

BEITRÄGE ZUR SUBMIKROSKOPISCHEN STRUKTUR DER FIBRINOIDEN DEGENERATION

K. Jobst

(Eingegangen am 13. November 1953)

Unter fibrinoider Degeneration, Nekrose, ist eine azidophile, sich fibrinartig färbende, wachstartig homogene, intensiv strahlenbrechende Veränderung der faserigen Bindegewebssubstanz zu verstehen. Auf Grund dieses morphologischen Bildes ist die Veränderung bereits bei den verschiedensten diffus-kollagenen Erkrankungen beschrieben worden.

Autoren, die sich mit der Untersuchung des Fibrinoids befasst haben, sind in Bezug auf Natur und Wesen der Veränderung verschiedener Ansicht. *Neumann* [20, 21] sieht das Wesen der Veränderung teils in der Änderung der Grundsubstanz, teils in der der Fasern, während *Marchand* [18] und *Roulet* [24] eine interfibrilläre Fibrinausfällung annehmen. Diese letztere Möglichkeit weist auch *Klinge* [15, 16, 17] nicht zurück, obwohl er die Veränderung gleichzeitig mit einer Schwellung und chemischen Umwandlung der Grundsubstanz in Zusammenhang bringt. Während *Askanazy* [4] und *Bahrman* [6] für eine fibrinöse Durchtränkung der Bindegewebsfasern Stellung nehmen, sieht *Ricker* [23] im Fibrinoid ein »albuminartig« verwandeltes Kollagen. Sowohl *Altschuler und Angevine* [2] als auch *Glynn und Loewi* [12] sind der Ansicht, dass die fibrinoide Substanz einer Ausfällung bzw. einer Infiltration von sauren Mucopolysacchariden der Grundsubstanz in Kollagensubstanz entspricht. — Nach den angeführten Ansichten dürfte also das Fibrinoid eine der folgenden drei Veränderungen darstellen: 1. Verändertes Kollagen mit erhöhter Eosinophilie, 2. Fibrinöse Durchtränkung der Interfibrillärsubstanz, 3. Schädigung der Grundsubstanz des Bindegewebes.

Den auf Grund der Färbungs-, Imprägnations- und histochemischen Untersuchungsmethoden entwickelten Ansichten schlossen sich mit Vorbehalt auch ältere Autoren an. So behauptet neuerdings auch *Bussany—Caspary* [7], dass Fibrinoid und Fibrin färberisch nicht streng voneinander differenziert werden können. Seiner Ansicht nach ist der morphologische und der Färbungsunterschied nur ein scheinbarer, eine Folge des Alterungsprozesses, mit welchem eine Änderung der Diffusions- und Adsorptionsbedingungen für die Farbstoffe einhergeht. *Altschuler und Angevine* [2] hingegen ziehen gerade auf Grund von

Färbungsunterschieden den Schluss, dass Fibrinoid und Fibrin miteinander nicht verwandt sein können.

Die über die Natur und morphologische Erscheinungsformen des Fibrinoids bestehenden, einander vielfach widersprechenden Ansichten zeigen, dass ihre endgültige Klärung noch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben muss. Die polarisationsoptische Untersuchungsmethode scheint hier weitere Möglichkeiten zur Aufklärung der feineren Strukturverhältnisse der fibrinoiden Verquellungserscheinungen zu bieten. Wie bekannt, schlägt die positive Doppelbrechung der kollagenen Fasern nach Phenolbehandlung in negative Doppelbrechung um, während die positive Doppelbrechung des Fibrins nach Phenolbehandlung unverändert bleibt. So konnte damit gerechnet werden, eine in der submikroskopischen Struktur der Kollagenfibrillen eintretende etwaige Veränderung, mit Hilfe dieser Methode genauer nachweisen bzw. festhalten zu können, bei welcher fibrinoid genannten Veränderung man tatsächlich von einer fibrinösen Durchtränkung oder einer »fibrinoiden« Umwandlung des Kollagens sprechen darf.

1. Die Phenol-Konzentrationskurve des Kollagens

Zur optischen Differenzierung des Kollagens und Fibrins wurde die Ebnersche Phenolreaktion angewendet, jedoch mit einer Modifikation, indem die Phenolkonzentration, bei welcher der Umschlag der Doppelbrechung des Kollagens eintritt, genau festgestellt wurde. Es liegt auf der Hand, dass die optische Inversion der unversehrten Kollagenfasern stets bei derselben, für das Kollagen charakteristischen Konzentration erfolgen muss. Eine eventuelle grössere Konzentrationsdifferenz würde hier auf eine pathologische Veränderung der kollagenen Fibrillen hinweisen, während die Anwesenheit von interfibrillär ausgefallenen Stoffen an einem andersartigen optischen Verhalten zu erkennen wäre.

Auf Grund dieser Überlegungen untersuchten wir die Doppelbrechung des Kollagens und Fibrins mit in Xylol gelöstem Phenol verschiedener Konzentration. Die so gewonnenen Werte ergaben, graphisch dargestellt, die sogenannte Phenol-Konzentrationsdoppelbrechungskurve des Kollagens und Fibrins, die für die Auswertung der Resultate, welche bei der weiteren Untersuchung der sogenannten fibrinoiden Veränderungen gewonnen wurden, die Grundlage bildete. Das Untersuchungsmaterial wurde nach Formalin- und Carnoy-Fixierung mit Paraffin-Technik bearbeitet, und die 6–10 μ dicken Schnitte wurden, nach einstündiger Entparaffinierung bei 57° C, mit verschiedenen Konzentrationen einer in Xylol verdünnten Phenollösung (von 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 4,0, 5,0, 7,5, 10,0, 15,0, 20,0 Prozent bzw. bis zur Phenolsättigung) bedeckt. Die Untersuchungen wurden mit ungefärbten und gefärbten (Hämatoxylin-Eosin) Präparaten durchgeführt und ergaben in beiden Fällen dasselbe

Resultat. Die für das Kollagen angegebenen Werte beziehen sich auf Kollagene aus verschiedenen Organen, jene für das Fibrin auf Gerinnsel. Die Stärke der Doppelbrechung wurde zwischen gekreuzten Nikolschen Prismen mit einem $40\ \mu\mu$ Glimmerkompensator gemessen und in Gangunterschiedswerten angegeben. ($\lambda: 560\ \mu\mu$)

Abb. 1. zeigt die Änderung der optischen Eigenschaften des Kollagens und Fibrins nach Behandlung mit verschiedenen Phenolkonzentrationen. Die in Xylol gemessene positive Doppelbrechung des Kollagens (gestrichelte Linie)

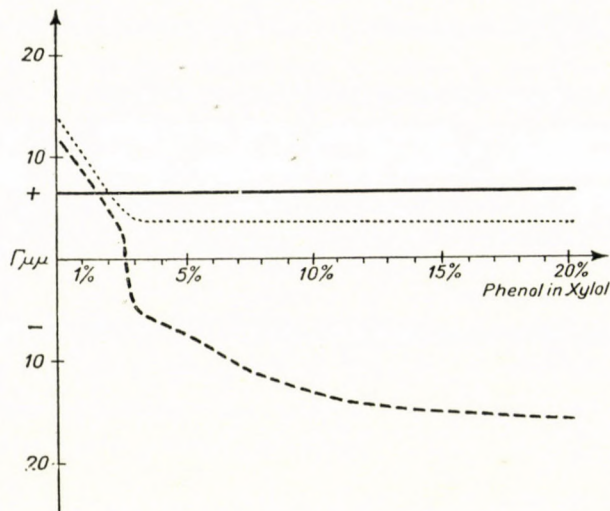


Abb. 1. Verhalten der Doppelbrechung von Kollagen, Fibrin und von Fibrindurchtränkung aufweisendem Kollagen in Medien mit verschiedener Phenol-Konzentration. (Gestrichelte Linie: Kollagen, ununterbrochene Linie: Fibrin, punktierte Linie: Verhalten des fibrindurchtränkten Bindegewebes.)

Die ursprünglich positive Doppelbrechung des Kollagens schlägt bei 2,4%iger Phenolkonzentration ins Negative um und erreicht bei 15% ihren Maximalwert. Das Fibrin bleibt unverändert positiv. Die fibrindurchtränkte Bindegewebe substanz entspricht der Addition der beiden Kurven.

ist im allgemeinen höher als die des Fibrins, nimmt unter Einwirkung einer steigenden Phenolkonzentration gleichmässig ab und wird gewöhnlich bei einer 2,4%igen Phenolkonzentration negativ. Allmählich zunehmend, erreicht die negative Doppelbrechung in der 15%igen Phenollösung ihren Maximalwert, welcher stets höher ist, als der positive Ausgangswert. Die Herstellung und Messung von vollkommen gleich dicken Schnitten bzw. Fasern verursachen bei der Aufnahme der Standarddoppelbrechungskurve Schwierigkeiten. Ist man nämlich bei der Untersuchung der einzelnen Präparate auf deren Dicke nicht bedacht, so erhält man, infolge der höheren und niedrigeren Doppelbrechungswerte, miteinander parallele, verschobene Kurven mit gleichem Inflexions-

punkt. Diese Schwierigkeit wurde durch Einschaltung eines Faktors überwunden; der Quotient des Maximalwertes der negativen und positiven Gangunterschiede zeigt auch im Falle von Fasern verschiedener Dicke immer denselben Wert — 1,35 —, in dem sich ein für das Kollagen charakteristischer, von der Dicke der Präparate unabhängiger Faktor bietet.

Der typische Verlauf der Konzentrationskurve des Kollagens steht mit der eigenartigen submikroskopischen Struktur desselben im Zusammenhang. Von den polaren Gruppen der Kollagenmizellen können bei dem Zustandekommen der Phenolreaktion nur die basischen Amino- und Guanido-Gruppen —

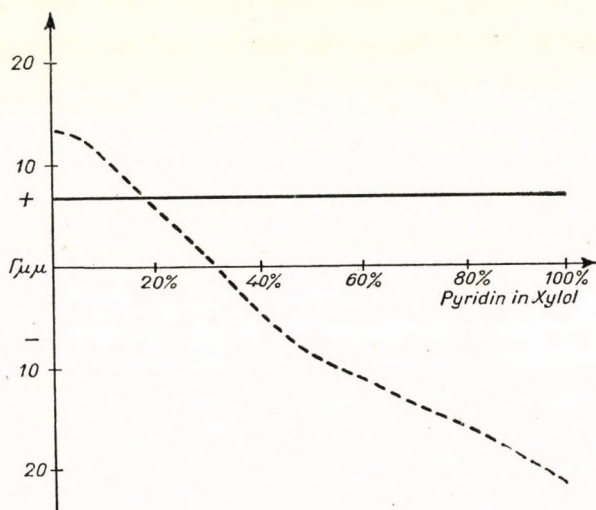


Abb. 2. Verhalten der Kollagen- und Fibrindoppelbrechung bei steigender Pyridinkonzentration. Der Umschlag des Kollagens — gestrichelte Linie — erfolgt in 30%igem Pyridin, das Fibrin — ununterbrochene Linie — behält unverändert seine positive Doppelbrechung.

die es ermöglichen, dass sich bei einer Phenolbehandlung die Phenolmoleküle in geordneter Weise, quer auf die Kollagen-Mizellen auflagern und dadurch die ursprünglich positive Anisotropie in negative Doppelbrechung überführen — in Frage kommen.

Im Falle einer schwächeren Phenolkonzentration kann sich das Phenol nur an einem geringeren Teil der assoziationsfähigen Seitengruppen binden, was zwar die positive Doppelbrechung vermindern, aber noch nicht umzustellen vermag. Von der für das Kollagen charakteristischen Grenzkonzentration an genügt jedoch die Anzahl der assoziierten Phenolmoleküle, um die Doppelbrechung auf negativ umzustellen, bis die maximale Sättigung bei einer ungefähr 15 %igen Konzentration erreicht ist. Von da an erhöht sich die Doppelbrechung bzw. die Assoziation der Phenolmoleküle nicht weiter.

2. Die Pyridin-Konzentrationskurve des Kollagens

Die bei Phenolbehandlung eintretende Umstellung der Doppelbrechung des Kollagens ist wahrscheinlich so zu erklären, dass die saure Hydroxylgruppe der homozyklischen Phenolmoleküle in einer spezifischen Raumgruppierung mit den basischen Seitengruppen des Kollagens in eine von dessen innerer Mikrostruktur abhängige Assoziation tritt. Es sei hier bemerkt, dass die Wirkung der verschiedenen Phenolderivate auf die Doppelbrechung des Kollagens von Schmidt [26] bereits untersucht wurde. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Kollagen-Mizellen fähig sind, mit heterozyklischen Basen auf ähnliche Weise zu reagieren, wobei dann, wie dies anzunehmen wäre, den sauren Gruppen der Kollagen-Mizellen eine Rolle zukäme. Im Verlauf der eigenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass bei Pyridinbehandlung die Doppelbrechung des Kollagens ebenfalls ins Negative umgewandelt wird. Die Konzentrationskurve ist auf Abb. 2 dargestellt.

Wie ersichtlich, tritt die optische Inversion des Kollagens bei 30%iger Pyridinkonzentration ein und erreicht ihren Maximalwert bei 100%iger Pyridinkonzentration. Die Konzentrationsdoppelbrechungskurve zeigt also eine viel geringere Affinität der Kollagensubstanz zum Pyridin als zum Phenol. Bei Bestimmung des Kurvenfaktors fanden wir einen Wert um 1,50.

3. Die Phenol- und Pyridin-Konzentrationskurve des Fibrins

Im Gegensatz zur Kollagenfaser behält das Fibrin seine positive Doppelbrechung auch nach Behandlung mit Phenol bzw. mit 100%iger Pyridinlösung unverändert bei. (Abb. 1 und 2, ununterbrochene Linie.) Wir sehen also, dass die Fibrinmizellen über keine derartigen Seitengruppen bzw. über keine derartige submikroskopische Struktur verfügen, die eine geordnete Addition von Phenol bzw. Pyridin ermöglichen würden.

Nach dem Studium der polarisationsoptischen Eigenschaften des Kollagens und Fibrins nahmen wir Untersuchungen an verschiedenen fibrinoid genannten Veränderungen vor, um zu entscheiden, in welchem Masse oder ob überhaupt eine Fibrinausfällung in diesen Veränderungen nachzuweisen ist. Die Phenol- bzw. Pyridin-Konzentrationsdoppelbrechungskurven bieten nämlich Möglichkeit dazu, das gleichzeitige Vorkommen der beiden Komponenten durch Addition der Kurven zu erkennen. — Wir untersuchten Placentar-Fibrinoid aus verschiedenen Stadien der Gravidität sowie verschiedene fibrinoide Veränderungen in Gelenkbursen, Ganglien, Gefäßwänden, rheumatischen Granulomen und peptischen Magengeschwüren. — Vergleichsweise wurden auch die Konzentrationskurven von interstitiellen Fibrindurchtränkungen in knotigen Strumen und anderen alten fibrinösen Ablagerungen aufgenommen.

In den fibrinoiden Gebieten der Placenta blieb die positive Doppelbrechung bei Phenol- bzw. Pyridinbehandlung unverändert bestehen (Abb. 3) und änderte sich bei einer steigenden Phenol-, bzw. Pyridinkonzentration nicht, d. h. es ergab sich die für das Fibrin charakteristische Konzentrationsdoppelbrechungskurve (Abb. 1 und 2). Auf Grund dieses Verhaltens erscheint es bestätigt, dass das placentare Fibrinoid — in Übereinstimmung mit den Färbungsangaben von Meyer [19], Busanny-Caspari [7], Singer—Wislocki [25], Dempsey [28] — auch polarisationsoptisch dem Fibrin entspricht. Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Untersuchungen der interstitiellen Fibrindurchtränkungen in Strumen.

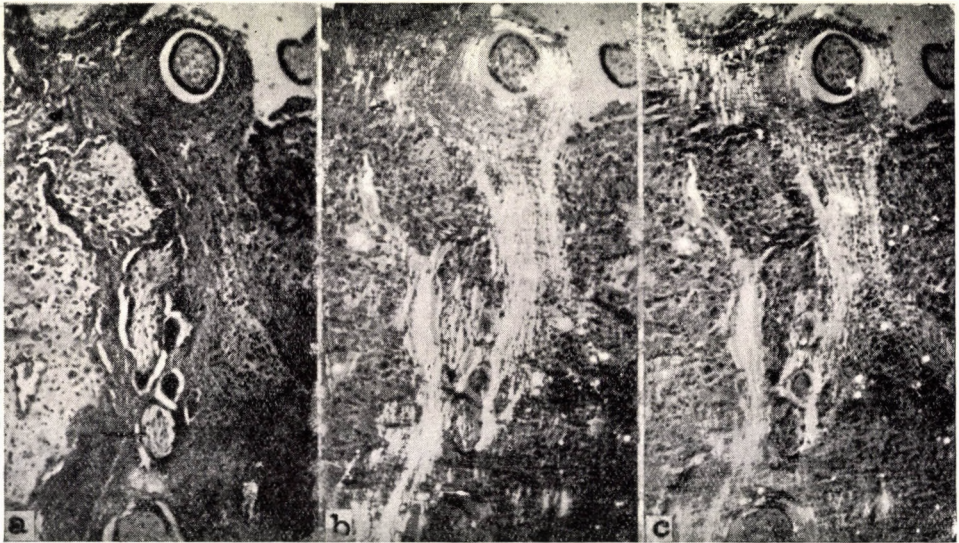


Abb. 3. Placentares Fibrinoid.

- a) Hämatoxylin-Eosinfärbung.
- b) Polarisationsoptisches Bild desselben Abschnittes vor Phenol-Behandlung in Kompensationslage: die senkrechte Faserung der beiden in der Mitte sichtbaren Chorionzotten sowie die senkrechten Bündel des Fibrinoids sind in gleichem Sinne hell — positiv —, die horizontalen Faserbündel schwarz kompensiert.
- c) Dieselbe Partie nach Phenolbehandlung: das Fibrin ist unverändert positiv, die senkrechte Faserung der Chorionzotten schwarz, negativ.

Hingegen wurde in den Gelenkbursen und Ganglien sowie in den sogenannten fibrinoiden Veränderungen der Gefäßswände ein gleichzeitiges Vorhandensein von Bindegewebe und Fibrin konstatiert, welcher Umstand in Xylol in einem höheren Gangunterschiedswert als der des Fibrins bzw. bei Phenolbehandlung in einer abnehmenden Positivität zum Ausdruck kam, was auf Mitvorhandensein von viel Fibrin und wenig Bindegewebe deutet. (Abb. 1, punktierte Linie.)

Demgegenüber verhielten sich die fibrinoiden rheumatischen Bindegewebsbezirke sowie das Fibrinoid des Magengeschwürs bei Phenol- bzw. Pyridinbehandlung so wie das Kollagen. (Abb. 4 und 5.) Die Konzentrationskurven dieser Gebiete zeigen, entsprechend den gestrichelten Linien der Abb. 1 und 2, den für das Kollagen typischen Ablauf.

Auf Grund all dieser Feststellungen kann also weder im Falle der rheumatischen Bindegewebsschädigung noch in dem der Ulcusbasis, eine orientierte Fibrinausfällung angenommen werden. Der für das Kollagen typische Ablauf der Konzentrationskurven spricht dafür, dass auch in der mizellaren Struktur des Kollagens keine grundlegende Veränderungen eintreten konnten. Dies steht

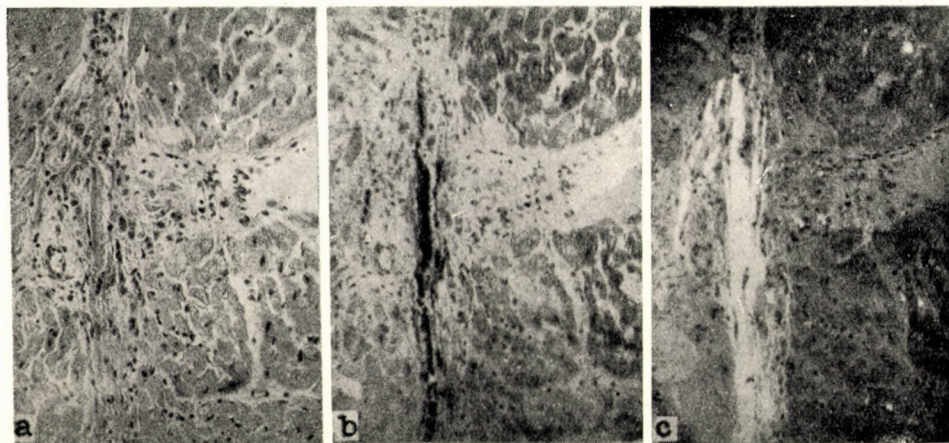


Abb. 4. Aschoff-Knoten im Herzmuskel.

a) Hämatoxylin-Eosinfärbung. In der Mitte des Granuloms fällt eine angeschwollene, intensiv gefärbte fibrinoide Bindegewebsfaser auf.

b) Polarisationsoptisches Bild vor Phenolbehandlung in Kompensationslage: die senkrecht gefaserte Muskulatur und das Bindegewebe sind schwarz kompensiert, positiv.

c) Derselbe Abschnitt nach Phenolbehandlung, in gleicher Kompensationslage: die senkrechte Muskulatur ist unverändert schwarz — positiv —, während das Fibrinoid negativ geworden ist.

sowohl mit den das Kollagen und Fibrinoid betreffenden elektronmikroskopischen Beobachtungen von *Wolpers* [29, 30], *Gale* [10, 11] und *Gross* [13] — die bei rheumatischen, fibrinoiden Veränderungen unversehrte, ihre Querstreifung beibehaltene, für das Kollagen charakteristische Fibrillen mit einer Periodizität von 640 Å nachwiesen, als auch mit den über die Zusammensetzung der fibrinoid angeschwollenen Gebiete der rheumatischen Knoten angestellten Untersuchungen von *Condsen* u. Mitarbeitern [8] — im Einklang.

Auf Grund der polarisationsoptischen Untersuchungen kann also festgestellt werden, dass die verschiedenen als Fibrinoid bezeichneten Veränderungen, welche sich durch ähnliches Färbungsverhalten kennzeichnen, je nach Lokalisation und Auftreten in den verschiedenen Krankheitsbildern, in ihrer

feineren Struktur abweichenden Charakter zeigen. Auf Grund der Analyse der Konzentrationsdoppelbrechungskurven können also drei Gruppen der untersuchten fibrinoiden Veränderungen unterschieden werden: 1. die Gruppe, in welcher ausschliesslich Fibrin vorkommt (Graviditäts-Fibrinoid, interstitielle Fibrindurchtränkung in Strumen), 2. eine Fibrinausfällung in die Kollagensubstanz (Gelenksbursen und Ganglien, fibrinoide Veränderung der Gefässwände), 3. jene Gruppe, wo an Hand der Phenol-Konzentrationsdoppelbrechungskurve keine Fibrinausfällung nachweisbar ist (Rheumaschädigung, Fibrinoid der Ulcusbasis). Die sich aus der Färbung ergebenden scheinbar identischen morphologischen Bilder bergen also im wesentlichen abweichende Strukturen, und es ist anzunehmen, dass auch in ihrem Zustandekommen ver-

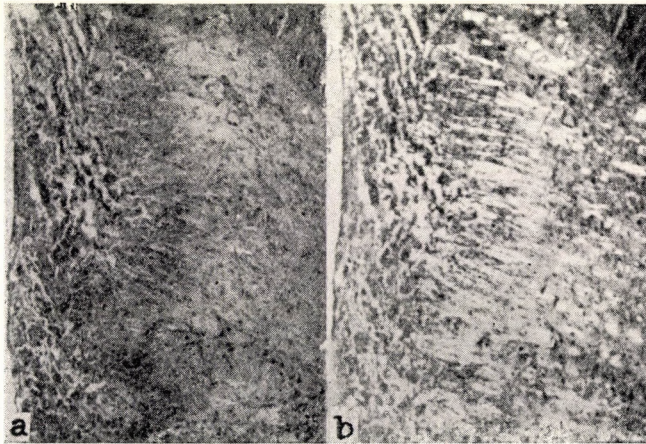


Abb. 5. Fibrinoid der Ulcusbasis.

- a) Hämatoxylin-Eosinfärbung.
- b) Polarisationsoptisches Bild. Die fibrinoide Zone ist von zahlreichen, auf die Oberfläche senkrecht stehenden, nach Phenolbehandlung negativ gewordenen, glänzenden Kollagen-Faserbündeln durchgezogen.

schiedene pathogenetische Faktoren eine Rolle spielen. Auch *Busanny-Caspari* [7] und *Albertini* [1] nehmen entschieden für die Fibrinnatur des placentaren Fibrinoids Stellung und verwerfen dessen kollagenen Ursprung. Dies wird um so verständlicher, wenn wir in Betracht ziehen, dass sich in der Placenta und Decidua keine Kollagensubstanz befindet (*Wislocki und Benett* [27], *Busanny-Caspari* [7]). Eine Übertragung der Kollagenfaser-Theorie auf die fibrinoiden Veränderungen der Placenta darf also von vornherein ausgeschlossen werden. — Andererseits stimmt nach unseren Untersuchungen der isoelektrische Punkt des Placenta-Fibrins nicht einmal annähernd mit dem des Kollagens überein. Gegenüber dem isoelektrischen Punkt des letzteren — pH von 4,0 — zeigten jene fibrinoide Gebiete einen Wert von pH 4,5 (Formalinfixierung). Stellen

wir diese Angaben dem Wert des isoelektrischen Punktes des reinen Fibrins — pH 4,55 — gegenüber, so spricht allein schon dieser Vergleich eher für einen fibrinösen als kollagenen Ursprung des placentaren Fibrinoids. Dies deckt sich mit unseren Untersuchungen über die submikroskopische Struktur, und somit darf festgestellt werden, dass in den fibrinoiden Veränderungen der Placenta Fibrin vorhanden ist.

Unsere polarisationsmikroskopischen Untersuchungen wiesen in den Gelenksbursen und Ganglien und in den fibrinoiden Veränderungen der Gefäßwände eine fibrinöse Durchtränkung der Kollagensubstanz nach. Die erhöhte Eosinophilie dieser Veränderungen findet in unserer Feststellung bezüglich des isoelektrischen Punktes des Fibrins ihre Erklärung.

Während die erhöhte Eosinophilie der soeben beschriebenen fibrinoiden Veränderungen auf Grund ihres optischen Verhaltens bzw. ihres isoelektrischen Punktes verständlich wird, bedürfen die erhöhte Eosinophilie und die Schwellung — also die beiden charakteristischen Eigenschaften des rheumatischen Bindegewebsschadens und des Fibrinoids im Magengeschwür — einer Erklärung. Im Falle einer fibrinösen Durchtränkung wäre die erhöhte Eosinophilie leicht zu deuten, doch ist das Vorhandensein einer solchen polarisationsoptisch nicht nachweisbar. So muss also auch die erhöhte Eosinophilie eine andere Ursache haben. Es könnte angenommen werden, dass dieselbe das Resultat einer Veränderung der Kollagen-Mizellen ist. Die Phenol- und die Pyridin-Konzentrationsdoppelbrechungskurven zeigen aber einen für das Kollagen typischen Verlauf. Dieser Umstand spricht also gegen eine Schädigung der mizellaren Struktur. So müssen wir also bei der Deutung sowohl der Verschiebung des isoelektrischen Punktes, der erhöhten Eosinophilie, als auch der Schwellung dieser fibrinoiden Erscheinungen unsere Aufmerksamkeit der Veränderung der Grundsubstanz des Bindegewebes bzw. der Frage des Zusammenhanges derselben mit den fibrillären Anteil der Fasern zuwenden.

Klinge [15, 16] wies bereits auf die Wichtigkeit der Grundsubstanz in den fibrinoiden Degenerationen hin, während in letzterer Zeit *Altschuler und Angevine* (2,3) das Wesen der Veränderungen in der Ausfällung der sauren Mucopolysacchariden sehen; *Glynn—Loewi* [12] hingegen denken an eine Glykoproteid-Infiltration der Kollagenfasern. Eine Ausfällung von sauren Mucopolysacchariden würde jedoch den isoelektrischen Punkt des Fibrinoids gerade in die saure Richtung verschieben, weshalb eine erhöhte Basophilie zu erwarten wäre, während im Falle einer Glykoproteid-Infiltration in dem ursprünglichen isoelektrischen Punkt wahrscheinlich keine Veränderung eintreten könnte. Zur Beurteilung dieser Frage können einige neuere Literaturangaben einen Anhaltspunkt liefern. Nach *Jackson* [14], *Astbury* [5] und *Partridge* [22] fällt in der Stabilisierung der Kollagensubstanz den sauren Mucopolysacchariden, in erster Linie der Chondroitinschwefelsäure, eine wichtige Rolle zu. Ihrer Auffassung nach bilden die Fibrillen mit Chondroitinschwefelsäure Komplexe, wobei

intermolekuläre Bindungen zwischen den basischen Gruppen der Kollagen-Mizellen und den sauren Mucopolysacchariden zustande kommen. Wenn also die Grundsubstanz durch intermolekuläre Bindungen mit den Fibrillen verbunden ist, so müsste ihre Entfernung eine Stabilisationsverminderung der Kollagenfaser bewirken. In Modellexperimenten konnte *Jackson* [14] tatsächlich nach Verdauung der Grundsubstanz mit Hyaluronidase eine Schwellung der Fasern beobachten, was die Rolle der Grundsubstanz in der strukturellen Stabilisierung des Kollagens zu bestätigen scheint. Nach dieser chemisch strukturellen Organisation des Bindegewebes müsste also die Entfernung der sauren Grundsubstanz durch Hyaluronidase mit Freiwerden von basischen Gruppen der Fibrillen einhergehen, was eine Verschiebung des isoelektrischen Punktes nach dem Neutralen, d. h. erhöhte Eosinophilie zur Folge haben müsste. Da bei diesem Vorgang gleichzeitig polare Gruppen frei gemacht werden, wäre die Möglichkeit einer Anschwellung der Fibrillenbündel gegeben. So wäre daher mit der Annahme einer Veränderung in den Strukturverhältnissen der Grundsubstanz die charakteristische Eigenschaft dieser fibrinoiden Veränderungen, die Schwellung und die erhöhte Eosinophilie, in gleicher Weise zu erklären.

Zur Bestätigung dieser Annahme wurden Untersuchungen durchgeführt, um festzustellen, ob der isoelektrische Punkt der Kollagensubstanz unter Einwirkung von Hyaluronidase eine Veränderung zeigt. Schnitte des Untersuchungsmaterials wurden 72 Stunden lang, bei 37° C, in einer pH 5,2 Acetat-Pufferlösung, mit 0,1%iger Richterscher Hyalurase behandelt und danach mit einer gepufferten Lösung von Toluidinblau-Säure-Fuchsin der relative isoelektrische Punkt des Kollagens bestimmt. Auf Grund dieser Experimente wurde festgestellt, dass die Eosinophilie der fibrinoiden Zonen der Ulcusbasis und der rheumatischen Bindegewebsveränderungen auch nach Behandlung mit Hyalurase unverändert blieb, während der isoelektrische Punkt der normalen Kollagensubstanz nach der Fermentation einen erhöhten pH-Wert von 4,3–4,4 ergab, d. h. die Eosinophilie erhöhte sich und erreichte fast den Wert der fibrinoiden Zonen. Dieser Befund bestätigt unsere Annahme, wonach die Entfernung der Bindegewebsgrundsubstanz mit einer erhöhten Eosinophilie der mizellaren Substanz verbunden ist, was mit der intensiven, eosinophilen Färbung der fibrinoiden Gebiete in Zusammenhang gebracht werden kann.

Auf Grund all dieser Angaben ist anzunehmen, dass die erhöhte eosinophile Färbung der fibrinoiden Veränderungen des Magengeschwürs und des rheumatischen Gewebsschadens — und aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Schwellung — mit einer Veränderung in der Verbindung zwischen der Bindegewebsgrundsubstanz und der mizellaren Struktur in Zusammenhang stehen. Im Falle der rheumatischen Bindegewebschädigung könnte vielleicht an eine Hyaluronidase-Wirkung, im Falle des Magengeschwürs an peptische Prozesse gedacht werden.

Zusammenfassung

Die polarisationsoptische Untersuchungsmethode erwies sich zum submikroskopischen Studium der verschiedenen Veränderungen fibrinoiden Charakters als geeignet. Zur optischen Differenzierung des Kollagens und Fibrins bietet, im Sinne unserer Untersuchungen, neben den Phenolhomologen auch das heterozyklische Pyridin eine Möglichkeit, da unter Einwirkung der genannten Stoffe nur die Doppelbrechung des Kollagens, nicht aber jene des Fibrins ins Negative übergeht. Nach Aufnahme der für das Kollagen und Fibrin charakteristischen Phenol- und Pyridin-Konzentrationsdoppelbrechungskurven konnte festgestellt werden, dass das placentare Fibrinoid und die interstitielle Fibrindurchtränkung in Strumen reinem Fibrin entsprechen, während es sich bei den fibrinoiden Veränderungen der Gelenksbursen und Ganglien sowie der Gefäßwände um eine ausgefällte fibrinöse Durchtränkung in die Bindegewebssubstanz handelt. — Demgegenüber wird die Anwesenheit von Fibrin in den fibrinoiden Zonen der rheumatischen Bindegewebsschädigung und der Ulcusbasis durch die optische Analyse nicht bestätigt. Bei diesen zeigen die Konzentrationsdoppelbrechungskurven unveränderte Struktur der Kollagen-Mizellen. Die charakteristische Eigenschaft dieser fibrinoiden Erscheinungen, die Schwellung und die erhöhte Eosinophilie, d. h. die Verschiebung des isoelektrischen Punktes dem Neutralen zu, kann mit einer Änderung in der Verbindung zwischen der Grundsubstanz und den Mizellen im Zusammenhang stehen bzw. Erklärung finden.

LITERATUR

1. **Albertini, A. V.**: (1943) Zum Begriff der fibrinoiden Degeneration. Schweiz. Z. Path. Bact. 6. 416.
2. **Altschuler, C. H. and Angevine, M. D.**: (1949) Histochemical studies on the pathogenesis of fibrinoid. Am. J. Path. 25. 1061.
3. **Altschuler, C. H. and Angevine, M. D.**: (1951) Acid mucopolysaccharide in degenerative disease of connective tissue, with special reference to serous inflammation. Am. J. Path. 27. 141.
4. **Askanazy, M.**: (1921) Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs, sowie Soorpilzbefunde in ihm. Virch. Arch. 234. 111.
5. **Astbury, W. T.**: (1940) J. Int. Soc. Leath. Chem. 24. 69.
6. **Bahrmann, E.**: (1937) Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes. Virch. Arch. 300. 342.
7. **Busanny-Caspari, W.**: (1952) Zur Morphogenese des Fibrinoids in Placenta und Decidua. Virch. Arch. 322. 452.
8. **Condsen, R. Glynn, L. E., Stainer, W. M.**: (1953) A chemical examination of connective tissue in rheumatic fever. Biochem. J. 55. 248.
9. **Dempsey, E. W., Bunting, H., Singer, M., Wislocki, G. B.**: (1940) The dye-binding capacity and other chemico-histological properties of mammalian mucopolysaccharides. Anat. Rec. 98. 417.
10. **Gale, J. C.**: (1950) Electronmicroscopic studies of collagen from normal and diseased tissues. Am. J. Path. 26. 707. — Proceedings.
11. **Gale, J. C.**: (1951) Electronmicroscopic studies of collagen from normal and diseased tissues. Am. J. Path. 27. 455.
12. **Glynn, L. E. and Loewi, G.**: (1952) Fibrinoid necrosis in rheumatic fever. J. Path. Bact. 64. 329.
13. **Gross, J.**: (1950) A study of the aging of collagenous connective tissue of rat skin with the electronmicroscope. Am. J. Path. 26. 708.
14. **Jackson, D. S.**: (1953) Chondroitin sulfuric acid as a factor in the stability of tendon. Biochem. J. 54. 638.
15. **Klinge, F.**: (1930) Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. Das rheumatische Frühinfiltrat. Virch. Arch. 278. 439.
16. **Klinge, F.**: (1932) Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. XI XII. Virch. Arch. 286. 299.
17. **Klinge, F.**: (1933) Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimental-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem. Erg. allg. Path. 27. 1. 18.
18. **Marchand F.**: (1896) Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virch. Arch. 145. 279.
19. **Meyer, W. W.**: (1950) Interstitielle fibrinöse Entzündung im Formenkreis dysorischer Vorgänge. Klin. Wschr. 28. 697.
20. **Neumann, E. v.**: (1880) Die Picrocarminfärbung und ihre Anwendung auf die Entzündungslehre. Arch. mikr. Anat. 18. 130.
21. **Neumann, E. v.**: (1896) Zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. Virch. Arch. 144. 201.
22. **Partridge, S. M.**: (1948) The chemistry of connective tissues. The state of combination of chondroitin sulfate in cartilage. Biochem. J. 43. 387.
23. **Ricker, G.**: (1901) Die Verflüssigung der Bindegewebsfasern. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der fibrinoiden Degeneration. Virch. Arch. 163. 44.
24. **Roulet, F.**: (1937) Erg. allg. Path. 32. 1.
25. **Singer, M., Wislocki, G. B.**: (1948) The affinity of syntitium, fibrin and fibrinoid of the human placenta for acid and basic dyes under controlled conditions of staining. Anat. Rec. 102. 175.
26. **Schmidt, W. J.**: Abderhalden, Hbch. d. biol. Arbeiten. Abt. V. T. 10. Berlin, 1937.
27. **Wislocki, G. B. and Bennett, H. S.**: (1943) The histology and cytology of the human monkey placenta with special reference to the trophoblast. Am. J. Anat. 73. 335.
28. **Wislocki, G. B., Bunting, H. and Dempsey, E. W.**: (1947) Metachromasia in mammalian tissues and its relationship to muco-

polysaccharids. *Am. J. Anat.* 81. 1. 29. **Wolpers, C. :** (1944) Die Querstreifung der kollagenen Bindegewebsfibrillen. *Virch. Arch.* 312. 292. 30. **Wolpers, C. :** (1950) Elektronmikroskopische Untersuchungen zur Pathologie kollagener Fasern. *Frankf. Z. Path.* 61. 417.

ДАННЫЕ К СУБМИКРОСКОПИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ ФИБРИНОИДНОГО ПЕРЕРОЖДЕНИЯ

К. Йобст

Резюме

Подходящим методом для субмикроскопического изучения фибриноидных изменений различного характера оказалось исследование при помощи поляризационных оптических приборов. Согласно данным исследований автора, оптическим путем можно различать коллаген от фибрина не только гомологическими соединениями фенола, но и гетероциклическим соединением пиридина, так как под действием вышеупомянутых соединений только положительное двойное преломление коллагена принимает отрицательный характер.

После определения характерных для коллагена и для фибрина концентрационных кривых двойного преломления при помощи фенола и пиридина, автор установил, что фибриноид при беременности, и интерстициальное пропитывание фибрином, наблюдаемое при зобах, соответствует чистому фибрину, в то время как при фибриноидных изменениях суставных сумок и узлов, а также сосудистой стенки, речь идет о пропитывании фибрином, осажденным в соединительной ткани. С другой стороны, оптическим анализом фибриноидной зоны измененной вследствие ревматизма соединительной ткани и фибриноидной зоны на дне язв желудка, присутствие фибрина не было подтверждено. В этих случаях концентрационные кривые двойного преломления указывают на то, что мицеллярное строение коллагена не изменилось. Характерным свойством этого фибриноидного изменения являются набухание и повышенная эозинофилия, то есть отодвигание изоэлектрической точки в нейтральную сторону. По всей вероятности эти факты можно объяснить или же они вызваны изменением характера связи основного вещества с мицеллями.