

(Aus dem Pathologischen Institut der Univ. Rostock. — Direktor: Prof. W. Fischer.)

Eigenartige Amyloidbildung in einem Falle von Nackentlymphknotengewächsen.

Von

Dr. med. **Kurt von Gusnar**,
Assistent.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Mai 1927.)

Es ist bekannt, daß Amyloidablagerungen in Organen außer bei chronischen Infektionskrankheiten auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können. Als gewöhnliche Ursache für Amyloidose kommen ätiologisch hauptsächlich chronische Eiterungen, Tuberkulose und Syphilis in Betracht, — zu den weniger häufigen Ursachen zählen u. a. die Geschwülste; — Erkrankungen, die in der Regel eine *allgemeine* Amyloidosis hervorrufen.

Neben dieser allgemeinen Amyloidbildung kommt auch in selteneren Fällen eine *lokale* amyloide Gewebseinlagerung vor, die mitunter sogar in tumorartiger Form auftreten kann, weshalb diese Gebilde dann als „Amyloidtumoren“ bezeichnet werden. Zu unterscheiden von diesen Amyloidtumoren ist das lokale Vorkommen von Amyloid ohne Allgemeinerkrankungen in manchen Geschwülsten (meist Endotheliomen) aber solche Beobachtungen rechnen immerhin zu den ungewöhnlichen Befunden der Amyloidentstehung.

Ein solcher recht merkwürdiger Fall von Amyloid-, besser amyloid-*ähnlicher* Bildung in 2 Halsdrüsengewächsen fand sich kürzlich bei einem operativ gewonnenen und uns zur Untersuchung überschickten Präparat, welches wegen seiner besonderen Eigentümlichkeiten für die Amyloidosefrage einen gewissen Wert hat und dessen Beschreibung deshalb gerechtfertigt erscheint.

Die *klinischen* Angaben, die wir auf Grund unserer Anfrage den lebenswürdigen Mitteilungen des Herrn Dr. *Quodbach* (Chefarzt des Städtischen Krankenhauses Wittenberge) entnehmen können, besagen folgendes:

32 Jahre alter männlicher Kranker mit an der Hinterseite, in der Mitte des Sterno-cleido-mastoideus gelegenen, leicht ausschälbaren Neubildungen. Keinerlei Verwachsungen mit der Umgebung. Beziehungen zur Schilddrüse oder Sub-

maxillaris nicht erkennbar. Klinischer Eindruck von Lymphomen. Irgendein Ursprungsgewächs trotz genauester Untersuchung nicht auffindbar. Das Allgemeinbefinden des Mannes gut. Möglichkeit einer chronischen Infektionskrankheit nicht vorhanden.

Makroskopischer Befund (J.-Nr. 89/1927) ist folgender: Zwei sich äußerlich ziemlich gleichende abgekapselte Geschwülste von längsovaler Gestalt mit leicht grobhöckeriger, aber sonst ziemlich glatter Oberfläche und recht fester Konsistenz. Der eine Knoten (I) etwa taubenei-, der andere (II) ungefähr hühnereigroß. Farbe im wesentlichen grauweiß mit vielen fleckförmigen, unregelmäßig gestalteten kleinen, mehr grau-rötlichen bis braunroten Stellen.

In den flachen Furchen eine reiche, teilweise verästelte Gefäßbildung.

Schnittfläche beider Knoten ziemlich übereinstimmend, nur, daß sich in der größeren Geschwulst (II), wie auch auf der Abb. 1 deutlich erkennbar ist, ein überkirschkerngroßer, eiförmig gestalteter, etwas exzentrisch gelegener, glasiger Herd von grünlich-grauem Aussehen befindet.

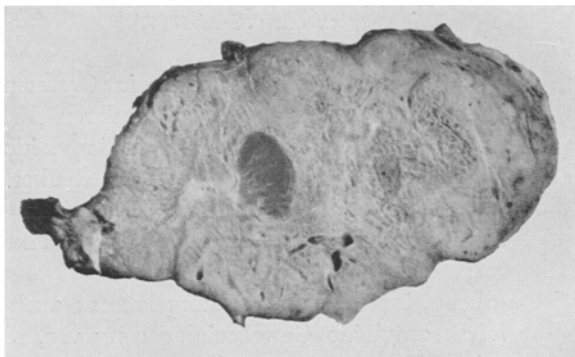


Abb. 1. Durchschnitt durch Knoten II mit dem großen homogenen Herd und den auch deutlich erkennbaren kleineren glasigen Abschnitten (besonders rechts) und den weiten Gefäßräumen.

In diesem homogenen, durchscheinenden Herde sieht man einige feinste (hauchartige), strahlenförmig angeordnete Streifen, die außerhalb dieses glasigen Teils an einem Pole zusammentreffen, um sich dort als dickerer weißlich glänzender Strang schließlich zu einem kleinen Knötchen zu vereinigen. Abgesehen von diesem Befunde haben wir in beiden Knoten im wesentlichen dieselben Veränderungen und das gleiche — recht bunte — Bild: vorherrschend ist eine gelblich-weiße, ziemlich kompakte, feinkörnige Masse, in welcher herdförmig angeordnet und ganz diffus verstreut aus zahllosen (stecknadelspitzengroßen) kleinsten Körnchen sich zusammensetzende, unregelmäßige zackig gestaltete durchsichtige Teile von grau-rötlicher bis rötlich-brauner Farbe eingelagert sind, die besonders an den wenigen Stellen, wo sie einen mehr grünlich-grauen Farbenton aufweisen, dem großen Herde völlig gleichen.

Unter der die Geschwulst umgebenden Kapsel eine ziemlich ausgedehnte hämorrhagische Zone; im Gewebe selbst dagegen keine Blutungsherde, aber zahlreiche, zumeist recht große, weite, ziemlich klaffende Blutgefäße, die vielfach wie ausgestanzt erscheinen, aber nirgends Beziehungen zu den glasigen Herden, insbesondere zu dem großen Herd erkennen lassen.

Histologisch: Die Neubildungen setzen sich aus unregelmäßig gewucherten, in größeren Nestern angeordneten, ziemlich polymorphen Epithelzellen zusammen,

die einen sehr großen rundlichen (bläschenförmigen) Kern haben, der fast den ganzen Zellraum einnimmt. Zelleib ziemlich zart. Zahlreiche, meist atypische Mitosen. Die einzelnen Krebsnester sind abgegrenzt durch derbe, recht zellreiche und mitunter ziemlich breite Bindegewebsstreifen. Man findet viele größere, meist dickwandige Gefäße, in deren Hohlräumen reichlich rote, einzelne weiße Blutzellen, eine ganze Anzahl abgestoßener Endothelien und Krebszellen sowie gelegentlich auch homogene Massen enthalten sind. Diese Bilder entsprechen den makroskopisch kompakten Stellen.

Solche Stellen rein epithelialer Zellwucherung sind nun aber verhältnismäßig selten, denn zumeist findet man mitten in das Krebsgewebe inselförmig eingelagert strukturlose homogene Massen, die sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung ziemlich gleichmäßig rosa mit nur einzelnen leichten Schattierungen, die dem Ganzen ein etwas wolkiges Aussehen geben, färben. Sie sind in ganz verschie-

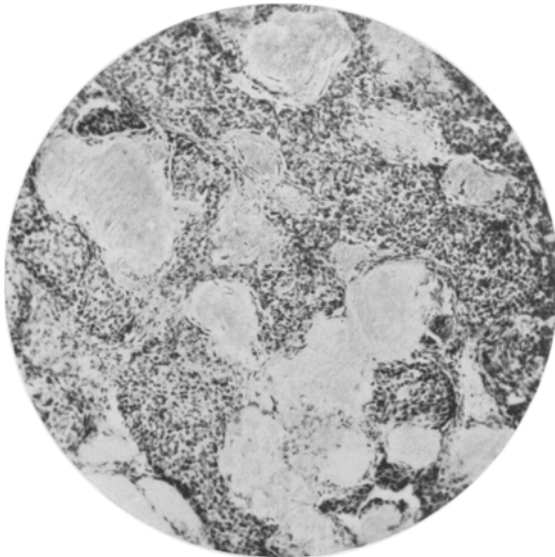


Abb. 2. Homogene etwas wolkige Massen inmitten vom Krebsgewebe.
Etwa 80fache Vergrößerung. H.-E.-Färbung. Celloidinschnitt.

denen Ausmaßen vorhanden: von den kleinsten etwa der Größe einer Epithelzelle entsprechenden Stelle bestehen alle Übergänge bis zu dem großen Herd. In der Regel nehmen diese Ablagerungen einen Raum von ungefähr der Größe der in Abb. 2 sichtbaren Herde ein und gehen im allgemeinen über den durch die Bindegewebssepten abgegrenzten Raum der ehemaligen Epithelnester nicht hinaus. Die Epithelhaufen werden, wie man an den einzelnen Bildern verfolgen kann, zusammengepreßt und zerdrückt und sind schließlich nur noch gelegentlich als Zelltrümmer in den homogenen Massen vorhanden. Ein eigentlicher Gewächserfall ist nur ganz ausnahmsweise in geringem Ausmaße nachweisbar, und zwar finden sich im Zentrum einiger Epithelnester scharf umschriebene krümelig-schollige, kaum gefärbte Stellen, die als Nekrosen angesprochen werden müssen; diese unterscheiden sich auch ganz deutlich von den homogenen strukturlosen Massen.

Es handelt sich augenscheinlich um eine Infiltration der homogenen Substanz *zwischen* die gewucherten Epithelzellen, die mit sekundärem Schwund dieser ein-

hergehen. Merkwürdigerweise sieht man nun aber an mehreren Stellen *inmitten* von vergrößerten Zellen solche homogenen Einlagerungen, die sich deutlich von dem umgebenden etwas dunkler gefärbten und stromareicherem Protoplasmasaum unterscheiden, wobei der ziemlich plattgedrückte und länglich gestaltete Kern an den Rand gedrängt worden ist. Diese Bilder sind so ausgesprochen, daß sie kaum eine andere Deutung des Befundes zulassen. Manche Stellen der Abb. 3 erinnern an die eben geschilderten Bilder. Auffälligerweise ergaben sich diese Befunde nur in dem Knoten II und hier nur in der Nachbarschaft des großen Herdes. Es wird später noch genauer auf diese Stellen eingegangen werden.

Die Begrenzung der homogenen Herde ist im allgemeinen, besonders was die größeren Abschnitte anbetrifft, ziemlich scharf und wird sehr häufig durch die bereits erwähnten Bindegewebssepten gebildet. Zuweilen werden diese durch den Druck benachbarter Herde zum Schwund gebracht; die Herde fließen dann

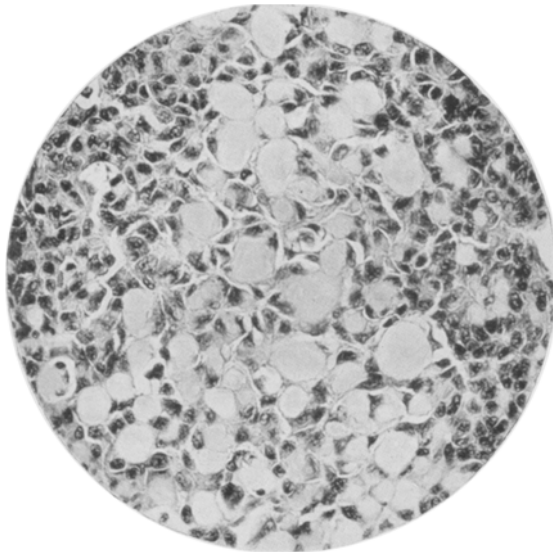


Abb. 3. Kleinere Herde von Amyloidbildung (hell) bei stärkerer Vergrößerung (218 fach).

zusammen und haben auf diese Weise zu dem makroskopisch beschriebenen großen Herd geführt. Dieser bietet nun histologisch im wesentlichen dasselbe Bild wie die bereits beschriebenen Stellen; er färbt sich nur ungleichmäßiger als diese und weist hauptsächlich einen blaßrosa Ton mit allen Schattierungen bis dunkelrosa auf, wodurch er ein recht wolkiges und teilweise mehr scholliges Aussehen gewinnt. Irgendwelche besonderen Strukturen (insbesondere Krystalle) sind an keiner Stelle zu sehen. Spärliche Zelleinlagerungen finden sich nur am Rande. Die makroskopisch mehr weißlich aussehende Stelle unterscheidet sich auch histologisch ganz deutlich von der eben geschilderten Substanz; sie weist einen helleren Farbenton mit einem Stich ins Graublaue auf, zeigt eine etwas wellenförmige bis faserige Anordnung und setzt sich in das Bindegewebe der Nachbarschaft fort. Dieses Bindegewebe, welches den großen Herd als breiter Saum umgibt, macht wegen dieser Eigenschaften einen hyalinen Eindruck. Bei der Färbung nach der *Russelschen* Methode (Carbolsäure-Jodgrün) zeigen gerade diese Teile einen ziemlich leuchtend-roten Farbenton, während sich die strukturlosen Massen

nur rötlich-violett färben, — eine Eigenschaft, die ebenfalls in dem Sinne verwertbar ist, daß es sich hier um hyalines Bindegewebe handelt.

In den rein bindegewebigen Abschnitten finden sich stellenweise größere Lymphocytenansammlungen, die gelegentlich noch eine Art von Follikelzeichnung erkennen lassen. Dieses lymphatische Gewebe ist ziemlich ausgeprägt, hauptsächlich in den peripheren Abschnitten vorhanden, stellt jedoch im Verhältnis zu dem Tumorgewebe nur noch einen sehr bescheidenen Anteil des Ganzen dar. Es ist jedoch immerhin noch deutlich als lymphatisches Gewebe zu erkennen.

Die Gefäße, meist in reichlicher Anzahl vorhanden, haben eine stark verdickte Wandung, lassen aber irgendwelche Beziehungen zu den homogenen Massen nirgends erkennen. Amyloidartige Ablagerungen haben sich nur ganz vereinzelt (bei Kongorotfärbung) in der dicken Gefäßwand finden lassen; größere Bedeutung kann diesen seltenen Befunden deshalb nicht zukommen.

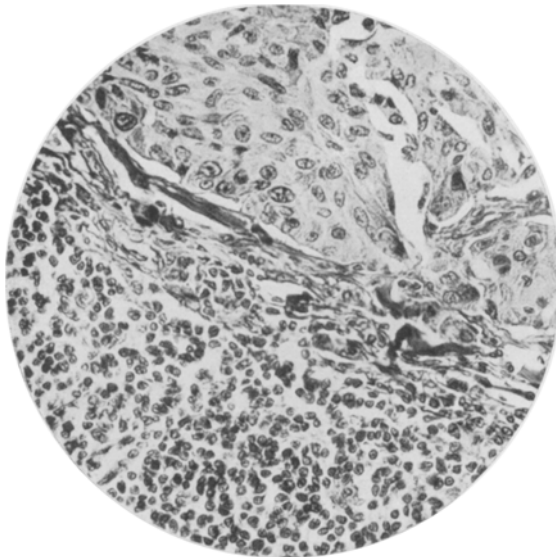


Abb. 4. Links oben solide Epithelwucherungen, rechts unten lymphatisches Gewebe. Vergr. 257 fach.

Zum Zwecke der Feststellung der Art und Beschaffenheit der homogenen Massen wurden die verschiedensten Färbemethoden angewendet, deren Ergebnis in aller Kürze mitgeteilt werden soll:

Wegen des Verdachtes auf Amyloid wurde zunächst die *Jodreaktion* am makroskopischen Präparat angestellt. Hierbei ergab sich, daß bei Anwendung von verd. Jodtinktur die glasigen Stellen sofort eine starke mahagonibraune Farbe annahmen. Obwohl die Reaktion nur sehr flüchtig war und nach sehr kurzer Zeit wieder vollkommen verschwand, bestand ganz zweifellos eine starke Affinität dieser Stellen zum Jod. An Schnitten (Gefrierschnitt) konnte jedoch die Jodreaktion niemals in dieser Form sicher positiv erreicht werden, denn die makroskopisch als amyloid anzusprechenden Teile gaben im wesentlichen eine grau-

blaue Verfärbung mit sehr scholliger und zum Teil etwas wabiger Struktur mit nur stellenweise zarten braunroten Streifen und einigen winzigen fleckförmig angeordneten braunen Stellen. Auch hier blaßten die Farben sehr rasch wieder ab. Die Jodreaktion wurde im Laufe der Zeit auch immer uncharakteristischer, obwohl die morphologische Beschaffenheit des Amyloids sich nicht änderte*. Die *Jodschwefelsäurereaktion* ergab insofern keine ganz eindeutigen Befunde, weil sich nur einzelne kleinere (nicht weiter typische) Teile der homogenen Massen (grünlich-)blau färbten, während die Hauptmassen ungefärbt blieben*.

Auch die Anstellung der *Methylviolettreaktion* ergab keine einheitliche Metachromasie aller vorhandenen homogenen Massen, es gaben hauptsächlich nur einige der ganz kleinen homogenen Stellen (solchen der Abb. 3 etwa entsprechend), die gerade innerhalb der gewucherten Zellen gelegen sind, eine leuchtend weinrote Farbe, während die großen Bezirke nur eine leicht rotviolette Tönung annahmen und eigentlich nur in den mehr zentral gelegenen Abschnitten gelegentlich herdförmige (klecksartige) hochrote Stellen erkennen ließen. Auch der große makroskopisch beschriebene Herd ließ keinen eigentlichen Farbumschlag erkennen, er wies ebenfalls nur einen Lila-Farbenton auf.

Die *Kongorotreaktion* hatte folgende Ergebnisse: die homogenen Massen hielten — wenn auch nicht ganz gleichmäßig, so doch *sämtlich* — den roten Farbstoff stark fest, lediglich mit dem Unterschied, daß vom Dunkelrot bis Dunkelrosa alle Farbentönungen wahrnehmbar waren. Im allgemeinen erschienen — auch an den kleineren Ablagerungen — die mittleren Abschnitte stärker gefärbt als die Randteile. Besonders ausgesprochen bestanden diese Abtönungen gerade in dem Hauptherd, der auch hier wiederum, wie schon bei den anderen Färbemethoden, ein ganz wolkiges Aussehen zeigte. Deutlich unterschieden sich sowohl in der graurosa Farbe als auch durch ihre scharfe Abgrenzung von dem Hauptherd die streifigen Massen in der Nachbarschaft desselben, die deshalb schon oben genauer erwähnt worden waren. Denselben schwach-graurosa Farbenton zeigten auch die ganz kleinen, als intracellulär bezeichneten Ablagerungen, die sich dadurch einwandfrei von den übrigen homogenen Stellen unterscheiden.

Die *Thioninfärbung* ergab eine gleichmäßig hellblaue Färbung der homogenen Massen (und ist deshalb als amyloidpositiv zu bezeichnen).

Bei *van Gieson-Färbung* nahmen die homogenen Stellen ziemlich einheitlich einen orangefarbenen Ton an; sie wiesen nur leichte Grade von Schattierungen auf. Die Bindegewebssepten waren leuchtend rot gefärbt. Die Krebszellen sahen grau-grünlich aus.

* Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß alle Reaktionen leider nur an formalinfixiertem Material vorgenommen werden konnten, wodurch wohl sicher eine Beeinträchtigung des Reaktionsablaufes eingetreten ist.

Bei *Fibrinfärbung* nahmen die Bindegewebsstreifen sowie das lockere Bindegewebe einen stark blauen Ton an, während die homogenen Stellen sich kaum (zartblau) färbten; sie ließen allerdings häufiger dunkelblaue Streifen inmitten der großen Massen erkennen, die den Resten der ehemaligen Bindegewebssepten entsprechen.

Die *Bielschowskysche* Silberimprägnation ließ nur eine geringfügige Quellung einiger Bindegewebsfibrillen der Septen erkennen; die außerhalb derselben gelegenen homogenen Massen färbten sich violett.

Hinsichtlich der übrigen angewendeten Färbemethoden sei summarisch ganz kurz noch berichtet: die homogenen Massen färbten sich: bei *Gram-Färbung* graugrün, mit *Cresylviolett* im wesentlichen hellblau, mit *Nilblausulfat* blau und bei *Methylgrün-Pyronin-Färbung* hellviolett; sie waren bei der letzteren Färbung nur wenig imbibiert; es trat also keine ausgesprochene Blaufärbung ein, wie diese für Hyalin verlangt wird. Schleimfärbung mit *Mucicarmin* negativ. Fettfärbung (die bei Amyloid gar nicht so selten beobachtet wird) mit *Scharlach R* ebenfalls negativ. *Elasticafärbung* ohne Besonderheiten.

Die Beurteilung dieser erhobenen nicht ganz einheitlichen Befunde stößt nun besonders aus dem Grunde noch auf Schwierigkeiten, weil wir keine eigentlich *spezifische* Amyloidfärbung kennen, jedenfalls keine solche, durch die wir mit Sicherheit diejenige Substanz, die wir als Amyloid bezeichnen, vom Kolloid und Hyalin trennen können. [Diese Tatsache kann eigentlich nicht so ohne weiteres verwunderlich erscheinen, wenn man berücksichtigt, daß (— worauf alle älteren sowie auch die neueren Untersuchungen hindeuten —) sicher eine enge Verwandtschaft zwischen diesen beiden Stoffen besteht. Es wäre recht gut denkbar, daß Übergangsformen zwischen diesen beiden Substanzen vorkommen, die weder in der einen noch in der anderen Weise charakteristische Reaktionen geben könnten.] Am beweiskräftigsten für die Färbung des Amyloids gelten trotz neuerer Färbemethoden noch immer die Jodreaktionen. Diese haben nun gerade den Nachteil, daß sie einmal nur am möglichst frischen Material die besten Ergebnisse haben (sie werden im Laufe der Zeit immer uncharakteristischer) und andererseits an mit Formalin behandelten Stücken nicht in voller Schärfe auftreten bzw. sogar negativ ausfallen. Auch für die anderen Färbungen mögen ähnliche Voraussetzungen von Bedeutung sein. Aus diesen Gründen muß es begreiflich erscheinen, daß in unserem Fall unter den einzelnen Färbeergebnissen gewisse Unterschiede bestehen, die man demnach zum Teil als eine Folge der Konservierung des Materials ansehen muß. Was nun die Färbung der homogenen Massen im Schnitt anbetrifft, so ist hierzu ganz *allgemein* zu sagen, daß durch die verschiedene Dauer der Einwirkung der Farbstoffe, durch Differenzierungsunterschiede, durch den Grad des Säure- bzw. des Alkaligehaltes der einzelnen Medien u. a. ein Rückschluß auf die Art der homogenen Massen auf Grund von Färbemethoden wohl stets unbefriedigend bleiben wird. Wahrscheinlich tragen diese Unzulänglichkeiten auch die Schuld daran, daß der Wert der verschiedenen Färbe-

methoden so sehr umstritten ist. Ob allerdings hierin allein die Ursache zu suchen ist, daß sich in vielen Fällen von reiner Amyloidosis — wie hinreichend bekannt — unter den sog. Amyloidreaktionen häufig genug keine völlig übereinstimmenden Ergebnisse erzielen lassen oder ob dabei noch andere Einflüsse eine Rolle spielen, soll hier nicht entschieden, sondern lediglich als Tatsache festgestellt werden.

Es erscheint deshalb wichtig, diese Beobachtungen hervorzuheben, weil sicher mit Recht anzunehmen ist, daß diese Gründe größtenteils dafür verantwortlich sind, daß beim Ablauf der verschiedenen Reaktionen diejenigen Unterschiede, wie sie sich aus den obigen Mitteilungen ergeben, entstanden sind. Immerhin geht aber jedoch soviel aus unseren Untersuchungen hervor, daß *alle* Färbemethoden — wenigstens teilweise — ein *positives* Ergebnis auf Amyloid gehabt haben. Es sei in diesem Zusammenhange noch einmal auf den positiven Ausfall der Jodreaktion hingewiesen, insbesondere deshalb, weil die neuere Kongorotfärbung, die von *Bennhold*² und kürzlich noch von *Letterer*¹¹ als amyloidspezifisch angesprochen worden war, leider nach den Angaben *Schmorls*¹⁸ nicht als solche betrachtet werden kann*. Eine weitere eingehendere Besprechung der einzelnen angestellten Färbungen erübrigt sich wohl aus den oben angegebenen Gründen. Es sei nur noch eine Erklärung für die Befunde der Schwankungen der Farbenintensität und für die Befunde der bei einzelnen Reaktionen nur partiell eingetretenen Metachromasie der homogenen Massen gegeben, die für beide Fälle dahin lauten kann, daß es sich wohl um teils ältere, teils frischere amyloide Ablagerungen oder vielleicht nur um Vorstufen des Amyloids handelt, die sich eben auch färberisch qualitativ unterscheiden.

So viel läßt sich aber aus den Ergebnissen dieser Färbemethoden wohl mit Recht ableiten, daß die in unserem Falle beobachteten homogenen Ablagerungen der engeren Gruppe des Hyalins, die als Amyloid bezeichnet wird, zuzurechnen sind.

Betrachten wir nun diese „Amyloid“-massen in ihrem Zusammenhange mit den Gewächsen und beschäftigen wir uns mit der Deutung dieser Geschwülste selbst, so ergeben sich hierbei ebenfalls einige Schwierigkeiten. Sicher ist, daß es sich um solide, epitheliale Gewächse handelt, die sich zum Teil auf Kosten von Lymphdrüsengewebe entwickelt haben und demnach als Carcinome zu bezeichnen sind. Daraus ergibt sich nun weiter, daß es sich hier ziemlich sicher um metastatische Krebse handeln muß, obwohl sich klinisch zwar gar keine Anhalts-

* Vergleichsuntersuchungen an Präparaten von 4 verschiedenen Kolloidstrumen ergaben eine volle Bestätigung der Angaben *Schmorls*, denn auch wir erhielten bei der Anwendung des Kongorotfarbstoffes bei gleichzeitiger Kontrollfärbung obiger Krebspräparate eine schollige Rotfärbung der Kolloidmassen.

punkte für den Sitz des Ursprungskrebses ergeben haben. Damit ist aber trotzdem nicht ausgeschlossen, daß ein klinisch nicht weiter in Erscheinung tretender Tumor vorhanden sein kann, der diese Metastasen gesetzt hat. Auch die von unserer Seite geäußerte Vermutung, ob es sich nicht etwa um einen von der Speicheldrüse oder Schilddrüse ausgehenden Tumor handeln könnte, wurde klinischerseits mangels jeglicher darauf hinweisender Befunde in Abrede gestellt. Aus dem Bau und der Anordnung der Zellen kann man bezüglich der Genese keine Schlüsse in irgendwelcher Richtung ziehen. Auch die merkwürdige Ablagerung der „amyloiden“ Massen gibt keine Erklärung über die Art der Tumoren.

Am häufigsten werden nun solche Veränderungen in den sog. Cylindromen beobachtet, deren Sitz vorzugsweise die Submaxillarisgegend ist. Sie sind auch meist gut abgekapselt. Es besteht ganz sicher an manchen Stellen eine weitgehende Ähnlichkeit unserer Geschwülste mit diesen Cylindromen (hyalinen Lymphangioendotheliomen), wie diese von *Borst*³ in seiner Geschwulstlehre ausführlicher beschrieben worden sind. Der grundsätzliche Unterschied zwischen diesen Cylindromen und unseren Gewächsen besteht hauptsächlich — und zwar durchgreifend — darin, daß die *soliden* Wucherungen der epithelialen Verbände unseres Falles gar keine Anklänge an die Geschwulstzellen dieser hyalinen Lymphangioendotheliome erkennen lassen, denn es besteht an keiner Stelle die Neigung unserer Geschwulstzellen zu alveolärer oder sonstiger drüsenartiger Anordnung und es besteht auch keine Bildung von Hohlräumen, wie diese für die Cylindrome als charakteristisch erachtet werden. Auch sonst sehen wir außer den amyloiden (hyalinen) Veränderungen nichts, was auf Beziehungen zu den sog. Mischgeschwülsten der großen Speicheldrüsen, die bekanntlich mikroskopisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Cylindromen zeigen, hinweist, denn wir finden weder Verschleimung noch Knorpel — Knochenbildungen noch Verkalkungen und dgl. Allerdings sind nun diese Gewächse in ihrem Bau und Aussehen häufig so uncharakteristisch, daß unsere vorgetragenen Befunde im Vergleich mit manchen in der Literatur mitgeteilten Fällen von Cylindromen Übereinstimmungen in der einen oder anderen Weise erkennen lassen, besonders, wenn man in Betracht zieht, daß ganz sicher häufig Schwierigkeiten bestehen, diese Gewächse von epithelialen Geschwülsten abzugrenzen. Neuerdings wird ja überhaupt die „epitheliale“ Herkunft dieser Geschwülste wieder besonders hervorgehoben. Diese Veränderlichkeit der Natur dieser im Bereiche und in der Umgebung der Mundbucht befindlichen Geschwülste hat deshalb *Borst*⁴ veranlaßt, von „indifferenten Epitheliomen“ zu sprechen. Gerade die Ableitung dieser Geschwulstzellen hat zu den widersprechendsten Anschauungen geführt und ist hauptsächlich der Grund, daß

in diesen Fragen eine ziemliche Meinungsverschiedenheit besteht. Betrachten wir nun unseren Fall unter diesem Gesichtspunkte, inwieweit es sich hier um ein solches Cylindrom dieser uncharakteristischen Form handeln kann, so möchten wir einmal wegen des Fehlens jeglicher drüsigen Strukturen und irgendwelcher Andeutung präformierter Hohlräume und andererseits auf Grund der Befunde von einwandfreiem lymphatischem Gewebe und schließlich wegen der Mehrzahl der Tumoren es für höchst unwahrscheinlich halten, daß ein solches wenig typisches Cylindrom vorliegt; — es muß allerdings zugegeben werden, daß ein derartiger Tumor nicht mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Dieselben Gründe sind es auch, die den Gedanken der Annahme einer Metastase einer *Schilddrüsengeschwulst*, die trotz fehlenden klinischen Hinweises durchaus möglich wäre, ablehnen läßt, wenn andererseits auch zugegeben werden muß, daß die homogenen Massen teilweise an Colloid erinnern. Anzeichen dafür, daß metaplastische Vorgänge in Frage kämen, wodurch eine typische Schilddrüsengeschwulst uncharakteristisch geworden wäre, haben sich nirgends ergeben.

Die Bilder, die wir nun histologisch sehen, deuten im allgemeinen darauf hin, daß die amyloiden Massen im wesentlichen infiltrierend in die Umgebung vordringen. Irgendwelche Beziehungen zu den vielen Gefäßen, die die Gewächse durchziehen, bestehen an keiner Stelle. Wenn auch die Beurteilung über Zusammenhänge von Amyloid und Blutgefäßsystem in einem Lymphknoten außerordentlich schwierig ist, so ist jedoch in unserem Falle eine Orientierung dadurch sehr gut möglich, daß die amyloidartigen Massen inmitten der Epithelwucherungen liegen und daß ferner ganz zweifellos Bilder bestehen (— auch in Abb. 3 sieht man Andeutungen in diesem Sinne —), die man nur in der Weise auffassen kann, daß — vorsichtig ausgedrückt — die homogenen Stoffe *in* der Zelle eingelagert vorhanden sind. Diese Befunde stimmen mit solchen älteren von *M. B. Schmidt*¹⁷ mitgeteilten Beobachtungen überein, der wiederholt in seltenen Fällen in Leber und Nierenmark gekörnte Epithelien fand, die mit einem Teil ihres Leibes die Amyloidreaktionen gaben und meist aus dem Verband ausgelöst waren, so daß ein Durchschimmern aufliegender amyloider Substanz ausgeschlossen blieb. Er hält aus diesem Grunde nicht alle Bilder von amyloider Degeneration der großen Epithelien, die beschrieben worden sind, für Täuschungen. Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit dieser Frage, ob Amyloid innerhalb der Zelle vorkommen kann, sei es gestattet, *Leupold*¹², S. 164 wörtlich anzuführen: „Daß zuweilen Amyloid innerhalb der Zelle vorkommen kann, muß nach *M. B. Schmidt* angenommen werden. Aber das gehört ganz sicher zu den seltenen Ausnahmen, wie z. B. auch die Beobachtung von *Askanazy* von Amyloid in noch kernhaltigen Zellen eines Lymphogranuloms. Man muß in diesen sel-

tenen Fällen annehmen, daß das Amyloid tatsächlich intracellulär gebildet worden ist, was wohl auf eine bestimmte, nur ausnahmsweise vorkommende Störung des Zellchemismus hinweist usw.“

Im Anschluß an diese Ausführungen soll lediglich — ohne auf die Frage einzugehen, ob infiltrative oder degenerative oder sekretorische Prozesse vorliegen — nur betont werden, daß die Bilder, wie wir sie stellenweise im Mikroskop sehen, kaum anders gedeutet werden können, als daß auch eine *intracelluläre* Einlagerung von „Amyloid“ besteht. Gerade diese Stellen unterscheiden sich auch bei der Kongorotfärbung deutlich von dem umgebenden Protoplasmasaum der Zelle. Anhaltspunkte dafür, daß es sich hier um phagocytäre oder ähnliche Abwehrvorgänge, die auch nach allen bisherigen Erfahrungen unbedingt ungewöhnlich wären, handeln könnte, haben sich ganz sicher nicht ergeben.

Solche Befunde widersprechen nun allen Anschauungen, wie sich diese auf Grund experimenteller oder sonstiger Erfahrungen über die Amyloidentstehung entwickelt haben, derart, daß es fast bedenklich erscheinen mag, den Gedanken auszusprechen, es könnte die Amyloidsubstanz auch in der Zelle selbst gebildet sein. Dem muß aber entgegengehalten werden, daß die Bilder, wie wir sie stellenweise sehen, eigentlich schwerlich eine andere Deutung zulassen, als die Annahme der „Amyloid“entstehung in der Zelle selbst. Es sei in diesem Zusammenhange auch noch einmal auf die wörtlich angeführte Ansicht *Leupolds* s. o. hingewiesen.

Wenn hier von „Amyloid“ die Rede ist, so sind bewußt die Vorstufen des Amyloid, deren Vorhandensein wohl von keiner Seite bisher angezweifelt worden ist, unter dieser Bezeichnung mit einbegriffen. Diese Vorstufen scheinen dem Hyalin verwandtschaftlich außerordentlich nahe zu stehen, wie dies neuerdings auch wieder aus den Ausführungen *Loeschkes*¹⁵ hervorgeht, der seine Ansicht über das Amyloid dahin zusammenfaßt, daß er im Amyloid einen Spezialfall des Hyalins sieht. Auf Grund seiner kürzlich auf der Naturforscherversammlung vorgetragenen Ansicht* betrachtet er die Hyalinentstehung als eine Antigen-Antikörperbildung; — beim Amyloid wirke zerfallendes Leukocyten-eiweiß als Antigen. Somit erfährt als die schon immer angenommene Verwandtschaft zwischen Amyloid und Hyalin offenbar durch die serologische Untersuchung eine weitere Stütze. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß diese Ansicht nicht unwidersprochen geblieben ist; so ist besonders von *Sternberg* (siehe¹⁴) der Einwand geltend gemacht worden, daß eine vorwiegend lokale, aber nicht eine ausschließlich lokale Ablagerung an der Stelle der Antigenentstehung verständlich erscheint. In dieser Form wird sich in unserem Falle wohl schwer-

* Leider nur im Referat zugänglich.

lich eine Brücke zu den Anschauungen *Loeschkes* schlagen lassen, da weder ein stärkerer Leukocytenzerfall noch Krebszerfall auf diese Entstehungsweise hinweist. Aber wenn auch, wie *Aschoff*¹⁴ betont, eine Antigen-Antikörperbildung nicht für alle Hyalinisierungen in Betracht kommt, so bleibt es doch immerhin bemerkenswert, daß sicher engste Beziehungen dieser Substanzen zueinander bestehen. Und besonders, wenn Amyloid als ein Sonderfall des Hyalins aufgefaßt wird, kann es eigentlich gar nicht befremdlich erscheinen, daß „Amyloid“ intracellulär vorkommen kann, wenigstens in seinen Vorstufen.

Die Erörterung solcher Fragen fällt aber aus dem Rahmen dieser Ausführungen vollkommen heraus, daß auf diese nicht ausführlicher eingegangen werden kann, denn der Zweck dieser Mitteilung, die lediglich ein kasuistisches Interesse beanspruchen kann, soll es natürlich nicht sein, auf Grund eines Falles von lokaler Amyloidbildung auf die Ursache der Amyloidentstehung, seine Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel und dgl. näher einzugehen. Es soll gezeigt werden, daß man bei der Beurteilung der Ergebnisse der experimentellen Amyloid-erzeugung und der Ergebnisse der histologischen und chemisch-biologischen Forschungen und Untersuchungen zu Anschauungen gekommen ist, mit denen einige Befunde der lokalen Amyloidbildung (-ablagerung) vorderhand nicht in Einklang zu bringen sind. Es muß demnach wünschenswert erscheinen, daß die Fälle von lokaler Amyloidbildung in Gewächsen bei den Fragen der allgemeinen Amyloidosis mehr berücksichtigt werden, als dies bisher bei den Erklärungsversuchen geschehen ist. Inwieweit die Meinung *Letterers*¹¹, der für die Ablagerung von Amyloid auf östlich begrenzte Bezirke keinerlei Unterschiede in Vergleich zu den Entstehungsbedingungen für allgemeine Amyloidosis findet, in unserem Falle zutreffend ist, läßt sich nicht entscheiden. Nach seiner Ansicht kämen in diesem Falle eben zu der, bei den verschiedensten Zuständen vorhandenen Grundursachen der Globulinvermehrung (die er als Muttersubstanz des Amyloids betrachtet), als zweites rein lokale Störungen im Gewebsstoffwechsel, welche dann die Ausfällung bedingen. Aber diese Anschauungen würden die Befunde, wie sie oben ausführlicher besprochen worden sind, nicht befriedigend erklären.

Die Frage der Amyloidentstehung ist trotz zahlreicher Untersuchungen auch heute noch ein ziemlich ungelöstes Problem und deshalb steht sie auch heute noch im Mittelpunkt aller Fragen der allgemeinen Pathologie. Wenn die Bedeutung der bisherigen Forschungsergebnisse auch keineswegs in Abrede gestellt werden soll, so muß doch gesagt werden, daß insbesondere für die Frage der lokalen Amyloidbildung in Gewächsen noch vieles ungeklärt ist. Aus diesem Grunde wurde unser Fall von Ablagerung „amyloider“ Massen ausführlicher besprochen.

Zusammenfassend läßt sich über den beschriebenen Fall sagen:

1. Es handelt sich um lokale Ablagerung homogener Massen in einem (metastatischen) Carcinom cervicaler Lymphknoten.
2. Die strukturlosen Substanzen ergeben — wenn auch nicht immer gleichmäßig in ganzer Ausdehnung — so doch sämtlich die als amyloid-spezifisch bezeichneten Farbenmetachromasien.
3. Auffälligerweise finden sich solche amyloidartige Massen auch stellenweise *innerhalb* der gewucherten Zellen; offenbar handelt es sich hier um (hyaline) Vorstufen des Amyloids.
4. Eine scharfe Grenze zwischen Amyloid und Hyalin läßt sich nicht überall ziehen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Askanazy*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **71**. 1923. — ² *Bennhold*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1537. — ³ *Borst*, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden, Bergmann 1902. — ⁴ *Borst*, siehe *Herzog*, S. 443. — ⁵ *Edens*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**. 1906. — ⁶ *Glaus*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **223**. 1917. — ⁷ *Herzog*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **69**, 422. 1921. — ⁸ *Hildebrand*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. — ⁹ *Ipland*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **16**. 1915. — ¹⁰ *Kuczinski*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 727. — ¹¹ *Letterer*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **75**. 1926. — ¹² *Leupold*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**. 1925. — ¹³ *Leupold*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**. 1918. — ¹⁴ *Leupold*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1904. — ¹⁵ *Loeschke*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **39**, Nr. 1/2, S. 10. 1927. — ¹⁶ *Lubarsch*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, 97. 1910. — ¹⁷ *Schmidt*, M. B., Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1904. — ¹⁸ *Schmorl*, Pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden. Vogel, Leipzig 1925. — ¹⁹ *Siegmund*, Fortschritte der Zahnheilkunde **3**, Lief. 4, S. 265.