

Zur pathologischen Anatomie des Verner-Morrison Syndroms*

Immunhistochemische, cytochemische und elektronenoptische Untersuchungen

A. Burkhardt und H. Mitschke

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr) und
Pathologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. G. Seifert)

Eingegangen am 24. Mai 1974

Immunhistologic, Cytochemical, and Electron-Microscopic Investigations in Verner-Morrison Syndrome (WDHA-Syndrome, Pancreatic Cholera)

Summary. Two islet cell tumors featuring watery diarrhea, hypokalemia, and hypochlorhydria were investigated by immunfluorescent, cytochemical, and ultrastructural methods. The irregular growth pattern and cellular pleomorphism of these tumors can be stressed in comparison to other islet cell tumors. A high percentage of these tumors are malignant.

Neither by immunological nor cytochemical methods has it been possible to identify the specific hormone thought to be synthesized by the tumor cells. No reactions were achieved with antisera for insulin, glucagon, and gastrin.

Most of the cytochemical reactions typical of the APUD-cell system were negative. Only a weak argyrophilic reaction (Grimelius, 1968), scattered faint metachromasia with HCL-pseudoisocyanine, and a weak positive lead-hematoxylin reaction were observed. Ultrastructurally the cells contained membrane-bound osmiophilic secretory granules. However, no direct correlation with the different islet cell types nor with the endocrine cells of the gastrointestinal tract, could be established.

Key words: Islet Cell Tumors — Verner-Morrison Syndrome — WDHA-Syndrome — Pancreatic Cholera — Gastrointestinales Endokrine Zellen.

Zusammenfassung. Zwei Inselzelltumoren, die mit wässrigen Diarrhoen, Hypokaliämie und Hypo- bzw. Anacidität einhergingen (Verner-Morrison Syndrom, pankreatische Cholera, WDHA-Syndrom), wurden immunhistologisch, cytochemisch und ultrastrukturell untersucht. Im Vergleich zu anderen Inselzelltumoren ist die Inkonsistenz und Unruhe der Wachstumsform hervorzuheben. Die Verner-Morrison-Tumoren sind in einem hohen Prozentsatz maligne.

Die Frage nach einer spezifischen Hormonsekretion konnte bisher weder immunhistologisch noch cytochemisch abgeklärt werden. Reaktionen mit Anti-Insulin, Anti-Glukagon- und Anti-Gastrinseren fielen negativ aus. Cytochemisch fielen die meisten Reaktionen, die zur Darstellung des APUD-Zellsystems angewandt werden, negativ aus. Es bestand lediglich eine herdförmige argyrophile Reaktion (Grimelius, 1968), vereinzelt eine schwache Metachromasie nach HCL-Pseudoisocyanin und schwach positive Bleihaematoxylinreaktion.

Elektronenoptisch fanden sich membranbegrenzte osmiophile Sekretgranula. Dabei ließen sich keine unmittelbaren Beziehungen zu den verschiedenen Inselzelltypen und den bisher bekannten gastrointestinalen endokrinen Zellen aufweisen.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Das Verner-Morrison-Syndrom ist ein eigenständiges klinisches Krankheitsbild, dessen Hauptsymptome in einer wässrigen Diarrhoe, Hypokaliämie und Achlorhydrie oder besser Hypochlorhydrie bestehen und das deshalb auch als WDHA-Syndrom oder pankreatische Cholera bezeichnet wird. Bisher wurden über 60 Fälle beschrieben. Während die klinischen Befunde in mehreren Arbeiten ausführlich besprochen wurden (Lit.: Stoker und Wynn, 1970; Schoenemann, 1972; Burkhardt und Kaess, 1974), finden sich nur wenige eingehendere pathologisch-anatomische Untersuchungen.

Diesem Syndrom liegt in der Regel ein Inselzelltumor des Pankreas mit oder ohne Metastasen, seltener eine Inselzellhyperplasie zugrunde. Am Magen-Darmtrakt wurden lediglich uncharakteristische Befunde beschrieben, ein Magenuleus liegt in der Regel nicht vor. Die Magenschleimhaut soll eher vermehrt Belegzellen und argyrophile Zellen aufweisen. Der Dünndarm und die Gallenblase sind dilatiert; das Pankreas kann lipomatös atrophisch sein (Burkhardt und Kaess, 1974). Häufiger finden sich noch weitere endokrine Tumoren.

Es gilt als sicher, daß der Pankreastumor ein diarrhogenes Peptidhormon produziert. Es werden die strukturell eng verwandten Hormone Sekretin, Gastric inhibitory polypeptide (GIP), Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) und Hormonkombinationen, z.B. Glukagon und Gastrin diskutiert (Barbezat und Grossman, 1971 a u. b; Sanzenbacher *et al.*, 1972; Elias *et al.*, 1972; Bloom *et al.*, 1973).

Mehrere Extraktionsversuche und immunhistologische Untersuchungen ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse (McGuigan, 1974). Anhand histologischer, immunhistologischer, cytochemischer und elektronenoptischer Untersuchungen möchten wir über 2 Fälle eines Verner-Morrison-Syndroms berichten, um einerseits eine genauere Klassifizierung zu ermöglichen, andererseits Parallelen zu den disseminierten gastrointestinalen endokrinen Zellen aufzuzeigen.

Material und Methodik

Fall 1: 63 Jahre alter männlicher Patient, bei dem seit 8 Monaten Diarrhoen, Hypokaliämie und Subacidität bestanden. Der Tod trat durch Sepsis nach Infusionsbehandlung ein. Pathologisch-anatomisch (S.N. 542/71 Pathologisches Institut der Universität Heidelberg) fand sich ein $6 \times 4 \times 2$ cm messender Tumor im Pankreasschwanz mit Metastasen in zwei regionalen Lymphknoten.

Fall 2¹: 41 Jahre alter männlicher Patient mit seit 14 Monaten bestehenden Diarrhoen und einer Hypokaliämie. Es fand sich ein $6 \times 4 \times 4$ cm messender Tumor des Pankreaskörpers mit Lebermetastasen. Nach einer Whippleschen Operation trat der Tod durch Bronchopneumonien ein. (Nähere klinische Daten zu beiden Fällen siehe Burkhardt und Kaess, 1974).

Gewebe von beiden Fällen (Fall 1 Sektionsmaterial, Fall 2 Operationsmaterial) wurde in neutralem Formalin und in Bouinscher Lösung sowie in 3% Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen fixiert. An dem kurzzeitig formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Material wurde eine indirekte Immunfluoreszenz mit Anti-Insulin, Anti-Gastrin- und Antiglukagonserum durchgeführt.

1 Für die klinischen Angaben und die Überlassung von Tumormaterial danken wir Herrn Professor Dr. P. C. Scriba und Frau Dr. R. Pickardt, II. Medizinische Klinik der Universität München.

Folgende *cytochemische Reaktionen* wurden bei der jeweils optimalen Fixierung angewandt: Versilberung nach Bodian, nach Hellerström und Hellman (1960) und nach Grimelius (1964 und 1968), argentaffine Reaktion nach Masson-Hamperl, PAS-Reaktion, Chromhaematoxylin-Phloxin (Berg, 1972), Phosphorwolframsäure-Haematoxylin nach Oxydation, Bleihaematoxylinreaktion mit und ohne Säurehydrolyse, Toluidinblau mit und ohne Säurehydrolyse, Diazoniumreaktion, Carbodiimidreaktion, Aldehydfuchsin nach Oxydation, Pseudoisocyanin nach Säurehydrolyse und p-Dimethylaminobenzaldehydmethode nach Adams (1960).

Das in Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer fixierte Gewebe wurde in s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd nachfixiert, dehydriert und in Epon 812 eingebettet. Es wurden Toluidinblau-gefärbte Semidünnschnitte angefertigt. Kontrastierung der Feinschnitte erfolgte mit Uranylacetat und Bleicitrat. Mikroskopiert wurde am Siemens Elmiskop I (bei 80 KV).

Ergebnisse

In beiden Fällen handelt es sich um ein eindeutiges Verner-Morrison-Syndrom. Als Ursache der Durchfälle wurde bei beiden Patienten ein sog. malignes Inselzelladenom, bzw. Inselzellcarcinom im Pankreas mit Metastasen gefunden. Die Untersuchungsergebnisse stimmen bis auf wenige Ausnahmen überein.

Lichtmikroskopische Befunde

Der histologische Aufbau der Tumoren ist regional stark wechselnd. Solide Anteile mit cytoplasmareicheren, oft in Wirbeln angeordneten Zellen wechseln mit ausgedehnten stromareichen Arealen, in denen die schmalen Zellen trabekulär angeordnet sind; vereinzelt finden sich rosettenartige Strukturen. Das Stroma ist faserreich und enthält zahlreiche Kapillaren. Im Falle 2 fanden sich auch hyalinisierte Areale. Amyloidablagerungen oder Verkalkungen waren nicht nachweisbar. Das Stroma ist zum angrenzenden Pankreasgewebe verbreitert, eine echte Kapsel ist jedoch nirgends ausgebildet. Tumorzellformationen schieben sich in den bindegewebigen Septen in das exokrine Gewebe vor. Im Fall 1 fanden sich im Grenzgebiet Langerhanssche Inseln — an helleren und größeren Zellen erkennbar — und Gangformationen im Tumorgewebe eingeschlossen.

Die äußere Zellschicht der soliden Tumorformationen zeigt eine bevorzugt basale Lage der Zellkerne. Der histologische Aufbau ist insgesamt weniger geordnet als bei den Inselzelltumoren vom Carcinoidtyp. Die Tumorzellen sind polyedrisch bis spindelförmig. Der Zellkern ist polar angeordnet und zeigt vereinzelt deutliche Nukleolen (Abb. 1). Die Kerne sind deutlich anisomorph und chromatindicht. Mitosen finden sich nur ausnahmsweise.

Im Falle 1 fanden sich interzellulär einige globuläre Granula.

Die *Immunfluoreszenz* fiel mit den verfügbaren Antiseren gegen Insulin, Glukagon und Gastrin am Tumorgewebe negativ aus.

Die Ergebnisse der *cytochemischen Reaktionen* sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Die Tumorzellen zeigten lediglich eine schwach positive argyrophile Reaktion in der Versilberung nach Grimelius (1968), (Abb. 2a). Ferner reagierten einzelne Tumorzellen metachromatisch in der HCl-Pseudoisocyaninreaktion (Abb. 2b).

Elektronenmikroskopische Befunde

Die Tumorzellen stellten sich als relativ organellenreich dar (Abb. 3). Es fanden sich zahlreiche Mitochondrien mit relativ spärlichen lamellären Cristae,

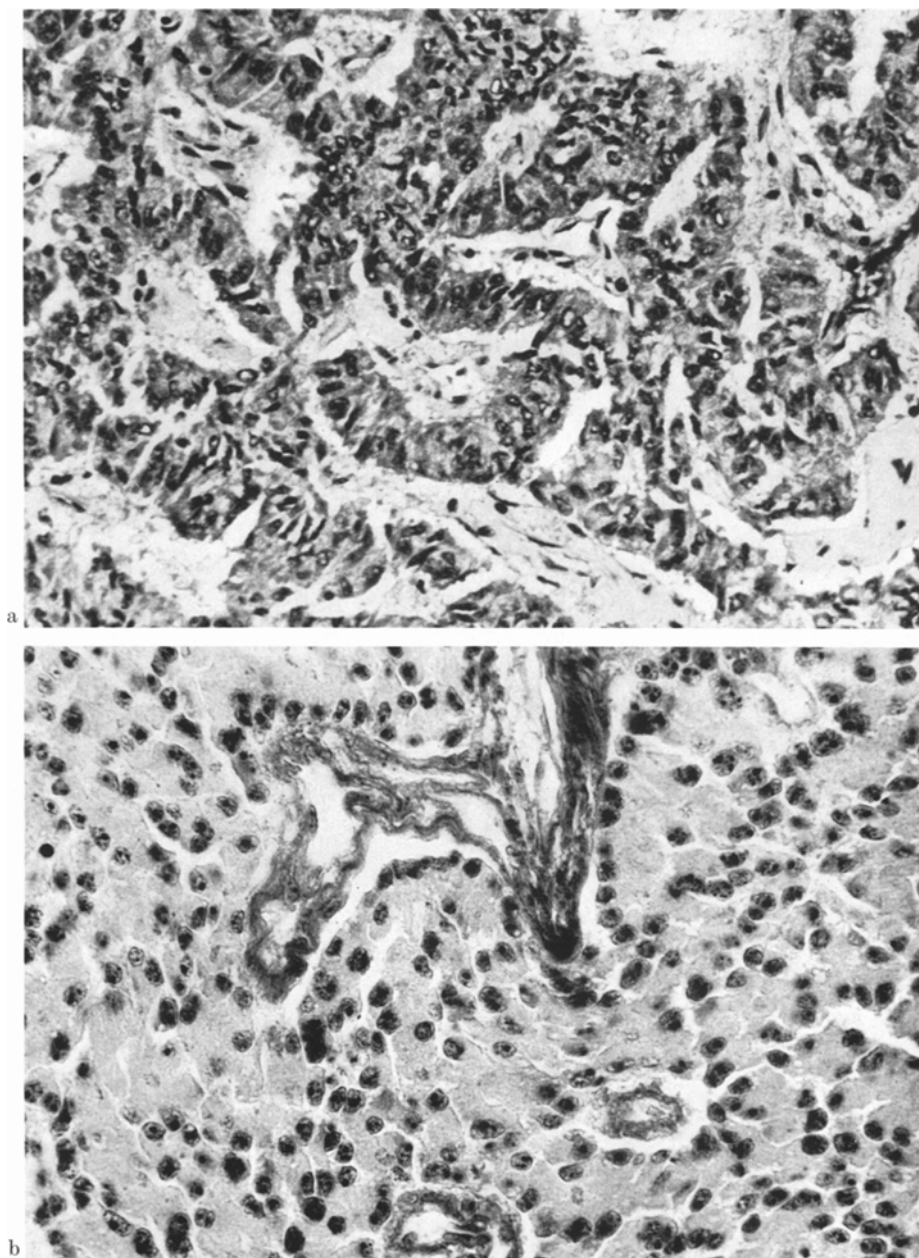


Abb. 1a und b. Wachstumsformen der Verner-Morrison-Tumoren. (a) Insulärer Wachstumstyp, Fall 1, Chrom-Haematoxylin-Phloxin, Vergr. $250\times$. (b) Medullärer Typ, Fall 2, Ox-PTAH, Vergr. $630\times$

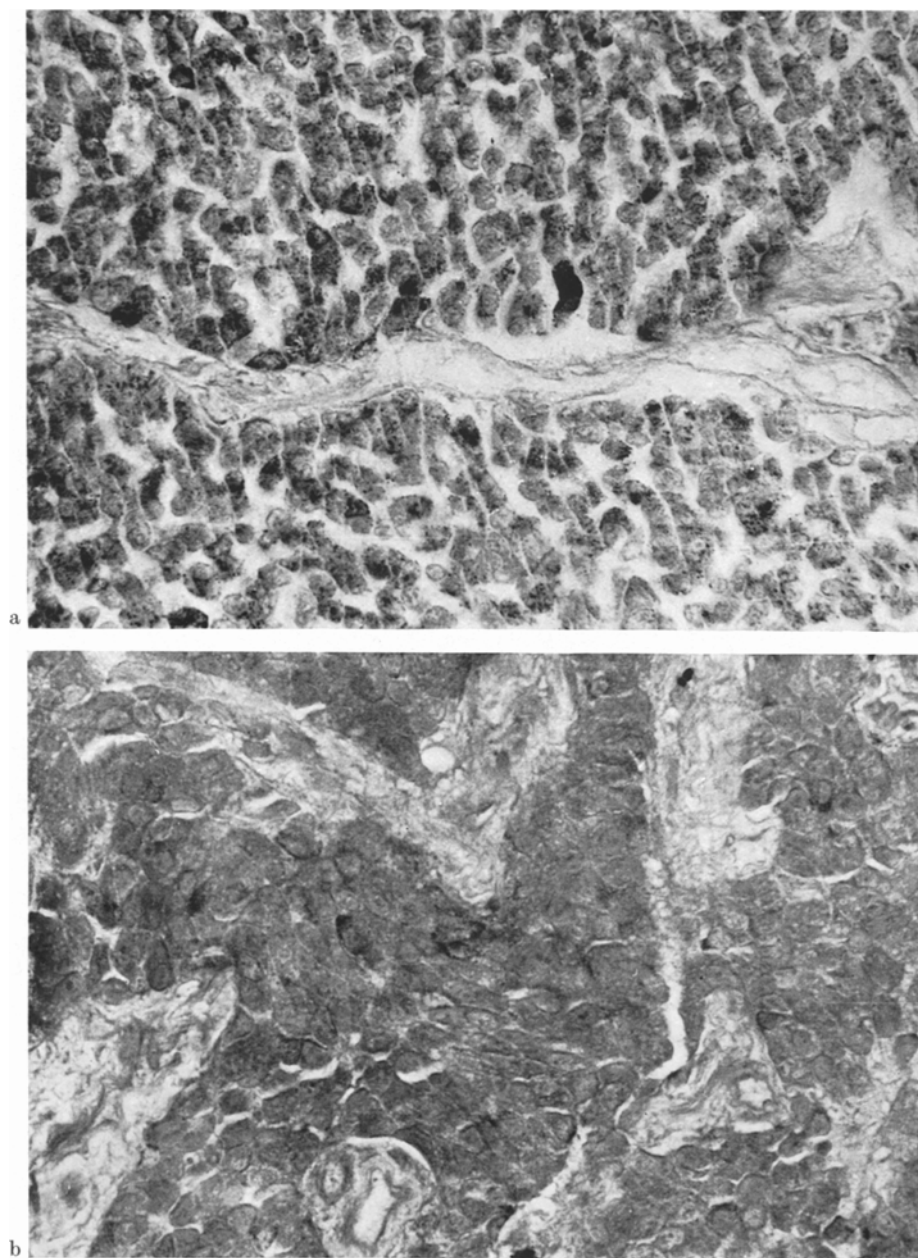


Abb. 2 a u. b. Verner-Morrison-Tumor. Fall 2. (a) Argyrophile Reaktion nach Grimelius (1968) Vergr. 630 \times . (b) Positive Metachromasie nach HCl-Pseudoisocyanin. Vergr. 630 \times

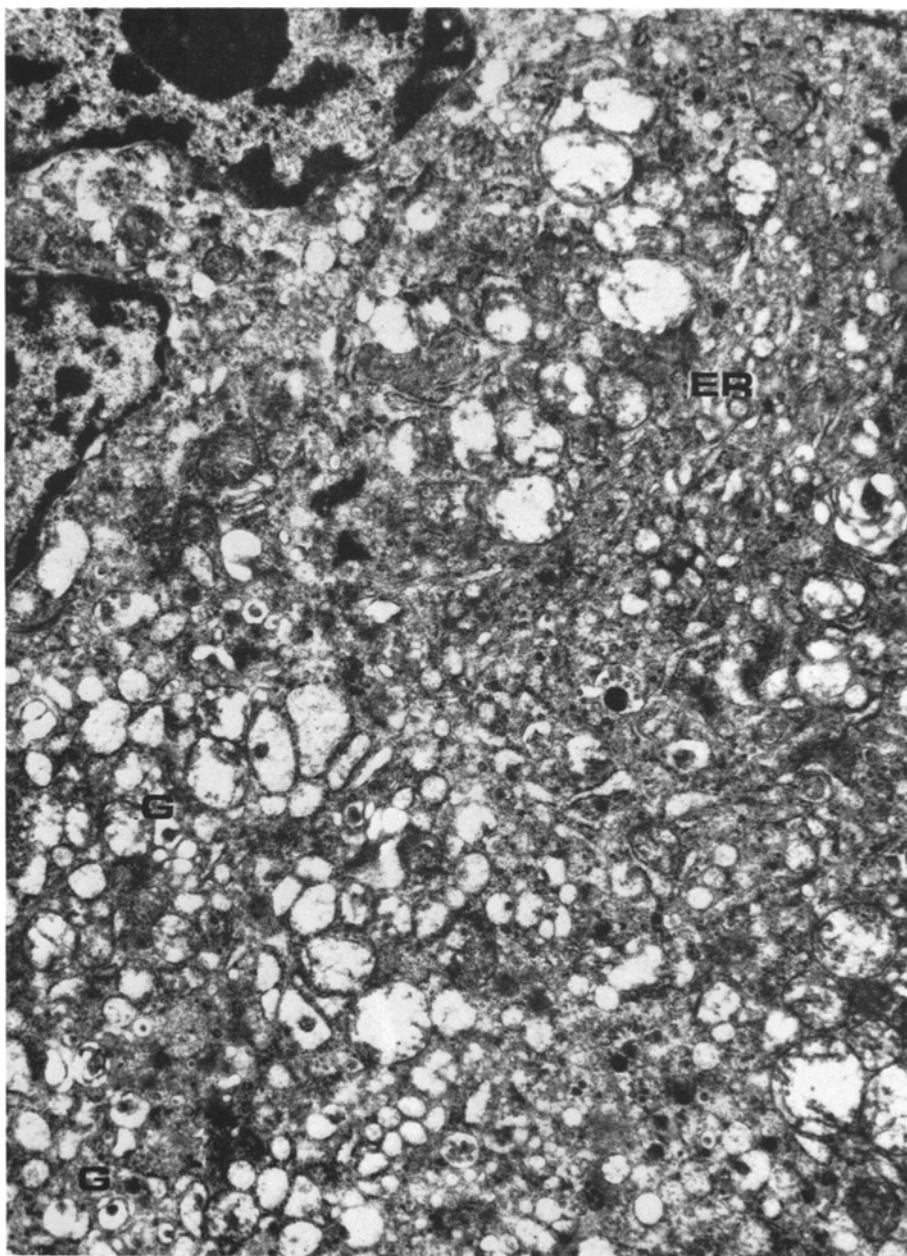


Abb. 3. Tumorzelle mit dichtgelagerten hydropisch geschwollenen Mitochondrien (*M*) sowie vesiculären Formationen des endoplasmatischen Reticulum (*ER*), dazwischen einzelne Sekretgranula (*G*) mit breitem Halo. Randlicher Kernausschnitt mit großem Nucleolus, Vergr. 12400 \times

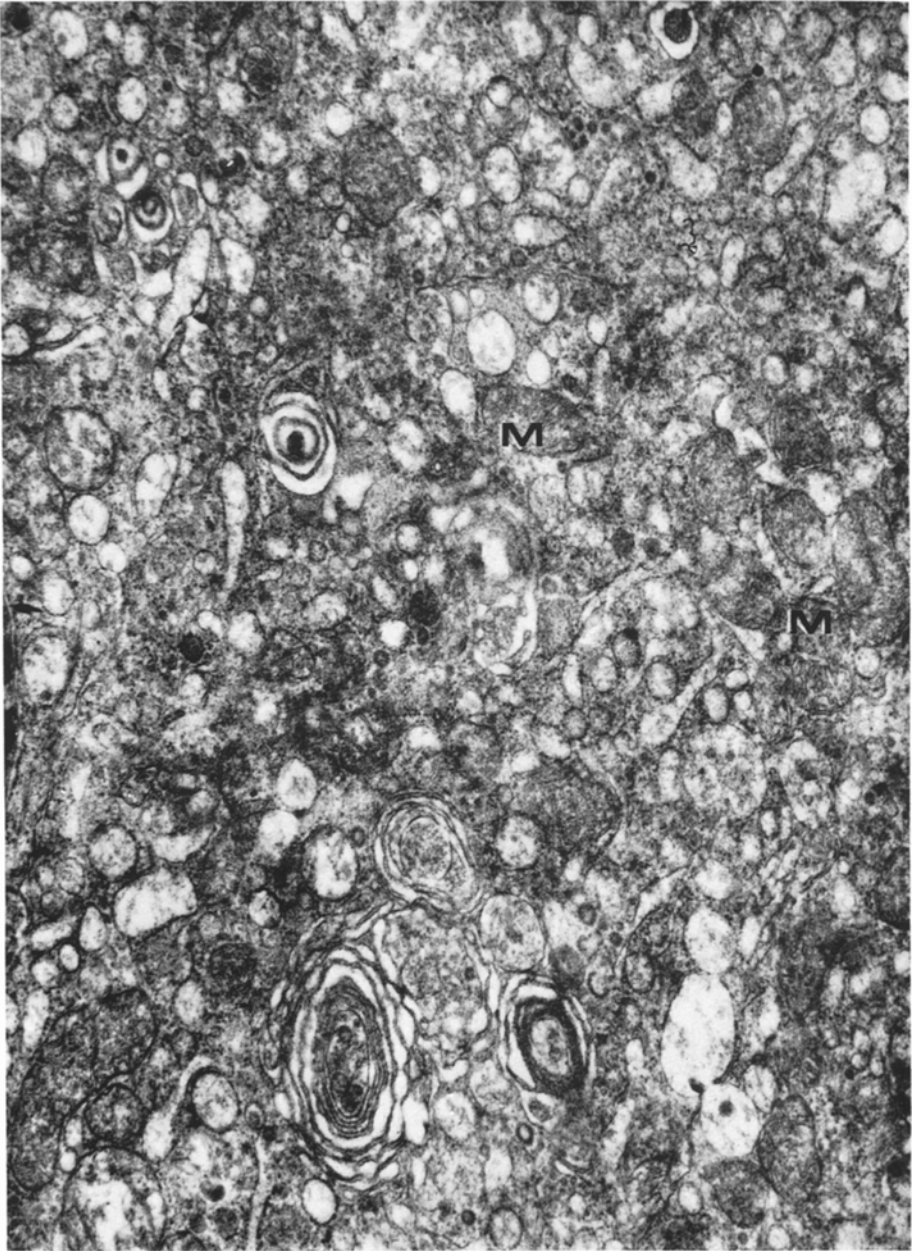


Abb. 4. Tumorzellen mit reichlich endoplasmatischem Reticulum unter Ausbildung lamellärer Formationen, einzelne Mitochondrien (*M*) mit spärlichen Cristae und wenige vesiculär erscheinende Sekretgranula. Vergr. 15400 \times

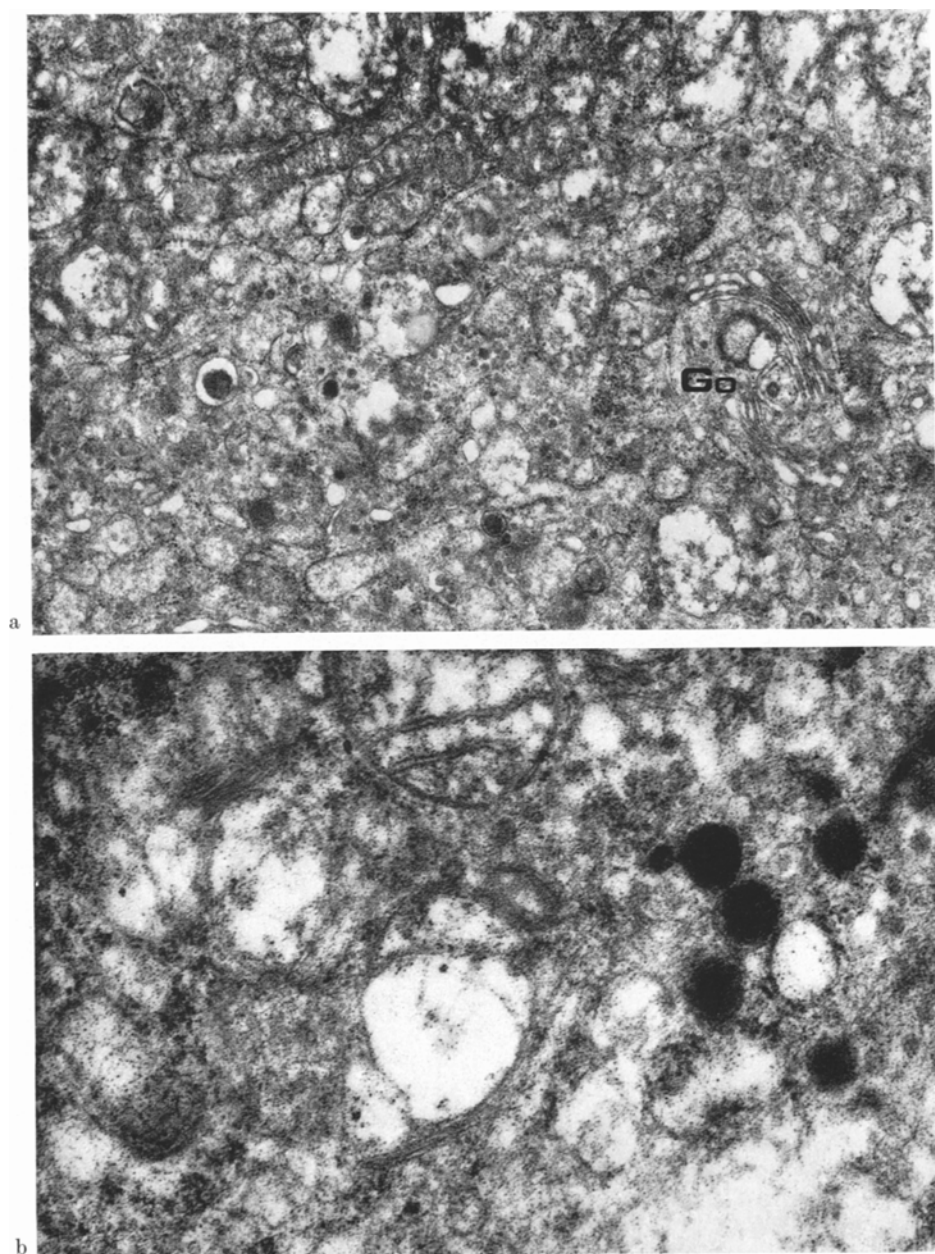


Abb. 5. (a) Prominentes Golgifeld (*Go*) mit einzelnen Prosekretgranula, daneben reife Sekretgranula, teilweise mit Halobildung von unterschiedlichem Durchmesser. Vergr. 16800 \times . (b) Ruhende Sekretgranula mit dicht anliegender Membran und stark osmiophilem Inhalt. Vergr. 32200 \times

die infolge artefizieller Veränderungen stärkergradig hydropisch geschwollen waren. Daneben enthielten die Zellen reichlich endoplasmatisches Retikulum in Form agranulärer Schläuche oder erweiterter Zisternen. Herdförmig war das agranuläre endoplasmatische Retikulum in zirkulären Lamellensystemen angeordnet (Abb. 4). Das granuläre endoplasmatische Retikulum war weniger ausgeprägt. In allen Cytoplasmabereichen fanden sich Sekretgranula, die oft vesikulär erschienen. Sie waren deutlich membranbegrenzt und enthielten einen zentralen osmiophilen Kern mit wechselnd breitem Halo. In zahlreichen Granula war der Kern schollig zerfallen unter Ausbildung von Granulolysefiguren (Abb. 5). Die nicht vesikulär erscheinenden Granula waren klein, mit einem Durchmesser von etwa 200 nm. Die Zellkerne waren unregelmäßig konturiert und heterochromatinreich. Sie wiesen einen wechselnd breiten Kernmembranspalt auf und enthielten große elektronendichte Nukleolen.

Diskussion

Die Tumoren beim Verner-Morrison-Syndrom können in allen Abschnitten des Pankreas vorkommen, bevorzugt jedoch im Schwanzbereich. So fanden sich unter 31 Tumoren mit angegebener Lokalisation: 16 im Pankreasschwanz oder an der Grenze von Schwanz und Körper, 8 im Pankreaskörper und 7 im Pankreaskopf, 1mal Adenome im Pankreaskopf und Schwanz (vgl. Tabelle 1). Dies entspricht dem Verhalten der Inselzelladenome allgemein. Eine Lokalisation außerhalb des Pankreas (Retroperitoneum) geben Bloom u. Mitarb. (1973) an, ohne sonstige klinische oder pathologisch-anatomische Angaben zu machen.

Die Größe variiert von einer Inselhyperplasie über wenige Millimeter bis Orangengröße (maximale Angabe 9 cm Durchmesser, vgl. Tabelle 1). Die Tumoren des VMS sind — ebenso wie die anderen Nicht-B-Zellgeschwülste, (Zollinger-Ellison-Tumoren und Glukagonbildende Tumoren) — häufiger maligne als die Insulinome. Unter 62 Verner-Morrison-Tumoren aus der Literatur: 42% maligne, 37% benigne, 2% weder sicher maligne noch sicher benigne, 13% Inselhyperplasien, 6% kein pathologischer Befund am Pankreas.

Histoarchitektonisch läßt sich der Tumor beim Verner-Morrison-Syndrom in die Gruppe der Inselzelltumoren einordnen. In Tabelle 2 wurde versucht, die in der Literatur genau beschriebenen Verner-Morrison-Tumoren und die eigenen Fälle nach ihren histologischen Eigenschaften zu erfassen.

Als Charakteristikum gegenüber den anderen Inseltumoren ist ein Reichtum an — meist fibrösem — Stroma, und die Inkonstanz und Unruhe der Wachstumsform zu nennen. Medullär bzw. basaloid (Zellbänder breiter als 5 Zellen) aufgebaute Tumoreale wechseln sich mit trabekulär bzw. insulär (Zellbänder 1—4 Zellagen stark) gewachsenen ab, welche zu überwiegen scheinen. (Zur Nomenklatur medullär-basaloid vs. trabekulär-insulär vgl. Sieracki *et al.*, 1960 und Bloodworth und Elliott, 1963).

Weder das Fehlen von Mitosen noch die Uniformität der Kerne können jedoch als sichere Zeichen der Benignität gelten; derartig aufgebaute Tumoren können dann nur durch Gefäßeinbrüche und Metastasen sicher als maligne gekennzeichnet werden.

Tabelle 1. Zusammenstellung von Sitz (H = Pankreaskopf-Head, B = Pankreaskörper-Body, T = Pankreasschwanz-Tail), Größe und Dignität (B = Benigne, M = Maligne) bei Verner-Morrison-Tumoren nach den Angaben der Literatur und bei den eigenen Fällen. Nicht aufgeführt sind diffuse Inselzellhyperplasien

Autor	Sitz	Größe (cm)	Dignität
Moldawer <i>et al.</i> (1954)		7 × 7	B
Priest u. Alexander (1957)	T	5 × 5	B
Verner u. Morrison (1958), Fall 1	B	4 × 4 × 3	B
Verner u. Morrison (1958), Fall 2	B	2 × 4	B
Chears <i>et al.</i> (1960)	B	5 × 7 (120 g)	B
Murray <i>et al.</i> (1961)		5 × 6,5	B
Parkins (1961)	H	∅ 2	B
Edmeads <i>et al.</i> (1962)	T		M
Hansen (1962)	B/T	1 × 4	B
Brugisser <i>et al.</i> (1963)	T	„Orange“	B
Deleu <i>et al.</i> (1964)	B	∅ 7	M
Hindle <i>et al.</i> (1964)	B	„Kirsch“	M
Martini <i>et al.</i> (1964)	B/T	„Mandarine“	B
Herzog u. Müller (1964)	T	„Kirsch“	M
Knappe <i>et al.</i> (1966)	H	„Apfel“	B
Matsumoto <i>et al.</i> (1966)	T	5,5 × 4,5 × 4	B
Zenker <i>et al.</i> (1966)	T	„Kleinapfel“	B
Kofstadt <i>et al.</i> (1967)	H		M
Marks <i>et al.</i> (1967)	T	2 × 2,6 × 1,9	M
Zollinger <i>et al.</i> (1968), Fall 1	B/T	„Baseball“	B
Zollinger <i>et al.</i> (1968), Fall 2	H	2 × 2 × 3	M
Gjone <i>et al.</i> (1970)	B/T	∅ 3—4	M
Koenen-Schmähling <i>et al.</i> (1970)	B	„Faust“	B
Sircus <i>et al.</i> (1970), Fall 1	H	5 × 4 × 3 (10 g)	B
Stoker u. Wynn (1970)	H	∅ 1,5	M
Andersson <i>et al.</i> (1972), Tumor 1	H	„Orange“	unsicher
Andersson <i>et al.</i> (1972), Tumor 2	T	„halborange“	unsicher
Elias <i>et al.</i> (1972)	T	∅ 1,5	M
Karacadag <i>et al.</i> (1972)	T	6 × 5	M
Ofstadt <i>et al.</i> (1972)	B		M
Sato <i>et al.</i> (1973)	T	1,5 × 1,3	M
Eigener Fall 1	T	6 × 4 × 2	M
Eigener Fall 2	B	6 × 4 × 4	M

Häufiger werden Einschlüsse von Inseln und Gängen im Tumor beschrieben, ebenso wie Hyperplasien der Inseln im übrigen Pankreas mit A-Zellvermehrungen. Eine formale Pathogenese des Tumors aus (evtl. heterotopen) endokrinen Zellen der Gänge bzw. aus hyperplastischen Inseln wird diskutiert (vgl. Duff und Murray, 1942; Seifert und Berdrow, 1958; Feyerter, 1962; Becker und Seelig, 1969; Zollinger *et al.*, 1968).

Elias u. Mitarb. (1972) wiesen bei ihrem Falle durch Immunfluoreszenz neben einer schwach positiven Reaktion auf Caerulein und Sekretin im Primärtumor eine stark positive Reaktion auf GIP sowohl im Primärtumor, als auch in den Metastasen nach. Radioimmunoassays auf Gastrin, Sekretin, Glukagon und Enteroglukagon waren negativ.

Tabelle 2. Mikroskopische Befunde an Verner-Morrison-Tumoren nach den Angaben der Literatur soweit Angaben vorhanden oder nach Abbildungen bestimmbar, sowie der eigenen Fälle. Einteilung in Anlehnung an Sieracki (1960). + = vorhanden, - = nicht vorhanden, - kein Symbol = keine Angabe, Symbole in Klammern = diskreter Befund; Reihenfolge der Symbole = Wertigkeit; (1) Einschlüsse von Inseln oder exokrinem Pankreasgewebe, (2) F = Fibrose, H = Hyalinose, C = Calcification, (3) I = Insulärer Typ, B = Basaloïder Typ, P = Uniform, P = Pleomorph, + = Nucleoli vorhanden, M = Mitosen, O = keine Mitosen

Autor	Kap- sel	Gewebs- ein- schlüsse (1)	Gefäß- ein- brüche (2)	Stroma	Wachs- tums- form (3)	Kerne Nucleoli Mitosen (4)	Insel- hyper- plasie	Bemerkungen zum Zelltyp
<i>Chears et al.</i> (1960)	-	-	-	CHF	IB	UP (M)		keine A-, keine B-Zellen keine Granula
<i>Murray et al.</i> (1961)	-	-	-		IB	U		
<i>Brugisser et al.</i> (1963)	-	+		F	IB	U		keine α -, keine β -Granula
<i>Deleu et al.</i> (1964)	+			F	I	P		keine spez. Granula (Metastase) einzelne α -Granula
<i>Hindle et al.</i> (1964)	+				IB	P		
<i>Martini et al.</i> (1964)	+				IB	P (M)		
<i>Herzog u. Müller</i> (1964)	+		+	F	IB	P + M		keine B-Zellen
<i>Knappe et al.</i> (1966)	+		-		B	U +		nicht einstuftbar, A- und B-Zellfermente
<i>Matsumoto et al.</i> (1966)	+	-		HF	IB	U + O		
<i>Zenker et al.</i> (1966)	+				IB	P		
<i>Marks et al.</i> (1967)	-			FH	IB	+		
<i>Zollinger et al.</i> (1968), Fall 1	(+)			FH	IB	U O		
<i>Zollinger et al.</i> (1968), Fall 2	-	+		F	I	P M	+	
<i>Gjone et al.</i> (1970)	-	-	+	HF	IB	UP + (M)		Nicht-B-Zellen, nervaler Ursprung?
<i>Koenen-Schmähling et al.</i> (1970)	+				IB	P M		
<i>Sircus et al.</i> (1970)	+				IB	UP + (M)		
<i>Stoker u. Wynn</i> (1970)	+		-		I	U +		
<i>Andersson et al.</i> (1972)	-			(F)	IB	UP	-	Nicht-B-Zellen, EIMi: Granula
<i>Elias et al.</i> (1972)	-			FH	I	P + M	Atypien	Nicht-B-Zellen
<i>Karacagdag et al.</i> (1972)	-			F	BI	P +		Nicht-A, Nicht-B, Nicht-D-Zellen siehe Text
<i>Sato et al.</i> (1973)	-	+	+	F	IB	UP + (M)	+	
<i>Eigener Fall 1</i>	-	-	+	FH	BI	UP + (O)	+	
<i>Eigener Fall 2</i>	-	-	+					

Dieselbe Arbeitsgruppe hat neuerdings Untersuchungen an 6 Fällen von Verner-Morrison-Syndrom (ohne nähere klinische oder pathologisch-anatomische Daten, Bloom *et al.*, 1973; ein Fall Inselhyperplasie, ein retroperitoneales Ganglioneuroblastom?) vorgelegt, bei denen sie in 4 Fällen einen erhöhten VIP-Blutspiegel und in 2 Fällen eine positive Immunfluoreszenz auf VIP und in allen 6 Fällen extrahierbares VIP im Tumor fanden. Sie bezeichnen den Verner-Morrison-Tumor als „Vipom“. Proben auf Cholecystokinin, Enteroglukagon, Glukagon, Gastrin und Sekretin fielen negativ aus.

Diese gegensätzlichen Ergebnisse sind noch nicht ganz verständlich, zumal nach den Angaben Kreuzreaktivität zwischen GIP und VIP nicht vorhanden war (zum Problem vgl. McGuigan, 1974). Sicherlich paßt das Wirkungsspektrum von VIP gut zur Symptomatik des Verner-Morrison-Syndroms.

Wir konnten als Tumormormon die drei bekannten Hormone der Pankreasinseln — Insulin, Glukagon und Gastrin — fluoreszenzoptisch ausschließen. Besonders der Ausschluß von Gastrin und damit der Ausschluß eines Zollinger-Ellison-Tumors erscheint für die Diagnosestellung wichtig, zumal sich hier auch therapeutische Konsequenzen ergeben könnten (evtl. Gastrektomie bei Zollinger-Ellison-Syndrom). Klinisch gemessene erhöhte Gastrinspiegel im Blut bei mehreren Fällen von Verner-Morrison-Syndrom (so auch in unserem Fall 1, vgl. Lackas *et al.*, 1972) scheinen gegenregulatorisch zustande zu kommen und schließen die Diagnose nicht aus.

Die histochemische Klassifikation der Zellen des Verner-Morrison-Tumors hat allen Untersuchern große Schwierigkeiten gemacht, da die Tumorzellen in zahlreichen Reaktionen negativ reagieren. So erklärt es sich wohl, daß in den neueren Untersuchungen immer weniger histochemische Untersuchungen berichtet werden. Meist finden sich die Angaben „Nicht-B-Zelltumor“ oder „weder A-, noch B-, noch D-Zelltumor“. Bader (1969) — ohne genauere Angaben — identifiziert die Zellen als A1 bzw. D-Zellen, ebenso wie Schoenemann *et al.* (1972) durch Ausschluß von A2- und B-Zellen. Elias u. Mitarb. (1972) schreiben dem Tumor — ohne Angabe von Färbungen — alle typischen cytochemischen Eigenschaften der APUD-Zellgruppe zu, Bloom u. Mitarb. (1973) geben eine positive argyrophile Reaktion ihrer 4 Tumoren an, ohne die Methode zu nennen.

In Tabelle 3 sind die vereinzelten genaueren Angaben der Literatur zusammengestellt und mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Es wurden die Färberegebnisse an den übrigen endokrinen Zellen des Pankreas (Tabelle 4) und des Magen-Darmtraktes (Tabelle 5) beigefügt, um auf diesem unübersichtlichen, widersprüchlichen und noch unvollständig bekannten Gebiet eine Übersicht zu ermöglichen.

Die Tumorzellen zeigen keine Verwandtschaft zu den B-Zellen oder den enterochromaffinen Zellen (Aldehydfuchsin und Masson-Hamperl negativ), stehen eher den A2-Zellen nahe (Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung, Phosphorwolframbfärbung), zeigen aber negative Tryptophanreaktionen und negative Argyrophilie nach Bodian.

Von den A1-Zellen und damit auch vom Zollinger-Ellison-Tumor unterscheiden sie sich durch negative Reaktion auf die Versilberung nach Hellerström und Hellman (1960).

Tabelle 3. Zusammenstellung der cytochemischen Färbeargebnisse bei Verner-Morrison-Tumoren nach den Angaben in der Literatur und bei den eigenen Fällen. + = positiv bzw. metachromatisch, (+) = schwach positiv oder vereinzelt positiv, - = negativ bzw. orthochromatisch

	Verner u. Morrison (1958)	Mathews <i>et al.</i> (1962)	Martini <i>et al.</i> (1964)	Gloor <i>et al.</i> (1964)	Anders-son <i>et al.</i> (1972)	Bloom <i>et al.</i> (1973)	Sato <i>et al.</i> (1973)	Eigene Fälle	
								Fall 1	Fall 2
Bodian			(+)				±	—	—
Hellerström-Hellman				+	—			—	—
Grimelius (1968)								(+)	+
Masson-Hamperl				—			—	—	—
Diazonium					—			—	—
PAS			(+)		—		—	(+)	—
Chromhäm. Phloxin	blaßrot		dunkel-rot	—	—		—	rötlich	rötlich
Ox-PTAH								(+)	—
PbH						+		+	(+)
PbH nach HCl								(+)	—
HCl-Toluidinbl.							—	—	—
Carbodiimid								—	—
Ox-Aldehydf.	—		(+)	—			—	—	—
HCl-Pseudoisocyanin					—				(+)
DMAB-n								—	—

Unter den endokrinen Zellen des Magen-Darmtraktes finden sich Übereinstimmungen einiger Färbeargebnisse mit den ECL-, D1- und S-Zellen, weniger mit den G-, A-, D- oder L-Zellen. Die S-Zelle des Duodenum, welche nach Polak *et al.* (1971) das beim Verner-Morrison-Syndrom als Ursache vermutete Sekretin produziert, zeigt eine positive Argyrophilie nach der Methode von Hellerström und Hellman, welche sich beim Verner-Morrison-Tumor nicht findet (außer in dem Fall von Gloor *et al.*, 1964, welcher als fraglich gelten muß, hohe Magensäurewerte). Polak *et al.* (1973) fanden die GIP-produzierenden Zellen in der mittleren Drüsenzzone des Duodenum und identifizierten sie vorläufig mit den D1-Zellen. Diese unterscheiden sich durch eine Metachromasie bei Toluidinblaufärbung von den Tumorzellen. Die VIP-produzierenden Zellen sind noch ungenügend bekannt.

Die positive Bleihämatoxylinfärbung (im Fall 2 schwächer und mehr diffus das Cytoplasma anfärbend) und die positive Phosphorwolframsäurefärbung im Fall 1 sprechen für eine Polypeptidhormonproduktion der Tumorzellen. Bei der Versilberung nach Grimelius (1968) fand sich in beiden Fällen eine herdförmige argyrophile Reaktion, nach HCl-Pseudoisocyanin eine vereinzelt und schwache Metachromasie.

Damit erscheint eine Einordnung in das endokrine intestinale System der APUD-Zellen (vgl. Pearse, 1968; Dawson, 1970; Pearse *et al.*, 1970) möglich.

Tabelle 4^a. Zusammenstellung der cytochemischen Färbeergebnisse an den endokrinen Zellen und Tumoren des Pankreas. Symbole wie Tabelle 3

	B-Zelle Insulin	Insu- linom	A2-Zelle Glukagon	Gluka- gonom	A1(D)- Zelle Gastrin ?	Zollinger- Ellison- Tumor	Verner- Morrison- Tumor
Bodian	—	—	+	+	—/+	+/-	—/+
Hellerström- Hellman	—		—	—/(+)	+	+/-	—
Grimelius (1968)	—		+	+	—/+	+	+
Masson- Hamperl	—	—	—	—	—	—/(+)	—
Diazonium	—	—	—	—	—	—/(+)	—
PAS					(+)/—	+/-	—/(+)
Chromhämät. Phloxin	+	+	+	+	+		+ rötlich/—
Ox-PTAH	—		+	+	—	(+)	(+)/—
PbH	—		+		+	+/-	+/(+)
PbH nach HCl	+		+		+		(+)
HCl-Toluidinbl.	—/(+)		+	(+)	+	+	—
Carbodiimid						(+)	—
Ox-Aldehydf.	+	+	—	—	—	—	—
HCl-Pseudo- isocyanin	+	+	—	—	—/+	+	(+)
DMAB-n	—	—	(+)	(+)	(+)	+/-	—

^a Anmerkung zu den Tabellen 4 und 5: Die Angaben wurden nach eigenen Erfahrungen und den Angaben der Literatur zusammengestellt. Soweit keine Untersuchungen über menschliches Gewebe vorlagen, wurden die Ergebnisse bei Tieren eingesetzt. Unterschiedliche Angaben oder Ergebnisse (z.B. bei verschiedenen Tumoren) wurden durch +/- bzw. —/+ dargestellt. Das vorangestellte Symbol entspricht der eigenen Erfahrung oder der häufigeren Angabe in der Literatur.

Literatur: 1. Endokrine Zellen allgemein und Pankreasinseln: Solcia *et al.* (1967, 1968, 1969), Pearse (1969), Dawson (1970), Pearse *et al.* (1970), Bargmann (1971), Capella *et al.* (1971), Vassallo *et al.* (1971), Mitschke und Becker (1973).

2. Zollinger-Ellison-Tumor: Schmidt *et al.* (1967), Creutzfeldt *et al.* (1969), Schmidt und Riecken (1969), Tardini (1968), Vassallo *et al.* (1972), Mitschke (1973).

3. Verner-Morrison-Syndrom: siehe Tabelle 3.

4. Glukagonom: McGavran *et al.* (1966), Yoshinaga *et al.* (1966), Grimelius *et al.* (1971).

5. Gastrointestinale endokrine Zellen: Solcia und Sampietro (1965), McGuigan (1968), Lomsky *et al.* (1969), Solcia *et al.* (1969), McGuigan und Greider (1971), Greider und McGuigan (1971), Polak *et al.* (1971 a u. b), Mitschke (1971).

Rückschlüsse von Färbeergebnisse auf die Produktion eines bestimmten Hormons können allerdings nur Vermutungen darstellen, die cytochemischen Färbungen erfassen bis auf wenige Ausnahmen Eigenschaften der Lipoproteinmembran der Sekretgranula, nicht das Sekret selber (Greider *et al.*, 1969; Polak

Tabelle 5. Zusammenstellung der cytochemischen Färbeergebnisse an den disseminierten endokrinen Zellen des Intestinaltraktes. Symbole wie Tabelle 3

	ECL-Zelle Hist-amin ?	D1-Zelle GIP ?	G-Zelle Gastrin	Ec-Zelle Sero- tonin	Carcin- noid	S-Zelle Sekretin	L-Zelle = EG
Bodian	—	—	—/+	+	+	—	—
Hellerström- Hellman	—	—	—/+	+	+	+/-	—
Grimelius (1968)	+	+/-	+/(+)	+	+	+	+
Masson- Hamperl	—	—	—	+	+	—	—
Diazonium	—	—	—/(+)	+	+	—	—
Ox-PTAH	+	—	—	—	—	+	(+)
PbH	—/+	+	+/-	+	+	+/-	+
PbH nach HCl	—	+	+	+	+	—	—
HCl-Toluidinbl.	—	+	+/(+)	+/(+)	—	—	+
Carbodiimid	—	—	—	+	—	—	—
Ox-Aldehydf.	—	—	—/(+)	—	—	—	—
HCl-Pseudo- isocyanin	—	—	+/-	—	—	—	—
DMAB-n	—	(+)	—	—	—	—	—

et al., 1971). Auch muß an Veränderungen der Granulähüllen oder des synthetisierten Hormones im Rahmen der tumorösen Umwandlung gedacht werden.

Elektronenoptisch konnten in den einzelnen, bisher untersuchten Fällen charakteristische Sekretgranula, wie sie auch in anderen polypeptidhormonbildenden endokrinen Zellen vorliegen, nachgewiesen werden. Creutzfeldt *et al.*, (1970) fanden bei einer Inselhyperplasie, die mit diesem Syndrom einherging, einen Zelltyp mit mäßig elektronendichten Sekretgranula, die nicht sicher den A1- oder D-Zellen zugeordnet werden konnten. Sie waren größer als die Granula beim Zollinger-Ellison-Syndrom. In einem Verner-Morrison-Tumor und auch in seinen Metastasen wurden runde, elektronendichte Granula nachgewiesen, deren Größe zwischen 100 und 330 nm variierte (Elias *et al.*, 1972). Auch in unseren Fällen war der Granuladurchmesser unterschiedlich, wobei wir die Granula mit breiter Halobildung und mit dem Auftreten von Granulolysefiguren als Zeichen einer gesteigerten Hormonsekretion auffassen. Die Granula weniger aktiver Zellen ähnelten am ehesten den A2-Granula, während die vesikulären Formen Analogien zu den ECL-Zellen aufwiesen. Hinsichtlich der Ultrastruktur wie auch bei der Cytochemie bestehen kaum Parallelen zu den Sekretin-bildenden S-Zellen.

Die Ultrastruktur der Insulinome und Gastrinome (Creutzfeldt *et al.*, 1973) hat jedoch gezeigt, daß deutliche Unterschiede in der Sekretgranulastruktur zwischen den Normalzellen und den Tumorzellen bestehen können, so daß von der Ultrastruktur nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die spezifische hormonale Sekretion möglich sind.

Literatur

- Adams, C. W. M.: A histochemical method for tryptophan applicable to formalin fixed tissues. *J. Path. Bact.* **80**, 442—445 (1960)
- Andersson, H., Dotevall, G., Fagerberg, G., Raotma, H., Walan, A., Zederfeldt, B.: Pancreatic tumour with diarrhoea, hypokalemia and hypochlorhydria. *Acta chir. scand.* **138**, 102—107 (1972)

- Bader, J. P.: Diskussionsbemerkung zur Arbeit von Verner (1969)
- Barbezat, G. O., Grossman, M. I.: Choleralike diarrhea induced by glucagon plus gastrin. *Lancet* **I**, 1025—1026 (1971)
- Barbezat, G. O., Grossman, M. I.: Intestinal secretion: Stimulation by peptides. *Science* **174**, 422—424 (1971)
- Bargmann, W.: Funktionelle Morphologie des inkretorischen Regulationssystems. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VIII, Teil 1, S. 61—72. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Becker, V., Seelig, U. P.: Pathologic anatomy and pathophysiology of the Zollinger-Ellison-Syndrome. In: Non-insulin-producing tumors of the pancreas. Ed. L. Demling und R. Ottenjann. Stuttgart: G. Thieme 1969
- Berg, G.: Histologische Labortechnik. München: J. F. Lehmann 1972
- Bloodworth, J. M. B., Elliott, D. W.: The histochemistry of pancreatic islet cell lesions. *J. Amer. med. Ass.* **183**, 1011—1015 (1963)
- Bloom, S. R., Polak, J. M., Pearse, A. G. E.: Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. *Lancet* **1973 II**, 14—16
- Brugisser, R., Merki, W.: Inselzelltumor des Pankreas mit unbeeinflussbaren Durchfällen. *Helv. med. Acta.* **30**, 540—544 (1963)
- Burkhardt, A., Kaess, H.: Das Verner-Morrison Syndrom. Klinik und pathologische Anatomie (1974) (in Vorbereitung)
- Capella, C., Vassallo, G., Solcia, E.: Light and electron microscopic identification of the histamine-storing argyrophil (ECL) cell in murine stomach and of its equivalent in other mammals. *Z. Zellforsch.* **118**, 68—84 (1971)
- Chears, C., Thompson, J. E., Hutcheson, J. B., Patterson, C. O.: Pancreatic islet tumor with severe diarrhoea. *Amer. J. Med.* **29**, 529—533 (1960)
- Creutzfeldt, W., Arnold, R., Creutzfeldt, C., Deunticke, U., Frerichs, H., Track, N. S.: Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. Correlation between the tumour content of insulin and proinsulin-like components and the histological and ultrastructural appearance. *Diabetologia* **9**, 217—231 (1973)
- Creutzfeldt, W., Creutzfeldt, C., Perings, E.: Light and electron microscopic findings in three clinical cases of the Zollinger-Ellison-Syndrom. In: Non-Insulin-producing tumors of the pancreas. Ed. L. Demling and R. Ottenjann, p. 86. Stuttgart: G. Thieme 1969
- Creutzfeldt, W., Perings, E., Classen, M., Creutzfeldt, C.: Observations on the type and origin of the hormone-producing cells in the Zollinger-Ellison and Verner-Morrison syndrome. In: The structure and metabolism of the pancreatic islets. Ed.: S. Falkmer, B. Hellman, I.-B. Täljedal. Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig: Pergamon 1970
- Dawson, J.: The endocrine cells of the gastrointestinal tract. *Histochem. J.* **2**, 527—549 (1970)
- Deleu, J., Tytgut, H., Goidsenhoven, G. E. van: Diarrhea associated with pancreatic islet-cell tumors. *Amer. J. dig. Dis.* **9**, 97—108 (1964)
- Duff, G. L., Murray, E. G. D.: The pathology of islet cell tumors of the pancreas. *Amer. J. med. Sci.* **203**, 437—451 (1942)
- Edmeads, J. G., Mathews, R. E., McPhedran, N. T., Ezrin, C.: Diarrhea caused by pancreatic islet cell tumors. *Canad. med. Ass. J.* **86**, 847 (1962)
- Elias, E., Bloom, S. R., Welbourn, R. B., Kuzio, M., Polak, J. M., Pearse, A. G. E., Booth, C. C., Brown, J. C.: Pancreatic cholera due to production of gastric inhibitory polypeptide. *Lancet* **1972 II**, 791—793
- Feyrter, F.: Zur Frage des Zollinger-Ellison-Syndroms. *Klin. Wschr.* **40**, 1085—1088 (1962)
- Gjone, E., Fretheim, B., Nordöy, A., Jacobsen, C. D., Elgjo, K.: Intractable watery diarrhoea, hypokalaemia, and achlorhydria associated with pancreatic tumour containing gastric secretory inhibitor. *Scand. J. Gastroent.* **5**, 401—408 (1970)
- Gloor, F., Pletscher, A., Hardmeier, Th.: Metastasierendes Inselzelladenom des Pankreas mit 5-Hydroxytryptamin- und Insulinproduktion. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 1476—1480 (1964)
- Greider, M. H., Howell, S. L., Lacy, P. E.: Isolation and properties of secretory granules from rat islets of Langerhans. *J. Zell Biol.* **41**, 162—166 (1969)
- Greider, M. H., McGuigan, J. E.: Cellular localization of gastrin in the human pancreas. *Diabetes* **20**, 389—396 (1971)

- Grimelius, L.: A modified silver protein method for studying the argyrophil cells of the islets of Langerhans. In: The structure and metabolism of the pancreatic islets, vol. 3. Oxford: Pergamon Press 1964
- Grimelius, L.: A silver nitrate stain for A1-cells in human pancreatic islets. *Acta Soc. Med. upsalien.* **73**, 248—270 (1968)
- Grimelius, L., Petersson, B., Lundquist, G., Dahlgren, S., Parrow, A.: Staining reactions in an islet cell carcinoma of A2-type. *Acta Soc. Med. upsalien* **76**, 49—57 (1971)
- Hansen, J. R.: Islet cell carcinoma of the pancreas. *Ann. Surg.* **155**, 519—522 (1962)
- Hellerström, C., Hellman, B.: Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat. *Acta endocr. (Kbh.)* **35**, 518—532 (1960)
- Herzog, W., Müller, W.: Metastasierendes Adenom des Pankreasinseldrüsens. *Ärzt. Prax.* **16**, 1444—1446 (1964)
- Hindle, W., McBrien, D. J., Creamer, B.: Watery diarrhoea and an islet cell tumour. *Gut* **5**, 359—362 (1964)
- Karacadağ, S., Kutkam, T., İter, E., Telatar, H., Zileli, S.: Watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria associated with pancreatic cholera. *Amer. J. Gastroent.* **58**, 311—318 (1972)
- Knappe, G., Flemming, F., Stobbe, H., Wendt, F.: Pankreasinseldrüsadenom mit der Trias Diarrhoe, Hypokaliämie und Hyperglykämie. *Dtsch. med. Wschr.* **91**, 1224—1228 (1966)
- Koenen-Schmähling, R., Hartwich, G., Dittrich, H.: Verner-Morrison-Syndrom. *Münch. med. Wschr.* **112**, 98—101 (1970)
- Kofstad, J., Froyshov, J., Gjone, E., Blix, S.: Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. Electrolyte balance studies. *Scand. J. Gastroent.* **2**, 2461—2500 (1967)
- Lackas, S., Dörner, M., Burkhardt, A., Kaess, H.: Plasmagastrin levels in normals and patients with gastric, liver, renal and pancreatic diseases. *Acta hepato-splenolog.* **19**, 9 (1972)
- Lomsky, R., Langr, F., Vortel, V.: Immunohistochemical demonstration of gastrin in mammalian islets of Langerhans. *Nature (Lond.)* **223**, 618—619 (1969)
- Marks, I. N., Bank, S., Lovv, J. H.: Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology* **52**, 695—708 (1967)
- Martini, G. A., Strohmeier, G., Haug, P., Gusek, W.: Inselzelladenom des Pankreas mit urtikariellem Exanthem, Durchfällen sowie Kalium- und Eiweißverlust über den Darm. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 313—322 (1964)
- Mathews, R. E., Bett, H. D., Edmeads, J. G., Ezrin, C., McPhedran, N. T.: Physiological effects of extracts of a diarrhoe-producing nonbeta islet cell tumor of the pancreas. *Surg. Gynec. Obstet.* **115**, 490—493 (1962)
- Matsumoto, K. K., Peter, J. B., Schultze, R. G., Hakim, A. A., Franck, P. T.: Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterol.* **50**, 231—242 (1966)
- McGavran, M. H., Unger, R. H., Recant, L., Polk, H. C., Kilo, Ch., Levin, M. E.: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *New Engl. J. Med.* **274**, 1408—1413 (1966)
- McGuigan, J. E.: Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterol.* **55**, 315—327 (1968)
- McGuigan, J. E.: VIP and WDHA continued. *Gastroenterol.* **66**, 162—163 (1974)
- McGuigan, J. E., Greider, M. H.: Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa. *Gastroenterol.* **60**, 223—236 (1971)
- Mitschke, H.: Vergleichende immunohistologische und cytochemische Untersuchungen der Gastrinzellen beim Menschen. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **353**, 347—359 (1971)
- Mitschke, H.: Immunhistologische, cytochemische und elektronenoptische Untersuchungen beim Zollinger-Ellison-Syndrom. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **361**, 335—348 (1973)
- Mitschke, H., Becker, M.: Zur Cytopathologie der disseminierten endokrinen Zellen des Magens bei Gastritis, Ulcus und Magencarcinom. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **358**, 81—98 (1973)
- Moldawer, M. P., Nardi, G. L., Raker, J. M.: Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary: a syndrome with familial incidence. *Amer. J. med. Sci.* **228**, 190—206 (1954)

- Murray, J. S., Paton, R. R., Pope, Ch. E.: Pancreatic Tumor associated with flushing and diarrhoea. *New Engl. J. Med.* **264**, 436—439 (1961)
- Ofstad, E., Kluge, F., Fretheim, B.: Non beta cell tumors of the pancreas. *Acta chir. scand.* **138**, 705—711 (1972)
- Parkins, R. A.: Severe watery diarrhoea and potassium depletion associated with an islet-cell tumour of the pancreas. *Brit. med. J.* **1961 II**, 356—357 (1961)
- Pearse, A. G. E.: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. roy. Soc. B* **170**, 71—80 (1968)
- Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryology, physiology and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* **17**, 303—313 (1969)
- Pearse, A. G. E., Couling, I., Weavers, B., Friesen, S.: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum and jejunum. *Gut* **11**, 649—658 (1970)
- Polak, J. M., Bloom, S., Couling, I., Pearse, A. G. E.: Immunofluorescent localization of entero glucagon cells in the gastrointestinal tract of the dog. *Gut* **12**, 311—318 (1971)
- Polak, J. M., Bloom, S., Couling, I., Pearse, A. G. E.: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* **12**, 605—610 (1971)
- Polak, J. M., Bloom, S. R., Kuzio, M., Brown, J. C., Pearse, A. G. E.: Cellular localization of gastric inhibitory polypeptide in the duodenum and jejunum. *Gut* **14**, 284—288 (1973)
- Priest, W. M., Alexander, M. K.: Islet-cell tumour of the pancreas with peptic ulceration, diarrhoea, and hypokalaemia. *Lancet* **1957 I**, 1145—1147 (1957)
- Sanzenbacher, L. J., Mekhjian, H. S., King, D. R., Zollinger, R. M.: Studies on the potential role of secretin in the islet cell tumor diarrheogenic syndrome. *Ann. Surg.* **176**, 394—402 (1972)
- Sato, T., Komatsu, K.: Diarrheogenic tumor of the pancreas. *Amer. J. Surg.* **126**, 425—429 (1973)
- Schmidt, H. A., Riecken, E. O.: Histochemical studies on Zollinger-Ellison-tumors. In: *Non-Insulin-producing tumors of the pancreas*. Ed. L. Demling and R. Ottenjann. p. 65. Stuttgart: G. Thieme 1969
- Schmidt, H. A., Riecken, E. O., Goebell, H., Dölle, W., Martini, G. A.: Histochemische und biochemische Untersuchungen an einem Pankreastumor eines Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom. *Klin. Wschr.* **45**, 1180—1188 (1967)
- Schoenemann, J.: Das Verner-Morrison-Syndrom (pankreatische Cholera). *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **27**, 1782—1788 (1972)
- Schoenemann, J., Zastrow, R., Herzog, K. H., Putzke, H. P.: Inselzelladenomatose mit therapierefraktärer Wasserdiaarrhoe und Hypokaliämie (Verner-Morrison-Syndrom). *Dtsch. Z. Verdau- und Stoffwechselkr.* **32**, 229—238 (1972)
- Seifert, G., Berdrow, J.: Morphologische Klassifikation der Inselstumoren des Pankreas und endokrine Aktivität. *Ärzt. Wschr.* **13**, 829—835 (1958)
- Sieracki, J., Marshall, R. B., Horn, R. C.: Tumors of the pancreatic islets. *Cancer (Philad.)* **13**, 347—357 (1960)
- Sircus, W., Brunt, P. W., Walker, R. J., Small, W. P., Falconer, C. W. A., Thomson, Chr. G.: Two cases of "pancreatic cholera" with features of peptide-secreting adenomatosis of the pancreas. *Gut* **11**, 197—205 (1970)
- Solcia, E., Capella, C., Vassallo, G.: Lead-Heamatoxylin as a stain for endocrine cells. *Histochemie* **20**, 116—126 (1969)
- Solcia, E., Sampietro, R.: Cytologic observations on the pancreatic islets with reference to some endocrine-like cells of the gastrointestinal mucosa. *Z. Zellforsch.* **68**, 689—698 (1965)
- Solcia, E., Vassallo, G., Capella, C.: Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. *Stain Technol.* **43**, 257—263 (1968)
- Solcia, E., Vassallo, G., Capella, C.: Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion. *Gut* **10**, 379—388 (1969)
- Solcia, E., Vassallo, G., Sampietro, R.: Endocrine cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Z. Zellforsch.* **81**, 474—486 (1967)
- Stoker, D. J., Wynn, V.: Pancreatic islet cell tumour with watery diarrhoea and hypokalaemia. *Gut* **11**, 911—920 (1970)

- Tardini, A., Anversa, P., Bordi, C.: Ultrastructure of multiple pancreatic tumors in a case of Zollinger-Ellison-Syndrome. *Amer. J. clin. Path.* **52**, 25—36 (1969)
- Vassallo, G., Capella, C., Solcia, E.: Endocrine cells of the human gastric mucosa. *Z. Zellforsch.* **118**, 49—67 (1971)
- Vassallo, G., Solcia, E., Bussolati, G., Polak, J. M., Pearse, A. G. E.: Non-G-cell Gastrin-producing tumours of the pancreas. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **11**, 66—79 (1972)
- Verner, J. V., Morrison, A. B.: Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Amer. J. Med.* **25**, 374—380 (1958)
- Yoshinaga, T., Okuno, G., Shinji, Y., Tsujii, T., Nishikawa, M.: Pancreatic A-cell tumor associated with severe Diabetes Mellitus. *Diabetes* **15**, 709—713 (1966)
- Zenker, R., Forell, M. M., Erpenbeck, R.: Zur Kenntnis eines seltenen durch Pankreasadenom verursachten Krankheitssyndroms. *Dtsch. med. Wschr.* **91**, 634—640 (1966)
- Zollinger, R. M., Tompkins, R. K., Amerson, J. R., Endahl, G. L., Kraft, A. R., Moore, F. T.: Identification of the diarrhogenic hormone associated with non-beta islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.* **168**, 502—521 (1968)

Dr. A. Burkhardt
Dr. H. Mitschke
Pathologisches Institut der Universität
D-2000 Hamburg 20
Martinstraße 52
Bundesrepublik Deutschland