

## Endokrin aktive Tumoren mit Amyloidstroma\*

### Eine morphologische Untersuchung von Insulinomen und einem Calcitonin produzierenden Tumor

H. STEINER

Institut Universitaire d'Anatomie pathologique, Lausanne  
(Direktor: Prof. Chr. Hedinger)

Eingegangen am 5. August 1969

#### *Tumors with Endocrine Activity Producing Amyloid*

#### *A Morphological Study in Insulinomas and in Calcitoninoma*

*Summary.* The analysis of the endocrinologically active tumours that produce amyloid discloses that amyloid is deposited in two forms:

1. Deposition of amyloid between the tumour cells. The production of amyloid possibly occurs inside the epithelial cell.

2. A strictly subendothelial deposition of amyloid.

The second form was seen in one of the insulinomas and is considered to be typical for this tumor, whereas the direct, nonsubendothelial form of deposition in thyroid cancer with the production of calcitonin is common for this tumor. In one of our insulinomas we observed both forms of deposition.

Amyloid seems to be produced by many tumours derived from cells of the "Helle Zellen" system. However, considering our results, we feel that various pathogenetic mechanisms might exist to induce an amyloid production. We think therefore that its formation is not dependent on a particular cell type but represents rather a reaction to an influence on the tumour cell from the outside.

We discuss other observations: 1. almost complete absence of A<sub>2</sub>-cells in the islets of Langerhans in one insulinoma case and 2. frequency of mast-cells in insulinomas.

*Zusammenfassung.* Die Analyse endokrin aktiver Tumoren mit Amyloidstroma hat ergeben, daß zwei Arten von Amyloidablagerung vorkommen:

1. Direkte Bildung oder Induktion der Produktion durch die Tumorzellen und Ablagerung des Amyloids zwischen den Zellen und außerhalb der Gefäße.

2. Ablagerung im Bereich der subendothelialen Gefäßmembran.

Diese Form kommt bei einem unserer Insulom-Fälle allein vor und wird auch in der Literatur als typische und alleinige Form der Amyloidablagerung beschrieben. Hingegen ist ausschließlich die Variante 1 zu finden im Fall des C-Zell-Tumors der Schilddrüse. Im zweiten Insulom können subendotheliale Ablagerungen und Schollen innerhalb von Tumorzellgruppen wie beim medullären Schilddrüsenkarzinom gesehen werden.

Amyloidproduktion mag zwar bei einer besonderen Gruppe endokrin aktiver Tumoren, besonders auch bei den Tumoren des Helle-Zellen-Systems typisch sein. Der Umstand, daß wir ganz verschiedene Bilder der Amyloidablagerung haben — eine subendotheliale und eine direkt mit den Tumorzellen zusammenhängende —, scheint uns ein wichtiges Indiz dafür, daß die pathogenetischen Mechanismen nicht einheitlich sind. Wir nehmen deshalb auch an, daß die Amyloidbildung von außen induziert wird und nicht an ein bestimmtes Zellsystem gebunden ist. Weiter können wir bestätigen, daß die endokrine Aktivität auch bei einem klinisch stummen Tumor histologisch nachweisbar sein kann, wenn Gegenspielerdrüsen zum Ausgleich der Hormonbalance eingesetzt werden.

Die gehäuften Beobachtungen der letzten Jahre von medullärem Schilddrüsenkarzinom mit Amyloidstroma und der Nachweis, daß diese Tumorform endokrine

---

\* Herrn Prof. E. Uehlinger, Zürich, zum 70. Geburtstag.

Aktivität hat, haben das Interesse an dieser eigenartigen Spielform endokriner Tumoren neu geweckt. Die Frage nach Mechanismus und Bedeutung dieser Amyloidablagerung ist ja noch keineswegs befriedigend beantwortet, und es gibt gute Gründe, solche Tumoren mit verschiedener Herkunft und endokriner Aktivität morphologisch zur Beobachtung von Gemeinsamkeiten und von organspezifischen Besonderheiten miteinander zu konfrontieren. Wir teilen in dieser Arbeit einige Beobachtungen endokrin aktiver amyloidbildender Tumoren mit, die im Pathologischen Institut der Universität Lausanne gemacht worden sind. Klinische Verläufe und morphologische Grundtatsachen sind in letzter Zeit mehrfach beschrieben worden (Muller, 1969; Porta, Yerry und Scott, 1962; Kay, 1968). Wir werden deshalb nur auszugsweise darüber Angaben machen und uns vorwiegend mit der Eigenart der Amyloidablagerung befassen. Weiter werden wir am Rand noch einige Beobachtungen über endokrine Interrelationen mitteilen.

### Patienten und Methoden

Die 3 Fälle entstammen dem Beobachtungsgut der Lausanner Kliniken. Im ersten Fall einer kompressiven Struma ließ sich biptisch ein medulläres Schilddrüsenkarzinom nachweisen, das in der Folge gleichzeitig chirurgisch behandelt wurde. Bei 2 Fällen wurde ein Hyperinsulinismus präoperativ diagnostiziert und ein vermutetes Insulom entfernt.

#### *a) Klinische Daten<sup>1</sup>*

*Fall 1.* 59jährige Frau (EL 10319 und 10986/68). Die Patientin beklagt sich seit vielen Monaten über retrosternales Oppressionsgefühl und bemerkt eine allmähliche Zunahme des Halsumfanges. Die klinische Untersuchung zeigt eine enthyreote Struma mit Kompressionsyndrom im Bereich der oberen Thoraxapertur. Im übrigen ist die 160 cm große und 72 kg schwere Hausfrau gesund. Die Laboruntersuchungen, auch der Elektrolyte und der alkalischen Phosphatase, sind normal. Operativ entdeckt man einen ausgedehnten metastasierenden Tumor, der sich im Schnellschnitt als medulläres Schilddrüsenkarzinom mit Amyloidstroma entpuppt. Die komprimierenden Metastasen müssen in einer zweiten Operation mit Sternotomie entfernt werden.

*Fall 2.* 52jährige Frau (EL 19535/69). Die Patientin wird eingewiesen zur Abklärung von einem 1 Jahr dauernden Zustand von häufigem Unwohlsein, gefolgt von Unmöglichkeit zu gehen und zu sprechen. Diese Symptome pflegen sofort zu verschwinden nach Einnahme von etwas Zucker. Die Untersuchungen bei dieser 62 kg schweren und 150 cm großen Patientin ergeben häufige Hypoglykämiekrisen bei Glucosewerten um 30 mg/100 ml. Die Funktionsprüfungen der hypophyseosurrenalen Achse und der Schilddrüse fallen normal aus. Es besteht ein mäßiger Hyperinsulinismus mit fehlendem Ansprechen der B-Zellen auf Leucin und mäßigem Ansprechen auf Tolbutamid. Die Patientin reagiert hingegen sehr günstig auf Diazoxid, einem Hemmer der Insulinsekretion, mit einem Anstieg des Blutzuckers. Der Glucose-Assimilationswert *K* ist mit 1,6 normal. Unter Glucagonbelastung stellt sich ein deutlicher und langdauernder Anstieg des Blutzuckers ein. Gleichzeitig entsteht eine hypertensive Krise mit Anstieg des Blutdruckes auf 220/120 mm Hg. Chirurgisch wird ein Tumor des Pankreaskopfes von 1 cm Durchmesser entfernt. Bei der Kontrolle 2 Monate später ist der Blutzucker normal, die Insulinämie nach Tolbutamid weniger hoch als präoperativ. Kein Phäochromocytom.

*Fall 3.* 19jährige Frau (EL 11558/65). Seit 2 Jahren ab und zu Unwohlsein und Kopfschmerzen gefolgt von Krämpfen und Harninkontinenz. Das 75 kg schwere und 167 cm große Mädchen weist bei der klinischen Untersuchung die klassischen Symptome eines Hyperinsulinismus mit starkem Anstieg der Insulinämie nach Glucose und Tolbutamid auf. Die Nüchternwerte der Glucose im Blut liegen oft um 30 mg-%. In der Chirurgischen Universitätsklinik

<sup>1</sup> Für die Überlassung klinischer Daten danke ich Herrn Prof. F. Saegesser und Herrn Prof. A. Vannotti.

wird operativ ein kirschgroßer Tumor im Bereich des processus uncinatus des Pankreas entfernt. Nach postoperativer hyperglykämischer Krise normalisiert sich der Glucosestoffwechsel vollständig. Die Patientin zeigt auch eine Normalisierung des Gewichtes auf 62 kg (13 kg weniger als 4 Monate früher).

### *b) Morphologische Untersuchungsmethoden*

Neben den üblichen histologischen Techniken wurden folgende speziellen Untersuchungen durchgeführt:

*Zur Charakterisierung des Schilddrüsentumors.* Histochemische Darstellung der Aktivität der  $\alpha$ -Glycerophosphat-Dehydrogenase (Wattenberg und Leong, 1960) und der Acetylcholinesterase (Koelle und Friedenwald, 1949) in Kryostatschnitten. Nachweis argentaffiner Zellen nach Masson-Hamperl (1927) und mit der alkalischen Diazokupplungsreaktion (Pearse, 1961), der Argyrophilie nach Grimelius (1968) und Hellerström-Hellman (1960) nach Bouin-Fixation.

Diese 2 Techniken wandten wir auch zur Darstellung der A<sub>1</sub>-Zellen (Hellerström und Hellman, 1960) und der A<sub>2</sub>-Zellen (Grimelius, 1968) der Langerhansschen Inseln an. Die *B-Zelldarstellung* wurde mit Aldehydfuchsin in der Modifikation nach Runge (Müller, Runge und Ferner, 1956) und nach Ivic (1959) mit Viktoriablau ausgeführt. Mit diesen beiden Färbungen werden auch die A-Zellen in ihrer Gesamtheit einigermaßen zuverlässig dargestellt. Mastzellen und Weichselbaum-Körnchen der B-Zellen stellten wir mit Toluidinblau dar. Den *Amyloidnachweis* führten wir polarisationsoptisch in Kongorot gefärbten Schnitten (Missmahl, 1957) und nach Fluorochromierung mit Thioflavin-T (Vassar und Culling, 1959) durch.

### **Resultate**

*Fall 1. Metastasierendes medulläres Schilddrüsenkarzinom.* Histologisch ist das Bild sehr auffällig: Es finden sich Medaillons und Flächen von polyedrischen Zellen (Abb. 1a) mit großem Cytoplasmasaum mit feiner Granulierung, mittelgroßen Kernen mit deutlicher Kernmembran und ziemlich großem Nucleolus. Die Polymorphie ist verhältnismäßig wenig ausgeprägt. Gelegentlich lassen sich aber auch vesiculäre und trabeculäre Strukturen (Abb. 1b) neben den überwiegend medullären Bezirken feststellen. In gewissen Bezirken fällt die Ähnlichkeit mit einem typischen Carcinoidtumor auf.

Die Amyloidproduktion ist sehr ausgeprägt und geht nicht von den Gefäßen aus, sondern scheint unmittelbar von der Tumorzelle induziert zu sein. Amyloid-schollen fallen deshalb als von Tumorzellen umgebene Kugeln auf (Abb. 1), die polarisationsoptisch in der Kongorotfärbung grün aufleuchten. Breite Bänder von kollagenem Bindegewebe durchziehen den Tumor und erscheinen im polarisierten Licht silbergrau. Mastzellen sind nicht nachweisbar.

Die für die C-Zellen der Schilddrüse charakteristische hohe Konzentration der  $\alpha$ -Glycerophosphat-Dehydrogenase (Abb. 2a) findet sich in allen Tumorzellen, während der Nachweis der Acetylcholinesterase nur teilweise positiv ausfällt. Mit der Grimeliuschen Versilberungsmethode lassen sich schwarze Granula in einem Teil der Zellen sehr schön darstellen (Abb. 2b), während die Hellerström-Hellman-Reaktion und die Nachweisversuche argentaffiner Substanzen negativ ausfallen.

Zusammengefaßt läßt sich das Bild als das eines typischen C-Zelltumors erfassen. Als Besonderheit mag die geringe Positivität der Acetylcholinesterase auffallen. Die entfernteste Nebenschilddrüse aus dem Bereich des Schilddrüsenbettes ist deutlich umgebaut im Sinne einer wasserklaren und Hauptzell-Hyperplasie

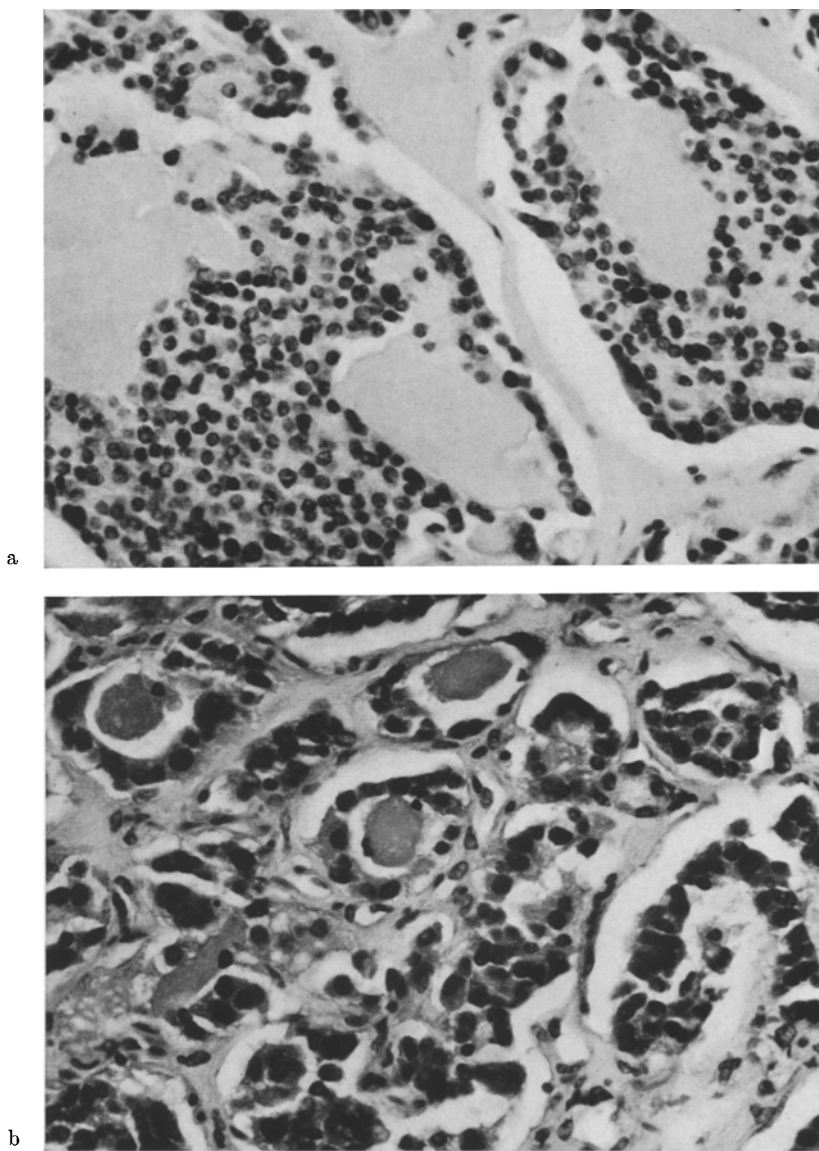
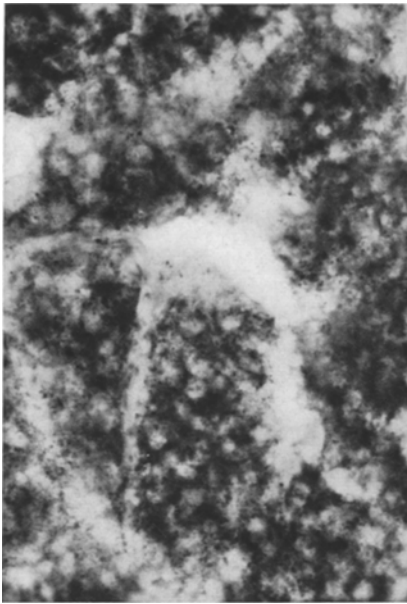


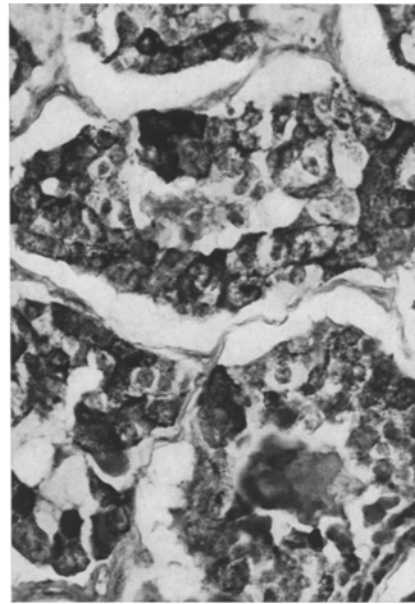
Abb. 1a u. b. Fall 1: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. EL 10986/69, 56jährige Frau. a Inmitten solider Tumorzellverbände Inseln von Amyloid — ohne Zwischenschaltung von Capillaren. HE. Maßstab 130:1. b Neben dem überwiegend medullären Aspekt sind aber auch mehr vesiculäre und trabeculäre Strukturen anzutreffen. HE. Maßstab 150:1

(Abb. 3) mit teilweise adenomartigen Strukturen. Am Rand ist zu erwähnen, daß die Nebenschilddrüse von ektopischem Thymusgewebe umgeben ist.

*Fall 2. B-Zellinsulom.* Der histologische Grundaufbau dieses ohne eigentliche Bildung einer fibrösen Kapsel gut abgegrenzten Tumors ist recht ähnlich demjenigen des Schilddrüsenkarzinoms in Fall 1. Der kleine Tumor weist neben

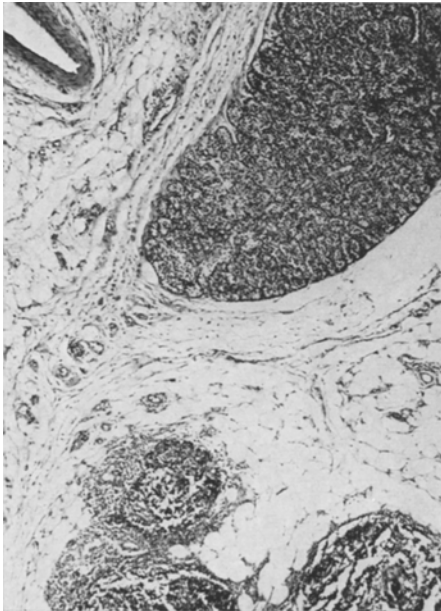


a

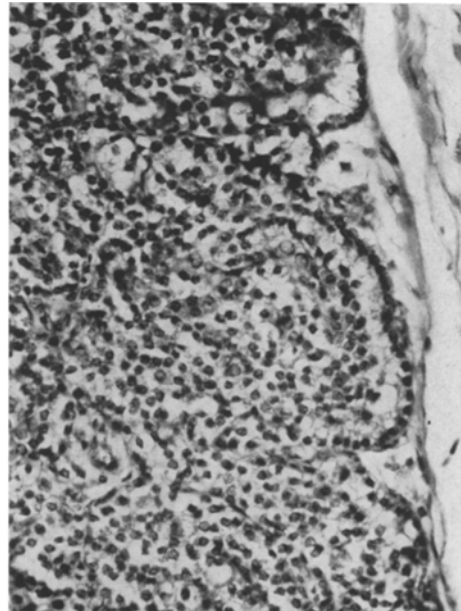


b

Abb. 2a u. b. Fall 1: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, 56jährige Frau. a EL 10986/69. Stark positiver Ausfall der histochemischen Darstellung der  $\alpha$ -Glycerophosphat-Dehydrogenase in den C-Zellen. Methode nach Wattenberg und Leong (1960). Maßstab 400:1. b EL 10319/69. In der Großzahl der Zellen des Tumors sind mit der Grimeliuschen Methode (1968) argyrophile Granula nachweisbar. Maßstab 400:1



a



b

Abb. 3a u. b. Fall 1: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, EL 10986/69, 56jährige Frau. a Kompensatorische wasserklare und Hauptzellhyperplasie mit adenomartigen Strukturen als Folge der endokrinen Aktivität des Schilddrüsentumors. HE. Maßstab 27,5:1. b Ausschnitt aus a. HE. Maßstab 250:1

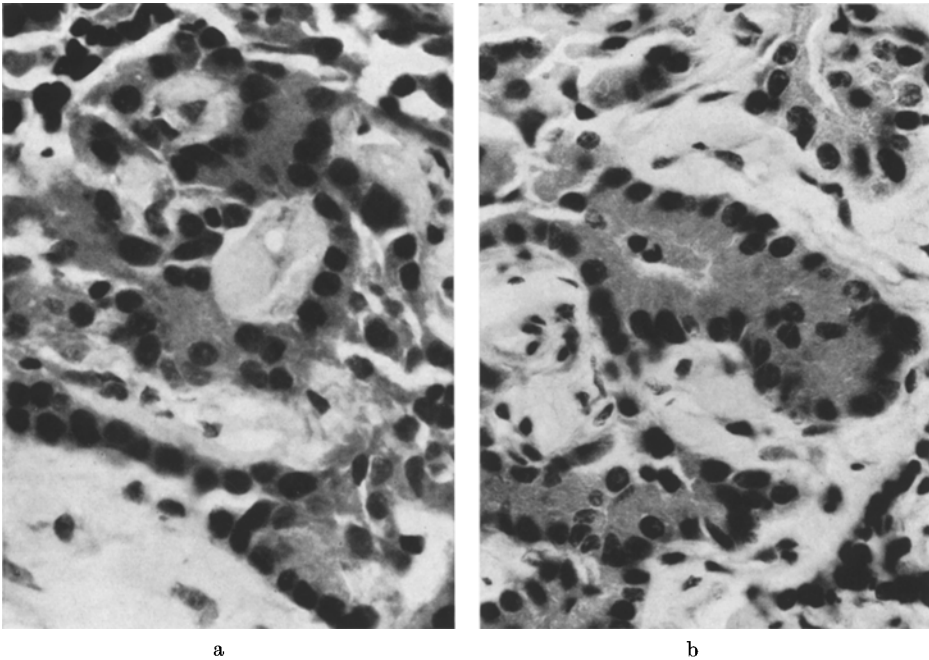


Abb. 4a u. b. Fall 2: Insulom. EL 19535/68, 52jährige Frau. a Direkte pericelluläre Amyloid-Produktion und -Ablagerung ohne Zwischenschaltung von Endothelien. HE. Maßstab 760:1.  
b Daneben aber auch eindeutig subendotheliales Amyloid. HE. Maßstab 600:1

kollagenem Bindegewebe eben solche Schollen von Amyloid auf (Abb. 4a), die von Zellgruppen und Strängen aus polyedrischen Elementen umgeben sind. Die Schollen ergeben z. T. den Eindruck von eigentlichen Psammomkörpern. Daneben ist aber auch deutlich subendotheliale Ablagerung von Amyloid nachzuweisen (Abb. 4b). Die Zellpolymorphie ist ausgeprägt; die Kerne sind im Verhältnis zum Cytoplasma groß, vereinzelt finden sich Mitosen. Nicht selten wird auch intracytoplasmatisch mit Kongorot Rotfärbung erzeugt. Das Cytoplasma praktisch aller Zellen ist dicht gepackt mit B-Zellgranula. A-Zellen sind nicht nachweisbar. Weichselbaum-Körnchen sind spärlich.

In der Pankreasbiopsie desselben Falles finden sich zahlreiche Inselscheiben, deren durchschnittlicher Durchmesser (im Schnitt gemessen und nicht mathematisch auf den Äquator korrigiert) eher klein ist. Mit der Methode von Gomori-Runge und von Ivic kommen fast ausschließlich stark granulierte B-Zellen zur Darstellung, mit den Silberfärbungen werden nur wenige Inselzellen positiv. Je nach Darstellungsmethode werden 5—10% der Inselzellen als A-Zellen charakterisiert, nur ein Bruchteil davon entspricht den für die Glucagon-Produktion verantwortlichen  $A_2$ -Zellen. Mastzellen sind gelegentlich anzutreffen.

Zusammengefaßt besteht das typische Bild eines B-Zelladenoms mit Amyloidstroma und gleichzeitig starker Dominanz voll granulierter B-Zellen bei weitgehendem Fehlen der  $A_2$ -Zellen in den Langerhansschen Inseln.

*Fall 3. B-Zellinsulom mit spärlicher Granulation.* Dieser Fall unterscheidet sich histologisch wesentlich von den zwei vorhergehenden, weil hier das Amyloid

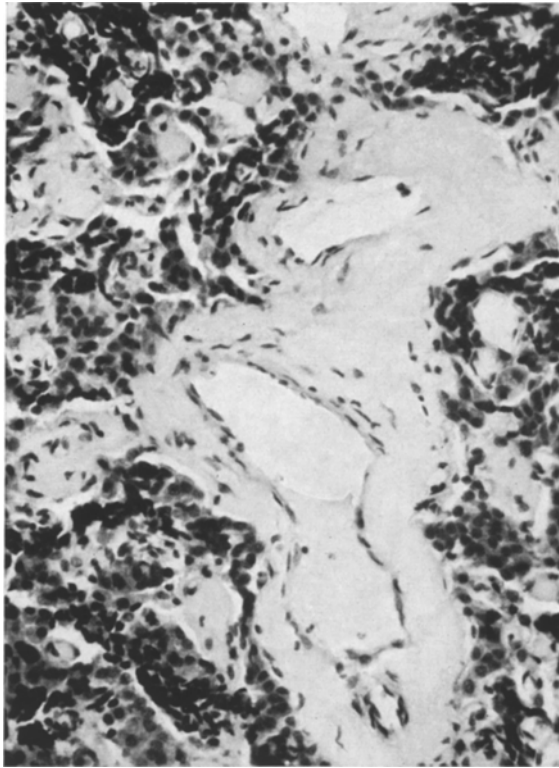


Abb. 5. Fall 3: Insulom, EL 11558/65, 19jährige Frau. Ausschließlich subendotheliale Ablagerung des Amyloids in Gefäßen aller Kaliber. HE. Maßstab 160:1

sich ausschließlich um Capillaren und größere Gefäße im Bereich der subendothelialen Zone ablagert (Abb. 5). Damit werden weniger Schollen als Stränge von Amyloid erzeugt. Die Adenomzellen sind ziemlich polymorph, weisen breitere Cytoplasmasäume auf als in Fall 2. Zum Teil läßt die Anordnung der Zellgruppen wieder an ein Carcinoid denken. Der B-Zellgranula-Gehalt ist sehr spärlich; hingegen lassen sich reichlich Weichselbaum-Körnchen darstellen. Hyalines Bindegewebe ist eher wenig vorhanden. Die Anzahldichte der Mastzellen ist deutlich höher als in Fall 2. Diese sind fast ausschließlich zwischen Amyloid und Tumorzellverbänden eingelagert. Argrophile Zellen sind nicht nachweisbar. Im mitentfernten Pankreassaum sind Langerhanssche Inseln nicht vorhanden.

Zusammengefaßt besteht ein typisches Insulom mit Amyloidstroma, das ausschließlich subendothelial abgelagert wird. Eine starke Aktivität der Tumorzellen läßt sich aus dem reichen Gehalt an Weichselbaum-Körnchen schließen.

### Diskussion

#### *a) Vorkommen von amyloidproduzierenden Tumoren*

Amyloidablagerungen in Tumoren sind vorwiegend bei Schilddrüsenkarzinomen und endokrin-aktiven Nesidioblastomen beobachtet worden, aber auch in Carcinoiden, Hypophysen- und Nebennierengeschwülsten (Cohen, 1967). Häufig-

keitsangaben sind in der letzten Zeit vermehrt gemacht worden. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom mit Amyloidstroma wurde in großen Serien in 4,5–6,5% der untersuchten Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen (Muller, 1969; Kay, 1968; Woolner, Behars und Black, 1961). Bei diesen Tumoren werden oft exzessiv hohe Calcitoninwerte gefunden (Neher u. Mitarb., 1968; Cunliff u. Mitarb., 1968), daneben aber auch in Einzelfällen viele andere Stoffe mit Hormonwirkung.

Über die Häufigkeit von Insulomen mit Amyloidproduktion gibt die Literatur weniger Aufschluß: Porta, Yerry und Scott (1962) haben sie in 3 von 6 untersuchten Fällen nachgewiesen, wir haben sie im pathologischen Institut der Universität Zürich einmal bei 10 kontrollierten Fällen (Siebenmann, Steiner und Uehlinger, im Druck) beobachtet. Meissner (1966) hat festgestellt, daß Hyalin-(Amyloid-)Ausscheidungen zwischen den Inseln Tumorzellverbänden ausschließlich bei endokrin-aktiven Insulinomen gesehen wird.

Weit weniger häufig ist die Amyloidproduktion beim Carcinoid (Šterba, 1968). Doch mag in diesem Zusammenhang auf die oft starke morphologische Ähnlichkeit von C-Zelltumoren und Insulinomen mit Carcinoiden hingewiesen werden, die z. T. auf histochemische und biochemische Gemeinsamkeiten ausgedehnt werden können (z. B. Aminspeicherung). Daneben ist auf die mögliche Ablagerung von Amyloid bei Nebennieren- und Hypophysentumoren hinzuweisen. Frequenzangaben fehlen aber. Es mag zusammengefaßt auffallen, daß die amyloidproduzierenden endokrinen Tumoren großteils von den von Feyrter (1953) als Helle-Zellen-System bezeichneten morphologischen Zelltypen abgeleitet werden können.

Die Malmögruppe von Ljungberg und von von Studnitz (1967) sowie eine Anzahl amerikanischer Gruppen (Übersicht bei Schimke u. Mitarb., 1968) haben über die familiäre Häufung dieser Tumoren und deren Kombination mit Phäochromocytomen, Neurinomen, Neurofibromatose und Parathyreoidea-Adenomen berichtet.

#### *b) Form der Amyloidablagerung*

Unsere Untersuchungen zeigen zwei völlig verschiedene Formen der Amyloidproduktion: Im Fall des medullären Schilddrüsenkarzinoms (Abb. 1–3) scheint die Amyloidproduktion direkt von der Tumorzelle, vielleicht schon intracellulär induziert zu sein. Das selbe Bild zeigt auch Fall 2, ein Insulom (Abb. 4a), ein Bild, das, so weit wir die Literatur übersehen, noch nicht mitgeteilt worden ist. In diesem Fall und in Fall 3 wird die Amyloidablagerung auch subendothelial gefunden, in Fall 3 ausschließlich. Auch von Gepts (1968) wurde betont, daß subendotheliale Amyloidablagerung bei Insulomen typisch ist. Diese Art von Amyloiddeponierung entspricht etwa derjenigen bei Diabetes mellitus oder bei experimenteller Immunisierung mit Insulin. Auf der anderen Seite wurde bei medullären Schilddrüsenkarzinomen die Amyloidproduktion und deren Ablagerung außerhalb der Gefäße auch schon von anderen Autoren vermutet (Gonzalez-Licea, Hartmann und Yarley, 1968; Albores-Saavedro, Rose und Ibanez, 1964; Meyer und Abdel-Bari, 1968).

Die Häufung von Amyloidproduktion in Tumoren, die vom sog. Helle-Zellen-System abgeleitet werden können, darf allerdings nicht als Beweis angesehen werden, daß das eine spezifische Eigenschaft dieses Zelltyps ist oder der endokrin



aktiven Zelle, da ja auch andere Tumoren, wie z. B. das Plasmocytom, Amyloidbildner sein können. Die Existenz verschiedener Formen von Amyloiddeposition ist ein weiteres Indiz dafür, daß diese Reaktion nicht unbedingt in allen Tumormformen auf identische pathogenetische Mechanismen zurückzuführen ist. Es mag auch auffallen, daß chemisch so verschiedene Substanzen wie Polypeptide, Prostaglandine, Katecholamine von solchen Neubildungen produziert oder zumindest gespeichert werden.

### *c) Bedeutung der Amyloidproduktion*

Porta, Yerry und Scott (1962) haben vor allem aufgrund von Immunfluoreszenz-Untersuchungen von Lacy und Williamson (1960, 1961) die Möglichkeit diskutiert, daß Amyloidbildung in Insulinomen mit einer Immunreaktion im Sinne einer Antigen-Antikörper-Präzipitation zusammenhänge, weil von der Tumorzelle ein nicht ganz mit dem Insulin der Langerhansschen Inseln identisches Material erzeugt werde. Allerdings wurde von anderen Autoren dieser immunologische Unterschied zwischen B-Zellinsulin und Insulominsulin in nicht amyloidproduzierenden Insulomen nicht bestätigt (Breustedt und Kracht, 1968). Das Amyloid in Insulinomen soll keine Insulinaktivität haben.

### *d) Übrige Befunde*

#### Zusammenhang mit endokriner Aktivität

*Fall 1.* Die ausgeprägte Hyperplasie der Parathyreoidea ist vermutlich in direktem Zusammenhang mit der endokrinen calciumsenkenden Aktivität des Tumors, indem ein Kompensationsmechanismus ein Einspielen der Calcium-Homöostase auf anderem Niveau (Pseudo-Escape-Mechanismus im Sinne von Mosonyi, 1968) bewirkt. Wir nehmen es als durchaus möglich an, daß die Wirkung auf die Nebenschilddrüse so weit gehen kann, daß ein Übergang der Gegenspielerdrüse in die Autonomie entsteht. Damit wären aber die Kombinationen von Hyperparathyreoidismus mit C-Zelltumor der Schilddrüse eindeutig von einer pluriglandulären Adenomatose vom Wermer-Typ abzugrenzen, um so mehr als auch ausgeprägte genetische und histologische Unterschiede bestehen. Diese Tumoren können, wie einleitend erwähnt, deshalb als Experimentalkonstante zur Beobachtung einer chronisch stimulierten Parathyreoidea angesehen werden.

*Fälle 2 und 3.* Bei Fall 2 muß berücksichtigt werden, daß präoperativ Diazoxid — ein ausgeprägter Inhibitor der Insulinsekretion — verabreicht wurde. Damit ist zwar die extreme Granulation der B-Zellen erklärt, nicht aber die Tatsache, daß auch in den Langerhansschen Inseln fast nur B-Zellen und fast keine A<sub>2</sub>-Zellen vorkommen.

Ob dieser Befund gerade die klinischen Besonderheiten von starker Reaktion auf Glucagon bei leucinrefraktärem mäßigem Hyperinsulinismus bei klinisch eindeutigem Syndrom in diesem Falle morphologisch dokumentiert, kann noch nicht gesagt werden. Wir haben schon früher einmal eine ausgeprägte Senkung des A-Zellgehaltes bei einem Insulom (Siebenmann, Steiner und Uehlinger, im Druck) — entgegen dem sonst üblichen Befund — beobachtet. Grollman, McCaleb und White (1964) haben auf die Bedeutung von A<sub>2</sub>-Zellmangel als Induktor hypoglykämischer Zustände hingewiesen. Offensichtlich sind aber solche A<sub>2</sub>-Zellreduktionen nicht auch mit der Amyloidproduktion verknüpft.

## Mastzellvermehrung

Die Häufung von Mastzellen, besonders beim Insulom mit ausschließlich subendothelialer Amyloidablagerung, ist ganz unklar, um so mehr als Normen über die Mastzellichte in Insulomen fehlen. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf diese Mastzellvermehrung bei einem eigenartigen mit insulinresistentem Diabetes oft verbundenen Krankheitsbild, dem Prader-Labhart-Willi-Syndrom (Steiner, 1968) und bei experimenteller pankreatischer Hyperglykämie des Goldhamsters (Steiner, im Druck) hingewiesen.

## Literatur

- Albores-Saavedra, J., Rose, G. G., Ibanez, M. L.: The amyloid in solid carcinoma of the thyroid gland; staining characteristics, tissue culture and electron microscopic observations. *Lab. Invest.* **13**, 77—93 (1964).
- Breustedt, H.-J., Kracht, J.: Immunhistologische Untersuchungen mit Anti-Insulin am Inselorgan. In: Nebenschilddrüse und endokrine Regulationen des Calciumstoffwechsels, Spontanhypoglykämie, Glucagon. Hrsrg. von J. Kracht. S. 174—177. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Cohen, A. S.: Amyloidosis, *New Engl. J. Med.* **277**, 574—583 und 628—638 (1967).
- Cunliffe, W. J., Black, M. M., Hall, R., Johnston, I. D. A., Hudgson, P., Shuster, S., Gudmundsson, T. V., Joplin, G. F., Williams, E. D., Woodhouse, N. J. Y., Galante, L., MacIntyre, I.: A calcitonin-secreting thyroid carcinoma. *Lancet* **1968 II**, 63—66.
- Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen, 2. Aufl. Wien u. Düsseldorf: W. Maudrich 1953.
- Gepts, W.: Morphologische und histochemische Gesichtspunkte zur Spontanhypoglykämie. In: Nebenschilddrüse und endokrine Regulationen des Calciumstoffwechsels, Spontanhypoglykämie, Glucagon. Hrsrg. von J. Kracht. S. 101—110. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Gonzalez-Licea, A., Hartmann, W. H., Yarley, J. H.: Medullary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. clin. Path.* **49**, 512—520 (1968).
- Grimelius, L.: A silver nitrate stain for  $\alpha_2$  cells in human pancreatic islets. *Acta Soc. Med. uppsalien.* **73**, 243—270 (1968).
- Grollman, A., McCaleb, W. E., White, F. N.: Glucagon deficiency as cause of hypoglycemia. *Metabolism* **13**, 686—690 (1964).
- Hamperl, J.: Über die „gelben (chromaffinen)“ Zellen im gesunden und kranken Magen-Darmschlauch. *Virchows Arch. path. Anat.* **266**, 509—548 (1927).
- Hellerström, C., Hellman, B.: Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat. *Acta endocr. (Kbh.)* **35**, 518—532 (1960).
- Ivic, M.: Neue selektive Färbemethode der A- und B-Zellen der Langerhansschen Inseln. *Anat. Anz.* **107**, 347—350 (1959).
- Kay, S.: Bilateral solid medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surg. Gynec. Obstet.* **126**, 497—504 (1968).
- Koelle, G. B., Friedewald, J. S.: The histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **70**, 617—622 (1949).
- Lacy, P. E.: Electron microscopy of the beta cell of the pancreas. *Amer. J. Med.* **31**, 851—859 (1961).
- Williamson, J. R.: Electron microscopic and fluorescent-antibody studies of cell adenomas. *Anat. Rec.* **136**, 227—228 (1960).
- Ljungberg, O., Cederquist, E., von Studnitz, W.: Medullary thyroid carcinoma and familial pheochromocytoma: familial chromaffinomatosis. *Brit. med. J.* **1967 I**, 279—281.
- Meissner, W. A.: Zit. nach: The pathology of Diabetes mellitus. Hrsrg. von S. Warren, Ph. M. Le Compte und M. A. Legg. Philadelphia: Lea & Febiger 1966.
- Meyer, J. S., Abdel-Bari, W.: Granules and thyrocalcitonine-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. *New Engl. J. Med.* **278**, 530—533 (1968).
- Missmahl, H. P.: Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorotfärbung des Amyloids. *Z. wiss. Mikr.* **63**, 133—139 (1957).

- Mosonyi, L.: Strukturanalytische Betrachtungen endokriner Korrelationen. Dtsch. med. Wschr. **93**, 2179—2183 (1968).
- Müller, I., Runge, W., Ferner, H.: Cytologie und Gefäßverhältnisse des Inselorgans bei der Ente. Z. mikr.-anat. Forsch. **62**, 165—186 (1956).
- Muller, M.: Etude clinique et anatomo-pathologique de 31 carcinomes médullaires à stroma amyloïde de la thyroïde. Schweiz. med. Wschr. **99**, 433—439 (1969).
- Neher, R., Riniker, B., Maier, R., Byfield, P. G. H., Gudmundsson, T. V., MacIntyre, I.: Human calcitonin. Nature (Lond.) **220**, 984—986 (1968).
- Pearse, A. G. E.: In: Histochemistry, p. 922. London: J. & A. Churchill, Ltd., 1961.
- Porta, A. E., Yerry, R., Scott, R. F.: Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas. Amer. J. Path. **41**, 623—627 (1962).
- Schimke, R. N., Hartmann, W. H., Prout, Th. E., Rimoïn, D. L.: Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. New Engl. J. Med. **279**, 1—7 (1968).
- Siebenmann, R., Steiner, H., Uehlinger, E.: In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII/1. Berlin-Heidelberg-New York: Springer im Druck.
- Steiner, H.: Das Prader-Labhart-Willi-Syndrom. Eine morphologische Analyse. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. **345**, 205—227 (1968).
- Štěrba, J.: Metastasierendes Bronchialkarzinoid mit Amyloid im Stroma. Zbl. allg. Path. path. Anat. **111**, 555—561 (1968).
- Vassar, P. S., Culling, C. F. A.: Fluorescent stains, with special reference to amyloid and connective tissues. Arch. Path. **68**, 487—498 (1959).
- Wattenberg, L. W., Leong, J. L.: Effects of coenzyme  $Q_{10}$  and menadione on succinic dehydrogenase activity as measured by tetrazolium salt reduction. J. Histochem. Cytochem. **8**, 296—303 (1960).
- Woolner, L. B., Beahrs, D. H., Black, B. M., McConahey, W. M., Keating, jr., F. R.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma; a study of 885 cases observed in a thirty year period. Amer. J. Surg. **102**, 354—387 (1961).

Dr. H. Steiner

Institut d'Anatomie pathologique, Université, Rue du Bugnon 17  
CH-1011 Lausanne (Suisse)