

INSTITUT FÜR DEN WISSENSCHAFTLICHEN FILM

Wissenschaftlicher Film C 811/1960

Aus der Universitäts-Augenklinik Köln

(Direktor: Prof. Dr. K. VOM HOFE)

Zur Pathophysiologie extremer Paraproteinämien
Beobachtungen am Auge

Von

Prof. Dr. A. NOVER und Dr. G. BERNEAUD-KÖTZ

GÖTTINGEN 1961

Der Film ist für die Verwendung im Hochschulunterricht
bestimmt

Länge der Kopie (16-mm-Tonfilm, schwarz-weiß): 80 m

Vorfühdauer: 7½ Min. — Vorführgeschwindigkeit: 24 B/s

Die Herstellung des Films erfolgte mit Unterstützung der
Deutschen Forschungsgemeinschaft im Jahre 1958/59 durch
das Institut für den Wissenschaftlichen Film, Göttingen

(Direktor: Dr.-Ing. G. WOLF)

Sachbearbeitung: Dr. K.-H. HÖFLING

Aufnahme: H. H. HEUNERT

Aus der Universitäts-Augenklinik Köln

(Direktor: Prof. Dr. K. VOM HOFE)

Zur Pathophysiologie extremer Paraproteinämien Beobachtungen am Auge

Von Prof. Dr. A. NOVER und Dr. G. BERNEAUD-KÖTZ

Der Film zeigt zunächst die Blutströmung in den Bindehautgefäßen beim gesunden und beim an Makroglobulinämie erkrankten Menschen. Ein Trick erläutert das Verhalten der Eiweißmoleküle in der Ultrazentrifuge. Durch einen Versuch am Kaninchen wird gezeigt, daß Teilerscheinungen des Krankheitsbildes sich durch Injizieren eines hochmolekularen Fremdkolloids imitieren lassen; ferner lassen sich am vorher heterolog sensibilisierten Tier auch Blutungen erzeugen. Schließlich wird der Nachweis der Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke erbracht.

I. Allgemeine Vorbemerkungen

Unter verschiedenen pathologischen Bedingungen kann es zu erheblichen Abweichungen von der normalen Proteinzusammensetzung (Euproteinämie) des Blutserums kommen. Man kennt die Begriffe Dys- und Paraproteinämie und versteht unter Dysproteinämie eine Verschiebung der Bluteiweißkörper in quantitativer Hinsicht, wogegen Paraproteinämien durch das Auftreten abartiger blutfremder Eiweißstoffe gekennzeichnet sind. Diese zeigen gegenüber den normalen Serumproteinen ein abweichendes Verhalten, u. a. bei der Elektrophoreseuntersuchung und bei der Ultrazentrifugierung. Auch unterscheiden sie sich in ihrer Temperaturempfindlichkeit, in der Viskosität und auch in immunbiologischer Hinsicht. Als extreme Paraproteinämien gelten die Makroglobulinämie (WALDENSTRÖM), die „atypische“ Makroglobulinämie (JAHNKE und SCHOLTAN) und Plasmocytome. Die hierbei in beträchtlicher Menge vorhandenen abnormen Serumproteine haben bestimmte Auswirkungen auf den Organismus, so daß man von einer besonderen Pathophysiologie paraproteinämischer Syndrome sprechen kann. Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben vor

allem auf die Veränderungen in den Strömungsverhältnissen des Blutes und die Permeabilitätsstörungen hingewiesen, wobei u. a. auch charakteristische Augenveränderungen (Fundus paraproteinämicus) beschrieben wurden. (BERNEAUD-KÖTZ u. JAHNKE [2]¹⁾ BERNEAUD-KÖTZ und NOVER [3] [4].)

Für das Studium des strömenden Blutes ist die Augapfelbindehaut ein besonders geeignetes Objekt. In den gut sichtbaren Arteriolen, Kapillaren und Venolen sieht man normalerweise eine homogene Blutsäule. Unter bestimmten Bedingungen zeigt sich jedoch ein mehr oder weniger starker körniger Zerfall der Blutsäule (COCCIUS 1882), der im angelsächsischen Schrifttum als „sludged-blood“-Phänomen (KNISELY) bezeichnet wird. Ihm liegt eine intravasale Verklumpung der Erythrocyten zugrunde, als deren Ursache Änderungen der Formbestandteile des Blutes, (z. B. Anämien) oder auch Abweichungen in der Plasmazusammensetzung (Dys- und Paraproteinämien) in Frage kommen. Der körnige Zerfall der Blutsäule ist daher ein Ausdruck für die Instabilität des Blutes und zeigt eine deutliche Parallelität zur Höhe der Blutsenkungsreaktion.

Kolloidchemisch handelt es sich bei dieser speziellen Form der hämodynamischen Störung um einen Entmischungsvorgang in vivo, der bei den extremen Paraproteinämien durch das Vorkommen abnormer Serumproteine besonders deutlich in Erscheinung tritt. Als Ursache dafür werden bestimmte physiko-chemische Abweichungen der im Blute kreisenden Eiweißkörper angesehen. Besondere Beachtung verdienen hierbei die Größe und die Temperaturempfindlichkeit der Eiweißmoleküle. So finden sich gerade bei der Makroglobulinämie regelmäßig große und schwere Eiweißkörper, die bei der Ultrazentrifugeneruntersuchung allen anderen Proteinfractionen vorausseilend, in der sog. M-Fraktion sedimentieren. WALDENSTRÖM bezeichnet deshalb diese Erkrankung als Makroglobulinämie. Physiko-chemisch nimmt die „atypische“ Makroglobulinämie (JAHNKE u. SCHOLTAN) eine Mittelstellung ein, da sie hohe Eiweißgradienten zwischen der normalen G- und der M-Fraktion aufweist.

Temperaturempfindliche Paraproteine sind die sog. Kryoglobuline, die in Kälte ausfallen und bei Erwärmung wieder in Lösung gehen. Diese Kryoglobuline verursachen in bestimmten Konzentrationen ebenfalls wie Makroglobuline erhebliche Störungen in der Hämodynamik. Derartige Paraproteine erhöhen auch in entsprechenden Konzentrationen beträchtlich die Viskosität des Blutes. Die Folge davon ist eine erhebliche Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit.

Außer diesen hämodynamischen Störungen kommt es bei den erwähnten Krankheitsbildern häufig auch zum Auftreten einer hämorrhagischen Diathese. Neben den im Schrifttum mitgeteilten Veränderungen im cellulären und humoralen Gerinnungsmechanismus wird immer wieder auf einen „Gefäßfaktor“ hingewiesen. Dabei wird vermutet, daß die abnormen Serumproteine direkt oder indirekt auf die Kapillardurchlässigkeit

¹⁾ Siehe Literaturverzeichnis am Ende des Textes.

keit einwirken. Möglicherweise spielen dabei allergisch-hyperergische Vorgänge am Gefäßsystem eine Rolle.

Ausgehend von der Vorstellung, daß diese Störungen durch die abnorme Bluteiweißzusammensetzung hervorgerufen werden und daß bestimmte Gefäßwandschädigungen für die hämorrhagische Diathese Voraussetzung sind, haben wir versucht, die entsprechenden Veränderungen im Tierexperiment zu reproduzieren, wobei Viskosität und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes durch Zuführung eines zähflüssigen, hochmolekularen Fremdkolloids (Kollidon-90: Polyvinylpyrrolidon, PVP) verändert und eine Alteration der Gefäßwand durch heterologe Seruminjektionen erreicht wurde.

II. Erläuterungen zum Film¹⁾

Zu den extremen Paraproteinämien gehören Krankheitsbilder, die durch das Auftreten abnormer Bluteiweißkörper charakterisiert sind. Dadurch ändern sich die Fließeigenschaften des Blutes, die man an den Gefäßen der Bindehaut besonders gut und direkt beobachten kann.

Die Betrachtung der Bindehautgefäße mit dem Hornhautmikroskop in 40- bis 60-facher Vergrößerung ermöglicht eine Beurteilung der Strömungsverhältnisse des Blutes, wobei sich die Augapfelbindehaut als ein ideales Objekt anbietet, da die Blutzirkulation durch die vollkommen durchsichtigen Gefäßwände in Arteriolen, Kapillaren und Venolen über längere Zeit unbeeinflusst untersucht werden kann.

Physiologische Blutströmung in den Bindehautgefäßen

(Mensch)

24—50 B/s

Beim Gesunden erscheint der Gefäßinhalt homogen, und die Blutströmung ist gleichmäßig schnell: die Gefäße selbst zeigen keine Wandveränderungen.

Die Zeitdehnung auf 50 B/s läßt die einzelnen Blutkörperchen in schnellem Fluß erkennen, jedoch sind bei dem fast völlig homogenen Gefäßinhalt genaue Ermittlungen der Strömungsgeschwindigkeit schwierig.

Blutströmung in den Bindehautgefäßen bei Makroglobulinämie

(Mensch)

24—50 B/s

Zu den extremen Paraproteinämien gehört auch die sog. Makroglobulinämie WALDENSTRÖM, bei der besonders große und schwere Eiweißmoleküle vermehrt im Blute kreisen. Sie führen zur Verklumpung der roten

¹⁾ Die *Kursiv*-Überschriften entsprechen den Zwischentiteln im Film, die klein gedruckten Teile geben den gesprochenen Kommentartext wieder.

Blutkörperchen und zu einem körnigen Zerfall der Blutsäule. Außerdem ist die Strömungsgeschwindigkeit erheblich verlangsamt, teilweise pendelt die Blutsäule. Die Gefäße sind erweitert, z. T. knäuelartig gewunden und ektatisch.

In dieser Aufnahme sind die Strömungsänderungen in den Bindehautgefäßen bei einem Patienten mit Makroglobulinämie WALDENSTRÖM dargestellt (69jähriger Mann, BSR 119/123 n. W., Ges.-Eiweiß: 10,1 g%, Paraprotein in der β_2 -Fraktion von 35,2%. Ultrazentrifugenuntersuchung: M-Fraktion 1,29 g% und 0,39 g%).

Eine gewisse Strömungsverlangsamung ließ sich durch Laufbildanalyse objektivieren.

Ferner ist eine deutliche Erweiterung des Gefäßlumens auf das drei- bis vierfache des normalen zu beobachten. Spindelige Ektasien der Konjunktivalgefäße lassen eine Parallelität zu den Veränderungen an den Netzhautvenen erkennen, denn Dilatationen und perlschnurartige Verformungen gehören zum typischen Bild des sog. Fundus paraproteinämicus.

Verhalten der Blut-Eiweiß-Moleküle in der Ultrazentrifuge

Aufschluß über die Masse bzw. das Molekulargewicht von Bluteiweißkörpern gibt die Ultrazentrifugen-Untersuchung. Dabei sedimentieren die besonders großen und schweren sog. Makroglobuline in der M-Fraktion, doch stellen sie normalerweise im Vergleich zu den übrigen Eiweißfraktionen nur einen geringen Anteil dar. Im Serum der Makroglobulinämiekranken sind überschwere abartige Globuline erheblich vermehrt und führen hier zu einem hohen Gipfel in der M-Fraktion.

Durch eine Trickaufnahme wird das Verhalten der Eiweißmoleküle bei der Ultrazentrifugierung erläutert. Im Gegensatz zur Elektrophoreseuntersuchung, bei der eine Trennung der Proteinteilchen im elektrischen Feld erfolgt, erlaubt die Ultrazentrifugenuntersuchung eine Trennung der Proteinmoleküle im Schwerfeld. Sie gibt uns demnach Aufschluß über die Größe bzw. Masse der im Serum enthaltenen Eiweißkörper. Das zu untersuchende Serum wird in eine Zelle verbracht und durch Rotation (40000 bis 70000 U/min) der 250000 bis 500000fachen Erdschwere ausgesetzt. Durch bestimmte optische Verfahren wird nun der Weg gemessen, mit dem sich Kolloidteilchen in einem bekannten Schwerfeld pro Zeiteinheit vom Meniskus der rotierenden Zelle entfernen (Sedimentationsgeschwindigkeit). Als Einheit der Sedimentationsgeschwindigkeit gilt die Sedimentationskonstante 1 Svedberg (1 S). Die schweren Proteinteilchen wandern zum zentrifugalen Pol, die leichten „flottieren“ am zentripetalen Ende der Zelle.

Das Ultrazentrifugen-Diagramm eines Normalserums läßt vier Fraktionen erkennen. Selbst im Serum Gesunder finden sich Makroproteine (M-Fraktion), jedoch nur in geringer Menge (nicht über 2 rel. % nach der Standardmethode von SCHOLTAN). Ferner findet sich eine G-, A- und X-Fraktion. Die G-Fraktion entspricht im wesentlichen dem Globulin-

die A-Fraktion dem Albuminanteil des Serums, während sich in der X-Fraktion Lipoproteide ansammeln. Das Serum von Makroglobulinämie-Patienten zeigt dagegen in der M-Fraktion eine beträchtliche Vermehrung übergroßer und -schwerer Proteinmoleküle, sog. Makroglobuline, die dieser Krankheit den Namen gaben. Es handelt sich dabei um abnorme Bluteiweißkörper (Paraproteine). Ihr besonderes physiko-chemisches Verhalten drückt sich auch in einer starken Vermehrung der Serumviskosität aus, die ihrerseits für die hier zu beobachtenden mikrozirkulatorischen Störungen pathogenetisch bedeutsam ist.

Nickhautgefäße des unbehandelten Kaninchens

Beim Kaninchen lassen sich Teilerscheinungen dieses Krankheitsbildes dadurch reproduzieren, daß man ein großmolekulares und stark visköses Fremdkolloid, z. B. Kollidon-90, intravenös injiziert. Die Nickhaut- und Bindehautgefäße des unbehandelten Kaninchens sind denen des gesunden Menschen vergleichbar.

Bei gleicher Vergrößerung finden sich hinsichtlich der Gefäßweite etwa die gleichen Verhältnisse wie bei der menschlichen Bindehaut. Unter normalen Bedingungen erscheint auch beim Kaninchen die Blutsäule homogen und eine Strömung in den Nickhautgefäßen ist nicht zu erkennen.

Nickhautgefäße nach Kollidon 90 intravenös (Kaninchen)

Da wir vermuteten, daß die gezeigten hämodynamischen Veränderungen bei schweren Dys- und Paraproteinämien in Abhängigkeit von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der dispersen Phase der Blutsuspension stehen, haben wir versucht, im Experiment durch Zuführung eines hochmolekularen Fremdkolloids analoge Veränderungen der Mikrozirkulation zu reproduzieren.

Wir verwendeten als Fremdkolloid ein Polyvinylpyrrolidon (PVP), das als Blutersatzmittel unter der Bezeichnung Periston (Bayer) bzw. Kollidon (BASF) im Handel ist. Es handelt sich um ein synthetisches Polymerisationsprodukt des PVP, wobei Periston ein mittleres Mol-Gew. zwischen 12000 und 40000 besitzt. Um ähnliche physiko-chemische Bedingungen wie bei der Makroglobulinämie zu reproduzieren, wählten wir ein hochvisköses Kollidon (Typ 90) W 6401¹⁾, dessen mittleres Mol-Gew. 810000 betrug, bei einer Streubreite von 100000 bis 3000000.

Unmittelbar nach Injektion von Kollidon-90 werden jetzt im strömenden Blut der Nickhautgefäße die gleichen Veränderungen sichtbar wie bei dem vorhin gezeigten an Makroglobulinämie erkrankten Patienten.

Es finden sich gleichfalls intravasale Erythrocytenballungen, wodurch in kleineren Gefäßästen der Nickhaut Segmentierungen der Blutsäule erkennbar werden. Auch die Blutströmungsgeschwindigkeit ist beträcht-

¹⁾ Diese Substanz wurde uns freundlicherweise von Herrn Dr.-Ing. W. SCHOLTAN, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

lich herabgesetzt. Die Menge der im Blut kreisenden Makroglobuline einerseits und die Menge des zugeführten Fremdkolloids Kollidon 90 andererseits (Makrogl. 1.7 g%, Kollidon 1.4 g%) weisen etwa die gleiche Konzentration auf, so daß bei dem Makroglobulinämie-Patienten und im Tierexperiment vergleichbare Mengen abartiger Blutanteile vorliegen. Darüber hinaus ist eine allgemeine Erweiterung des Gefäßlumens deutlich sichtbar. Kontrollen der Serumviskosität ergaben einen beträchtlichen Anstieg der Zähflüssigkeit.

Diese hier zu beobachtenden hämodynamischen Veränderungen lassen eine deutliche Parallelität zu den anfangs gezeigten mikrozirkulatorischen Störungen bei dem Patienten mit Makroglobulinämie WALDENSTRÖM erkennen.

Nickhaut-Blutungen am sensibilisierten Tier nach Kollidon 90 intravenös 50 B/s

Nun spricht aber manches in der ophthalmologischen Symptomatik bei diesen Erkrankungen, z. B. das Auftreten von Netzhautblutungen, Netzhaut- bzw. Papillenödem oder auch die exsudativen Herde für eine gleichzeitig vorhandene Schädigung der Gefäßwand. Wie aber diese — und als deren Folge die Permeabilitätsstörung — bei Erkrankungen mit abnormer Bluteiweißzusammensetzung zustandekommt, ist noch weitgehend ungeklärt.

In einer weiteren Versuchsreihe an anderen Tieren wurde versucht, durch langfristige heterologe Sensibilisierung auf die Gefäßwand einzuwirken. Papierelektrophoretische Kontrollen zeigten, daß unter dem Einfluß der Sensibilisierung ein Anstieg in der γ -Globulinfraction — als Ausdruck einer vermehrten Antikörperbildung — zu verzeichnen ist.

Führt man die intravenöse Injektion von Kollidon-90 an einem vorher heterolog sensibilisierten Tier durch, so treten jetzt außer den schon gezeigten hämodynamischen Veränderungen wie beim Makroglobulinämiekranken auch Blutungen in der Nähe der kleinen Gefäße auf.

Diese Erscheinung ist offenbar so zu deuten, daß durch eine latente Schädigung der Gefäßwand infolge der Sensibilisierung das Gefäßsystem der zusätzlichen Beanspruchung durch die gestörte Hämodynamik, wie man sie direkt an der Bindehaut sehen kann, nicht gewachsen ist und dadurch Diapedesisblutungen ausgelöst werden. Diese experimentell ausgelöste Blutungsbereitschaft ließ sich daher auch — in Analogie zu entsprechenden klinischen Veränderungen bei Dys- und Paraproteinämien — durch membranstabilisierende Medikamente günstig beeinflussen (BERNEAUD-KÖTZ und NOVER).

Diese Blutungen sind Folgeerscheinungen einer Permeabilitätsstörung, die sich z. B. auch an der Blut-Kammerwasser-Schranke nachweisen läßt.

Lockerung der Blut-Kammerwasser-Schranke nach Sensibilisierung

In einer Trickaufnahme wird diese in der Augenheilkunde auch klinisch angewandte Untersuchungsmethode erläutert.

Bei ungetrübter Vorderkammer eines Gesunden gibt ein einfallender Lichtstrahl nur Reflexe an Hornhaut und Linse, der dazwischen liegende Bereich der Vorderkammer dagegen ist optisch leer. Das Kammerwasser wird in erster Linie in Iris und Ciliarkörper gebildet. Unter der länger dauernden Sensibilisierung lockert sich nachweislich die Blut-Kammerwasser-Schranke, und es kommt zum Austritt auch größerer Eiweißmoleküle in das Kammerwasser. Als Folge tritt nun in der Vorderkammer das Tyndall-Phänomen auf.

In der Klinik wird die Menge eines intravenös gegebenen Farbstoffes, z. B. Natrium-Fluorescein, die in der Vorderkammer erscheint, in bestimmten Zeitabständen gemessen und als Indikator für die Schrankenfunktion gewertet.

Am sensibilisierten Tier ist durch die Vorbehandlung die Blut-Kammerwasser-Schranke gelockert, der Farbstoff tritt daher vermehrt und schneller als normal in das Kammerwasser über. Bei Betrachtung an der Spaltlampe erscheint jetzt zwischen den Reflexen an Hornhaut und Linse eine langsame Trübung.

In diesem Modellversuch läßt sich auch gut der pharmakologische Einfluß verschiedener Medikamente auf die Durchlässigkeit der Iris- und Ciliarkörpergefäße untersuchen. Es gelang u. a., durch Kalziumverbindungen und Cortison die durch Serumsensibilisierung gesteigerte Fluoresceinpermeabilität zu normalisieren (NOVER, BERNEAUD-KÖTZ und ELBEN).

Unsere hier mitgeteilten Untersuchungen stellen eine Ergänzung zu den zwar typischen, aber in ihrer Ätiologie noch unklaren klinischen Augensymptomen bei Dys- und Paraproteinämien dar. Da es sich bei diesen Veränderungen in erster Linie um Bewegungsabläufe handelt, möge der vorliegende Film einen Einblick in einige spezielle Probleme der Mikrozirkulation bei Krankheiten mit schweren Störungen in der Bluteiweißzusammensetzung vermitteln.

Literatur

- [1] BERNEAUD-KÖTZ, G., Augenbeteiligungen bei Dys- und Paraproteinämien (Fundus paraproteinaemicus). Bücherei d. Augenarztes. Ferd. Enke, Stuttgart, 1959.
- [2] BERNEAUD-KÖTZ, G. und J. JAHNKE, Klin. Mbl. Augenhk. **125** (1954), S. 160.
- [3] BERNEAUD-KÖTZ, G. und A. NOVER, Klin. Wschr. **35** (1957), S. 472.
- [4] BERNEAUD-KÖTZ, G. und A. NOVER, Thromb. Diath. haem. **3** (1959), S. 428.
- [5] NOVER, A. und G. BERNEAUD-KÖTZ, Graefes Arch. **159** (1958), S. 582.
- [6] NOVER, A. und G. BERNEAUD-KÖTZ, Die Medizinische (1959), S. 1364.
- [7] NOVER, A., G. BERNEAUD-KÖTZ und A. ELBEN, Klin. Mbl. Augenhk. **134** (1959), S. 195.
- [8] NOVER, A. u. G. BERNEAUD-KÖTZ, Klin. Wschr. 1961 (im Druck)