

## Vermehrung der argentaffinen Zellen und Carcinoide des Magen-Darmtraktes bei Nierenveränderungen\*

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

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

Eingegangen am 9. September 1965

Anlässlich der systematischen Untersuchung argentaffiner Zellen des Magen-Darmtraktes von Sektionsfällen zeigte sich bei Patienten mit Nierenveränderungen ohne Urämie wie Nierencysten, Hypernephrom und Infarkt eine gegenüber Kontrollfällen signifikante Vermehrung der argentaffinen Zellen. Bei 2 Fällen waren ferner die erwähnten Nierenveränderungen mit einem sekretorisch aktiven Carcinoid vergesellschaftet. Da hinter dieser Kombination möglicherweise mehr als bloßer Zufall steht, seien unsere Beobachtungen kurz dargestellt.

### Eigene Beobachtungen<sup>1</sup>

#### A. Fälle mit Vermehrung der argentaffinen Zellen

Die 5 Patienten im Alter von 60—84 Jahren (Tabelle) kamen innerhalb  $2\frac{3}{4}$  Std nach dem Tode zur Autopsie. Der ganze Verdauungstrakt von Cardia bis Rectum wurde sofort nach der

Tabelle. Fünf Fälle mit signifikanter Vermehrung der argentaffinen Zellen in Magen und Darm bei Nierenveränderungen ohne Urämie

Fall	Alter Jahre	Geschlecht	Anzahl argentaffi- ner Zellen pro 100 Krypten bzw. Gesichtsfelder	Hauptbefund	Nierenbefund
1	77	♀	146	Lungenembolie, Hypertonie	Cysten
2	69	♂	163	Klappenvitium (Endocarditis rheumatica)	Infarkt linke Niere
3	60	♂	150	Cor pulmonale bei Emphysem	Cysten
4	82	♀	105		Hypernephrom
5	84	♂	183	Hepatitis chronica	Cysten

Herausnahme in 4%iger, gepufferter Formalinlösung fixiert und pro Darm an ca. 20 verschiedenen Querschnitten (je 3 aus Magen und Duodenum, ca. 10 aus Dünndarm, 4—5 aus Dickdarm) die Anzahl argentaffiner Zellen pro 100 längsgetroffener Krypten (im Magen pro 100 Gesichtsfelder) bestimmt. Die 6—10  $\mu$  dicken Paraffinschnitte wurden nach der Methode von MASSON-HAMPERL versilbert (Bedeutung der Autolyse für die Beurteilung der argentaffinen Zellen und Einzelheiten der Technik siehe bei FUNK u. Mitarb. 1966 sowie HARDMEIER u.

\* Untersuchungen mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds, Kredite Nr. 2089 und 2861.

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Krankengeschichten möchten wir auch an dieser Stelle den Herren Prof. A. M. FEHR (Chefarzt der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur) und Prof. F. WUHRMANN (Chefarzt der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur) bestens danken.

Mitarb. 1965). Die Resultate der Auszählung sind zusammen mit den pathologischen Befunden in der Tabelle zusammengestellt, wobei die Gesamtzahl der argentaffinen Zellen im Durchschnittswert pro 100 Krypten bzw. Gesichtsfelder, ausgedrückt ist. Total wurden ca. 1200—2000 Krypten ausgewertet.

Bei den Fällen 1, 3 und 5 der Tabelle handelt es sich um solitäre oder multiple größere Cysten einer oder beider Nieren mit gut erhaltenem Restparenchym, somit nicht um das charakteristische Bild der Cysten- oder Schwammniere. Bei Fall 2 lag eine Arteriosklerose der Nierenarterie und ein totaler Infarkt der linken Niere vor. Eine Urämie wurde bei keinem dieser Fälle beobachtet. Die Zahlen der argentaffinen Zellen der 5 Fälle von der Tabelle geben folgenden Mittelwert ( $M$ ), Standardabweichung ( $\sigma$ ).

$$M = 150, \quad \sigma = \pm 29.$$

Als Vergleichsgruppe stehen uns 30 Fälle ohne Nierenveränderungen mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren zur Verfügung, von welchen 14 an Unfällen, die übrigen an kardiovaskulären Erkrankungen verstorben sind.

Aus der ursprünglich 39 Patienten umfassenden Vergleichsgruppe wurden 9 Fälle, welche nur leichte Nierenveränderungen aufwiesen, eliminiert. Zufälligerweise ist der Mittelwert dieser reduzierten Vergleichsgruppe mit demjenigen der ursprünglichen identisch. Dagegen ändern sich Streuung und Freiheitsgrade für die Berechnung der Signifikanz von Unterschieden. Mittelwert ( $M$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Kontrollgruppe betragen:

$$M = 100, \quad \sigma = \pm 39.$$

Die Differenz von +50 zwischen den Mittelwerten der 5 Patienten mit Nierenveränderungen und dem Mittelwert der Kontrollgruppe ist signifikant ( $P$  unter 0,02 nach dem  $t$ -Test

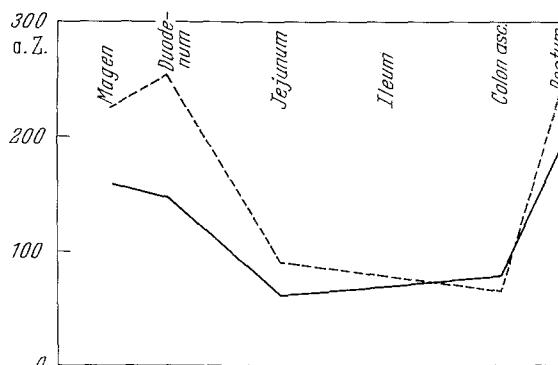


Abb. 1. Verteilung der argentaffinen Zellen bei den 30 Vergleichsfällen und den 5 Patienten der Gruppe A. Die Vermehrung betrifft in erster Linie den Magen, das Duodenum, den Dünndarm bis zum distalen Ileum und in verminderter Maße das Rectum. — Kontrollen, - - - Patienten mit Nierenveränderungen

von FISHER). Die Vermehrung der argentaffinen Zellen betrifft in erster Linie Magen, Duodenum, den Dünndarm bis zum unteren Ileum und in verminderter Maße das Rectum (Abb. 1).

### B. Fälle mit Carcinoid

#### *Fall 1. Hypernephroides Carcinom und atypisch lokalisiertes Carcinoid.*

Der beim Tode 79jährige Mann (SW 365/61) machte bis zu seinem 55. Lebensjahr keine ernsthaften Erkrankungen durch. Damals traten vorübergehende Durchfälle auf. Diese dauerten 1—2 Wochen und waren mit Meteorismen und geringen Schmerzen in der Nabelgegend kombiniert. Kein Fieber. Zur Abklärung wurde der Patient schließlich hospitalisiert. Die Untersuchungen ergaben eine histaminrefraktäre Achylie mit geringer Makrocytose. Im Stuhl konnten Fettsäuren, Seifen und Neutralfett nachgewiesen werden, ferner bestand eine Milchüberempfindlichkeit. Klinisch wurde die Diagnose einer einheimischen Sprue gestellt. Unter milchfreier Diät und Substitutionstherapie konnte der Patient gebessert entlassen werden. Im Alter von 78 Jahren trat ein hartnäckiger Pruritus auf, welcher eine erneute Spitalbehandlung notwendig machte. Die Untersuchung ergab einen Abdominaltumor mit

Lungenmetastasen. Schließlich entwickelte sich in der Nabelgegend ein Tumorknoten, dessen histologische Untersuchung ein Carcinoid ergab. Die 5-Hydroxyindolessigsäure-(5-HIES)-Ausscheidung im Urin war, allerdings erst nach dieser Excision bestimmt, normal. Ein Flush trat weder spontan, noch provoziert auf. Im Alter von 79 Jahren erfolgte der Tod.

*Pathologisch-anatomische Diagnose.* Hypernephroides Carcinom der linken Niere mit Metastasen. Status nach Excision eines Carcinoids der Paraumbilicalgegend vor  $\frac{1}{2}$  Jahr.

*Organbefunde:* Hirn (1380 g): Ödem, Atrophie und Hydrocephalus internus.

Herz (440 g): Erweiterung beider Vorhöfe, exzentrische Hypertrophie der linken Kammer. Braune Pigmentierung und grobfleckige Fibrose des Myokards. Carcinommetastasen im Myokard der rechten Herzhöhlen. Stenosierende Coronarsklerose.

Lunge: Chronisches Emphysem und multiple grobknotige Carcinommetastasen. Mantelpneumonie.

Leber (1380 g): Braune Atrophie, keine Metastasen.

Magen-Darmtrakt: Fibroleiomyom des Oesophagus. Metastasen des hypernephroiden Carcinoms im Ileum und im Zwerchfell. Chronische Enteritis. Melanosis coli. Multiple Varicen in Duodenum, Ileum und Colon. Status nach Excision eines Carcinoids der Paraumbilicalgegend, wahrscheinlich ausgehend von Überresten des Ductus omphalomesentericus. Ein zweites Carcinoid, welches evtl. als Primärtumor in Frage gekommen wäre, kann trotz sorgfältiger gezielter Untersuchung nicht gefunden werden. Eine Auszählung der argentaffinen Zellen des Magen-Darmtraktes wurde damals nicht vorgenommen.

Milz (190 g): Carcinommetastasen.

Urogenitalsystem. Doppelfaustgroßes hypernephroides Carcinom der linken Niere mit breitem Einbruch in Nierenbecken und Nierenvenen. Metastasen in der rechten Niere. Arterio- und Arteriolsklerose beider Nieren. Myoglanduläre Prostatahyperplasie. Hodenatrophie.

Endokrine Organe. Struma nodosa colloidis partim calculosa mit Carcinommetastasen.

Skelet. Carcinommetastasen in 11. Brustwirbel, 8. und 12. Rippe rechts sowie im linken Trochanter major.

*Histologische Untersuchung des Carcinoids* (BW 1978/61). Der Tumor entspricht einem typischen Carcinoid und besteht aus gitterförmig angeordneten, soliden Strängen und Nestern von regelmäßigen, kleinen Zellen mit hellem feingranuliertem Cytoplasma und eher chromatinreichen Kernen. Mitosen sind selten. In der Umgebung des Tumors ist das kollagene Bindegewebe teils hyalinisiert, teils verkalkt. Tumorstränge können bis in die Bauchmuskulatur hinein verfolgt werden. Rudimente von Schleimhautresten sind nirgends zu sehen. Die Ver Silberung nach MASSON-HAMPERL fällt positiv aus (Abb. 2).

*Epikrise.* Bei einem 78jährigen Mann wird klinisch ein Abdominaltumor mit einer vermeintlichen Nabelmetastase gefunden. Die bioptische Untersuchung dieser Metastase ergibt überraschenderweise ein Carcinoid mit typischer histochemischer Reaktion. Ein halbes Jahr später stirbt der Patient an einem metastasierenden hypernephroiden Carcinom der linken Niere. Da autoptisch kein anderes Carcinoid gefunden werden kann, wird das Nabelcarcinoid als Primärtumor, ausgehend von Überresten des Ductus omphalomesentericus, aufgefaßt.

*Fall 2. Carcinoid des Ileums mit Metastasen in Kombination mit Nierencystern und Hyperplasie der argentaffinen Zellen.*

1963, im Alter von 59 Jahren, rheumatische Beschwerden im rechten Knie, 1964 gürtelförmig ausstrahlende Schmerzen im Bereich der Thorax/Abdomen-Grenze, Pollakisurie, Polyurie und Nykturie, später linksseitige Facialisparesis. 1965 Feststellung eines cystischen Tumors der rechten Niere. Urin wiederholt normal, insbesondere nie Erythrocyten nachweisbar. Trotzdem wurde der Patient wegen Verdachts auf Hypernephrom zur Operation in die Chirurgische Klinik des Kantonsspitals Winterthur eingewiesen. Bei der Operation wurde aber nur eine gut apfelgroße Cyste am oberen Pol der rechten Niere ausgeschält.

Die histologische Untersuchung der makroskopisch unauffälligen Cyste zeigte zu unserer Überraschung, daß sowohl die Cystenwand wie auch das angrenzende Nierenparenchym Carcinoidgewebe enthielten (BW 1486/65 Abb. 3 und 4). Sämtliche histochemischen Reaktionen der argentaffinen Zellen (Versilberung nach MASSON-HAMPERL, Ferrireduktion nach SCHMORL, Diazokupplung und Primärfloreszenz) fielen positiv aus.

Die nach der Operation wiederholt vorgenommene quantitative Bestimmung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin ergab leicht erhöhte Werte um 17 mg/24 Std. Da bei dem geringen Lipidgehalt der Tumorzellen und den Zeichen der Entdifferenzierung zu erwarten war, daß

es sich höchstwahrscheinlich um eine Metastase eines intestinalen Carcinoide in einer Nierenzyste handeln mußte (s. FUNK u. Mitarb. 1965) und da damit die Niere sehr wahrscheinlich noch weiteres Carcinoidgewebe enthielt, wurden 4 Wochen später die Entfernung der rechten Restniere und eine Revision des Abdomens vorgenommen. Dabei präsentierte sich im Ileum ein ca. linsengroßes Carcinoide mit der charakteristischen Fibrosierung der Subserosa und Abknickung des Darms (MILLER und HERRMANN), ferner eine walnußgroße Metastase in einem mesenterialen Lymphknoten.

Die histologische Untersuchung ergab wiederum das typische Bild eines Carcinoide mit positiven histochemischen Reaktionen (BW 2119/65). Auch in der Restniere ließen sich noch

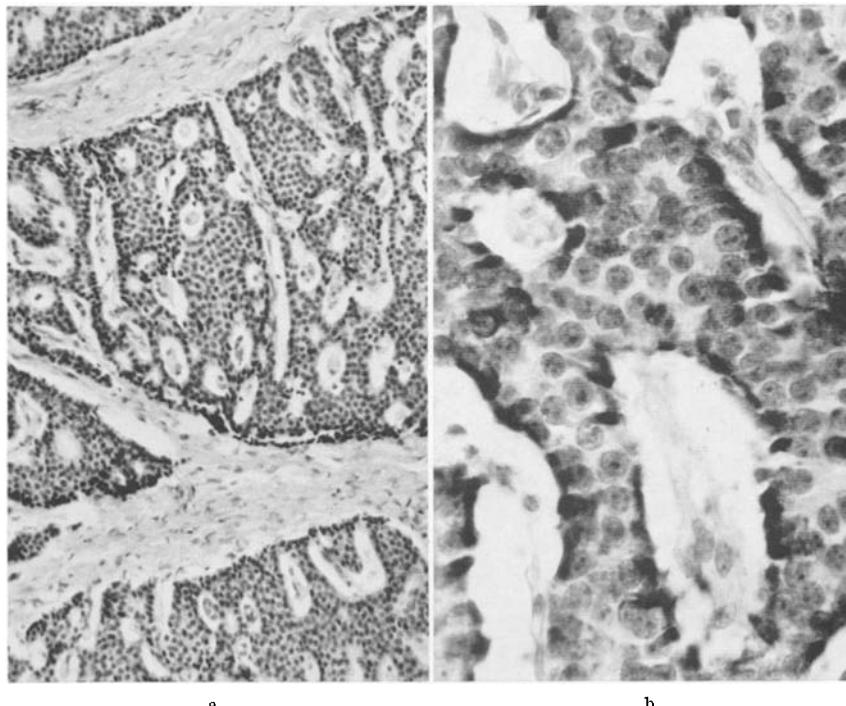


Abb. 2a u. b. Fall 1, 79jähriger Mann, Nabelcarcinoide. a Typische Strukturen mit regelmäßigen kleinen Zellen (Paraffin, HE, 150 $\times$ ). b Gleicher Tumor. Besonders die Zellen am Rande der Zellstränge enthalten reichlich argentaffine Granula (Paraffin, Versilberung nach MASSON-HAMPERL, 600 $\times$ )

Carcinoidzellen nachweisen, das Nierenparenchym und die Nierengefäße boten sonst histologisch normale Verhältnisse. Nach der zweiten Operation ging die 5-HIES-Ausscheidung um ca. 60% zurück. Nach 6 wöchigem Spitalaufenthalt konnte der Patient völlig beschwerdefrei nach Hause entlassen werden. Bei der zweiten Operation, während der Manipulation an der tumorbefallenen Darmschlinge, wurde ein Flush beobachtet, was neben der allerdings nur mäßig erhöhten 5-HIES-Ausscheidung auf ein sekretorisch aktives Carcinoide hinweist.

Im 24 cm langen Ileumresektat, welches unmittelbar nach der Entfernung fixiert werden konnte, wurde in 6 Querschnitten, je 3 oral und 3 aboral vom Tumor, die Zahl der argentaffinen Zellen bestimmt (Anzahl argentaffine Zellen pro 100 längsgetroffene Krypten). Der aus den 6 Schnittstufen resultierende Mittelwert ( $M$ ) und die Standardabweichung ( $\sigma$ ) betragen:

$$M = 127, \quad \sigma = \pm 10.$$

Dieser Wert ist selbst in Anbetracht des guten Erhaltungszustandes des Darmepithels ungewöhnlich hoch. Bei den 30 Kontrollfällen fanden wir für das Ileum einen Wert von  $M = 69$ ,  $\sigma = \pm 30$  argentaffine Zellen pro 100 Krypten. Wir können deshalb eine Hyperplasie der argentaffinen Zellen vermuten.

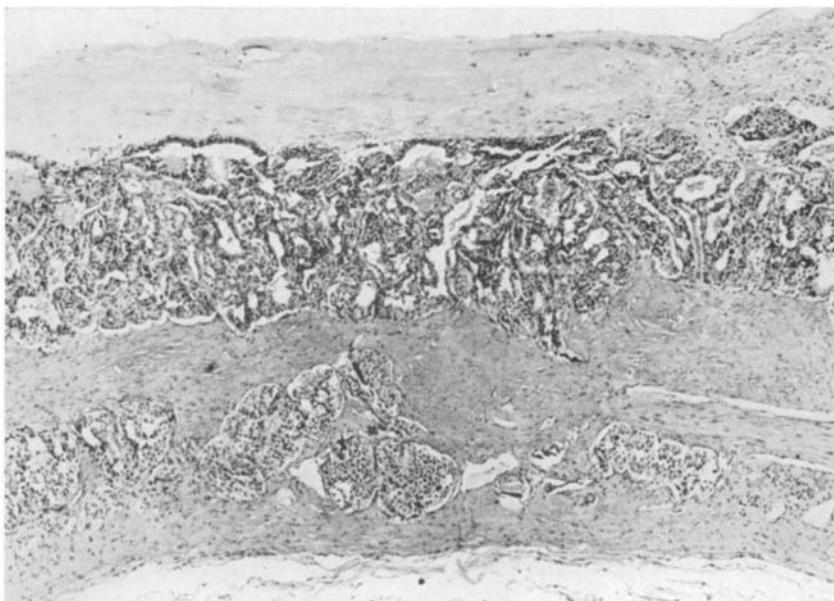


Abb. 3. Fall 2, 61jähriger Mann. Metastase eines Ileumcarcinoide in einer Nierencyste. Bild der Cystenwand, die massiv von Carcinoidgewebe durchsetzt ist (Paraffin, HE, 60×)

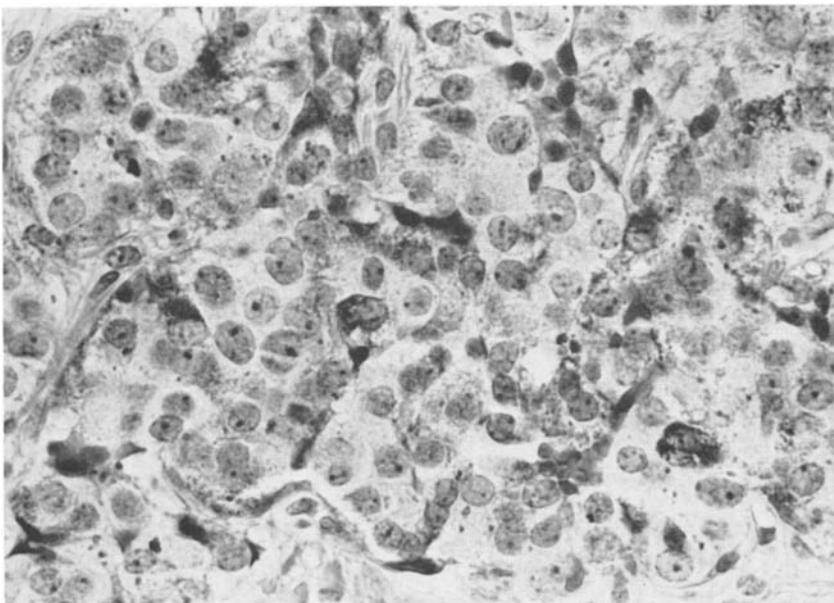


Abb. 4. Fall 2, 61jähriger Mann. Metastase eines Ileumcarcinoide in einer Nierencyste. Zahlreiche Zellen enthalten argentaffine Granula. Zudem lassen sich gewisse Zelltypen, wie verschiedene große Zellen und gehäuft zweikernige Zellen erkennen (Paraffin, Versilberung nach MASSON-HAMPERL, 600×)

**Epikrise.** Bei einem 61jährigen Mann wird in einer zufällig entdeckten und operativ entfernten Nierencyste überraschenderweise Carcinoidgewebe gefunden. Die vorgenommene Bestimmung der 5-HIES-Ausscheidung im Urin ergibt leicht erhöhte Werte. Bei einem zweiten Eingriff wird die rechte Restniere sowie ein linsengroßes Ileumcarcinoide mit einer

größeren Mesenterialmetastase entfernt. Nach der zweiten Operation sinkt die 5-HIES-Ausscheidung auf normale Werte ab. Ein spontaner Flushanfall wird nie beobachtet, hingegen tritt ein solcher Anfall während der chirurgischen Entfernung des wahrscheinlichen Primärtumors im Ileum auf. In der dem Tumor benachbarten Ileumschleimhaut wird eine Hyperplasie der argentaffinen Zellen festgestellt.

Den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist noch beizufügen, daß wir bei Durchsicht der Sektionsprotokolle von 12 Patienten mit Carcinoidsyndrom in 4 Fällen Hinweise auf größere Nierencysten fanden. Andererseits konnten wir bei 800 unausgewählten Autopsien von Patienten über 50 Jahren nur in 15% der Fälle größere Nierencysten feststellen.

### Diskussion

Das gemeinsame Merkmal der vorliegenden Fälle mit Nierenveränderungen ohne Urämie ist eine signifikante Vermehrung der argentaffinen Zellen von 100 auf 150 pro 100 Krypten, d. h. um 50%, oder die Kombination mit einem Carcinoid. Bei den Nierenveränderungen handelt es sich viermal um solitäre oder multiple Nierencysten, zweimal um ein hypernephroides Carcinom und einmal um einen Niereninfarkt. Eine zufällige Kombination eines bestimmten und seltenen Merkmals wie Vermehrung der argentaffinen Zellen oder Carcinoid mit einer relativ häufigen und nicht lebensverkürzenden Veränderung, wie z. B. Nierencysten, ist nicht auszuschließen. Andererseits bestehen aber doch Zeichen, die auf einen Zusammenhang zwischen Nierenveränderungen und argentaffinem System hinweisen.

So fehlen bei unseren Fällen andere Prozesse, die eine Vermehrung der Zahl argentaffiner Zellen erklären könnten. Die Kombination eines pathologischen Geschehens am argentaffinen System mit Nierenveränderungen ist auch schon anderen Untersuchern aufgefallen. So führt FEYRTER 1956 in seiner Studie „Zur Pathologie und Klinik des Darmcarcinoids“ die Kombination eines intestinalen Carcinoids mit Hypernephrom in der Rubrik „Zweimal oder mehrmals verzeichnete, an sich nicht alltägliche, möglicherweise bemerkenswerte Befunde“ auf, indem er zweimal ein Carcinoid bei einem benignen und einmal bei einem malignen Hypernephrom beobachten konnte. Wir fanden bei einer Patientin mit hypernephroidem Carcinom eine massive Vermehrung der argentaffinen Zellen, besonders in Magen und Duodenum, und bei einem weiteren Patienten mit einem hypernephroiden Carcinom ein Carcinoid des Dünndarmes. Auffällig ist auch die Kombination eines eigentlichen Carcinoidsyndroms mit Nierenveränderungen. So werden bei 4 der 12 Patienten mit derartigem Syndrom, von denen uns die Sektionsprotokolle zur Verfügung stehen, ausdrücklich größere Nierencysten vermerkt, eine Häufigkeit, die deutlich über der durchschnittlichen Frequenz des Vorkommens von größeren Nierencysten in unserem Sektionsgute liegt.

Die bekannten Nierenwirkungen des Serotonins, des 5-Hydroxytryptamins (5-HT), lassen keine sicheren Schlüsse über eine allfällige gegenseitige Beeinflussung von argentaffinem System und Niere zu. So lassen sich zwar die Nieren im Tierversuch und beim Menschen durch Serotonin funktionell und morphologisch beeinflussen (s. bei ERSPAMER, HEDINGER, SCHMIDT und SCHULTIS, ZBINDEN). Andererseits kommt es bei der Ratte nach oraler Wasserbelastung oder bei Kochsalzapplikation zusammen mit Wasserbelastung und parenteraler Gabe von Adiuretin zu einer vermehrten 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung und einer gleichzeitigen Abnahme des 5-Hydroxytryptamingehaltes des Darms

(ERSPAMER und BERTACCINI zit. in ERSPAMER, 1961). Es ist vorläufig aber noch unbekannt, ob die bei diesen Mechanismen mitwirkenden Serotoninmengen zu einer Veränderung der Argentaffinität führen und ob umgekehrt eine Vermehrung der argentaffinen Zellen um 50% wie bei unseren Fällen eine wirksame Erhöhung des 5-Hydroxytryptaminspiegels in Blut und Gewebe zur Folge hat.

Bemerkenswerterweise sieht man bei Nierenkrankheiten mit Urämie keine Erhöhung der Zahl argentaffiner Zellen, sondern im Gegenteil eher eine Verminderung. So fanden wir bei 5 Fällen mit vasculärer oder pyelonephritischer Schrumpfniere und Urämie einen Durchschnittswert von  $M = 79$ ,  $\sigma = \pm 12$  argentaffinen Zellen pro 100 Krypten gegenüber  $M = 100$ ,  $\sigma = \pm 39$  bei den Vergleichsfällen, eine Verminderung, die allerdings nicht signifikant ist. Qualitative Veränderungen lassen sich an den argentaffinen Zellen auch bei Urämie nicht feststellen. Die Tendenz zur Verminderung der Zahl argentaffiner Zellen bei Urämie erstaunt nicht, da diese Zellen außerordentlich empfindlich sind und bei einer urämischen Enteritis wahrscheinlich geschädigt werden.

Eine eindeutige Aussage über den Zusammenhang zwischen Nierenveränderungen ohne Urämie und Vermehrung argentaffiner Zellen des Verdauungstraktes oder Carcinoid ist vorläufig noch nicht zu machen. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs ist aber bemerkenswert und kann nur durch weitere Beobachtungen endgültig bestätigt oder abgelehnt werden. Die Schwierigkeit der weiteren Abklärung liegt dabei vor allem in der Beschaffung des geeigneten Untersuchungsgutes, da wegen der Autolyse nur Gewebe erfolgsversprechend untersucht werden kann, das maximal innerhalb von 3 Std nach dem Tode fixiert worden ist, eine Tatsache, welche die Auswahl geeigneter Fälle stark einschränkt.

### Zusammenfassung

Bei 5 Patienten mit Nierenveränderungen ohne Urämie (solitäre oder multiple Cysten, hypernephroides Nierencarcinom und Niereninfarkt) konnte gegenüber einer Kontrollgruppe von 30 Patienten ohne Nierenveränderungen eine signifikante Vermehrung der argentaffinen Zellen des Magen-Darmtraktes festgestellt werden. Zwei weitere Patienten mit hypernephroidem Nierencarcinom oder Nierencyste wiesen ein Carcinoid auf. Ferner wurden bei 4 von 12 Patienten mit Carcinoidsyndrom multiple oder solitäre Nierencysten beobachtet. Wahrscheinlich liegt hinter dieser Kombination mehr als ein bloßer Zufall. Bisherige Untersuchungsergebnisse über die Serotoninwirkung an der Niere weisen auf eine Veränderung der Nierendurchblutung im Sinne einer Vasoconstriction hin. Ob zwischen den Nierenveränderungen und der Vermehrung der argentaffinen Zellen (diffuse Hyperplasie oder Carcinoid als „knotige Hyperplasie“) ein Zusammenhang über den Serotoninstoffwechsel besteht, kann auf Grund des spärlichen Untersuchungsgutes und in Ermangelung von Paralleluntersuchungen über den Serotoninstoffwechsel vorläufig nicht entschieden werden.

### Increase of Argentaffine Cells and Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract in Renal Disease

#### Summary

The correlation between renal diseases and the argentaffine system of the gastrointestinal tract was investigated. In 5 patients with renal lesions but without

uremia (solitary or multiple cysts, hypernephroid renal carcinoma, and renal infarcts) the number of argentaffine cells was found to be significantly higher than in a control group of 30 patients without any renal lesions. Two further patients with hypernephroid renal carcinomas had also a carcinoid tumor. At least 4 of 12 patients with a malignant carcinoid syndrome showed multiple or solitary cysts of the kidneys. This combination is estimated to be more than accidental. Previous results of studies of the action of serotonin on the kidney disclose a change in the renal blood flow (vasoconstriction). Whether the renal changes and the increase of argentaffine cells (diffuse hyperplasia or carcinoid as „nodular hyperplasia“) can be correlated with serotonin-metabolism cannot be decided at present from the scanty material studied, and from the paucity of parallel studies on the metabolism of serotonin.

### Literatur

- ERSPAMER, V.: Recent research in the field of 5-Hydroxytryptamine and related Indolealkylamines. In: *Fortschritte der Arzneimittelforschung*. Hrsg. von E. JUCKER. Basel: Birkhäuser 1961.
- FEYRTER, F.: Zur Pathologie und Klinik des Darmkarzinoides. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1073—1078 (1956).
- FISHER, R. A.: *Statistical methods*, 13. Aufl. Edinburgh and London: Oliver & Boyd 1958.
- FUNK, H. U., TH. HARDMEIER u. CHR. HEDINGER: Zur Beurteilung der Dignität intestinaler Karzinoide. *Z. Krebsforsch.* **67**, 278—288 (1965).
- , E. WEBER, CHR. HEDINGER u. TH. HARDMEIER: Die Zahl argentaffiner Zellen des menschlichen Verdauungstraktes unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 289—303 (1966).
- HAMPERL, H.: Über die „gelben (chromaffinen)“ Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch. *Virchows Arch. path. Anat.* **266**, 509—548 (1927).
- HARDMEIER, TH.: Pneumatosis cystoides coli und argentaffines System. *Gastroenterologia (Basel)* **100**, 111—124 (1963).
- , u. CHR. HEDINGER: Das Verhalten argentaffiner Zellen im Bereich stenosierender Dickdarmtumoren. *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 332—338 (1965).
- HEDINGER, CHR.: Karzinoidsyndrom und Serotonin. *Helv. med. Acta* **25**, 351—379 (1958).
- MILLER, E. R., and W. HERRMANN: Argentaffin tumors of the small bowel: A Roentgen sign of malignant change. *Radiology* **39**, 214—225 (1942).
- SCHMIDT, H. G., u. K. SCHULTIS: Serotonin und Nierenfunktion. *Z. ges. exp. Med.* **139**, 238—247 (1965).
- SETTE, P., e C. STEGER: Contributo sperimentale allo studio della sindroma da carcinoide. *Arch. ital. Mal. Appar. dig.* **30**, 509—522 (1963).
- 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).
- ZBINDEN, G.: Biochemische, funktionelle und morphologische Organveränderungen durch Beeinflussung des 5-Hydroxytryptaminstoffwechsels. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **39**, 225—259 (1960).

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