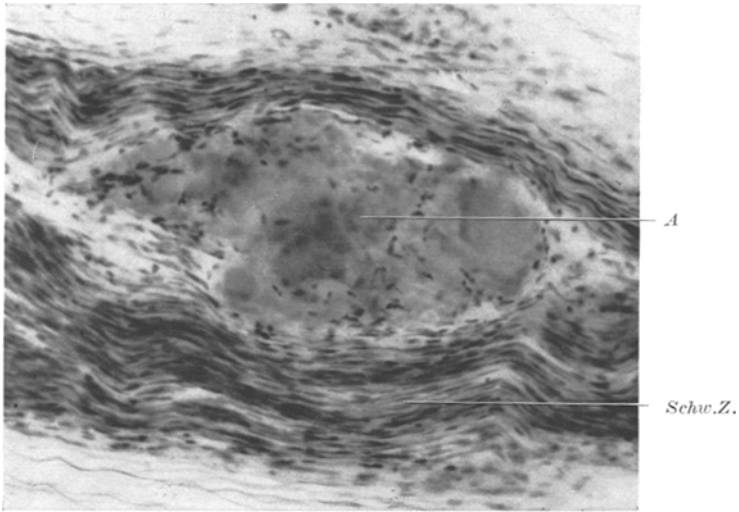


Abb. 2. Nervenfaserbündel aus dem Ischiadicus. Längsschnitt. Gelatine kongorot. Knotenförmige Amyloidose (A) mit Auseinanderdrängung der Nervenfasern. Wucherung Schwannscher Zellen (Schw.Z.) in umgebenden Faserbündeln. Vergr.: Neg. 9 ×, Abzug 9 × 3,5.

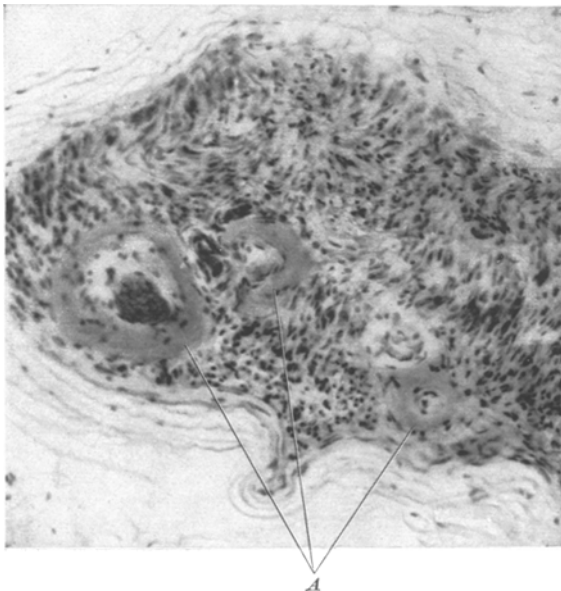


Abb. 3. Nervenfaserbündel aus dem Ischiadicus. Querschnitt. Gelatine kongorot. Amyloidose der Arterienwände (A). Vergr.: Neg. 9 ×, Abzug 9 × 3,5.

violett nur große weitmaschige Hohlräume, mit geringen fleckigen blauen Einlagerungen von Amyloid. An den Stellen dieses Ödems und vor allem in und um

die Amyloidknoten ist das funktionstragende Nervenparenchym weitgehend zerstört. In Markscheidenpräparaten sieht man hier ausgedehnte herdförmige Entmarkungen. Innerhalb der Amyloidknoten finden sich manchmal Reste von Markscheiden mit Auftreibungen und Zersplitterung. Stellenweise finden sich auch zugrunde gehende gewucherte *Schwannsche* Kerne in den Herden. Bei Elastica-

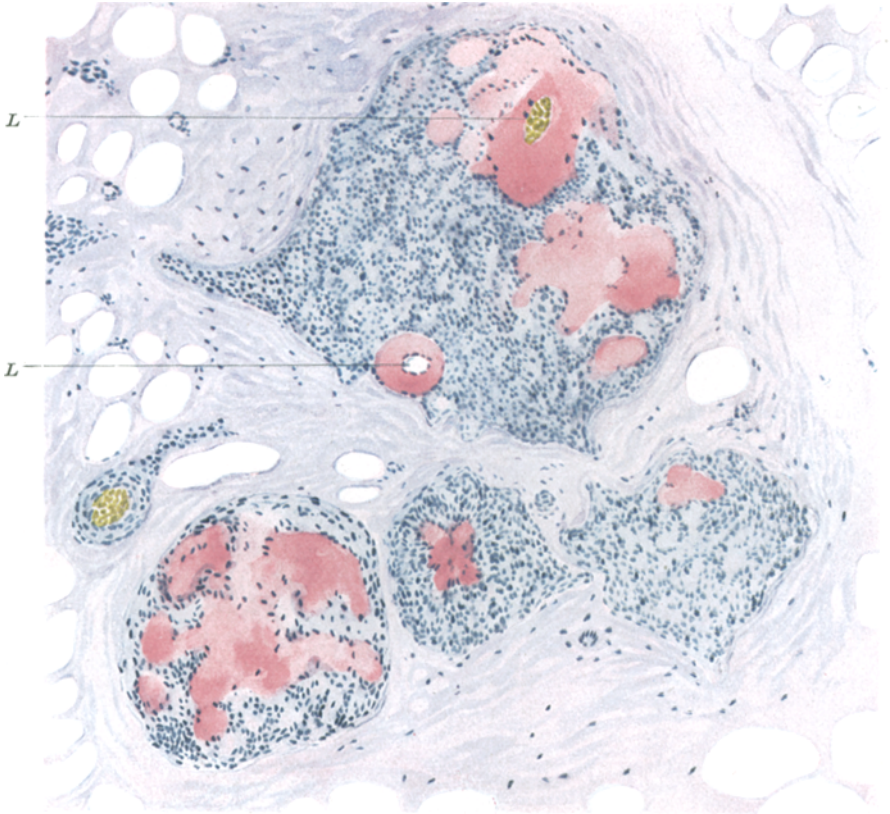


Abb. 4. Querschnitt aus dem Plexus brachialis. Kongorot. Amyloidablagerungen in die Nervenfaserbündel mit z. T. noch deutlich erkennbaren Gefäßlichtungen (L).

van Gieson-Färbung sind in den Amyloidknoten Gefäße oder Reste von ihnen zu sehen, ebenso einige kollagene Bindegewebsfasern, die sich mit Azanfärbung in etwas größerer Zahl innerhalb der Herde nachweisen lassen. Mit der Silberimprägnation nach *Perdrau* stellen sich die Amyloidknoten als gelblich-rötliche schollige Herde dar, innerhalb deren noch viele tiefschwarz imprägnierte und z. T. zerbröckelte Silberfibrillen vorhanden sind. An vielen Stellen sieht man im *Perdrau*-Präparat auch Herde andersartiger Struktur, die den Ödemherden im Kresylviolettpräparat entsprechen. Hier ist das Nervengewebe aufgelockert und tiefschwarz imprägniert, im Gegensatz zu dem rotviolettten gesunden Fasergewebe. Am Rande oder in der Mitte solcher Herde findet sich immer ein Gefäß, in dessen Wand oder Umgebung wolkiges rötlich gelbes Amyloid abgelagert ist. Die aufgelockerten sich schwarz imprägnierenden Faserbündel sind aber nicht nur in ihrer Farbe vom

gesunden unterschieden, sondern durch ihre Struktur. Sie sind wesentlich feiner, splitteln sich nach vielen Richtungen hin auf und bilden ein reiches weitmaschiges Netzwerk mit im *Perdrau*-Präparat großen Hohlräumen.

Diese Veränderungen erstrecken sich über das gesamte periphere Nervensystem, nehmen aber nach proximal zu etwas ab. Hier sind auch die Nervenfasern am besten erhalten, während in den distalen Abschnitten kaum noch markhaltige Nervenfasern nachzuweisen sind. Im Bereich des Nervus ischiadicus sowie der Unterschenkelnerven finden sich nur noch Reste dicker markhaltiger Fasern, dagegen hochgradige Wucherung *Schwannscher* Zellen und einige dünne offenbar regenerierte markhaltige Nervenfasern. Das Endoneurium ist in diesen Nerven leicht vermehrt.

Muskeln und Sehnen (Abb. 5 und 6): Die Muskulatur war nach den Gliedmaßenenden zu schon makroskopisch schwer verändert. Es bestand eine hochgradige Atrophie und Ersatz der Muskeln durch Fettgewebe mit einzelnen Bindegewebs- und Sehnenbündeln. Nach proximal zu nahm diese Fettgewebswucherung etwas ab und in der Muskulatur des Oberarmes fanden sich nur einzelne streifige Fetteinlagerungen. Die Muskulatur der proximalen Körperabschnitte, besonders des Halses und Schultergürtels sowie des Rückens ist am besten erhalten. Die histologische Untersuchung aus Anteilen dieser Muskulatur zeigt einen fast völlig normalen Aufbau der Muskelfasern. Es finden sich nur vereinzelt manchmal felderförmig, meist aber an verschiedenen Stellen der Felder einzelne atrophische Fasern mit Wucherung der Sarkolemmkerne. Nach distal zu werden diese atrophischen Fasern sehr viel häufiger und ein Querschnitt aus dem M. biceps brachii zeigt schon hochgradig atrophische Felder neben nur einzelnen noch normalen. Hier ist auch eine felderförmige Verteilung der Atrophie besonders deutlich. In den Muskeln ist ebenfalls eine starke Amyloidablagerung zu sehen, und zwar sowohl in den Muskelnerven wie in den Gefäßen und auch interstitiell. Stellenweise nehmen sogar die Muskelfasern bei Kongorotfärbung einen diffus rötlichen Farbton an und zeigen keine Querstreifung. Vereinzelt sieht man hypertrophische Fasern, deren Querstreifung ebenfalls geschwunden ist. Die Längsstreifung der Muskelfasern ist durchweg erhalten. In den Muskeln aus den distalen Abschnitten der Extremitäten ist der stärkste Grad der Atrophie zu sehen. Im Vordergrund des histologischen Bildes steht die ganz ungewöhnlich hochgradige Wucherung der Sarkolemmkerne um die atrophierenden und atrophischen Muskelfasern mit sogar auf dem Querschnitt deutlicher Riesenzellbildung (Myoklasten). Diese liegen hier dicht nebeneinander und nehmen den ganzen Querschnitt der atrophischen Faserbündel ein, während nur noch kümmerliche Reste von Sarkoplasma zwischen ihnen vorhanden sind. Innerhalb der gewucherten Sarkolemmkerne liegt reichlich gelbbraunes Pigment, das z. T. positive Eisenreaktion gibt. In den atrophischen Faserbündeln finden sich überall noch einzelne normale oder hypertrophische Muskelfasern, manchmal sogar Felder von solchen. Zwischen die atrophischen Muskelfasern ist gewuchertes Fettgewebe eingedrungen und drängt die Fasern auseinander. Eine Entstehung von Fettzellen aus atrophischen Muskelfasern wurde nicht beobachtet. Die amyloide Ablagerung erreicht in den atrophischen Muskeln hohe Grade, und zwar fast ausschließlich im venösen Abschnitt der kleinen Gefäße mit einem völligen Umbau der Venenwand, die von dicken Amyloidknöten durchsetzt ist. Im Fettgewebe zwischen den Muskelbündeln finden sich ebenfalls reichlich amyloide Ablagerungen, hier aber nicht in Knötchenform, sondern netzartig an den Grenzflächen der einzelnen Fettzellen entlang. In fast allen Sehnen ist knötchen- oder streifenförmig Amyloid abgelagert. An einzelnen Stellen sieht man in Umgebung der Amyloidknötchen Anhäufung von Pigmentkörnchenzellen und eine Auflockerung des Gewebes (Abb. 5). An diesen Stellen findet sich auch eine geringe zellige Reaktion an den Amyloidknötchen in Form proliferierter Binde-

gewebszellen und Infiltraten von Lymphocyten in geringer Ausdehnung, sowie Andeutung von Riesenzellbildungen.



Abb. 5. Quadriceps femoris. Längsschnitt, Celloidin, *Elastica van Gieson*. In das atrophische Muskelgewebe (*M*) einstrahlende Sehne mit Amyloidknötchen (*A*). Starke Wucherung des Fettgewebes (*F*) zwischen den atrophischen Muskelfasern (*M*). Vergr. 15 ×.



Abb. 6. Quadricepssehne. Längsschnitt, Kongorot. Amyloidknötchen (*A*) mit Pigmentkörnchenzellen (*Pks.*) in der Umgebung. Vergr. 100 ×.

Bei dem histologischen Bild der Muskulatur der unteren Gliedmaßen steht im Vordergrund die Wucherung des Fettgewebes neben der hochgradigen Atrophie der Muskelfasern mit Umwandlung der Faserbündel in Reihen hochgradig gewucherter

Sarkolemmkerne. Auch hier ist reichlich Pigment innerhalb und außerhalb von Muskelfasern zu sehen, das nur z. T. Eisenreaktion gibt.

Die Zungenmuskulatur ist im wesentlichen unverändert, ganz vereinzelt atrophische Fasern, erhebliche Amyloidablagerungen in den Zungennerven, Gefäßen, im Septum und im Fettgewebe.

Gefäßsystem.

Venen. Der auffallendste Befund bei der Untersuchung schon der ersten Probeexcision war die knotige Ablagerung von Amyloid in der Venenwand, vor allem der kleineren Venen innerhalb der Muskulatur. Die Gefäßwand ist von dicken Amyloidknoten durchsetzt, ihre Bindegewebs- und Muskelfasern sind auseinandergedrängt, stellenweise ist von der ganzen Gefäßwand nur noch Intima und ein schmaler Saum der Adventitia erhalten. Innerhalb der Amyloidknoten sind nur noch Reste von Kernen nachzuweisen. In den Arterien vom entsprechenden Kaliber waren entweder gar keine oder nur ganz geringe Amyloidablagerungen zu sehen. In den Venen von der Größe der Vena brachialis finden sich diffuse perlschnurartig angeordnete knötchenförmige Amyloidablagerungen, in der Vena cava ebenfalls, nur in etwas schwächerem Grade.

Arterien. In den Endabschnitten der Arterien, Arteriolen ähnelt das Bild etwas dem der Venen, nur in schwächerem Grade. Hier ist auch die Gefäßwand mehr gleichmäßig von Amyloid durchsetzt. Im ganzen steht die Amyloidose der Arterien in gar keinem Verhältnis zu derjenigen der Venen. Die Aorta zeigt eine starke Wucherung der Intima mit Atherombildung, unter denen die Media erheblich verdünnt ist. Vereinzelt kleinste knötchenförmige Ablagerungen amyloider Substanzen zwischen die elastischen Fasern. In den Venen der Adventitia dagegen hochgradige knötchenförmige Amyloidablagerung. In den Arterien von der Größe der Arteria brachialis konzentrische Intimawucherung, Elasticaaufsplitterung sowie stellenweise starke Mediaverkalkungen. In den untersten Schichten der gewucherten Intima und in der Media geringe kleine Amyloidablagerungen. In der Adventitia starke Amyloidose der kleinen Gefäße.

Innere Organe. Von allen inneren Organen und von allen Organen überhaupt ist das Herz am stärksten an der Amyloidablagerung beteiligt. Das Endokard der Vorhöfe, sowie die Muskulatur des ganzen Herzens, zeigt schon makroskopisch (Abb. 7) massenhaft kleine runde graue glasige Herde. Mikroskopisch (Abb. 8) ist auch hier eine knötchen- bzw. knotenförmige Ablagerung des Amyloids zu sehen, und zwar innerhalb und außerhalb von Muskelfasern, die weitgehend zugrunde gegangen sind. An den Randbezirken der Amyloidknoten sieht man frische Zerfallserscheinungen an den Muskelfasern, sowie Kernproliferationen. Die amyloiden Substanzen überwiegen an Masse alle anderen Gewebe des Herzens. Es sind nur noch wenige normale Muskelfasern vorhanden mit erhaltener Querstreifung. Während die Längsstreifung an einer größeren Anzahl von Fasern noch deutlich ist. In den Amyloidknoten lassen sich Kernreste nachweisen. Innerhalb des Endokard und darunter dicht aneinanderliegende Amyloidknoten. Das gleiche Bild ist unter dem Epikard zu sehen, wo sich auch eine erhebliche netzförmige Amyloidose des epikardialen Fettgewebes findet. Die Herzklappen sind von großen Amyloidknoten durchsetzt und erheblich verdickt. Ein wandständiger Thrombus im linken Vorhof ist frei von Amyloid. Die Amyloidknoten im Herzen enthalten reichlich feintropfiges, manchmal diffus angefärbtes Fett.

Leber. Hochgradige Stauungsatrophie der zentralen Läppchenabschnitte mit peripherer großtropfiger Verfettung und reichlich Lymphocyteninfiltraten im periportalen Bindegewebe. Beginnender Umbau der Leberläppchen. Weder in den Venen noch in den Arterien oder im Bindegewebe Amyloidablagerungen.

Milz. Hochgradige Stauung der Milz mit Erweiterung und Blutfüllung der Sinus. An keiner Stelle Amyloidablagerung.

Nieren. Linke Niere: Pyelonephritische Abscesse in Rinde und Mark. Im interstitiellen Gewebe der Marksubstanz geringe knötchenförmige Amyloidablagerungen. In den größeren Venen und Arterien am Nierenhilus stärkere knötchenförmige Amyloidose. Glomerulusapparat frei von Amyloid. Rechte Niere: Starke Stauung der Niere, Glomeruli frei von Amyloid. Amyloidablagerung in der gleichen Weise wie in der linken Niere.

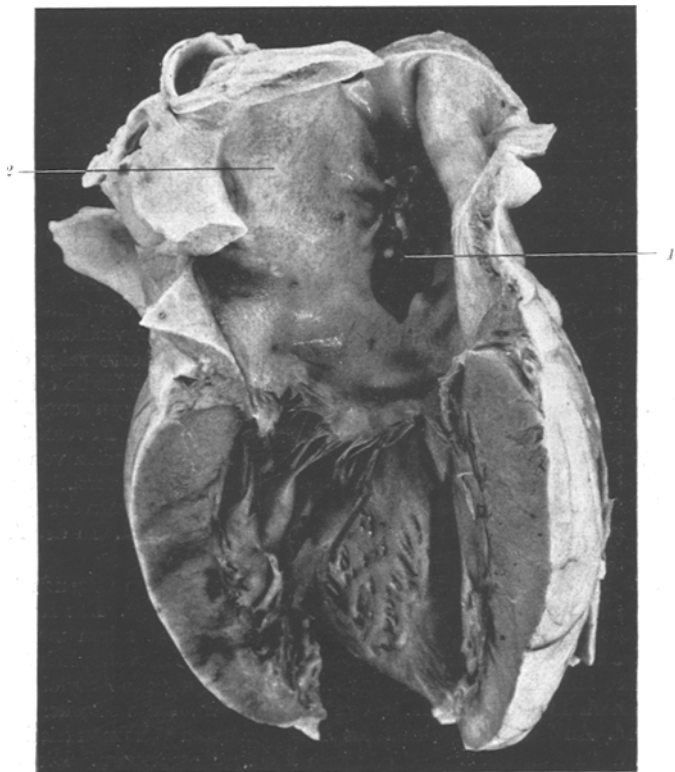


Abb. 7. Herz mit wandständigem Thrombus 1 im linken Vorhof und multiplen hier grau erscheinenden Amyloidknötchen 2 unter dem Endokard des Vorhofes. Feinfleckige Amyloidose des Myokards. Vergr. 0,7 : 1.

Nebennieren. Hochgradige Stauung und reichlich Lymphocyteninfiltrate im Mark, sowie Wucherung von Fettgewebe im Mark. Innerhalb des Nebennierenparenchyms keine Amyloidablagerung, dagegen reichlich in den Gefäßen der Nebennierenkapsel.

Hoden. In der Tunica albuginea reichlich knotenförmige Amyloidablagerung, geringe Knötchen in den Septula testis, besonders perivascular. Stärkste Amyloidablagerungen in Bindegewebe und Gefäßen des Nebenhodens. Die makroskopisch aufgefallene linsengroße gelbliche Einlagerung am Pol des linken Nebenhodens stellt sich histologisch als kleiner Absceß dar, in dessen Umgebung sich reichlich Lymphocyteninfiltrate finden.

Schilddrüse. Struma colloides nodosa microfollicularis mit reichlichen Amyloidknoten im etwas vermehrten interstitiellen Bindegewebe und in den Venen. Arterien frei von Amyloid.

Darmkanal. In der Schleimhaut vereinzelt knotige, in Muskulatur sowohl des Dünn- und Dickdarmes keine Amyloidablagerungen. Erhebliche Amyloidose der Gefäße in der Submucosa und vereinzelt Amyloidknötchen in Plexus und Nerven der Submucosa.

Harnblase. Hochgradige Amyloidablagerung in Schleimhaut und Muskulatur, in der Schleimhaut besonders um die Gefäße. An der Stelle der Ablagerungen in die Muskulatur sind die Muskelfasern weitgehend zugrunde gegangen. Hier finden sich auch reichlich perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate und eine geringe zellige Reaktion um einzelne Amyloidknötchen.

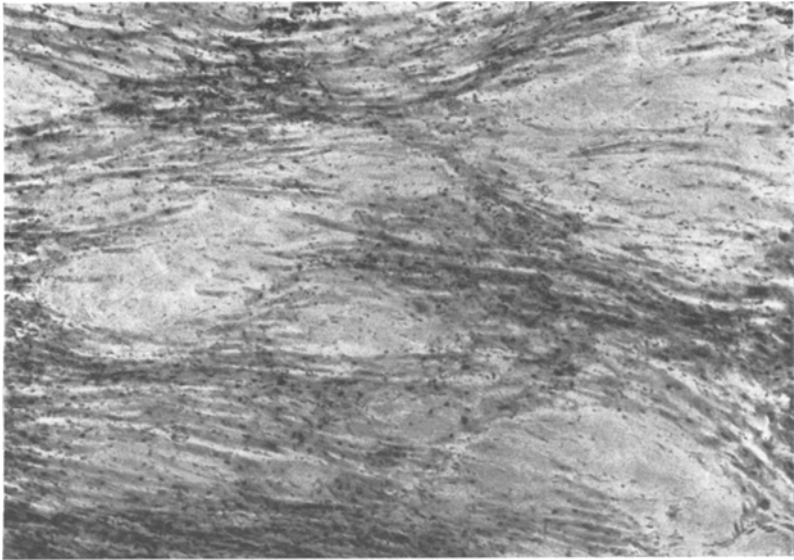


Abb. 8. Herzmuskel. *Heidenhain*. Knotenförmige Amyloidablagerung mit Verdrängung und Zerstörung der Herzmuskelfasern. Vergr. 70 \times .

Haut. Epidermis und Corium frei von Amyloid. In den Bindegewebssträngen des subcutanen Fettgewebes knötchenförmige Amyloidablagerungen und reichlich netzförmige Amyloidose des Fettgewebes, besonders in den tieferen Schichten der Subcutis.

Auge. Die Sklera ist völlig frei von Amyloideinlagerungen. Die kleinen Venen in unmittelbarer Umgebung der Sklera zeigen dagegen einen ungewöhnlich hohen Grad von Amyloidose, hier vorwiegend im inneren Abschnitt der Gefäßwand, von der nur die Intima und nach außen dünne kollagene Fasern erhalten sind. Im Nervus opticus und in der Retina sowie der Chorioidea keine Amyloideinlagerungen. Kurz vor der Papille im Nervus opticus eine umschriebene Wucherung von Gliakernen und einzelnen kollagenen Fasern. In den Augenmuskeln reichlich interstitielle Amyloidablagerung, welche die in der Extremitätenmuskulatur weit übertrifft und an die Form der Amyloidablagerung im Herzen erinnert. Atrophie der Muskelfasern und Wucherung der Sarkolemmkerne. Das elastische Fasernetz zwischen den Muskelfasern erscheint stellenweise gewuchert, in den Amyloideinlagerungen und um sie herum ist es spärlich oder völlig verschwunden. In den intramuskulären Nerven einzelne kleine knotenförmige Amyloidablagerungen mit lokaler Degeneration von Nervenfasern.

Zentralnervensystem.

Lendenmark. Erhebliche Verfettung der Nervenzellen in den Vorderhörnern. Perivaskuläre Fettkörnchenzellen in den Vorderhörnern und in vermehrter Anzahl in den Hintersträngen. Lichtung der Randzone von Hinter- und Seitensträngen. Die Zellen erscheinen an Zahl nicht wesentlich vermindert. Im *Nissl*-Präparat sieht man an einigen Zellen akute und chronische Veränderungen. Bei einzelnen sind die *Nissl*-Körper ganz feinkörnig im Plasma verteilt, der Kern ist zur Seite gerückt und die Kernwand hyperchromatisch oder unsichtbar, bei anderen Zellen

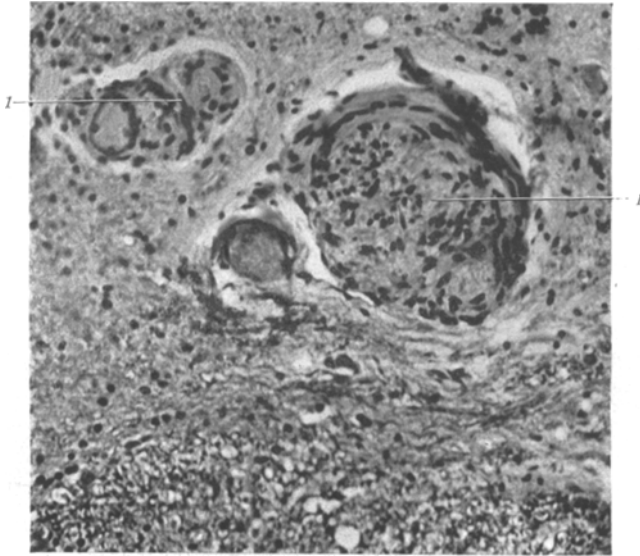


Abb. 9. Brustmark. Elastica van Gieson. In der Nähe des Zentralkanals kleine Neurome oder Gefäßnervenbündel (*Stämmel*) 1. Vergr. 200 \times .

erscheinen die *Nissl*-Körper verdichtet, tief dunkel gefärbt, die ganze Zelle ist verkleinert, die Kerngrenzen sind unscharf und das Kernkörperchen dunkel gefärbt. Schließlich sieht man in verschiedenen Schnitten bläuliche Nervenzellschatten von gewucherten Gliakernen umgeben oder abgerundete und manchmal auch spitz zulaufende schmale tiefdunkle Nervenzellen. In Seiten- und Hinterhörnern keine sicheren Zellveränderungen und keine Proliferationen von Gliazellen. In Vorder-, Seiten- und Hintersträngen sind reichlich protoplasmatische Astrocyten zu sehen. Die hinteren Wurzeln sind sehr kernreich ohne deutliche Markfaserausfälle. Die vorderen Wurzeln sind unverändert.

Brustmark. In der Pyramidenseitenstrangbahn auf der linken Seite findet sich eine unscharf begrenzte Entmarkung. Aufhellung der Randzone des Rückenmarks, besonders der Hinter- und Seitenstränge. In der vorderen Längsspalte und in der Nähe des Zentralkanales mehrere der von *Stämmel* beschriebenen sogenannten „Gefäßnervenbündel“ (Abb. 9). Hinterstränge, Vorderstränge und Wurzeln unverändert. Die Nervenzellen der Vorderhörner sind z. T. intakt, z. T. chronisch verändert. In dem entmarkten Bezirk des Pyramidenseitenstranges Wucherung von Oligodendrogliazellen und einzelnen protoplasmatischen Astrocyten.

Halbmark. Es sind keine Markfaserausfälle zu erkennen. In den Vorder- und Seitenhörnern finden sich einige Nervenzellen, deren *Nissl*-Granula verschwunden

sind oder zu ganz kleinen Körnchen aufgelöst. Mit Untergang des Zellkernes und Schrumpfung der ganzen Zelle, die mit blauen wolkigen Substanzen angefüllt ist.

In allen Schnitten des Rückenmarkes ist an keiner Stelle eine Ablagerung von Amyloid zu sehen, weder in der Substanz des Rückenmarkes, noch im Bindegewebe oder in den Gefäßen. Es fanden sich aber in allen Höhen die „Gefäßnervenbündel“ *Staemmlers* in verschiedener Anzahl und Größe¹.

Medulla oblongata. Hier im Bereich der *Medulla oblongata* finden sich in den weichen Häuten am oberen äußeren Rand ebenfalls die Gefäßnervenbündel in stärkerer Ausdehnung als im Rückenmark (Abb. 10). Außerdem finden sich hier im lateralen Teil bis auf den Schnitt getroffenen Plexus chorioideus des 4. Ventrikels



Abb. 10. *Medulla oblongata.* *Elastica van Gieson.*
Ausgedehnte Neurome an der Oberfläche der *Medulla oblongata.* Vergr. 70 ×.

am Rande mehrere knötchenförmige konzentrische Wucherungen ovaler Zellen, die keine Markscheiden enthalten (beginnende Meningeome?). Im Band der Oliven stellenweise stärkere Zellausfälle, die unregelmäßig verteilt sind. Keine Amyloidablagerung weder im Parenchym noch im Bindegewebe.

Kleinhirn (Abb. 11). Schmäler, langgestreckter Erweichungsherd im Mark der rechten Kleinhirnhemisphäre mit gezackten Rändern; innerhalb dieses Herdes Bündel von intensiv dunkel gefärbten Markscheiden (Regeneration?). In dem aufgelockerten Gewebe des Herdes reichlich gewucherte Gliazellen, vorwiegend Oligodendroglia ohne Körnchenzellen. Im Zellband des Nucleus dentatus unregelmäßig verteilte Ausfälle von Nervenzellen mit einer Wucherung gliöser Elemente. Schon makroskopisch waren in der Kleinhirnrinde einige kleine Erweichungsherde aufgefallen, die nun mikroskopisch in vermehrter Anzahl und verschiedener Größe zu sehen sind. Sie sind ganz unregelmäßig verteilt, manchmal gehen sie keilförmig von der Kuppe einer Kleinhirnwindung bis tief ins Mark, während sie ein anderes Mal unregelmäßig über Mark und Rinde sich erstrecken. Die größte Anzahl der Herde ist schon älter (3. Stadium) mit stellenweise reichlich pigmenthaltigen Gliazellen. Vereinzelt findet sich aber ein anderes Bild, das besonders gut im *Heidenhain-van Gieson*-Präparat zu erkennen ist. Hier ist auch das nervöse Gewebe völlig

¹ Auf diese Bündel, ihre Entstehung und Bedeutung soll an anderer Stelle ausführlicher eingegangen werden.

zerstört, aber an seiner Stelle finden sich mit einer krümeligen, intensiv gelb sich anfärbenden Substanz gefüllte Hohlräume. Es liegt bei diesem Bild nahe, an eine

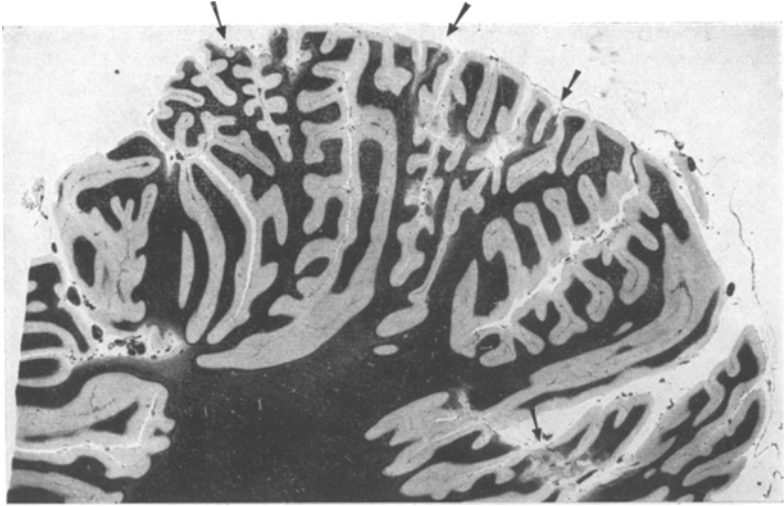


Abb. 11. Kleinhirn. *Heidenhain, van Gieson*. Kleinere und größere Erweichungsherde in der Rinde. → Erweichungsherde. Vergr. 2 : 1.

ödematöse und plasmatische Durchtränkung des Gewebes zu denken und hierin ein Anfangsstadium des Prozesses zu sehen. In der Umgebung der alten Herde starke Gliawucherung und vereinzelte Bindegewebsproliferationen.

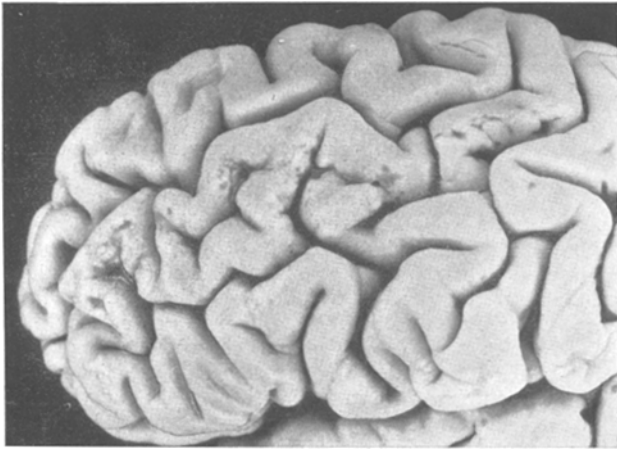


Abb. 12. Stirnpol links. Granuläre Atrophie der Großhirnrinde, vorwiegend der zweiten Stirnwindung.

Großhirn (Abb. 12—15). Untersucht wurden Frontalscheiben der rechten Hemisphäre aus Stirn-, Parietal- und Occipitalhirn.

Stirnhirn. In Höhe der zweiten Stirnwindung mittelgroßer kuppenständiger Erweichungsherd im dritten Stadium, der von der Mitte der Windung trichter-

förmig bis tief in den Markstrahl hineinreicht. Der Herd ist bedeckt von dem glösen Randsaum, der stellenweise unterbrochen erscheint. Hochgradige Auflockerung und schlechtere Färbbarkeit des Markes im Bereich der ganzen zweiten Stirnwindung bis an den Seitenventrikel heranreichend, besonders entlang der untersten Rindenschicht. In der Umgebung des größeren Herdes finden sich einige kleine Erweichungsherde mit Einziehung der Rinde, alle im Bereich des Grenzgebietes der Arteria cerebri anterior und Arteria cerebri media. Diese Herde rufen ein Bild der Hirnrinde hervor, das man als „Granuläre Atrophie der Großhirnrinde“ (*Spatz, Pentschew, Lindenberg*) bezeichnet hat. In den Orbitalwindungen, ebenfalls im Grenzgebiet der Gefäßversorgung einzelne kleine Herdchen mit und ohne Substanzdefekt.

Parietallhirn. Im Grenzgebiet der A. cerebri media und anterior an der Konvexität vorwiegend in der zweiten Stirnwindung, kleine Herde, teils gliös hart, teils kleine Erweichungsherde im Endstadium. Kleine Entmarkungsherde tief im Mark der Hemisphären in Ventrikelnähe mit Gliawucherung und Ansammlung von Pigmentkörnchenzellen. Wucherung kollagener Fasern in den weichen Häuten der Konvexität nahe der Mantelkante.

Occipitalhirn. Auch hier im Bereich des Grenzgebietes zwischen Arteria cerebri anterior und media granuläre Atrophie der Rinde mit und ohne Cystenbildung. Im Markstrahl unterhalb der Herde erhebliche Aufhellung der Markfasern, besonders wieder der untersten Rindenschicht. An der Außenseite im Grenzgebiet zwischen A. cerebri media und posterior größerer keilförmiger Erweichungsherd im Endstadium. An der Grenze zu den weichen Häuten ist der glöse Randsaum des Herdes erhalten. Einige kleine frische perivaskuläre Blutungen im Mark in der Umgebung des Seitenventrikels.

Eine ganz besondere Veränderung, die bisher im Gehirn und bei der granulären Atrophie noch nicht bekannt war, findet sich an den Gefäßen über den Gebieten der granulären Atrophie. Die Gefäße zeigen hier an keiner Stelle einen Verschuß, dagegen begegnet man über den veränderten Rindenabschnitten und nur da vereinzelt sichel- und halbmondförmigen Einlagerungen amyloider Substanzen in die Gefäßwände. Nur die Intima und Adventitia schließt diese homogene Substanz ein, die bei Kongorotfärbung eine deutlich rote Farbe aufweist. Diese amyloide Substanz zeigt bei *Elastica-van Gieson*-Färbung ein von den Körperorganen abweichendes Verhalten, da sie sich tiefschwarz anfärbt (Abb. 16). In den übrigen Hirnabschnitten sind die Arterien völlig unverändert. Die größeren Venen zeigen im Bereich der granulären Atrophie einen völligen Umbau ihrer Wand, die nur noch aus lockeren kollagenen Fasern besteht. Veränderungen, die im Sinne einer von *Winiwarter-*

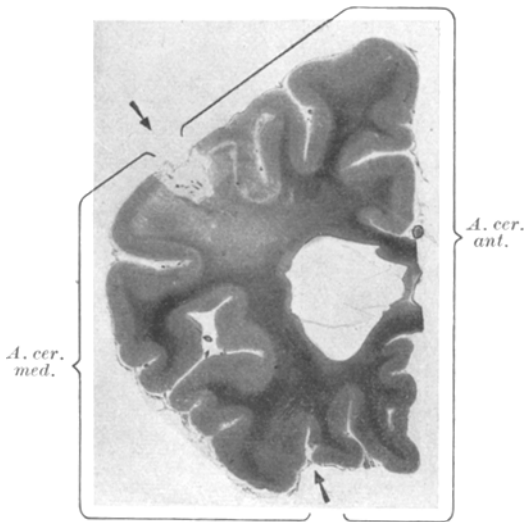


Abb. 13. Stirnhirn-Frontalschnitt. Celloidin. *Elastica van Gieson*. Im Grenzgebiet der A. cerebri media und A. cerebri anterior. Erweichungsherd im Endstadium mit starker Aufhellung des Markes der befallenen Stirnwindung, besonders der U-Fasern (Ödemzone). → Erweichungsherd. Vergr. 1 : 1.

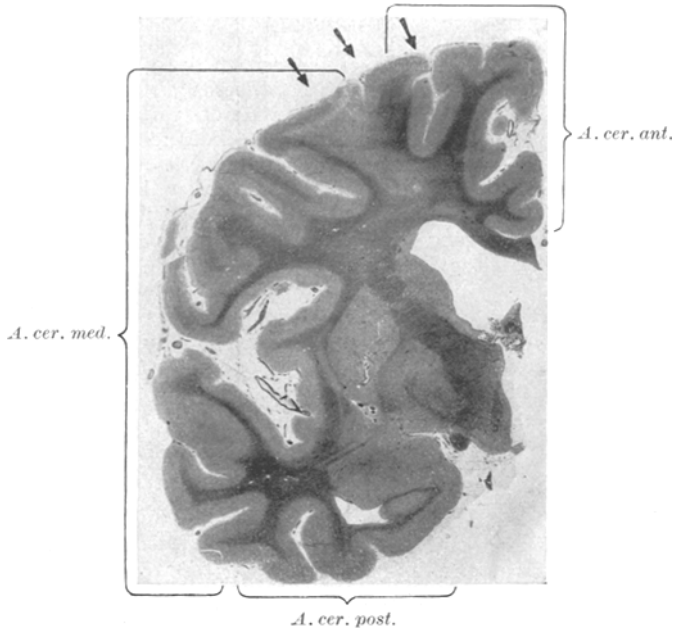


Abb. 14. Parietalhirn. Frontalschnitt. Celloidin. Elastica *van Gieson*. Granuläre Atrophie der Hirnrinde im Grenzgebiet von A. cerebri media und anterior.
→ Kleine Erweichungsherde. Vergr. 1 : 1.

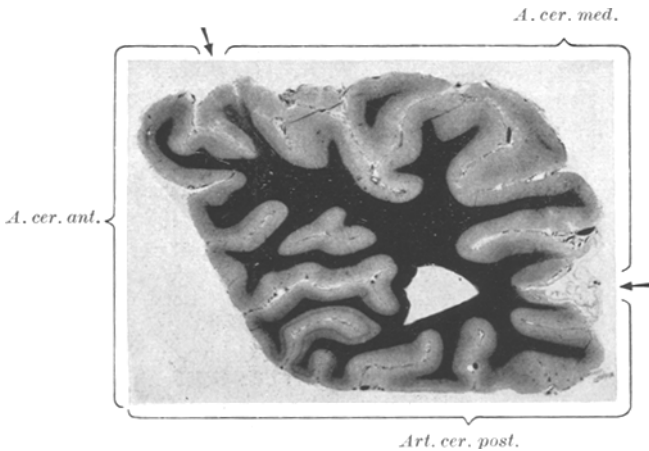


Abb. 15. Occipitalhirn. Frontalschnitt. Celloidin. *Heidenhain, van Gieson*. Granuläre Atrophie der Großhirnrinde im Grenzgebiet von A. cerebri media und anterior. Größerer Erweichungsherd im Endstadium im Grenzgebiet von A. cerebri media und posterior.
→ Erweichungsherd. Vergr. 1 : 1.

Buergerschen Erkrankung der Rindengefäße sprechen, wurde nicht gefunden. Es fanden sich lediglich ganz vereinzelt geringe Intimaproliferationen an den Stellen der Amyloidablagerungen.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich nach dem anatomischen Befund in unserem Fall um eine Amyloiderkrankung der peripheren Nerven, des Herzens und der Gefäße, die zu dem Bild der Paramyloidose gehört. Am stärksten befallen sind die peripheren Nerven, das Herz und die kleinen Gefäße, sowie fast das ganze venöse Gefäßsystem. Es besteht eine erhebliche Degeneration der peripheren Nerven, am stärksten in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten. Die Muskelatrophien



Abb. 16. Stirnhirn. *Elastica van Gieson*. Gefäße aus den weichen Häuten über den veränderten Rindenabschnitten mit Amyloideinlagerungen 1, die auch im Präparat tiefschwarz erscheinen. Bei Kongorotfärbung färben sie sich deutlich rot. Vergr. 250 \times .

entsprechen der Degeneration der peripheren Nerven. Sie sind stellenweise deutlich felderförmig. In den Hirnnerven nur geringe Amyloid-einlagerungen. Das Rückenmark zeigt keine Strangdegenerationen, das Großhirn eine deutliche granuläre Atrophie der Rinde, ebenso wie das Kleinhirn mit einzelnen etwas größeren Erweichungsherden im Endstadium. Gleichzeitig fand sich eine abszedierende Pyelonephritis der linken Niere und eine verruköse Endokarditis der Mitralklappe.

Epikrise. Zu diesem außergewöhnlichen anatomischen Befund läßt sich das klinische Bild in Beziehung setzen. Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen die hochgradigen Muskelatrophien, Parosen und Empfindungsstörungen, die im 58. Lebensjahr an den Gliedmaßenenden begannen und sich langsam stammwärts ausbreiteten. Schon frühzeitig fehlten die Sehnenreflexe. Die Atrophie, die in den letzten beiden Krankheitsjahren besonders stark zunahm, griff auf die Rumpfmuskulatur über.

Es bestanden Störungen der Darmtätigkeit und Impotenz. Hinzu traten trophische Störungen an den Gliedmaßen. Im letzten Jahre vor dem Tode, im 63. Lebensjahr, bekam der Kranke gelegentlich ziehende Schmerzen in den Oberschenkeln. Sehr auffällig war das Hinzutreten psychischer Veränderungen, die in verlangsamtem Gedankenablauf, leichter Gedächtnisschwäche, auffallender Euphorie bestanden. Dabei war ein Teil der intellektuellen Funktionen leidlich erhalten. In den letzten beiden Jahren entwickelte sich ein absoluter Herzblock mit Kreislaufschwäche. Im Urin fanden sich Eiweiß, rote Blutkörperchen und kurz vor dem Tode kleine runde Epithelien als Ausdruck einer Pyelonephritis. Eine leichte sekundäre Anämie mit zeitweiser Leukocytose deutete einen infektiösen Herd an.

Bei Beginn der Erkrankung fehlten entzündliche Erscheinungen, die auf einen kryptogenen Herd hätten deuten können. Trotzdem der Nachweis einer exogenen toxischen Ursache nicht erbracht wurde, nahmen wir eine Polyneuritis an, deren Genese zunächst ungeklärt blieb. Diese Diagnose wurde bei der langen Fortdauer der Erkrankung, die sich im ganzen sicher über 8 Jahre hinzog und dem Fortschreiten der Symptome unwahrscheinlicher. Wegen der Ausbreitung der Muskelatrophien mit vorwiegend Befallensein von Händen und Füßen, der beiderseits an den Gliedmaßenenden ausgesprochenen Empfindungsstörung, die nach proximal abnahm, wurde trotz fehlender familiärer Belastung an eine neurale Muskelatrophie gedacht. Das Befallensein der Bauchmuskulatur sprach nicht dagegen, die in den Fällen von *Thomas* und *Schneider* bei neuraler Muskelatrophie ebenfalls beteiligt war, auch nicht die geringgradige Zungenatrophie, die *Dubreuilh* neben Betroffensein der Gesichtsmuskulatur bei dieser Erkrankung beobachtet hat. Vegetative Störungen, wie Trockenheit der Haut, trophische Geschwüre und besonders an den Händen lokalisierte Schweißausbrüche wurden bei der neuralen Muskelatrophie zu wiederholten Malen u. a. von *Hänel*, *Raymond*, *Thomas*, *Filho*, *Dawidenkow*, *Gallinek*, *Joughan* beschrieben. Derartige vegetative Störungen sind für die Endstadien der neuralen Muskelatrophie, wie noch in einer späteren Veröffentlichung gezeigt werden soll, bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend. Auffällig für eine neurale Muskelatrophie war allerdings der späte Beginn der Erkrankung, wenn auch *Pette* einen Fall mit Beginn im 58. Lebensjahr beschrieben hat.

Der weitere Krankheitsverlauf wies denn auch in eine andere Richtung. Das Auftreten eines Herzblockes, die Beteiligung der Nieren, das Hinzukommen psychischer Störungen ließen keinen Zweifel daran, daß hier eine Allgemeinerkrankung vorlag, mit der die Nervenschädigung in Zusammenhang stand. Am ehesten mußte jetzt wieder an eine atypisch verlaufende chronische Polyneuritis gedacht werden. Die histopathologische Untersuchung, die eine massive Ablagerung amyloider Substanzen in die peripheren Nerven bei fehlenden Organisationsvorgängen

zeigte, wies aber auch in die Richtung einer Allgemeinerkrankung. Es bleibt dabei offen, ob die Amyloidablagerung zu einer Nervenschädigung geführt hat oder ob die Amyloidablagerung sekundär in einen schon neuritisch veränderten Nerven erfolgt ist. Für die primäre Amyloidablagerung in die Nerven schien im klinischen Verlauf zu sprechen, daß der, wie man nach dem anatomischen Befund sicher annehmen kann, durch Amyloidablagerungen bedingte Herzblock 2 Jahre vor dem Tode zu einer Zeit entstand, als auch die rapide Verschlechterung des Nervenleidens und der psychischen Veränderungen einsetzte. Der Schluß, daß die Amyloidablagerung in beiden Organen zur gleichen Zeit erfolgte und zu einer erheblichen Funktionsstörung des Herzens sowie einer akuten Verschlechterung der Nervenfunktion führte, lag nahe. Für eine sekundäre Ablagerung des Amyloids in schon vorher neuritisch veränderte Nerven sprach dagegen, daß vor der schubweisen Verschlechterung des Krankheitsbildes zu einer Zeit, als schon periphere Lähmungen und Muskelatrophien bestanden, kein Anhalt für eine Amyloidose vorhanden war. Über diese Frage hat auch die histopathologische Untersuchung keine letzte Klarheit bringen können, da der Zeitpunkt des Einsetzens der Amyloidablagerung in die Nerven aus dem anatomischen Bild nicht mit Sicherheit zu bestimmen ist. Bei Würdigung des Gesamtverlaufes neigen wir dazu, eine chronische Polyneuritis anzunehmen, deren akute Verschlechterung durch die sekundäre Amyloidablagerung erklärt wird. Auffällig bleibt allerdings immer noch der für eine Polyneuritis ungewöhnlich lange Verlauf. Wir glauben daher, daß bei der Erkrankung konstitutionelle Faktoren eine besondere Rolle spielen und derartige Fälle zum Erbkreis der neuralen Muskelatrophie Beziehung haben.

Ein schubweiser Verlauf der Erkrankung war auch in einem von *Navasquez* und *Treble* beschriebenen Fall festzustellen. Hier gingen Störungen anderer Organe durch Amyloidablagerung, z. B. Diarrhöen, den Muskelatrophien voraus. Die Autoren betonen die Ähnlichkeit ihres Falles mit sonstigen Fällen von Amyloidose und insbesondere mit einem Fall, der als hypertrophische Neuritis beschrieben wurde. Ihr Pat. erkrankte in einem Alter von 38 Jahren. Er litt 2 Jahre an Durchfällen und war impotent. Es traten Muskelatrophien an Gliedmaßen und Stamm und leichte Zungenatrophie auf. Die Arm-Sehnenreflexe waren schwach auslösbar, Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlten. Im Urin fanden sich Eiweiß und rote Blutkörperchen. Empfindungsstörungen sollen nicht bestanden haben. Es wird ausdrücklich betont, daß die Amyloidinfiltration der Nerven ebenso hochgradig war, wie im Herzen. Die Verfasser erwähnen noch 8 andere Fälle von Paramyloidose aus der Literatur mit Muskelschwäche, Herzversagen und Ernährungsstörungen. Der von *de Bruyn* und *Stern* als hypertrophische Neuritis beschriebene Fall ähnelt dem von *Navasquez* und *Treble* beschriebenen und unserem sehr. Die Erkrankung begann im 52. Lebensjahr, 3 Jahre vor dem Tode

mit allgemeiner Schwäche, Muskelatrophie und Durchfällen. Die Muskelatrophie betraf hauptsächlich die Gliedmaßenenden, es bestanden fibrilläre Zuckungen, Sensibilitätsstörungen und eine leichte sekundäre Anämie. Histologisch beschrieben sie einen Spezialtyp der Schädigungen bei hypertrophischer Neuritis, die „plasmatic swellings“, die eine plasmatische Schwellung der *Schwannschen* Zellen darstellen sollen. Sie fanden keine Bindegewebswucherungen. Die plasmatic swellings hatten eine homogene Struktur und waren kernlos. Es hat sich nach unserer Auffassung hier mit größter Wahrscheinlichkeit auch um eine atypische Amyloidose der peripheren Nerven bei einer Allgemeinerkrankung gehandelt.

Unser Fall unterscheidet sich von denen der Literatur nicht nur durch die stärker ausgeprägten Muskelatrophien mit Entartungsreaktion und die hochgradigen Sensibilitätsstörungen, sondern auch durch das Hinzutreten deutlicher psychischer Veränderungen. Das Auftreten eines Herzblocks, der Befund von Gefäßveränderungen bei dem Material der Probeexcisionen legte es nahe, die psychischen Störungen auf gefäßbedingte Ernährungsstörungen der Großhirnrinde zurückzuführen. Da das Encephalogramm eine Erweiterung der Ventrikel bei gleichzeitig vermehrter subarachnoidaler Luftansammlung zeigte, wurde an eine granuläre Atrophie der Großhirnrinde von der Art der bei *Winiwarter-Buergerschen* Erkrankung vorkommenden gedacht. Auch bei ihr entwickeln sich ja häufig organische Seelenstörungen (*Lindenberg* und *Spatz, Rosenhagen*), die mit der beiderseitigen Läsion des Gebietes der zweiten Stirnwindung in Zusammenhang gebracht werden.

Bei unserem Kranken standen im Vordergrund Eßgier, Euphorie und Kritiklosigkeit, bei leidlich erhaltener Gedächtnis- und Merkfähigkeit, sowie intellektuellen Funktionen. Im ganzen also ein Bild, wie es ähnlich — anscheinend solange die Atrophie vorwiegend auf die zweite Hirnwindung beschränkt ist — bei der *Pickschen* Atrophie im Anfangsstadium und auch bei der progressiven Paralyse vorkommt und differentialdiagnostisch zu Schwierigkeiten führen kann. Während aber bei der *Pickschen* Stirnhirnatrophie bevorzugt die basalen Windungsanteile befallen sind, ist die granuläre Atrophie bei der *Winiwarter-Buergerschen* Erkrankung vorwiegend an der Konvexität lokalisiert. Ob die psychischen Veränderungen in unserem Fall allein auf die Stirnhirnschädigung zu beziehen sind, erscheint übrigens bei der Ausdehnung der Herde fraglich.

Grundsätzlich wichtig ist, daß die Herde der granulären Atrophie der Großhirnrinde hier nicht durch Gefäßveränderungen im Sinne der *Winiwarter-Buergerschen* Erkrankung verursacht sind. Es finden sich an keiner Stelle Gefäßverschlüsse, sondern nur im Bereich der Herde Amyloideinlagerung in die Gefäßwände. Als Ursache für die Erweichungen kommen funktionelle Gefäßstörungen infolge dieser Amyloidablagerung und Durchblutungsstörungen mit Erschwerung des Stoffaustausches

durch den Herzblock in Frage. Für die klinische Betrachtung dürfte dies jedoch ohne Bedeutung sein, da die Ausfallsherde der granulären Atrophie völlig das gleiche Bild wie bei Gefäßverschlüssen bieten.

Wir haben gleichartige psychische Veränderungen noch in einem weiteren Fall feststellen können, der mit großer Wahrscheinlichkeit in diese Gruppe hineingehört. Er wurde in der Berliner neurologischen Gesellschaft von Götze zur „Differentialdiagnose der Pickschen Erkrankung“ vorgestellt. Auch er kam zu Beginn der Erkrankung zur Beobachtung und zeichnete sich durch Kritik- und Urteilschwäche, z. T. durch Vorbringen obszöner Gedanken bei leidlich erhaltener Gedächtnisleistung und Merkfähigkeit aus. Gegen arteriosklerotische Demenzzustände war das Bild abzugrenzen. Gegen das Vorliegen einer Alzheimerschen Erkrankung in diesen beiden Fällen sprach das Fehlen optisch agnostischer, aphasischer und agraphischer Störungen, sowie die leidlich erhaltene Merkfähigkeit und ausreichende Gedächtnisleistung (Sternberg).

Für die Klinik unseres Falles und die des von Navasquez und Treble beschriebene ist es wesentlich, daß sowohl der schwere Verlauf der Nervenerkrankung als auch die psychischen Veränderungen auf eine einheitliche Ursache, nämlich auf die Kreislaufstörung und Amyloid-erkrankung zurückzuführen sind, deshalb ist es wünschenswert, auch bei Fällen von Winiwarter-Buergerscher Erkrankung des Zentralnervensystems auf eine eventuelle Beteiligung der peripheren Nerven zu achten. Für die Beteiligung der Nerven bei der Winiwarter-Buergerschen Erkrankung spricht ein Fall, der von uns in der letzten Zeit beobachtet wurde. Es handelt sich um einen Mann mit arteriographisch gesichertem rechtsseitigem Carotisverschluß und linksseitiger Hemiparese, vorübergehenden durch Augenmuskelstörungen hervorgerufenen Sehstörungen, leichten psychischen Veränderungen und Magen-Darmstörungen. Außerdem bestanden an allen 4 Gliedmaßen hochgradige Muskelatrophien mit Entartungsreaktion und ausgedehnten Sensibilitätsstörungen. Die Sehnenreflexe fehlten. Die Probeexcision ergab eine Degeneration der peripheren Nerven und eine deutliche Atrophie der Muskelfasern. Die Störungen von seiten des zentralen und peripheren Nervensystems sind etwa gleichzeitig im Verlauf von etwa 8 Jahren aufgetreten und haben sich innerhalb des letzten Jahres rasch verschlechtert. Wa.R. in Blut und Liquor negativ, für Amyloid besteht klinisch kein Anhalt.

Für den Versuch einer Therapie bei den Amyloiderkrankungen der peripheren Nerven wird die rechtzeitige Diagnosenstellung ausschlaggebend sein. Bei einer unklaren über Jahre hinaus verlaufenden Polyneuritis soll mit an eine Amyloiderkrankung gedacht werden. Die Kongorotprobe (Benhold), Untersuchungen des Urins auf doppelbrechende Substanzen, sowie Bence-Jonessche Eiweißkörper sind bei der Diagnosestellung wertvolle Hilfsmittel. Therapeutisch kommt die Beseitigung eines eventuell vorhandenen Grundleidens in Frage.

Nach diesen Betrachtungen über die Klinik unseres Falles soll auf das Krankheitsbild der Paramyloidose und den speziell anatomischen Befund eingegangen werden.

Die von *Lubarsch* für die „Atypische oder Paramyloidose“ aufgestellten 5 Punkte, die diese Krankheit charakterisieren sollen, haben auch für unseren Fall Geltung. 1. Das völlige Verschontsein der sonst stark bevorzugten Organe und Gewebe, nämlich Leber, Milz und Nieren, trifft auch in unserem Falle zu. 2. Die starke Bevorzugung und ungewöhnliche Mächtigkeit der Ablagerungen in den bei der typischen Amyloidose gar nicht oder nur gering beteiligten Organen wie Herz, Lunge, quergestreifter und glatter Muskulatur, Haut, serösen Häuten und Nerven. Auch diese Beobachtung trifft bei unserem Fall zu mit der sehr hochgradigen Amyloidose des Herzens und dem dadurch verursachten Herzblock. Weiter sind quergestreifte und glatte Muskulatur, letztere besonders in den Venen beteiligt. Außergewöhnlich ist die hochgradige Amyloidablagerung der Nerven, wie sie bisher nur vereinzelt und nicht in diesem Maße beschrieben wurde. 3. Die oft knötchenförmige oder gar knotenförmige Beschaffenheit der Ablagerungen, wie sie bei unserem Fall auch ganz ausgesprochen vorhanden ist. 4. Die mehrfachen Abweichungen im Ausfall der färberischen Reaktionen sind auch hier nachweisbar. In unserem Fall färbte sich die Substanz nur mit Kongorot, Methyl- und Gentianaviolettfräbungen waren negativ. Die Jod-Schwefelsäure-Reaktion ergab einen schmutzig-grünlichen Farbton. Als 5. Punkt führt *Lubarsch* das Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit an, was für unseren Fall nur bedingt zutrifft, da hier außer der wahrscheinlich vorliegenden chronischen Polyneuritis eine Nephrolithiasis mit Pyelonephritis und multiplen Nierenabsceß sowie eine Endocarditis verrucosa bestanden.

Ob diese Veränderungen für die Paramyloidose in Betracht gezogen werden können, ist nach den bisherigen Untersuchungen nicht eindeutig geklärt, so kommt *Apitz* in seiner neuerdings erschienenen Arbeit über die „Paraproteinosen“ zu der Auffassung, daß die Paramyloidose als spezifische Folgekrankheit des Plasmocytoms anzusehen sei. Es ist das Verdienst von *Apitz*, die Eiweißstoffwechselstörungen unter dem Begriff der Paraproteinosen zusammengefaßt zu haben, zu denen auch die Paramyloidose gehört. Da bei dem Plasmocytom fast regelmäßig auch eine Paramyloidose vorkommt, hat *Apitz* das Schrifttum der Paramyloidosen kritisch durchgesehen und ist zu der Auffassung gekommen, daß bei vielen Fällen, bei denen angeblich eine Grundkrankheit fehlte, mit großer Wahrscheinlichkeit ein Plasmocytom vorgelegen habe. Er betont, was auch schon *Straus* in seiner Arbeit hervorhebt, daß in der Umgebung der Amyloidablagerungen häufig Plasmazellen gefunden werden. Er ist der Ansicht, daß die Plasmazellen physiologische Eiweißbildner sind und diese Fähigkeit auch in ihren Neubildungen, den Plasmocytomen zeigen. „Bei den Trägern solcher Geschwülste werden Eiweiß-

stoffe angetroffen, die untereinander eng verwandt sind und zweckmäßig als Paraproteine bezeichnet werden. Sie finden sich zuweilen als verhaltenes Sekret—in Form von Krystallen oder Russelkörpern innerhalb der Geschwulstzellen. Öfters werden sie in den Organismus ausgeschüttet und führen dann zu den verschiedenen Formen der Paraproteinoie: zur Paraproteinurie mit nachfolgender Nierenschädigung, zur Paramyloidose als der Abscheidung in die Gewebsspaltten des Mesenchyms und zur Paraproteinblütigkeit.“

Der vorliegende Fall gehört nun wahrscheinlich nicht zu den Fällen von Paramyloidose mit Plasmocytom, da wir in dem untersuchten Knochenmark, allerdings nur vom rechten Oberschenkel, Fettmark ohne Wucherung von Plasmazellen fanden. Mit Sicherheit ist das Plasmocytom nicht auszuschließen, da eine systematische Untersuchung des Knochensystems nicht vorgenommen wurde. Es fand sich aber in allen untersuchten Organen keine Vermehrung von Plasmazellen, meist waren überhaupt keine Plasmazellen nachweisbar.

Bei einem anderen Fall, der anhangsweise noch etwas ausführlicher besprochen werden soll, fanden sich allerdings Beziehungen zwischen Amyloid und Plasmazellen im Bereich von Verkalkungsherden in der Brücke und im Kleinhirn um Gefäße, in deren Wand noch wenig Amyloid abgelagert war. Hier waren reichlich Plasmazellinfiltrate zu sehen, innerhalb deren sich Amyloid ablagerte, während an den Stellen stärkerer Amyloidablagerung keine Plasmazellen nachweisbar waren. Aus diesem Befunde könnte man annehmen, daß die Plasmazellen nach den Bildungen des Amyloids zugrunde gegangen seien. Nach unserer Auffassung ist es aber wahrscheinlicher, daß die Plasmazellinfiltrate infolge der Amyloidablagerung zugrunde gehen. Die ungeheuren Mengen der amyloiden Substanzen im Vergleich zu den Plasmazellinfiltraten scheint uns auch gegen eine Entstehung des Paramyloids aus den Plasmazellen zu sprechen, falls man nicht einen hier nicht nachgewiesenen Tumorherd annehmen will. Gegen die Auffassung, daß die Plasmazellen als Folge der Amyloidablagerung auftreten, spricht in diesem Falle das Fehlen der Plasmazellen an den Stellen stärkerer Amyloidablagerungen und ihr reichliches Vorkommen um Gefäße, die noch gar keine Amyloidose aufweisen.

Interessant ist für uns jedenfalls diese Feststellung von *Apitz* auch in Beziehung zu den kolloiden Plasmazellen und der kolloiden Degeneration bei der Paralyse. Die Bilder der kolloiden Degeneration erinnern sehr an die bei der Paramyloidose, es findet sich sogar eine riesenzellige Resorption. Ob hier Beziehungen zur Paramyloidose bestehen, müssen erst weitere Untersuchungen klären.

Wenn auch in unserem Falle ein Plasmocytom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist unserer Auffassung nach als wahrscheinliche Ursache der Eiweißstoffwechselstörung die vorliegende Pyelonephritis mit der Endokarditis und chronischen Polyneuritis anzusehen.

Es ist *Apitz* zuzustimmen, daß die Fälle von Paramyloidose ohne Grundkrankheit bei genauer Untersuchung immer seltener werden, ob diese Grundkrankheit allerdings jedesmal ein Plasmocytom sein wird, werden erst weitere Fälle zeigen müssen. Es ist anzunehmen, daß es wie bei der allgemeinen Amyloidose auch bei der Paramyloidose durch verschiedene Ursachen zu einer Bildung und Abscheidung der amyloiden Substanzen kommen kann. Es ist hier auch an die Beobachtung von *Ostertag* über die familiäre Amyloidose zu erinnern. *Letterer* und *Loeschke* haben für die allgemeine Amyloidose die Annahme wahrscheinlich gemacht, daß die Amyloidablagerung auf einer präzipitierenden Antigen-Antikörperreaktion innerhalb des Organgewebes beruht. Dies ist auf die Paramyloidose nicht in diesem Maße anwendbar (*Letterer*). Für die so völlig andere Ablagerung des Amyloids müßte man eine andere Genese annehmen und *Letterer* vermutet, „daß bei den atypischen Amyloidosen die präzipitinbildenden Funktionen in den intakt gebliebenen Organen ebenfalls erhalten geblieben wären und die Abscheidung in umgekehrter Weise, also am Ort der Antigenausschwemmung stattfinden würde. . . .“ „In jedem Falle spielt aber auch hier das Mesenchym eine wesentliche Rolle und die ganz bestimmte Lokalisation der abgelagerten Amyloidmassen zu Gefäßwänden und Capillaren hat besonders amerikanische Autoren, die kürzlich solche Fälle beobachtet haben (*Warren, Larsen*) zu der Ansicht einer „veränderten Funktion der Bindegewebelemente der Muskulatur“ geführt.

Die Vorstellung der Ablagerung am Ort der Antigenausschwemmung ist für die Genese des Amyloids der peripheren Nerven in unserem Falle von besonderem Interesse, da ja hier nach dem klinischen und anatomischen Befund eine chronische Polyneuritis mit Muskelatrophien sehr wahrscheinlich ist, die man durchaus als den Ort einer Antigenausschwemmung ansehen könnte. Sehr deutlich ist auch in unserem Falle die Beteiligung des Mesenchyms, auch in den befallenen Nerven.

Volland kam zu der Auffassung, daß die Bildung des atypischen und lokalen Amyloids von einer bestimmten Reaktionslage des Bindegewebes abhängig sei, die mit derjenigen des allergisch-hyperergischen Geschehens verwandt sei. Er schloß dies daraus, daß das Amyloid bei der Paramyloidose vielfach an den Prädispositionsstellen des allergisch-hyperergischen Gewebsschadens abgelagert ist und auch im histologischen Bild gewisse gemeinsame Züge aufweise sowie oft von einer allergisch-hyperergisch bedingten Krankheit begleitet sei. Außerdem sei häufig eine Grundkrankheit nachzuweisen, die bei allergischen Erkrankungen als Antigenquelle in Frage kommt. Für die *Vollandsche* Auffassung ist unser Fall mit der abszedierenden Pyelonephritis und verrukösen Endokarditis und der chronischen Polyneuritis zu werten.

Dafür, daß Präcipitatbildung bei der Paramyloidose eine Rolle spielt, spricht auch die Beobachtung von *Bürümceki*, der auf Grund von kurz

vor dem Tode aufgenommenen Röntgenbildern es wahrscheinlich machen konnte, daß sich eine hochgradige amyloide Infiltration der Lunge in wenigen Tagen ausgebildet hatte.

Nach dem klinischen Befund bei unserem Fall (Auftreten des Herzblocks) muß man annehmen, daß die amyloide Infiltration sich sehr viel langsamer, etwa im Verlauf von 2 Jahren, entwickelt hat. Bei der ersten Probeexcision, ein halbes Jahr vor dem Tode, fand sich eine ebenso erhebliche Amyloidablagerung, vor allem in den kleinen Venen, wie nachher bei dem Sektionsbefund. Es ist bemerkenswert, daß es in unserem Fall an den meisten Stellen zu keinerlei Resorptions- oder Organisationsvorgängen gekommen ist, was man vielleicht bei dem Vorliegen des Herzblockes und der Kreislaufinsuffizienz auf den erheblich gestörten Stoffwechsel zurückführen kann. An Stellen einer beginnenden Amyloidinfiltration, wie in den Augenmuskelnerven, sieht man noch zahlreiche proliferierte Zellen des Bindegewebes und *Schwannsche* Zellen in und um das Amyloid, die beim Fortschreiten des Prozesses offenbar wieder zugrunde gehen. Für eine Mitwirkung des Kreislaufs bei der Form der Amyloidablagerung scheint uns auch die hochgradige Ablagerung in den Venen, vor allem den kleineren, zu sprechen und das völlige Verschontbleiben der Arterien bis zu den Arteriolen hin. Die kleinen Arterien und Venen sind in ganz ähnlicher Weise wie bei der allgemeinen Amyloidose erkrankt. Dies ist besonders deutlich in den peripheren Nerven zu sehen, wo die wechselnden Grade der amyloiden Infiltration, distal stärker als proximal eine Rekonstruktion des ablaufenden Geschehens erlauben. In unserem Fall deuten die Ödemherde im peripheren Nerven ohne erhebliche Amyloidinfiltration und die gleichzeitig vorhandene mucoide Degeneration auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände wie sie bei der neuralen Muskelatrophie oder der Polyneuritis vorkommt. Bei beiden Prozessen kann es zu ganz ähnlichen oder sogar gleichen histologischen Bildern im peripheren Nerven kommen, so daß eine Entscheidung über die Art der Veränderung allein aus dem histologischen Bild der peripheren Nerven nicht getroffen werden kann. Zu diesen hier zweifellos als Grundlage des Prozesses im peripheren Nerven dienenden Veränderungen tritt nun die besondere Eiweißstoffwechsellaage der Paramyloidose mit der wahrscheinlich erhöhten „Paraproteinblütigkeit“ und der Abscheidung dieser abwegigen Substanzen in das Gewebe. Hinzu kommt die allgemeine Kreislaufschädigung, die die Durchlässigkeit der Gefäßwände begünstigt und den Durchtritt der hochmolekularen Eiweißsubstanzen ermöglicht und so zu den ungewöhnlich hochgradigen Amyloidablagerungen führt. Nach unserer Auffassung stellt also die Paramyloidose vor allem nach den Bildern im peripheren Nerven den stärksten Grad einer Albuminurie ins Gewebe (*Eppinger*) dar, wobei die Ursache der Erkrankung wahrscheinlich nicht nur eine Eiweißstoffwechselstörung bei Plasmocytomen, sondern auch bei anderen Grundkrankheiten,

insbesondere solchen, die zu einer Antigen-Antikörperreaktion führen, eine Rolle spielt. Für das Zustandekommen des von der allgemeinen Amyloidose abweichenden Bildes sind verschiedene Faktoren verantwortlich, deren Bedeutung im einzelnen noch nicht völlig geklärt ist. Einmal wird die Ablagerung am Ort der Antigenausschwemmung angenommen (*Letterer*) und nach unserem Befund spielt die Schädigung der Gefäßwände und des Kreislaufes für die Lokalisation der Ablagerung eine Rolle. Für die letztere Auffassung spricht auch der Befund an den Gehirnarterien, da sich die Amyloidablagerung hier immer nur in den Grenzgebieten der Arterienversorgung fand, die funktionell bei Kreislaufstörungen am ehesten in Mitleidenschaft gezogen werden.

In dem vorliegenden Falle fanden sich gegenüber den bereits bekannten Fällen von Paramyloidose einige Besonderheiten. Zunächst war auffallend die ganz hochgradige Amyloidose der peripheren Nerven mit erheblicher Degeneration von Nervenfasern, besonders in den distalen Abschnitten, entsprechenden Muskelatrophien und trophischen Störungen. Bisher sind nur wenige Beobachtungen dieser Art bekannt, außer der schon erwähnten von *Navasquez* und *Treble*, die Beobachtung von *de Bruyn* und *Stern*, die im klinischen Bilde der unseren sehr ähnelt und als hypertrophische Neuritis beschrieben wurde. Der letztere gehört unserer Auffassung nach mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls zur Paramyloidose. Eine weitere Beobachtung von Amyloid im peripheren Nerven beschreibt *Plenge*, der auch eine Beteiligung von Ganglienzellen feststellte.

Es erhebt sich die Frage, ob die Degeneration der peripheren Nerven infolge der Amyloideinlagerung, einer chronischen Polyneuritis oder einer beginnenden neuralen Muskelatrophie entstanden ist. Das Fehlen der Hinterstrangsdegeneration spricht gegen eine typische neurale Muskelatrophie, zu der es aber vielleicht infolge des rascheren Verlaufes der Krankheit durch die hinzutretende Amyloidose nicht mehr gekommen ist. Für die Zugehörigkeit der Nervendegeneration zur Gruppe der neuralen Muskelatrophie, hypertrophischen Neuritis und Neurofibromatose sprechen die ja reichlich vorhandenen sogenannten Neurome oder Gefäßnervenbündel (*Staemmler*), deren gehäuftes Auftreten wir bei solchen Fällen beobachteten. Hier erstrecken sie sich bis in die Medulla oblongata, wo sie besonders ausgedehnt sind. Gleichzeitig finden sich hier auch im Plexus chorioideus des 4. Ventrikels zellige Wucherungen, die den Eindruck beginnender Meningeome machen.

Der Entmarkungsherd im Pyramidenseitenstrang der linken Seite ist bei seinem einseitigen Vorkommen und der Beschränkung auf diese eine Stelle als kreislaufbedingt anzusehen.

Die Verteilung der Muskelatrophien entspricht, wie schon gesagt, der Nervendegeneration. Die Atrophien erreichen den stärksten Grad in den distalen Abschnitten der Extremitäten, während in den proximalen

Abschnitten, z. B. dem Oberarm, noch fast völlig normale Verhältnisse vorliegen. Beim Fortschreiten der Atrophien treten zunächst einzelne atrophische und hypertrophische Muskelfasern in den Feldern auf, bis die Atrophie etwa im *Musculus biceps* völlig felderförmig wird und so die von *Slauck* für die „neurale“ Muskelatrophie beschriebene charakteristische Ausheilung erfährt. Es liegen hier Felder atrophischer Muskelfasern neben Feldern normaler Fasern. Noch weiter distal begegnet man kaum noch normalen Feldern und in die atrophischen Muskelfaserbündel ist in erheblichem Maße Fettgewebe eingewuchert. Der auffallendste Befund ist aber die hochgradige Wucherung der Sarkolemmkerne mit reichlicher Riesenzellenbildung, was nach unserer Ansicht für den raschen Verlauf des Prozesses spricht.

Eine weitere, soviel uns bekannt ist, in dieser Art bisher noch nicht beschriebene Besonderheit dieses Falles ist die „granuläre Atrophie der Groß- und Kleinhirnrinde“. Sie ist hier nicht durch eine Thromboendarteriitis obliterans der Hirngefäße verursacht, sondern man muß eher, wie *Pentschew* schon annahm, an eine funktionelle Störung der Blutversorgung denken, und damit eine Störung im lokalen Stoffwechsel in den veränderten Hirnabschnitten. Als Grundlage für diese Auffassung ist in unserem Fall der Herzblock mit der schweren Herzinsuffizienz sowie die Ablagerung amyloider Substanzen in die Gehirngefäße über den veränderten Rindenabschnitten anzusehen. Auffallend ist bei den Herden ein hochgradiges Ödem der Umgebung, besonders deutlich an einzelnen frischeren Kleinhirnherden. Eine eigentümliche Farbreaktion wiesen die Amyloideinlagerungen der Gehirngefäße auf. Mit Kongorot gaben sie eine deutliche Rotfärbung, während sie sich im Gegensatz zu ihrem Verhalten in allen anderen Organen im *Elastica-van Gieson*-Präparat tief-schwarz anfärbten. Es ist daran zu denken, daß die hier abgeschiedenen Substanzen Beziehungen zu den Verkalkungen der Hirngefäße, insbesondere der Pseudokalkbildung (*Spatz*) haben (s. später).

Die Gefäße zeigen auch hier keine oder nur ganz geringfügige Reaktion auf die Amyloidablagerung. Es findet sich nur vereinzelt Proliferation der Intima, ohne daß jedoch irgendwo ein Gefäßverschluß nachzuweisen war. Der Entstehungsmechanismus der Herde ist in diesem Fall also in einer Insuffizienz des Kreislaufes an den Grenzen der Versorgungsgebiete der drei Hirnarterien im terminalen Gebiet der Äste zu sehen. Sicher spielt hier die Hypoxämie eine entscheidende Rolle, auch ohne daß es zu einem Gefäßverschluß gekommen ist. Gleichzeitig spielen hier sicher noch andere Faktoren mit, nämlich eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände mit Plasma- und Blutaustritt, wodurch die Ernährung des Parenchyms weiter erschwert und dieses selbst geschädigt wird. Hierfür sprechen die Ödemzonen im Mark um die einzelnen Herde sowie die Pigmentkörnchenzellen und amyloiden Ablagerungen innerhalb der Herde.

Anhang.

Über die Beziehungen der Paramyloidose zu den intracerebralen Gefäßverkalkungen.

Die hier beobachtete Amyloideinlagerung in die Gehirngefäße mit ihrer eigenartigen Farbreaktion, Schwarzfärbung mit *Elastica-van Gieson*, die an die Pseudokalkbildung und Verkalkung der Gehirngefäße erinnert, sowie ein Fall von schwerer Amyloidose der Hirngefäße in Verbindung mit der sogenannten idiopathischen Gefäßverkalkung, geben Veranlassung, kurz auf die Beziehungen zwischen Paramyloidose und Verkalkung der Gehirngefäße einzugehen. Es handelt sich bei der zweiten Beobachtung¹ um eine 40jährige Frau (Nr. 209/39, Anatomische Abteilung) mit einer klinisch als multiple Sklerose aufgefaßten Erkrankung, bei deren Sektion sich am Boden der Rautengrube in Hirnstamm, Brücke und Nucleus dentatus gelbliche bis hirsekorngroße, glasige, beim Schneiden knirschende Körnchen fanden. Zur mikroskopischen Untersuchung standen leider nur kleine Stücke dieser Gegenden zur Verfügung. Die schon makroskopisch aufgefallenen Veränderungen am Boden der Rautengrube und in der Brücke sind auch im *Nissl*-Präparat schon bei Betrachtung mit bloßem Auge als knotenförmige bläuliche Einlagerungen zu erkennen. In diesen Knoten findet man bei stärkerer Vergrößerung vielfach ein Lumen mit Endothelauskleidung, das den einzigen Rest einer ehemaligen Gefäßwand darstellt. Von der Adventitia sind nur ganz geringe Reste erhalten. Außer diesen großen Knoten finden sich aber alle Übergänge bis zu völlig normalen Gefäßen, um die sich allerdings häufig ausgedehnte Plasmazellinfiltrate zeigen. Innerhalb dieser Plasmazellen sieht man eine Abscheidung amyloider Substanzen, die sich mit Kongorot deutlich rot anfärben, ebenso wie die knotenförmigen Einlagerungen in der Gefäßwand. Innerhalb der Amyloidknoten kann man bei Färbungen mit Hämatoxylin vielfach einen blau gefärbten Verkalkungskern erkennen mit konzentrischer Anordnung körniger blauer Ringe um dieses Zentrum. An anderen Stellen ist das Bild der sogenannten Capillarverkalkung zu sehen, besonders in der Brückenhaube. Hier ist deutlich die perlschnurartige Anordnung der im Hämatoxylin- und Thioninpräparat dunkelblau gefärbten, auf die Gefäßwand aufgereihten Tröpfchen zu erkennen. Diese Substanzen ergeben im Gegensatz zu den großen knotenförmigen Ablagerungen keinerlei Amyloidreaktion. Die großen Knoten färben sich nur mit Kongorot an, Methyl- und Gientianviolettffärbung ist negativ, die Substanz zeigt also das gleiche Verhalten wie das Paramyloid in unserem ersten Fall.

An einzelnen Stellen sieht man deutlich, wie innerhalb amyloider Substanzen in der Gefäßwand von einer Stelle aus eine Verkalkung dieser Substanzen beginnt und tropfenförmige Kalkniederschläge nach

¹ Herrn Prof. *Spatz* danke ich für die lebenswürdige Überlassung des Falles.

der amyloiden Substanz zu ausgefällt werden. Es ist demnach in diesem Fall kein Zweifel, daß dem Bilde der sogenannten idiopathischen Gefäßverkalkung ein Stadium einer pathologischen Eiweißdurchtränkung und Umwandlung der Gefäßwand im Sinne einer Paramyloidose vorausgeht. Es ist aber auch festzustellen, daß dieses Vorstadium bei den Capillarverkalkungen nicht vorhanden zu sein scheint. Man könnte annehmen,

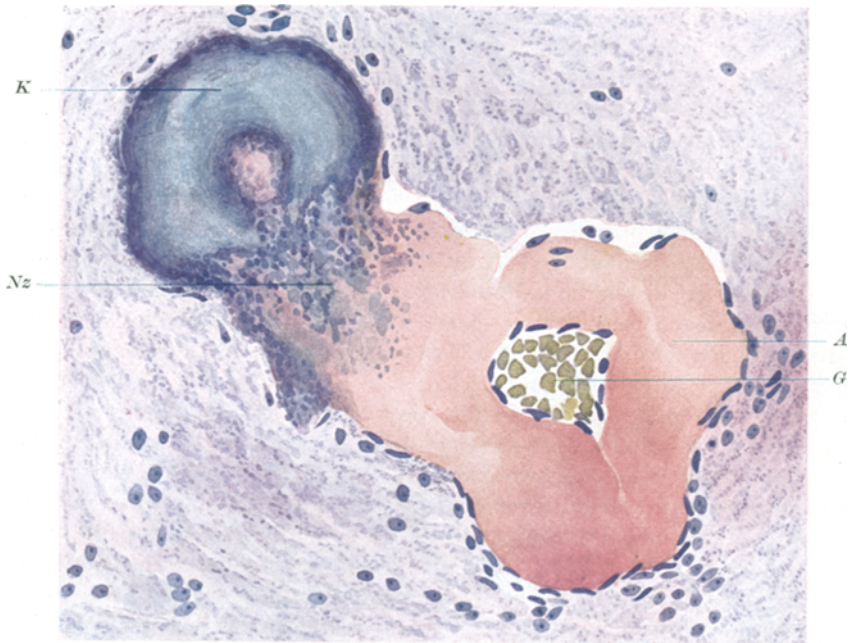


Abb. 17. Brücke, Querschnitt Celloidin, Kongorot. Breiter Amyloidmantei (A) um ein Gefäß (G), in dem sich die Verkalkung (K) von einem Ende in einer Niederschlagszone (Nz) von Kalktröpfchen auf das übrige Amyloid ausbreitet.

daß hier gleichzeitig eiweiß- und kalkhaltige Substanzen ausgeschieden werden, so daß eine Anfärbung der Eiweißsubstanz durch die Gegenwart des sich stärker färbenden Kalkes behindert wird. Hierfür spricht die Beobachtung bei 3 Fällen von *Sturge-Weberscher Krankheit*¹, bei denen die Verkalkungsherde bei Färbung mit Kongorot vor der Nachfärbung mit Hämatoxylin eine deutliche Rotfärbung zeigten, die nachher durch die Blaufärbung völlig überdeckt wurde. Es kann natürlich auch andererseits daran gedacht werden, daß bei der in diesem Fall doch sicher anzunehmenden Eiweißstoffwechselstörung auch eine Störung des Kalk-

¹ Herrn Prof. *Scholz* (Hirnpath. Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie) danke ich für die liebenswürdige Überlassung von Material und Schnitten dieser Fälle.

stoffwechsels vorgelegen hat und gleichzeitig mit der Amyloidinfiltration eine primäre Kalkablagerung in der Gefäßwand zustande kommen kann. Leider kann dieser Frage in unserem Fall nicht weiter nachgegangen werden, da außer den erwähnten Gehirnstückchen kein Material zur Verfügung stand.

Bei einem in letzter Zeit beobachteten Falle fand sich aber eine Kombination von Amyloidose und Verkalkungsprozessen in der Gefäßwand. Es handelt sich um eine allgemeine Amyloidose bei Aktinomykose mit hochgradigster Leberamyloidose. Hier zeigten die peripheren Arterien eine völlige Verkalkung ihrer Wand, besonders in den distalen Abschnitten der Extremitäten, aber auch sonst am ganzen Körper, so daß die Gefäße bis in ihre feineren Verzweigungen im Röntgenbild darstellbar waren. Bei der noch nicht abgeschlossenen histologischen Untersuchung fand sich eine hochgradige Verkalkung der Gefäßwand, besonders der Media und Amyloidablagerung in den kleinen Gefäßen. Eine gleichzeitige Ablagerung von Amyloid und Kalk konnte bisher nicht nachgewiesen werden und so bietet dieser Fall ein Beispiel für die Kombination von zwei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen, wie sie vielleicht auch einigen Fällen der idiopathischen Gefäßverkalkung des Gehirns zugrunde liegen mag.

Aus unserer Beobachtung über das gleichzeitige Vorkommen von amyloiden Substanzen in den Gehirngefäßen mit nachfolgender Verkalkung geht deutlich nachweisbar hervor, daß der Verkalkung ein Vorstadium mit Ausscheidung einer pathologischen Eiweißsubstanz, und zwar einer uns bekannten und färberisch darstellbaren, vorangeht. Es ist anzunehmen, daß ein Teil der sogenannten idiopathischen Gefäßverkalkungen auf eine ähnliche Weise zustande gekommen ist. Es müssen aber hierfür außer der Paramyloidose noch andere, zumeist wohl lokale Stoffwechselstörungen vorliegen, besonders des Kalkstoffwechsels, falls es sich nicht bei weiteren Untersuchungen herausstellen sollte, daß die Amyloidose, und insbesondere die Paramyloidose, in der Regel mit solchen Kalkstoffwechselstörungen, wie unsere weitere Beobachtung gezeigt hat, vergesellschaftet ist.

Zusammenfassung.

1. Es wurde ein Krankheitsbild beobachtet, das im 58. Lebensjahr mit zunehmender Schwäche in Beinen und Armen, Muskelatrophien und Sensibilitätsstörungen begann und sich im Laufe von 8 Jahren weitgehend verschlechterte. Als Zeichen einer Allgemeinerkrankung wurde das Auftreten eines Herzblocks, die Beteiligung von Niere und Darm sowie eine mäßige sekundäre Anämie angesehen. Parallel mit dem raschen Fortschreiten der Nervenerkrankung und dem Einsetzen des Herzblocks in den letzten Krankheitsjahren verstärkten sich psychische Störungen. Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen die Ausfälle von seiten

des peripheren Nervensystems. Die klinische Diagnose schwankte zwischen neuraler Muskelatrophie und chronischer Polyneuritis.

2. Die anatomische Untersuchung ergab das Vorliegen einer Paramyloidose mit vorwiegender Beteiligung der peripheren Nerven, des Herzens und des Gefäßsystems, und zwar fast ausschließlich der kleinen Gefäße, besonders in ihrem venösen Abschnitt. Als Grundkrankheit für die Paramyloidose könnte hier eine Nephrolithiasis mit einer abszedierenden Pyelonephritis und einer Endocarditis verrucosa angesehen werden. Die Amyloiderkrankung der peripheren Nerven wird als sekundär bei einer schon bestehenden Nervenerkrankung, die mit Gefäßveränderungen einhergeht, aufgefaßt, wobei es unentschieden bleiben muß, ob eine chronische Polyneuritis oder eine beginnende neurale Muskelatrophie dem anatomischen Bilde in den Nerven zugrunde liegt.

3. Die hier zum erstenmal bei einer Paramyloidose beobachtete „granuläre Atrophie der Großhirnrinde“ ist nicht wie sonst gewöhnlich durch eine Thromboendarteriitis obliterans der Hirngefäße, sondern durch Kreislaufinsuffizienz verbunden mit örtlicher Amyloidose der Gefäße über den veränderten Rindenabschnitten zu erklären.

4. Eine besondere Farbreaktion des in den Hirngefäßen abgelagerten Amyloids wies auf den Zusammenhang zwischen Paramyloid und intracerebralen Gefäßverkalkungen, der sich in einem weiteren Fall bestätigte. Es wird angenommen, daß den sogenannten idiopathischen Gefäßverkalkungen des Gehirns häufig eine Paramyloidose zugrunde liegt.

Literatur.

- Apitz, K.*: Virchows Arch. **306**, 613 (1940). — *Benhold*: Klin. Wschr. **1922 II**. — *Bürümceki*: Virchows Arch. **302**, 607 (1938). — *Dawidenkow*: Z. Neur. **107**, 259 (1927). — *Dubreuilh, W.*: Rev. Méd. **1890**. — *Dürck, A.*: Z. Neur. **72** (1921); **88**, 1 (1924). — Verh. dtsh. path. Ges. Jena **1921**. — *Filho, Austregesilo*: Ref. Zbl. Neur. **64**, 350 (1932). — *Gallineck*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **113**, 74 (1930). — *Hänel*: Diss. Jena 1890. — *Ikatschew*: Z. Neur. **137**, 244 (1931). — *Isaji*: Virchows Arch. **306**, 242 (1940). — *Joughin, James*: Ref. Zbl. Neur. **65**, 267 (1933). — *Königstein, H. u. E. A. Spiegel*: Z. Neur. **88**, 220 (1924). — *Larsen, R. M.*: Amer. Path. **6**, 147 (1930). — *Letterer, E.*: Virchows Arch. **293**, 34 (1934). — *Lindenberg, R. u. H. Spatz*: Virchows Arch. **305**, 532 (1939). — *Löschke, H.*: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — *Lubarsch, O.*: Virchows Arch. **271**, 867 (1929). — *Navasquez u. Treble*: Brain **61**, 116 (1938). — *Ostertag, B.*: Zbl. Path. **56**, 253 (1933). — *Pentschew, A.*: Arch. f. Psychiatr. **101**, 80 (1933). — *Pette, H.*: Z. Neur. **92**, 324 (1924). — *Pichini, L. e A. Fabris*: Arch. Sci. med. **54**, 551 (1930). — *Plenge*: Verh. dtsh. path. Ges. **1938**, 469. — *Raymond*: Lecons sur les Maladies du Système Nerveux 1901. Paris 1903. — *Rosenhagen, H.*: Virchows Arch. **305**, 558 (1939). — *Spatz, H.*: Gegenwartprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschung. Berlin 1938. — Münch. med. Wschr. **1921 II**. — *Staemmler*: Z. Neur. **164**, 669 (1939). — *Stertz, Z. Neur.* **101**, 729 (1926). — *Strauß, A.*: Virchows Arch. **291**, 219 (1933). — *Thomas, A.*: Encéphale **28**, 504 (1933). — *Volland, W.*: Virchows Arch. **298**, 660 (1937). — *Warren, Shiedds*: Amer. J. Path. **6**, 161 (1930).