

Nordisk Medicinsk Tidsskrift · DANMARK *Hospitalstidende*
FINLAND *Finska Läkaresällskapets Handlingar* · *Duodecim* · ISLAND *Eir*
NORGE *Norsk Magazin for Lægevidenskapen* · *Medicinsk Revue*
SVERIGE *Hygiea* · *Svenska Läkaresällskapets Förhandlingar*

Presidium: P. BONNEVIE, N. B. KRARUP, J. LØVSET, F. SALTZMAN,
C. SCHUBERTH, V. SEIRO, H. THEORELL (editor), Ø. TIDEMAND-JOHANNESSEN,
P. H. TÖRNGREN

Editor: H. THEORELL
Edenda curavit: P. H. TÖRNGREN
Danmark: K. H. BACKER, H. VOGELIUS
Finland: B. VON BONSDORFF,
H. NEVANLINNA
Island: O. THORDARSON
Norge: R. NICOLAYSEN, P. OEDING
Sverige: HJ. WIJNBLADH, J. LUNDQUIST

Serotoninproducerende tumorer

Et tilfælde behandlet med serotoninantagonister

ANUD JENSEN

Den bedst kendte serotoninproducerende tumor, det maligne karcinoid, er hyppigst lokaliseret til tyndtarm og appendix og opbygget af celler indeholdende argentaffine granula.^{23, 28, 50} Foruden i tyndtarmen kan den findes i den øvrige del af mave-tarmkanalen^{23, 38, 51}, galdevejene³², pancreas, ovarie^{38, 51} og testisteratomer⁴⁴. De serotoninproducerende tumorer, man har fundet i bronchierne^{1, 9, 22, 41, 47, 48, 53}, er opbygget af celler uden argentaffine granula.

Symptomer

Tumorerne er oftest meget små, og de vigtigste symptomer skyldes deres produktion af serotonin. Symptomerne kommer først, når tumor har metastaseret, og serotoninproduktionen dermed har nået en betydelig størrelse. De almindeligste symptomer samles ofte under betegnelsen det karcinoide syndrom², der består af: flushing (anfaldsvis rødcyanotisk misfarvning af huden), bronkokonstriktion og diaré. Hos patienter med tyndtarmskarcinoid ledsaget af levermetastaser findes det karcinoide syndrom i 20 % af tilfældene.^{23, 50}

Levomepromazin (Nozinan®, Veractil®) er venligst stillet til rådighed af AB Leo, Helsingborg og May & Baker, Ltd., Dagenham, England, og metysergid (Deseril®) af Sandoz, Basel, Schweiz.

Journal stillet til disposition af Øre-næse-halsafdelingen, Århus Kommunehospital, professor, dr.med. H. C. ANDERSEN og overlæge, dr.med. O. JEPSEN.

Diagnose

Når dannelsen af serotonin (5-hydroksytryptamin) i organismen er forøget^{21, 24}, bliver udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen forhøjet. Normalt er udskillelsen under 10 mg/døgn, men denne mængde kan dog overskrides, hvis kosten er rig på 5-hydroksyindoler. Den forbindelse, man hyppigst påviser i urinen, er 5-hydroksyindoleddikesyre, der er det vigtigste nedbrydningsprodukt af serotonin; men undertiden kan man også påvise serotonin og dette stofs forstadium, 5-hydroksytryptofan. Der er beskrevet tilfælde, hvor den øgede produktion af serotonin kun viste sig ved en forhøjelse af serums indhold af dette stof, hvorimod man ikke påviste øget udskillelse af 5-hydroksyindoler med urinen.^{7, 15} Dette kan dog skyldes, at serotonin kan udskilles i urinen bundet til glukuronsyre⁵⁵ og derfor ikke lader sig påvise ved de almindelige reaktioner for 5-hydroksyindoler.⁴⁵ Der er beskrevet en tumor, der i stedet for serotonin frigør 5-hydroksytryptofan.^{36, 37, 46} Da dette stof kan dekarboksyleres i nyrene, kan denne tumors tilstedeværelse kun påvises ved undersøgelse af serums indhold af 5-hydroksytryptofan.

Metastaser

De serotoninproducerende tumorer metastaserer oftest til de regionale lymfeglandler, leveren og lungerne, men de kan også metastasere til testes, ovarier, cerebrum, bi-

nyrer, knoglesystemet^{9, 37, 52}, og huden¹¹. SOUTHERN⁴⁷ har beskrevet et tilfælde med metastaser til chorioidea i øjet. Den samme patient havde forhøjet serotoninindhold i cerebrospinalvæsken, hvilket SOUTHERN tog som tegn på tilstedeværelsen af hjernemetastaser.

Man har undertiden samtidig med serotoninproducerende tumorer påvist andre tumorer med helt anden histologisk opbygning end det maligne karcinoid.^{12, 30} Disse tumorer har været lokaliseret til oesophagus, ventrikel, pancreas^{12, 30}, galdeveje⁴⁰ og hypofyse⁴⁷. Hos to patienter med det karcinoide syndrom^{8, 26}, hvor man ikke kunne påvise en karcinoid tumor, fandt man et pancreaskarcinom, og i det ene tilfælde synes det sandsynligt, at denne tumor var serotoninproducerende.

Følgetilstande

Af følgetilstande, som tilskrives organismens øgede serotoninindhold, er den mest kendte de sklerotiske forandringer i højre hjertehalvdel, oftest lokaliseret til trikuspidalklapperne.^{3, 25, 33} Ventrikel- og duodenalulceras ses ligeledes hyppigt, i McDONALDS materiale således hos 8 af 21 patienter med metastaserende tyndtarmskarcinoid.²³ Man kan i dyreforsøg fremkalde sådanne ulcerationer ved indgift af serotonin.⁵⁶ Det er derfor overraskende, at virkningen af serotonin på ventrikelsekretionen synes at være en let hæmning, og at det dannede sekret har en lavere aciditet end normalt.⁵⁹

I et par tilfælde har man i forbindelse med serotoninproducerende tumorer påvist Cushings syndrom.^{6, 9} Man fandt i begge tilfælde hyperplasi af binyrerne og i det ene tilfælde desuden en binyremetastase.

Man kan endvidere hos patienter med serotoninproducerende tumorer se hudforandringer, mindende om dem man ser ved pellagra.⁵⁰ Man mener at dette skyldes, at den livsnødvendige aminosyre tryptofan er forstadium for både nikotinsyreamid og serotonin. Hos disse patienter bruges så stor en del af den med kosten tilførte tryptofan til syntese af serotonin, at der kan udvikle sig en mangel på tryptofan til syntesen af nikotinsyreamid.

Siden WOOLLEY & SHAW⁵⁷ i 1954 opstillede teorien om serotoninens betydning for de psykiske funktioner, har man søgt at påvise psykiske forandringer hos patienter med serotoninproducerende tumorer. Hidtil har man dog ikke påvist psykiske forandringer, der med sikkerhed kunne sættes i forbindelse med den primære sygdom.^{16, 43}

Behandling af serotoninproducerende tumorer

Den første behandling af disse tumorer er kirurgisk, men da tumorerne er små og giver få symptomer, før de har metastaseret, vil effekten af det kirurgiske indgreb ofte være meget begrænset. Det ville derfor være af stor betydning, om man ad medikamentel vej kunne mindske virkningen af de store mængder serotonin, som tumor og dens metastaser frigør i organismen. Erfaringerne med den medikamentelle behandling er dog ret begrænsede.

De stoffer²¹, der har været bragt i anvendelse i behandlingen, kan i hovedsagen opdeles på følgende måde:

1. Stoffer, der hæmmer dannelsen af serotonin.
2. Stoffer, der er antagonistiske til serotonin.

1. Serotoninindannelsen kan hæmmes ved indgift af stoffer, der hæmmer den dekarboksylase, der er nødvendig for omdannelsen af 5-hydroksytryptofan til serotonin (5-hydroksytryptamin). Eksempler på sådanne stoffer er fenyleddikesyre og α -metyl-dopa (α -metyl-3,4-dihydroksy-fenylalanin). Efter indgift af disse stoffer skulle man således se en mindsket udskillelse af 5-hydroksyindoler med urinen som tegn på en mindsket dannelse af serotonin i organismen. Fenyleddikesyre, der har været anvendt af SANDLER & al.^{34, 35} og DAVIS & KENNEDY², er så vel in vitro som in vivo i stand til at hæmme dekarboksylasen, men man har ikke set sikre virkninger på det karcinoide syndroms symptomer. WEAVER & al.³ har lignende erfaringer med α -metyl-dopa, mens COLLIER¹³ hverken har fundet virkning på symptomerne eller på udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen.

2. Stoffer, der virker antagonistisk til serotonin i organismen¹³, påvirker ikke udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen, da de ikke griber ind i organismens indolestofskifte. Man har i behandlingen anvendt stoffer, der i kemisk opbygning er nært beslægtet med serotonin, som f.eks. 1-benzyl-2,5-dimetyl-serotonin-hydroklorid (BAS).⁴² Dette stof synes dog ikke at have haft nogen virkning på det karcinoide syndrom.

De mest anvendte stoffer er psykofarmaka af fentiazin-gruppen. Styrken af den serotoninantagonistiske virkning angives noget forskelligt, alt efter hvilket biologiske testsystem der har været anvendt til vurdering af denne. De stærkeste synes at være klorpromazin^{22, 33, 41} (Largactil®, Prozil®, Hibernal®, Hibanil®, Megaphen®, Thorazine®) og levomepromazin²⁹ (Nozinan®, Veractil®). Disse stoffer har i en del tilfælde givet anledning til et let subjektiv bedring af patienternes tilstand, hvilket muligvis til dels må tilskrives den dæmpende virkning på den ængstelse, der kan følge symptomerne.

De stærkest virkende serotoninantagonister findes blandt lysergsyrederivaterne.⁴ Denne virkning af lysergsyre-diætylamid (LSD) indgik i WOOLLEY & SHAWs overvejelser om serotoninens betydning for de psykiske funktioner. På grund af LSD's hallucinogene virkning har dette stof ikke kunnet anvendes i behandlingen af det karcinoide syndrom. Man har anvendt bromsubstitueret LSD (BOL)⁴², der er uden hallucinogen virkning, men man har ikke fundet sikker virkning på symptomerne. Gennem undersøgelse af en række forskellige derivater af lysergsyre er man nået frem til en forbindelse, metysergid (Deseril®)^{4, 10, 19}, der er praktisk taget uden bivirkninger, og hvis serotoninantagonistiske virkning er ca. 4 gange så stor som LSD's målt i flere biologiske testsystemer. Stoffets kemiske struktur er 1-metyl-d-lysergsyrebutanolamid (fig. 1).

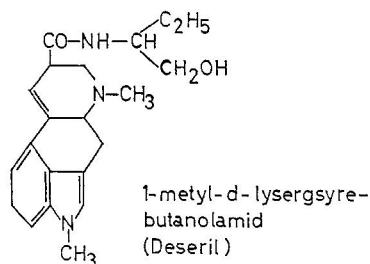
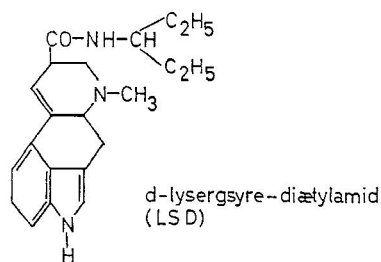


Fig. 1.

Dette stof blev anvendt i behandlingen af det karcinoide syndrom af LANZ²⁰ og PEART & ROBERTSON²¹, der ialt behandlede 4 patienter med metastaserende tyndtarmskarcinoid. De angiver samstemmende, at der var god virkning på de meget generende diaréer, hvorimod der kun var ringe eller ingen virkning på anfaldene af flushing. Metysergid blev givet per os i doser på op til 16 mg dagligt, og behandlingen har stået på i 1/4—1 år. I et tilfælde så PEART & ROBERTSON en tydelig aftagen af styrken af flushinganfaldene. WEAVER & al.²⁴ så kortvarig bedring i tilstanden hos deres patienter, mens SCHNECKLOTH & al.⁴¹ ikke så nogen virkning; men i ingen af de to sidst refererede artikler er oplyst noget om varigheden af behandlingen.

Endvidere skal nævnes cyproheptadin (Periactin®)⁷,¹⁴,⁵⁴, der ligeledes har serotoninantagonistisk virkning. Oplysningerne om dette præparats anvendelse i behandlingen af det karcinoide syndrom er få, og de hidtil opnåede resultater synes ikke særlig gode.

Eget tilfælde

I det følgende skal omtales en patient med serotoninproducerende tumor, hvor der var god virkning af behandling med serotoninantagonister.

Patienten er en 44-årig gift forretningsmand, der den 4.II.1960 blev indlagt på medicinsk afdeling, Århus amtssygehus efter i ca. 5 år at have lidt af halsbrand og anfaldsvise smerter i epigastriet med spiselindring. Der var endvidere i perioder kvalme og opkastninger, men aldrig hæmatemese. Før den tid havde han været rask. Der havde ikke været symptomer på det karcinoide syndrom. I tiden før indlæggelsen blev smerterne mere konstante af karakter, og der kom vægttab.

Han var ved indlæggelsen ikke forpint, anæmisk eller dehydreret. Det eneste kliniske fund var dyb ømhed i toppen af epigastriet. Laboratorieundersøgelserne efter indlæggelsen viste en forhøjet SR (36 mm/time), mens Hb %, hæmatokrit, elektrolytter i blodet og leverfunktionsprøver var normale. Benzidinprøve på faeces viste kraftig positiv reaktion 3 dage i træk. Fastende ventrikelsekret var af normal mængde med et pH på 1,0. Røntgenundersøgelse af ventriklen viste ulcus penetrans corporis ventriculi (svarende til curvatura minor), ulcus penetrans duodeni og gastroduodenitis.

På trods af medicinsk ulcuskur tiltog patientens smerter under indlæggelsen og blev mere konstante. Kvalmen og opkastningerne tiltog, og vægttabet fortsatte. Man foreslog ham gentagne gange overflytning til kirurgisk afdeling med henblik på operation, men på grund af hans udtalte angstelse herfor lykkedes det først at få ham overflyttet den 14.III.1960. Vægttabet havde da i løbet af ca. 1/2 år været 15 kg. To dage efter overflytningen gjordes laparotomi. Man fandt ved denne ventriklen fastlodet til undersiden af leveren, og svarende hertil følte en ulcusinfiltration på 3×3×3 cm. Omkring pylorus var

der fuldstændig tillodning til porta hepatis og pancreas. Efter at have dissekeret pylorus fri fandt man i duodenum to ulcera, hvoraf det ene penetrerede til galdeblærehalsen, det andet til pancreas. Bag pars descendens duodeni fandt man en 5×5×5 cm stor tumor, der med en streng var forbundet til pancreas, og bag denne en tumor på 1×1×1 cm's størrelse. Bag duodeno-jejunalstedet fandtes yderligere en 5×5×5 cm stor tumor. Alle tumorerne, der var mobile og faste af konsistens, blev fjernet. Derefter gjordes resectio ventriculi a.m. Polya. Ved palpation af leveren, pancreas, tynd- og tyktarm fandtes intet abnormt.

Den histo-patologiske undersøgelse viste, at ulcera i ventrikel og duodenum var typiske peptiske ulcera. De fjernede retroperitoneale tumorer var opbygget af brede bjælker af ensartede celler, der var relativt små, nærmest kubiske med runde kerner, adskilt af et sparsomt og karrigt stroma. Tumorerne var omgivet af en smal bræmme af lymfadenomatøst væv og en bindevævskapsel, som på flere steder var gennembrudt af smalle cellereder. Ved sølvimpregnation fandt man fine argentaffine granula i cellernes cytoplasma. Den histologiske diagnose var karcinoidmetastaser i lymfeglandler.

I dagene efter operationen var patienten noget medtaget. Ved røntgenundersøgelse fandt man væskeansamlinger under højre diaphragmakuppel samt i højre pleura. Fra en stor subdiaphragmatisk kavitet udtømtes ved drænage 400 ml tyndt, gulligt sekret uden tegn på infektion. Fra højre pleura udtømtes 500 ml strågul, serøs væske, heller ikke her var der tegn på infektion. Patientens tilstand bedredes siden hurtigt. Ved undersøgelse af døgnurinen ca. 1 uge efter operationen fandt man 3 dage i træk en udskillelse af 5-hydroksyindoler på 20—60 mg/døgn (normalt under 10 mg/døgn).

Den 26.IV.1960 blev patienten udskrevet i velbefindende, men efter 2—3 uger begyndte han at få synkebsvær, trykken bag sternum og opgylpning efter måltiderne ledsaget af hikke. Der kom atter vægttab, hvorfor patienten 3.II.1961 blev genindlagt. Ved røntgenundersøgelse af ventriklen fandt man intet tegn på recidiv af ulcus, og anastomosen til jejunum fungerede godt, men røntgenundersøgelse af oesophagus viste, at dennes nederste halvdel var afsmalnet og lumen uregelmæssigt med frynset kontur. Ved øsofagioskopi påvistes en stenose svarende til nederste halvdel af oesophagus. Slimhinden var dækket af fibrinøse belægninger, der let kunne afstødes, og herved efterlod en blødende slimhinde. Biopsi fra stenosen viste kun betændelse; ved dyrkning fandt man *Candida albicans*.

Under indlæggelsen blev der 10.II.1961 foretaget psykiatrisk undersøgelse, ved hvilken man intet psykopatologisk fandt.

Udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen var ca. 30 mg/døgn. Ved 2-dimensional papirkromatografi¹⁸ af acetone-æterekstrakt af urinen²⁷ fandt man udskillelse af 5-hydroksyindoleddikesyre, serotonin og indoleddikesyre, men ikke 5-hydroksytryptofan. Ved papirkromatografisk undersøgelse af cerebrospinalvæske fandt man ingen 5-hydroksyindoler.¹⁷

På grund af oesophagusstenosen blev patienten 5.IV.1961 overflyttet til øre-næse-halsafdelingen, Århus kommunehospital, hvor man under øsofagioskopi dilaterede stenosen med bougie, hvorefter patienten blev udskrevet. Han befandt sig siden godt i et par uger, men måtte allerede efter ca. 1 måneds forløb (19.V.1961) genindlægges på øre-næse-halsafdelingen til dilatation af oesophagusstenosen. Han klarede sig siden godt i ca. 1/2 år, men måtte da indlægges med samme symptomer, og samme behandling blev givet. Ved alle tre dilatationer af

oesophagusstenosen blev der taget biopsi fra det stenoserede parti, og alle tre gange fandt man kun betændelse og ingen tegn på malignitet, ligesom dyrkningssvaret altid lød på *Candida albicans*.

Behandling med serotoninantagonister

Under 2. indlæggelse på kirurgisk afdeling påbegyndtes 10.II.1961 behandling med levomepromazin. Der blev givet 50 mg×3 dagligt per os. Denne behandling blev givet i ca. 9 måneder og havde nogen subjektiv virkning, dog mest på grund af den dæmpende virkning på patientens angstelse for sin sygdom. Ved afslutningen af patientens 3. indlæggelse på øre-næse-halsafdelingen 11.XI.1961 påbegyndtes behandling med metysergid 1 mg×3 dagligt per os, samtidig med at levomepromazin seponeredes. Denne behandling blev givet i ca. 1 måned, og i løbet af dette tidsrum bedredes hans tilstand betydeligt, der var ingen tegn på recidiv af oesophagusstenosen, appetitten øgedes, og han begyndte at tage på i vægt. Der var ingen bivirkninger ved behandlingen. Da han stadig var meget ængstelig for sin sygdom, suppleredes behandlingen med levomepromazin 50 mg×3. Udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen var under hele behandlingsperioden forhøjet og af samme størrelsesorden som ved den første undersøgelse.

Den 15.V.1962 måtte han indlægges på medicinsk afdeling, Århus amts sygehus, efter at han i nogle dage havde været højfebril og let ikterisk. Man fandt ved indlæggelsen under højre kurvatur stærk ømhed og en lille udfyldning. Urinen viste øget indhold af diastase, SR var stigende ved indlæggelsen (23, 96, 101, 98 mm/time), bilirubin og alkaliske fosfater i serum var let forhøjede. Ved bloddyrkning fandt man *Escherichia coli* i tre undersøgelser, hvorefter han i 3 uger blev behandlet med streptomycin 500 mg×2 dagligt. Ved udskrivningen 30.V.1962 var han symptomfri. Røntgenundersøgelse af galdevejene inklusive bilagraft med tomografi viste straks før udskrivningen fuldstændig normale forhold. Medicinsk afdelings diagnose: cholecystitis, coli-sepsis, karcinoid-sequelae. Efter udskrivningen fortsatte patienten med metysergid 1 mg×3 og levomepromazin 25 mg×3.

Epikrise: Patienten, en 44-årig mand, blev indlagt 4.II.1960 efter i ca. 5 år at have haft symptomer på ulcus ventriculi. Ved operationen fandt man foruden ulcera i ventrikel og duodenum typiske karcinoide metastaser i retroperitoneale lymfeglandler, og udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen var forhøjet. En måned efter operationen blev han udskrevet i fuldstændig velbefindende. Få uger senere kom der synkebesvær og opgylpninger efter måltiderne, retrosternale smerter og vægttab, og på grund heraf blev han 10.II.1961 genindlagt. Som årsag til symptomerne fandt man oesophagusstenose. Biopsi fra denne viste betændelse men ingen tegn på malignitet. I det følgende ¾ år foretog man tre gange dilatation af oesophagusstenosen uden varig virkning, men efter at man 11.XI.1961 havde begyndt behandling med metysergid svandt symptomerne i løbet af ca. en måned. I maj 1962 var patienten indlagt for cholecystitis og coli-sepsis, han var atter symptomfri efter 3 ugers behandling med streptomycin.

Patienten har nu i ca. 8 måneder været behandlet med metysergid 1 mg×3 dagligt, de sidste 7 måneder har denne behandling været kombineret med levomepromazin 25—50 mg×3 dagligt. Udskillelsen af 5-hydroksyindoler med urinen har under hele behandlingsperioden været forhøjet. Patienten er nu symptomfri.

Diskussion

Som det fremgår, har denne patient en serotoninproducerende tumor, påvist ved øget udskillelse af 5-hydroksyindoler med urinen samt typiske karcinoidmetastaser i retroperitoneale lymfeglandler. Han har ikke på noget tidspunkt haft det karcinoide syndroms symptomer, hvilket kan skyldes, at sygdommen endnu ikke er så langt fremskredet, at der er levermetastaser. Dette stemmer med, at man ved palpation af leveren under operationen fandt denne normal.

Ventrikel- og duodenalulcera er hyppige hos patienter med serotoninproducerende tumorer. Hos denne patient var der hyperaciditet i ventrikelsekretet, hvilket ikke stemmer med undersøgelserne over serotonins virkning på ventrikelsekretionen, men ifølge litteraturen synes de ventrikelulcera, man finder hos patienter med sådanne tumorer, i almindelighed at være typiske peptiske ulcera. Det er muligt, at divergensen mellem de kliniske og de eksperimentelle iagttagelser kan skyldes, at andre faktorer er af betydning for fremkomsten af hyperaciditet og ulcera i ventriklen hos disse patienter. Muligvis har man forklaringen i den hos nogle af patienterne påviste øgede dannelse af histamin.⁵²

Det er straks vanskeligere at vurdere, om den strikturerende oesophagitis hos denne patient kan sættes i forbindelse med hans primære sygdom; men den hurtige tilbagegang af symptomerne, efter at behandlingen med serotoninantagonisten metysergid var påbegyndt, må tale for, at også denne lidelse har været sekundær til den serotoninproducerende tumor.

Som omtalt har man på trods af grundig undersøgelse af de abdominale organer ikke fundet den primære tumor ved operationen. Tumor kan dog være så lille, at den let overses så vel ved de røntgenologiske undersøgelser som ved palpation af organerne under operationen. Metastaserne var opbygget som det typiske maligne karcinoid, og sådanne tumorer kan foruden i mavetarmkanalen findes i galdevejene og pancreas. Hvis den primære tumor findes i galdevejene, kan den akutte cholecystitis måske være sekundær til denne.

Hvis den primære tumor er lokaliseret til pancreas, kommer sygdomsbilledet til at ligne Ström-Ellison-Zollingers syndrom^{49, 53}, hvor man i forbindelse med pancreasadenom, udgaaet fra non-β-cellerne i ø-vævet, ser hyperaciditet i ventrikelsekretet samt ventrikel- og duodenalulcera. Tumorer af denne type kan også være lokaliseret til duodenum.²⁸ Det synes umiddelbart meget sandsynligt, at det kan være den samme humorale faktor, der giver anledning til dannelsen af ventrikel- og duodenalulcera ved pancreasadenomet og ved den karcinoide tumor. I denne forbindelse er det af interesse at nævne, at McMullen & Hanson²⁶ og Dengler⁸ hos to patienter, der havde ventrikel- og duodenalulcera, post mortem fandt pancreaskarcinomer. Begge disse patienter fik terminalt det karcinoide syndrom med øget udskillelse

af 5-hydroksyindoler i urinen. Hos DENGLERS patient fandt man endvidere serotonin i pancreaskarcinomet, hvilket blev opfattet som tegn på, at denne tumor havde været serotoninproducerende. Der foreligger ikke flere undersøgelser over indolstofskiftet hos patienter med pancreastumorer, men det synes muligt, at sådanne undersøgelser skulle kunne afsløre flere lighedspunkter mellem Strøm-Ellison-Zollingers syndrom og den karcinoide sygdom.

LITERATUR

1. ANLYAN, W. G., HARGROVE, M. D., RUFFIN, J. M., WALLACE, D. K., WEAVER, T. & KIRSHNER, N.: J.Amer.med.Ass. 1960:174:415—417.
2. BJÖRK, G., AXÉN, O. & THORSON, A.: Amer.Heart J. 1952:44:143.
3. CARLSEN, K. D. & SØNDERGAARD, T.: Ugeskr.Læg. 1955:117:639—641.
4. CERLETTI, A.: Helv.med.Acta 1958:25:330—350.
5. COLLINI, F. J.: New Engl.J.Med. 1961:264:986—987.
6. DAVIS, R. B. & KENNEDY, B. J.: Arch.intern.Med. 1962:109:120—128.
7. DAVIS, R. B. & ROSENBERG, J. C.: Amer.J.Med. 1961:30:167—174.
8. DENGLE, H.: Klin.Wschr. 1959:37:1245—1248.
9. ESCOVITZ, W. E. & REINGOLD, I. M.: Ann.intern.Med. 1961:54:1248—1259.
10. FANCHAMPS, A., DOEPFNER, W., WEIDMANN, H. & CERLETTI, A.: Schweiz.med.Wschr. 1960:90:1040—1046.
11. FISCHER, E.: Ugeskr.Læg. 1962:124:112—114.
12. FOREMAN, R. C.: Ann.Surg. 1952:136:838—855.
13. GYERMEK, L.: Pharmacol.Rev. 1961:13:399—439.
14. HANSEN, J.: Ugeskr.Læg. 1961:123:1172—1176.
15. HEILMEYER, L. & CLOTTEN, R.: Dtsch.med.Wschr. 1958:83:617—619.
16. JENSEN, K.: Nord.psykiat.T. 1961:15:356—366.
17. JENSEN, K.: Acta neurol.scand. 1962:38:278—284.
18. JEPSON, J. B.: Lancet 1955:II:1009—1011.
19. KÄRJÄ, J., KÄRKI, N. T. & TALA, E.: Acta pharmacol. (Kbh.) 1961:18:255—262.
20. LANZ, R.: Schweiz.med.Wschr. 1960:90:1046—1048.
21. LEMBECK, F.: Gastroenterologia (Basel) 1961:95:189—208.
22. LUPARELLO, F. J. & MCALLISTER, J. D.: Ann.intern.Med. 1961:54:1266—1272.
23. MACDONALD, R. A.: Amer.J.Med. 1956:21:867—878.
24. MAUPIN, B.: Psychopharmacology Serv. C. Bull. dec. 1961:15—57.
25. MCKUSICK, V. A.: Johns Hopk.Hosp.Bull. 1956:98:13—36.
26. McMULLEN, F. F. & HANSON, H. H.: Circulation 1958:18:883—886.
27. NAKAI, K.: Jap.J.Pharmacol. 1958:8:63—69.
28. OBERHELMAN, H. A., NELSON, T. S., JOHNSON, A. N. & DRAGSTEDT, L. R.: Ann.Surg. 1961:153:214—227.
29. PARRATT, J. R. & WEST, G. B.: Brit.J.Pharmacol. 1958:13:65—70.
30. PEARSON, C. M. & FITZGERALD, P. J.: Cancer 1949:2:1005—1026.
31. PEART, W. S. & ROBERTSON, J. I. S.: Lancet 1961:II:1172—1174.
32. PILZ, E.: Zbl.Chir. 1961:86:1588—1590.
33. RATZENHOFER, M.: Gastroenterologia (Basel) 1961:95:168—188.
34. SANDLER, M. & CLOSE, H. G.: Lancet 1959:II:316—318.
35. SANDLER, M., DAVIES, A. & RIMINGTON, C.: Lancet 1959:II:318—322.
36. SANDLER, M. & SNOW, P. J. D.: Lancet 1958:I:137—139.
37. SANDLER, M., SCHEUER, P. J. & WATT, P. J.: Lancet 1961:II:1067—1069.
38. SAUER, W. G., DEARING, W. H. & FLOCK, E. V.: J.Amer.med.Ass. 1958:168:139—147.
39. SCHMID, E. & KINZLMEIER, H.: Gastroenterologia (Basel) 1959:91:254—265.
40. SCHMID, E., WITTE, S. & STERN, J.: Klin.Wschr. 1959:37:1073—1075.
41. SCHNECKLOTH, R. E., MCISAAC, W. M. & PAGE, I. H.: J.Amer.med.Ass. 1959:170:1143—1147.
42. SCHNECKLOTH, R. E., PAGE, I. H., GRECO, F. D. & CORCORAN, A. C.: Circulation 1957:16:523—532.
43. SCHNEIDER, H.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 1958:81—82:345—359.
44. SIMON, H. B., McDONALD, J. R. & CULP, O. S.: J.Urol. (Baltimore) 1954:72:892—894.
45. SJOERDSMA, A., WEISSBACH, H. & UDENFRIEND, S.: J.Amer.med.Ass. 1955:159:397.
46. SMITH, A. N., NYHUS, L. M., DAHLGLIESH, C. E., DUTTON, R. W., LENNOX, B. & MACFARLANE, P. S.: Scot.med.J. 1957:2:24—38.
47. SOUTHREN, A. L.: J.clin.Endocr. 1960:20:298—305.
48. STANFORD, W. R., DAVIS, J. E., GUNTER, J. U. & HOBART, S. G.: Sth.med.J (Bgham, Ala.) 1958:51:449—454.
49. STRØM, R.: Acta chir.scand. 1953:104:252.
50. THORSON, A. H.: Acta med.scand. 1958: suppl. 334:1—132.
51. WALDENSTRØM, J.: Gastroenterologia (Basel) 1961:95:209—219.
52. WALDENSTRØM, J., PERNOW, B. & SILVER, H.: Acta med.scand. 1956:156:73—83.
53. WARNER, R. R. P. & SOUTHREN, A. L.: Amer.J.Med. 1958:24:903—914.
54. WEAVER, W. T., METZ, E. N., ANLYAN, W. G. & RUNDLES, W. R.: Surg.Forum 1961:12:330—333.
55. WEISSBACH, H., LOVENBERG, W., REDFIELD, B. C. & UDENFRIEND, S.: J.Pharmacol.exp.Ther. 1961:131:26—30.
56. WILHELM, G.: Helv.physiol.pharmacol.Acta 1957:15:C 83—84.
57. WOOLLEY, D. W. & SHAW, E.: Proc.Nat.Acad.Sci. (Wash.) 1954:40:228—231.
58. ZOLLINGER, R. M. & ELLISON, E. H.: Ann.Surg. 1955:142:709.

HOSPITALSTIDENDE, DANMARK

Serotonin-producing tumours

A case treated with serotonin antagonists

KNUD JENSEN

The localisation, symptoms, diagnosis, metastases, and various sequelae of serotonin-producing tumours are discussed.

The possibilities for medication are surveyed; the drugs used are divided into two main groups: drugs that inhibit the synthesis of serotonin, and serotonin antagonists.

A case-report is presented of a 44 years old man who was admitted to the hospital after having had symptoms of gastric ulcer for 5 years; he had never had the carcinoid syndrome. Operation revealed gastric and duodenal ulcers and carcinoid metastases consisting of cells with argentaffin granules in retroperitoneal lymph nodes; no primary tumour was found. The urinary excretion of 5-hydroxyindoles was increased. For about 1½ years after operation he was greatly troubled with stenotic inflammation in the lower part of the oesophagus; examination of biopsy specimen from the oesophagus showed no evidence of malignancy. The oesophageal stricture was dilated three times but disappeared only after one month of treatment with the serotonin antagonist methysergid (Deseril®),

1 mg 3 times daily. This treatment was then continued and supplemented with levomepromazine (Nozinan®, Veractil®), 25—50 mg 3 times daily. It has now been given for 8 months.

Gastric and duodenal ulcers are common in patients with serotonin-producing tumours, and the resemblance to Strøm-Ellison-Zollinger's syndrome, in which gastric and duodenal ulcers are seen in association with adenomas of the pancreas, is pointed out. It is emphasized that by studies of the indole metabolism in patients with Strøm-Ellison-Zollinger's syndrome it should be possible to find further points of resemblance between the two diseases.

(Århus amtssygehus, Kirurgisk afdeling, Århus, Denmark; Head: P. HOLM-NIELSEN & B. BARFOD; Statshospitalet, Risskov, Denmark; Psykiatrisk institut; Head: E. STRÖMGREN; Neurokemisk afdeling; Head: M. SCHOU)
25.VIII.1962