

Die Zahl argentaffiner Zellen des menschlichen Verdauungstraktes unter normalen und pathologischen Bedingungen*

H. U. FUNK, E. WEBER, CHR. HEDINGER und TH. HARDMEIER

Pathologisches Institut des Kantonsspitals Winterthur
(Leiter: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Eingegangen am 9. September 1965

Die argentaffinen Zellen (a.Z.) des Verdauungstraktes entsprechen nach zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen enterochromaffinen Zellen in besonderem Funktionszustand, indem ihre argentaffine Reaktion nur bei hohem Serotonin gehalt des Darms positiv ausfällt. Der direkte Beweis der Identität der argentaffinen Substanz mit Serotonin bzw. mit einer Serotoninverbindung steht beim Menschen allerdings noch aus. Auch über einen physiologischen Reiz, welcher zu einem Schwinden oder einer Vermehrung der Argentaffinität führt, ist nichts bekannt. Vor allem fehlen beim Menschen genaue Zahlenangaben über diese Zellen. Zweck der vorliegenden Arbeit ist deshalb die Untersuchung des zahlenmäßigen Verhaltens der argentaffinen Zellen des menschlichen Verdauungstraktes unter relativ normalen und krankhaften Bedingungen. Dabei ist die Auswahl durch die Zusammensetzung des Sektionsgutes unseres Institutes gegeben.

Methoden und Untersuchungsgut

Bei Leichen, welche innerhalb 3 Std nach dem Tode zur Autopsie kamen, wurde sofort nach Eröffnung des Rumpfes der gesamte Verdauungsschlauch von Cardia bis Rectum herauspräpariert und schonend in einem mit 4%iger, gepufferter Formollösung gefüllten Becken eröffnet. Magen, Duodenum und Dickdarm wurden in ihrer ganzen Länge auf Korkplatten aufgespannt. Jejunum und Ileum wurden in 50 cm lange Stücke zerlegt; jedes zweite Stück wurde ebenfalls auf Korkplatten aufgespannt und während 24—48 Std in Formolwannen fixiert. Aus folgenden Abschnitten wurden Exzise für die Untersuchung entnommen:

Magen: Cardia, Corpus, Pylorus, *Duodenum:* juxtapylorischer Abschnitt, Übergang oberes Drittel/mittleres Drittel, Übergang mittleres Drittel/unteres Drittel, *Jejunum und Ileum:* alle 50 cm (Damit trotz unterschiedlicher Dünndarmlängen entsprechende Stellen miteinander verglichen werden konnten, z.B. das terminale Ileum bei einem 5 m langen Dünndarm mit dem gleichen Abschnitt eines 3 $\frac{1}{2}$ m langen Dünndarmes, wurden Exzise mit einem Fluchtpunktdiagramm einheitlich numeriert. Der dabei zugrunde gelegte „Einheitsdarm“ war in 16 Felder eingeteilt.), *Coecum:* Valvula Bauhini längs, Coecum quer, *Colon ascendens*, *Colon transversum*, *Colon descendens*, *Sigmoid* und *Rectum*.

Die numerierten Einzelexzise wurden in Paraffin eingebettet, 10 μ dick geschnitten und nach der Methode von MASSON-HAMPERL, teilweise in Kombination mit Alcianblau gefärbt. Die Auszählung der argentaffinen Zellen erfolgte bei den Präparaten aus dem Magen nach Gesichtsfeldern (Zeiss-Junior, Objektiv 10, Durchmesser des Gesichtsfeldes 1,6 mm, Fläche 5 mm²). Ausgezählt wurden pro Präparat 100 Gesichtsfelder. In den Präparaten aus den übrigen Abschnitten erfolgte die Bestimmung der Zahl a.Z. an 100 längsgetroffenen Krypten. Zur Kritik verschiedener Auszählmethoden sei auf HARDMEIER und HEDINGER (1965) verwiesen. Auf diese Weise konnten pro Darm ca. 1200—2000 Gesichtsfelder bzw. Krypten verwertet werden. Schließlich wurden die pro Darm erhaltenen Werte addiert und durch die

* Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds, Kredite 2089 und 2861.

Anzahl der ausgewerteten Stufen dividiert, das Resultat entspricht somit bei jedem einzelnen Darm der durchschnittlichen Anzahl a.Z. pro 100 Krypten bzw. pro 100 Gesichtsfelder. Für spezielle Zwecke wurden die Werte gleicher Abschnitte verschiedener Därme addiert, um Abweichungen in der Verteilung der argentaaffinen Zellen zu ermitteln.

Für die einzelnen Gruppen (s. u.) wurden das arithmetische Mittel (M) und die Standardabweichung (σ) bestimmt. Zur Ermittlung der Signifikanz von unterschiedlichen Mittelwerten wurde dort, wo im Text nichts anderes vermerkt ist, der t -Test von FISHER herangezogen (FISHER, 1958; wissenschaftliche Tabellen GEIGY, 1960).

Das Untersuchungsgut gliedert sich in folgende Gruppen:

<i>I. Vergleichsfälle</i>	39 (+ 11) ¹
<i>II. Verschiedene pathologische Zustände</i>		
1. Lebercirrhose	5
2. Verschiedene Erkrankungen des Verdauungstraktes	5
3. Patienten mit Nierenveränderungen (aus anderen Gruppen herausgegriffen)	10 ²
4. Malignompatienten	18
abdominale Tumoren	11
extraabdominale Tumoren	7
5. Einzelfälle mit abnormen Werten und Carcinoidsyndrom	2 ² 3

Infolge der im Darm rasch fortschreitenden Autolyse war eine größere Anzahl der asservierten Därme für histologische Untersuchungen unbrauchbar, was die relativ kleine Besetzung einzelner Gruppen zum Teil erklärt.

Von jedem der untersuchten Fälle wurden aus den Krankengeschichten folgende Angaben zusammengestellt³: Früher durchgemachte Erkrankungen, insbesondere solche des Verdauungsapparates, Dauer des jetzigen Leidens, Laborwerte (Hämoglobin, celluläres Blutbild, Elektrolyte, Harnstoff u.a. je nach Krankheitsfall), ferner die in der letzten Zeit eingenommenen Medikamente und die Art der Ernährung (per os, nur flüssige Kost, Mischinfusionen etc.).

Resultate

I. Zahl der argentaaffinen Zellen bei Vergleichsfällen, Einfluß der Autolyse

Zur Orientierung über Verteilung und Menge der argentaaffinen Zellen unter „normalen“ Verhältnissen, fassen wir 50 Fälle, bei welchen der Tod als Folge von Unfällen oder von kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt, Encephalomalazie, Encephalorrhagie) eintrat, als Vergleichsgruppe zusammen. Die Gruppe wird zunächst nach der Autolysedauer, d.h. nach der Zeit zwischen Eintritt des Todes und Fixation des Darms weiter unterteilt. Das Ergebnis ist in Tabelle I dargestellt. Die maximale Abnahme der argentaaffinen Zellen innerhalb der ersten 3 Std beträgt 41 Zellen oder 33 %. Diese Abnahme ist mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von über 0,1 nicht signifikant, hingegen die Abnahme der übrigen 11 Fälle, deren Verdauungstrakt erst nach mehr als 3 Std fixiert wurde. Diese Fälle fallen somit für weitere Untersuchungen weg. Bei den übrig-

¹ Die eingeklammerten Fälle wurden nur zur Ermittlung des Einflusses der Autolyse verwendet, für weitere Untersuchungen eliminiert.

² Diese Fälle figurieren teilweise auch in andern Gruppen.

³ Den Herren Prof. A. M. FEHR (Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur) und Prof. F. WUHRMANN (Chefarzt der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur) möchten wir auch an dieser Stelle für die Überlassung der Krankengeschichten bestens danken.

bleibenden 39 Fällen handelt es sich um 14 Frauen und 25 Männer mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. Der Mittelwert dieser übrigbleibenden Fälle beträgt:

$$M = 100, \quad \sigma = \pm 38^1$$

Eine weitere Aufteilung der Vergleichsgruppe erfolgt nach dem Alter der Patienten. Die Resultate sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Bei den 4 Patienten unter 20 Jahren mit einem relativ hohen Durchschnittswert von 121 handelt es sich

Tabelle 1. Einfluß der Autolyse

Autolysedauer	Anzahl der Fälle	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten bzw. 100 Gesichtsfelder (Mittelwert \pm Standardabweichung) $M \pm \sigma$
Weniger als 1 Std .	4	125 \pm 31
1½ Std	11	114 \pm 40
2 Std	10	92 \pm 41
2½ Std	7	84 \pm 45
3 Std	7	90 \pm 30
3½ Std	5	53 \pm 25
Mehr als 3½ Std .	6	57 \pm 32

dreimal um Individuen, welche bei Straßenunfällen den Tod gefunden haben und unmittelbar nach der Einlieferung seziert wurden. Der relativ hohe Wert ist somit nicht durch das Alter, sondern durch die kurze Autolysedauer bedingt. Eine Abhängigkeit der argentaffinen Zellzahl vom Alter scheint nicht zu bestehen. Ein Geschlechtsunterschied scheint ebenfalls nicht vorzuliegen, auf eine Wiedergabe der Aufteilung nach Geschlecht wird verzichtet.

Tabelle 2. Altersabhängigkeit

Alter Durchschnitt: 57 Jahre	Anzahl der Fälle	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten bzw. 100 Gesichtsfelder $M \pm \sigma$
Unter 20 Jahre . . .	4	121 \pm 39
21—40 Jahre . . .	5	100 \pm 45
41—60 Jahre . . .	7	103 \pm 46
61—80 Jahre . . .	21	100 \pm 35
über 80 Jahre . . .	2	78

Eine Beeinflussung der Anzahl argentaffiner Zellen durch Medikamente läßt sich, soweit dies möglich ist, nicht eruieren. So liegen die Werte bei 2 Patienten, welche Reserpine (Serpasil) erhielten, durchaus im Bereich der Streuung. Dabei ist zu bemerken, daß mit Ausnahme der plötzlich akzidentell Verstorbenen, Medikamente verschiedenster Art und z.T. während langer Zeit bei sämtlichen Patienten verabreicht wurden. Es handelt sich dabei um Cardiaca, Analgetica, Phenothiazine (Prazin, Largactil, Stemetil), Antihypertensiva und Antibiotica. Der Durchschnittswert für 7 Patienten, welche plötzlich ad exitum kamen, ohne daß eine bestehende Krankheit bekannt war, beträgt $M = 115$, $\sigma = \pm 26$.

¹ M = arithmetisches Mittel; σ = Standardabweichung.

Die Verteilung der argentaffinen Zellen innerhalb des Magendarmtraktes wurde wiederum an Hand der oben erwähnten 39 Fälle bestimmt. Die dabei errechneten Mittelwerte sind zusammen mit der mittleren Streuung der Mittelwerte ($= \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$; $n = \text{Anzahl der Fälle}$) in Abb. 1 dargestellt. Hohe Werte werden vor allem im Pylorusabschnitt des Magens, im juxtapylorischen Abschnitt des Duodenums und im Rectum festgestellt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die a.Z. im Magen nach einer anderen Methode ausgezählt wurden, welcher eine sehr hohe Streuung anhaftet. Betrachtet man die autolysebedingte Abnahme in den einzelnen Abschnitten, fällt auf, daß sie in Magen, Duodenum und Rectum absolut und relativ rascher erfolgt als in den übrigen Abschnitten.

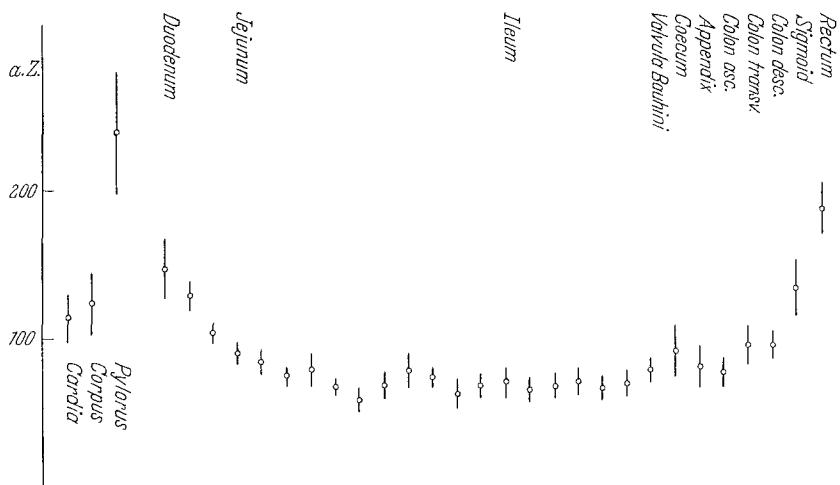


Abb. 1. Verteilung der argentaffinen Zellen innerhalb des Magendarmtraktes. Dargestellt sind die Mittelwerte und die mittlere Streuung der Mittelwerte der 39 Vergleichsfälle. Hohe Werte werden in der Pylorusschleimhaut des Magens, im juxtapylorischen Abschnitt des Duodenums und im Rectum festgestellt. In der Magenschleimhaut erfolgte die Auszählung nach 100 Gesichtsfeldern, in den übrigen Abschnitten nach 100 längstgetroffenen Krypten. Die Streuung der Werte der Magenschleimhaut ist untragbar hoch

II. Zahl der argentaffinen Zellen bei verschiedenen pathologischen Zuständen

1. Patienten mit Lebercirrhose. Das Krankengut dieser Gruppe setzt sich aus 5 Männern mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren zusammen. Art der Cirrhose, Todesursache und Einzelwerte der a.Z. sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Es resultiert folgender Mittelwert:

$$M = 106, \quad \sigma = \pm 49.$$

Die Differenz zur Vergleichsgruppe ist unerheblich. Der relativ hohe Wert von 183 a.Z. bei Fall 5 liegt in der Verteilung der Vergleichsfälle bei $+2,2\sigma$, was einer Zufallswahrscheinlichkeit von 0,028 entspricht, die Vermehrung kann somit als signifikant angesehen werden. Besonders hoch sind bei diesem Fall die Werte in den oralen Abschnitten und im Dickdarm. Das außergewöhnliche Verhalten der argentaffinen Zellen bei diesem Patienten rechtfertigt eine detaillierte Betrachtung:

Der beim Tode 85jährige Mann wurde vom Hausarzt wegen Carcinomverdachts hospitalisiert. Der angeblich früher immer gesunde Mann litt seit einiger Zeit *alternierend an Durchfall und Obstipation*, zusätzlich waren Ödeme aufgetreten. Die klinische Untersuchung ergab

Tabelle 3. *Lebercirrhose*

Fall	Alter	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten bzw. 100 Gesichtsfelder	Art der Cirrhose	Todesursache
1	79	44	Pigmentcirrhose	Lungentuberkulose
2	52	105	Postdystrophische Cirrhose	Verblutung aus Oesophagusvaricen
3	55	99	Fetteirrhose	Sepsis
4	61	102	Stauungscirrhose	Hinterwandinfarkt
5	85	183	Postdystrophische Cirrhose	Sekundenherztod

eine Anämie von 60% Hämoglobin, eine Verminderung der Erythrocyten auf 3,1 Millionen, Thrombocytenzahl normal. Serumleisengehalt 45 γ-%, Serumbilirubinspiegel normal. Auf Grund des vorhandenen Ascites und des Serumweißbildes (Verminderung der Albumine und Vermehrung der β_2 - und γ -Globuline) wurde eine Leberschädigung vermutet. Zur Behebung einer Herzinsuffizienz erhielt der Patient Digitalisglykoside, ein Theophyllinpräparat und Salidiuretica. Zusätzlich wurden zur Sedation Baldrian, Spasmocibalgin und Promazin verabreicht. Der Patient starb unerwartet unter dem Bild eines Sekundenherztodes. Die Autopsie (SW 408/64) deckt eine *chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose*, ein Schwienherz und ein seniles Herzamyloid auf. Als Nebenbefund sei eine solitäre *Nierencyste* erwähnt.

Die Kombination einer erhöhten Anzahl argentaffiner Zellen mit einer Lebercirrhose, alternierenden Durchfällen mit Obstipation und einer Nierencyste scheint uns bemerkenswert zu sein. Es sei auf die gesonderte Darstellung der Kombination erhöhter argentaffiner Zellzahlen und Nierenerkrankungen hingewiesen (FUNK u. Mitarb.).

2. *Patienten mit sonstigen Erkrankungen des Verdauungstraktes außer Malignomen.* Erfahrungsgemäß ist die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes bei

Tabelle 4. *Verschiedene Erkrankungen des Verdauungstraktes außer Malignomen*

Da das Patientengut dieser Gruppe hinsichtlich der Grundkrankheit sehr inhomogen ist, erübrigt sich eine Berechnung des Mittelwertes.

Fall	Alter	Geschlecht	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten	Grundkrankheit	Todesursache
1	83	♀	81	Cholelithiasis	Gallensteinileus, Peritonitis
2	70	♂	59	incarcerierte Femoralhernie	Perforation eines Aneurysma dissecans Aortae
3	78	♀	81	Ulcus chronicum ventriculi	Verblutung
4	57	♂	71	Ulcus chronicum duodeni	Verblutung
5	72	♂	72	Ceroidose, megaloblastäre Anämie	Herzinsuffizienz

Patienten, welche intestinal verblutet sind, außerordentlich schlecht erhalten, was mit der Zersetzung des blutigen Darminhaltes zusammenhängen mag. Aus diesem Grunde konnten bei einer Reihe von Ulcuspatienten trotz frühzeitiger Autopsie die a.Z. nicht bestimmt werden. Es verbleiben damit nur noch zwei Fälle

(Tabelle 4), welche mit je einem Fall von Cholelithiasis, incarcerateder Femoralhernie und Ceroidose (s. bei HARDMEIER, 1965) in eine, allerdings heterogene Gruppe zusammengefaßt werden. Die Werte der Anzahl a.Z. dieser Fälle können der Tabelle 4 entnommen werden, auf die Darstellung des Mittelwertes wird verzichtet.

3. Patienten mit krankhaften Veränderungen der Nieren. Das Vorkommen von Veränderungen am Magen-Darmtrakt bei Urämie einerseits und die Beobachtung einer Vermehrung der argentaffinen Zellen bei einem Patienten mit Nierencysten als Nebenbefund sowie bei einer Patientin mit hypernephroidem Carcinom (Fall 5 der Tabelle 8) andererseits legen eine gesonderte Betrachtung ähnlicher Fälle nahe. Da es sich bei gewissen Nierenveränderungen um Nebenbefunde handelt, ist ein Teil dieser Patienten auch in andern Gruppen einzubezogen. Die Angaben der Patienten mit Urämie sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Der resultierende Mittelwert beträgt:

$$M = 79, \quad \sigma = \pm 11.$$

Sämtliche 5 Patienten der Tabelle 5 wiesen einen erhöhten Reststickstoff auf. Die Autopsie wurde durchwegs innerhalb der 3-Stunden-Grenze ausgeführt, durchschnittlich nach 2 Std. Die Differenz von —21 zu den Vergleichsfällen ist nicht signifikant (P über 0,2).

In Tabelle 6 sind die Angaben von 5 Patienten mit Nierenveränderungen, aber ohne Urämie zusammengestellt. Der Mittelwert beträgt:

$$M = 150, \quad \sigma = \pm 26.$$

Die Differenz zu den Vergleichsfällen von +50 ist signifikant (P unter 0,01). Die Vermehrung der a.Z. betrifft mehr oder weniger sämtliche Abschnitte des Verdauungstraktes, in erster Linie jedoch das Duodenum und den ganzen Dünndarm. Die Autopsie erfolgte durchwegs innerhalb von $2\frac{3}{4}$ Std nach dem Tode

Tabelle 5. *Patienten mit Urämie*

Fall	Alter	Geschlecht	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten	Nierenerkrankung	Todesursache
1	65	♂	98	chronische Pyelonephritis	Herzinfarkt
2	34	♀	77	chronische Pyelonephritis	Unfall
3	69	♀	68	chronische Pyelonephritis	Urämie
4	74	♀	81	chronische Pyelonephritis	Urämie
5	62	♀	70	Schrumpfniere unbekannter Genese	Urämie

(durchschnittlich nach 2 Std). Vgl. auch die gesonderte Darstellung dieser Fälle (FUNK u. Mitarb.).

4. Malignompatienten. Patienten mit abdominalen malignen Primärtumoren (zwei Fälle mit malignen Carcinoidtumoren ausgenommen). Bei einer provisorischen Zusammenstellung ist uns aufgefallen, daß die Zahl der a.Z. bei Patienten mit Stauungskiterus größer ist als bei Patienten ohne Verschluß der Gallenwege. In Tabelle 7 sind zunächst die Fälle ohne Stauungskiterus zusammengestellt. Alle 6 Patienten sind an den Folgen des Tumors verstorben. Es handelt

Tabelle 6. Patienten mit Nierenveränderungen ohne Urämie

Fall	Alter	Ge- schlecht	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten	Hauptbefund	Nierenveränderung
1	77	♀	146	Lungenembolie, Hypertonie	<i>Nierencysten</i>
2	69	♂	163	Klappenvitien, Herzinsuffizienz	Totaler <i>Infarkt</i> der linken Niere
3	60	♂	150	Cor pulmonale	<i>Nierencysten</i>
4	82	♀	105	<i>hypernephroides Carcinom</i>	
5	84	♂	183	chronische Hepatitis	<i>Nierencysten</i>

Tabelle 7. Abdominale maligne Primärtumoren ohne Stauungskiterus

Fall	Alter	Ge- schlecht	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten	Tumor	Therapie
1	59	♂	97	Magensarkom	Röntgen
2	64	♂	97	Pankreaskopfcarcinom (inoperabel)	symptomatisch, Analgetica
3	70	♀	108	Cecumcarcinom	Hemikolektomie
4	81	♂	133	Magencarcinom (Antrum)	symptomatisch, Probe-laparotomie
5	89	♂	23	Magencarcinom (inoperabel)	symptomatisch
6	79	♀	117	Magencarcinom	GE + Braunsche Anastomose

sich um 4 Männer und 2 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 74 Jahren. Mit einer Ausnahme (Fall 2) wurde die Autopsie innerhalb der 3-Stunden-Grenze, durchschnittlich nach $2\frac{1}{2}$ Std ausgeführt. Der Mittelwert beträgt:

$$M = 96, \quad \sigma = \pm 35.$$

Die Differenz zu den Vergleichsfällen ist unbedeutend. Bei sämtlichen Fällen war die Darmschleimhaut auffallend gut erhalten, der Darm meist leer. Alle diese 6 Patienten waren terminal vorwiegend parenteral ernährt worden oder haben höchstens flüssige Kost per os erhalten.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die 5 Patienten mit abdominalen Tumoren und Gallenstauung. Bei sämtlichen Patienten war die Gallenstauung ausgeprägt, klinisch war ein erhöhter Bilirubinspiegel und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum festgestellt worden. Die Autopsie wurde bei diesen Patienten durchschnittlich $2\frac{1}{4}$ Std post mortem ausgeführt. Der Mittelwert beträgt:

$$M = 131, \quad \sigma = \pm 29.$$

Die Differenz zu den Vergleichsfällen von +31 ist nicht signifikant (P über 0,1). Bei den Fällen 2, 3 und 4 wurde der Ductus pancreaticus sicher, bei den übrigen nicht mit Sicherheit stenosiert. Sämtliche Patienten hatten terminal

Tabelle 8. *Abdominale maligne Primärtumoren mit Stauungskiterus*

Fall	Alter	Ge- schlecht	Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 Krypten	Primärtumor	Therapie
1	43	♀	173	Gallenblasencarcinom	Cholecystektomie vor 7 Tagen
2	46	♂	159	Gallenwegscarcinom (inoperabel)	Diät, symptomatisch
3	61	♀	102	Pankreascarcinom (inoperabel)	Diät, symptomatisch
4	55	♀	118	Pankreascarcinom (inoperabel)	Diät, symptomatisch
5	82	♀	105	hypernephroides Carcinom mit Einbruch in Gallenwege	Diät, symptomatisch

nur noch flüssige Kost per os und zusätzlich Mischinfusionen erhalten. Bei Fall 5 konnte aus technischen Gründen ein Teil des Colons und das Rectum nicht verwertet werden. Die Vermehrung der a.Z. beschränkt sich auf die oralen Abschnitte des Magen-Darmtraktes (Magen, Duodenum). Bei Fall 5 kommt es im Bereich des Magencorpus zu einer eigenartigen Ballung der a.Z., jedoch ohne eigentliches Bourgeonnement mit Einwucherung in die Submucosa.

Patienten mit extraabdominalen Primärtumoren. 7 Patienten unseres Untersuchungsgutes wiesen ein extraabdominales Malignom auf, wobei allen eine ausgesprochene Tumorkachexie gemeinsam ist. Die Angaben dieser Patienten sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Ausgenommen ist ein 57jähriger Patient mit einem kleinzelligen, anaplastischen Bronchuscarcinom, welcher ein atypisches Carcinoidsyndrom zeigte (s. u.). Außer dem Patienten Nr. 7, welcher an einer kavernösen Tuberkulose starb, erlagen alle den Folgen des Tumors. Die Fixation des Magen-Darmtraktes erfolgte durchschnittlich nach $2\frac{1}{4}$ Std, immer innerhalb der 3-Stunden-Grenze. Der Mittelwert dieser Gruppe beträgt:

$$M = 50, \quad \sigma = \pm 24.$$

Die Verminderung gegenüber den Normalfällen um 50% ist hoch signifikant (P unter 0,005) und betrifft regelmäßig sämtliche Abschnitte des Verdauungstraktes.

5. Einzelfälle mit Vermehrung der argentaffinen Zellen und Patienten mit Carcinoidtumoren oder Carcinoidsyndrom. Es handelt sich um zwei Patienten, welche gegenüber unseren Vergleichsfällen eine deutliche Vermehrung der a.Z. aufweisen, wobei sich ein Artefakt ausschließen lässt.

Fall 1. Der 13jährige Knabe (SW 534/62) erlitt als Radfahrer einen Verkehrsunfall. Nach $1\frac{1}{2}$ Std entwickelte sich eine zunehmende Bewußtlosigkeit mit epileptiformen Krämpfen. Am nächsten Tage trat ein Atemstillstand ein, weshalb der Patient während mehreren Stunden mit dem Poliomat künstlich beatmet wurde. Zudem wurde eine Schädeltrepanation vorgenommen. Trotzdem starb der Patient ca. 40 Std nach dem Unfall. Die Autopsie, welche $1\frac{1}{2}$ Std post mortem ausgeführt wurde, ergibt eine Schädelfraktur, ein Epidurallämatom sowie ein Hirnödem. In der leicht vergrößerten Hypophyse (Gewicht: 0,8 g) lässt sich ein kleines chromophobes Adenom nachweisen. Ferner bestehen ausgedehnte Lungenateletasen und eine massive Blutaspiration. Die a.Z. sind vor allem im Colon und Rectum stark vermehrt, der Durchschnittswert für den ganzen Magen-Darmtrakt beträgt 177 argentaffine Zellen pro 100 Krypten und die Abweichung von + 77 von den Normalwerten liegt bei $2,1 \sigma$ ($P = 0,036$).

Tabelle 9. Patienten mit extraabdominalem Primärtumor

Fall	Alter	Ge- schlecht	Anzahl argent- affiner Zellen pro 100 Krypten	Primärtumor	Metastasenorte	Therapie
1	58	♂	95	Pflasterzellcarcinom des rechten Oberlappenbronchus	hiläre und paratracheale Lymphknoten	Röntgenbestrahlung des Thorax 2700 r
2	54	♀	27	Carcinoma solidum simplex der Mamma	Leber, Peritoneum, Ileum, Ovarien	Röntgenbestrahlung der Mammagegend, terminal Endoxan
3	56	♂	54	Reticulosarkomatose, ausgehend vom Oberkiefer	Herde in parapankreatischen, paraortalen, cervicalen und tracheobronchialen Lymphknoten. Tumordurchwachung des Pankreas	Röntgenbestrahlung von Oberkiefer und Axilla, total 9400 r
4	60	♂	69	entdifferenziertes Pflasterzellcarcinom der rechten Lunge	hiläre und paratracheale Lymphknoten	keine Röntgenbestrahlung oder Cytostatica
5	55	♂	50	kleinzelliges Bronchuscarcinom des linken Oberlappenbronchus	Leber, Gallenblase, Magen, Pankreas, abdominale, hiläre, paratracheale und mediastinale Lymphknoten, Niere, Nebenniere, Hoden, Skelet	keine Röntgenbestrahlung oder Cytostatica
6	50	♀	36	Carcinoma solidum simplex der Mamma	axilläre, supraclavikuläre, intraabdominale Lymphknoten, Leber, Omentum majus, Nebenniere	Röntgenbestrahlung der Mamma 9200 r
7	71	♂	17	Pflasterzellcarcinom der Zunge	keine	Röntgenbestrahlung der rechten Wange 5800 r

Ergänzungswise seien noch die applizierten Medikamente erwähnt: Stickstoffoxydul, Äther-Narkose, Celocurin, lytischer Cocktail (Phenergan, Largactil, Dolantin), Mischinfusionen, Harnstoffinfusionen.

Fall 2. Familienanamnese und persönliche Anamnese der 52jährigen Frau (SW 377/62) sind unauffällig, insbesondere keine Angaben über irgendwelche Magen-Darmerkrankungen. Die 52jährige Frau erkrankte perakut an heftigen Kopfschmerzen mit Erbrechen und raschem Bewußtseinsverlust. Bei Klinikeintritt war sie tief komatos. Blutdruck 190/100 mm Hg. Hämoglobin 110%, Erythrocyten 5,2 Mill./mm³, Thrombocyten normal, Leukocyten 13'700, Rest-N 36 mg-%. Klinisch wurde die Diagnose einer Encephalorrhagie gestellt. Die Patientin erhielt Konakion, Syncavit, Glucose 50% i.v., Adrenoxyd und Cocktail lytique.

Ernährung bis zum Tode am dritten Hospitalisationstag parenteral. Die Autopsie erfolgte $2\frac{1}{2}$ Std post mortem. Autoptisch findet man eine massive Encephalorrhagie im linken Frontallappen mit Ventrikeldurchbruch und Hirnödem. Die a.Z. sind in sämtlichen Abschnitten des Magen-Darmtraktes stark vermehrt, am stärksten jedoch wiederum in den oralen Bereichen. Der Mittelwert beträgt 391 a.Z. pro 100 Krypten, die Abweichung vom Mittelwert der Normalfälle + 291 = 7,6 σ, (P gegen 0).

Patienten mit Carcinoidtumoren oder Carcinoidsyndrom. Eine 68jährige Patientin mit einem metastasierenden Dünndarm-Carcinoid und typischem Carcinoidsyndrom zeigt einen Wert von 78 a.Z. pro 100 Krypten, wobei eine Verminderung im gesamten Duodenum und Dünndarm und eine leichte Erhöhung im Colon descendens vorliegt, die Unterschiede zur Norm sind jedoch nicht signifikant. Bei einem 57jährigen Patienten mit einem atypischen Carcinoidsyndrom bei einem serotoninproduzierenden, kleinzelligen Bronchuscarcinom wird eine Verminderung der a.Z. auf 41 pro 100 Krypten gefunden. Die Verminderung betrifft wiederum in erster Linie den Dünndarm. Verglichen mit den Normalfällen ist diese Reduktion signifikant ($P = 0,046$). Vergleicht man diesen Fall jedoch mit dem Mittelwert der Patienten mit extraintestinalen Malignomen, ergibt sich keine Signifikanz der Differenz mehr (vgl. unten). Beim dritten Fall handelt es sich um einen 61jährigen Mann, bei welchem durch Zufall ein Ileumcarcinoïd entdeckt und zusammen mit einem 20 cm langen Stück Ileum entfernt wurde. Es bestanden Metastasen in Niere und mesenterialen Lymphknoten, und die 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung war vor der Operation leicht erhöht. Im betreffenden Ileumresektat wurden insgesamt 600 Krypten auf verschiedenen Schnittstufen oral und aboral des Carcinoids ausgezählt, es resultiert ein Durchschnittswert von $M = 127$, $\sigma = \pm 10$. (Ausführliche Darstellung dieser Fälle bei HEDINGER u. Mitarb.)

Diskussion

Zu den vorstehenden Resultaten sind zunächst einige *Einwände* vorzubringen. Größte Schwierigkeiten bietet die Auswahl von Vergleichsfällen. In unserem Sektionskollektiv gibt es natürlich keine sog. „Normalfälle“, wenn man von den plötzlich aus voller Gesundheit akzidentell Verstorbenen absieht. Diese haben wiederum den Nachteil, daß sie klinisch nicht oder nur ungenügend dokumentiert sind. Die Zusammensetzung unserer Vergleichsgruppe stellt einen Kompromiß dar, indem sie einerseits Unfalltodesfälle, andererseits Fälle mit Krankheiten enthält, welche nach unserem Ermessen keine Veränderungen am argentaffinen Zellsystem aufweisen.

Bei der Betrachtung der Mittelwerte verschiedener Gruppen fällt die relativ große Streuung auf. Diese ist teilweise durch die individuelle Schwankungsbreite, teilweise durch methodische Fehler bedingt. Eine entscheidende Rolle spielt die Autolyse (vgl. Tabelle 1). Die Abnahme der argentaffinen Zellen beträgt für den Durchschnittswert eines Darmes in den ersten 3 Std ca. 30%, für einzelne Abschnitte jedoch mehr. Besonders in Magen, Duodenum und terminalem Colon erfolgt der Abfall besonders rasch. EDER u. Mitarb. (1959) geben auf Grund experimenteller Untersuchungen am Duodenum des Meerschweinchens für die ersten 3 Std eine Abfallquote von 70% an. Da EDER u. Mitarb. als Ausgangswert die Zahlen von sofort nach dem Tod fixiertem Material verwendeten, sind ihre Werte mit den unserigen nicht ohne weiteres vergleichbar. Unser Ausgangswert basiert auf Gewebe, welches erst 30—50 min nach dem Tod fixiert werden

konnte. Gegenüber Biopsiepräparaten finden wir in unserem Autopsiegewebe 30% kleinere Werte nach 1 und 50% kleinere Werte nach 2 Std im Rectum. Im Sigmoid sind die Zahlen nach 2 Std um 41% und im Coecum ebenfalls nach 2 Std um 10% vermindert. Allerdings stammen die Biopsiepräparate aus tumorös veränderten Abschnitten, es wurde jedoch darauf geachtet, daß die Gewebsstücke für die Auszählung der argentaffinen Zellen aus tumorfernen Bezirken entnommen wurden. Der Nachteil der autolysebedingten Ungenauigkeit, welcher dem Verwenden von Autopsiematerial gegenüber von Biopsiematerial anhaftet, wird durch die Möglichkeit, das argentaffine Zellsystem mehr oder weniger als Ganzes zu erfassen, wieder aufgewogen.

Die Streuung hängt weiterhin von der Auszählmethode ab, was deutlich in Abb. 1 zum Ausdruck kommt. Die durch die anatomische Struktur der Magenschleimhaut für diesen Abschnitt aufgezwungene Auszählmethode nach Gesichtsfeldern besitzt eine untragbar hohe Streuung. Zur Kritik verschiedener Auszählmethoden verweisen wir auf HARDMEIER und HEDINGER 1965. Der Fehler der in den übrigen Abschnitten angewandten Methode der Auszählung längsgetroffener Krypten beträgt dagegen nur etwa 10%, ein Wert, der durch wiederholtes Auszählenlassen ein und desselben Präparates bestimmt worden ist.

Schließlich bringen die erwähnten Schwierigkeiten bei der Gewinnung von geeignetem Gewebsmaterial und die Aufteilung der Fälle nach Krankheitsgruppen eine zahlenmäßige Einschränkung des Untersuchungsgutes mit sich. Schlußfolgerungen sollten deshalb mit besonderer Vorsicht gewertet und als vorläufige Ergebnisse betrachtet werden.

I. Verteilung bei den Vergleichsfällen („Normalfälle“)

In der *Magenschleimhaut* finden wir die höchsten Werte in der Pylorusgegend (240 a.Z. pro 100 Gesichtsfelder gegenüber 125 im Corpus und 115 im Cardiabereich). Im Darm finden sich hohe Werte im *Duodenum* (150 a.Z. pro 100 längsgetroffene Krypten) und im *Rectum* (190 a.Z.). Nach dem juxtapylorischen Abschnitt des Duodenums nehmen die a.Z. aboralwärts allmählich ab und erreichen ein Minimum von 60 a.Z. im *Jejunum*. Vom *Coecum* an nehmen die a.Z. wieder kontinuierlich zu (vgl. Abb. 1), eine Verteilung wie sie schon von I. FRIEDMANN 1934 an Operationspräparaten gefunden worden ist. Mittelwert der Gesamtzahl der a.Z., wiederum als Anzahl der a.Z. pro 100 längsgetroffene Krypten ausgedrückt, und die Standardabweichung betragen für die Vergleichsgruppe $M = 100$, $\sigma = \pm 38$. Zwei Dritteln der Fälle liegen innerhalb des einfachen Streuungsintervall $\pm \sigma$. Auch BROUSSY und BARRY (1944) fanden bei ihren Untersuchungen Schwankungen von 30—40% der a.Z.

II. Das Verhalten der argentaffinen Zellen unter krankhaften Bedingungen

Das Schrifttum über zahlenmäßige Veränderungen der a.Z. umfaßt neben einer größeren Zahl tierexperimenteller Untersuchungen auch Beobachtungen an umschriebenen Abschnitten des menschlichen Magen-Darmtraktes. Eine *Vermehrung* wurde bei chronischer Gastritis, in der Frühphase der Colitis ulcerosa sowie bei Pneumatosis cystoides coli beobachtet (HAMPERL, HARDMEIER, VERITY u. Mitarb.). Im vorliegenden Untersuchungsgut finden wir eine signifikante Vermehrung der a.Z. auf 150 bei 5 Patienten mit Nierenveränderungen ohne

Urämie (vgl. Tabelle 6). Die Diskussion dieses Verhaltens möchten wir einer gesonderten Darstellung vorbehalten (FUNK u. Mitarb.). Eine signifikante Vermehrung der a.Z. liegt weiterhin bei den auf S. 296 und 297 dargestellten Einzelfällen mit cerebralen Veränderungen vor, bei Fall 1 (13jähriger Knabe) finden wir 177 a.Z., bei Fall 2 (52jährige Frau) 391 a.Z. Beiden Patienten ist eine sehr lange perorale Nahrungskarenz vor dem Tode gemeinsam und bei beiden ist das Darmepithel besonders gut erhalten. Eine Beeinflussung der a.Z. durch die cerebralen Prozesse kommt kaum in Frage, da eine Reihe von Patienten der Vergleichsgruppe mit ebenfalls cerebralen Läsionen wie Verletzungen oder Encephalorrhagien unauffällige Werte aufweist. Die Vermehrung der a.Z. um 31% bei den 5 Patienten mit tumorbedingtem Stauungssikterus (vgl. Tabelle 8), eine Vermehrung, welche in erster Linie das Duodenum betrifft, ist nicht signifikant. Auch hier dürfte die Ernährungsweise vor dem Tod eine Rolle gespielt haben. Tatsächlich erhielten diese Patienten während längerer Zeit peroral nur flüssige Kost und zusätzlich Mischinfusionen. Es sei in diesem Zusammenhang auf tierexperimentelle Untersuchungen von TÖRÖ (1929) hingewiesen, welcher nach Ligatur des Ductus pancreaticus ein Verschwinden der a.Z. beobachtete, ferner auf Untersuchungen von WERMEL u. Mitarb. (1948), wonach es im Tierversuch nach partieller Entfernung des Pankreas zu einer Vermehrung der a.Z. kommt. Bei unseren Fällen mit Zerstörung des Pankreas durch Tumoren ist kein einheitliches Verhalten der a.Z. festzustellen.

Eine *Verminderung* der a.Z. wird in der Literatur bei Pernicosa (ERÖS, JACOBSON), Sprue (JACOBSON) und beim Spätstadium der Colitis ulcerosa beschrieben (VERITY u. Mitarb.). Die Befunde von ERÖS und JACOBSON über eine Verminderung bei Pernicosa sind jedoch von anderer Seite nicht bestätigt worden (FEYRTER). Beobachtungen über Veränderungen an Zellen, welche mit argyrophilen Methoden dargestellt wurden, sollen hier nicht weiter erörtert werden. Eigenartig ist in unserem Untersuchungsgut die starke Verminderung der a.Z. um rund 50% in sämtlichen Abschnitten des Magen-Darmtraktes bei Patienten mit Primärmalignomen außerhalb des Gastrointestinaltraktes und die fehlende Abnahme der a.Z. bei Individuen mit intraabdominalen Primärtumoren. Unterschiede in der Ernährungsweise der beiden Gruppen können wir an Hand der Krankengeschichten nicht eruieren. Hingegen ist der Krankheitsverlauf bei den Fällen mit extraintestinalen Primärtumoren länger und der allgemeine Körperzerrfall stärker ausgeprägt. Eine Beeinflussung der a.Z. durch therapeutische Maßnahmen ist mit Ausnahme der Patientin 2 der Tabelle 9, welche bis kurz vor dem Tod Endoxan erhielt, kaum anzunehmen. Die bei 6 von 7 Patienten durchgeführten Röntgenbestrahlungen liegen zeitlich zurück und betrafen extraabdominale Bezirke.

Bei den übrigen in unserem Patientengut vertretenen Krankheiten zeigt sich innerhalb des Streubereiches eine auffällige Konstanz der a.Z. Es ergeben sich dabei gewisse Diskrepanzen mit Beobachtungen über den Serotoninstoffwechsel unter pathologischen Bedingungen beim Menschen. So fanden SCHMID u. Mitarb. (1960, 1961) bei Patienten mit Lebercirrhose, Carcinomen des Magen-Darmtraktes und bei Status nach Magenresektion eine Verminderung des Blutsertonins. Unsere Patienten mit Lebercirrhose zeigen jedoch keine Verminderung der a.Z., ein einzelner sogar eine beträchtliche Vermehrung. Unsere Pa-

tienten mit intestinalen Malignomen zeigen Werte, welche denjenigen der Vergleichsgruppe entsprechen. Selbst die massive Überschwemmung des Organismus mit Serotonin bei serotoninproduzierenden Tumoren führt zu keiner nennenswerten Veränderung der Anzahl a.Z. im Vergleich zu geeigneten Kontrollgruppen. Einzig im Operationspräparat des Ileums eines Patienten mit metastasierendem Ileumcarcinoid in Kombination mit einer Nierencyste finden wir eine Vermehrung der a.Z. Wir verweisen hier auf die gesonderte Darstellung von HEDINGER u. Mitarb. (1965).

In Anbetracht des raschen autolytischen Schwindens der Argentaffinität muß auch unter vitalen Bedingungen mit einer unspezifischen Beeinflussung der Argentaffinität gerechnet werden. Die starke Verminderung der a.Z. bei ausgeprägter Tumorkachexie läßt an diese Möglichkeit denken. Umgekehrt ist anzunehmen, daß eine extreme Ruhigstellung des Verdauungsapparates intra vitam, wie sie bei einigen unserer Fälle sicher vorliegt, zu einer verzögerten autolytischen Beeinflussung führt. Für dieses Argument spricht, daß sich bei unseren Fällen mit erhöhten Werten die Vermehrung auf jene Abschnitte beschränkt, wo die autolytische Abnahme besonders rasch erfolgt. Eine Sonderstellung nehmen die Fälle mit Vermehrung der a.Z. bei Nierenerkrankungen ohne Urämie ein. Hier betrifft die Vermehrung sämtliche Abschnitte.

Der zu einem Schwund oder einer Vermehrung der argentaffinen Granula führende physiologische Reiz ist, wie bereits erwähnt, nicht bekannt. Auch fehlen genaue Kenntnisse über die Korrelation zwischen Serotoningehalt des Darms und der Anzahl a.Z. beim Menschen. Möglicherweise spielt sich die Freisetzung von Serotonin aus den a.Z. in Bereichen ab, welche sich nicht in einem Schwund der Argentaffinität äußern. Unter vitalen Bedingungen kommt es, abgesehen von experimentellen Voraussetzungen, wahrscheinlich erst in extremen Situationen zu einem Verschwinden der argentaffinen Granula.

Zusammenfassung

Bei 70 Patienten, welche an den Folgen verschiedener Krankheiten oder Unfälle verstorben sind, wird die Anzahl der argentaffinen Zellen des gesamten Magen-Darmtraktes auf durchschnittlich 20 Stufen bestimmt, wobei die Zahlen im Magen auf 100 Gesichtsfelder, im Darm auf 100 längsgetroffene Krypten bezogen werden. Da die argentaffinen Zellen unter dem Einfluß der Autolyse rasch schwinden, kann nur Gewebe verwendet werden, welches spätestens innerhalb von 3 Std nach dem Tod fixiert wird. Der Durchschnittswert der Vergleichsgruppe (14 Unfalltodesfälle und 25 Patienten, welche an kardiovaskulären Leiden starben) beträgt 100 argentaffine Zellen pro 100 Krypten oder Gesichtsfelder. Hohe Werte werden in den oralen Abschnitten, wie in der Pylorusschleimhaut des Magens und im juxtapylorischen Anteil des Duodenums, ferner im Rectum festgestellt. Innerhalb eines recht großen Streuungintervalls von ca. $\pm 40\%$ verhalten sich die Zahlen der argentaffinen Zellen bei verschiedenen pathologischen Zuständen auffallend konstant. So finden sich bei Patienten mit Lebercirrhose, primären malignen Tumoren des Magen-Darmtraktes und bei Patienten mit Nierenleiden, welche zu einer Urämie führten, keine signifikanten Abweichungen von den Werten der Vergleichsfälle. Signifikante Vermehrungen der argentaffinen Zellen um 50% sind bei Patienten mit Nierenveränderungen ohne

Urämie und extrem hohe Werte bei 2 Fällen mit längerer peroraler Nahrungs-karenz nachweisbar. Eine signifikante Verminderung um ca. 50% liegt dagegen bei Patienten mit extraabdominalen Primärtumoren vor. Ursache der Vermin-de rung dürfte in erster Linie eine unspezifische Einwirkung auf das Verdauungs-epithel sein.

The Number of Argentaffine Cells of the Human Gastrointestinal Tract in Normal and Pathological Conditions

Summary

A report is given on the number of argentaffine cells in an average of 20 specimens per case of the entire gastrointestinal tract (in the stomach per 100 visual areas, in the intestine per 100 longitudinal crypts) of 70 patients, who died of various diseases or accidents.

Since autolysis causes rapid loss of the argentaffine granules, it is important to use only tissue fixed within 3 hours after death. The average value for the control group (14 accident cases and 25 patients with cardiovascular diseases) came to 100 argentaffine cells per 100 crypts or visual areas. High values were found in the oral parts, as in the juxtapyloric part of the stomach and duodenum, and in the rectum. Within a fairly broad range of distribution of $\pm 40\%$, the number of argentaffine cells in various pathological situations was strikingly constant. Thus, no significant differences could be found in patients with liver cirrhosis, primary malignant tumors of gastrointestinal tract, and kidney diseases leading to uremia when compared with the control cases.

A significant increase in the number of argentaffine cells (by about 50%) could be demonstrated in patients with kidney diseases without uremia, and extremely high rates were found in two cases with prolonged fasting.

There was a significant decrease of about 50% in patients with extra-ab-dominal primary tumors. The main cause of this decrease was probably a non-specific effect on the intestinal mucosa.

Literatur

- BROUSSY, J., et J. BARRY: La cellule entéro-chromo-argentaffine. Biol. et Méd. **42**, 8—26 (1944).
- EDER, M., B. MARKUS u. K. LOEWER: Zur Funktion des enterochromaffinen Zellsystems des Darms im Experiment. Beitr. path. Anat. **121**, 50—63 (1959).
- ERÖS, G.: Untersuchungen über die klinische und biologische Bedeutung der „argentaffinen“ Zellen des Magendarmtraktes. I. Mitt. Wien. klin. Wschr. **46**, 1119—1121 (1933).
- FEYRTER, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen, 2. Aufl. Wien u. Düsseldorf: Wilhelm Maudrich 1953.
- FISHER, R.A.: Statistical methods, 13. ed. Edinburgh and London: Oliver & Boyd 1958.
- FRIEDMANN, I.: Ein Beitrag zur Kenntnis der basalgekörnten gelben Zellen des Darmtraktes beim Menschen. Z. mikr.-anat. Forsch. **36**, 99—136 (1934).
- FUNK, H.U., E. WEBER u. CHR. HEDINGER: Vermehrung der argentaffinen Zellen und Karzinide des Magendarmtraktes bei Nierenveränderungen. Virchows Arch. path. Anat. **340**, 312—319 (1966).
- GEIGY, J.R.: Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Basel 1960.
- HAMPERL, H.: Über die „gelben (chromaffinen)“ Zellen im gesunden und kranken Magen-darmschlauch. Virchows Arch. path. Anat. **266**, 509—548 (1927).

- HARDMEIER, TH.: Pneumatosis cystoides coli und argentaffines System. *Gastroenterologia* (Basel) **100**, 111—124 (1963).
- Zur Differentialdiagnose der Pigmentierungen des Verdauungstraktes. *Path. et Mikrobiol.* (Basel) **28**, 437—442 (1965).
- , u. CHR. HEDINGER: Das Verhalten argentaffiner Zellen im Bereich stenosierender Dickdarmtumoren. *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 332—338 (1965).
- HEDINGER, CHR., TH. HARDMEIER u. H.U. FUNK: Das argentaffine System des Verdauungstraktes bei Karzinoidsyndrom. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 304—311 (1966).
- JACOBSON, W.: The argentaffine cells and pernicious anaemia. *J. Path. Bact.* **49**, 1—19 (1939).
- SCHMID, E., U. ROSENBUSCH, K. HEINKEL, K. SCHWEMMLE u. H. SCHÖN: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. *Gastroenterologia* (Basel) **96**, 275—290 (1961).
- I. SENG, N. HENNING u. K. HEINKEL: 5-Hydroxytryptamin und Erkrankungen der Verdauungsorgane. *Gastroenterologia* (Basel) **93**, 235—255 (1960).
- TÖRÖ, E.: Über enterochromaffine Zellen. *Anat. Anz.* **67**, 49—58 (1929).
- VERITY, M.A., S.M. MELLINKOFF, M. FRANKLAND and M. GREIPEL: Serotonin content and argentaffin and Paneth cell changes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **43**, 24—31 (1962).
- WERMEL, E.M., and E.A. KACHAROVA: A study of the basal-granular cells of the mucosa during regenerative processes in the pancreas. *Anat. Rec.* **101**, 605—612 (1948).

Prof. Dr. CHR. HEDINGER
Pathologisches Institut des Kantonsspitals
CH 8401 Winterthur/Schweiz