

Ultrastruktur der Endokardveränderungen beim Carcinoidsyndrom

H.G. Müller und R.E. Siebenmann

Pathologisches Institut des Stadtspitals Triemli (Chefarzt: Prof. Dr. R.E. Siebenmann),
CH-8063 Zürich, Schweiz

Ultrastructure of Endocardial Lesions in the Carcinoid Syndrome

Summary. In a 67-year-old female patient with metastasising carcinoid of the small intestine there were right-sided endocardial plaques characteristic of the carcinoid syndrome. Ultrastructurally, the lesions showed proliferation of smooth muscle cells and myofibroblasts, which were surrounded by basement-membrane-like material and occasionally showed intercellular connections of the macula adhaerens type. The ground substance consisted of acid mucopolysaccharides, normal collagen fibrils, and microfibrils. The endocardial plaques in the carcinoid syndrome differ morphologically from other endocardial lesions by the lack of amorphous elastin. The formation of plaques and its relation to the endocrine activity of the carcinoid tumors is discussed, and pertinent literature is reviewed.

Key words: Carcinoid heart disease (carcinoid syndrome) – Endocardial plaque – Endocardial lesion – Ultrastructure – Myofibroblast.

Zusammenfassung. Bei einer 67jährigen Patientin mit einem metastasierenden Dünndarmcarcinoid fanden sich bei der Autopsie die für das Carcinoidsyndrom typischen Endokardveränderungen der rechten Herzhöhlen. Anhand dieses Falles und des Schrifttums wird über die Ultrastruktur der endokardialen Auflagerungen beim Carcinoidsyndrom berichtet. Charakteristisch für diese Auflagerungen ist die Proliferation von glatten Muskelzellen und Myofibroblasten, die von reichlich basalmembranähnlichem Material umgeben sind und vereinzelt durch Maculae adhærentes untereinander verbunden sind. Die Grundsubstanz ist aus sauren Mucopolysacchariden, normalen kollagenen Fibrillen und Mikrofibrillen aufgebaut. Die Verdickungen unterscheiden sich morphologisch von allen anderen Endokardveränderungen, unter anderem durch das Fehlen von amorphem Elastin. Ihre Entstehung im Zusammenhang mit der endokrinen Aktivität der Carcinoide wird diskutiert.

Sonderdruckanforderungen an: Prof. Dr. R.E. Siebenmann

Einleitung

1953 haben Isler und Hedinger auf den Zusammenhang zwischen metastasierenden Dünndarmcarcinoiden und dem Auftreten von Endokardveränderungen hingewiesen. Diese Endokardveränderungen und die Anfallssymptome Flush, Diarrhoe und Asthma bilden das Vollbild des *Carcinoidsyndroms*. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle mit Endokardveränderungen findet man ein metastasierendes Carcinoid des Gastrointestinaltrakts, am häufigsten mit Sitz im Ileum, das große Lebermetastasen gesetzt hat. Vereinzelt wurde das Auftreten von Endokardveränderungen beschrieben beim Vorliegen von Bronchialcarcinoiden und Carcinoiden der Gonaden [8]. Die Endokardveränderungen unterscheiden sich bezüglich ihrer Verteilung und Morphologie von allen andern Endokardläsionen [18]. Sie sind somit pathognomonisch für das Vorliegen eines Carcinoids. Makroskopische und lichtmikroskopische Befunde sind dabei wohl bekannt [5, 9, 18, 22]. Über die Ultrastruktur der Endokardverdickung hingegen, liegen erst vier Mitteilungen im Schrifttum [2, 3, 5, 9] vor, so daß sich die Mitteilung der elektronenmikroskopischen Befunde in einer eigenen Beobachtung rechtfertigt, umso mehr, als wir die früheren Befunde nicht nur bestätigen, sondern durch zusätzliche Befunde ergänzen konnten.

Fallbericht

Eine 67jährige Patientin litt an Diarrhoe, anfallsartigem Flush, Inappetenz und Schmerzen im rechten Oberbauch. Die kardiale Untersuchung ergab eine Tricuspidalinsuffizienz mit biventrikulärer Herzinsuffizienz. Die Diagnose eines metastasierenden Carcinoids wurde durch die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie gestellt (BTZ 8423/76). Danach wurde zur Sicherung der Diagnose die Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin bestimmt, die eindeutig erhöht war (324 mg/h, normal bis 14). Der weitere Verlauf wurde durch die zunehmende Kachexie und die rechtsbetonte Herzinsuffizienz bestimmt, und die Patientin verstarb ein Jahr nach Auftreten der ersten Symptome.

Bei der *Autopsie* (SN 846/78), $4\frac{1}{2}$ h post mortem fand sich ein haselnußgroßes Carcinoid des oberen Ileum mit multiplen Lymphknotenmetastasen im Mesenterium und multiplen, bis apfelfroßen Lebermetastasen. Die Endokardveränderungen betrafen Pulmonal- und Tricuspidalklappe, den rechten Vorhof und herdförmig den rechten Ventrikel. Sie fehlten in den linken Herzhöhlen.

Lichtmikroskopisch besteht die Endokardverdickung aus mesenchymalen Zellen, eingebettet in eine Grundsubstanz, die saure Mucopolysaccharide, mäßig viel Kollagen und kein typisches Elastin enthält.

Für die *Elektronenmikroskopische Untersuchung* wurden Gewebe von der Pulmonal- und Tricuspidalklappe, befallene Sehnenfäden und zum Vergleich Klappengewebe vom linken Herzen entnommen. Die Gewebsstücke von ca. 1 mm^3 Größe wurden mit 2,5%igem Glutaraldehyd fixiert und mit Osmiumtetroxyd in Na-Cacodylatpuffer (pH 7,4) nachfixiert. Darauf wurde das Gewebe in üblicher Weise in Epon eingebettet. Die ca. 1μ dicken Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt. Die Ultradünnschnitte wurden auf einem Ultramikrotom Reichert OM/U2 angefertigt und mit einem Zeiss EM 9A untersucht. Als Kontrastierungsmittel dienten *Uranylacetat* und *Bleicitrat* oder *Phosphorwolframsäure*. Vergleichend wurde Klappengewebe von zwei Autopsiefällen ohne faßbare makroskopische und mikroskopische Veränderungen in gleicher Weise elektronenmikroskopisch untersucht: SN 101/77, 64jährige Frau und SN 695/77, 68jähriger Mann.

Der größte Teil der Zellen, die in den Verdickungen gefunden wurden, sind glatte Muskelzellen. Es handelt sich um lang ausgezogene Zellen mit einem mittelständigen Kern. Stellenweise ist die Zellmembran durch eine Reihe von Mikropinocytosbläschen eingedellt. Die Zellorganellen sind eng um den Kern gruppiert. Der Golgi-Komplex ist schwach ausgebildet. Die Zellen enthalten wenige Mitochondrien, ein wenig ausgebildetes rauhes endoplasmatisches Reticulum, das in schmalen Zysternen angeordnet ist, sowie wenige Lysosomen (Abb. 3 und 4).

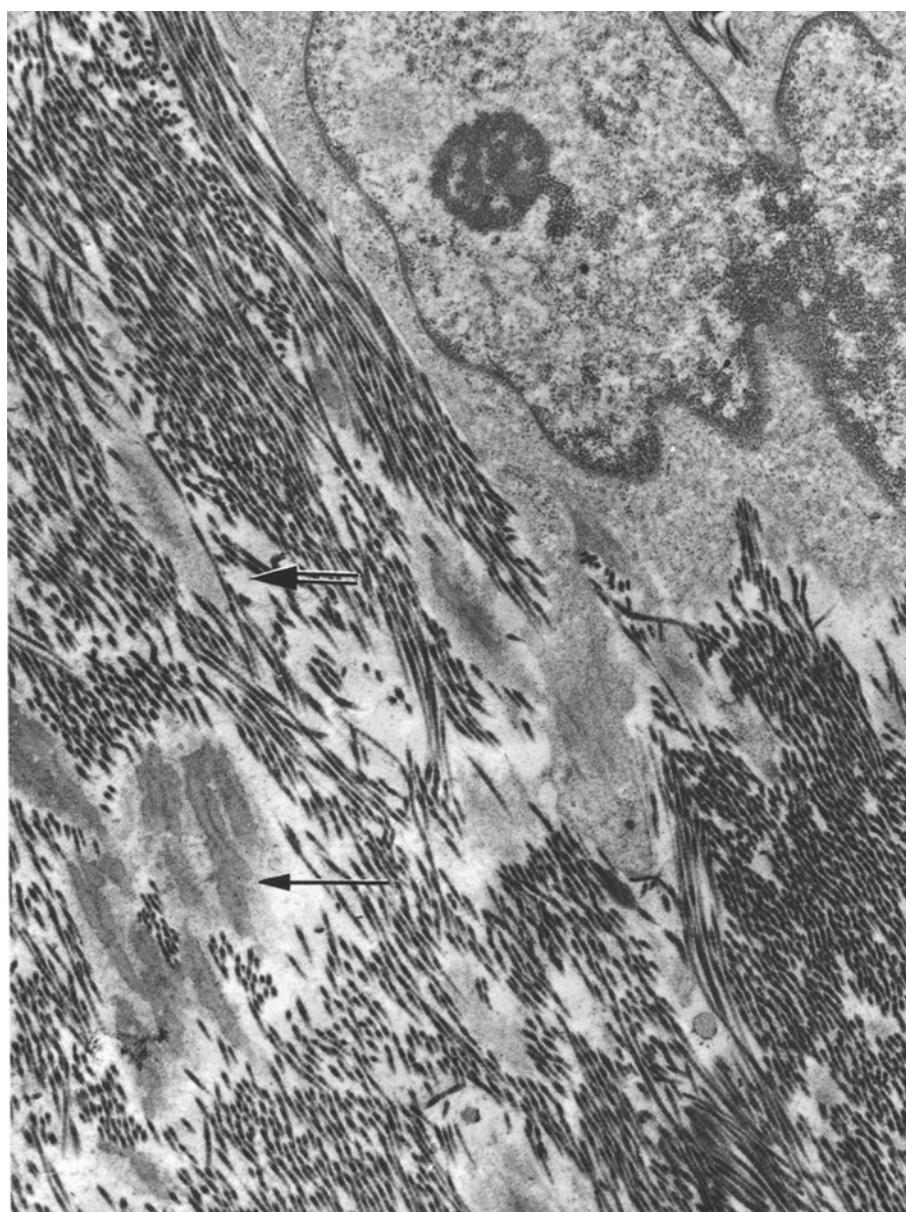


Abb. 1. Normales Klappengewebe (Valvula tricuspidalis) der 67jährigen Patientin mit Carcinoidsyndrom: dichtgebündelte kollagene Fibrillen, amorphe elastische Fibrillen (→), die teilweise von Mikrofibrillen umgeben sind (⇒) und einer Mesenchymzelle, wahrscheinlich Fibroblast. Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure. Vergr. 14100 ×

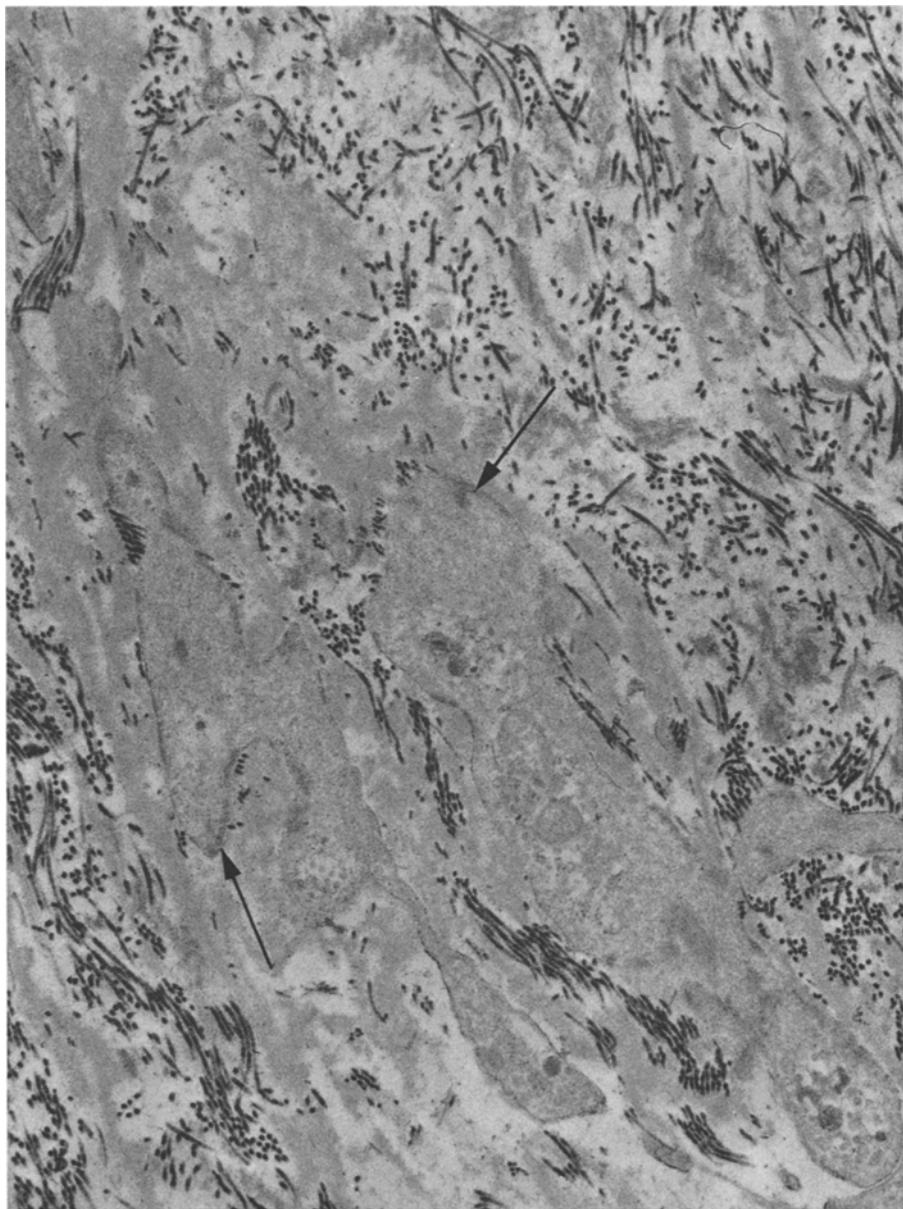


Abb. 2. Carcinoid-Endokardaflagerung (Tricuspidalklappe). Völlig ungeordnet verlaufende und locker angeordnete kollagene Fibrillen zwischen glatten Muskelzellen, die an peripheren osmiophilen Verdichtungszonen (dense bodies), (→) zu erkennen sind. Um die Zellen und zwischen den Kollagenfibrillen reichlich basalmembranartiges Material. Kontrastierung mit *Phosphorwolframsäure*. Vergr. 14 100 ×

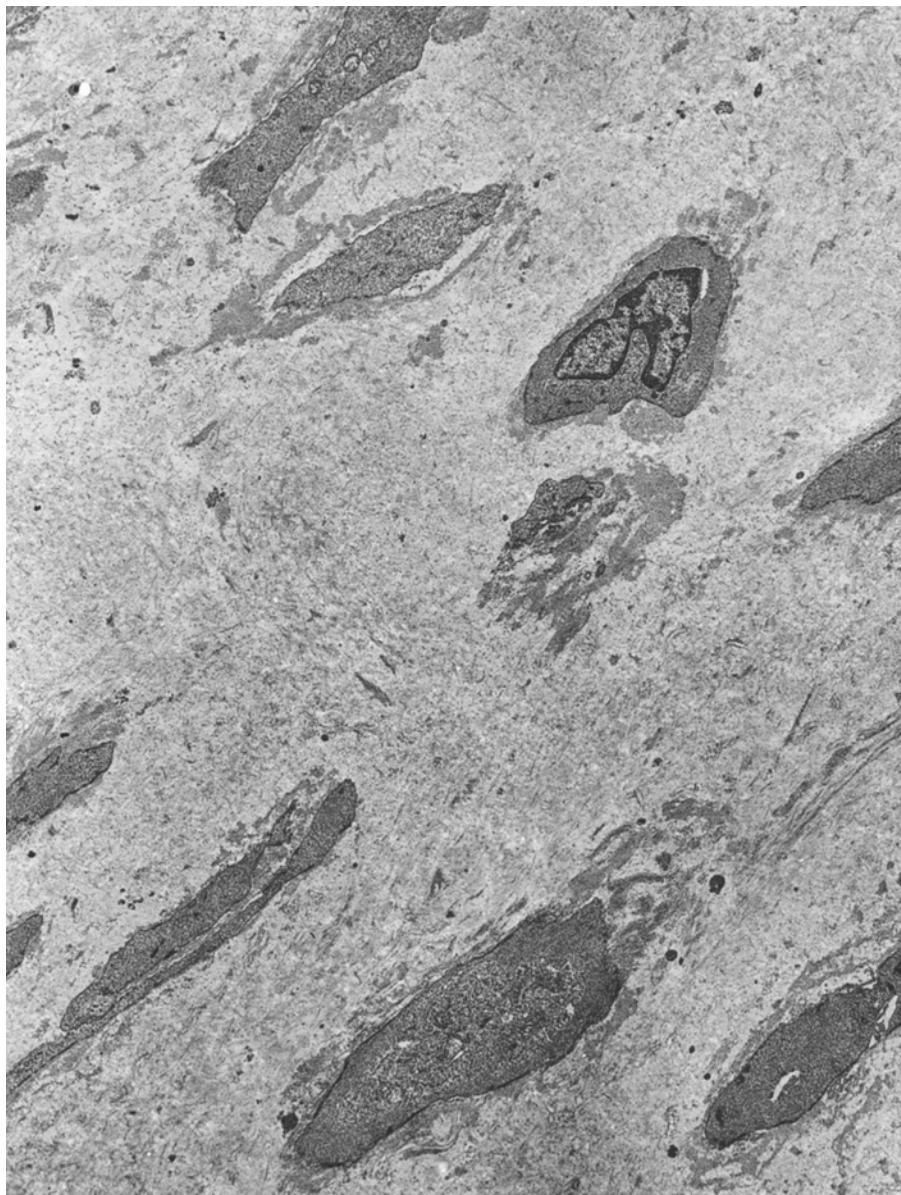


Abb. 3. Übersichtsbild aus endokardialen Auflagerungen (Sehnenfäden der Tricuspidalklappe): länglich ausgezogene glatte Muskelzellen mit unterschiedlichem Gehalt an rauhem endoplasmatischem Reticulum. Kontrastierung mit *Bleicitrat und Uranylacetat*. Vergr. 5400×

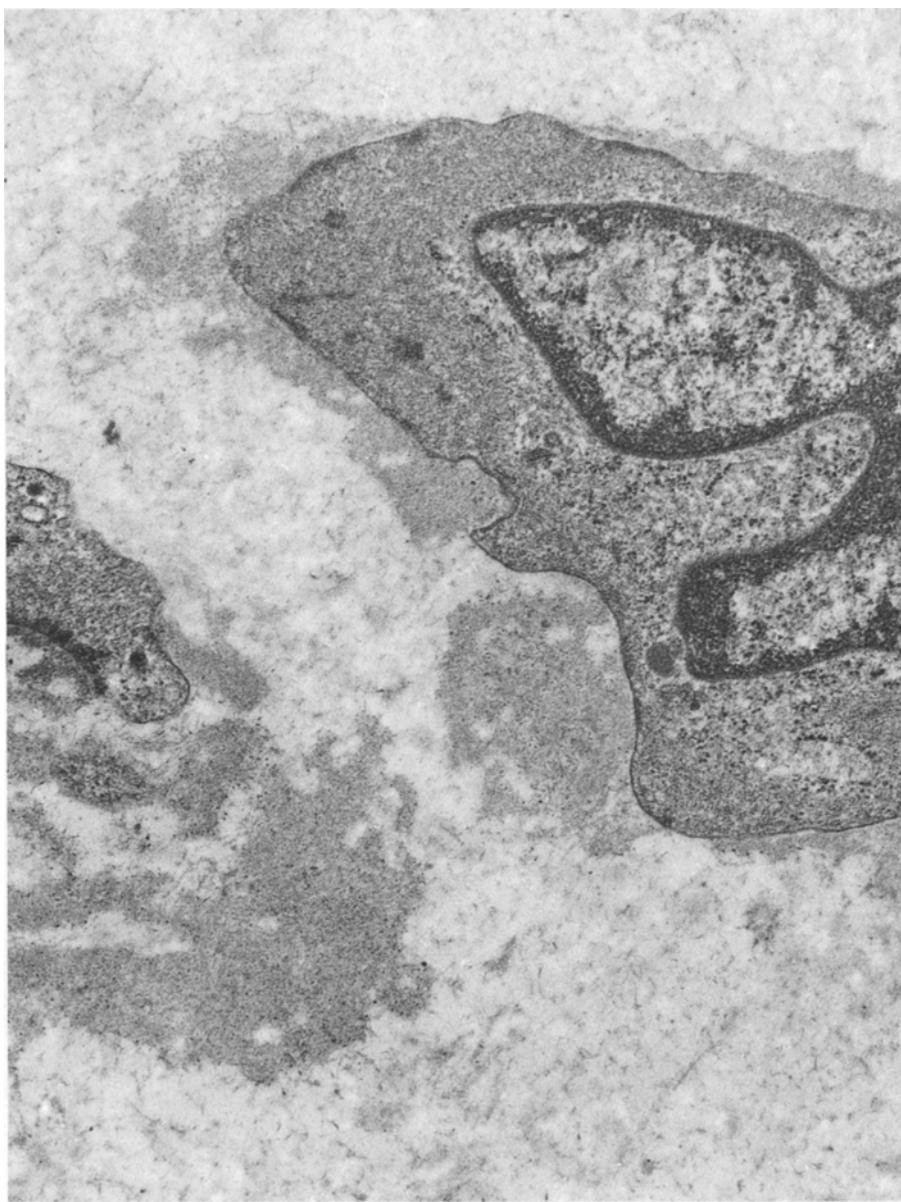


Abb. 4. Ausschnitt von Abb. 3, glatte Muskelzelle mit Myofilamenten und dense bodies, teilweise von basalmembranartigem Material umgeben. In der Grundsubstanz elektronendichte, sternförmige Gebilde. In der vorliegenden Kontrastierung mit Bleicitrat und Uranylacetat kommen die kollagenen Fibrillen nicht zur Darstellung. Vergr. 24000 ×

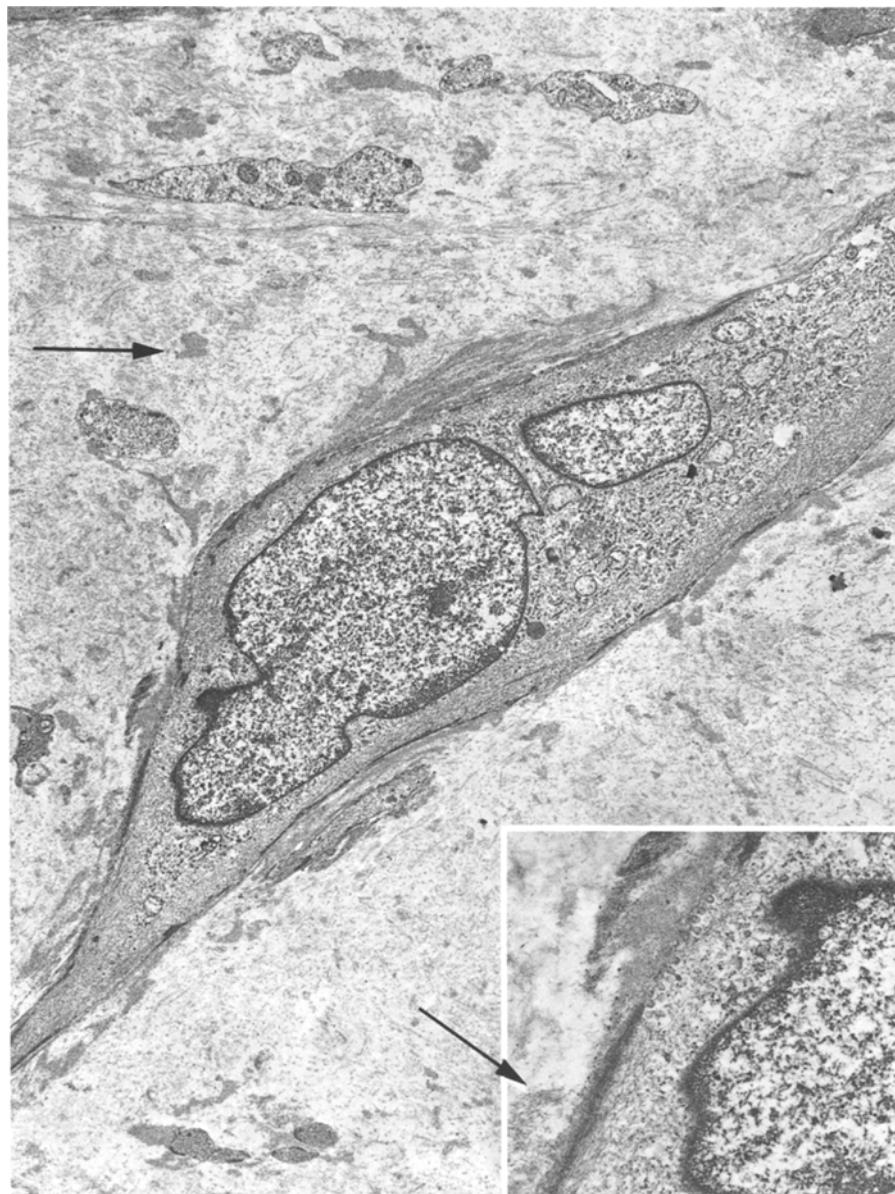


Abb. 5. Myofibroblast mit reichlich endoplasmatischem Reticulum und peripheren Myofilamenten. In der Grundsubstanz kleine Bündel von Mikrofibrillen (→). Vergr. 5400×. Ausschnitt: Zellmembran mit Mikropinocytosebläschen. Vergr. 14100×. Kontrastierung mit Bleicitrat und Uranylacetat

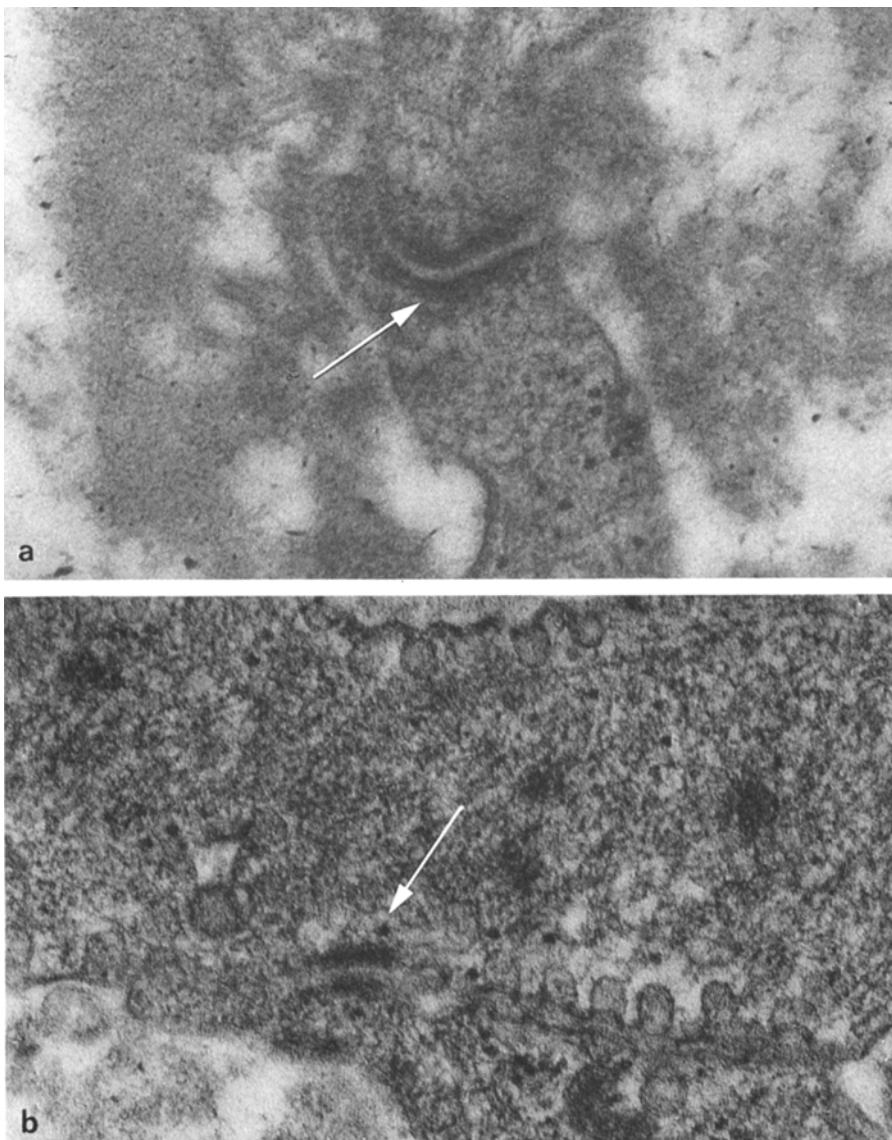


Abb. 6a und b. Zwei Kontaktstellen zwischen glatten Muskelzellen oder Myofibroblasten mit *Maculae adhærentes* (→). Daneben Mikropinocytosebläschen und feingranuläres und mikrofibrilläres, basalmembranartiges Material an Zellmembran angelagert. Kontrastierung mit Bleicitrat und Uranylacetat. Vergr. 78000×

Der Hauptanteil des Cytoplasmas wird von *Filamenten* eingenommen, welche dicht aneinander-gelagert parallel zur Länge der spindeligen Zellen verlaufen. Die große Mehrheit misst 50–80 Å im Durchmesser, einzelne ca. 100 Å. In Zellkernnähe mischen sich vereinzelte Mikrotubuli mit einem Durchmesser von 200 Å unter die Filamente. In der Zellperipherie und an der Zellmembran verdichten sich die Filamente zu sog. *dense bodies*, länglichen elektronendichten Strukturen. Die Zellen scheinen meist voneinander isoliert. Gelegentlich stellen die Cytoplasmafortsätze einen engen

Kontakt untereinander her mit einem Zwischenraum von ca. 100 Å. Entlang dieser Kontaktstellen finden sich auch spezialisierte Zellverbindungen mit Verdichtungen des Cytoplasmas an den gegenüberliegenden Membranen und einem freien Zwischenraum von 100–150 Å Durchmesser, also *Maculae adhærentes* (Abb. 6).

Das herausragendste und ungewöhnliche Merkmal dieser Zellen ist das *basalmembranähnliche Material*, das sie umgibt. Dieses elektronendichte Material ist der Zellmembran fast in ihrem ganzen Umfang dicht angelagert. Die unregelmäßig geformten Bänder haben einen Durchmesser von bis zu 0,5 µ. Ihre räumliche Anordnung stimmt gut überein mit der lichtmikroskopisch beobachteten, pericellulären PAS-positiven Substanz. Die Struktur ist teils feingranulär und amorph, teils fibrillär. Dabei haben die ungefähr parallel angeordneten *Fibrillen* einen Durchmesser von 100–140 Å.

Neben den beschriebenen glatten Muskelzellen enthalten die Auflagerungen einen weiteren Zelltyp (Abb. 5). Bei diesen Zellen ist ein größerer Teil des Cytoplasmas frei von Filamenten. Die perinukleären Räume enthalten reichliches, in schmalen und dilatierten Zysternen angeordnetes rauhes endoplasmatisches Reticulum, Mitochondrien und freie Ribosomen. Gegen die Zellperipherie hin sind diese Gebiete immer von dicht gebündelten Filamenten begrenzt. Darin lassen sich auch immer die dichten bodies erkennen.

Wir konnten in den untersuchten Schnitten innerhalb der Auflagerungen weder Fibroblasten noch undifferenzierte Mesenchymzellen finden.

Die Grundsubstanz der Verdickungen wird von locker angeordneten, kreuz und quer verlaufenden *kollagenen Fibrillen* durchzogen (Abb. 1 und 2). Ihr Durchmesser beträgt 350–500 Å und die Periode ihrer Querstruktur mißt 550–580 Å. Die als Komponente des basalmembranähnlichen Materials beobachteten Mikrofibrillen von 100–140 Å im Durchmesser zeigen sich in geringer Zahl in kleinen Bündeln auch zwischen den Kollagensfibrillen. Als weitere Struktur weist die Grundsubstanz elektronendichte, 1000–2000 Å große sternförmige Gebilde auf (Abb. 4). Die Auflagerungen sind frei von der amorphen Komponente des Elastins.

Diskussion

Unsere Beobachtungen ergeben, daß die Endokardverdickungen beim Carcinoidsyndrom aus unterschiedlich differenzierten glatten Muskelzellen, basalmembranartigem Material, Kollagen, Mikrofibrillen und sauren Mucopolysacchariden aufgebaut sind. Sie werden von einem Endothel bedeckt. Amorphes elastisches Material fehlt darin.

Das *normale Endokard* [5, 11, 24] variiert je nach Lokalisation in der Dicke und zeigt einen geschichteten Aufbau: von außen nach innen eine Endothellschicht, eine subendothiale Schicht mit undifferenzierten Zellen von variabler Morphologie (undifferenzierte Mesenchymzellen, vasoformative Reservezellen) und Kollagen, eine elastische Schicht mit glatten Muskelzellen, Kollagen und Elastin, und schließlich eine subendokardiale Übergangsschicht mit Capillaren, undifferenzierten Zellen, Fibroblasten und Makrophagen.

Beim *Carcinoidsyndrom* wird die subendothiale Schicht des Endokards durch Zellproliferation und Einlagerung von Grundsubstanz aufgetrieben. In den Verdickungen fehlen undifferenzierte Mesenchymzellen und Fibroblasten. Undifferenzierte Mesenchymzellen sind durch ihr spärliches Cytoplasma, den Armut an Zellorganellen und die fehlende Basalmembran charakterisiert. Fibroblasten zeichnen sich durch ein gut entwickeltes, rauhes endoplasmatisches Reticulum aus und haben keine oder nur eine rudimentäre Basalmembran. Glatte Muskelzellen kommen im normalen Endokard vor und sind dort mit elastischen Fasern vergesellschaftet, welche in den Endokard-Verdickungen des Carcinoid-Syndroms fehlen. Es scheint, als ob darin das Elastin durch ausgeprägt vermehrtes, basalmembranartiges Material ersetzt sei. Die kollagenen Fibrillen lassen in bezug auf Durchmesser und Periodenlänge der Querstruktur keine Abweichungen erkennen.

chung von der Norm feststellen. Die 1000–2000 Å großen, sternförmigen Gebilde finden sich auch in sklerotisch verändertem Endokard. Sie werden als Kondensate von Mucopolysacchariden interpretiert [5].

Die von uns beschriebene Ultrastruktur der Endokardverdickungen deckt sich weitgehend mit den Untersuchungen von anderen Autoren [3, 9, 2, 5]. Cosh, Cates und Pugh untersuchten 1959 die Grundsubstanz der Auflagerungen von drei Patienten mit dem Carcinooidsyndrom mittels mechanisch zerkleinertem und chrombeschattetem Material. Sie beschreiben zur Hauptsache Kollagenfibrillen, Mikrofibrillen und Lamellen von amorphem Material. Die andern genannten Autoren untersuchten auch die cellulären Elemente. Himbert, Even, Grosgeat und Letac interpretierten 1965 die von ihnen gefundenen Zellen als Fibroblasten, ihre Beschreibung und die veröffentlichten Bilder entsprechen aber unseres Erachtens verschieden weit differenzierten glatten Muskelzellen. Boutet, Lagacé und Delage beobachteten 1974 in einem Fall die gleichen Zellen. Ferrans und Roberts kamen bei ihrer Untersuchung 1976 zu den gleichen Resultaten wie wir. Darüberhinaus konnten wir aber nachweisen, daß einzelne Zellen in den Auflagerungen über spezialisierte Zellverbindungen in Form von *Maculae adhærentes* verfügen.

Von den normalen glatten Muskelzellen in den Läsionen läßt sich ein weiterer Zelltyp abgrenzen. Er ist einerseits charakterisiert durch ein gut entwickeltes, rauhes, endoplasmatisches Retikulum, welches großräumig um den Kern angeordnet ist. In dieser Beziehung gleichen die Zellen Fibroblasten. Die Zellperipherie weist andererseits dicht gebündelte Filamente und dense bodies auf, die das typische Merkmal glatter Muskelzellen sind. Für Zellen mit dieser doppelten Differenzierung schlugen Majno et al. 1971 die Bezeichnung *Myofibroblasten* vor.

Myofibroblasten wurden unter anderem in Granulationsgewebe von Hautwunden und um implantierte Fremdkörper [6, 20] und in den Fibromatose-Knoten der Dupuytren'schen Kontraktur [7] gefunden. Es wird angenommen, daß sie eine kontraktile Funktion haben. Streifen von Granulationsgewebe mit Myofibroblasten verhalten sich pharmakologisch ähnlich wie glatte Muskulatur und mittels Immunfluorescenz konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei den Cytoplasmafilamenten um Actin handelt [20]. Es zeigte sich, daß sich Myofibroblasten im Granulationsgewebe von Hautwunden aus Fibroblasten entwickeln [19].

Myofibroblastenähnliche Zellen wurden auch in arteriosklerotischen Polstern beobachtet [4]. Die Untersuchung von traumatisch bedingten Intimaplques in der Aorta von Ratten legt nahe, daß sich diese Zellen aus glatten Muskelzellen entwickeln [17].

Die von uns in den Endokardverdickungen beobachteten Zellen zeigen, was den Gehalt an rauhem endoplasmatischem Reticulum betrifft, auch kontinuierliche Übergänge von glatten Muskelzellen zu Myofibroblasten. Deshalb entsprechen hier die Myofibroblasten weniger einem klar von den glatten Muskelzellen abgegrenzten Zelltyp, als speziell differenzierten glatten Muskelzellen, die mehr oder weniger aktiv Intercellulärsubstanz in Form von Mucopolysacchariden, basalmembranartigem Material, Mikrofibrillen und Kollagen produzieren.

Weder die bisherigen Arbeiten noch die vorliegende Untersuchung über die Endokardläsion beim Carcinooidsyndrom konnten zeigen, von welchen Zellen die proliferierten glatten Muskelzellen und Myofibroblasten abstammen. Theoretisch kommen Endothelzellen, Fibroblasten, undifferenzierte Mesenchymzellen und glatte Muskelzellen in Frage. Daß sich Endothelzellen zu glatten Muskel-

zellen umdifferenzieren, scheint unwahrscheinlich und dieser Prozeß wurde auch bei anderen endokardialen und vasculären Läsionen nicht beschrieben. Da in den Polstern keine typischen Fibroblasten beobachtet werden, ist es ebenfalls unwahrscheinlich, daß sie sich über ein Zwischenstadium zu glatten Muskelzellen wandeln, welche die Mehrheit der vorhandenen Zellpopulation ausmachen.

Es ist bekannt, daß verschiedene proliferative Intima- und Endokardläsionen einen erhöhten Gehalt an glatten Muskelzellen aufweisen, so tierexperimentell erzeugte und menschliche arteriosklerotische Plaques [1, 24], verdickte Herzklappen bei rheumatischer Endokarditis [1, 24] und das verdickte Endokard bei kongenitalen Herzfehlern wie der Fallot-Tetralogie und dem Ventrikelseptumdefekt [5, 24]. In experimentell induzierten Intimapolstern der Aorta von Ratten wurden Mitosen der glatten Muskelzellen nachgewiesen [17].

Ob sich bei der Entstehung der Endokardläsion beim Carcinoidsyndrom der gleiche Vorgang abspielt, oder ob die Zellproliferation von undifferenzierten Mesenchymzellen ausgeht, bleibt offen. Ein hervorstechendes Merkmal der Endokardveränderungen beim Carcinoidsyndrom gegenüber andern endokardialen Veränderungen, ist das Fehlen der amorphen Komponente des Elastins, indem offenbar die glatten Muskelzellen nur die mikrofibrilläre Komponente bilden.

Eine ausführliche Diskussion verschiedener *pathogenetischer Möglichkeiten* haben Ferrans und Roberts 1976 publiziert. Die Uniformität der Läsionen bei allen bisher beobachteten Patienten und ihr alleiniges Vorkommen beim Carcinoidsyndrom legt natürlich einen Zusammenhang mit der *endokrinen Aktivität* des Carcinoids nahe.

Das von Carcinoiden und ihren Metastasen gebildete *Serotonin* bewirkt auch in hohen Dosen im Tierversuch keine Endokardläsion. Es wird überdies in der Lunge nicht abgebaut, was für die endokardschädigende Substanz aufgrund der pathologisch-anatomischen Befunde erwartet werden sollte [8, 23]. Das in den Lebermetastasen in großen Mengen gebildete *Kallikrein* [15, 16] setzt die Bildung von Bradykinin aus Plasmakininogen in Gang. Beim Vorliegen von Lebermetastasen könnten also größere Mengen von Bradykinin die rechten Herz-höhlen erreichen, während in den Lungen die Substanz inaktiviert wird [21]. Bradykinin wie auch Serotonin bewirken an Gefäßendothelien eine Zellkontraktion und dadurch interzelluläre Lücken mit Erhöhung der *Permeabilität* [14], ob dies auch für das Endokard zutrifft, ist aber nicht bekannt. Es ist denkbar, daß im Endokard mechanische Kräfte eine derartige Permeabilitäts-Schädigung begünstigen. Dadurch könnte das Bradykinin oder ein anderer pathogener Faktor im subendothelialen Raum die gefundene Zellproliferation anregen.

Die weitere Klärung solcher pathogenetischer Möglichkeiten muß wohl dem Versuch zur tierexperimentellen Reproduktion der Endokardverdickungen beim Carcinoidsyndrom vorbehalten bleiben. Dann könnte vielleicht die *Entwicklung* der beim Menschen beobachteten ultrastrukturellen Veränderungen verfolgt werden.

Literatur

- 1 Becker CG, Murphy GE (1969) Demonstration of contractile protein in endothelium and cells of the heart valves, endocardium, intima, arteriosclerotic plaques, and Aschoff bodies of rheumatic heart disease. Am J Pathol 55:1-29

- 2 Boutet M, Lagacé R, Delage C (1974) Les lésions du cœur droit dans le syndrome carcinoidien. Etude histo chimique et ultrastructurale. *Union Med Canada* 103:844-849
- 3 Cosh J, Cates JE, Pugh DW (1959) Carcinoid heart disease. *Br Heart J* 21:369-380
- 4 Ferrans VJ, Roberts WC (1973) Structural features of cardiac myxomas. *Histology, Histochemistry, and electron microscopy. Hum Pathol* 4:111-146
- 5 Ferrans VJ, Roberts WC (1976) The carcinoid endocardial plaque. An ultrastructural study. *Hum Pathol* 7:387-409
- 6 Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR, Majno G (1972) Granulation tissue as a contractile organ. A study of structure and function. *J Exp Med* 135:719-734
- 7 Gabbiani G, Majno G (1972) Dupuytrens contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J Pathol* 66:131-147
- 8 Grahame-Smith DG (1972) The carcinoid syndrome. William Heinemann Medical Books, London
- 9 Himbert J, Even Ph, Grosgeat Y, Letac B (1965) Cardiopathie carcinoid (nouvelle observation clinique, hémodynamique, biologique et anatomique). *Arch Mal Coeur* 58:1638-1656
- 10 Isler P, Hedinger C (1953) Metastasierendes Dünndarmkarzinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffende Klappenfehlern und Pulmonalstenose. Ein eigenartiger Symptomenkomplex? *Schweiz Med Wochenschr* 83:4-7
- 11 Lannigan RA, Zaki SA (1966) Ultrastructure of the normal atrial endocardium. *Br Heart J* 28:785-795
- 12 Ludwig J (1971) Cardiac vein involvement in carcinoid syndrome: possible evidence of retrograde blood flow in cardiac veins in tricuspid insufficiency. *Am J Clin Pathol* 55:617-623
- 13 Majno G, Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, Statkov PR (1971) Contraction of granulation tissue in vitro: Similarity to smooth muscle. *Science* 173:548-549
- 14 Majno G, Shea SM, Leventhal M (1969) Endothelial contraction induced by histamine-type mediators. An electron microscopic study. *J Cell Biol* 42:647-672
- 15 Oates JA, Melmon K, Sjoerdsma A, Gillespie L, Mason DT (1964) Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome. *Lancet* 1:514-517
- 16 Oates JA, Pettinger WA, Doctor RB (1966) Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. *J Clin Invest* 45:173-178
- 17 Poole JCF, Cromwell SB, Benditt EP (1971) Behavior of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *Am J Pathol* 62:391-414
- 18 Roberts WC, Sjoerdsma A (1964) The cardiac disease associated with the carcinoid syndrome. (Carcinoid heart disease). *Am J Med* 36:5-34
- 19 Ross R, Guber S, Suzuki M, Woodward M (1977) The life cycle of the myofibroblast. *Surg Gynecol Obstet* 145:389-400
- 20 Ryan GB, Cliff WJ, Gabbiani G, Irlé C, Montandon D, Statkov PR, Majno G (1974) Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum Pathol* 5:55-67
- 21 Ryan JW, Roblero J, Stewart JM (1968) Inactivation of bradykinin in the pulmonary circulation. *Biochem J* 110:795-797
- 22 Schweizer W, Gloor F, v. Bertrab R, Dubach UC (1964) Carcinoid heart disease with left-sided lesions. *Circulation* 29:253-257
- 23 Sjoerdsma A, Weissbach H, Terry LL, Udenfried S (1957) Further observation on patients with malignant carcinoid. *Am J Med* 23:5-15
- 24 Stein AA, Mauro J, Thibodeau L, Alley R (1969) The histogenesis of cardiac myxomas: Relation to other proliferative diseases of subendothelial vasoform reserve cells. In: Sommer SC (ed) *Pathology annual Vol 4*. New York Appleton-Century Crofts, p 293-312

Angenommen am 17. Oktober 1980