

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rösle].)

Über die Bildung eines kolloidähnlichen Stoffes in Sarkomen¹.

Von

Dozent Dr. K. Apitz,
Oberarzt am Institut.

Mit 5 Abbildungen im Text, darunter 1 farbige.

(Eingegangen am 16. März 1938.)

Stoffwechsel und Formbildung maligner Geschwülste werden im allgemeinen als eine unvollkommene oder dem Embryonalen entlehnte Nachahmung des Normalen betrachtet. Daß Tumoren auch völlig Neues, in stofflicher oder gestaltlicher Hinsicht sonst nicht Bekanntes hervorbringen können, dürfte trotz mancher Anhaltspunkte einwandfrei noch in keinem Falle erwiesen sein. Das Auftreten einer eigenartigen Zwischensubstanz in Sarkomen, für die im Bau und der Entwicklung des normalen Körpers kein Analogon auffindbar ist, scheint mir daher ein allgemeineres Interesse zu besitzen. Im folgenden sollen die Geschwülste, welche die erwähnte Substanz erzeugen, sowie die färberischen Eigenschaften derselben näher beschrieben werden.

Fall 1. Bei einem 7jährigen Knaben wurde nach vorausgehender Probeexzision (E. 1536/36, Pathologisches Institut der Universität Berlin) eine Knochengeschwulst des Oberarms operativ entfernt. Das uns von der Chirurgischen Klinik der Charité überlassene Operationspräparat bestand aus der ganzen linken oberen, im Schultergelenk exartikulierten Extremität. Der Kopf und das distale Drittel des Humerus waren erhalten, die proximalen zwei Drittel des Schaftes völlig zerstört. An ihre Stelle hatte sich eine Geschwulst von pumpfspindeliger Gestalt gesetzt, deren Durchmesser maximal 7 cm und deren Länge etwa 12,5 cm betrug. Sie war überall von Periostresten überkleidet, deren glatte Hülle nur an einzelnen Stellen von kleinen rundlichen Knoten durchbrochen wurde. Die ehemalige Compacta war völlig zerstört, die Geschwulst bis auf dünne Spiculae in Periostnähe leicht mit dem Messer schneidbar. Proximal schnitt der Tumor genau mit der Epiphysenfuge ab, distal ging er fließend in die Markhöhle über. Die Konsistenz war weich, die Schnittfläche grau und parenchymatös.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt an verschiedenen Stellen der Geschwulst das gleiche Bild, lediglich im Bereich der früheren Markhöhle eine größere Neigung zur Nekrose. Die Neubildung besteht aus dichtgelagerten, mittelgroßen Zellen von unregelmäßig polyedrischer Gestalt (Abb. 2). Die Kerne sind zart, bläschenförmig, das Plasma ziemlich reichlich. Die Zellen stehen untereinander nirgends in Verbindung und haben keine Fasern gebildet. In ziemlich weiten Abständen ziehen Bindegewebsstreifen zu dem hinausgedrängten Periost, in denen oft reaktiver Knochen in Form der schon erwähnten Spiculae entsteht.

¹ Im Auszug vorgetragen auf der Tagung nordostdeutscher Pathologen zu Dresden (Februar 1938).



Abb. 1. Knochensarkom mit Bildung reichlicher, hier rot gefärbter, kolloidähnlicher Zwischensubstanz (Fall 1, Azanfärbung, Vergr. 1:125).

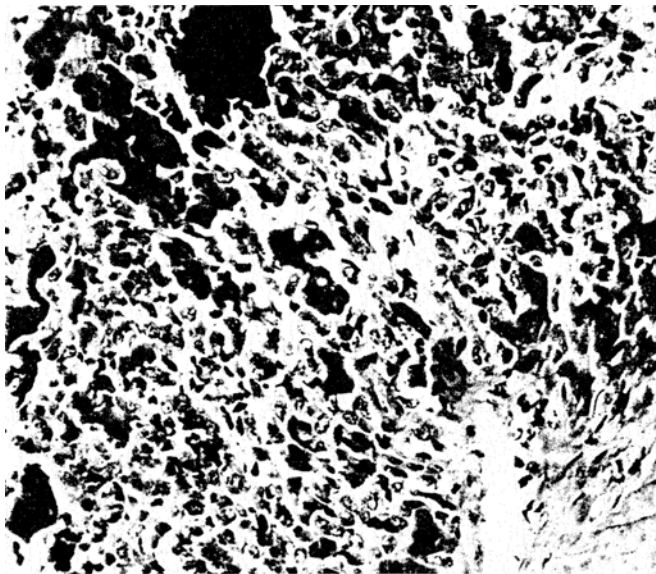


Abb. 2. „Rundzellen“sarkom des Knochens mit zwischenzelliger Ablagerung der, hier dunklen, kolloidähnlichen Substanz (Fall 1, Azanfärbung, Vergr. 1:325).

Das Sarkom steht also seinem Bau nach den Rundzellensarkomen des Knochens nahe, unterscheidet sich von diesen aber neben der feineren Zellgestalt vor allem durch die Bildung einer reichlich vorhandenen zwischenzelligen Substanz. Dieselbe liegt in kleinen oder größeren Tropfen sowie balkigen Zügen zwischen den Zellen, deutlich von ihnen trennbar. Stellenweise sammelt sich der Stoff in größeren Arealen an, so besonders rings um Bindegewebszüge, Gefäße und kleinere herdförmige Nekrosen. Die Grenze der Ansammlungen gegen die kollagenen Fasern ist stets scharf, eine Durchtränkung derselben nicht zu beobachten.

Die Substanz erinnert im optischen Verhalten stark an Schilddrüsenkolloid. Nicht nur die anscheinend dickflüssige Konsistenz mit Neigung zur Bildung von Tropfen und rundlichen Arealen, auch den matten Glanz und die blaß-bläulichrote Färbbarkeit mit Hämatoxylin-Eosin haben beide gemeinsam. Jedoch ist die sichere Erkennung des Stoffes erst mit Hilfe weiterer Färbungen möglich. Unter diesen ist die intensive Rotfärbung mit Azan und bei *Massons* Bindegewebsfärbung am eindrucksvollsten (Abb. 1). Bei Färbung nach *v. Gieson* wird der Stoff leuchtend gelb. Bei allen Färbungen erscheint er völlig homogen, auch bei Silberimprägnation nach *Pap* ist keine faserige Struktur nachweisbar.

Eine Reihe weiterer Färbereaktionen bringt nur negative Ergebnisse; man erhält keine Färbung mit Elasticafarbstoffen (Orcein, *Weigerts* Elasticafarbe), keine Metachromasie mit Thionin und Gentanaviolett, keine Färbung durch Kongorot oder Mucicarmin. Die Substanz enthält kein Fett und ist nicht doppelbrechend; sie verhält sich bei der Färbung nach *Weigert* nicht wie Fibrin.

Zusammengefaßt handelt es sich also um das Sarkom eines langen Röhrenknochens beim Kinde, welches nach dem Zellbau den Rundzellensarkomen des Knochens nahesteht. In dieser Geschwulst ist eine zwischenzellige Substanz gebildet worden, die sich am besten durch ihre kolloidähnliche Beschaffenheit und die elektive Rotfärbung mit Azan charakterisieren läßt. In rein beschreibender Absicht werden daher im folgenden die Ausdrücke „kolloidartige“ oder „azanrote“ Substanz für diesen Stoff gebraucht werden.

Fall 2. Bei einem 72jährigen Landwirt hatte sich im Laufe von 2 Jahren eine Geschwulst der rechten Tibia entwickelt, die den Knochen in großer Ausdehnung zerstört hatte und als gänseigroßer Knoten über seine Oberfläche vorragte. Dieser letztere, in die Weichteile reichende Knoten wurde vom Chirurgen flach abgetragen und der Knochen bzw. das Periost auf Grund des Operationsbefundes als Ausgangspunkt der Geschwulst angesehen.

Das übersandte Präparat (P.R. 18.3.37) war ein apfelsinengroßes, grob gebuckeltes Gebilde, das an einer Seite die Schnittfläche der Abtragung erkennen ließ, im übrigen aber von einer bindegewebigen Grenzschicht überzogen war. Auf dem Schnitt sah man glasige, manchmal klar durchscheinende, zum Teil aber mehr milchig getrübbte Massen, die durch Bindegewebszüge in grobe Knollen unterteilt wurden. Die Konsistenz war knorpelähnlich, nur weicher. Mit freiem Auge war Knochen am Präparat nicht zu erkennen.

Auch histologisch ist der lappig-knollige Aufbau deutlich, die Grundsubstanzbildung überall stark ausgesprochen, aber von wechselnder Natur. In manchen, ziemlich gut abgegrenzten Knoten liegt ganz unreifes Knorpelgewebe vor, dessen Zellen abgerundet sind und isoliert liegen, und dessen Grundsubstanz sich tiefdunkelblau mit Hämatoxylin färbt. Von solchen Gebieten gibt es alle Übergänge zu regelrecht myxomatösen Teilen mit sternförmigen Zellen und schleimiger, dünner Zwischensubstanz (Abb. 3). Als Hülle der derberen Knoten sind manchmal kollagene Fasern entwickelt; im übrigen sind sie kein wesentlicher Bestandteil des Tumors.

Die schleimige bzw. knorpelige Natur der bis jetzt geschilderten Tumorteile läßt sich ohne weiteres durch Mucicarminfärbung und typische Metachromasie nachweisen.

Ausgedehnte, manchmal auch knotig gestaltete Teile der Geschwulst bieten aber ein völlig anderes Bild. Hier haben die Zellen meist längliche Gestalt und sind oft in parallelen Zügen angeordnet. Zwischen sich haben sie große Mengen einer kolloidähnlichen Substanz abgelagert, die zu großen Arcalen zusammengeflossen ist, welche die Zellen zwischen sich schließen (Abb. 4). Wo weniger von der Substanz vorhanden ist, umfließt sie gerne einzelne Zellen oder liegt auch in freien

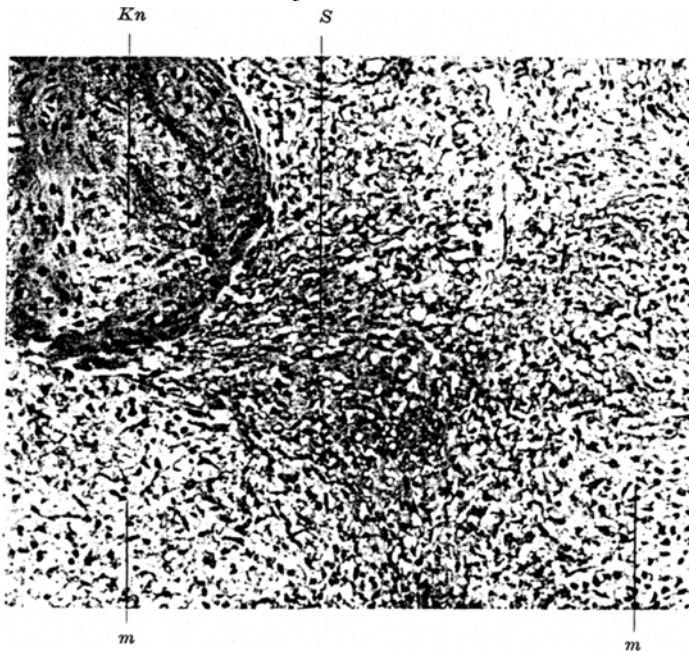


Abb. 3. Chondromyxosarkom der Tibia. *Kn* unreifer Knorpel, *m* myxomatöser Anteil, *S* kolloidähnliche Substanz (Fall 2, Häm.-Eosin, Vergr. 1:95).

Tropfen im Gewebe. Hier findet man meistens daneben auch schon Schleim. Solche Teile gehen mit ganz unscharfer Grenze (Abb. 3) in die myxomatösen über, wobei der kolloidähnliche Stoff sich mehr an die Zellen hält, der Schleim frei in den Zwischenräumen liegt. Auch in der Nähe der unreifen Knorpelzellen ist die Ablagerung des gleichen Stoffes in feintropfiger Form öfters nachzuweisen. Die Vermischung mit den knorpelig-schleimigen Tumorteilen ist also stellenweise eine sehr innige.

Bei Anwendung der gleichen Spezialfärbungen, deren Aufzählung im einzelnen sich erübrigt, findet man ein völlig gleiches Verhalten wie im 1. Falle. Schöne Bilder gibt die Thioninfärbung, bei welcher im Gegensatz zum violettroten Schleim und Knorpel das „Sarkomkolloid“ in reinem, leuchtendem Blau erscheint.

Im 2. Falle liegt also das Chondromyxosarkom der Tibia eines Greises vor, das als einen weiteren Geschwulstbestandteil Bezirke enthält, die den als kolloidartig bezeichneten Stoff bilden. Zum Teil handelt es sich dann

um ausschließliche Bildung dieser Substanz, vielfach aber auch in inniger Mischung mit Schleim- und Knorpelbildung. In färberischer Hinsicht werden dieselben Eigenschaften des „Sarkomkolloids“ wie im 1. Falle festgestellt.

Fall 3. Ein 53jähriger Kaufmann bemerkte im Laufe der letzten anderthalb Jahre eine langsam wachsende Geschwulst an der Hinterseite des linken Oberschenkels, dicht oberhalb der Kniekehle. Die Beugung im Knie war behindert; am Unterschenkel bestanden Zeichen stärkerer venöser Stauung. In den gleichseitigen Lymphdrüsen der Leiste waren 2 kirschgroße derbe Knoten tastbar.

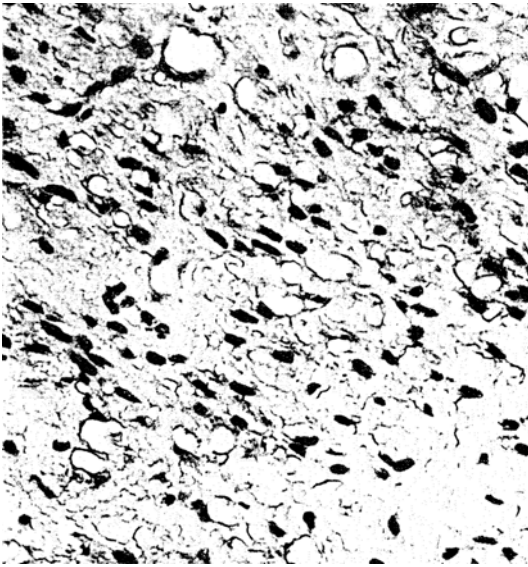


Abb. 4. Aus dem gleichen Schnitt wie Abb. 3, einer dort mit S bezeichneten Stelle entsprechend (Fall 2, Häm.-Eosin, Vergr. 1:265).

Bei der Operation (Chirurgische Klinik der Charité) fand sich eine kleinkindskopfgroße Geschwulst, die weder mit dem Knochen noch mit der Haut verwachsen war und die Gefäße und Nerven nach links verdrängte. Außer Verwachsungen mit einem Teil der tiefen Beuger und der Adduktoren, welche scharf gelöst werden mußten, war der gut unkapselte Tumor stumpf ausschälbar.

Im weiteren Verlauf kam es zu rascher Vergrößerung der Knoten in der Leistengegend. Eine wiederholte, schließlich fulminante Lungenembolie bei beidseitiger Schenkelvenenthrombose und Infektion des Wundbetts führte 1 Monat nach der Operation zum Tode (S. 457/37 des Pathologischen Instituts der Universität Berlin).

Das Operationsmaterial (E. 393/37 des Pathologischen Instituts der Universität Berlin) besteht aus einer kugeligen, unkapselten Geschwulst von 8 : 10 : 15 cm Größe. Anhaftende Muskulatur, Fascien und Fettgewebe lassen sich im allgemeinen gut von seiner Oberfläche stumpf ablösen. Nur an 2 Stellen sitzen der Kapsel plattkugelige kleinere Knoten mit breiter Basis auf und lassen sich schwer vom Nachbargewebe trennen, in das sie anscheinend infiltrierend vordringen. Auf der Schnittfläche durch die gesamte Geschwulst ist der größere, zentral gelegene Anteil stark blutig zersetzt und nekrotisch zerfallend. Eine ringförmige äußere Schicht und die der Kapsel aufsitzenden Knoten bestehen aus einer glasig-gallertigen, wenig festen und deutlich fadenziehenden Masse. Sie ist von dünnen Bindegewebssepten durchzogen und zeigt nur selten ein mehr parenchymatöses Aussehen. Die bei der Obduktion (s. oben) gewonnenen, über hühnereigroßen Knoten aus der Leiste sind auf dem Schnitt ähnlich beschaffen, nur im ganzen noch stärker blutig durchtränkt. Von der wechselnden Stärke der Blutung abgesehen, ergibt die Untersuchung verschiedener Stellen des Primärtumors und der Metastasen überall den gleichen Befund.

Wie nach dem makroskopischen Aussehen zu erwarten ist, handelt es sich um ein Myxosarkom. Die schleimige Zwischensubstanz ist besonders in den alten Geschwulstteilen sehr reichlich vorhanden, in jüngeren Bezirken findet man daneben auch noch größere zusammenhängende Zellkomplexe typischer Art. Die Schleimnatur der Zwischensubstanz bestätigt sich bei Mucicarmin- und Thioninfärbung.

Recht gleichmäßig in allen untersuchten Geschwulstbezirken verteilt, findet man neben dem Schleim eine zweite zwischenzellige Substanz, die sich durch Anwendung aller oben schon angeführten Färbungen als „Sarkomkolloid“ kennzeichnen läßt. In Form feiner, z. T. auch gröberer Tropfen ist sie im Schleim suspendiert. Größere Areale zeigen keine ausgesprochene Neigung sich an Zellen oder

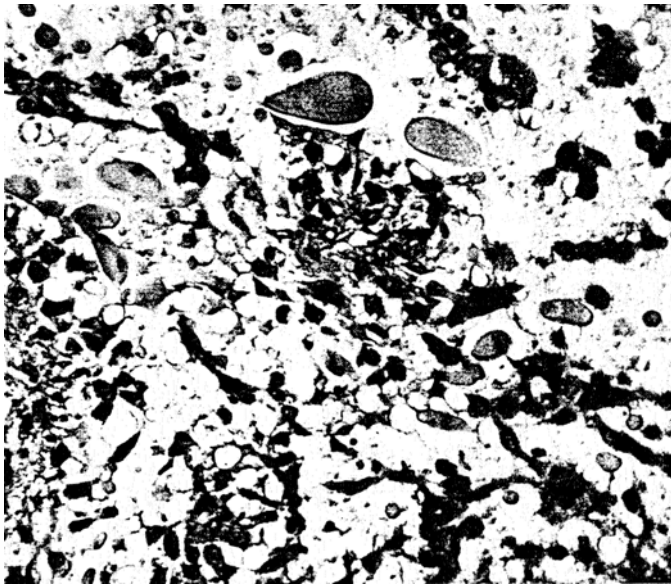


Abb. 5. Myxosarkom der Oberschenkelweichteile: spindel- und sternförmige Geschwulstzellen, zum Teil geronnene Schleimmassen, dazwischen große homogene und viele kleine Tropfen der kolloidähnlichen Substanz (Fall 3, Häm.-Eosin, Vergr. 1:310).

sonstige präformierte Gebilde anzulegen, sondern liegen gleichfalls frei zwischen den Zellen. Die kolloidähnliche Beschaffenheit ist an diesen größeren, abgerundeten Ansammlungen besonders deutlich (Abb. 5).

Der 3. Fall stellt also ein Weichteilsarkom bei einem 55jährigen Manne dar, welches makroskopisch als gewöhnliches Myxosarkom erscheint. Histologisch wird aber neben dem Schleim als zweite Zwischensubstanz „Sarkomkolloid“ in reichlichen Mengen nachgewiesen. Bei Anwendung der in Betracht kommenden Färbungen werden die an den beiden ersten Fällen erhobenen Eigenschaften der Substanz bestätigt.

Betrachtet man die 3 beschriebenen Sarkome zusammenfassend, so ist ihnen die Bildung einer homogenen und faserfreien Zwischensubstanz gemeinsam, welche ein kolloidähnliches Aussehen hat. In färberischer

Hinsicht ist der Stoff durch Rotfärbung nach Azan und *Masson* sowie durch Gelbfärbung mit Pikrinsäure gekennzeichnet. Der Stoff gibt keine Reaktionen für Schleim, Knorpel, Fibrin, Amyloid oder Fett.

Aus der Erwägung heraus, daß ein Tumorprodukt gewöhnlich auch im Mutterboden der Geschwulst oder verwandten Geweben nachzuweisen ist, habe ich verschiedene Stützgewebssubstanzen und ihre Vorstufen auf eine ähnliche zwischenzellige Ablagerung hin untersucht. Als Anhaltspunkt für ihr Vorkommen diente vor allem die Rotfärbung mit Azan. Zur Untersuchung gelangten: embryonaler, kindlicher und reifer (sowohl hyaliner wie elastischer) Knorpel; Osteoid bei verschiedenen Knochenkrankheiten; Nabelschnurgewebe; zahlreiche Chondro-, Osteoid- und Osteosarkome sowie Enchondrome; sogenannte Parotismischumoren und verschiedene Teratome. Das Ergebnis war völlig negativ.

Bei Anwendung von Bindegewebsfärbungen (*v. Gieson*, Azan usw.) färbt sich nur der kollagene, faserige Anteil vom Knorpel, Osteoid und echtem Hyalin. Eine etwa vorhandene homogene Grundsubstanz, wie Chondromukoid und Knochenkittsubstanz, wird durch solche Färbungen nicht dargestellt. Dadurch sind die genannten 3 faserhaltigen Substanzen leicht vom azanroten Stoff der hier beschriebenen Sarkome zu trennen. Auch der sogenannte oxyphile, also bei Hämatoxylin-Eosinfärbung rötliche Knorpel bildet davon keine Ausnahme. Ebenso wenig habe ich in anderen Skeletgeschwülsten oder bei Knochenkrankungen azanrote Produkte gefunden.

Allerdings kommen im elastischen Knorpel des menschlichen Kehlkopfs Zellhöfe vor, die aus Ansammlungen einer mit Azan rot gefärbten Substanz bestehen und welche die elastischen Fasern, besonders an ihren Kreuzungspunkten, zu umhüllen scheinen. Beim Erwachsenen ist die angegebene Färbbarkeit ausgesprochener und auch die Menge des homogenen Materials größer als beim Kind. Trotz der sonst völligen Übereinstimmung in färberischer Hinsicht zeigt dieser Stoff aber in einem wichtigen Punkte ein anderes Verhalten als das „Sarkomkolloid“; er nimmt nämlich mit Elasticafarbstoffen (z. B. Orcein) regelmäßig eine ähnliche Tönung, wenn auch schwächer, wie die elastischen Fasern, an¹. Dagegen verhält sich die Ablagerung in den Sarkomen völlig ablehnend gegen die gleichen Farbstoffe.

Das Fibrinoid färbt sich zwar auch mit Azan rot, nach *v. Gieson* gelb usw., enthält aber durch Silber imprägnierbare Fibrillen, entsprechend seiner auch durch die Lagebeziehungen stets offenkundigen Abstammung von kollagenen Fasern. Fibrin schließlich kommt, wenn überhaupt, dann sicherlich nicht in solchen Mengen als ausschließlich hyalines Material

¹ *Schaffer* bezeichnet diese pericellulären Hofbildungen des elastischen Knorpels als „verschmolzene elastische Kapseln“, betont ihr manchmal homogenes Aussehen und hält es für fraglich, ob sie aus reiner elastischer Substanz bestehen.

im Gewebe vor. Sowohl Fibrinoid als auch Fibrin müßten sich nach *Weigert* färben lassen, was bei dem Stoff der Sarkome nicht der Fall ist.

Nur in manchen Cylindromen wurde eine färberisch und gestaltlich nicht unterscheidbare Substanz gefunden, die allerdings nur einen Teil des hyalinen Abscheidungsmaterials ausmachte. Da es sich um epitheliale Geschwülste handelt, kann die Bildung des Stoffes so wenig zum Verständnis des „Sarkomkolloids“ beitragen wie die häufige färberische Übereinstimmung des letzteren mit Schilddrüsenkolloid.

Man kommt also zu dem Ergebnis, daß im normalen Binde- und Stützgewebe sowie in seiner Entwicklung kein Stoff bekannt ist, der die Eigenschaften des hier beschriebenen besitzt. So ist man darauf angewiesen, zu seiner Bezeichnung zunächst den rein beschreibenden Ausdruck „kolloidähnliche Substanz“ (oder auch „mesenchymales Kolloid“) beizubehalten. Es ist bemerkenswert, daß im 1. Falle ein Knochen-sarkom ausschließlich durch die Bildung dieser Substanz charakterisiert wurde.

Wie häufig das Sarkomkolloid auftritt, ist schwer zu beurteilen. Seine sichere Erkennung ist nur unter Anwendung von Spezialfärbungen möglich; bei oberflächlicher Betrachtung kann das mesenchymale Kolloid mit ganz unreifem Osteoid verwechselt werden. Vielleicht wird sich auch bei weiteren Beobachtungen herausstellen, daß nur bösartige Geschwülste den azanroten Stoff zu bilden vermögen. Dann wäre damit für einzelne Fälle ein wertvolles Hilfsmittel zum Nachweis der Malignität gegeben, der bekanntlich bei gut umkapselten und spät metastasierenden mesenchymalen Geschwülsten häufig schwer zu erbringen ist.

Wie eingangs angedeutet wurde, kommt der Kenntnis der hier geschilderten Sarkome daneben noch eine allgemeinere Bedeutung zu. Es ist vielfach üblich geworden, histogenetische Geschwulsteinteilungen auf embryologischer Grundlage zu schaffen. Abweichungen der Formen und Leistungen von der Norm werden dann nicht mehr als abwegige Differenzierung oder funktionelles Ungenügen angesehen, sondern durch Analogisierung mit bestimmten embryonalen Zuständen erklärt. So berechtigt und wertvoll ein solches Vorgehen in vielen Fällen auch sein mag, seine *ausschließliche* Anwendung muß zu Fehldeutungen führen. Auf dem Gebiete der Knochengeschwülste sind *Geschickter* und *Copeland* in ihrem sonst so verdienstvollen Werk solchen Grundsätzen gefolgt. So soll die myxomatöse Natur mancher Knochentumoren einem bestimmten embryonalen Knorpelbildungsstadium entsprechen, im Chondromyxom auftretende Höhlenbildungen werden als abortive überzählige Gelenkanlagen gedeutet und ähnliches mehr.

Demgegenüber ist es gut, ein Beispiel typischer *Fehldifferenzierung* zu besitzen, das durch die Annahme einer *Entdifferenzierung* oder „Embryonalisierung“ bei der Geschwulstbildung nicht erklärt werden

kann. Auf Grund der mitgeteilten Untersuchungen wird von dem kolloidähnlichen Sarkomstoff angenommen werden müssen, daß er völlig neuartig, also im wahrsten Sinne pathologischer Natur ist.

Man kann erwarten, daß mit der Anwendung verfeinerter histologischer Methoden weitere Sonderleistungen von Geschwülsten aufgedeckt werden, die kein Vorbild im Normalen oder Embryonalen besitzen. Dabei ist z. B. an die Bildung des *Bence-Jonesschen* Eiweißkörpers oder örtlicher Eiweißablagerungen bei multiplen Myelomen und an cylindromatöse Geschwülste zu denken. Es wird sich ferner zeigen lassen, daß neben solchen funktionellen auch gestaltliche Eigenheiten in Geschwülsten vorkommen, die ohne ein Vorbild im Entwicklungs- und Bauplan des Organismus sind. Die Eigengesetzlichkeit der Geschwülste erstreckt sich nicht nur auf Wachstum und Differenzierungsgrad, sondern äußert sich also auch in dem Vermögen zur abwegigen Differenzierung in gestaltlicher und funktioneller Hinsicht: Geschwulstzellen sind eben nicht nur unreife, sondern auch kranke Zellen.

Zusammenfassung.

Es werden mehrere Sarkome beschrieben, die durch die Bildung einer homogenen, kolloidähnlichen Zwischensubstanz ausgezeichnet sind. Die färberischen Eigenschaften dieser Substanz werden angegeben und die rein beschreibende Bezeichnung „Sarkomkolloid“ dafür vorgeschlagen.

Unter normalen Produkten des Mesenchyms und deren Vorstufen hat sich kein gleicher Stoff finden lassen. Sein Vorkommen beweist, daß sich die Autonomie der Geschwülste nicht nur in mangelnder, sondern auch in abwegiger Differenzierung äußern kann.

Schrifttum.

Geschickter and Copeland: Amer. J. Cancer 1936. — *Schaffer*: v. *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 2/II, S. 359. Berlin: Julius Springer 1930.
