

## Zur Ultrastruktur und Entstehung des Amyloides im medullären Schilddrüsencarcinom\*

H. LIETZ und K. DONATH

Pathologisches Institut der Universität Hamburg

Eingegangen am 20. Mai 1970

### Ultrastructure and Origin of Amyloid in Medullary Thyroid Carcinoma

*Summary.* The medullary thyroid carcinoma of a 34 year old woman was studied by light microscopy and histochemistry and a lymph node metastasis of the same tumour was studied by electron microscopy. A type of stroma cell is described resembling a smooth muscle cell. The intracytoplasmic filaments of this cell are morphologically identical with extracellular amyloid. It is concluded, that the amyloid of the tumour is produced by these stroma cells. The intracellular filaments might be secreted by the stroma cell or be liberated by degeneration of peripheral cytoplasmic areas. The nature of the stroma cell is discussed, but remains unclear.

*Zusammenfassung.* Das medulläre Schilddrüsencarcinom einer 34jährigen Frau wurde lichtmikroskopisch-histochemisch und eine Halslymphknotenmetastase des Tumors elektronenmikroskopisch untersucht. Als charakteristischer Tumorbestandteil fand sich eine bisher nicht beschriebene mesenchymale Stromazelle mit intracytoplasmatischen Filamenten und Fibrillen, die gleiche Abmessungen und Strukturen wie das extracelluläre Amyloid des Tumorstroma besitzen. Dieser Stromazelle wird die Amyloidbildung zugeschrieben, wobei die Fibrillen teils durch Ausschleusung, teils durch Zerfall peripherer Cytoplasmaanteile in den Intercellularraum verlagert werden. Die Induktion der Amyloidbildung im Stroma medullärer Schilddrüsencarcinome durch besondere Sekretionsprodukte der Tumorzellen wird diskutiert. Für eine Amyloidbildung durch die Tumorzellen selbst ergeben sich keine Hinweise.

Das medulläre Carcinom der Schilddrüse wird von den Calcitonin-bildenden Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse abgeleitet und ist ein Tumor, der sich hinsichtlich Morphologie, Klinik und Prognose deutlich von den übrigen, vom Folliklepithel ausgehenden Schilddrüsencarcinomen unterscheidet. Die Histo- genese des Tumors wurde von Williams (1966) geklärt. Der immunfluoreszenzmikroskopische Calcitoninnachweis im Tumor gelang Bussolati und Mitarbeitern (1968). Die cytologischen Eigenschaften von Tumorzellen und C-Zellen stimmen weitgehend überein.

Ein charakteristischer Tumorbestandteil ist das Amyloid, welches in wechselnder Menge im Tumor und in seinen Metastasen vorkommt. Schon früh sind im Hinblick auf diese Besonderheit des Tumorstroma morphologische Untersuchungen durchgeführt worden (Burk, 1901; Jaquet, 1906; Stoffel, 1910). Die Mehrzahl der Untersucher nimmt an, daß das Amyloid im medullären Schilddrüsencarcinom ein Produkt der Tumorzellen sei (Alborez-Saaverda u. Mitarb., 1964; Ibanez u. Mitarb., 1967; Casper u. Mitarb., 1968; Huang u. Mitarb., 1968; Meyer, 1968; Müller, 1969). Lediglich Woolner u. Mitarb. (1961) sowie Kozlowski u. Mitarb. (1969) diskutieren eine Amyloidbildung durch Zellen des Tumorstroma. Auf

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Grund einer eigenen Beobachtung soll zur Ultrastruktur und cellulären Bildung des Amyloids im medullären Schilddrüsencarcinom Stellung genommen werden.

### Material und Methodik

Als Untersuchungsmaterial<sup>1</sup> standen uns das Thyreoidektomiepräparat und bohnengroße Halslymphknotenmetastasen von einer 34jährigen Frau mit einem medullären Schilddrüsencarcinom zur Verfügung (J.Nr.: 1940/70 Pathologisches Institut der Universität Hamburg).

Die gesamte Schilddrüse wurde in einer Mischung von  $\frac{2}{3}$  gesättigter wäßriger Pikrinsäure,  $\frac{1}{3}$  25%igem Glutardialdehyd und 1% Natriumacetat fixiert und in Paraffin eingebettet. Eine bohnengroße Halslymphknotenmetastase wurde im Glutardialdehyd-Phosphatpuffer fixiert, in Daltonscher Flüssigkeit nachfixiert und in Epon eingebettet.

An Paraffinschnitten wurden folgende Färbungen bzw. histochemische Reaktionen durchgeführt (Methodik bei Lietz und Zippel, 1969): Haematoxylin-Eosin, v. Gieson, Kongorot, Giemsa, Thioflavin-T, PAS-Reaktion, Kossa-Reaktion, Carbodiimid-Reaktion, Perameisenäure-Pseudoisocyanin, Perameisenäure-Alcianblau und Pseudoisocyanin nach Salzsäurehydrolyse.

Semidünnschnitte von in Epon eingebettetem Material wurden in alkalischer Toluidinblaulösung und mit Methylviolett gefärbt.

Dünnschnitte wurden ohne Folien aufgezogen, jeweils 1 min in gesättigter methanolischer Uranylacetatlösung und wäßriger Bleicitratlösung kontrastiert und bis zu einer Primärvergrößerung von 1:20000fach mit dem Zeiss EM 9A photographiert. Ultradünne Schnitte wurden 1 min in gesättigter methanolischer Uranylacetatlösung kontrastiert und bis zu einer Primärvergrößerung von 1:57000fach mit dem Philips EM300 photographiert.

### Befunde

#### 1. Makroskopischer Befund

Das Thyreoidektomie-Präparat wiegt 52 g. Die Schilddrüse hat ein kolloidreiches Parenchym ohne Knoten und eine glatte Organkapsel. Der rechte Seitenlappen ist vergrößert und enthält in seinem unteren Drittel einen nahe der Trachea gelegenen rundlichen soliden Knoten von auffällig fester Konsistenz. Der Knoten mißt auf der Schnittfläche 3 cm im Durchmesser, hat eine gelblich-rötliche Farbe und eine scharfe Begrenzung zum übrigen Schilddrüsenparenchym. Dem Präparat beigegeben sind bis bohnengroße Lymphknoten aus der unmittelbaren Umgebung der Schilddrüse, die auf der Schnittfläche glänzende gelbliche Herde aufweisen.

#### 2. Lichtmikroskopischer Befund

Das Follikelepithel der tumorfreien Schilddrüse ist unverändert. Der Primärtumor in der Schilddrüse erweist sich als hochdifferenziertes Carcinom. Die Tumorzellen sind mittelgroß, haben gering polymorphe Zellkerne mit deutlichem Nucleolus, ein helles Cytoplasma und eine rundliche bis polygonale Begrenzung. Der Tumor wächst in soliden Formationen und infiltriert die gesunde Schilddrüse. Dabei bleibt das ursprüngliche Schilddrüsenstroma teilweise erhalten. Die Tumorzellen lagern sich diesen bindegewebigen Strukturen an, so daß alveolär und trabeculär angeordnet Tumorbezirke auftreten. Im Zentrum der ursprünglich soliden Tumorstränge findet sich zuerst ein homogenes Material, das sich färberisch als Amyloid erweist und zuweilen eine mikrofollikuläre Anordnung der Tumorzellen vortäuscht. Die zentralen Tumoranteile enthalten mehr Amyloid

<sup>1</sup> Das Operationspräparat wurde uns freundlicherweise von der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Stelzner) überlassen.

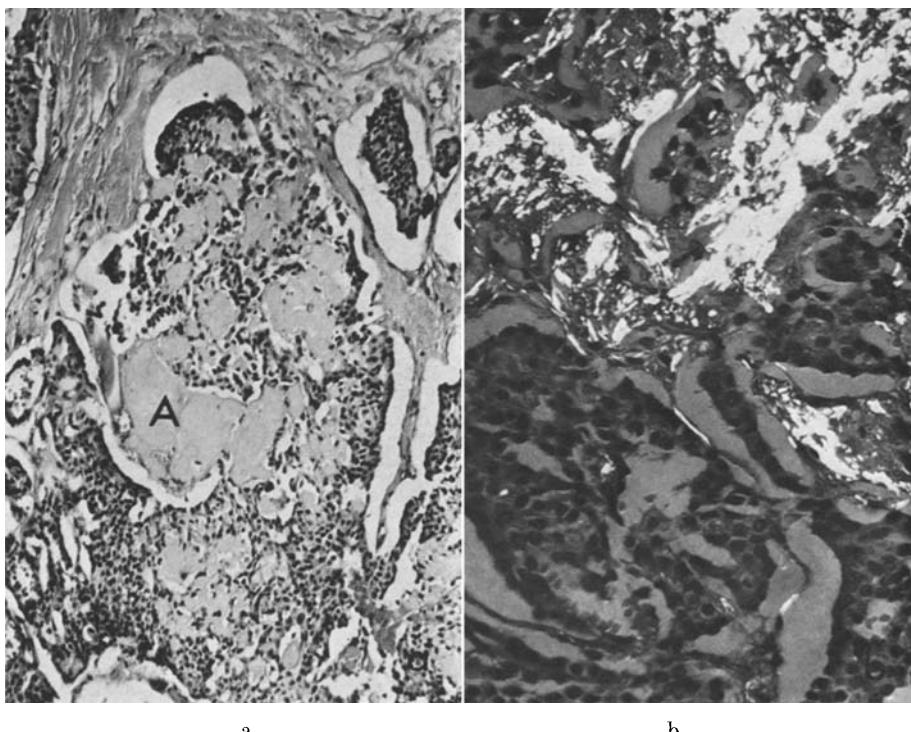


Abb. 1 a u. b. Medulläres Schilddrüsencarcinom. Paraffinschnitte. a (links) Übersicht aus dem Primärtumor. Das amorph erscheinende Amyloid (A) drängt die primär soliden Tumorzellverbände auseinander, so daß follicelartige Strukturen vorgetäuscht werden. Haematoxylin-Eosin.  $120\times$ . b (rechts) Detail aus dem Primärtumor im polarisierten Licht. Aufleuchten des „pinselstrichartig“ abgelagerten Amyloides im Stroma. Kongorot. Vergr.  $300\times$

und weisen regressive Veränderungen mit hyalinisiertem und kollagenem Faserstroma auf. Verkalkungen sind nicht nachweisbar. Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat erinnert das Bild stellenweise an ein Carcinoid, daneben auch an ein Cylindrom (Abb. 1a). In weitgehend amyloidfreien Arealen gleicht der Tumoraufbau auch einem mikrofollikulären bzw. trabeculären Carcinom des Follikelepithels. In den Lymphknotenmetastasen tritt die Eigenart des Tumors deutlicher in Erscheinung. Hier werden die soliden Tumorzellnester von ausgedehnten Amyloidablagerungen durchsetzt und umgeben.

Am Paraffin-Material geben die Tumorzellen die gleichen färberischen und histochemischen Reaktionen, die auch an menschlichen C-Zellen beschrieben wurden. Intracytoplasmatische Granula sind nur bei wenigen Tumorzellen, besonders aber in den Randbezirken nachweisbar. Die Granula sind nach Salzsäurehydrolyse wesentlich kräftiger darstellbar als nach Perameisensäureoxydation. Im Gegensatz zu menschlichen C-Zellen enthalten einzelne Tumorzellen große PAS-positive Cytoplasmaeinschlüsse. Das sich intensiv mit Kongorot anfärbende Tumorstroma zeigt im polarisierten Licht eine charakteristische Anordnung. Es besteht aus kurzen, breiten Bündeln paralleler Fasern. Diese pinselstrichartigen Bündel bilden in ungeordneter Lagerung das sonst schollig homogen erscheinende Tumorstroma (Abb. 1b).

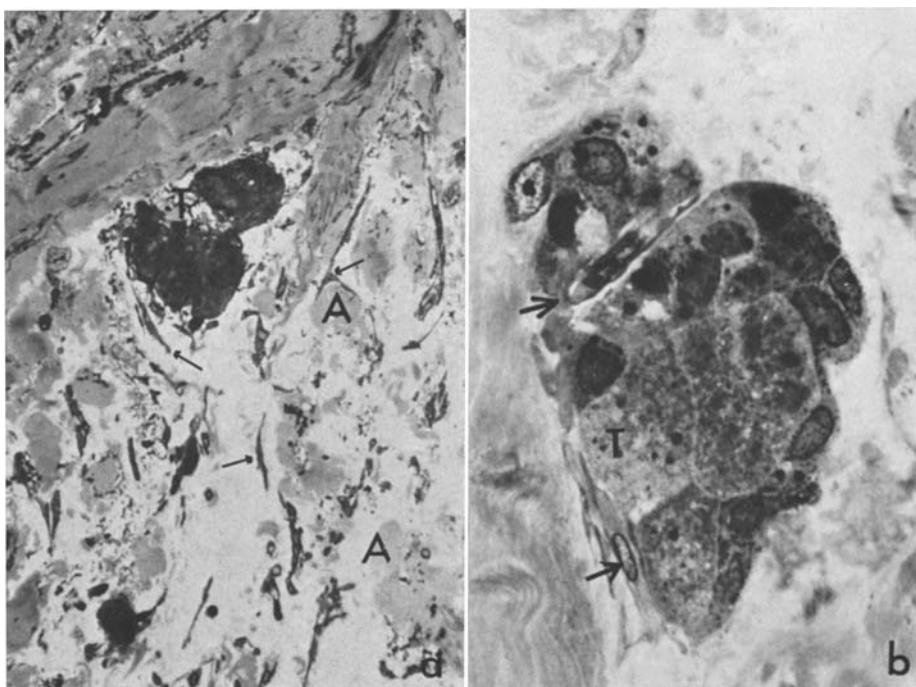


Abb. 2a u. b. Lymphknotenmetastase des Tumors. Semidünnabschnitte. a (links) Übersicht, b (rechts) Detail. Die epithelialen Tumorzellen (T) liegen in Ballen. Deutlich sichtbar ist das granulierte Cytoplasma. An der Oberfläche der Tumorzellen und zwischen den Amyloidablagerungen (A) zahlreiche durch Pfeile markierte Stromazellen. Toluidinblau. Vergr. 300× bzw. 1250×

Die *Semidünnabschnitte* lassen weitere Einzelheiten erkennen. Als regelmäßiger Tumorbestandteil läßt sich eine besondere, langgestreckte Stromazelle beobachten. Ihre sehr langen Cytoplasmafortsätze verlieren sich im Tumorstroma und scheinen an den Enden aufgesplittet zu sein. Die Zellkerne sind hell, spindelig mit deutlichem Nucleolus und haben mitunter zichermonikaartig eingefaltete Kernmembranen. Die Stromazellen sind häufig parallel zur Oberfläche von Tumorzellsträngen ausgerichtet und liegen vielfach noch zwischen Tumorzellen und Amyloid (Abb. 2). Die Stromazellen sind in der Nachbarschaft von Tumorzellen zahlreich und in ausgedehnten Amyloid- und Kollagenfaserfeldern seltener anzutreffen. Ein syncytialer oder retikulärer Verband dieser Stromazellen kann nicht nachgewiesen werden. Eine nachträgliche Durchmusterung der Paraffinschnitte ergibt, daß diese Stromazellen dort nur schwer erkennbar, aber in geringer Zahl ebenfalls im Primärtumor vorhanden sind. Im v. Gieson-Präparat färbt sich ihr Cytoplasma gelb. Bei der Polarisation von Kongorot-Präparaten sieht man, daß diese Zellen von schmalen Amyloidablagerungen unmittelbar umgeben sind. Am Paraffinmaterial kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die vereinzelt auch intracellulär vorhandene grüne Polarisationsfarbe wirklich intracellulär abgelagertem Amyloid entspricht.

### 3. Ultrastruktur

*Epithelialer Tumoranteil.* Der Tumor besteht aus Arealen nekrobiotischer Tumorzellen, die regellos im Stroma verteilt sind, und gut erhaltenen Tumorzellverbänden mit deutlicher Abgrenzung zum Stroma. Bisweilen liegt der Cytomembran, die an das Stroma grenzt, eine durchgehende Stromaverdichtungszone von feinfibrillärer Struktur nach Art einer Basalmembran an. Häufiger folgt auf die Cytomembran unmittelbar das Stroma. Vielfach findet man Tumorzellen mit aufgelöster Cytomembran, so daß zwischen Zellorganellen und Stromaanteilen keine klare Grenze mehr besteht. Die Cytomembranen benachbarter Tumorzellen verlaufen überwiegend gestreckt, zeigen aber bisweilen auch fingerartige Verzahnungen. Desmosomen sind nur wenig zu sehen. Die cytologischen Merkmale der Tumorzellen entsprechen in den Grundzügen der Struktur normaler C-Zellen (Wissig, 1962; Lietz, 1970). Die Zellkerne sind polymorph und durch tiefe Einkeerbungen der Oberfläche gekennzeichnet (Abb. 3). Golgi-Apparat, Mitochondrien, sekretorische Granula, Cytoplasmafilamente und Mikrotubuli gleichen weitgehend den entsprechenden Organellen normaler C-Zellen. Dagegen ist das Ergastoplasmal weniger geordnet und hat meist einen spärlichen Ribosomenbesatz. Die Polyribosomen treten weniger deutlich hervor und erscheinen kleiner als in normalen C-Zellen. Die Anzahl der sekretorischen Granula ist sehr verschieden, jedoch meist geringer als in normalen C-Zellen. Elektronendichte runde oder polymorphe Körper mit homogener oder aufgelockerter Innenstruktur (Lysosomen ?) sind größer und zahlreicher als in normalen C-Zellen nachweisbar.

*Stromazellen.* Die Stromazelle hat eine einheitliche Ultrastruktur, die sich deutlich von den epithelialen Tumorzellen sowie auch von Fibroblasten oder Zellformen des Lymphknotens unterscheidet. Desgleichen finden sich keine Übergangsformen zwischen Epithel- und Stromazellen. Die Stromazelle erreicht eine Länge von mehr als 0,5 mm. Ihr spindriger Zelleib hat zumeist zwei langausgezogene Fortsätze, seltener dreizipflige Cytoplasmaausläufer. Der meist spindelige Zellkern paßt sich dieser Gestalt an, liegt im Zentrum der Zelle und zeigt zuweilen tiefe Einschnürungen (Abb. 4). Der Nucleolus ist groß, das Chromatingerüst locker und an der Kernmembran kondensiert. Vielfach enthält nur das perinukleäre Cytoplasma Mitochondrien, spärliches endoplasmatisches Reticulum, zahlreiche freie Ribosomen und einige runde elektronendichte Körper von ca. 500  $\mu$  Durchmesser, daneben auch Vacuolen ähnlicher Größe. Das übrige Cytoplasma ist überwiegend von in Längsrichtung parallel ausgerichteten Filamenten ausgefüllt. Diese Filamente reichen in die peripheren Cytoplasmafortsätze hinein und verdichten sich in rhythmischen Abständen zu mehr homogenen dunklen Anteilen (Abb. 5). Die peripheren Ausläufer der Cytoplasmafortsätze besitzen selten eine Cytomembran und verlieren sich meist unter pinselartiger Aufsplitterung im Stroma, wobei die Filamente noch deutlich erkennbar bleiben. Zellen mit weniger Fibrillen haben meist zahlreiche freie Ribosomen im peripheren Cytoplasma und vor allem zahlreiche Endocytose-Bläschen (Abb. 6 b). Weiterhin wird an der äußeren Zelloberfläche vielfach eine schmale Stromaverdichtungszone nach Art einer Basalmembran sichtbar, die jedoch selten die Stromazelle vollständig umgibt. Vielmehr erkennt man auch in gut erhaltenen Stromazellen periphere und zentrale Cytoplasmaareale ohne Cytomembran, in denen die Filamente weniger geordnet und ohne scharfe Grenze zum Stroma lokalisiert sind.

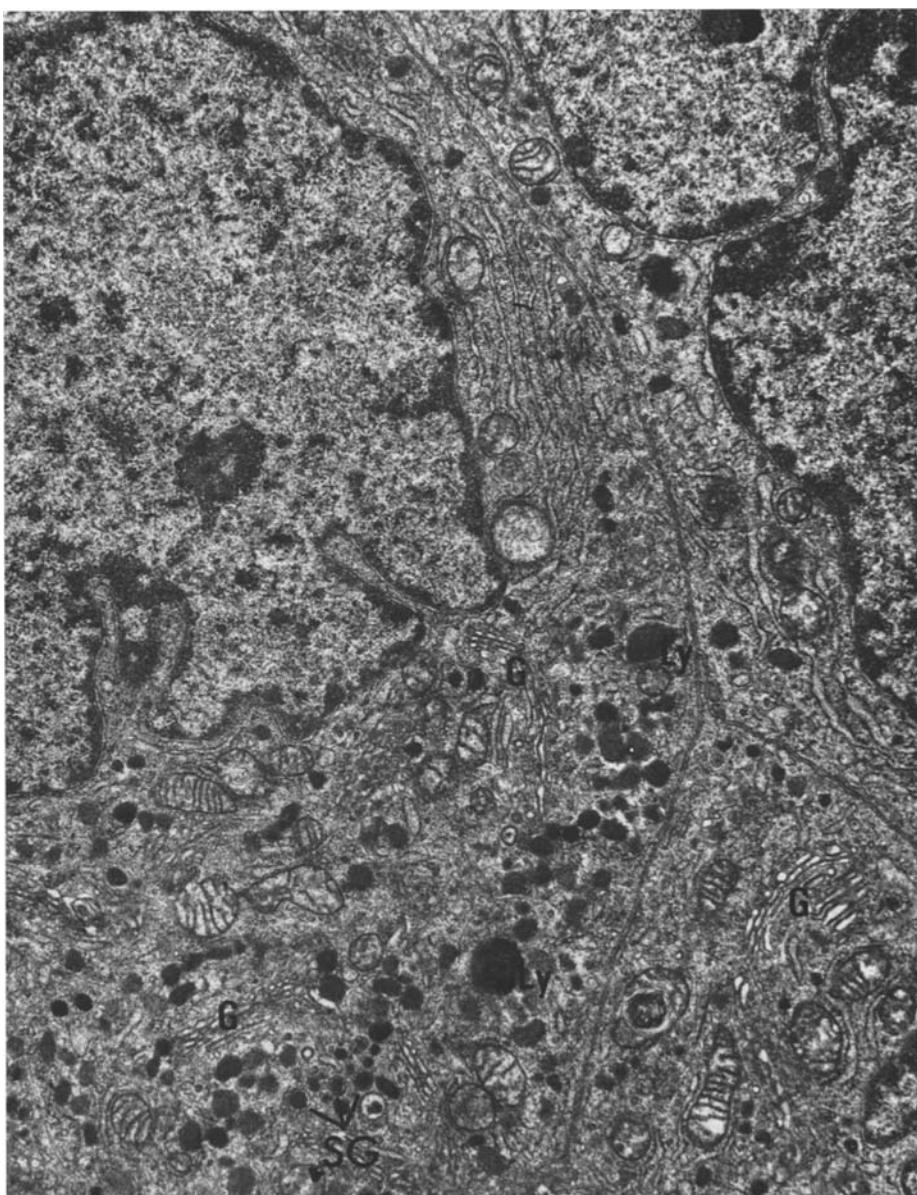


Abb. 3. Epitheliale Tumorzelle. Der Zellkern hat tiefe Einkerbungen, im übrigen gleichen die Organellen weitgehend denen normaler C-Zellen. *SG* sekretorische Granula; *G* Golgi-Feld; *Ly* lysosomaler Körper. Vergr. 13200×

(Abb. 6a). Vor allem die peripheren Cytoplasmafortsätze scheinen regressiven Veränderungen zu unterliegen. Die Fibrillen verdichten sich, die Cytomembran geht verloren, und schließlich sieht man nur noch unregelmäßige fibrilläre Stromaverdichtungszonen in paralleler Ausrichtung (Abb. 5). In dem elektronen-

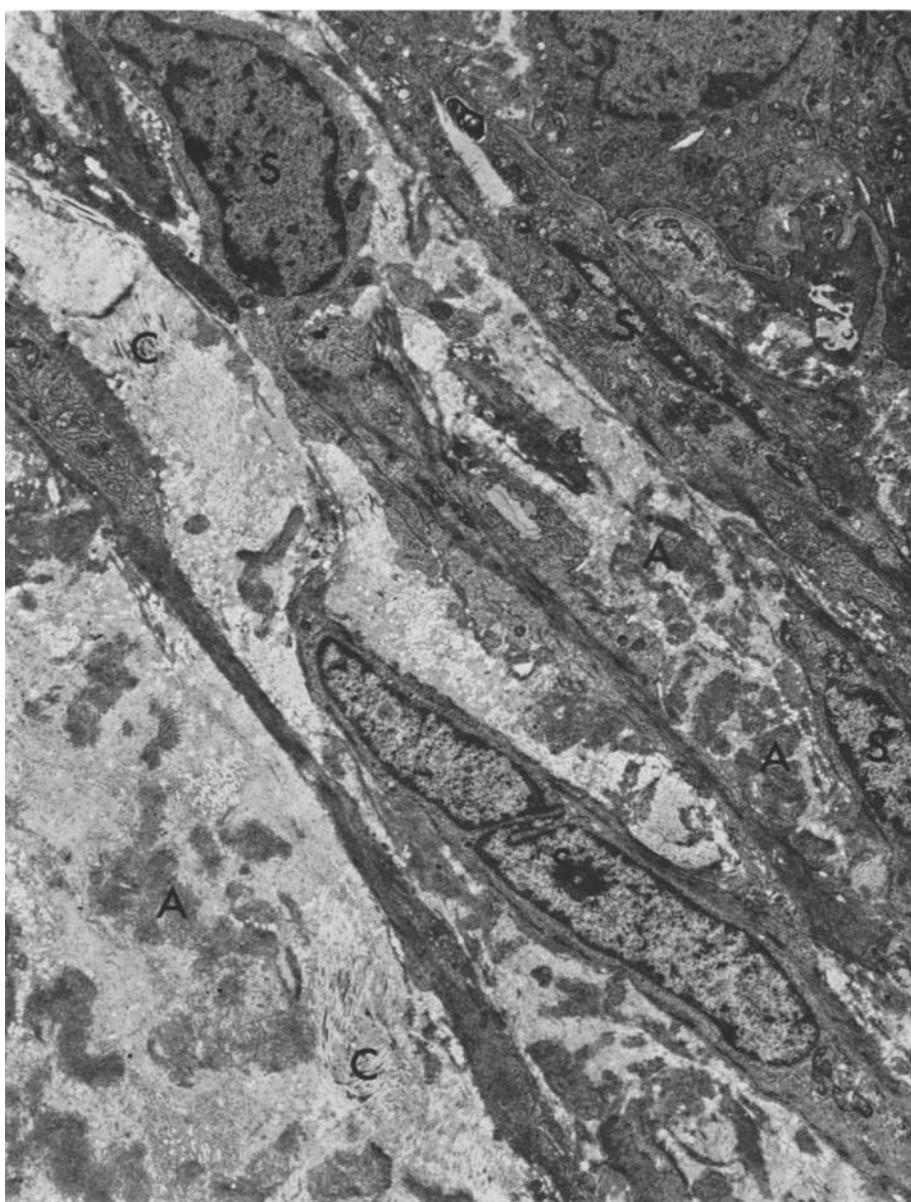


Abb. 4. Stromazellen des Tumors. Rechts oben zum Teil nekrotische epitheliale Tumorzellen. Daran angelagert Stromazellen (S) mit intracytoplasmatischen Filamenten. Flockige Ablagerung des extracellulären Amyloides (A) neben kollagenem Fasermaterial (C). Vergr. 7100 $\times$

optisch untersuchten Material konnten wir außer diesen beschriebenen Stroma- zellen keine typischen Fibroblasten, Lymphocyten oder Plasmazellen als regel- mäßigen Stroma bestandteil nachweisen.

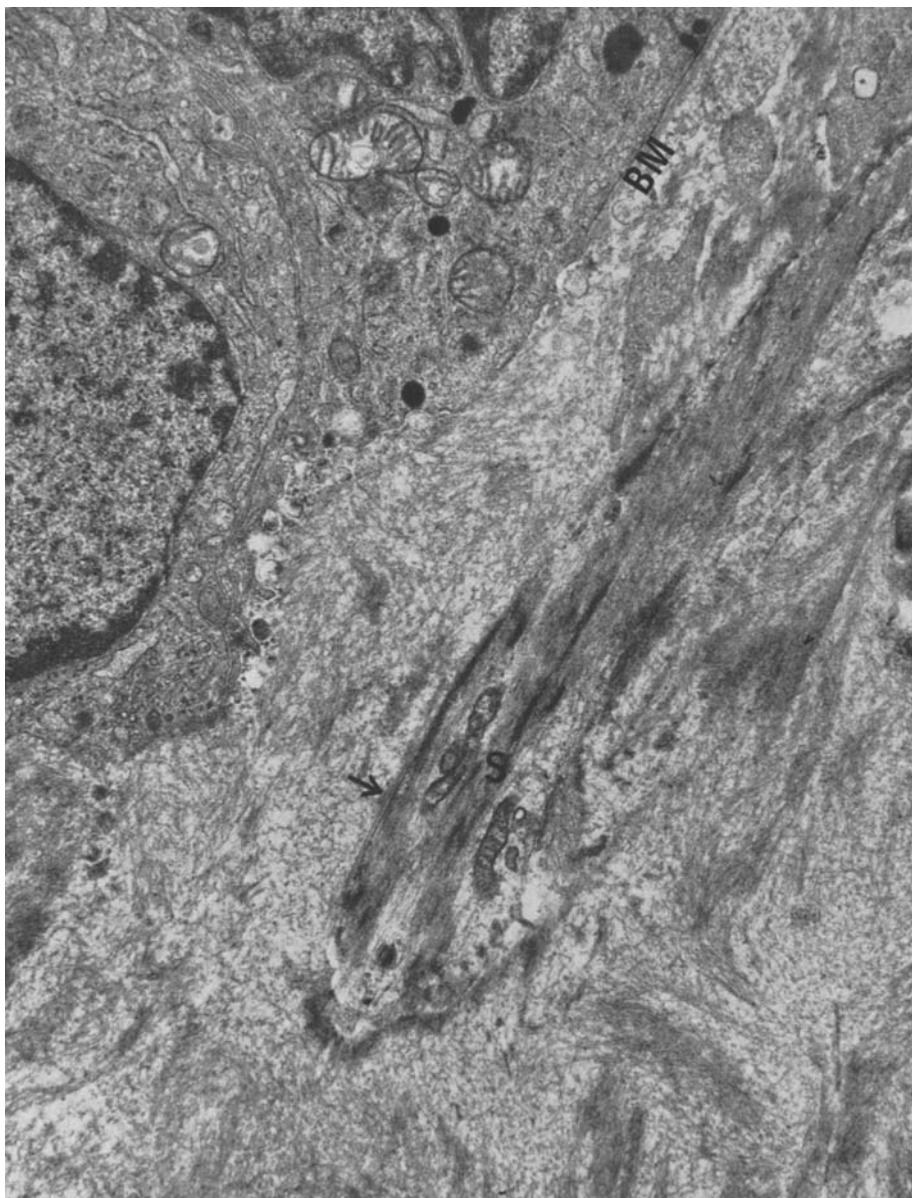


Abb. 5. Grenzzone von Tumor und Stroma. Links oben ein Tumorzellverband, der stellenweise eine Basalmembran (BM) besitzt. Links unten ist die Cytomembran aufgelöst, hier mischen sich die Zellorganellen des Tumors mit extracellulären Amyloidfibrillen. Im Amyloid liegt ein Cytoplasmafortsatz einer Stromazelle (S). Er lässt an einer Stelle (Pfeil) eine Cyt- und Basalmembran erkennen, geht aber bereits im extracellulären Stroma auf. Vergr. 13200×

*Intercelluläres Stroma.* Es besteht aus Zelldetritus, flockig abgelagertem, stellenweise verdichtetem Amyloid sowie aus kollagenem Fasergewebe in unregelmäßiger Anordnung. In unmittelbarer Nähe von Tumorzellen liegt das Amyloid

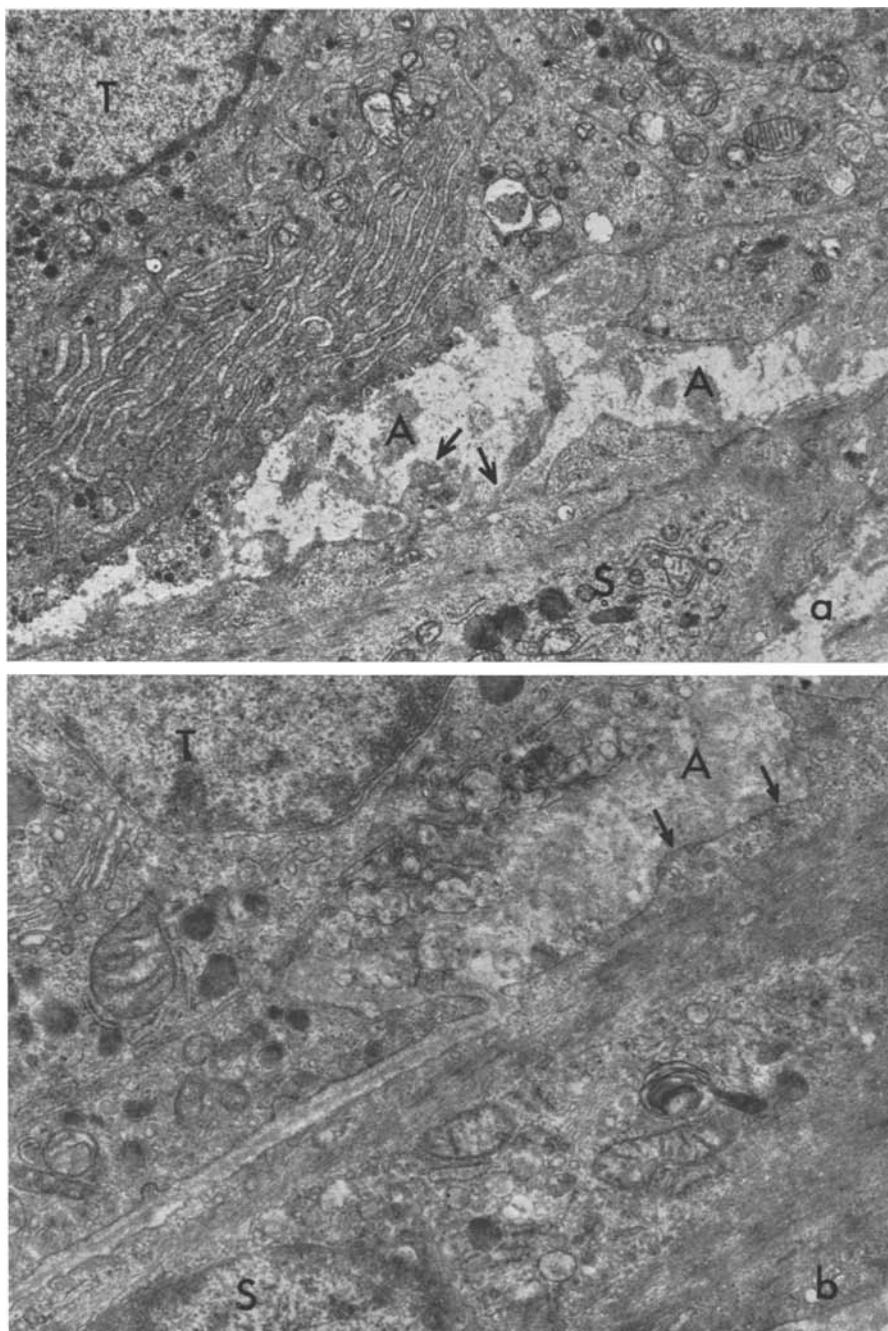


Abb. 6a u. b. Grenzzone von Tumor und Stroma. Jeweils in der oberen Bildhälfte epithelialer Tumorteil (T), darunter extrazelluläres Stroma mit Amyloid (A), jeweils in der unteren Bildhälfte eine Stromazelle (S). Deutlich sichtbar sind die Fibrillen der Stromazellen. In a markieren die Pfeile mögliche Ausschleusungsvorgänge von intracellulär gebildetem Amyloid, in b Endocytose-Bläschen. Vergr. 8800 $\times$ ; 25080 $\times$

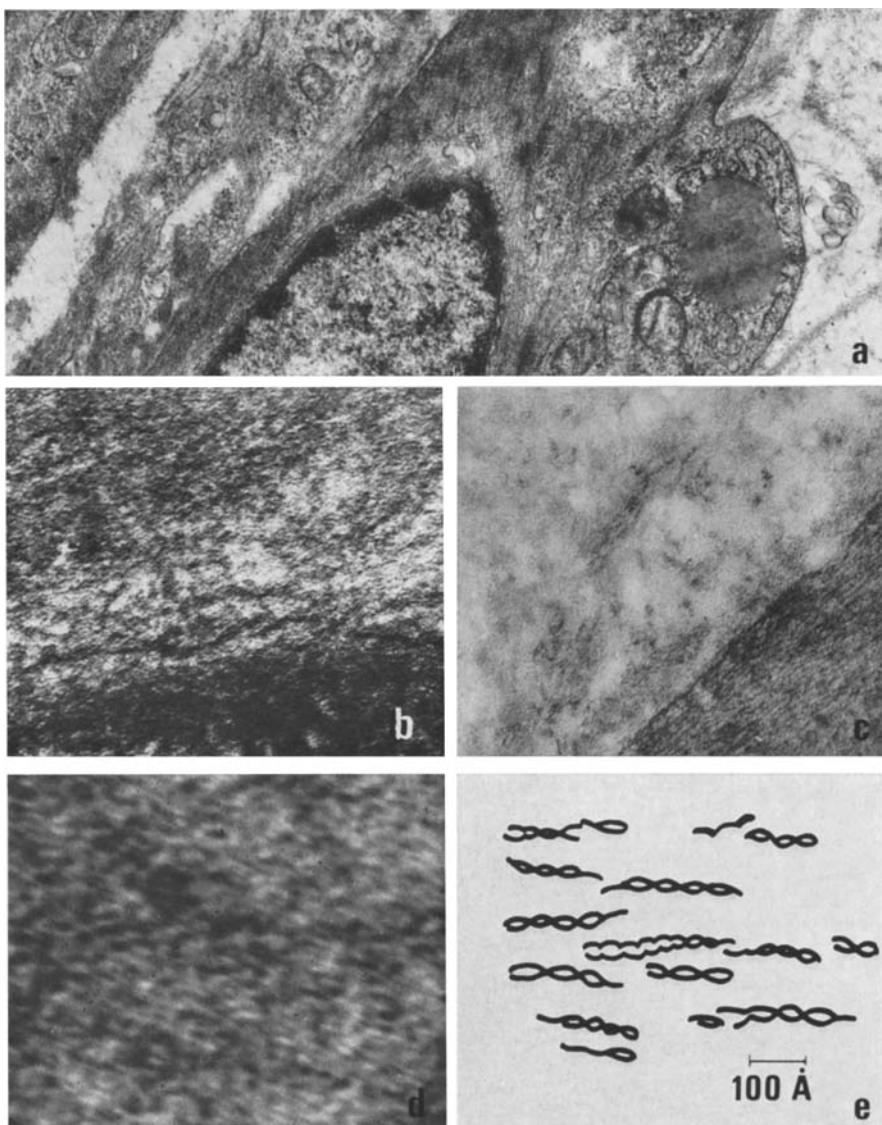


Abb. 7a—e. Intra- und extracelluläre Fibrillen. a Stromazelle Übersicht, b Ausschnitt mit intracytoplasmatischen Fibrillen in regelmäßiger Verdrillung. c Extracelluläre Amyloidfibrillen im Vergleich zu intracytoplasmatischen Fibrillen. d intracelluläre Filamente in Verdrillung zu Fibrillen. e Schematische Darstellung zu d. Vergr. 25080 $\times$ ; 75240 $\times$ ; 133380 $\times$ ; 798000 $\times$

als feinfibrilläres Material filzartig verflochtener, parallel angeordneter Fibrillen vor. In größerer Entfernung von den Tumorzellen vermischt sich das Amyloid vielfach mit kollagenen Fasern, wobei die flockenartige Anordnung verlorengingeht. Bei stärkerer Vergrößerung besteht kein morphologischer Unter-

schied zwischen den intracytoplasmatischen Filamenten der Stromazellen und den extracellulären Amyloidfibrillen. Beide haben einen Durchmesser von 60 bis 100 Å. Sie sind aus paarigen 8—15 Å dicken Filamenten zusammengesetzt, die eine regelmäßige Verdrillung jeweils nach 50—125 Å aufweisen und einen Abstand von 15—25 Å zueinander haben. Stellenweise sind je zwei paarige Fibrillen wieder miteinander verflochten, wobei zopfartige Strukturen von 250—300 Å Durchmesser und 1000 Å Periodizität entstehen (Abb. 7). Sowohl intra- wie extracellulär überwiegen die parallel verlaufenden Fibrillen. Eine Hell-Dunkel-Periodik der Einzelfilamente konnten wir nicht zweifelsfrei erkennen.

### Diskussion

Die feinstrukturelle Untersuchung der Metastase eines medullären Schilddrüsencarcinomes hat ergeben, daß neben den bereits beschriebenen Tumorzellen und dem extracellulären Amyloid (Meyer, 1968) ein weiterer Zelltyp existiert, nämlich eine mesenchymale Stromazelle, die im Cytoplasma filamentäres Material mit großer Ähnlichkeit zum extracellulären Amyloid enthält. Sowohl das extracelluläre Amyloid im Tumorstroma als auch die intracytoplasmatischen Filamente der Stromazellen entsprechen in ihren Dimensionen den von Shirahama und Cohen (1965) beschriebenen Amyloidstrukturen und dem von Glenner und Bladen (1968) mit I bezeichneten Fasertyp.

Unser Befund steht im Gegensatz zu den Arbeiten zahlreicher Autoren (Alborez-Saavedra u. Mitarb., 1964; Ibanez u. Mitarb., 1967; Meyer, 1968), die eine Amyloidbildung durch die epithelialen Tumorzellen annehmen und die eine besondere Zellform des Tumorstroma nicht beschrieben haben. Lediglich in der Arbeit von Meyer (Fig. 15) ist eine Zelle abgebildet, die wir als Stromazelle ansprechen würden. Die übrigen Befunde in den genannten Arbeiten beweisen unseres Erachtens nach nicht den morphologischen Nachweis von Amyloid innerhalb von intakten epithelialen Tumorzellen.

Auf Grund neuer experimenteller Befunde wird eine primär intracelluläre Bildung des Amyloides durch reticulo-endotheliale Zellen diskutiert (Lit.: Teilum, 1968). Es ist daher schwer vorstellbar, daß eine chemisch und morphologisch definierte Substanz wie das Amyloid in gleicher Weise auch von einer Carcinomzelle gebildet werden kann.

Zahlreiche Beobachtungen sprechen vielmehr dafür, daß das Amyloid im medullären Schilddrüsencarcinom ein Produkt mesenchymaler Zellen des Tumorstroma ist. Hinweise hierfür finden sich bereits in früheren morphologischen Studien von Jaquet (1906) und Stoffel (1910) und in neueren Untersuchungen von Woolner u. Mitarb. (1961) sowie von Kozlowski u. Mitarb. (1969). Interessant ist, daß in der Arbeit von Kozlowski u. Mitarb. eine Amyloidose im metastasenfreien, tumornahen Lymphknoten beschrieben wird.

Wenn wir auf Grund unserer Befunde eine celluläre Amyloidbildung diskutieren, dann müssen wir zwangsläufig die beschriebenen Stromazellen mit der Amyloidbildung in Verbindung bringen. Diese Stromazellen sind nach unserer Meinung ein charakteristischer Tumorbestandteil und nicht ohne weiteres mit sonst bekannten mesenchymalen Zellformen vergleichbar. Kürzlich hat Ljungberg (1970) mit cytochemischen Methoden im familiären medullären Schilddrüsencarcinom

einen zweiten spindeligen Tumorzelltyp definiert. Nach den cytochemischen Eigenschaften dieses Zelltypes muß es zuerst offengelassen werden, ob Beziehungen zu der von uns beschriebenen Stromazelle bestehen. Die Stromazelle im medullären Schilddrüsencarcinom hat zahlreiche morphologische Merkmale, die einer glatten Muskelzelle ähneln. Es ist jedoch problematisch, daraus eine Identität abzuleiten. Auf der Suche nach ähnlichen Zellen im faserbildenden Bindegewebe sind wir auf die von Giesecking (1968) als myoide Lyocytes beschriebenen Zellen im rheumatischen Granulom gestoßen, die vielleicht eine verwandte Zellform darstellen. Die Frage nach der Identität dieser Zellen muß offenbleiben, da die Möglichkeiten der morphologischen Differenzierung fibrillärer Strukturen bei konventioneller Einbettung begrenzt sind und die filamentären Bestandteile von Protokollagen, Elastin, Reticulin, Amyloid und Myofilamenten ähnliche Dimensionen haben.

Für die Freisetzung des intracellulär praeformierten Amyloides aus den Stromazellen ins Tumorstroma sind zwei Wege denkbar: einmal die Ausschleusung von fibrillärem Material durch die Cytomembran, zum anderen der Zerfall peripherer Cytoplasmaanteile. Für beide Möglichkeiten finden sich morphologische Hinweise (Abb. 6a bzw. 5). Auch die bei lichtmikroskopischer Polarisation erkennbare pinselstrichartige Ausrichtung des Amyloids und die elektronenoptisch nachweisbare parallele Anordnung der Fibrillen sprechen dafür, daß das Amyloid bereits in Bündeln paralleler Fibrillen primär intracellulär gebildet wird. Die Bildung und weitere Transformation des Amyloides im medullären Schilddrüsencarcinom entspricht daher weitgehend den Vorstellungen über die Amyloidentstehung bei der experimentellen oder menschlichen Amyloidose (Battaglia, 1962; Cohen, 1965; Ranlov und Wanstrup, 1968).

Die Faktoren, die beim medullären Schilddrüsencarcinom zur Ausbildung eines amyloidhaltigen Stroma führen, sind vorerst unbekannt.

Einen vergleichbaren Befund gibt es — allerdings seltener — bei einzelnen  $\beta$ -Zelltumoren des Pankreas (Porta u. Mitarb., 1962). Am ehesten kann es sich um die Antwort auf ein spezifisches Sekretionsprodukt des Tumors handeln, wobei es jedoch wenig wahrscheinlich ist, daß dieses Sekretionsprodukt mit dem Calcitonin identisch ist. Vielmehr könnte es sich um Prostaglandine handeln, die mit ihrer Wirkung auf die glatte Muskulatur für die häufigen Durchfälle bei Patienten mit medullärem Schilddrüsencarcinom verantwortlich sein sollen (Williams, 1968). Es bleibt zu klären, ob die PAS-positiven Cytoplasmabestandteile der Tumorzellen, die in normalen C-Zellen nicht vorkommen, das morphologische Substrat eines spezifischen Sekretionsproduktes nach Art der Prostaglandine darstellen. Eine weitere Parallelie kann auch zu der Stromaform des pleiomorphen Speicheldrüsenadenomes insofern gezogen werden, als auch hier diskutiert wird, ob die besondere Ausdifferenzierung des Stroma durch eine „parakrine Sekretion“ des Geschwulstepithels induziert wird (Feyrter, 1963).

### Literatur

- Albores-Saavedra, J., Rose, G. G., Ibanez, M. L., Russel, W. O., Grey, C. E., Dmochowski, L.: The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland. Staining characteristics, tissue culture and electronmicroscopic observations. *Lab. Invest.* **13**, 77—93 (1964).

- Battaglia, S.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus. Beitr. path. Anat. **126**, 300—320 (1962).
- Burk, W.: Über einen Amyloidtumor mit Metastasen. Inaugural-Dissertation Tübingen 1901.
- Bussolati, G., Foster, G. V., Clark, M. B., Pearse, A. G. E.: Immunofluorescent localisation of calcitonin in medullary (C-cell) thyroid carcinoma, using antibody to the pure porcine hormone. *Virchows Arch. Abt. B.* **2**, 234—238 (1969).
- Casper, J., Ben-Bassat, M., Shanon, E.: Solid carcinoma with amyloid of the thyroid gland. A clinopathologic entity. Review of ten cases. *Arch. Surg.* **97**, 774—779 (1968).
- Cohen, A. S.: The constitution and genesis of amyloid. In: International review of experimental pathology, 4, p. 159 (eds. G. W. Richter and M. A. Epstein). New York and London: Academic Press 1965.
- Feyrter, W.: Über die Fuchselinophilie (Orceinophilie) des Interstitium des sog. Speichel-drüsenmischtumors. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 235—244 (1963).
- Giesecking, R.: Das feinmikroskopische Bild des Rheumatismus nodosus. Beitr. path. Anat. **138**, 292—320 (1969).
- Glenner, G. G., Bladen, H. A.: The relationship of the two fiber types characteristic of human amyloid deposits. In: Amyloidosis. Proceedings of the symposium on amyloidosis, Groningen 1967, p. 216 (eds. E. Mandema, L. Ruinen, H. J. Scholten, A. S. Cohen). Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.
- Huang, S.-N., McLeish, W. A.: Pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid. *Cancer (Philad.)* **21**, 302—311 (1968).
- Ibanez, M. L., Cole, V. W., Russell, W. O., Clark, R. L.: Solid carcinoma of the thyroid gland; analysis of 53 cases. *Cancer (Philad.)* **20**, 706—723 (1967).
- Jaquet, J.: Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarkom). *Virchows Arch. path. Anat.* **185**, 251—268 (1906).
- Kozlowski, H., Hrabowska, M., Halgas, W.: Die Lokalisierung des Amyloids im soliden Schilddrüsencarcinom. *Arch. Geschwulstforsch.* **34**, 2/3, 197—210 (1969).
- Lietz, H.: Zur Ultrastruktur der C-Zellen in der Rattenschilddrüse bei gestörtem Calcium-stoffwechsel. *Virchows Arch. Abt. A.* **350**, 136—149 (1970).
- Zippel, H.: Cytochemische Untersuchungen zur vergleichenden Morphologie der C-Zellen in der Schilddrüse. *Z. Zellforsch.* **102**, 85—98 (1969).
- Ljungberg, O.: Two cell types in familial medullary thyroid carcinoma. A histochemical study. *Virchows Arch. Abt. A.* **349**, 312—322 (1970).
- Meyer, J. S.: Fine structure of two amyloid-forming medullary carcinomas of thyroid. *Cancer (Philad.)* **21**, 406—425 (1968).
- Muller, M.: Etude clinique et anatomo-pathologique de 31 carcinomes médullaires à stroma amyloïde de la thyroïde. *Schweiz. med. Wschr.* **99**, 433—439 (1969).
- Porta, E. A., Yerry, R., Scott, R. F.: Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas. *Amer. J. Path.* **41**, 623—631 (1962).
- Ranlov, P., Wanstrup, J.: Electron-microscopic demonstration of intracellular amyloid in experimental mouse amyloidosis. In: Amyloidosis. Proceedings of the symposium on amyloidosis, Groningen 1967, p. 74 (eds. E. Mandema, L. Ruinen, J. H., Scholten, A. S. Cohen). Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.
- Shirahama, T., Cohen, A. S.: Structure of amyloid fibrils after negative staining and high resolution electron microscopy. *Nature (Lond.)* **206**, 737—738 (1965).
- Stoffel, E.: Lokales Amyloid in der Schilddrüse. *Virchows Arch. path. Anat.* **201**, 245—252 (1910).
- Teilum, G.: Origin of amyloidosis from PAS-positive reticuloendothelial cells in situ and basic factors in pathogenesis. In: Amyloidosis. Proceedings of the symposium on Amyloidosis, Groningen 1967, p. 37 (eds. E. Mandema, L. Ruinen, J. H. Scholten, A. S. Cohen). Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 1968.

- Williams, E. D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J. clin. Path.* **19**, 114—118 (1966).
- Karim, S. M. M., Sandler, M.: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A. possible cause of the associated diarrhoea. *Lancet* **1968 I**, 22—23.
- Wissig, S. L.: The fine structure of parafollicular (light) cells of the rat thyroid gland. *Proc. 5th Intern. Congr. Electron Microsc.* 2, WW-1 (1962).
- Woolner, L., Beahrs, O., Black, M., McConhey, W., Keating, R.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. *Amer. J. Surg.* **102**, 354—387 (1961).

Dr. Helmut Lietz  
Patholog. Inst. d. Universität  
D-2000 Hamburg 20, Martinistraße 52