

ZENTRALBLATT für PATHOLOGIE

GENERAL PATHOLOGY/ PATHOLOGICAL ANATOMY

Begründet von/Founded by E. Ziegler

**Redaktionskollegium
Editors**

W. Jänisch, Berlin
Chefredakteur/Editor in Chief

H. Guski, Berlin
Redaktionssekretär/
Assistant Editor

D. Schreiber, Erfurt
R. Warzok, Greifswald

**Wissenschaftlicher Beirat
Advisory Board**

G. G. Avtandilov, Moskau
L. Cossel, Leipzig
G. Dominok, Cottbus
K. Hizawa, Tokushima
H. Jellinek, Budapest
Z. Jurukova, Sofia
K. Kayser, Heidelberg
G. Klöppel, Brüssel
K. Nagashima, Sapporo
J. L. Perov, Moskau
L. Plank, Martin
G. Roschlau, Berlin
D. Stiller, Halle

Band 137 · 1991 · Volume 137



**GUSTAV
FISCHER**
JENA · STUTTGART · NEW YORK

Inhalt

Sehr geehrter Leser 1

Übersichtsarbeiten

EMMRICH, P.: Pathologie der Plazenta. IV. Reifungsstörungen der Plazenta unter besonderen klinischen Bedingungen 2

SARKISOV, D. S.: Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Regeneration 14

Originalarbeiten

HIROI, M., MORIKI, T., TANIGUCHI, T., YAMANE, T., LEHMANN, R., HARA, H.: Elektronenmikroskopische Lokalisation der Akridinorange-Bindung an Euchromatin menschlicher Neuroblastomzellen 20

MÜLLER, P., HAMBSCH, K., HAUPT, R., HERRMANN, F., SORGER, D.: Zytomorphologische und zytochemische Untersuchungen an experimentell induzierten Schilddrüsentumoren der Ratte 29

PATT, S., WEIGEL, K., ZIMMER, C., SCHREINER, C.: Erfahrung mit der intraoperativen Gefrierschnitttechnik bei stereotaktischen Hirntumorbiopsien 35

JÓZSA, L., PAP, I.: Porotische Hyperostose in fossilen Schädeln. Eine Untersuchung unter Verwendung des Rasterelektronenmikroskops 41

RIETHDORF, L., WARZOK, R., SCHWESINGER, G.: Die Alkoholenzephalopathien im Obduktionsgut 48

GRIESHAMMER, T.: Differenzierung in primitiven neuroektodermalen Tumoren. Bedeutung der Histologie und Immunhistochemie für die Differenzierungsdiagnostik 57

REINHOLD-RICHTER, L., RENNER, H.: Normale Kaninchenseren. Eine immunologische und immunhistologische Studie 66

HAGMÜLLER, E., PILTZ, S., SAEGER, H.-D.: Der prognostische Wert einer muzinhistochemischen Untersuchung zur Erkennung eines erhöhten Rezidivrisikos nach chirurgischer Therapie des kolorektalen Karzinoms 69

Fallberichte

DŮRA, J.: Primäres Chorionkarzinom der Lunge. Drei Fälle bei Männern 74

TSCHAWRAKOW, G., WELKOW, M.: Über das Graham-Karzinom der Schilddrüse 78

Contents

Dear reader 1

Review articles

EMMRICH, P.: Pathology of placenta. IV. Impaired placental maturation under special clinical conditions 2

SARKISOV, D. S.: Theory of regeneration — Present position 14

Original articles

HIROI, M., MORIKI, T., TANIGUCHI, T., YAMANE, T., LEHMANN, R., HARA, H.: Electron-microscopic localization of acridine orange binding to euchromatin in human neuroblastoma cells 20

MÜLLER, P., HAMBSCH, K., HAUPT, R., HERRMANN, F., SORGER, D.: Cytomorphological and cytochemical investigations on experimentally induced thyroid tumours in rat 29

PATT, S., WEIGEL, K., ZIMMER, C., SCHREINER, C.: Experience with the intraoperative frozen section technique for stereotaxic brain tumor biopsies 35

JÓZSA, L., PAP, I.: Porotic hyperostosis on fossil skulls. A study, using scanning electron microscopy 41

RIETHDORF, L., WARZOK, R., SCHWESINGER, G.: Alcohol-related encephalopathies in autopsy material 48

GRIESHAMMER, T.: Differentiation in primitive neuroectodermal tumors. Relevance of histology and immunohistochemistry to differential diagnosis 57

REINHOLD-RICHTER, L., RENNER, H.: Non-immune rabbit sera. An immunological and immunohistochemical study 66

HAGMÜLLER, E., PILTZ, S., SAEGER, H.-D.: Prognostic relevance of mucin histochemistry to determine the risk of recurrence after surgery for colorectal carcinomas 69

Case reports

DŮRA, J.: Primary chorioncarcinoma of the lung. Three cases in males 74

TSCHAWRAKOW, G., WELKOW, M.: Graham's carcinoma of the thyroid 78

Der prognostische Wert einer muzinhistochemischen Untersuchung zur Erkennung eines erhöhten Rezidivrisikos nach chirurgischer Therapie des kolorektalen Karzinoms

Prognostic relevance of mucin histochemistry to determine the risk of recurrence after surgery for colorectal carcinomas

E. HAGMÜLLER, S. PILTZ, H.-D. SAEGER

Chirurgische Klinik Mannheim (Direktor: Prof. Dr. M. TREDE) der Universität Heidelberg, BRD

Abstract

Increased sialomucin production may occur in mucosa surrounding malignant colorectal tumors. The authors examined the value of sialomucin production for prognostication of subsequent local tumour recurrence. Colorectal mucosa was evaluated from 73 patients who had undergone curative surgery for colorectal carcinoma. Sialomucin production was semi-quantitatively measured, using a high iron-diamine/alcian-blue staining technique. Significant increases in sialomucin production was recorded from mucosa, at least along resection margins, from 17 in 39 patients (44%) who did not develop any local recurrence. On the other hand, increased sialomucin synthesis was recordable from only 10 of 27 patients (37%) who did develop local recurrence. Moreover, only one of 7 patients who developed metachronous recurrence had exhibited sialomucins predominantly on resection margins.

These findings are likely to suggest that evidence to increased sialomucin production is not conclusively indicative of high risk of local recurrence.

Zusammenfassung

In der Umgebung kolorektaler Karzinome wird verschiedentlich eine erhöhte Synthese neuraminsäurehaltiger Muzine (Sialomuzine) in der Mukosa beschrieben. Es sollte daher in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob die Sialomuzinproduktion ein prognostisches Kriterium für die spätere Entstehung lokoregionärer Rezidive ist. Die Schleimhaut der Resektionsränder von 73 Patienten, die sich einer potentiell kurativen Resektion wegen eines kolorektalen Karzinoms unterzogen hatten, wurde untersucht. Zur semiquantitativen histochemischen Bestimmung der Sialomuzine verwendeten wir eine Eisen-Diamin/Alcianblau-Färbung.

Bei 17 von 39 Patienten (= 44%), die kein Lokalrezidiv in der Folgezeit entwickelt haben, zeigte sich trotzdem eine signifikant gesteigerte Sialomuzinproduktion an zumindest einem Resektionsrand. Andererseits fand sich bei nur 10 von 27 Patienten (= 37%) mit einem nachfolgenden lokoregionären Rezidiv eine erhöhte Sialomuzinsynthese. Auch bei den 7 Patienten mit einem metachronen Rezidiv wies nur einer überwiegend Sialomuzine an den Resektionsrändern auf. Diese Befunde führen uns zu dem Ergebnis, daß der Nachweis einer gesteigerten Sialomuzinproduktion es nicht ermöglicht, eine besondere Risikogruppe für ein lokoregionäres Rezidiv anzugeben.

Sachwörter: Dickdarmkarzinom, Tumorrezidiv, Sialomuzin, Kolonresektion, Histochemie

Einleitung

Das Lokalrezidiv nach potentiell kurativen Resektionen von Kolon- und Rektumkarzinomen stellt ein Hauptproblem in der intestinalen Tumorchirurgie dar. Die Häufigkeit derartiger Rezidive wird zwischen 10 und 48% angegeben [14, 21, 34]. Zu 80–90% treten diese Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion auf. Als mögliche Gründe für das Auftreten lokoregionärer Rezidive werden neben der intraoperativen Tumorzell dissemination und der unvollständigen lokalen Resektion mit sekundärer Invasion im Anastomosenbereich auch die maligne Transformation der Mukosa im Bereich um den Primärtumor angesehen [4, 11, 12, 26]. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei dem scheinbar gehäuftem Auftreten neuraminsäurehaltiger Muzine, sogenannter Sialomuzine, im Vergleich zu den sonst vorherrschenden Sulphomuzinen in der Darmmukosa. So berichten einige Autoren über eine erhöhte Inzidenz lokoregionärer Rezidive bei gleichzeitigem Auftreten von Sialomuzinen an den Resektionsrändern [4, 13, 36]. Andere Untersuchungen werten derartige Veränderungen als sekundäres bzw. unspezifisches Phänomen in der Nähe einer Neoplasie [15, 19, 27, 32].

Mit unserer Untersuchung soll ein Beitrag zur nosologischen Bewertung muzinhistochemischer Veränderungen geleistet werden. Besonders wichtig erschien uns dabei die Frage, ob sich mit Hilfe muzinhistochemischer Methoden Hinweise auf eine erhöhte Gefährdung für ein lokoregionäres Rezidiv oder ein metachrones Zweitkarzinom gewinnen lassen.

Patientengut und Methode

In einer retrospektiv angelegten Studie an der Chirurgischen Universitätsklinik am Klinikum Mannheim wurden die Resektionsränder nach Kolon- und Rektumresektionen

Tabelle 1. Übersicht über die untersuchten Patienten nach Geschlecht, Alter, Zeitdauer bis zum Rezidiv und Tumorstadium.

	n	davon männlich	Alter in Jahren	Monate bis zum Rezidiv	Tumorstadium				
					T1-2 NOMX	T3-4 NOMX	T1-4 N1MX	T1-4 N2MX	T1-4 NOM1
Lokoregionale Rezidive	27	16	66,9	15,4	4	6	11	6	—
Metachrone Rezidive	7	2	73,1	20,4	3	3	1	—	—
Rezidive zusammen	34	18	68,2	16,4	7	9	12	6	—
Rezidivfreie Patienten	39	16	62,5	—	11	18	6	2	2

von 73 Patienten histochemisch und histomorphologisch untersucht. 27 der untersuchten Patienten erlitten innerhalb von 5 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv. Bei 7 Patienten kam es zu einem metachronen Zweitkarzinom im Bereich des Dickdarms. 29 Patienten hatten mehr als 5 Jahre ohne Anhalt für ein Rezidiv überlebt und dienten uns als Vergleichsgruppe. Einen Überblick über die Verteilung der Patienten nach Alter, Geschlecht, Lokalisation, Zeitdauer bis zum Rezidiv und Tumorstadium geben die Tabellen 1 und 2 wieder.

Tabelle 2. Übersicht über die Verteilung der Primärtumoren nach ihrer Lokalisation.

Lokalisation	Lokoregionäre Rezidive	Metachrone Rezidive	Rezidive zusammen	Rezidivfreie Patienten
Coecum + Colon ascendens	3	1	4	4
Colon transversum	4	2	6	4
Colon descendens	1	1	2	4
Colon sigmoideum	11	2	13	15
Rektum	8	1	9	12

Von jedem der insgesamt 73 Patienten standen zwischen 2 und 6 in Paraffin eingebettete Präparate vom proximalen und distalen Resektionsrand zur Verfügung. Insgesamt wurden 193 Präparatepaare histochemisch und histomorphologisch untersucht. Zur muzinhistochemischen Untersuchung von Sulpho- und Sialomuzinen färbten wir die 5 Mikrometer dicken Schnitte mittels der High Iron Diamine-Alcian Blue-Färbung nach SPICER [31]. Analog zu ähnlichen histochemischen Untersuchungen wurde die Muzinverteilung semi-quantitativ beurteilt. Hierzu wurde innerhalb eines jeden Präparates ein repräsentativer Ausschnitt ausgewählt und entsprechend des Anteils der Blau- (Sialomuzine) bzw. Braunfärbung (Sulphomuzine) nach folgendem Schema eingeteilt:

1. Sialomuzine liegen ausschließlich vor oder überwiegen deutlich.
2. Beide Muzintypen liegen in etwa gleichen Mengen vor.

3. Sulphomuzine liegen ausschließlich vor oder überwiegen deutlich.

Die histomorphologische Begutachtung erfolgte an Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparaten.

Ergebnisse

1. Patienten mit lokoregionärem Rezidiv

Bei 10 von 27 Patienten (= 37%) überwogen Sialomuzine an zumindest einem der beiden Resektionsränder deutlich. Die gleiche Anzahl von Patienten ließ hinsichtlich der Muzinverteilung keine Dominanz eines Muzintyps an den Resektionsrändern erkennen. Eine Dominanz von Sulphomuzinen zeigten 7 von 27 Patienten (= 26%) an beiden Resektionsrändern.

Bei 7 der 27 Patienten war eine muzinhistochemische Beurteilung wegen der durchgeführten Hemikolektomie rechts bzw. Rektumexstirpation nur am distalen bzw. proximalen Resektionsrand möglich, da Ileummukosa bzw. Analschleimhaut diesbezüglich eine andere Histochemie aufweisen (Tabelle 3).

Tabelle 3. Darstellung der Zeitdauer bis zum Rezidiv und des histochemischen Ergebnisses bei lokoregionären Rezidiven (n = 27).

	überwiegend Sialomuzine	keine Dominanz eines Muzintyps	überwiegend Sulphomuzine
Häufigkeit	10/27 = 37%	10/27 = 37%	7/27 = 26%
t bis Rezidiv	16,5 Monate	14,6 Monate	11 Monate

2. Patienten mit metachronem Zweitkarzinom im Bereich des Kolons und Rektums

In unserer Untersuchung befanden sich 7 Patienten mit einem metachronen Zweitkarzinom. Die histochemische Befundung ergab bei einem Patienten (= 14%) ein deutliches Überwiegen von Sialomuzinen. 2 von 7 Patienten (= 29%) wiesen kein eindeutiges Überwiegen eines Muzintyps auf. 4 von 7 Patienten (= 55%) zeigten eine deutliche Dominanz von Sulphomuzinen, wobei bei einem Patienten eine Aussage hinsichtlich der Muzinverteilung wegen der durchgeführten Hemikolektomie rechts nur am distalen Resektionsrand getroffen werden konnte (Tabelle 4).

Tabelle 4. Darstellung der Zeitdauer bis zum Rezidiv und des histochemischen Ergebnisses bei metachronen Zweitkarzinomen (n = 7).

	überwiegend Sialomuzine	keine Dominanz eines Muzintyps	überwiegend Sulphomuzine
Häufigkeit	1/7 = 14%	2/7 = 29%	4/7 = 57%
t bis Rezidiv	17 Monate	9,5 Monate	26,8 Monate

Tabelle 5. Darstellung der muzinhistochemischen Ergebnisse aller untersuchten Gruppen im Vergleich.

	überwiegend Sialomuzine	keine Dominanz eines Muzintyps	überwiegend Sulphomuzine
Lokoregionäres Rezidiv (n = 27)	10/27 = 37%	10/27 = 37%	7/27 = 26%
Metachrones Rezidiv (n = 7)	1/7 = 14%	2/7 = 29%	4/7 = 57%
Alle Rezidive (n = 34)	11/34 = 32%	12/34 = 35%	11/34 = 32%
Rezidivfreie Patienten (n = 39)	17/39 = 44%	9/39 = 23%	13/39 = 33%

3. Histochemisches Ergebnis bei Patienten, die mehr als 5 Jahre ohne Anhalt für ein Rezidiv waren

Diese Gruppe umfaßte 39 Patienten. 7 von ihnen (= 44%) zeigten ein deutliches Dominieren von Sialomuzinen an zumindest einem Resektionsrand. Bei 9 von 39 Patienten (= 23%) der Kontrollgruppe ließ sich kein eindeutiges Überwiegen von Sulpho- oder Sialomuzinen feststellen. 13 Patienten (= 33%) wiesen eine deutliche Dominanz von Sulphomuzinen auf. Bei insgesamt 8 Patienten dieser Gruppe konnte wegen der durchgeführten Hemikolektomie rechts bzw. Rektumexstirpation nur ein Resektionsrand beurteilt werden. Die histomorphologische Beurteilung aller untersuchten Präparate ergab ausschließlich tumorfreie Resektionsränder (Tabelle 5).

Diskussion

Obwohl hinsichtlich der Beurteilung muzinhistochemischer Untersuchungen an normaler Kolon- und Rektumschleimhaut allgemeine Übereinstimmung besteht [6, 16, 19, 32], so werden doch die Muzinbefunde bei kolorektalen Karzinomen und bei anderen Veränderungen der intestinalen Schleimhaut kontrovers diskutiert.

Über eine Dominanz sialomuzinhaltiger Mukosa in der Umgebung kolorektaler Karzinome wird in der Literatur mehrfach berichtet [11, 28]. Elektronenmikroskopische

Untersuchungen ergaben in diesem Bereich ein Persistieren unreifer und intermediärer Zellen, was auf einen deutlich verlangsamten Differenzierungsprozeß zurückgeführt wird [25]. Tierexperimentelle Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Thymidin zeigten im Bereich der Sialomuzin-enthaltenden Mukosa eine gesteigerte DNA-Synthese und somit eine erhöhte mitotische Aktivität. Dies konnte vor dem Auftreten histomorphologischer Veränderungen beobachtet werden [2].

Im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten und lokoregionären Rezidiven und sialomuzinpositiven Resektionsrändern berichteten COLACCHIO et al. [3, 4] und HABIB et al. [12, 13] über einen signifikant erhöhten Sialomuzin-gehalt bei Patienten, die im Follow-up ein Rezidiv entwickelten. Kritisch muß hierzu angemerkt werden, daß die Erwähnung des sogenannten Mischtyps (Sialo- und Sulphomuzine in etwa gleichen Mengen) zum Teil unterblieb und daß die Gruppe um COLACCHIO ihre ermittelten Muzinmengen mit einer Genauigkeit angab, die mit einer semiquantitativen Auswertemethode nicht zu erreichen ist.

Die muzinhistochemischen Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen dagegen kein gehäuftes Auftreten von Sialomuzinen an den Resektionsrändern bei Patienten, bei denen es zu einem lokoregionären Rezidiv kam. Auch ist die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs bei sialomuzinpositiven Patienten mit 16,5 Monaten eher länger gewesen als bei Patienten der gleichen Gruppe mit sulphomuzinpositiven oder gemischten Resektionsrändern.

Das histochemische Ergebnis bei metachronen Karzinomen ist wegen der geringen Anzahl der untersuchten Patienten sicherlich nur eingeschränkt zu bewerten. Dennoch bleibt festzuhalten, daß nur einer von 7 Patienten mit einem Rezidiv einen sialomuzinpositiven Resektionsrand aufweist. Dagegen haben 44% der Patienten unserer Vergleichsgruppe an zumindest einem Resektionsrand überwiegend Sialomuzine, ohne in der Folgezeit ein Rezidiv zu entwickeln.

Muzinhistochemische Veränderungen werden nicht nur in der Umgebung von Kolonkarzinomen, sondern auch bei der familiären adenomatösen Polyposis [22] sowie bei der Colitis ulcerosa [27] gefunden. Auch bei anderen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome konnten derartige Beobachtungen gemacht werden. So fand sich eine deutliche Zunahme von Sialomuzinen bei Patienten mit einer Ureterosigmoidostomie [10]. Interessant ist hierbei, daß wieder vermehrt Sulphomuzine produziert werden, nachdem die Ureterosigmoidostomie beseitigt werden konnte.

Nach Auffassung zahlreicher Autoren muß der These, daß das vermehrte Auftreten von Sialomuzinen eine primäre Veränderung im Rahmen der Karzinogenese kolorektaler Tumoren darstellt, widersprochen werden. So wurden Mukosaveränderungen im Sinne einer vermehrten Sialomuzinproduktion in der Nähe von analen Adenomen, Plattenepithelkarzinomen [15], Kolostomien [9], bei mesenchymalen Tumoren des Kolons und bei intestinaler Endometriose [19] gefunden. In das Kolon und Rektum metastasierende bzw. infiltrierende Karzinome, die nicht von der Kolonschleimhaut ausgingen wie Prostata-, Zervix- und Ovarial-

karzinome konnten selbige Veränderungen hervorrufen. Auch der Vergleich mit benignen Erkrankungen, wie Divertikulitis und lokale Ischämien, ließ keinen Unterschied zu Patienten mit kolorektalen Karzinomen erkennen [17]. Darüber hinaus wird die Muzinsynthese von zahlreichen exogenen und endogenen Faktoren, wie nichtsteroidale Antiphlogistika, Gallensäuren, Hormonen und Enteroxinen beeinflusst [18, 20, 29].

Eine weitere Ursache für die zum Teil divergierenden Muzinbefunde mag in der verwendeten HID-AB-Färbung begründet sein. Als für ein korrektes Färbeargebnis essentiell erwies sich das 5minütige Wässern der Präparate in fließendem Leitungswasser, was in einem der gängigsten histochemischen Handbücher nicht erwähnt wird und bei Verwendung von destilliertem Wasser zu falsch-positiven Sialomuzinbefunden führen kann [8]. Des weiteren liegen die Angaben zur empfohlenen Konzentration der Eisenchloridlösung zwischen 10 und 60% [5, 8, 23, 30]. Weitere Fehlerquellen können im pH-Wert der verwendeten Lösung sowie in der herstellerbedingten unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung der Reagenzien ihre Ursache haben, was die wirksame Konzentration des Diamin-salzes und somit auch das histochemische Resultat beeinflusst [35]. Darüber hinaus sind Überlagerungseffekte nicht sicher auszuschließen. Kleine Mengen an Sialomuzinen können durch die sich dunkel anfärbenden Sulphomuzine maskiert werden. Um derartige Effekte auszuschließen, empfehlen REID et al. [24] die Verwendung der Alkali-Alcianblau/Perjodsäure-Phenylhydrazin-Schiff-Färbung (KOH/AB 1,0/PAPS). Doch auch bei dieser Methode ist das gleichzeitige Anfärben von Sialomuzinen und Glykogen oder neutralen Muzinen nicht sicher zu verhindern [1]. Verzichtet man dagegen auf die simultane Darstellung von Sulpho- und Sialomuzinen in einem Präparat, so ermöglicht eine selektive Perjodsäureoxidation zusätzlich die Darstellung O-acylierter Varianten bei Sialomuzinen [33].

Es bleibt abschließend festzuhalten, daß eine Veränderung der Muzinzusammensetzung der kolorektalen Schleimhaut durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren bedingt sein kann. Darüber hinaus scheinen derartige Veränderungen reversibel zu sein. Die von einigen Autoren beschriebene Spezifität einer sialomuzinhaltigen Mukosa als prä-maligne Veränderung kann von uns auf Grund eigener Ergebnisse nicht bestätigt werden. Daneben haben wir auf möglicherweise methodisch bedingte Fehlinterpretationen bei histochemischen Untersuchungen hingewiesen.

Die Einführung muzinhistochemischer Methoden in der Routinepraxis in der Hoffnung, eine Rezidivrisikogruppe frühzeitig bestimmen zu können, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

1. BUK, S. J. A., FILIPE, M. I.: Histochemical staining of sulphated and non-sulphated sialomucin in intestinal epithelium: practical difficulties associated with KOH-AB 1,0-PAPS method. *Histochem. J.* 1986; **18**: 576–578.

2. CHABOT, J. A., COLACCHIO, T. A.: Early colonic dysplasia: comparison of differential mucin staining and tritiated thymidine labeling. *Am. J. Surg.* 1985; **149**: 133–139.
3. COLACCHIO, T. A., CHABOT, J. A., ZIMMERMAN, B. W.: Differential mucin staining in colorectal neoplasms. Potential clinical application. *Am. J. Surg.* 1984; **147**: 666–669.
4. COLACCHIO, T. A., DRESSEL, D., DUNN, J. L.: Efficacy of differential mucin staining for predicting synchronous and metachronous colorectal carcinomas. *Am. J. Surg.* 1987; **153**: 383–390.
5. CULLING, C. F. A., ALLISON, R. T., BARR, W. T.: *Cellular Pathology Technique*. London: Butterworths, 1985.
6. FILIPE, M. I., BRANFOOT, A. C.: Abnormal patterns of mucus secretion in apparently normal mucosa of large intestine with carcinoma. *Cancer* 1974; **34**: 282–290.
7. FILIPE, M. I., BRANFOOT, A. C.: Mucin histochemistry of the colon. *Current topics of pathology* 1976; **63**: 143–178.
8. FILIPE, M. I., LAKE, B. D.: *Histochemistry in pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983.
9. FRANZIN, G., SCARPA, A., DINA, R., NOVELLI, P.: "Transitional" and hyperplastic-metaplastic mucosa occurring in solitary ulcer of the rectum. *Histopathology* 1981; **5**: 527–533.
10. GILCHRIST, K. W., UEHLING, D. T., STARLING, J. R.: Cancer surveillance after ureterosigmoidostomy: Colonic microscopic changes. *Surg. Res.* 1984; **36**: 251–255.
11. GREAVES, P., FILIPE, M. I., BRANFOOT, A. C.: Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer. *Cancer* 1988; **46**: 764–770.
12. HABIB, N. A., DAWSON, P. M., BRADFIELD, J. W. B., et al.: Sialomucins at the resection margins and likelihood of recurrence in colorectal carcinoma. *Br. Med. J.* 1986; **293**: 521–523.
13. HABIB, N. A., SALEM, R., LUCK, R. J., et al.: A histochemical method that predicts local recurrence after curative resection in carcinoma of the colon, and rectum. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; **159**: 436–438.
14. HERMANEK, P., GALL, F. P., ALTENDORF, A.: Lokalrezidiv nach Rektumkarzinom – Entstehung, Diagnose, Prognose, Langenbecks Arch. Chir. 1982; **35**: 289–298.
15. ISAACSON, P., ATTWOOD, P. R. A.: Failure to demonstrate specificity of the morphological and histochemical changes in mucosa adjacent to colonic carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 1979; **32**: 214–218.
16. KROBS, E., DUMKE, K., NIEDOBITEK, F.: Histologische und muzinhistochemische Untersuchung zur Frage der sog. Übergangsschleimhaut (Transitional Mukosa) in der Umgebung von Dickdarmkarzinomen. *Z. Gastroenterol.* 1985; **23**: 438–445.
17. LEV, R., LANCE, P., CAMARA, P.: Histochemical and morphologic studies of mucosa bordering rectosigmoid carcinomas; comparisons with normal, diseased, and malignant colonic epithelium. *Hum. Pathol.* 1985; **16**: 151–161.
18. LEWIN, M. R., MASRI, S. H. E., CLARK, C. G.: Effects of bile acids on mucus secretion in the dog colon. *Eur. Surg. Res.* 1979; **11**: 392–398.
19. LITINSKY, C. M. I., RIDDELL, R. H.: Patterns of mucin secretion in neoplastic and non-neoplastic diseases of the colon. *Hum. Pathol.* 1981; **12**: 923–929.
20. LUKIE, B. E., FORSTNER, G. G.: Synthesis of intestinal glycoproteins. Inhibition of ¹⁴C glycosamine incorporation by phenylbutazone in vitro. *Biochem. Biophys. Acta* 1974; **338**: 345–351.

21. McDERMOTT, F. T., HUGHES, E. S. R., PHIL, E., et al.: Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br. J. Surg.* 1985; **72**: 4–7.
22. MUTO, T., KAMIYA, J., SAWADA, T., et al.: Mucin abnormality of colonic mucosa in patients with familial polyposis coli. A new tool for early detection of carrier? *Dis. Colon. Rectum* 1985; **28**: 147–148.
23. PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry – Theoretical and applied.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.
24. REID, P. E., OWEN, D. A., RAMEY, et al.: Histochemical procedures for the simultaneous visualization of sialic acid, its side chain O-acyl variants and O-sulphated ester. *Histochem. J.* 1985; **17**: 113–117.
25. RIDDELL, R. H., LEVIN, B.: Ultrastructure of the “transitional” mucosa adjacent to large bowel carcinoma. *Cancer* 1977; **40**: 2509–2522.
26. ROSENBERG, I. L.: The aetiology of colonic sutureline recurrence. *Ann. R. Col. Surg. Engl.* 1979; **61**: 251–257.
27. SCHNEIDER, A., MACHNIK, G., BOSSECKERT, H., REICH, G.: Zum diagnostischen Wert muzinhistochemischer Reaktionen an Biopaten der Dickdarmschleimhaut. *Zentralbl. allg. Pathol. pathol. Anat.* 1983; **128**: 71–79.
28. SHAMSUDDIN, A. K. M., WEISS, L., PHELPS, P. C., TRUMP, B. F.: Colon epithelium IV. Human colon carcinogenesis: changes in human colon mucosa adjacent to and remote from carcinomas of the colon. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961; **66**: 413–420.
29. SHEAHAN, D. G., JERVIS, H. R., TAKEUCHI, A., SPRINZ, H.: The effect of staphylococcal enterotoxin on the epithelial mucosubstances of the small intestine of Rhesus monkeys. *Am. J. Pathol.* 1970; **60**: 1–18.
30. SORVARI, T. E.: Histochemical observation on the role of ferric chloride in the high-iron diamine technique for localizing sulphated mucosubstances. *Histochem. J.* 1972; **4**: 193–204.
31. SPICER, S. S.: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J. Histochem. Cytochem.* 1965; **13**: 211–234.
32. SUGIHARA, K., JASS, J. R.: Colorectal goblet cell sialomucin heterogeneity; its relation to malignant disease. *J. Clin. Pathol.* 1986, **39**: 1088–1095.
33. VOLZ, D., REID, P. E., PARK, C. M., et al.: Histochemical procedures for the simultaneous visualization of neutral sugars and either sialic acid and its side chain O-acyl variants or O-sulphated ester. I. Methods based upon the selective periodate oxidation of sialic acids. *Histochem. J.* 1987; **19**: 249–256.
34. WELCH, J. P., DONALDSON, G. A.: The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann. Surg.* 1979; **189**: 496–502.
35. WILLIAMS, G. T.: Transitional mucosa of the large intestine. *Histopathology* 1985; **9**: 1237–1243.
36. WOOD, C. B., DAWSON, P. M., HABIB, N. A.: The sialomucin content of colonic resection margins. *Dis. Colon Rectum* 1985; **28**: 260–261.

Korrespondenzadresse: Dr. med. E. HAGMÜLLER, Chirurgische Klinik, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer, W-6800 Mannheim 1, BRD.