

# Allgemeine Pathologie

## **Störungen im Eiweißstoffwechsel**

### **Amyloidose**

#### **Teil 1**

**Archiv**  
für  
**pathologische Anatomie und Physiologie**  
und für  
**klinische Medicin.**

Herausgegeben

von

**R. Virchow.**

**Sechster Band.**

Mit 6 Tafeln.

Berlin,  
Druck und Verlag von Georg Reimer.

→ 1854.

135

3.

Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen  
aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der  
Cellulose.

Von Rud. Virchow.

Bekanntlich hat Carl Schmidt zuerst in Ascidien die bis dahin nur bei Pflanzen bekannte Cellulose als Bestandtheil der thierischen Gewebe entdeckt, und die Untersuchungen von Kölliker und Löwig, von Schacht und von Huxley haben diese wichtige Erfahrung bestätigt. Allein immer beschränkte sich dieselbe auf eine verhältnissmässig sehr niedrige Klasse der wirbellosen Thiere, und die weitere Entdeckung, welche Gottlieb bei *Euglena viridis* machte, dass nämlich dieses Infusorium Paramylon, einen dem Stärkmehl isomeren Körper enthält, betraf noch mehr ein Geschöpf aus den niedersten Klassen des Thierreiches. Bei Wirbelthieren dagegen war nichts Aehnliches bekannt, und nur die Entdeckung von Cl. Bernard, dass die Leber Zucker erzeugt, konnte daran erinnern, dass auch die Substanzen der Stärkereihe einen Repräsentanten besitzen möchten.

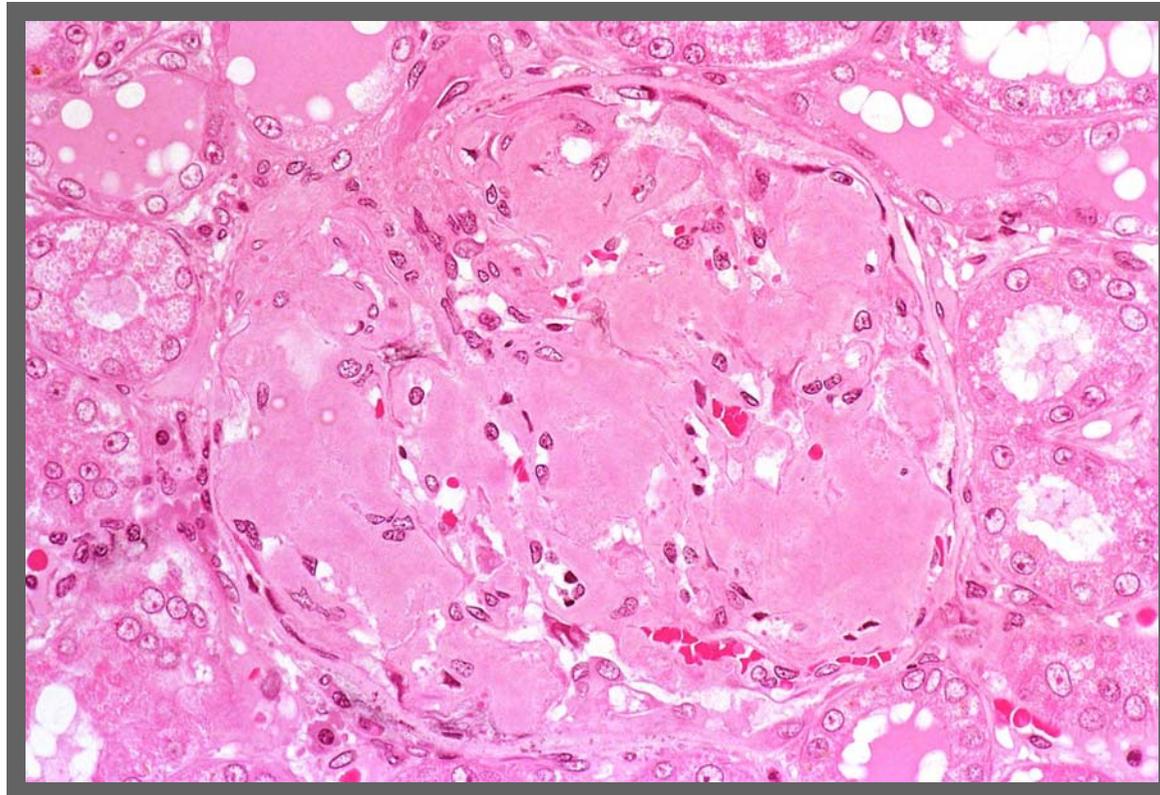
Vom histologischen Standpunkte aus war es mir aufgefallen, dass der Nabelstrang des Menschen eine so grosse Aehnlichkeit in der Struktur mit dem Cellulosegewebe der Ascidien besitzt (Würzb. Verh. 1851. Bd. II. S. 161. Note) und ich wurde durch die Mittheilungen von Schacht nur noch mehr in dieser Auffassung bestärkt, so dass ich seitdem meine Untersuchungen mit Sorgfalt auf diesen Gegenstand richtete. Allein an vielen Orten war diess vergeblich, wie z. B. bei den Eiern von Amphibien und Fischen, deren sonderbare Dotterplättchen ich beschrieb (Zeitschr. f. wiss. Zoologie. 1852. Bd. IV. S. 240.).

Glücklicher war ich, als ich vor kurzer Zeit meine Aufmerksamkeit auf die sogenannten *Corpora amylacea* des Gehirns richtete, über deren genauere Natur ich gegenüber den sonstigen Amyloidkörpern des Menschen früher kein genaues Urtheil gewonnen hatte (Würzb. Verh. 1851. Bd. II. S. 51.). Es ergab sich jetzt, dass dieselben durch Jod für sich einen blassbläulichen Schimmer annehmen und dann, wenn man Schwefelsäure hinzufügt, das schöne Violett zeigen, welches von der Cellulose bekannt ist, und welches sich hier um so intensiver darstellt, als es im Gegensatze zu der umliegenden, gelb oder braun gefärbten, Stickstoffhaltigen Substanz sich scharf absetzt.

Ich habe diese Untersuchung so oft und mit so vielfachen Vorsichtsmaassregeln wiederholt, dass ich das Resultat für ganz sicher halte. Nicht nur, dass ich bei verschiedenen menschlichen Leichen und an den verschiedensten Punkten vergleichende Untersuchungen anstellte, sondern ich habe auch die Einwirkung der Reagentien unter allen möglichen Verhältnissen stattfinden lassen. Am zweckmässigsten verfährt man auch hier so, wie es Mulder und Harting bei der

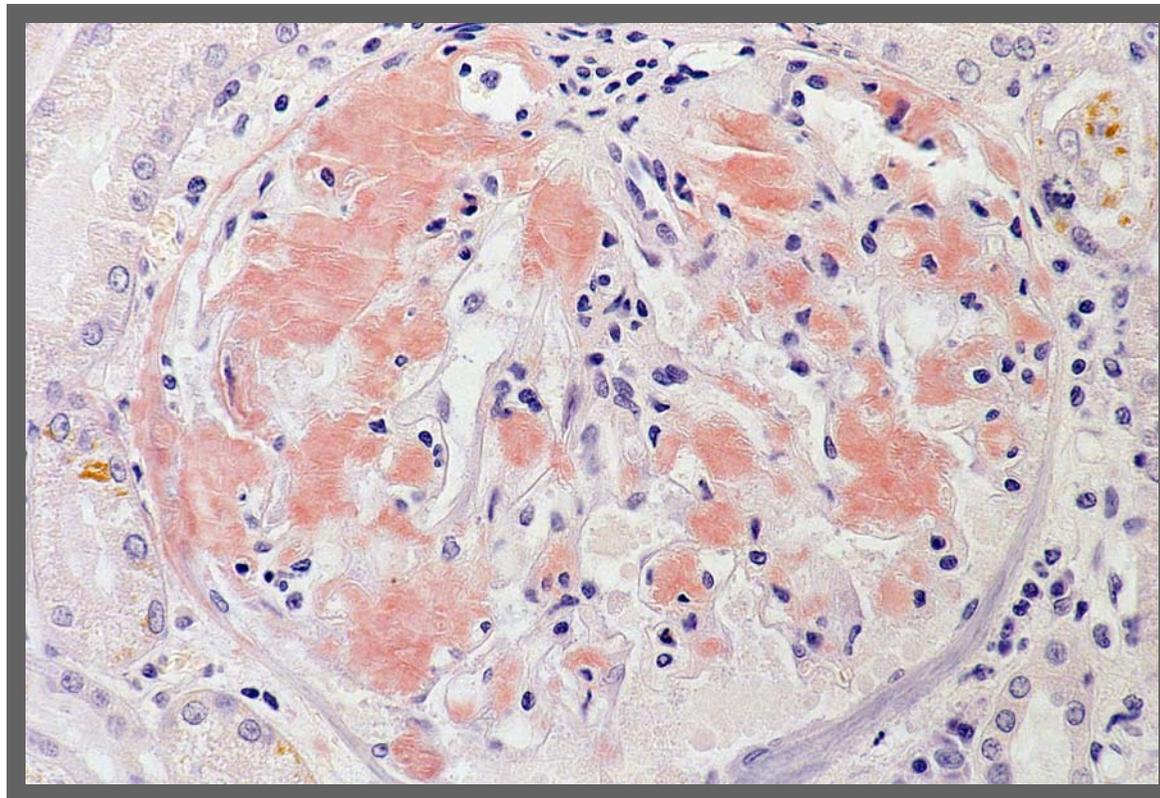
## Definition (1):

- extrazelluläre Ablagerung einer amorphen, eosinophilen, unlöslichen Substanz



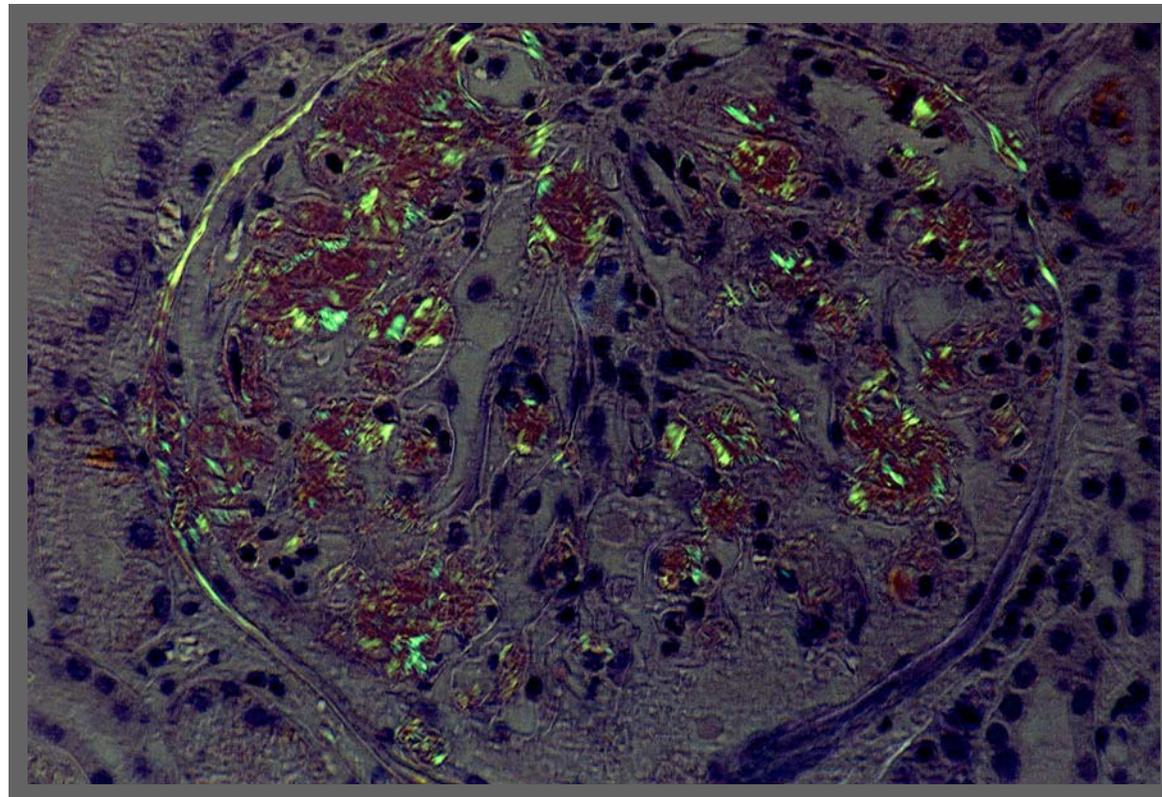
## Definition (2):

- umfaßt eine Gruppe von Proteinen (rd. 20) ganz unterschiedlicher Herkunft, die durch folgende gemeinsame Eigenschaften gekennzeichnet sind:
  - sie lassen sich mit dem Farbstoff Kongorot anfärben



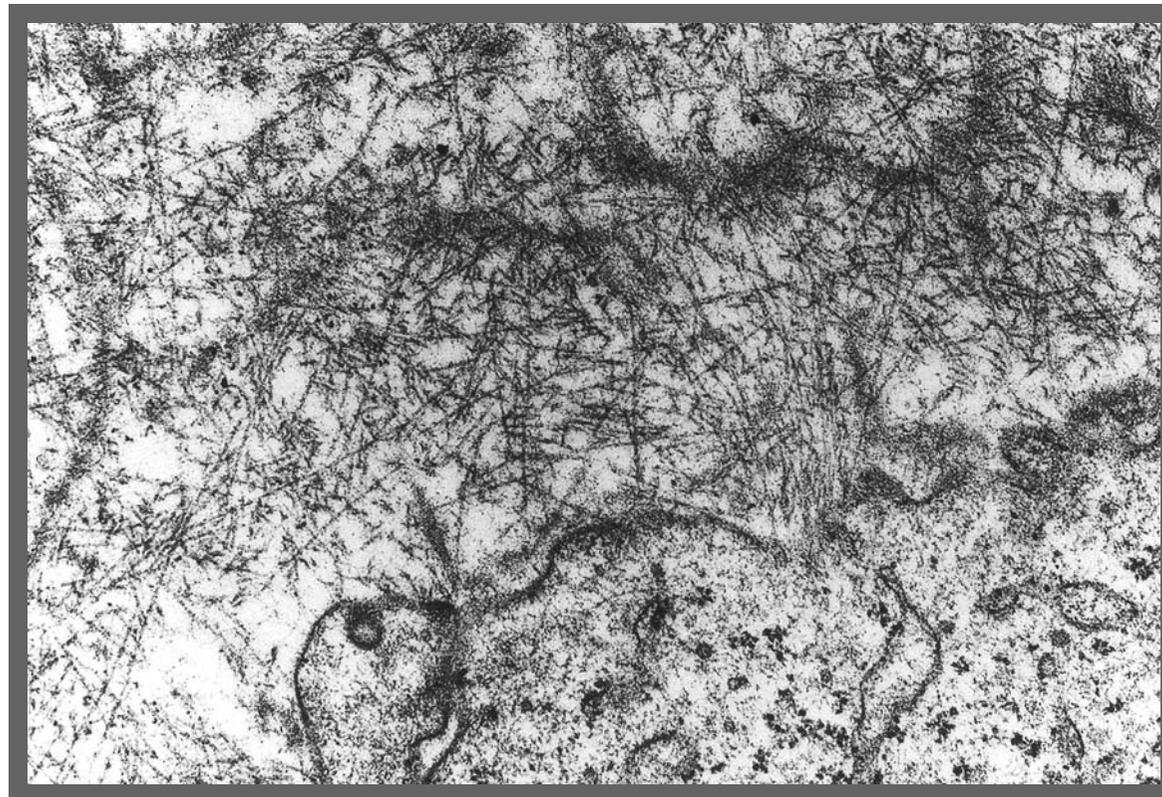
## Definition (3):

- der Farbstoff erscheint im polarisierten Licht grün (Dichroismus)



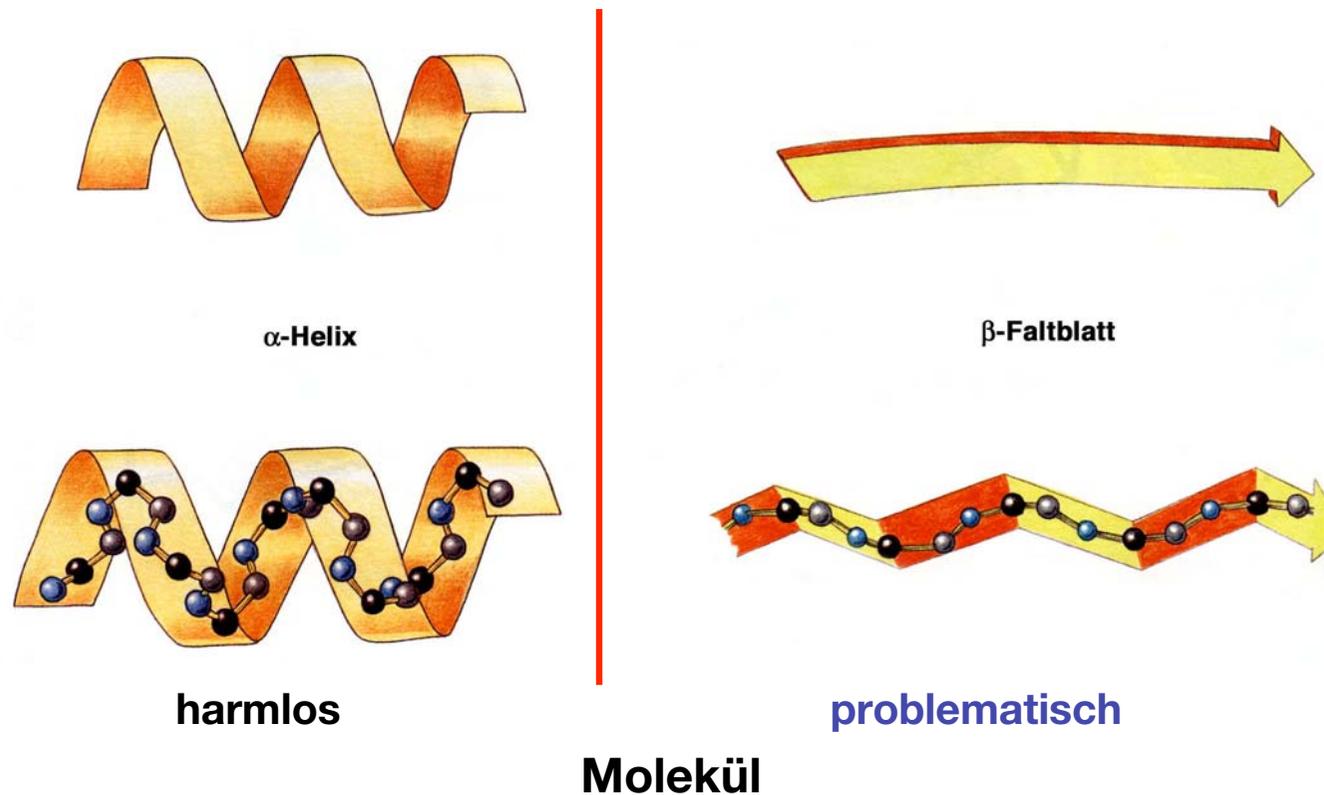
## Definition (4):

- elektronenmikroskopisch unverzweigte Filamente unbestimmter Länge mit einem Durchmesser von 75 - 100 Å



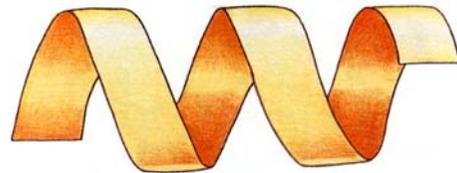
## Definition (5):

- **das entscheidende Kriterium:** die Proteine weisen einen bestimmten Anteil mit beta-Faltblattstruktur auf im Vergleich zur alpha-Helix (in der Röntgenstrukturanalyse)

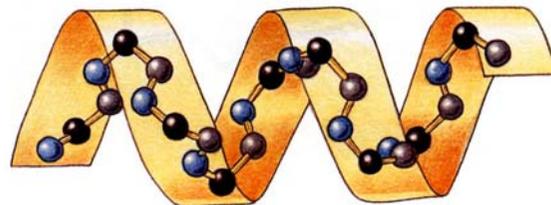


## Definition (6):

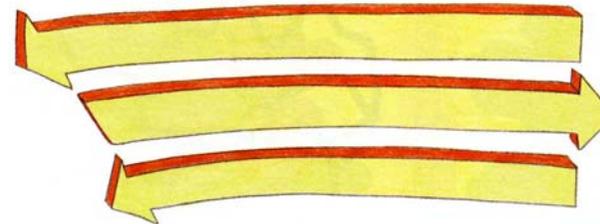
- **das entscheidende Kriterium:** die beta-Faltblattstruktur fördert die Aggregation der Moleküle



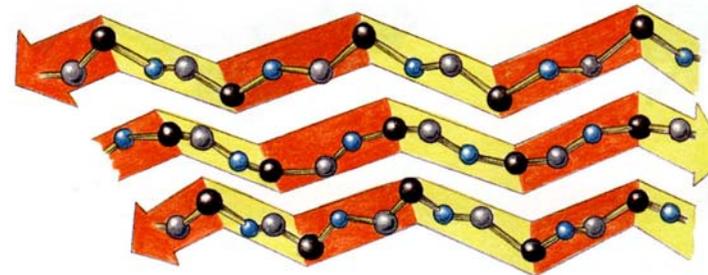
$\alpha$ -Helix



harmlos



$\beta$ -Faltblatt



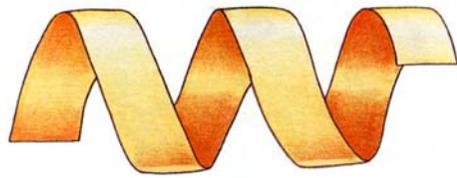
problematisch

Molekül

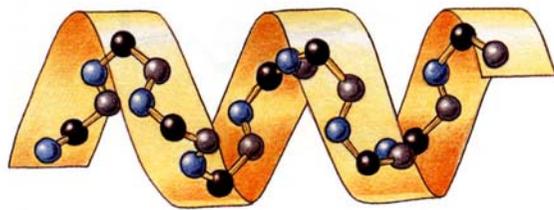
## Pathogenese (1):

- um Amyloid bilden zu können, müssen alle Vorläufer-Proteine einen so hohen Anteil an beta-Faltblattstruktur aufweisen, daß es zur Aggregation der Moleküle kommt
- durch die Aggregation werden **Amyloidfilamente** gebildet
- von denen sich 2 bis 6 zu und einer **Amyloidfibrille** zusammenschichten
- daher auch der Name **beta-Fibrillose**
- es handelt sich um sog. **protein misfolding diseases**, zu denen auch die Prion-Krankheiten (Scrapie - Schaf, Bovine spongiforme Enzephalopathie - Rind, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit - Mensch) gehören

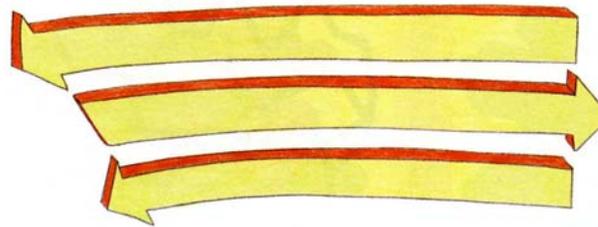
**zur Verdeutlichung:**



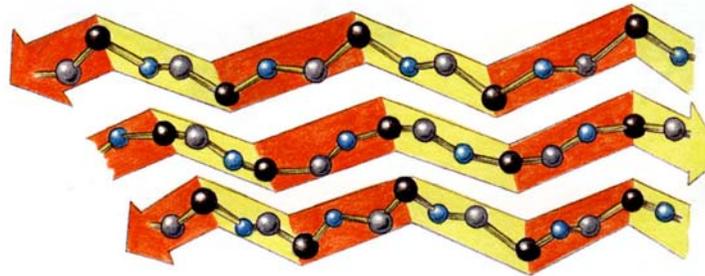
$\alpha$ -Helix



harmlos



$\beta$ -Faltblatt



problematisch



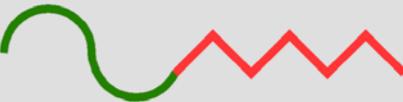
5 nm

**Molekül**

**2 (bis 6) Filamente  
lagern sich zu einer Fibrille  
zusammen**

## Pathogenese (3):

### verschiedene Möglichkeiten der Bildung

normales Protein	 <p>a-Helix      b-Faltblatt</p>		kann keine amyloidogenen Fibrillen bilden
enzymatische Spaltung (Makrophagen)	 <p>Enzym</p>		Serum Amyloid A Amylin Amyloid Precursor Protein
fehlerhaftes Protein			Ig-Leichtkette
fehlgefaltetes Protein			<b>primär:</b> Mutation - angeboren - Tumor <b>sekundär:</b> mangelhafter Abbau - Ubiquitin-Proteasom-Weg - Makrophagen
Sonstiges ?			

## Pathogenese (4):

- **erst die Amyloidfibrillen sind nicht mehr abbaubar für den Körper**
- **die Konfiguration der Amyloidfibrillen ist für das färberische und optische Verhalten von Amyloid verantwortlich**
- **die Amyloid-Fibrille besteht nicht allein aus den Amyloid-Protein-Filamenten**
- **sondern aus einem Träger, der sich vor allem aus Bestandteilen der extrazellulären Matrix ableitet (diese Komponente ist für den positiven Stärke-Nachweis verantwortlich)**

## Pathogenese (5):

- jede der verschiedenen Amyloidformen hat bei ihrer Entstehung Besonderheiten
- häufig ist eine langanhaltende erhöhte **Konzentration** des Ursprungspoteins verantwortlich, aber nicht immer
- die **Ablagerung** des Amyloids kann direkt vor Ort erfolgen oder nach Transport des Ursprungspoteins über das Blut mit Ablagerung an bestimmten Strukturen (Komponenten des Grundsubstanz, s.o.)
- das Ursprungspotein lagert sich weitgehend unverändert zum Amyloid zusammen oder es geht eine **enzymatische Spaltung** (unter Mitwirkung von Makrophagen) voraus (s.o.)

## Einteilung (1):

seit der Beschreibung des Amyloid durch Virchow hat es eine Reihe von Einteilungsverfahren gegeben, die auch heute noch, meist in Kombination, benutzt werden

### 1.) Ausdehnung der Amyloidose

#### - lokale Amyloidosen

die Bildung des Amyloid findet herdförmig statt, das Protein wird nicht mit dem Blut transportiert

z.B. in bestimmten Tumoren, Inselamyloidose im Pankreas

## Einteilung (2):

- **generalisierte Amyloidosen**

**das Protein wird mit dem Blut transportiert**

**es muß Prinzipien geben, die das Ablagern im Gewebe begünstigen**

**letztlich das Vorkommen von hochsulfatierten Glykosaminoglykanen im Bereich von Basalmembranen und in den Mikrofibrillen, die die elastischen Fasern umgeben**

**z.B. AA-Amyloidose, AL-Amyloid beim Multiplen Myelom**

## Einteilung (3):

### 2.) Ursache

- eine historische Einteilung, die trotz der heutigen Kenntnisse noch verwendet wird
- wird nur auf die generalisierten Formen angewendet
- sekundäre Amyloidose

es ist eine Primärerkrankung bekannt, in deren Folge es zur Amyloidose kommt (Tuberkulose, Osteomyelitis, Rheumatoide Arthritis beim Menschen, bestimmte Tumoren)

es handelt sich um die generalisierte AA-Amyloidose

## Einteilung (4):

- primäre Amyloidose

**eine Ursache war früher nicht erkennbar**

**es handelt sich um bestimmte Formen der **AL-Amyloidose**, bei der von "Tumor-Plasmazellen" zwar monoklonale Immunglobuline im Knochenmark produziert werden, aber die geringe Proliferationsrate noch keine erkennbaren Tumoren entstehen läßt (diffuse Verteilung)**

## Einteilung (5):

- **familiäre Amyloidosen**

**sie kommen nicht nur beim Menschen, sondern auch bei bestimmten Hunde- (Shar Pei) und Katzenrassen (Abessinier Katzen) vor**

**alle betroffenen Individuen der Gruppe weisen die gleiche oder eine sehr ähnliche Sequenz in dem amyloidogenen Protein auf**

**es handelt sich wohl immer um AA-Amyloidose, bei unseren Haustieren**

## Einteilung (6):

### 3.) nach dem jeweiligen Protein

- Nachweis jeweils durch Immunhistochemie oder Sequenzanalyse des Proteins
- das heute übliche Einteilungsverfahren

## Einteilung (7): (eine Auswahl)

Amyloid-Typ	Vorläufer-Protein	Krankheit	Ablagerungsort
<b>AA</b>	Serum-Amyloid A	chron. Entzündungen, Tumoren	Niere, Leber, Milz, viele andere Organe
<b>AL</b>	Immunglobulin-Leichtkette $\lambda$ - oder $\kappa$ -Kette	a. extramedulläres Plasmozytom (EMP) b. Multiples Myelom	a. lokal im Tumor (v.a. Haut) b. Niere
<b>AIAPP</b>	Inselamyloid-Polypeptid (Amylin)	a. Diabetes Typ II Ktz b. Insulinome c. altersbedingt	a. Langerhanssche- Inseln b. im Tumor
<b>A<math>\beta</math></b>	Amyloid Precursor Protein ( $\beta$ -Protein-Precursor)	M. Alzheimer	- ZNS - Gefäße im ZNS
<b>APrP</b>	Prion Protein	Spongiforme Enzephalopathien	ZNS
<b>ATTR</b>	Transthyretin (=Präalbumin)	a. Mutation im Gen b. spontan im Alter	a. Nervensystem b. Myokard
<b>A<math>\beta_2</math>M</b>	$\beta_2$ -Mikroglobulin	langfrist. Hämodialyse	Sehnenscheiden
<b>??</b>	??		

# AA - Amyloidose

## **AA - Amyloidose:**

### **Formen:**

- **generalisierte sekundäre Amyloidose**
- **familiäre Amyloidose**
- **lokalisierte Amyloidose**

## **AA - Amyloidose:**

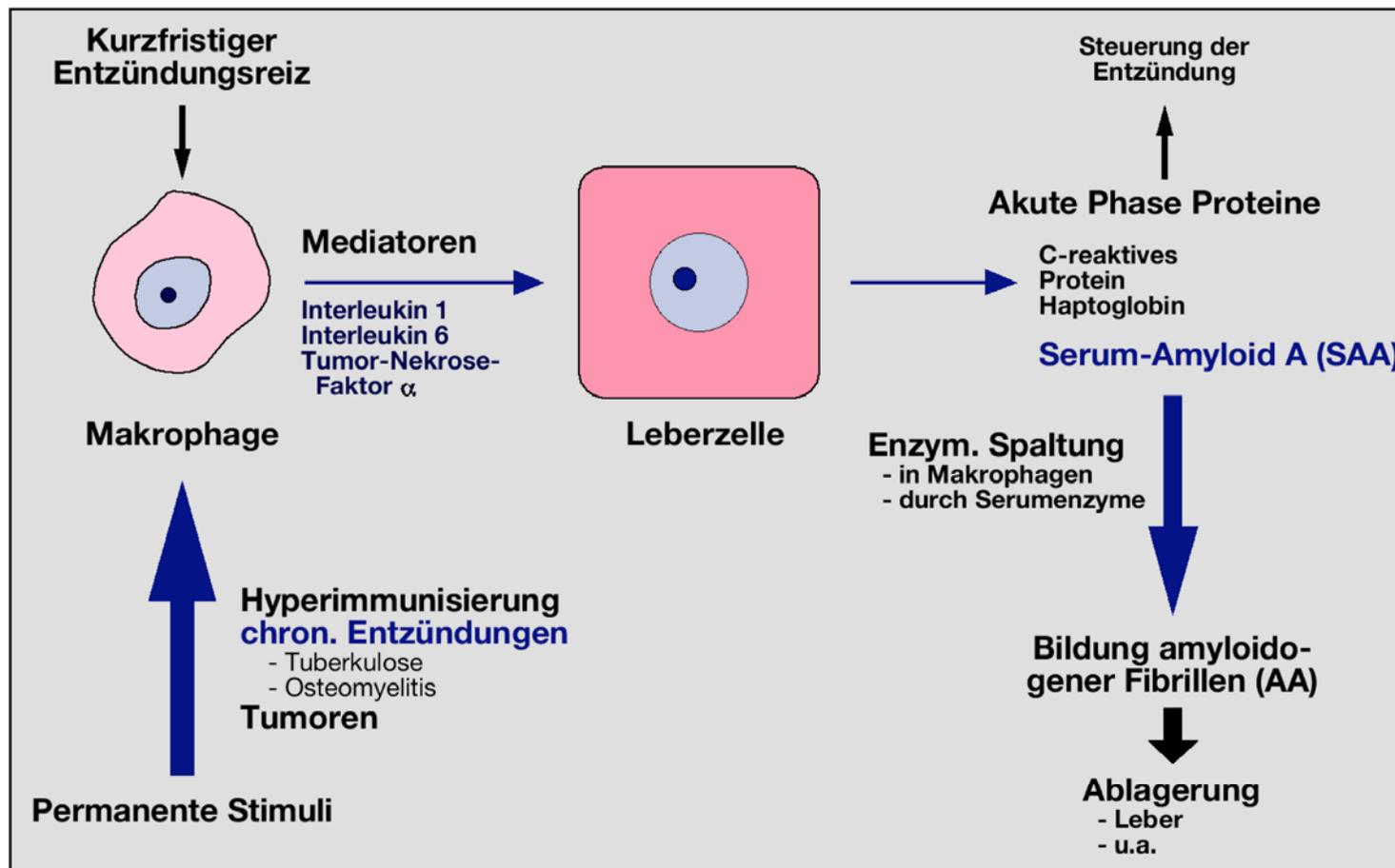
### **generalisierte sekundäre Amyloidose (1):**

- **kommt bei allen Tierarten vor (Rind, Hund, Katze, Pferd)**
- **Ursache meist nicht zu erkennen (idiopathisch)**
- **betreffene Organe vor allem Niere, seltener Leber sowie alle anderen Organe**

## AA - Amyloidose:

### generalisierte sekundäre Amyloidose (2):

#### Pathogenese



## **AA - Amyloidose:**

**generalisierte sekundäre Amyloidose (3):**

**Folgen:**

**bis zum Organversagen**

**Niere: hochgradiger Eiweißverlust, nephrotisches Syndrom**

**Nierenpapillen-Nekrose (Feliden)**

**evtl. auch Leberruptur bei minimaler Traumatisierung (Pfd)**

## **AA - Amyloidose:**

### **familiäre Amyloidose (1):**

- **kommt bei bestimmten Hunderassen (Shar Pei) und Katzenrassen (u.a. Abessinier) vor**
- **vermutlich hat eine enge Zucht die Selektion auf eine einheitliche Sequenz im SAA geführt, die dann die Fibrillenbildung begünstigt**
- **zusätzliche auslösende Faktoren sind nicht bekannt**

## **AA - Amyloidose:**

### **lokale Amyloidose:**

- **selten**
- **Pathogenese unklar, chronische lokale Entzündung?**
- **Beispiele:**

**Equine rezidivierende Uveitis (häufiger)**

**chronische Gelenkentzündung (sehr selten)**