

Die Orthologie der endokrinen Zellen im distalen Ösophagus* **

B. Kaduk und H. Barth

Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. V. Becker), Krankenhausstr. 8–10, D-8520 Erlangen,
Bundesrepublik Deutschland

The Localisation of Endocrine Cells in the Distal Esophagus

Summary. At the esophago-cardiac junction squamous epithelium is intermingled with gastric epithelium. Within the lamina propria of the distal 3 cm of the esophagus we found cardiac glands with many argyrophil cells in 60% of cases. Electron microscopy revealed seven well known types and two further forms which we could not identify: EC, ECL, D, D₁, AL, I eg. M, S. It is supposed that these cells are modified neurotransmitters with a local activity. Their function is local regulation of the lower esophageal sphincter (LES).

Key words: Lower esophageal sphincter (LES) – APUD-cells – Orthology – electron microscopy.

Zusammenfassung. Bei 327 Ösophagus-Kardia-Präparaten aus dem Obduktionsgut war das Plattenepithel des distalen Ösophagus ein- oder mehrfach von Kardiadrüsenepithel unterbrochen, in 60% fanden sich in den distalen drei Zentimetern innerhalb der Lamina propria großflächige Kardiadrüsen. Hier waren immer argyrophile Zellen in nennenswerter Anzahl. Bei gleichzeitig durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Biopsiepräparaten dieser Region lag die Trefferquote bei 65%. Die elektronenmikroskopische Differenzierung anhand der Granulastrukturen brachte sieben definierte Zellarten (EC, ECL, D, D₁, AL, I bzw. M, S) sowie zwei von uns nicht klassifizierbare Typen zutage. Die Regelmäßigkeit, mit der wir diese Zellen sowohl bei Erwachsenen als auch Neugeborenen und Kleinkindern gefunden haben, läßt uns im Vergleich mit den biochemischen und physiologischen Ergebnissen zu diesem Themenkreis vermuten, daß diese endokrinen Zellen am „Schauplatz des Geschehens“ als Paraneurone bzw. peptiderge Neurotransmitter die Funktion des unteren Ösophagussphinkter (zumindest mit-)regulieren.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ka 445/1)

** D-29

Einleitung

Durch die biochemische und pathophysiologische Forschung des letzten Jahrzehntes ist die Regulation der Verdauungseinheit des Oberbauches durch die Polypeptid-Hormone entscheidend geklärt worden. In der letzten Phase ist auch der terminale Ösophagus mit einbezogen worden nicht zuletzt deshalb, weil es Anatomen und Pathologen nicht gelungen ist, einen definierten Muskelsphinkter am ösophagokardialen Übergang nachzuweisen. Ein zentrales Thema ist die Frage nach dem Stellenwert gastro-intestinaler Hormone bezüglich der Sphinkterfunktion des *unteren* Ösophagus unter physiologischen Bedingungen. Die Forschungsergebnisse dieses Themenkreises stützen sich im wesentlichen auf biochemische bzw. serologische und ihre korrelierenden physikalisch-manometrischen Untersuchungen. Morphologische Studien in diesem anatomischen Terrain des Menschen unter dem Aspekt der endokrinen Zellen sind selten (Tateishi et al., 1974 und 1976; Mangla et al., 1976). Ziel dieser Untersuchung war es, die Existenz der von uns hier vermuteten Hormonproduzenten aufzuzeigen und zu differenzieren.

Material und Methode

Daher untersuchten wir 327 Ösophagus-Kardia-Präparate aus dem Obduktionsgut, bestehend aus den distalen fünf Zentimetern des Ösophagus und den cranialen zwei Zentimetern der Kardia bzw. des Fundus lichtmikroskopisch. Dabei standen 140 Präparate von Männern, 137 von Frauen und 50 von Neugeborenen zur Verfügung. Sie wurden in 4%igem neutralen Formalin, Zenker-Formol und Bouin-II (Berg, 1972) fixiert und in der gesamten Circumferenz zu 2 mm breiten Längsschnitten aufgearbeitet, mit Haemalaun-Eosin gefärbt, in der Modifikation von Bencosme (1973) tetrachromiert und nach Grimelius (1968) silberimprägniert. Elektronenmikroskopisch untersuchten wir jeweils 3 Biopsien aus den distalen 3 cm des Ösophagus von 100 Patienten im Alter zwischen 17 und 79 Jahren, davon 63 Männer und 37 Frauen. Sie wurden in Glutaraldehyd fixiert, in Osmiumtetroxid nachfixiert und in Epon®-812 eingebettet. Als Puffer wurde jedesmal eine 0,2-m Natrium-Phosphatlösung nach Millonig verwandt, die schrittweise Entwässerung mit Aceton durchgeführt. Von den mit Toluidinblau angefärbten Semidünnschnitten wurden solche Ausschnitte ultradünn geschnitten, in denen sich Einzelzellen oder Zellgruppen mit schwach angefärbtem „hellen“ Cytoplasma und großem, vorwiegend rundem „eulenaugenartigen“ Kern darstellten. Die Ultradünnschnitte wurden in gesättigter, 50%iger alkoholischer Uranylacetatlösung und mit Bleicitrat nach Reynold doppelkontrastiert (Weakley, 1972). Die feinstrukturelle Beurteilung wurde mit einem Elmiskop 101 vorgenommen.

Ergebnisse

Der Wechsel vom ösophagealen Platten- zum Drüsenepithel des Magens verlief sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Neugeborenen nicht immer als Grenzlinie, vielmehr war das Plattenepithel in 50% der Fälle nach cranial hin ein- oder mehrmals von Magenepithelinseln unterbrochen. Häufiger noch, nämlich in 60%, waren zusätzlich großflächige Kardiadrüsen in die Lamina propria der distalen drei Zentimeter eingelagert. Bei der für den Nachweis der endokrinen Zellen als Screening-Methode angewandten Grimelius-Versilberung stellten sich dann auch in diesem Areal immer argyrophile Zellen in nennenswerter Anzahl

Tabelle 1. Synopsis der Klassifikation der endokrinen Zellen am ösophago-cardialen Übergang des Menschen

Solcia et al. (1973)	Sasagawa et al. (1974)	Kobayashi et al. (1971)	Nabeyama et al. (1971)	Kataoka (1974)
EC	EC	EC	I	I
ECL	ECL	ECL	IV	II
D	D-like	D-like	II	?
D-1	?	III(?)	VI	III(?)
A like (Magen) EG/L (Darm) A (Pankreas)	L	II	III	VII(?)
I	M	IV	?	?
S	S	III	?	IV (?) od. III (?)

dar (Kaduk et al., 1977). Entsprechend hoch war auch die Trefferquote bei den Biopsiepräparaten mit 65%.

Die elektronenmikroskopische Differenzierung anhand der Granula und einzelner Cytoplasmaformationen brachte sieben definierte Arten und zwei von uns nicht sicher klassifizierbare Typen zutage (Tabelle 1).

Mit Abstand am häufigsten fanden sich EC-Zellen. Innerhalb dieser Zellgruppe herrschte entsprechend der Subklassifikation von Solcia (1976) der gastrische Typ vor (Abb. 1). Fast ebenso häufig waren ECL-Zellen (Abb. 2) mit der typischen Exzentrik des Binnenkörpers und dem dadurch entstehenden großen Halo. Mehr als 80% aller gefundenen endokrinen Zellen rekrutierten sich aus den genannten EC- und ECL-Zellen. Die übrigen Typen waren insgesamt viel seltener und untereinander annähernd gleich häufig. Lediglich zwei von uns nicht sicher klassifizierbare Zelltypen fanden wir jeweils nur ein einziges Mal.

Zum einen die D-Zellen: ihre relativ großen, 250 bis 700 nm messenden Granula werden von einer dicht anliegenden Membran umhüllt, die oft nicht völlig circumferent ist (Abb. 3). Diese Diskontinuität gilt bei Osmiumfixation – wie in unserem Falle – als ein Zellspezifikum (Sasagawa, 1973). Die überwiegend runden, aber abschnittsweise auch irregulär geformten Granula sind in sich feingekörnt und gleichmäßig mäßiggradig elektronendicht. Die gastro-intestinale D-Zelle scheint mit der des Pankreas identisch zu sein (Forssmann, 1970) oder ihr zumindest sehr zu ähneln – „D-like cells“ nach Sasagawa et al. (1973). Ein weiterer Zelltyp war die D₁-Zelle mit ihren relativ kleinen, 90 bis 150 nm messenden, mäßig elektronendichten und wiederum in sich feingekörnten Granula mit deutlicher Membran (Abb. 4). Typisch sind weiterhin die ausgeprägten Cytofilamente, die perinucleär häufig büschelförmig ins Cytoplasma hineinragen (Mitschke, 1977). Der nächste Zelltyp fiel durch seine großen, stark osmiophilen Granula auf, deren Durchmesser von 200 bis 400 nm variiert (Abb. 5). Die überwiegend eng anliegende Membran ist an einigen Stellen leicht vom Zentralkörper abgehoben. Die Mitochondrien sind elongiert, der Golgi-Apparat ausgeprägt. Die Nomenklatur dieses Typs ist je nach Lokalisation unterschiedlich: intestinale A-Zelle, A-like- oder L- oder EG-Zelle (Forssmann, 1976a; Mitschke 1977). Morphologisch entsprechen unsere Zellen am ehesten dem duodenalen

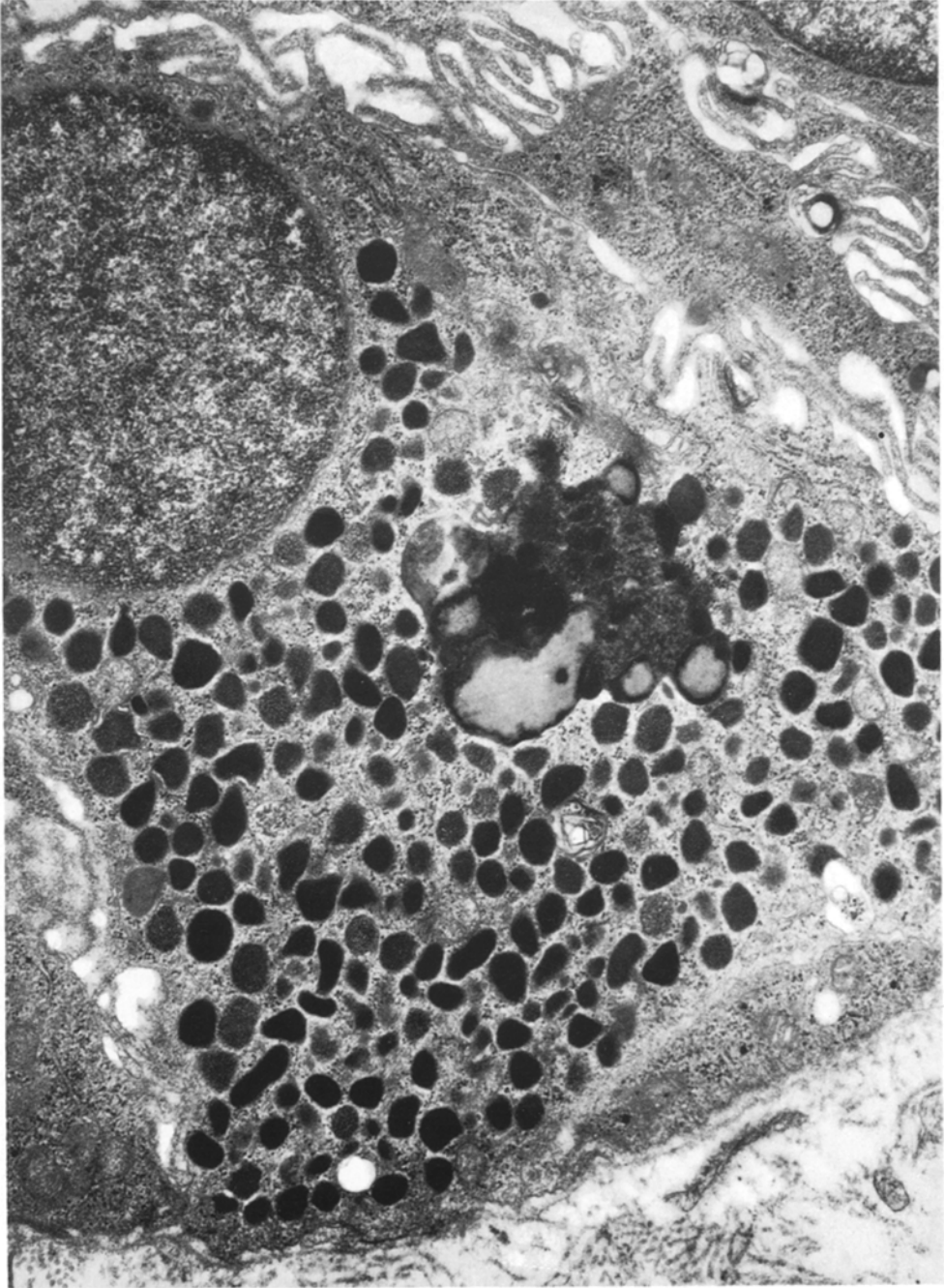


Abb. 1. EC-Zelle. Überwiegend birnen- und stabförmige Granula (gastrischer Typ). Unterer Ösophagus-Mensch. Vergr. 19000 \times

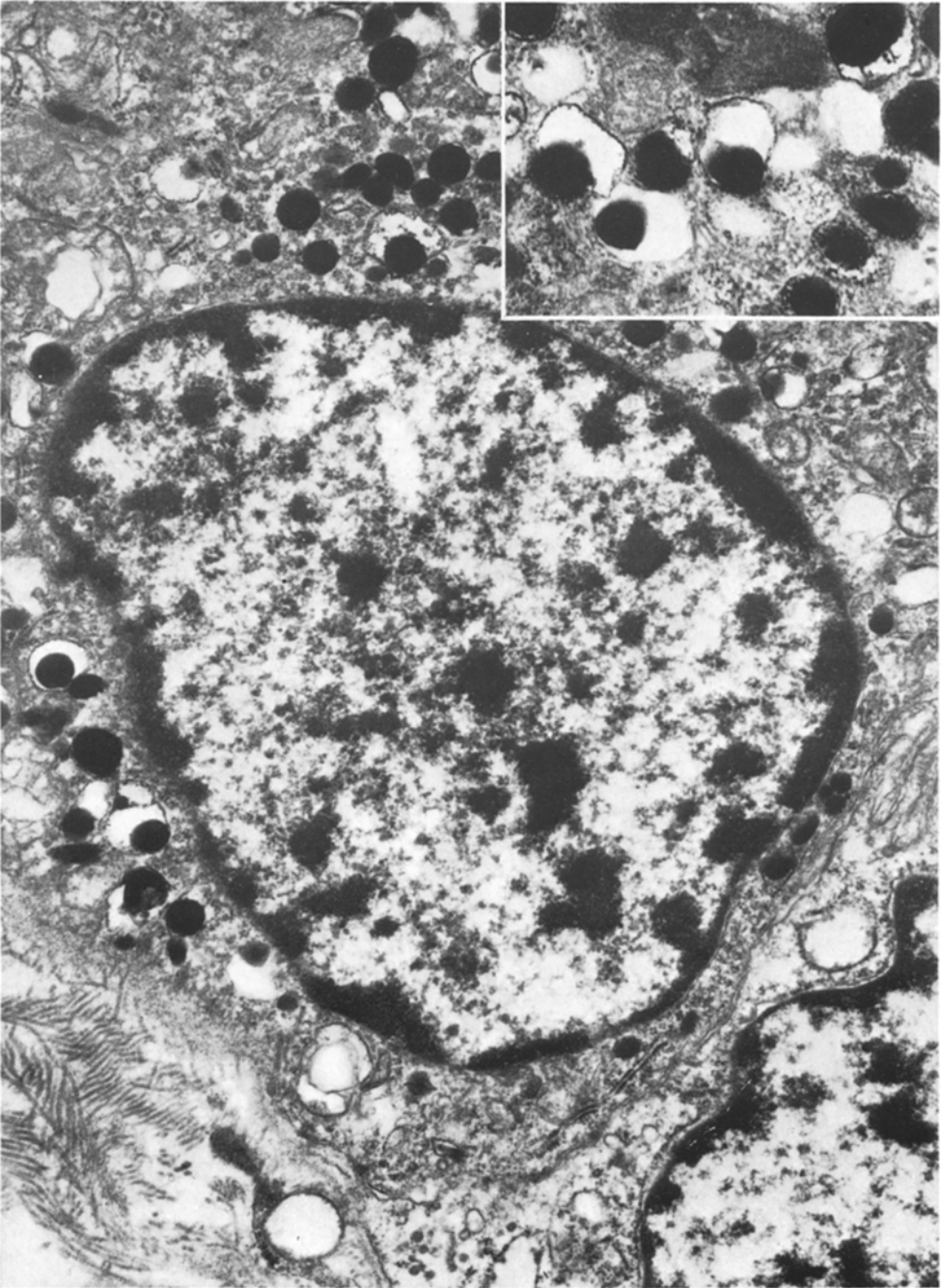


Abb. 2. ECL-Zelle. Ausgeprägte Exzentrik der hochgradig osmophilen Binnenkörper der Granula mit sichelförmigem hellen Halo. Unterer Ösophagus-Mensch. Vergr. 17 300 ×, Inset 40 000 ×

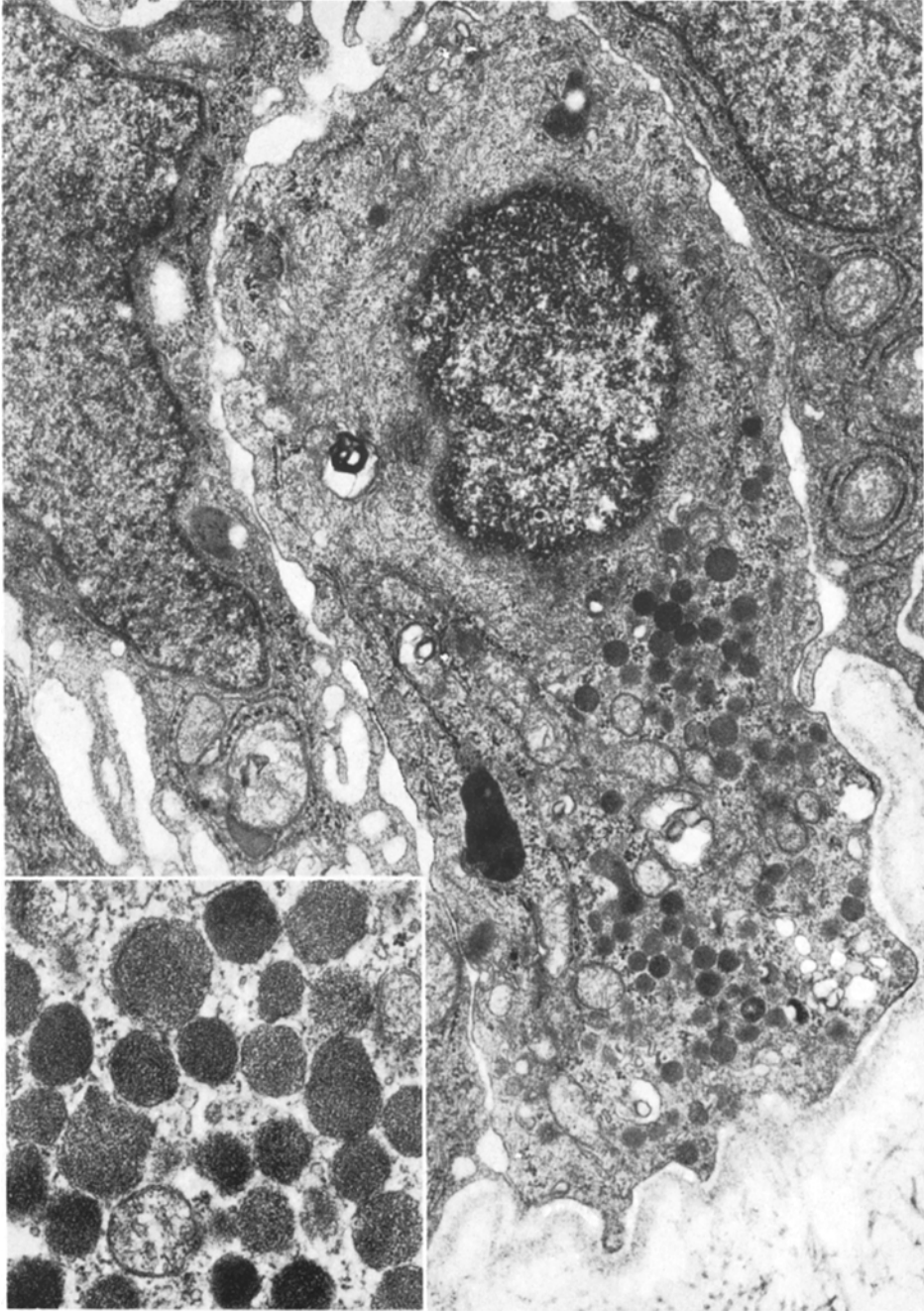


Abb. 3. D-Zelle. Überwiegend runde, gleichmäßig in sich feingekörnte, mäßiggradig elektronendichte Granula von 250–700 nm Durchmesser. Teilweise Diskontinuität der begrenzenden Membran (Inset). Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 17000 \times , Inset 40000 \times



Abb. 4. D₁-Zelle. Recht kleine, 90–150 nm messende, mäßig elektronendichte, in sich feingekörnte Granula mit distinkt limitierender Membran. Perinukleär, büschelförmig ins Cytoplasma hineinragende Filamente. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 17300×, Inset 40000×

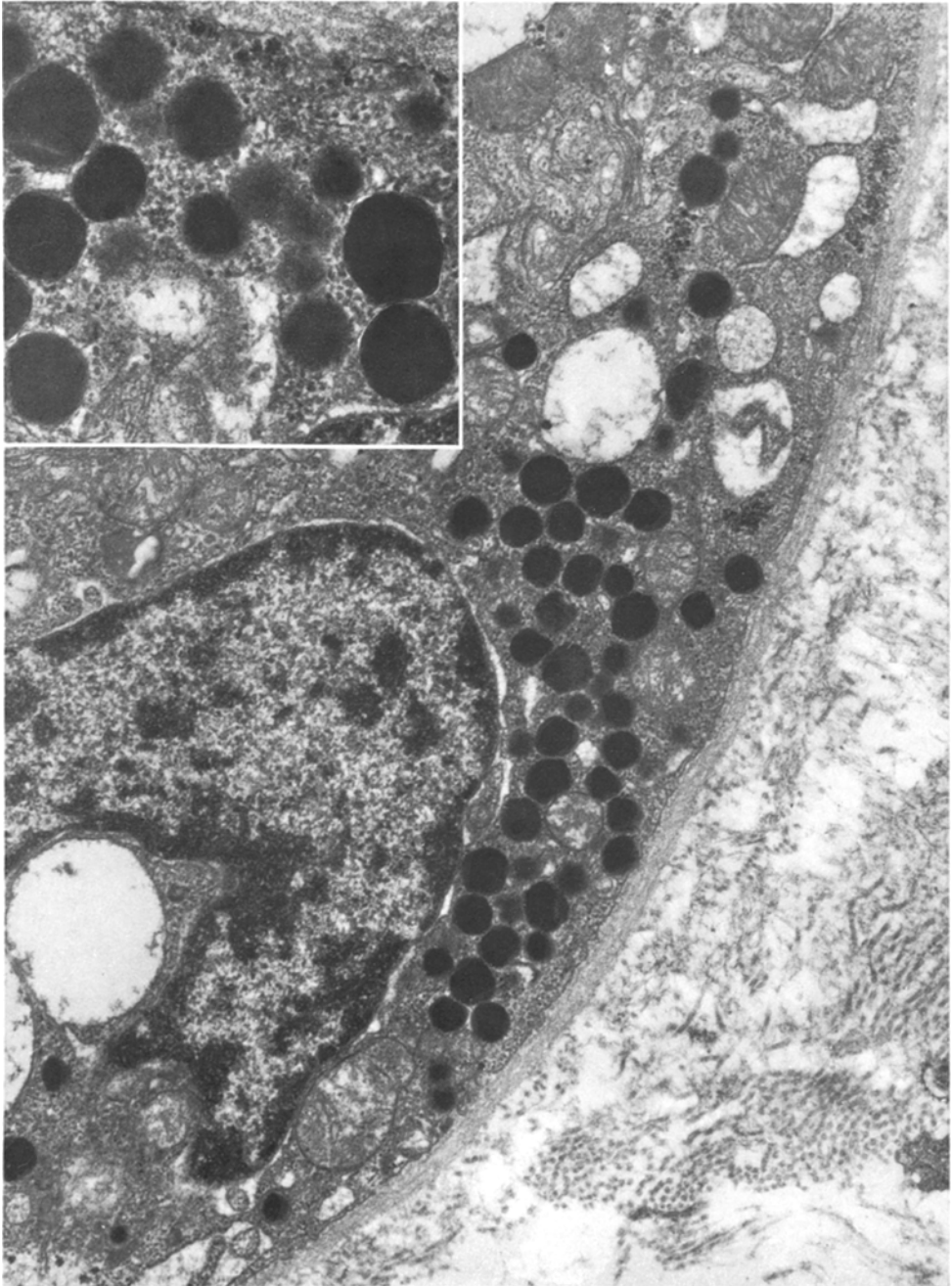


Abb. 5. AL-Zelle. Stark osmiophile Granula, eng angrenzende Membran, an einzelnen Stellen gering vom Binnenkörper abgehoben (Inset). Durchmesser 200–400 nm. Ausgeprägter Golgiapparat. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 20 500 ×, Inset 40 000 ×

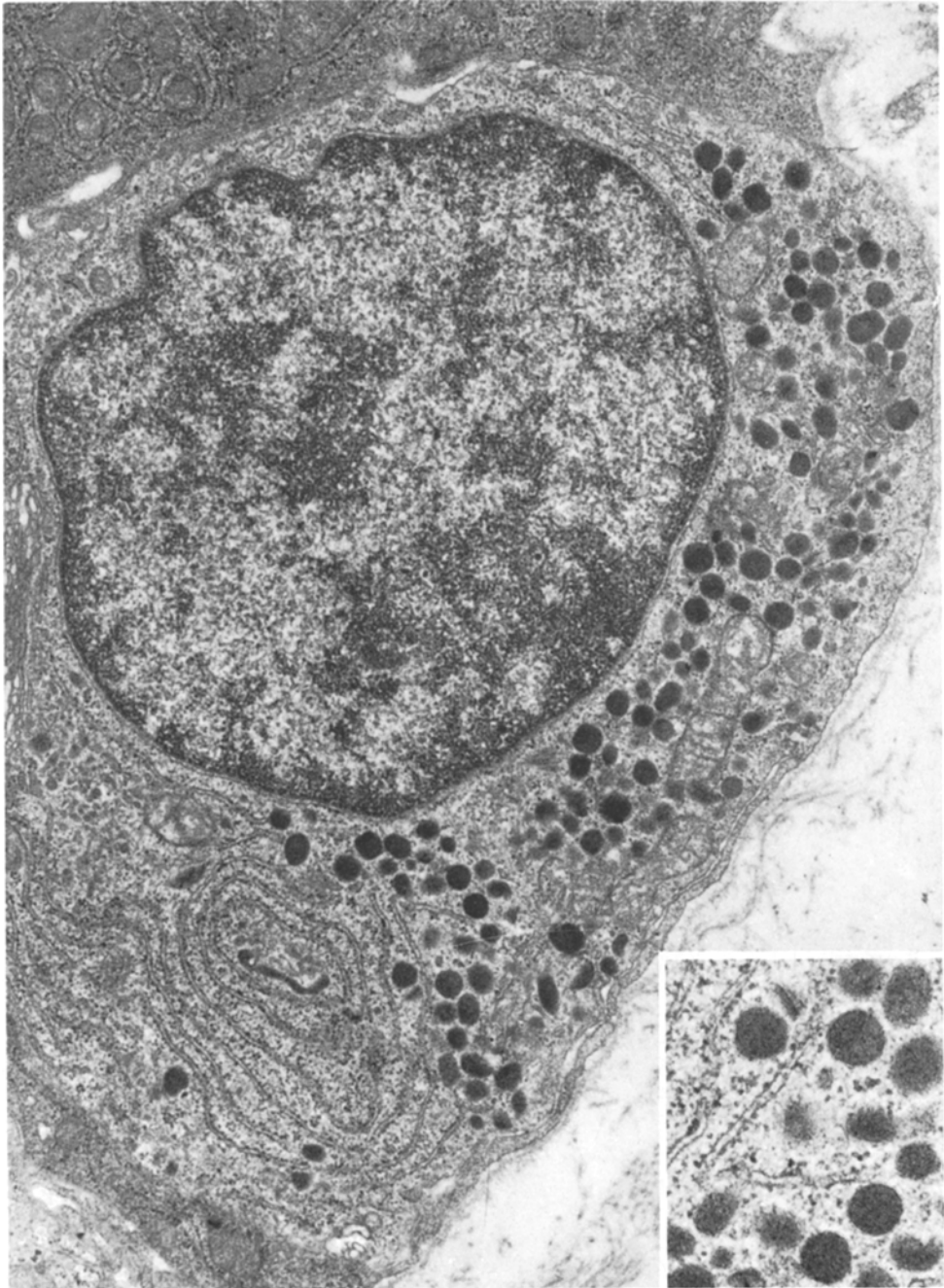


Abb. 6. I- bzw. M-Zelle. Im Durchschnitt 200 nm große Granula mit eng anliegender Membran und gleichmäßiger Elektronendichte. Prominenter Golgi-Apparat, viel rauhes endoplasmatisches Reticulum und elongierte Mitochondrien. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 20 500 \times , Inset 40 000 \times

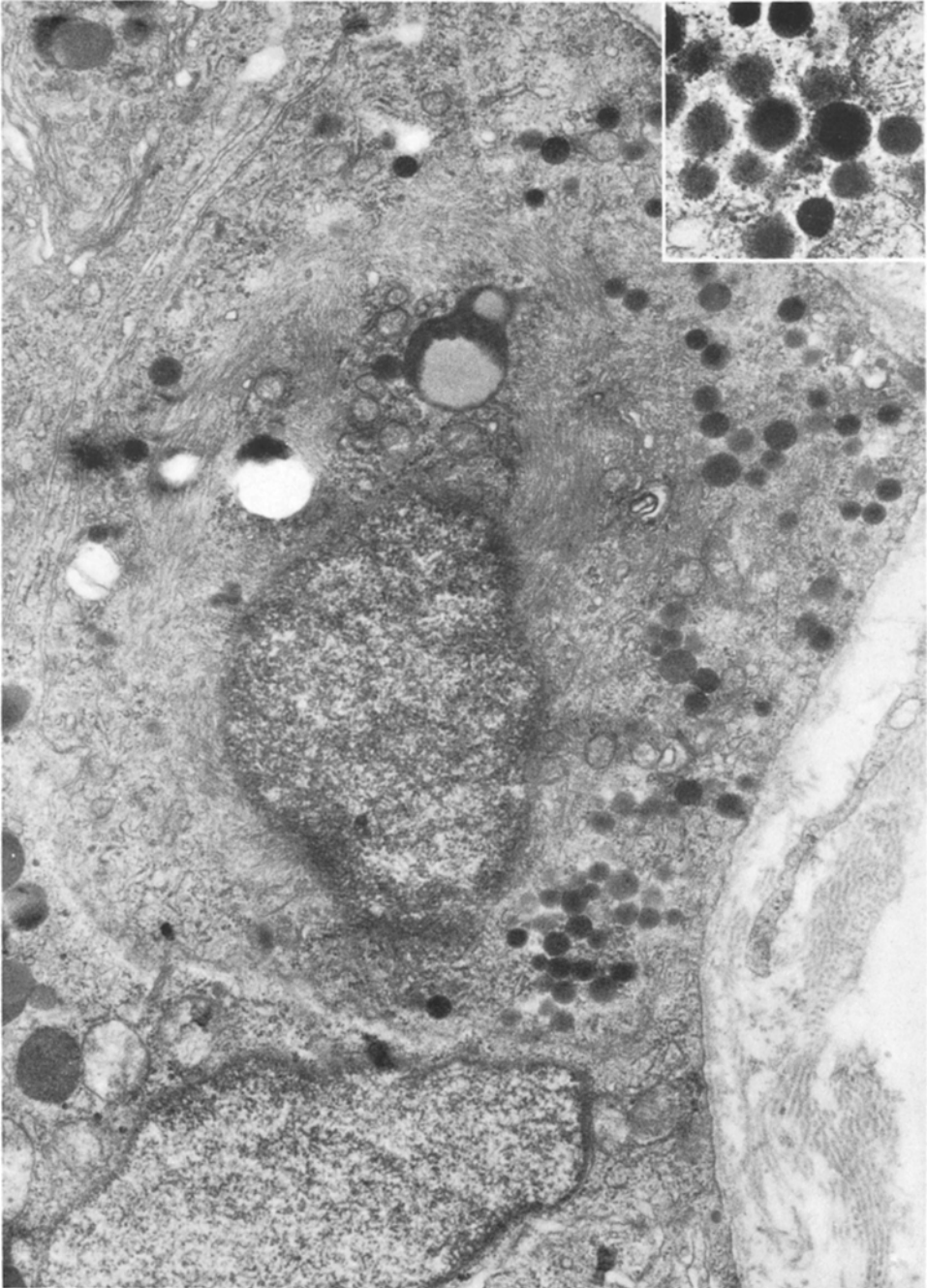


Abb. 7. S-Zelle. Unterschiedlich osmiophile Granula mit umsäumenden helleren Außenzonen (Inset), Durchmesser 150 nm. Massenhaft juxta- und perinukleär angeordnete Cytofilamente, einzelne lipid-ähnliche, osmiophile Körper mit exzentrischer Verdichtung. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 20 500 \times , Inset 40 000 \times

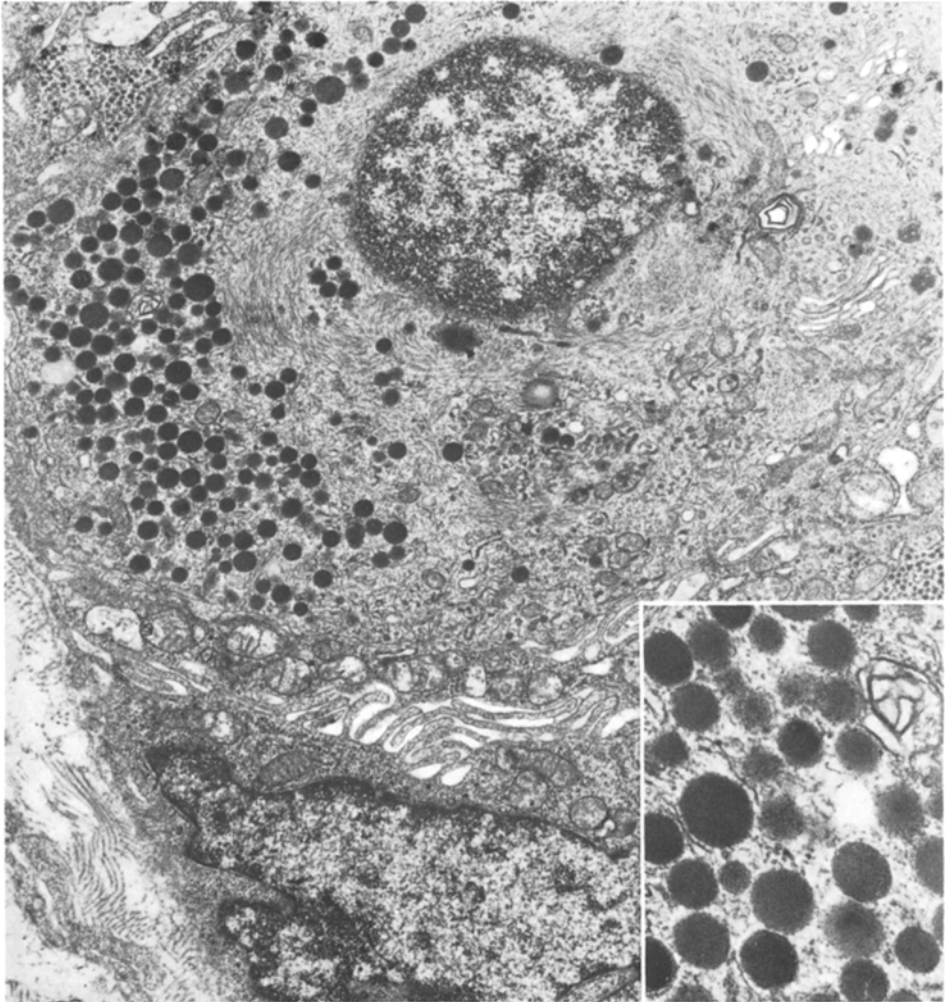


Abb. 8. Nicht klassifizierte, vielleicht W-Zelle (Watari, 1974). 200 nm große, mittelgradig bis stark osmiophile Granula mit scharf markierter Membran. Die reichlich vorhandenen intracytoplasmatischen Filamente fassen einzelne Granula zu kleinen Kompartimenten zusammen. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 15000 \times , Inset 40000 \times

L-Typ von Vasallo et al. (1969). Die Granula einer weiteren Zellpopulation waren mit ihrem durchschnittlichen Durchmesser von 200 nm mittelgroß. Die dicht anliegende Membran begrenzt die stark osmiophile zentrale Substanz so eng, daß kein Halo entsteht (Abb. 6). Es handelt sich hierbei um die sog. I- bzw. M-Zelle (Sasagawa et al., 1973). Cytoplasmatische Filamente sind hier nicht zu beobachten.

Hingegen waren diese reichlich beim siebten Zelltyp vorwiegend juxta- und perinucleär vorhanden. Sie tendieren dazu, das basale Cytoplasma in verschiedene Kompartimente zu teilen (Sasagawa et al., 1973). Die unterschiedlich os-

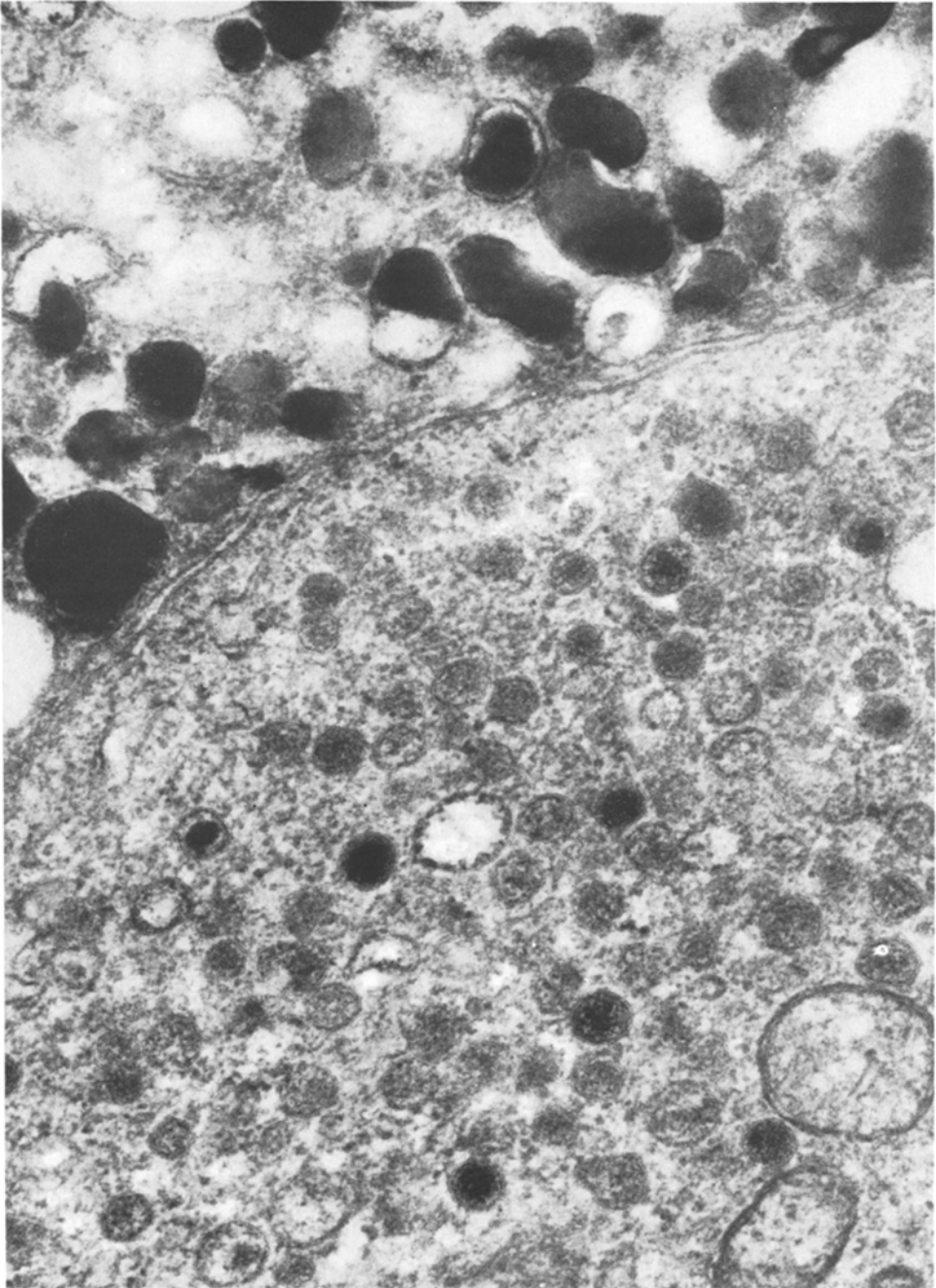


Abb. 9. In Nachbarschaft einer ECL-Zelle (oberes Bilddrittel), nicht klassifizierte Zelle; (möglicherweise immature G-Zelle). 90–100 nm große Granula, in sich fein granuliert, unterschiedlich elektrodichte, markante Doppelmembran. Unterer Ösophagus-Mensch; Vergr. 68 500 ×

miophilen Granula mit umsäumenden helleren Außenzonen und an einigen Abschnitten mit kleinem Halo weisen einen mittleren Durchmesser von 150 nm auf. Charakteristisch für diese sog. S-Zelle sind weiterhin größere osmiophile Körper mit exzentrischer Verdichtung (Frexinos et al., 1973).

Neben diesen wohlbekanntem Zelltypen fanden wir noch zwei weitere, die wir nicht eindeutig klassifizieren konnten: Die Granula der einen Zellart sind 200 nm groß, mittelgradig osmiophil, in sich fein gekörnt und von einer scharf markierten Membran begrenzt. Besonderer Blickfang sind hier jedoch die Fülle und die Formation der intracytoplasmatischen Filamente, die breit den Kern umhüllen und zum anderen einzelne Granula zu kleinen Haufen zusammenfassen (Abb. 8). Sie entspricht am ehesten der sogenannten W-Zelle des Pankreas (Watari, 1974), zeigt aber auch ebenso Verwandtschaft zur D₁- und S-Zelle. Der zweite unbekanntem Zelltyp hat Granula von 90 bis 100 nm Größe, die von einer markanten Membran umschlossen sind, die sich gleichmäßig vom Binnenkörper abhebt und so einen unscharf begrenzten Halo entstehen läßt (Abb. 9). Der Binnenkörper ist ungleichmäßig gekörnt und schwach osmiophil. Ob es sich hier um eine eigenständige Zelle, ein Reifestadium oder um den Funktionszustand einer in diesem Stadium nicht näher zu differenzierenden Zellrasse handelt, läßt sich nicht sagen.

Diskussion

Die EC-Zelle stellt keine Einheit mehr dar. Sowohl nach elektronenoptisch-morphologischen als auch nach histochemischen und immunreaktiven Kriterien wurden Unterscheidungen getroffen (Solcia et al., 1976; Polak et al., 1976; Forssmann et al., 1976b). Polak et al. (1976) unterscheiden innerhalb der EC-Zellgruppe nach immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen mindestens zwei Typen, nämlich einen Motilin-Produzenten und einen Substanz-P-Produzenten; in ähnlicher Weise unterscheiden Forssmann et al. (1976b) nach simultanem histochemischen Nachweis für EC-Zellen und immunocytochemischen Nachweis für Motilin-produzierende Zellen die „wahren“ EC-Zellen von den Motilin-Zellen. Eine elektronenoptisch-morphologische Unterscheidung und Zuordnung zu einer bestimmten Hormonproduktion (Motilin, Substanz-P) ist bis heute noch nicht gelungen.

Die ECL-Zelle wird mit dem Histaminstoffwechsel in Zusammenhang gebracht. Allerdings konnte man bisher nur bei Ratten und Mäusen Histamin enthaltende Granula nachweisen (Håkanson et al., 1970). Ob die ECL-Zelle an der Produktion von Polypeptidhormonen beteiligt ist, bleibt weitgehend unklar (Mitschke, 1977).

Uneinigkeit besteht immer noch in der Beurteilung der Funktion der D₁-Zellen. Die Ansicht, daß hier der Bildungsort für das „gastric inhibitor polypeptide“ (=GIP) zu sehen ist (Forssmann, 1976a), scheint inzwischen widerlegt (Mitschke, 1977). Trotz intensiver Bemühungen konnte keines der bis heute bekannten Polypeptidhormone eindeutig in den D₁-Zellen nachgewiesen werden.

Im Gegensatz hierzu scheint die Somatostatin-Produktion in der D-Zelle gesichert zu sein (Pearse, 1976; Mitschke 1977). Die intestinale D-Zelle soll

außerdem noch „vasoaktives intestinales Polypeptid“ (=VIP) bilden (Polak et al., 1974).

Die Frage nach dem Vorhandensein von Produzenten des Glucagon oder glucagonähnlicher Substanzen und ihre Nomenklatur in der menschlichen Magenschleimhaut wird in der Literatur bis heute kontrovers beantwortet: „A- bzw. A-like“ Zellen konnten bisher in der menschlichen Magenschleimhaut nicht gefunden werden (Polak et al., 1971). Daher vermutet Mitschke (1977), daß die dieser Aussage widersprechenden Ergebnisse von Frexinos et al. (1972) dadurch zustande gekommen sind, daß die untersuchten Biopsien nur vermeintlich aus der Magenschleimhaut oder aus dem Areal einer intestinalen Metaplasie stammten.

Kobayashi et al. (1971) fanden jedoch einen Zelltyp, der mit der duodenalen L- bzw. EG-Zelle identisch ist, die jedoch Solcia et al. (1973) nicht mit den bei verschiedenen Tierarten im Magen gefundenen A- bzw. A-like-Zellen (Cavallero et al., 1969; Forssmann, 1976a) gleichgesetzt sehen wollen. Forssmann (1976a) nennt jetzt Zellen dieses Typs *mit* Halo intestinale A-Zelle (diese ist identisch mit der A-Zelle des Pankreas) und Zellen dieses Typs *ohne* Halo A-like-Zellen und erklärt diese identisch mit der L- bzw. EG-Zelle. Im Hinblick auf die ihnen gemeinsame Glukagon- bzw. Enteroglukagon-Produktion stellen manche Autoren signifikante Unterschiede zwischen der intestinalen A- und der A-like Zelle überhaupt in Frage (Pearse, 1976). Die revidierte „Wiesbadener Klassifikation“ trägt diesem Umstand Rechnung, wenn sie A-, A-like und EG- bzw. L-Zellen als örtlich morphologisch verschiedene Varianten *eines* Zelltyps einstuft (Solcia et al., 1973). Damit reduziert sich diese Problematik auf eine rein nomenklatorische. In Übereinstimmung mit Pearse (1976), der den Glucagonproduzenten des Magens AL- und den des Intestinum EG-Zelle nennt, sowie in Anlehnung an Forssmann (1976a) nennen wir unseren Zelltyp, der durch seine Granulastruktur dem Glucagonproduzenten zuzuordnen ist, AL-Zelle.

Die I- bzw. M-Zellen bilden Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ), was ebenso allgemein anerkannt wird wie die Annahme, daß für die Sekretinproduktion die S-Zellen verantwortlich zu machen sind (Pearse, 1976; Forssmann, 1976a; Sasagawa et al., 1974).

Eine Synopsis der Nomenklatur der von uns am Ösophago-kardialen Übergang gefundenen Zellen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Damit treffen wir in den von uns untersuchten anatomischen Areal Produzenten folgender Hormone, bzw. Peptide an: Sekretin, Somatostatin, (Gastro-)Glucagon, Cholecystokinin-Pankreozymin, Motilin, Substanz-P und Serotonin und Histamin (Tabelle 2). Von den genannten Hormonen bzw. Peptiden wird folgenden eine Wirkung auf den unteren Ösophagussphinkter zugeschrieben: Histamin, Motilin, Glucagon, Cholecystokinin-Pankreozymin und Sekretin – ferner noch dem Gastrin, dessen Produktionsstätte, die G-Zelle, wir in dem von uns untersuchten Areal nicht nachweisen konnten. Grossman (1970) formulierte die Zwei-Receptor-Theorie. Demnach sollten Gastrin und Cholecystokinin, die eine gewisse chemische Ähnlichkeit aufweisen (Wünsch, 1974) miteinander um einen (noch) hypothetischen spezifischen exzitatorischen Receptor konkurrieren, wobei dem Cholecystokinin zwar die größere Affinität, aber die geringere „intrinsic activity“ am postganglionären cholinergischen Angriffspunkt zukommen soll. Den zwei-

Tabelle 2. Korrelation der Polypeptidhormone mit ihren Produzenten am ösophago-gastralen Übergang des Menschen

	Pearse (1976)	Solcia (1976)	Forssmann (1976)	Mitschke (1977)	Sasagawa (1974)	Grube (1976)
EC	Serotonin Motilin (nur Intestinum) Substance-P	Serotonin Motilin Substance-P ?	Serotonin Motilin Substance-P ?	Serotonin Motilin (nur Intestinum) Substance-P ?	Serotonin	Serotonin Motilin (nur Intestinum) Substance-P(?)
ECL	Histamin (Ratte) andere Spezies: ?	Histamin (Ratte) andere Spezies?	Histamin?	Histamin (Ratte) Polypeptide? intrinsic factor?	Histamin (Ratte) Polypeptide? intrinsic factor?	Histamin (Ratte) andere Spezies: ?
D	Somatostatin	Somatostatin	Somatostatin CCK-PZ? GIP? VIP?	Somatostatin GIP? VIP (nur Intestinum)	Sekretin? "Enterogastrone"? CCK-PZ?	Magen: gastrinähn. Stoff? Darm: VIP? CCK-PZ?
D-1	?	VIP?	GIP?	?	—	GIP? "Enterogastrone"?
A/AL/EG	(Gastro - bzw. Entero -) Glukagon	Glukagon bzw. Glukagonoide)	(Gastro - bzw. Entero -) Glukagon	(Gastro - bzw. Entero -) Glukagon	Enteroglukagon	(Gastro - bzw. Entero -) Glukagon
I	CCK-PZ	CCK-PZ	CCK-PZ	CCK-PZ	CCK-PZ?	VIP?
S	Sekretin	Sekretin	Sekretin	Sekretin	Sekretin	Sekretin

ten, inhibitorischen Receptor sollen die ebenfalls sehr ähnlichen Hormone Sekretin und Glukagon besetzen (Fisher und Cohen, 1976). Während noch vor einigen Jahren dem endogen ausgeschütteten Gastrin die zentrale Rolle in der physiologischen Regulation des Ösophagus-Sphinkterdruckes beigemessen wurde (Jennewein et al., 1973; Rösch, 1974) ist diese heute zumindest umstritten (Dent und Hansky, 1976; Goyal et al., 1976; Waldeck, 1976). Der Anstieg des Serumgastrin nach einem adäquaten physiologischen Stimulus korreliert weder quantitativ noch zeitlich mit der Tonusänderung (Dent und Hansky, 1976), so daß die Serumkonzentrationen eines Polypeptidhormons keinen Rückschluß auf das (unbekannte) aktuelle örtliche Niveau am spezifischen Receptor erlaubt (Fisher und Cohen, 1976). Gleichermaßen kontrovers verläuft die Diskussion um die Wertigkeit des Motilin in seiner Wirkung auf den Ösophagus sphinkter. Meissner et al. (1976) gelangten zu dem Ergebnis, daß Motilin über die Receptoren der präganglionären cholinergischen Neuronen mittels Acetylcholinausschüttung die postganglionären cholinergischen Neuronen in der spezifischen (glatten) Muskulatur des unteren Ösophagus sphinkter erregt. Auch Lux et al. (1976) halten cholinergische Mechanismen für wahrscheinlich. Umstritten ist die Rolle des endogenen Motilin als Mediator der physiologischen Sphinkterregulation. Während Domschke et al. (1976) nach adäquater Stimulierung eine konkomitante Erhöhung des Motilinplasmalevels und des Sphinktertonus feststellten und daher diese Frage im positiven Sinne beantworteten, gelangten Hellemans und seine Arbeitsgruppe (1976) zu gegenteiliger Auffassung. Die oft differierende Beurteilung sowohl der Wirkung der endogen ausgeschütteten als auch der exogen zugeführten Polypeptide, in Sonderheit des Gastrin und des Motilin, beruht somit im wesentlichen darauf, daß einerseits nicht immer eine Korrelation zwischen Serumwert und Grad des Sphinktertonus vorhanden ist und zum anderen, daß Änderung des Plasmaspiegels und Tonusänderung nicht konkomitant verlaufen (Dent und Hansky, 1976; Hellemans et al., 1976). Zieht man gerade

das in letzter Zeit in zunehmendem Maße neben den humoralen Charakter der gastroenteralen Polypeptide getretene Konzept der paraneuralen Natur (Feyrter, 1969; Pearse, 1976 und 1977) bzw. der peptidergen Neurotransmission in Betracht (Fujita, 1976 und 1977; Pearse 1976), werden diese Diskrepanzen erklärlich. Die im Bereich des unteren Ösophagus sphinkter vorhandenen Peptidhormonproduzenten sind dann modifizierte Neurotransmitter, die nach der Hypothese von Fujita (1976 und 1977) sowohl über luminale „taste cells in the gut“ als auch über Rezeptoren verfügen, die mit dem Interstitium in Verbindung stehen. Damit sind sie befähigt, auf hämatogene, interstitielle und luminale Stimuli oder Milieuänderungen hin ihre lokale Wirkung zu entfalten. Ihre Sekretion und Aktivität muß (oder kann?) dann gar nicht immer serologisch faßbar sein. Wir glauben daher, hier am ösophago-gastralen Übergang, ein dem insulinären Gangorgan Feyrters vergleichbares oligocelluläres endokrines System zu haben, von dem Hormone mit Nachbarschafts- und Allgemeinwirkung in Einzelzellen gebildet werden (Becker, 1976). Die Regelmäßigkeit, mit der wir diese Zellen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Neugeborenen und Kleinkindern gefunden haben, läßt uns vermuten, daß in der Örtlichkeit zur förderativen Regulation notwendigerweise vorhanden sein müssen.

Literatur

- Becker, V.: Allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse. In: Forell, M. (Herausg.): Handbuch der Inneren Medizin Bd. III: 6. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976
- Bencosme, S.A., Lechago, J.: Staining procedure for the endocrine cells of the upper gastrointestinal mucosa: Light and electron microscopical correlation for the gastrin producing cell. *J. Clin. Path.* **26**, 427–434 (1973)
- Berg, G.: Histologische Technik. München: W.J.F. Lehmann 1972
- Capella, C., Solcia, E., Frigerio, B., Buffa, R.: Endocrine cells of the human intestine. An ultrastructural study. In: Fujita, T.: Endocrine gut and pancreas. Amsterdam: Elsevier 1976
- Cavallero, C., Solcia, E., Vassallo, G., Capella, C.: Cellule endocrine della mucosa gastro-enterica ed ormoni gastrointestinali. *R.R. Gastroenterol.* **1**, 51–61 (1969)
- Dent, J., Hansky, J.: Relationship of serum gastrin response to lower oesophageal sphincter pressure. *Gut* **17**, 144–146 (1976)
- Domschke, W., Lux, G., Mitznegg, P., Rösch, W., Domschke, S., Bloom, S.R., Wunsch, E., Demling, L.: Relationship of plasma motilin response to lower esophageal sphincter pressure in man. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl.)*, **11**, 81–84 (1976)
- Feyrter, F.: Die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. In: Kaufmann-Staemmler (Hrsg.): Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie I: 654–700. Berlin: W. de Gruyter 1969
- Fisher, R., Cohen, S.: The influence of gastrointestinal hormones and prostaglandines on the lower esophageal sphincter. In: Clinics in gastroenterology, 29–47. London: W.B. Saunders 1976
- Forssmann, W.G.: Ultrastructure of hormone-producing cells of the upper gastrointestinal tract. In: Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones. Hrsg.: Creutzfeldt, W. Stuttgart-New York: Schattauer 1970
- Forssmann, W.G.: The ultrastructure of the endocrine cells in the normal and pathological gastrointestinal mucosa. In: Coupland, R.B. and Fujita, T.: Chromaffin, enterochromaffin and related cells, pp. 227–242. Amsterdam: Elsevier, 1976a
- Forssmann, W.G., Yanaihara, N., Helmstaeter, V., Grube, D.: Different demonstration of the motilin and the enterochromaffin cell. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl.)* **11**, 43–45 (1976b)
- Frexinos, J., Vigoni, F., Ribet, A.: Les cellules endocrines de la muqueuse gastrique chez l'homme. *Biol. Gastroenterol.* **5**, 21–36 (1972)
- Frexinos, J., Balas, D., Ribet, A.: Les cellules endocrines de la muqueuse duodénale chez l'homme. *Biol. Gastroenterol.* **6**, 105–117 (1973)

- Fujita, T.: The gastro-enteric endocrine cell and its paraneuric nature. In: Coupland, R.T., Fujita, T. (Hrsg.): Chromaffin, enterochromaffin and related cells. Amsterdam: Elsevier 1976
- Fujita, T.: Paraneuric cells of the GEP system. International symposium Gut Hormones, Lausanne (Switzerland), 1977
- Goyal, R.K., McGuigan, J.E.: Is gastrin the major determinant of basal lower esophageal sphincter pressure? A double-blind controlled study using high titer gastrin antiserum. *J. Clin. Invest.* **57**, 291–300 (1976)
- Grimelius, L.: A silver nitrate stain for α -2 cells in human pancreatic islets. *Acta Soc. Med. Upsalien* **73**, 243–270 (1968)
- Grube, D.: Die endokrinen Zellen des Magen-Darmepithels und der Stoffwechsel der biogenen Amine im Magen-Darmtrakt. *Progress in histochemistry and cytochemistry* 8: Bd. 3. Stuttgart: Gustav Fischer 1976
- Håkanson, R., Owman, Ch., Sjöberg, N.-O., Spörng, B.: Amine mechanisms in enterochromaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals. *Histochemie* **21**, 189–220 (1970)
- Hellemans, J., Vantrappen, G., Bloom, S.R.: Endogenous Motilin and LES Pressure. *Scand. J. Gastroent. (Suppl.)* **11**: **39**, 67–74 (1976)
- Jennwein, H.M., Waldeck, F., Siewert, R., Weiser, F.: The effect of gastrointestinal hormones on the lower esophageal sphincter (LES) in man and dog. In: Sørensen, H.R., Jepsen, O., Pedersen, S.V.: The function of the esophagus. Odense: University Press 1973
- Kaduk, B., Jäger, G., Scharlach, H.: Die epitheliale Grenzzone des ösophago-kardialen Übergangs bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen. (In Vorbereitung)
- Kataoka, K.: An electron microscope study of the gastroenteric endocrine cells of the frog, *rana nigromaculata*. In: Fujita, T. (Hrsg.): Gastro-entero-pancreatic endocrine system; Stuttgart: Thieme 1974
- Kobayashi, S., Fujita, T., Sasagawa, T.: Electron microscope studies on the endocrine cells of the gastric fundus. *Arch. histol. jap.* **32**, 429–444 (1971)
- Koch, H., Demling, L.: Durchblutung der Magenschleimhaut. In: Demling, L. (Hrsg.): Die Oberbaucheinheit. Stuttgart-New York: Schattauer 1974
- Lux, G., Rösch, W., Domschke, S., Domschke, W., Wunsch, E., Jäger, E., Demling, L.: Intravenous 13-Nle-motilin increases the human lower esophageal sphincter pressure. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**, 75–80 (1976)
- Mangla, J.C., Schenk, E.A., Desbaillets, L., Guarasci, G., Kubasik, N.P., Turner, M.D.: Pepsin secretion, pepsinogen and gastrin in „Barret’s esophagus“. *Clinical and morphological characteristics.* *Gastroenterology* **70**, 669–676 (1976)
- Meissner, A.J., Bowes, K.L., Zwick, R., Daniel, E.E.: Effect of motilin on the lower oesophageal sphincter. *Gut* **17**, 925–932 (1976)
- Millonig, G.: Laboratory manual of biological electron microscopy. Vercelli: Maria Saviolo 1976
- Mitschke, H.: Funktionelle Pathomorphologie des gastrointestinalen endokrinen Zellsystems. Veröffentlichungen aus der Pathologie **104** (1977)
- Nabeyama, A., Murata, F., Matsuda, H., Ogata, T.: Ultrastructural classification of endocrine-like cells in the mucosa of human stomach. *Tohoku J. Exp. Med.* **103**, 17–47 (1971)
- Pearse, A.G.E., Polak, J.M.: Immunocytochemical localisation of substance P in mammalian intestine. *Histochemistry* **41**, 373–375 (1975)
- Pearse, A.G.E.: Neurotransmission and the apud concept. In: Coupland, R.E. and Fujita, T. (Eds.): Chromaffin, enterochromaffin and related cells. Amsterdam: Elsevier 1976
- Pearse, A.G.E.: The diffuse endocrine (paracrine) system: Feyrter’s concept and its modern history. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **61**, (1977)
- Polak, J.M., Coulling, I., Bloom, S., Pearse, A.G.E.: Immunofluorescent localisation of secretin and enteroglucagon in human intestinal mucosa. *Scand. J. Gastroenterol* **6**, 739–744 (1971)
- Polak, J.M., Pearse, A.G.E., Garaud, J.-C., Bloom, S.: Cellular localisation of a vasoactive intestinal peptide in the mammalian and avian gastrointestinal tract. *Gut* **15**, 720–724 (1974)
- Polak, J.M., Heitz, Ph., Pearse, A.G.E.: Differential localisation of substance P and motilin. *Scand. J. Gastroent.* **11**, Suppl. **39**, 39–42 (1976)
- Rösch, W.: Die Sphinkteren des oberen Verdauungstrakts. In: Demling, L. (Hrsg.): Die Oberbaucheinheit. Stuttgart-New York: Schattauer 1974
- Rubin, W.: Endocrine cells in the normal human stomach, *Gastroenterology* **62**, 784–800 (1972)

- Sasagawa, T., Kobayashi, S., Fujita, T.: Electron microscope studies on the endocrine cells of the human gut and pancreas. In: Fujita, T. (Hrsg.): *Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine System*. Stuttgart: Thieme 1974
- Snape, W.J., Cohen, S.: Hormonal control of esophageal function. *Arch. Intern. Med.*, **136**, 538–542 (1976)
- Solcia, E., Pearse, A.G.E., Grube, D., Kobayashi, S., Bussolati, G., Creutzfeldt, W., Gepts, W.: Revised Wiesbaden classification of gut endocrine cells. *Rendic. Gastroenterol.* **5**, 13–16 (1973)
- Solcia, E., Capella, C., Buffa, R., Frigerio, B.: Histochemical and ultrastructural studies on the argentaffin and argyrophil cells of the gut. In: Coupland, R.E., Fujita, T. (eds.): *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Amsterdam: Elsevier 1976
- Tateishi, R., Taniguchi, H., Wada, A., Horai, T., Taniguchi, K.: Argyrophil cells and melanocytes in esophageal mucosa. *Arch. Path.* **98**, 87–89 (1974)
- Tateishi, R., Taniguchi, K., Horai, T., Iwanaga, T., Taniguchi, H., Kabuto, T., Sano, M., Ishiguro, S., Wada, A.: Argyrophil cell carcinoma (Apudoma) of the esophagus. *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* **371**, 283–294 (1976)
- Vasallo, G., Solcia, E., Capella, C.: Light and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat. *Z. Zellforsch.* **98**, 333–356 (1969)
- Waldeck, F., Jennewein, H.M.: Physiologie des oesphago-gastralen Transport. In: Siewert, Blum, Waldeck (Hrsg.): *Funktionsstörungen der Speiseröhre*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1976
- Watari, N.: The Non-A and Non-B Cells of the Endocrine Pancreas. In: Fujita, T. (Hrsg.): *Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine System*. Stuttgart: Thieme 1974
- Weakley, B.S.: *A beginners handbook in biological electron microscopy*. Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1972
- Wilson, R.C., Goetsch, D.D., Huber, T.L.: Studies of mechanism of action of secretin and pancreaticin on rumen motility. *Am. J. Vet. Res.* **37**, 1131–43 (1976)
- Wright, L.F., Slaughter, R.L., Gibson, R.G., Hirschowitz, B.: Correlation of lower esophageal sphincter pressure and serum gastrin level in man. *Am. J. Dig. Dis.* **20**, 603–606 (1975)
- Wu, W.C., Hogan, W.J., Whalen, G., Hoke, S., Go, V.L., Kalkhoff, R.K.: Lower oesophageal sphincter responses to enteric hormones in two patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am. J. Dig. Dis.* **20**, 716–720 (1975)
- Wünsch, E.: *Chemie der gastro-intestinalen Hormone*. In: Demling, L. (Hrsg.): *Die Oberbauch-einheit*. Stuttgart-New York: Schattauer 1976

Eingegangen am 6. November 1977