

# Über das Speicheldrüsenadenom.

Von

Dozent Dr. Ferdinand Škorpil, Prag.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Juli 1940.)

Reine Adenome kommen in den großen Kopfspeicheldrüsen nur sehr selten vor; außerdem vermitteln deren Beschreibungen in der Weltliteratur nicht immer ganz klare Vorstellungen, so daß von einigen Seiten der Zweifel geäußert wurde, ob überhaupt das Speicheldrüsenadenom als selbständige Geschwulstform existiert. Es ist sicher, daß wir in der Weltliteratur einige Fälle finden, bei denen sich der histologische Befund mit dem Bild des reinen Adenoms oft nicht deckt; bei einigen, in der älteren Literatur unter der Diagnose eines Adenoms beschriebenen Geschwülsten handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine fälschliche Klassifikation der sog. Mischtumoren; in diesen finden wir nämlich nicht selten in kleinerem oder größerem Ausmaße adenomatöse Strukturen, welche begreiflicherweise leicht zu irrigen Schlüssen führen konnten, besonders dann, wenn nicht der ganze Geschwulstknoten oder dieser wenigstens in mehreren Schnitten von verschiedener Stellen aus untersucht wurde. Ferner können wir auch nicht die von *Schutz* erwähnte Möglichkeit ausschließen, daß sich ein ursprünglich reines Adenom im Verlaufe der weiteren Entwicklung in einigen Partien in eine sog. Mischgeschwulst verwandeln kann, obzwar aus unseren früheren Befunden ersichtlich ist, daß eher sog. Fibroadenome diese wunderbare Metamorphose durchmachen.

Trotz aller dieser Umstände und trotz der strengsten Kritik, mit welcher wir alle literarischen Beschreibungen beurteilen, kann man heute bereits mit Sicherheit sagen, daß Adenome der Speicheldrüsen als eine histologisch genau begrenzte und selbständige Geschwulstform vorkommen.

Makroskopisch bieten diese Adenome keine besonders charakteristischen Zeichen. Sie entwickeln sich zu Knoten verschiedener Ausmaße, von Kirschengröße bis zur Größe einer kleineren Faust; sind genau begrenzt, von glatter oder leicht höckeriger Oberfläche und von einer Bindegewebskapsel umgeben. Die über ihnen befindliche Haut ist nie gröber verändert, desgleichen sind sie gegenüber der Basis leicht beweglich. Bei der Operation erscheint uns das Adenom als ziemlich zäher, elastischer Knoten, am Schnitt von bräunlicher oder graubrauner Farbe mit sichtlich lobulärer Anordnung, so daß es sich im Gesamtaussehen nicht sonderlich vom Speicheldrüsenparenchym unterscheidet. Beginnend

mit dem zweiten Dezennium tritt es in jedem späteren, ja sogar im fortgeschrittenen Alter auf. Am häufigsten zeigt es sich in der Ohrspeicheldrüse, seltener in den übrigen großen Speicheldrüsen.

Das Wachstum geht nur ganz allmählich vor sich. Aus anamnestischen Angaben erfahren wir oft, daß der Kranke die Geschwulst einige Jahre, manchmal sogar länger als 10 Jahre beobachtete (*Duplay*). Nach Exstirpation tritt nur selten Rezidiv auf. In jenen Fällen, in welchen einige Zeit nach der Operation ein Rezidiv auftrat (*Kunstmann*), handelte es sich um eine nicht genügend strikte Klassifikation, so daß solche Geschwülste eigentlich nicht zu den Speicheldrüsenadenomen einzureihen sind.

Die reinen Speicheldrüsenadenome wurden von *Ahlbom*, *Blair* und *Olch*, *Bouglé*, *Czierer*, *Duplay*, *McFarland*, *Franssen*, *Gruenfeld* und *Jorstad*, *Hückel*, *Kaufmann*, *Kunstmann*, *Lang*, *Nasse*, *Poncet* und *Chaintre*, *Schutz*, *Snellman*, *Stöhr* und *Risak*, *Talazac* beschrieben.

*Talazac* (1869) berichtet über den Fall eines Adenoms der Unterkieferspeicheldrüse bei einer 58jährigen Frau. Die Geschwulst war nußgroß, von glatter Oberfläche und beweglich. Mikroskopisch setzte sich das Geschwulstparenchym aus Drüsenacini mit isoprismatischem Epithel zusammen. Auch die von *Poncet* und *Chaintre* (1887) beschriebene Geschwulst in der Mandibulardrüse ist aus Epithelbildungen zusammengesetzt, welche durch ihr Aussehen an das sekretorische Parenchym der Speicheldrüse erinnern. *Nasse* gibt eine Beschreibung von vier Parotisadenomen, deren Elemente eine bedeutende Ähnlichkeit mit Parenchymzellen der serösen Drüsen aufweisen. Das Bindegewebsstroma ist nur spärlich vertreten und ist so wie das Mesenchym des normalen Drüsenparenchyms angeordnet. Um die einzelnen Alveolen kann man eine Membrana propria erkennen, und zwar um die kleinen Alveolen; wenn die Alveolen größer werden, schwinden die Basalmembranen. Die Geschwulstzellen sind groß, polygonal oder kubisch, manchmal ausgesprochen isoprismatisch. Sie besitzen ein dunkles, granuliertes Protoplasma, einen großen exzentrisch in Basisnähe gelagerten Kern. Die Zellen sind sehr scharf begrenzt. In der Regel kann man feine Lumina erkennen. Die Geschwulstalveolen zeigen eine große Ähnlichkeit mit normalen Drüsenläppchen, nur ist ihre Anordnung unregelmäßiger. Stellenweise verschmelzen dieselben, das Lumen zeigt eine Erweiterung, die Zellen flachen sich ab und zeigen eine kubische oder längliche Form. Auf diese Weise entstehen Hohlräume, welche hie und da von Bindegewebs- oder rein epithelialen Septen unterteilt werden. Die Zellen erscheinen schleimig degeneriert (?), wobei nur deren Basis erhalten ist, während das übrige Zellplasma in den Alveoleninhalt übergeht. Derartige cystische Bildungen findet *Nasse* eben dort, wo das Bindegewebsstroma fibrös, bis hyalinisiert ist. Den Inhalt der cystischen Hohlräume bildet ein serös-schleimiges Sekret, welches mit Epithelien und Leukocyten vermischt ist. Aus *Nasses* histologischen Beschreibungen geht hervor, daß es sich um Adenome handeln könnte, deren Parenchym dem sekretorischen Teil der Speicheldrüsen entspricht.

*Kaufmann* erwähnt in seinem Lehrbuch (1931) ein Adenom der Parotis bei einem 43jährigen Mann; die histologische Zeichnung (Fig. 244) zeigt, daß auch hier die Geschwulst eine bedeutende Ähnlichkeit mit der serösen Speicheldrüse aufweist. Auch *Lang* veröffentlicht eine Mikrophotographie (*Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1929, Abb. 62) eines Adenoms der Ohrspeicheldrüse bei einem 53jährigen Mann; das histologische Bild ist hier im Grunde genommen dasselbe, wie bei den bisher angeführten Geschwülsten.

*Stöhr und Risak* (1926) beschreiben zwei Fälle von Parotisadenomen. Im ersten Fall handelt es sich um eine 75jährige Greisin, bei welcher in der linken Ohrspeicheldrüse eine gut begrenzte bewegliche kinderfaustgroße Geschwulst gefunden wurde. Die Autoren bezeichnen den Tumor als tubuläres Adenom. Im zweiten Falle handelte es sich um eine 56jährige Frau. Die Geschwulst war in der rechten Parotis lokalisiert und wuchs angeblich innerhalb von 8 Jahren bis zu einer Größe eines Eies. Da der Geschwulstknoten anfangs fluktuierte, wurde er als Cyste angesehen und ohne Erfolg punktiert. Der mikroskopische Befund wird nur im zweiten Fall angeführt. Das Geschwulstparenchym ist in Läppchen angeordnet, welche voneinander durch Bindegewebssepten getrennt sind. Die Zellen haben isoprismatische und kubische Form mit stellenweise granuliertem Plasma, so daß ihr Aussehen in bedeutendem Maße den normalen Drüsenelementen ähnelt. Es wurden nirgends Formationen gefunden, welche an die Ausführungsgänge der Drüsen erinnern. Die verhältnismäßig einfache histologische Struktur belebt in einigen Partien das Vorkommen kavernöser Gefäßräume.

Zu diesen Beschreibungen müssen wir auch die Mitteilung von *Schultz* (1926) einreihen. Einem 18jährigen Negermädchen wurde ein Parotistumor mit der Diagnose „Fibrom“ entfernt. Die Kranke beobachtete die Geschwulst bereits vor 3 Jahren; im Verlaufe dieser Zeit vergrößerte sich der Tumorknoten allmählich, bis er das Ausmaß einer Walnuß erreichte. Die äußere Begrenzung ist scharf, die Oberfläche unregelmäßig höckerig. Am Schnitt besteht das Geschwulstparenchym aus kompaktem, braungrauem Gewebe, welches lobulär angeordnet ist. Auch mikroskopisch zeigt die Geschwulst eine lobuläre Struktur. Die Zellen sind spindelförmig, so daß sie auf den ersten Blick an histiocytäre Elemente erinnern. Das Cytoplasma ist fein granuliert. Hier und da ist eine acinöse und tubuläre Anordnung angedeutet.

Im Jahre 1936 wurde ein weiterer Fall eines Adenoms der Ohrspeicheldrüse von *Kunstmann* mitgeteilt. Eine 74jährige Greisin beobachtete mehrere Jahre eine Geschwulst vor der rechten Ohrmuschel, welche allmählich weiterwuchs, bis sie die Größe eines kleinen Apfels erreichte. Mikroskopisch handelt es sich um ein rein tubuläres, acinös angeordnetes Adenom mit Anzeichen cystischer Dilatation einzelner Geschwulsttubuli. Das Tumorparenchym besteht aus relativ kleinen Zellen des serösen Typus. Außerdem sind hier jedoch ausgesprochen schleimbildende Partien vorhanden, worin die Beschreibung mit dem von *Nasse* gegebenen Befund übereinstimmt.

Aus den bisherigen Veröffentlichungen, welche wir hier angeführt haben, geht hervor, daß alle histologischen Bilder ein Zeichen gemeinsam haben: Das Epithel des Geschwulstgewebes ist lobulär angeordnet und der Zelltyp entspricht dem Epithel des sekretorischen Teiles der serösen Speicheldrüsen. Die Zahl der beschriebenen Fälle ist zwar ziemlich gering, trotzdem ist aus denselben ersichtlich, daß wir dieses Adenom als histologisch genügend gekennzeichnete selbständige Geschwulstform ansehen können.

*Fall 1. Klinische Daten:* Es handelt sich um einen 47jährigen Mann, welcher angibt, daß sich bei ihm vor 3 Jahren auf der rechten Wange vor der Ohrmuschel eine Beule bildete, die sich im Laufe von 3 Jahren stark vergrößerte und die Haut halbkugelförmig vorwölbte. Der Kranke konnte sich außer über unbedeutende Beschwerden beim Kauen über keine anderen Beschwerden beklagen. In der Gegend der rechten Ohrspeicheldrüse ist die Haut von einer zähen, gut begrenzten Geschwulst in der Größe einer Mandarine vorgewölbt. Die Haut über der Neubildung ist beweglich, etwas gespannt, aber normal gefärbt. Bei der Operation wurde im

Parenchym der Speicheldrüse eine kugelförmige, gegen die Umgebung gut begrenzte Geschwulst gefunden, so daß deren Entfernung verhältnismäßig leicht war.

Wir besuchten den Kranken 1 Jahr nach der Operation. In der Operationsnarbe fanden wir nichts, was auf ein Rezidiv hätte hinweisen können.

*Histologischer Befund* (Nr. 2715/36): Bereits bei Betrachtung mit der schwächsten Vergrößerung im Mikroskop ist auf den ersten Blick eine ganz deutliche lobuläre Anordnung festzustellen. Die Geschwulstlappen sind verschieden groß, rundlich oder von ganz unregelmäßiger Form; ihre äußere Begrenzung ist sehr scharf, ähnlich einer feinen Basalmembran. Die Struktur der Geschwulst erscheint bei schwacher Vergrößerung einfach und erst bei ausführlichem Studium ziemlich mannigfaltig und von Stelle zu Stelle veränderlich. Die Lappen werden von kleinen polygonalen Zellen mit rundlichem oder ovalem Kern gebildet und nehmen des öfteren eine satte Farbe an, so daß wir nicht einmal bei der stärksten Vergrößerung eine feinere Struktur erkennen.

Die Größe der Zellen ist verschieden, desgleichen ist ihre Gestalt keineswegs einheitlich. Größtenteils weisen sie eine polygonale Form mit gut sichtbarer Abgrenzung auf, denn das Cytoplasma ist an der Periferie dichter konturiert. Das Zellplasma ist grob vakuolisiert, so daß es uns oft optisch als gänzlich leer erscheint. Diese Zellen sind sehr hell und von bläschenförmigem Aussehen.

Nur an einigen wenigen Stellen bilden die Zellen Alveolen mit einem sichtbaren Lumen; hier ist das Epithel hoch, isoprismatisch mit typischer Lagerung der Kerne an der Basis der Zellen. Diese Bildungen unterscheiden sich vom übrigen Geschwulstgewebe, denn das Cytoplasma ist hier stark basophil. Auch in einigen größeren vakuolisierten Zellen kann man verstreute grobe basophile Granula beobachten, welche in protoplasmatischen Brücken liegen.

Diese Beschreibung gibt aber doch kein vollständiges Bild von der Vielfalt der Geschwulstelemente. An vielen Stellen nämlich werden die Kerne länglich und die Zellen nehmen eine spindelförmige Gestalt an; das Plasma zeigt feine Schaumstruktur, die Zellkontur ist hier bei weitem nicht so scharf wie bei allen vorausgehenden Formen.

Die lobuläre Anordnung des Geschwulstgewebes wurde bereits erwähnt. Die Zellen sind in Läppchenform gelagert ohne bestimmte Anordnung, oder um größere Hohlräume gruppiert, die von einer feinschaumigen, mit Hämatoxylin graublan gefärbten Masse erfüllt sind.

In einigen größeren Epithelbildungen ist das Zentrum in mehrere unregelmäßige Hohlräume umgewandelt, die durch Septen voneinander getrennt werden, welche ausschließlich aus Geschwulstzellen bestehen. Öfters finden wir Bildungen mit größerem Lumen und abgeplatteten, ebenfalls vakuolisierten Zellen. Alle diese Epithelbildungen sind voneinander durch zarte Bindegewebswände getrennt, welche die Läppchen in Form einer Basalmembran umgeben. Hier und da bestehen die Septen ausschließlich aus Blutcapillaren. Die kleinen Läppchen gruppieren sich zu größeren Partien, die von gefäßführenden Gewebstreifen getrennt werden. Das Gewebe ist, besonders in der Richtung zum Geschwulstzentrum hin, in verschieden große, mit einer feinschaumigen, halbdurchsichtigen Flüssigkeit gefüllte Maschen verwandelt. Diese färbt sich mit Eosin rosa, mit Trichrom grün, in Präparaten mit Malloryfärbung erscheinen sie als hellblaue Masse, immer etwas schwächer gefärbt als kollagene Fibrillen. In der Flüssigkeit finden sich kollagene Fasern mit spärlich dazwischen gelagerten Fibrocyten (Abb. 1).

An einer einzigen Stelle ist ein genau begrenzter, rundlicher Lappen vorhanden, in welchem die Zellen auseinandergedrückt sind und eine spindelförmige Gestalt aufweisen; die zwischen ihnen vorhandenen Lücken füllt eine durchsichtige, sich nur ganz schwach grauviolett färbende Flüssigkeit aus. In Mucicarmin gefärbten Präparaten erscheint das Sekret in einigen Lumina rosa, wogegen eine tatsächlich positive Reaktion auf Mucin nirgends angedeutet ist.

Äußerlich ist das Geschwulstgewebe von einer zusammenhängenden Kapsel umgeben, welche aus zähen, kollagenen, kernarmen Fibrillen besteht.

Aus der angeführten histologischen Beschreibung geht hervor, daß es sich um eine genau begrenzte, von einer Bindegewebskapsel umgebene Geschwulst von typischem Aussehen handelt. Das Geschwulstgewebe ahmt mit seiner lobulären Anordnung die serösen Speicheldrüsen nach. Die Zellen sind scharf umrissen und fast gänzlich optisch leer: nur das Cytoplasma einiger Zellen ist entweder zur Gänze oder nur zum Teil mit feinen Körnchen ausgefüllt, so daß ihr Aussehen in bedeutendem

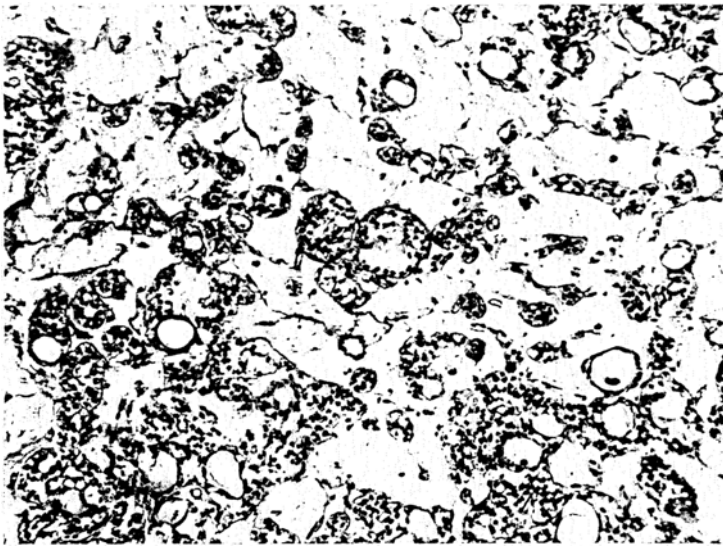


Abb. 1. Fall 1. Adenoma acinosum serosum der Ohrspeicheldrüse. Hochgradiges Ödem des Interstitium. Färbung Hämatoxylin-Eosin, van Gieson. Vergr. 1 : 90.

Maße dem Epithel des Endstückes der serösen Drüse ähnelt. Wo Lumenbildung besteht finden wir ein Sekret, welches sich nur ausnahmsweise etwas mit Mucicarmin färbt, was aller Wahrscheinlichkeit nach nur das Ergebnis einer Flüssigkeitseindickung und keineswegs einer positiven Reaktion ist. Das Bindegewebe ist nur in Form eines feinen Reticulum vertreten, welches die Basalmembran der Acini bildet oder in Form von kollagenen Fasern zwischen größeren Geschwulstlappen. Das starke Ödem der Bindegewebssepten verleiht dem Geschwulstgewebe etwas Ungewöhnliches; die kollagenen Fasern bilden nämlich ein grobes Netz, dessen Maschen mit einer halbdurchsichtigen und schaumigen Flüssigkeit erfüllt sind (Abb. 1). Allem Anschein nach handelt es sich hier um sekundäre Veränderungen, die durch die ödematöse Durchtränkung und wahrscheinlich auch durch direkten Erguß des Sekrets zwischen die Drüsenlappen verursacht wurden.

Durch die beschriebenen sekundären Veränderungen sind die Septen ungewöhnlich erweitert, ja es sind Stellen vorhanden wo sie einen großen Teil des Geschwulstgewebes bilden und das Epithel in Form von verstreuten Inselchen vorkommt. Dessen ungeachtet muß erwähnt werden, daß dieses Gewebe nirgends in einem solchen Maße vorhanden ist, daß es als selbständiger Geschwulstbestandteil angesehen werden kann.

*Fall 2. Klinische Daten:* 50jährige Frau. Sie beobachtete vor 8 Jahren eine kleine Beule unter dem rechten Ohrwinkel. Sie kam ins Krankenhaus in Rychnov a. Kn., da sich dieses Gebilde vergrößerte und Schmerzen verursachte. Angeblich verlor sich die Beule nach dem Einsmieren mit irgendeinem Mittel. Vor 5 $\frac{1}{2}$  Jahren trat sie neuerlich auf und wurde als himbeergröße Geschwulst im Jahre 1936 im Krankenhaus von Rychnov a. Kn. operiert. Danach trat eine Lähmung des Wangennerven auf. Im Übrigen war die Operierte jedoch beschwerdefrei bis Februar 1940; sie bemerkte beim Waschen unter der Operationsnarbe eine erbsengroße Geschwulst, die bis zu Haselnußgröße heranwuchs und Schmerzen verursachte.

*Lokalbefund:* Ungefähr 1 cm unter dem rechten Ohrwinkel befindet sich eine horizontale Narbe von 2 cm Länge. Darunter kann man eine harte Beule von Haselnußgröße tasten, die gegen die Unterlage beweglich ist. Etwas unterhalb, knapp am Ansatz der Ohrmuschel, liegt ein zweiter, etwas kleinerer Knoten.

Bei der Operation wurden zwei scharf begrenzte, im Narbengewebe gelegene Geschwulstknoten entfernt. Das gesamte Operationsmaterial wurde zur histologischen Untersuchung an die Biopsische Untersuchungsstelle der Vereinigung für Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit nach Prag gesandt.

*Makroskopischer Befund:* Das Geschwulstgewebe besteht aus einigen verschieden großen, scharf begrenzten Knoten, die von ziemlich breitem Bindegewebe umgeben sind. Im Schnitt graubraun, erinnert das Gewebe dem Aussehen nach an Ohrspeicheldrüsenparenchym.

*Histologischer Befund* (Biop. Nr. 2612/40): Das histologische Bild hat in vieler Hinsicht Ähnlichkeit mit dem Falle 1, nur ist es hier bedeutend einfacher (Abb. 2). Es besteht hier aus einer größeren Anzahl teils rundlicher, teils unregelmäßiger Knoten von ausgesprochen alveolärem Bau, bis auf stellenweise größere solide Partien. In diesen sind die Geschwulstzellen auffallend groß, ziemlich scharf begrenzt und ihr feinvabiges Cytoplasma enthält kleine, leicht oxyphile Granula. In mit Mucicarmin gefärbten Präparaten zeigt das Plasma ganzer Zellgruppen einen Stich ins Rötliche, was jedoch keine ausgesprochen positive Mucireaktion darstellt. Mitosen sind nicht vorhanden.

Es handelt sich hier um eine Neubildung der Ohrspeicheldrüse, die nach ungefähr 4 Jahren post operationem rezidierte. Da das Geschwulstparenchym alle Anzeichen von Malignität vermissen läßt, müssen wir annehmen, daß eine unvollständige Exstirpation beim ersten Eingriff das Auftreten des Lokalrezidivs verursachte. Histologisch findet man eine Reihe übereinstimmender Merkmale mit dem Fall 1: durch einige Einzelheiten, besonders durch die Anwesenheit größerer, heller Zellen, kommt eine Ähnlichkeit mit dem folgenden Fall 3 zustande.

*Fall 3.* Das Präparat wurde mir liebenswürdigerweise von Dr. *Serdarušić* aus dem pathologischen Institut (Prof. *Saltykow*) bei meinem Besuch in Agram im Jahre 1938 zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um eine scharf begrenzte Geschwulst der Ohrspeicheldrüse. Nähere klinische Angaben sind nicht vorhanden.

*Histologischer Befund:* Der Knoten ist von einer ziemlich mächtigen Bindegewebskapsel umgeben, die von einer größeren Anzahl von Tubuli durchsetzt wird, welche von zweireihigem Epithel ausgekleidet sind (offenbar Überreste von Ausführungsgängen der ursprünglichen Speicheldrüse, die einer Atrophie und Sklerose verfiel). Das eigentliche Geschwulstgewebe besteht aus mehreren, unregelmäßigen Knoten von verschiedener Größe, die durch mächtige Septen voneinander getrennt werden. Das Geschwulstepithel zeigt alveolären oder tubulären, manchmal auch trabeculären Bau. Die Alveolen bestehen aus verhältnismäßig großen, scharf konturierten Zellen mit kleinen, rundlichen, satt gefärbten Kernen. In einigen von ihnen tritt die Chromatinstruktur deutlich hervor, meist jedoch sind die Kerne

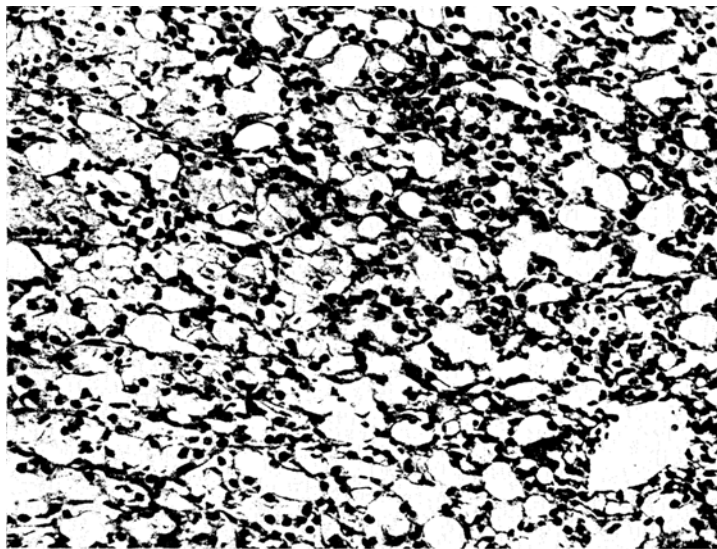


Abb. 2. Fall 2. Reines Adenom der Parotisdrüse. Rezidiv. In dem Geschwulstgewebe sind zwei Zellarten vorhanden. Erstens kleine indifferente Elemente, zweitens große Zellen mit hellem schaumigem Cytoplasma. Trichrom nach *Masson*. Vergr. 1 : 240.

geschrumpft und pyknotisch. Das Aussehen des sehr reichlichen Cytoplasma wechselt von Stelle zu Stelle; in einigen Partien ist es auffallend hell, von wabiger Struktur und enthält nur einzelne, oxyphile Granula. An anderen Stellen aber ist das Plasma von acidophilen Körnchen angefüllt, sehr dicht und färbt sich mit Eosin tief rot. In solchen Partien ist die äußere Zellgrenze etwas ungenau, stellenweise sogar verschwommen.

Die Zellen bilden, wie schon erwähnt, verschieden gestaltige Tubuli oder Alveolen mit deutlich erhaltenem Lumen (Abb. 3). In einigen Partien allerdings ist kein Lumen ausgebildet, so daß man von einer trabeculären Struktur sprechen kann. Diese Bildungen sind voneinander durch zarte, kollagene Fasern getrennt, was besonders deutlich in den mit Trichrom gefärbten Präparaten zum Ausdruck kommt. Mitosen wurden in den Geschwulstzellen nirgends gefunden.

Bei der Zusammenfassung des histologischen Befundes können wir sagen, daß es sich um eine scharf begrenzte Neubildung handelt, die aus verschiedenen großen Knoten besteht und dessen Epithel in hohem

Maße in Bau und Aussehen die seröse Speicheldrüse nachahmt. Vom 1. und 2. Fall unterscheidet sich der vorliegende durch die Anwesenheit stark oxyphiler Granula in einigen Geschwulstzellen, von denen das Cytoplasma häufig ganz dicht erfüllt wird.

Diese Art der Speicheldrüsengeschwulst nennen wir *acinöses Adenom* und leiten es vom Epithel des sekretorischen Teiles der serösen Drüse ab. Demgegenüber sieht *Kunstmann* den sekretorischen Teil der Acini nicht als eigenen Ausgangspunkt dieser Adenome an; er leitet sie daher vom

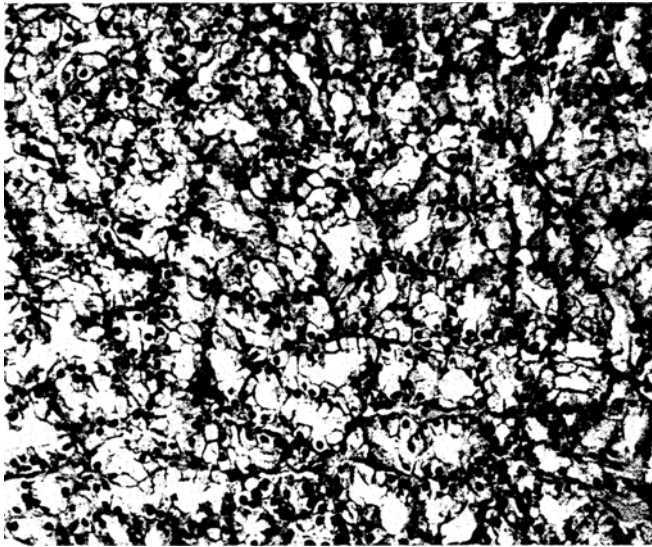


Abb. 3. Fall 3. Acinöses Adenom der Parotis. Das Geschwulstgewebe besteht aus scharf begrenzten Zellen, die ersichtlich tubuläre Anordnung vorweisen. Trichrom nach *Mossion*. Vergr. 1 : 210.

Epithel der kleinen Ausführungsgänge bzw. ihrem Schaltstück ab. Diese Ansicht begründet er mit dem Befund von schleimbildenden Zellen in einem eigenen Falle und schließlich mit dem von *Nasse* angeführten histologischen Bild.

In der Ohrspeicheldrüse eines erwachsenen Menschen kommen Schleimzellen nicht vor, abgesehen von den vereinzelt Becherzellen im Ductus parotideus. Dafür sind aber bei Neugeborenen mucinöse, zwischen Hauptteil und Isthmus gelagerte Zellen vorhanden, ganz analog wie bei einigen gemischten Drüsen Erwachsener (*Zimmermann*).

Die Schleimtubuli der muco-serösen Drüsen entstehen laut *Heidenhain* durch Verschleimung der Isthmuszellen. *Zimmermann* sagt, daß Schleimtubuli früher Isthmi waren, dies jedoch nicht mehr sind, sondern zu einem sezernierenden Bestandteil des gemischten Hauptabschnittes wurden: außerdem betont er jedoch, daß nicht alle Schleimtubuli einiger



Gaumen- und Zungenwurzeldrüsen identisch sind mit Isthmusabschnitten, sondern aus primitiven Tubuli entstehen, die dem Isthmusteil ähnlich sind.

Die histogenetische Ableitung des acinösen Adenoms im Sinne der Auffassung *Kunstmanns* ist zwar ganz annehmbar, vor allem, wenn wir in Erwägung ziehen, daß der Isthmus als eine Art Proliferationszone angesehen wird (*Schaper* und *Cohen*). Die Anwesenheit von Schleimtubuli im acinösen Adenom zeugt allerdings für eine außergewöhnlich breite prospektive Potenz der Epithelgrundlage der Parotis, welche sich in anderen Speicheldrüsengeschwülsten in weit bedeutenderem Maße geltend macht.

Das *acinöse Adenom* der Parotis tritt in 2 Erscheinungsformen auf, wie aus den Veröffentlichungen und aus dem von uns angeführten Befund ersichtlich ist.:

1. *Acinöses seröses Adenom*, d. h. aus rein serösem Epithel bestehend (z. B. der Fall von *Stöhr* und *Risak* und die von uns beschriebenen).
2. *Acinöses mucoseröses Adenom*, in welchem außer dem rein serösen Epithel noch schleimbildende Tubuli vorkommen, wie dies von *Nasse* und *Kunstmann* beschrieben wird.

Die Ähnlichkeit dieser Adenome mit dem Gewebe der serös acinösen Drüsen ist ungewöhnlich groß, so daß uns die morphologische Benennung *acinös* als gänzlich zutreffend erscheint.

An dieser Stelle wollen wir noch das sog. *solide Adenom* erwähnen, wie es von *McFarland* (1927), *Hückel* (1930 und 1933) und *Franssen* (1932) beschrieben wurde.

*Hückel* gibt eine Beschreibung von zwei Geschwülsten in der Ohrspeicheldrüse bei einem 61 und einem 48jährigen Mann. Später vermehrte er diese zwei Befunde um einen dritten, von einem 68jährigen Manne, welchem innerhalb von 2 Jahren eine Geschwulst in der Parotis-gegend herangewachsen war.

Dank der Liebenswürdigkeit Prof. *Hückels* (Berlin) erhielten wir einige mikroskopische Präparate beider Geschwülste, so daß wir die in seiner Arbeit angeführten histologischen Beschreibungen eingehend verfolgen konnten. Über den ersten Fall berichten wir später. Hier wollen wir nur *Hückels* zweite Geschwulst näher betrachten. Das Geschwulstgewebe besteht aus groben Knoten, welche voneinander durch Gewebsepten getrennt sind. Drüsenlumina sind nirgends ausgebildet. Der Großteil des Geschwulstparenchyms besteht aus kleineren, rundlichen oder polygonalen Zellen mit einem kleinen, scharf konturierten, rundlichen Kern. Das Protoplasma ist feinkörnig und färbt sich mit Hämatoxylin dunkel. In einigen Zellen befinden sich fetthaltige Vakuolen. Zwischen den dunklen Elementen zeigen sich aber auch größere, helle Zellen mit scharf begrenztem Plasma, welches wie optisch leer erscheint. Besonders in der Randzone der Geschwulstmasse nehmen diese hellen

Elemente zu, so daß einige kleinere, isoliert im Gewebe liegende Knoten fast ausschließlich aus denselben bestehen. In diesen ist alveoläre und Bälkchenstruktur sichtbar. Betreffs der histogenetischen Abstammung der Geschwulst scheint es, daß wir dieselbe in die Gruppe der serösen Adenome einreihen können. Einige Partien des Geschwulstparenchyms weisen einen ganz leichten Grad von Atypie bzw. Entdifferenzierung auf, dem auch das klinische Bild entspricht. Die Geschwulst rezidierte nämlich zweimal im Verlaufe von 3 Jahren.

Von bedeutend einfacherer Struktur ist das solide Adenom, welches *Franssen* beschrieben hat. Es handelt sich bei diesem Fall um eine 30jährige indoeuropäische Frau, bei welcher in der Ohrspeicheldrüse eine kugelförmige Geschwulst im Durchmesser von etwa 20 mm gefunden wurde, welche von einer vollständigen Bindegewebskapsel umgeben war.

Dr. *Müller*, Vorstand des pathologischen Institutes an der Nederlandschindischen Artsenschool (Soerabaia, Java) sandte uns mit größter Bereitwilligkeit einige mikroskopische Schnitte durch die ganze Geschwulst, welche uns ein eingehendes Studium des histologischen Bildes ermöglichten. Die Geschwulst wird von relativ großen, polygonalen Zellen mit hellem Plasma gebildet, welches in einigen Zellen eine feine Körnelung aufweist. Die Zellkerne sind rundlich und färben sich ziemlich intensiv. Die Geschwulstelemente sind trabeculär angeordnet, nur hier und da fanden wir kleine rundliche, mit einem halbdurchsichtigen Sekret erfüllte Lumina. Die Geschwulsttrabekeln sind durch feine, öfters nur fadendünne Septen voneinander getrennt (Abb. 4), so daß sich die Struktur einigermaßen dem malignen Adenom der Niere (*Adenoma à cellules claires*<sup>1</sup>) nähert.

Die sog. hellen Zellen (*cellules claires*) bilden im Speicheldrüsenparenchym einen sehr seltenen Befund. Ihr Vorkommen in der Parotis und in einigen Geschwülsten der Speicheldrüsen behandelten wir in einer Publikation aus dem Jahre 1937 „Zur Pathologischen Anatomie und Histologie der epithelialen Speicheldrüesengeschwülste“<sup>2</sup>. An

<sup>1</sup> Es muß erwähnt werden, daß sich in der Ohrspeicheldrüse manchmal eine Metastase des malignen Adenoms der Niere findet, was bei der histologischen Diagnose zu gewissen Schwierigkeiten oder gegebenenfalls zu einer Fehldiagnose führen kann. Als Paradigma seien hier 2 der 4 von uns untersuchten Fälle angeführt. Bei einem 43jährigen Mann fand sich eine Neubildung der Parotis, die exstirpiert wurde. Das histologische Bild zeigte ein malignes Adenom aus hellen Zellen vom Typ des *Grawitz*-Tumors. Durch Anfrage konnten wir sicherstellen, daß dem Kranken vor längerer Zeit eine Niere infolge Geschwulstbildung (biopsisch einwandfreier *Grawitz*-Tumor der Niere) entfernt wurde. Im zweiten Falle war es nicht möglich, aus der Probeexzision zu einer abschließenden histologischen Beurteilung zu gelangen; es konnte nur festgestellt werden, daß das Parotisparenchym von malignem Geschwulstgewebe durchsetzt war, das aus eigenartig hellen Zellen aufgebaut war. Bei der Sektion wurde ein Nierentumor nach Art eines *Grawitz*-Tumors gefunden.

<sup>2</sup> Sborn. léc. (tschech.) 1937.

dieser Stelle möchten wir diese Frage kurz streifen, die uns für die Histogenese der Adenome aus hellen Zellen nicht ohne Bedeutung erscheint. In einem von uns bioptisch untersuchten Fall (Nr. 2284/39) finden sich die genannten hellen Zellen außergewöhnlich häufig.

Es handelt sich um einen 74-jährigen Mann, dem vor einigen Jahren ein Carcinom der linken Temporalgegend exstirpiert wurde. In der linken Präaurikulargegend entstand eine Metastase, die mit dem Parotisparenchym in engem Zusammenhang stand. Die metastatische Geschwulst wurde samt einem großen Teil der Ohrspeicheldrüse operativ entfernt. Mikroskopisch handelte es sich um ein stark atypisches,

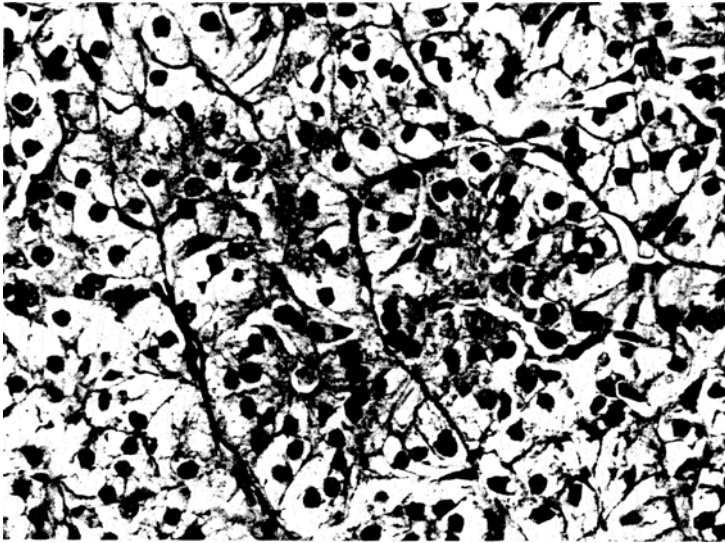


Abb. 4. *Franzens* Fall. Adenoma aus hellen Zellen. Die Geschwulstelemente sind papillär angeordnet, nur hier und da befinden sich kleine Drüsenlumina. Häm.-Eosin. Vergr. 1 : 360.

malpighisches Carcinom, welches das Parotisparenchym teilweise infiltrierte. Ungewöhnlich interessant ist jedoch der Befund an der eigentlichen Parotisdrüse. Ganze Abschnitte der sekretorischen Endstücke bestehen aus besonders großen, bläschenförmigen, wie angeschwollenen Zellen (Abb. 5), die in ihrer Ausdehnung die normalen serösen Zellelemente der Acini drei- und mehrfach übertreffen. Die Zellen sind rundlich bis polygonal, mit scharf gezeichneten Plasmakonturen und lassen nur feine Cytoplasmafäden erkennen, die verschieden große, optisch leere Vakuolen voneinander trennen. Die Zellkerne sind rundlich, bis oval, manchmal stark gefärbt, manchmal mit deutlicher Chromatinzeichnung. Auch das Epithel des Isthmus zeigt stellenweise diese Veränderung, ja man kann sogar Übergänge zwischen den normalen Zellen der Acini und diesen hellen Zellen beobachten. In scharlachgefärbten Präparaten waren keine Fetttropfen festzustellen, ebenso blieb die Mucicarminreaktion negativ. Eine Färbung zum Nachweis von Glykogen war leider wegen ungeeigneter Fixierung des Materials unmöglich.

Wir möchten noch kurz erwähnen, daß ähnliche helle Zellen auch in anderen Drüsen gefunden werden. Wir denken dabei an die Milchdrüse.

Es ist schon Jahre bekannt, daß in den Acini der Brustdrüse der Frau eigenartige helle Zellen auftreten, deren Aussehen und Anordnung *Delbet* und *Mendaro* beschreiben.

Bestimmte Acini besitzen zwei Zellreihen, die sich in ihrem Aussehen stark voneinander unterscheiden. Die äußere Reihe enthält voluminöse und helle Zellen, während die innere Schicht kleinere Zellen mit granuliertem Plasma aufweist, also gewöhnliche Elemente der Acini. Diese hellen Zellen wurden als umgewandelte Myoepithelzellen angesehen,

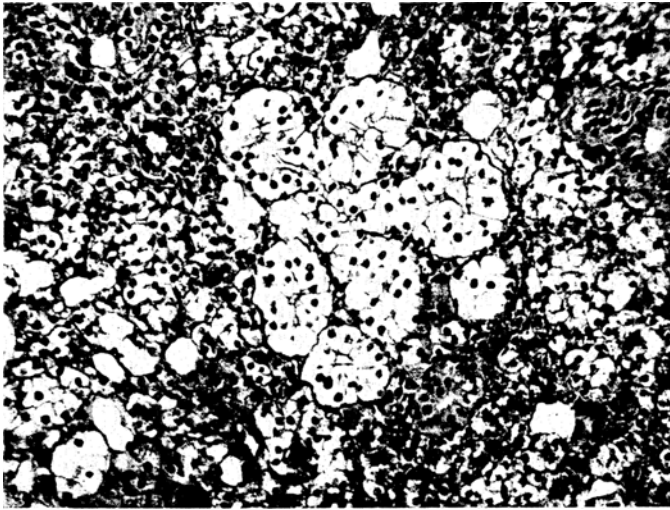


Abb. 5. Parenchym der Ohrspeicheldrüse mit kleiner Partie, die ausschließlich aus hellen Zellen besteht. Trichrom nach *Masson*. Vergr. 1 : 110.

was *Delbet* mit vollem Recht ablehnt. Zweifellos sind es direkte Abkömmlinge der eigentlichen Epithelauskleidung der Milchdrüsenacini, in welcher Annahme wir durch eigene Befunde in Brustdrüsen bestärkt werden, wobei wir Acini fanden, die nur von einer einzigen Schichte heller Zellen ausgekleidet wurden und schließlich konnten wir Übergänge zwischen dem ursprünglichen Epithel und den hellen Zellen bemerken.

In der Brustdrüse wurden auch maligne Tumoren beschrieben, deren Struktur auffallende Ähnlichkeit mit einem *Gravitz*-Tumor aufweist. (*Delbet* und *Mendaro*). Die Geschwulstzellen sind aber sehr fettarm, wovon zwei Fälle unserer Sammlung zeugen.

In Geschwülsten der Speicheldrüsen fanden wir die hellen Zellen in zwei Fällen eines Myxochondroepithelioms der Parotis in kleineren oder größeren Gruppen (siehe Mikrophotographie Nr. 67 der zitierten Publikation) und weiters bei zwei cystopapillären Adenomen der kleinen Mundspeicheldrüsen.

Diese wenigen Beispiele zeigen ganz klar, daß auch das Epithel der Speicheldrüsen in der Form heller Zellen auftreten kann, was auch bei einigen Geschwülsten der Speicheldrüsen seine Bestätigung findet.

*Franssen* vergleicht seine Beschreibung mit dem von *Masson* gegebenen histologischen Bild im Atlas du Cancer; eine gewisse Ähnlichkeit kann man hier zwar nicht ableugnen, aber bei *Massons*-Geschwulst handelt es sich um ein Carcinom (*Épithélioma primaire des glandes salivaires* laut französischer Nomenklatur), das nach der Beschreibung von *Masson* keine Kapsel besitzt und von Anfang an infiltratives Wachstum zeigt. Demgegenüber handelt es sich in *Franssens* Fall um eine Geschwulst ohne die geringsten Anzeichen von Malignität.

Was die Histogenese anlangt, kann man die Geschwulst *Franssens* in den Rahmen des acinösen Adenoms der Speicheldrüsen einreihen.

Auch *Steinhardt's* Fall eines soliden Adenoms gehört in diese Kategorie. Es handelt sich um einen 67jährigen Mann, bei welchem in der Gegend der rechten Parotis eine gut abgegrenzte Geschwulst gefunden wurde. Mikroskopisch setzt sich die Geschwulst aus größeren Zellen mit spärlichem Cytoplasma und kleinen rundlichen Kernen zusammen. Aus der *Steinhardt'schen* Mikrophotographie (Nr. 6) ist ersichtlich, daß die Geschwulst in die Kategorie des soliden acinösen Adenoms gehört. *Steinhardt's* histogenetische Ableitung der Geschwulst vom indifferenten Epithel der Ausführungsgänge ist daher im großen und ganzen ansprechend. Ganz unverständlich bleibt es jedoch, daß er gewisse Beziehungen der Zellelemente zu den sog. Übergangsformen der Onkocyten laut *Hampertl* sieht, denn es handelt sich hier um einen ganz anderen Typ, welcher keine morphologische Parallele trägt.

*Lambret* und *Pelissier* unterscheiden neben dem acinösen Adenom noch ein canaliculäres. Auch *Cornil* und *Ranvier* sprechen von Adenomen mit doppeltem Typus und histogenetischer Abkunft und unterscheiden Adenome einerseits aus glandulärem Gewebe, andererseits aus dem Epithel der Ausführungsgänge entstanden. Unter ersteren verstehen sie ohne Zweifel acinöse Adenome, hingegen unter der zweiten Gruppe intracystische, papilläre Adenome (*Adénome kystique*). Diese Einreihung papillärer intracystischer Adenome in die Gruppe canaliculärer Adenome scheint uns auf Grund von Mitteilungen sowie auf Grund eigener Befunde nicht ganz zutreffend, wie übrigens aus den weiteren Ausführungen hervorgeht.

Auch *Lang* führt die Teilung von *Lambret* und *Pelissier* an und leitet die erste Geschwulstgruppe vom Drüsenepithel, die zweite vom Epithel der Ausführungsgänge ab, führt jedoch keine genaueren histologischen Unterschiede an. In *Kaufmann's* Lehrbuch finden wir nur eine Erwähnung von reinen Adenomen, Fibroadenomen, Myxoadenomen und papillären Kystadenomen; das canaliculäre Adenom ist hier nicht angeführt. *Ewing* spricht nur von einem acinösen, cystischen und papillären Typ.

Aus obigen Ausführungen erhellt, daß die Einteilung in *acinöse* und *canaliculäre* Adenome zwar von einigen Untersuchern angenommen, jedoch verschieden aufgefaßt wird. Beim Studium ihrer histologischen Beschreibungen über Speicheldrüsenadenome finden wir einige mikroskopische Bilder, welche ohne Zweifel in den Rahmen der canaliculären Adenome fallen (*Blair* und *Olch*, *Bouglé*, *Duplay*, *McFarland*, *Gruenfeld* und *Jorstad*).

*Duplay* führt in einer kurzen Mitteilung den Befund einer Geschwulst der rechten Mandibulardrüse bei einer 47jährigen Frau an. Die Geschwulst wuchs innerhalb von 11 Jahren ohne Schmerzen, allmählich aber stetig bis zur Größe eines Hühneries heran. Sie war beweglich, unabhängig von den Schluckbewegungen von weicher Konsistenz, unelastisch. Das Operationspräparat erscheint als genau abgegrenzter Geschwulstknoten, in der Größe  $6 \times 4$  cm. Im Schnitt wird eine lobuläre Anordnung sichtbar. Mikroskopisch (*Ranvier*) besteht die Geschwulst aus Tubuli, deren Elemente den Zellen der Streifenstücke entsprechen; zwischen den Tubuli ist das Bindegewebe von Fettzellen durchsetzt.

Auch die Beschreibung von *Bouglé* stimmt mit dem vorangehenden Befund überein. Er beobachtete bei einem 16jährigen Knaben eine Geschwulst in der Unterkieferdrüse. Diese bewahrt Drüsenanordnung, die Gewebsepten sind ziemlich stark. Das Epithel entspricht den Zellen der exkretorischen Teile; einige Tubuli sind cystisch erweitert und zeigen eine Abflachung der auskleidenden Zellen.

Auch *Blair* und *Olek* und *McFarland* beschrieben das canaliculäre Adenom, leider sind uns diese Arbeiten unzugänglich geblieben und nur aus Auszügen bekannt geworden.

Im Jahre 1936 gab *Kunstmann* eine Beschreibung von drei Geschwülsten der Parotis, welche er als canaliculäre Adenome vollkommen benignen Natur bewertete. Aus Operationsbefunden erfahren wir jedoch, daß die Geschwulstknoten mit dem Parenchym der Speicheldrüse verwachsen, ja sogar an die Haut fixiert waren. Zwei von denselben rezidierten nach operativer Entfernung. Die mikroskopische Struktur aller drei Geschwülste *Kunstmanns* ist im Grunde genommen dieselbe; das Geschwulstgewebe wird von reichlichem Bindegewebsstroma gebildet, in welchem Drüsentubuli mit zylindrischem, schleimbildendem Epithel liegen. Aus den histologischen Beschreibungen und aus fünf sehr instruktiven Mikrophotographien ist zweifellos ersichtlich, daß es sich hier nicht um rein canaliculäre Adenome handelt, sondern daß diese Geschwülste einen selbständigen neoplastischen Typ darstellen, welcher bereits früher von *Schilling* (1921) und *Masson* und *Berger* (1924) beschrieben wurde.

In diesem Jahre beschäftigten wir uns eingehender mit dem Studium der Histologie und Histogenese des genannten Geschwulsttyps, den wir als „schleimbildendes Epitheliom“ bezeichneten und wir werden uns daher an dieser Stelle mit den Einzelheiten nicht näher befassen<sup>1</sup>.

Die histologische Mannigfaltigkeit des Adenoms ist jedoch durch die gegebene Einteilung in acinöse und canaliculäre Adenome nicht gänzlich erschöpft, wovon folgender Fall unserer Kasuistik zeugt:

*Fall 1. Klinische Daten:* Im Jahre 1934 haben wir eine Geschwulst untersucht, welche im Krankenhaus in Litomyšl bei einer 83jährigen Greisin entfernt wurde. Die Geschwulst befand sich in der Gegend der Ohrspeicheldrüse, hatte die Größe einer Kinderfaust und verursachte in der präaurikulären Gegend eine höckerige Prominenz. Diese war gut abgegrenzt, die bedeckende Haut unverändert. Die Exstirpation war verhältnismäßig leicht, denn der Geschwulstknoten war nirgends mit der Umgebung verwachsen. Nach der Operation kein Rezidiv. Ende des Jahres 1936 ersuchten wir das dortige Krankenhaus um gefällige Revision der Patientin. Herr Primararzt Dr. *Krinke* teilte uns mit, daß in der Operationsnarbe keine Anzeichen eines lokalen Rezidivs vorhanden seien. Zu der Zeit war die Operierte 86 Jahre alt und ihr Gesundheitszustand zufriedenstellend.

Makroskopisch war die Geschwulst von einer Bindegewebskapsel umgeben. Der unregelmäßig höckerige Knoten zeigte am Schnitt eine graubraune Farbe und sichtbare lobuläre Anordnung.

<sup>1</sup> Dieses Arch. 305, 661 (1940).

Histologisches Bild (Nr. 6173/34): In den Gefrierschnitten war zu sehen, daß es sich um eine epitheliale Geschwulst der Speicheldrüse von verhältnismäßig unkomplizierter Struktur handelt. In Paraffinschnitten wird das scheinbar einfache Aussehen des Geschwulstparenchyms von einer Reihe interessanter Einzelheiten abgelöst.

Äußerlich ist die Geschwulst von einer dünnen Bindegewebsschicht begrenzt, welche aus parallel verlaufenden kollagenen Fibrillen besteht; das Gewebe ist von einer großen Anzahl von Gefäßen sämtlich präcapillären Typs durchsetzt und enthält außerdem Fettzellen.

Das eigentliche Geschwulstgewebe zeigt eine grob lobuläre Anordnung; die einzelnen Läppchen sind voneinander durch breite Streifen kernarmen Bindegewebes getrennt. Diese Septen sind dicht verzweigt und verlaufen von der Oberfläche bis weit hinein in das Geschwulstparenchym. Desgleichen kommen hier reichliche Inselchen von Fettgewebe sowie vereinzelte Fettzellen vor. Die vorhandenen Gefäße sind größtenteils dilatiert und einige größere derselben liegen direkt im Geschwulstgewebe, nur von einer schmalen Bindegewebszone umgeben.

In polychromblaufärbten Präparaten finden wir in den Septen vereinzelte Mastzellen.

Die lobuläre Anordnung kommt besonders gut in Mallory- und Trichromgefärbten Präparaten nach Masson zum Ausdruck. Dabei zeigt es sich, daß neben größeren Bindegewebssepten, welche wir eben erwähnt haben, die Geschwulstzellen von kleinen Alveolen oder unregelmäßig verzogenen Balken gebildet werden, die voneinander nur durch schmale Streifen von Reticulum getrennt sind, das eigentlich eine Basalmembran darstellt. Besonders übersichtlich ist das Bild in dieser Hinsicht in den nach T. Pap imprägnierten Schnitten. Das faserige Reticulum bildet ein zusammenhängendes Netz von Maschen, dessen Anordnung den Verhältnissen der normalen Speicheldrüse ähnelt, nur sind die Maschen etwas größer und unregelmäßiger.

Die innerhalb der Maschen liegenden Geschwulstzellen sind groß, polygonal, manchmal gedehnt, keilförmig oder abgerundet. Sie enthalten einen rundlichen Kern, größtenteils mit scharf gezeichnetem Chromatin und einem Kernkörperchen. Die Zellkerne zeigen ziemlich einheitliche Größe, nur in einigen Partien sind sie um etwas kleiner, wie geschrumpft und mit sattgefärbtem Chromatin. Das Plasma der Zellen ist reichlich, färbt sich mit *van Gieson* gelb; durch stärkere Vergrößerung kann man in demselben eine feinschaumige Struktur erkennen. Mit Eosin färbt sich das Cytoplasma intensiv rot und zeigt eine deutliche Körnelung; außerdem finden wir in einigen Zellen kleine rundliche, optisch scheinbar leere Partien (Vakuolen).

Die Struktur des Zellplasma kann man bei Färbung mit Trichrom, Mallory oder mit Hämatoxylin-Erythrosin-Safran gut studieren. In den so gefärbten Schnitten zeigt es sich, daß die Intensität der Färbung nicht in allen Zellen gleich ist. Die Mehrzahl der Zellen zeigt ein dicht mit kleinen, rot tingierten Granula erfülltes Protoplasma. Die Körnchen sind in der ganzen Zelle gleichmäßig verteilt, rundlich und gleich groß. Zwischen diesen Zellen sind einzelne Elemente verstreut, in welchen sich das Cytoplasma viel intensiver rot färbt, so daß sie aus ihrer Umgebung scharf hervorstechen. Diese Farbeigenschaften finden sich öfters bei Zellen mit geschrumpftem Kern. (Höchstwahrscheinlich handelt es sich um einen, bei der Fixation durch ungleichmäßige Schrumpfung des Cytoplasma entstandenen Artefakt).

Die Zellen sind, wie bereits erwähnt, in Alveolen und kleinen Balken angeordnet. Nur an einigen Stellen sind tubuläre Formationen mit kleinem, rundlichen Lumen geschaffen, welches von einem rosa durchscheinenden Sekret erfüllt wird. Die Zellen haben hier eine annähernd zylindrische Form, der Kern liegt jedoch nicht

an der Basis, sondern ungefähr in der Mitte zwischen Basis und innerem Zellrand (Abb. 6).

Größtenteils sind jedoch die Alveolen ohne Lumina und das die Maschen des Reticulum ausfüllende Epithel erweckt den Anschein, als ob die Zellen zusammengedrängt und infolge der Vergrößerung des Cytoplasmaumfanges seitlich eingedrückt wären.

Mit Mucicarmin kann man in den Zellen nirgend Schleinvakuolen nachweisen.

In einigen Partien liegen direkt im Geschwulstgewebe zwischen einzelnen Alveolen Gruppen von Lymphocyten, welchen auch Plasmazellen beigemischt sind. Bildungen nach Art lymphatischer Follikel sind nirgends vorhanden.

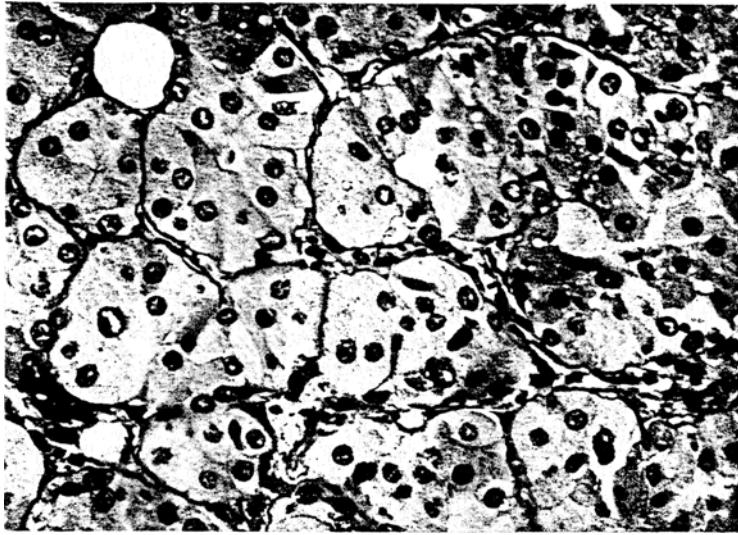


Abb. 6. Fall 4. Onkocytäres Adenom der Parotisdrüse. Mikroalveoläre Anordnung mit Bildung einzelner kleiner Lumina. Hämat. van Gieson. Vergr. 1 : 360.

An einer unscharf begrenzten Stelle weicht die Struktur einigermaßen von dem eben skizzierten Bilde ab. An Stelle kollagener Fibrillen findet sich hier ein schütteres, sich schwach färbendes Bindegewebe, welches reichliche Kerne von Fibrocyten enthält. Die Epithelformationen bestehen aus merklich kleineren Zellen mit leicht basophilem Plasma, so daß bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung die ganze Partie vom umgebenden Geschwulstparenchym auffallend absticht, welches ausschließlich aus eosinophilen Elementen besteht. Die Zellkerne sind annähernd von gleicher Größe und Form wie die des übrigen Gewebes. Nur ganz vereinzelt kann man eine Mitose nachweisen. In manchen dieser Epithelformationen befinden sich vereinzelt, große eosinophile Zellen (Abb. 7). Gegen die Randpartie dieses Lagers hin nimmt die Anzahl der eosinophilen Zellen zu, so daß hier ein ganz allmählicher Übergang in das Geschwulstgewebe von oben angeführtem Aussehen stattfindet.

Betrachten wir noch einmal alle Einzelheiten, die uns das klinische und das histologische Bild bieten. Es handelt sich um eine genau abgegrenzte Geschwulst von ziemlich großen Ausmaßen, die mit der Ohrspeicheldrüse eng zusammenhängt. Sowohl klinisch, als auch histologisch



sind keine Zeichen von Malignität vorhanden. Mikroskopisch ist das Geschwulstgewebe größtenteils in Form kleiner Alveolen angeordnet, welche durch zartes Bindegewebe oder durch Gruppen von Fettzellen voneinander getrennt sind, wie dies in der normalen Speicheldrüse der Fall ist. An vereinzelt Stellen kann man jedoch auch gut entwickelte Tubuli erkennen, deren Lumen von einem rosa gefärbten Sekret ausgefüllt ist. Diese Tubuli ähneln bei oberflächlicher Betrachtung einigermaßen den Streifenstücken der Ausführungskanälchen der Speicheldrüse.

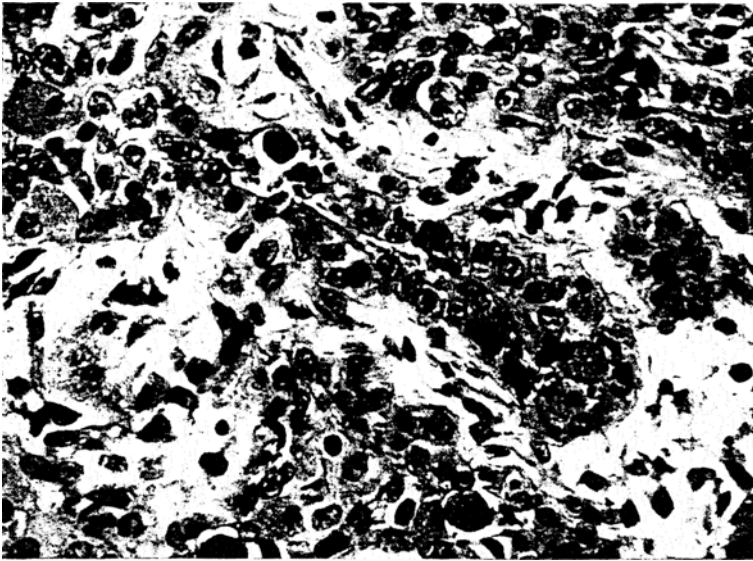


Abb. 7. Fall 4. Onkozytöres Adenom der Ohrspeicheldrüse. Übergangspartie zwischen spongiösem und kompaktem Geschwulstgewebe. Vereinzelte oxyphile Zellen. Hämät.-Eosin. Vergr. 1: 389.

Bei stärkerer Vergrößerung erscheinen jedoch die Geschwulstzellen als sehr ansehnliche, cytoplasmareiche Elemente von zylindrischer, kubischer oder polygonaler Form. Wo das Epithel solide Alveolen ohne Lumina bildet, haben wir den Eindruck, daß die Form der Zellen infolge Zusammendrängen aneinander wie auch durch sekundär vergrößerten Plasmagehalt zustande kommt. Die Zellen sind ausgesprochen acidophil, das Protoplasma feinschaumig und mit dicht angehäuften Granula erfüllt, welche sich mit Eosin rosa, mit Trichrom rot färben. Die Zellkerne sind rundlich, entweder mit gut sichtbarer Chromatinzeichnung oder pyknotisch. Ihrem Gesamtaussehen nach durch die ausgesprochene Acidophilie, weiter durch die schaumige Struktur und Körnelung des Cytoplasma entsprechen die Geschwulstelemente einem bestimmten Zelltyp, welcher in allen normalen Speicheldrüsen vorkommt, und zwar größtenteils in höherem Alter.

Diese Zellelemente wurden zuerst von *Schaffer* (1897) in den serösen Zungendrüsen beschrieben, und zwar sowohl im Endstück, als auch in den Ausführungsgängen. Ihre allgemeinen Eigenschaften charakterisierte er folgendermaßen: Das Plasma zeigt eine dichte, feine oder gröbere Körnelung, die Zellen erscheinen vergrößert, wie angeschwollen. Die in der Mitte der Zellen liegenden Kerne verlieren die Chromatinzeichnung, färben sich intensiv, werden kleiner und bekommen eine höckerige Form. Häufig kann man an ihnen eine direkte Teilung beobachten (durch Abschnürung). Auch *Pischinger* (1924) gibt eine Beschreibung der im Isthmus und in den Drüsenausführungsgängen vorkommenden Zellen, welche in den Grundzügen mit dem Befund von *Schaffer* übereinstimmt. *Zimmermann* (1926) fand diese oxyphilen Zellen in der Gl. sublingualis, in den trachealen und oralen Drüsen und gab ihnen infolge der charakteristischen Eigenschaften ihrer Kerne den Namen „*Pyknocyten*“. *Hamperl* (1931) führte in seiner Arbeit „Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie menschlicher Speicheldrüsen“ eingehend die histologischen Eigenschaften dieser Zellen an und benannte sie *Onkocyten*. Auf Grund histologischer Untersuchungen von Speicheldrüsen an 85 Leichen kam er zu dem Schluß, daß bis zum 20. Lebensjahre Onkocyten beinahe überhaupt nicht vorkommen. Vom 20. Jahre an ist der Befund immer häufiger, von 70 Jahren angefangen ganz regelmäßig.

In seiner späteren ausführlichen Studie (1936) schließt *Hamperl* unter den Sammelnamen Onkocyten auch die oxyphilen Zellen des Pankreas ein und weiters einige acidophile, bereits früher in verschiedenen Organen bekannte Elemente. Er zählt dazu die *Welsch*schen Zellen in den Epithelkörperchen, die Zellen *Askanazys* in der Schilddrüse, weiters in der Adenohypophyse die auskleidenden Zellen der *Rathkeschen* Tasche, Zellgruppen im Hinterlappen und schließlich Zellinseln im Eileiter, gewisse Elemente in der Leber und im Hoden. Er fand bereits früher (1935) besondere, den Onkocyten ähnliche Zellen in den Drüsen der Kardia.

Die Onkocyten entstehen bekanntlich in den Speicheldrüsen durch Veränderung sowohl des serösen und mucinösen Epithels des sekretorischen Teiles als durch Veränderung des gesamten Systems der Ausführungsgänge. Zwischen den einzelnen Zelltypen wurden Übergänge in Onkocyten beobachtet (*Hamperl*). Eine eingehende Beschreibung der morphologischen Eigentümlichkeiten dieser Zellelemente gab *Hamperl*. Unsere, auf Grund des histologischen Studiums von 100 Kopfspeicheldrüsen im Jahre 1937 gewonnenen Befunde<sup>1</sup> bestätigen voll und ganz die Annahme von *Hamperl*, insbesondere was die von ihm beschriebene, herdförmige, hyperplastische Wucherung von adenomatösem Bau betrifft, die wir in insgesamt 5 Fällen beobachten konnten.

<sup>1</sup> Shorn. lék. (tschech.) 1937.

Die Entstehung und Bedeutung der Onkocyten in den Speicheldrüsen wird verschieden aufgefaßt. *Schaffer* nahm an, daß es sich um Degenerationsformen handelt, demgegenüber erachtete sie *Pischinger* als nicht differenzierte Drüsenelemente, welche durch amitotische Teilung und weitere Entwicklung eigentlich einen Ersatz für die übrigen zugrundegehenden Sekretzellen darstellen. *Zimmermann* war der Ansicht, daß Pyknocyten nur bei manchen Menschen vorkommen, daher erschien ihm die Auslegung annehmbar, daß es sich hier um eine Anomalie bzw. um eine abnorme Differenzierungsform handelt. Aus Befunden von *Hamperl* und desgleichen aus dem von uns untersuchten Material ist ersichtlich, daß diese Differenzierung in einem bestimmten Alter eine normale Erscheinung darstellt. Auch handelt es sich nicht um eine Veränderung indifferenter Zellen, sondern ganz bestimmt differenzierter (*Hamperl*), z. B. seröser Zellen, Schleimzellen, Isthmusepithelien, Zellen der Streifenstücke usw., daher um eine irreversible Umwandlung in einen neuen Zelltyp. *Hamperl* spricht von einer Altersdifferenzierung oder Umdifferenzierung, und für diese Annahme scheint ihm die ausschließlich amitotische Teilung der Onkocyten zu zeugen, welche laut *Ziegler* und *Rath* die letzte Phase der Zellteilung vorstellen soll. *Hamperl* erblickt daher einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Onkocyten in den Drüsen und der Drüsenatrophie und nimmt an, daß die Entstehung der Onkocyten mit den Altersveränderungen parallel geht.

*Pischinger* macht darauf aufmerksam, daß das ganze Nebenlappchen aus diesen Zellen bestehen können und schließlich beschrieb *Hamperl* eine herdförmige hyperplastische Wucherung von adenomatösem Bau. Diese hyperplastischen Herde erscheinen als Gruppen von Tubuli und soliden, ausschließlich von Onkocyten gebildeten Formationen, jedoch kann man nur in den Randpartien Übergänge in normales Epithel der Ausführungsgänge beobachten. Er vergleicht daher diese Knotenhyperplasie mit den im Alter in anderen Organen vorkommenden hyperplastischen Prozessen.

In den von uns untersuchten Drüsen fanden wir analoge Bilder in 5 Fällen, und zwar der Unterkieferdrüse, der Unterzungendrüse und der Nasenschleimhaut. Die Herde bestehen aus einer großen Anzahl von Lumina, in einem Fall sogar aus 18, welche ausschließlich aus Onkocyten zusammengesetzt sind. Das Lumen der Tubuli ist mit einem nach *van Gieson* sich gelb färbenden Sekret ausgefüllt (Abb. 8).

Einige Kanälchen sind erweitert und mit einer stellenweise grobe Vakuolen enthaltenden Flüssigkeit ausgefüllt. Die Drüsenbildungen liegen dicht nebeneinander und sind nur von einer engen Basalmembran umgeben. Wenn wir einen solchen hyperplastischen Herd in Serienschnitten verfolgen, dann können wir beobachten, daß die Anzahl der Lumina sich verringert, es handelte sich daher um eine Täuschung,

entstanden infolge der schlangenförmigen Windung ein und desselben Tubulus, welcher an mehreren Stellen gleichzeitig durchschnitten wird. Auch in den soliden Bildungen erscheinen in weiteren Schnitten Lumina, so daß es sich zweifellos um Tangentialschnitte handelt und die Gruppierung der Onkocyten in solide Formationen nur eine scheinbare ist.

In der von uns beschriebenen Geschwulst zeigen die Zellelemente auffallende Ähnlichkeit mit den sog. Onkocyten, doch muß man erwähnen, daß sich das Geschwulstgewebe in einem kleinen Gebiet vom übrigen Ganzen bedeutend unterscheidet. Es besteht nämlich aus Ansammlungen kleinerer Zellen mit schwach basophilem Plasma. Zwischen

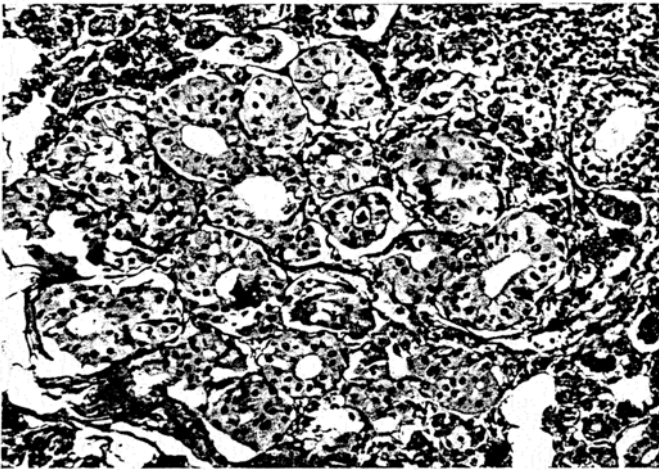


Abb. 8. Gland. submandibul. eines 55jährigen Mannes. Herdförmige Hyperplasie der Ausführungsgänge, die teilweise zu Onkocyten umgewandelt sind. Häm.-Eosin. Vergr. 1 : 140.

denselben sind vereinzelte, große, acidophile Zellen interpoliert. Diese stechen scharf von den übrigen ab und entsprechen Elementen, die die Hauptmasse des neoplastischen Parenchyms bilden. Es drängt sich daher der Gedanke auf, daß es sich um eine Übergangspartie handelt, in der das Gewebe ursprünglich einfacherer Struktur eine Differenzierung in Onkocyten durchmacht. Bei Richtigkeit dieser Annahme könnten wir ungefähr folgende histogenetische Auslegung der Geschwulst geben: Es scheint uns eher die Auslegung annehmbar, daß es sich hier um ein aus dem Epithel der Ausführungsgänge hervorgehendes Adenom handelt, dessen Zellen a priori die Fähigkeit besitzen sich im Verlaufe des weiteren Wachstums in Onkocyten zu differenzieren.

Die beschriebene Geschwulst können wir daher als canaliculäres Adenom einer Zellart bezeichnen, welche Pyknocyten bzw. Onkocyten entspricht. Für diese Geschwulstform wäre die Benennung onkocytäres Adenom oder auch Onkocytom nicht unzutreffend.

Diese Terminologie stößt jedoch auf einige Schwierigkeiten. Erstens wurde die Benennung Onkocytom von *Jaffé* für das papilläre Adenolymphom angewendet. Außerdem werden von *Hamperl* einige oxyphile Zellen anderer Organe als Onkocyten bezeichnet, ja er ist sogar der Ansicht, daß einige Geschwülste überwiegend aus Onkocyten bestehen (*Priesels* Geschwulst der Bauchspeicheldrüse, Adenome aus oxyphilen Zellen in Epithelkörperchen, großzellige Adenome der Schilddrüse).

Wir sind der Meinung, daß für das papilläre Adenolymphom keine neue Benennung gesucht werden sollte; für die genannten Geschwülste anderer Organe (mit Ausnahme *Priesels* Geschwulst der Pankreas, welche vielleicht gleichfalls als Onkocytom bezeichnet werden kann), gibt es seit jeher feststehende Benennungen. Man kann daher die Benennung Onkocytom ganz zutreffend für gewisse tubuläre Adenome der Speicheldrüsen verwenden.

Daß diese Geschwulstform ziemlich scharf gekennzeichnete Gestaltung besitzt, zeigt eine Mitteilung von *Gruenfeld* und *Jorstad* (1936), in der eine Geschwulst ganz analoger Struktur beschrieben wird.

Es handelte sich um eine 68jährige Weiße, bei welcher 3 Jahre hindurch eine Geschwulst in der rechten Ohrspeicheldrüse beobachtet wurde. Sie war von rundlicher Form, im Ausmaße 3 × 4 cm, wölbte sich über die Oberfläche der Wange vor, adhärte jedoch nicht mit der Haut. Sie verursachte keine Beschwerden und ließ den Ductus parotideus frei; desgleichen fehlte auch jede Störung im Gebiet des Gesichtsnerven. Die Geschwulst bestand aus mehreren Knoten verschiedener Größe. Die Geschwulstzellen sind hoch, kubisch, genau abgegrenzt und färben sich stark mit Eosin. In der Mitte größerer Knoten sind die Zellen zu soliden Streifen zusammengereiht, an anderen Stellen bilden sie Lamina. Die einzelnen Knoten sind voneinander durch fibröses Gewebe oder normales Drüsengewebe der Speicheldrüse getrennt.

Die Beschreiber klassifizieren den Tumor als multizentrisch entstandenes Adenom, dessen Zellkomplexe aus dem Ausführungsgangsystem stammen. Sie machen auf die Ähnlichkeit mit Onkocyten aufmerksam, jedoch scheint ihnen der Ursprung aus diesem Zelltyp auf Grund bisheriger Kenntnisse über Onkocyten einigermaßen unklar. *Gruenfeld* und *Jorstad* bekannten, daß das von *Blair* und *Olch* beschriebene Adenom ein analoges histologisches Bild zeigt; leider blieb uns jedoch diese Arbeit unzugänglich.

*Gruenfeld* und *Jorstad* sind der Ansicht, daß Adenome, welche von *Stöhr* und *Risak* in ihrer Kasuistik unter 71 Speicheldrüsengeschwülsten angeführt werden, gleichfalls in den Rahmen dieses canaliculären Adenoms gehören. Hiemit stimmt jedoch weder die von uns bereits früher angeführte Beschreibung überein, noch scheint uns diese Annahme nach der, wenn auch nicht ganz deutlichen Mikrophotographie, richtig zu sein. Es ist zweifellos notwendig, die Geschwulst von *Stöhr* und *Risak* als acinöses Adenom zu deuten.

Dafür aber nähern sich die Geschwulstelemente in dem von *McFarland* beschriebenen Fall eines soliden Adenoms der Parotis mit ihrer

Oxyphilie und Form bedeutend den Onkocyten. Leider blieb uns diese Arbeit im Original unzugänglich und ist uns nur aus kritischen Auszügen bekannt.

*Ahlbom* führt den Fall einer Geschwulst des harten Gaumens an, in welcher sich Partien acidophiler, granulierter Zellen befinden, die laut *Hamperl* als Onkocyten anzusehen sind.

Schließlich gehört hierher auch das solide Adenom *Hückels*. In Präparaten, welche uns vom Autor liebenswürdigerweise geliehen wurden,

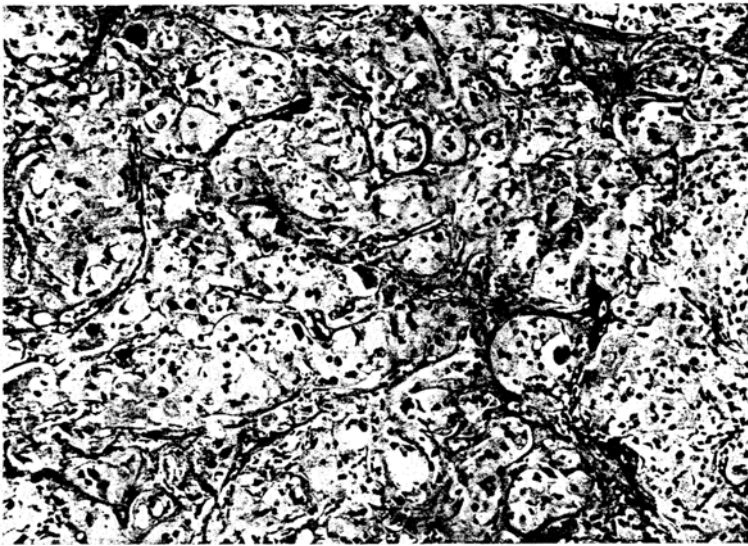


Abb. 9. *Hückels* Fall. Solides Adenom aus großen oxyphilen Zellen (onkocytäres Adenom). Hämat. van Gieson. Vergr. 1 : 90.

ist ersichtlich, daß das Geschwulstparenchym in Alveolen und Balken angeordnet ist, die aus großen polymorphen Zellen bestehen, von welchen einige besonders umfangreich wie aufgetrieben sind. Das Plasma ist oxyphil, fein granuliert. Die Kerne haben eine rundliche Form, nur einige sind auffallend groß, gelappt und pyknotisch. Die Ähnlichkeit mit Onkocyten ist in einigen Geschwulstpartien besonders aufdringlich (Abb. 9).

Sehr interessant erscheint eine Mitteilung von *Priesel*, der im Jahre 1928 ein leicht atypisches Adenom der Cauda der Bauchspeicheldrüse beschrieb als zufälligen Befund bei der Sektion einer 29jährigen Frau. Die Geschwulst besteht aus großen eosinophilen Zellen von verschiedener Größe; das Protoplasma ist feinkörnig. Die Kerne pyknotisch, ungleich groß, hie und da in mitotischer Teilung. Das Geschwulstparenchym ist in Streifen angeordnet und erinnert stellenweise an Lebergewebe. *Priesel*

ließ unentschieden, ob die Geschwulst aus dem eigentlichen Pankreasgewebe hervorgeht, oder ob dieselbe auf dem Boden eines abgesprengten Keimes aus Lebergewebe oder Nebennierengewebe entstanden ist. Mikroskopisch ist die Ähnlichkeit der Geschwulstelemente mit Onkocyten besonders auffallend, so daß *Hamperl* annimmt, daß es sich hier um ein *insuläres Adenom* handelt, in welchem die Hauptgeschwulstmasse eine *Umwandlung in Onkocyten* durchmacht. Auf Grund der Präparate, die uns Prof. *Priesel* liebenswürdigerweise überließ, erscheint uns diese Annahme vollkommen berechtigt.

### Literaturverzeichnis.

- Ahlbom, H. E.*: Acta radiol. (Stockh.) **23**. — *Birch-Hirschfeld, F. V.*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, S. 605. 1895. — *Blair, V. P. u. I. Y. Olch*: Zit. nach *Gruenfeld u. Jorstad*. — *Bouglé*: Soc. anat. Paris. **715** (1900). — *Cornil, V. et L. Ranvier*: Manuel d'histologie pathologique, p. 426 1912. — *Czierer*: 12. Tagung, Ges. Chir. Budapest 1925. — *Delbet et Mendaro*: Les cancers du sein, 1927. — *Duplay*: Arch. gén. de Méd. **25**, 601 (1875). — *Ewing, J.*: Neoplastic diseases. Philadelphia u. London 1928. — *McFarland*: J. amer. med. Assoc. **1927**. — *Franssen, R.*: Zbl. Path. **56**, 113 (1932). — *Gruenfeld, G. E. and L. H. Jorstad*: Amer. J. Canc. **26**, 571 (1936). — *Hamperl, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 1 (1931). — *Virchows Arch.* **282**, 274 (1931); **298**, 327 (1936). — *Harris, P. N.*: Amer. J. Canc. **27**, 690 (1936). — *Hartoch, H.*: Zbl. Path. **41**, 49 (1927). — *Heineke, H.*: Erg. Chir. **6**, 239 (1913). — *Hükel, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. **25**, 342 (1930). — *Zbl. Path.* **57**, 57 (1933). — *Chevassu, M.*: Rev. de Chir. **41**, 145 (1910). — *Jaffé, R. H.*: Amer. J. Canc. **16**, 1415 (1932). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1931. — *Kunstmann, H.*: Frankf. Z. Path. **49**, 214 (1936). — *Lambert et Pelissier*: Echo méd. Nord. Lille 1911. — *Lang, F. J.*: Henke-Lubarsch Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1929. — *Leçène, P.*: Rev. de Chir. **37**, 1 (1908). — *Maier*: Beitr. klin. Chir. **120**, 450 (1920). — *Masson, P.*: Atlas du Cancer **1924**, H. 3/4. — *Masson, P. et L. Berger*: Bull. du Cancer **12**, 5 (1924). — *Mernst*: Zit. nach *McFarland*. — *Nasse, D.*: Arch. klin. Chir. **44**, 233 (1892). — *Nicoladoni*: Dtsch. Z. Chir. **1**, 432 (1872). — *Orth, J.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Berlin 1887. — *Pischinger s. Möllendorff*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/1. 1927. — *Poncet et Chaintre*: Gaz. Hôp. 1888, 862. — *Priesel, A.*: Virchows Arch. **267**, 354 (1928). — *Ribbert, H.*: Geschwulstlehre. Bonn 1914. — *Saar, G. v.*: Prager med. Wschr. **1904** **1**, 675. — *Schaffer s. Möllendorff*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, 1927. — *Schaper u. Cohen*: Arch. Entw.mechan. **19** (1905). — *Schilling, F.*: Beitr. path. Anat. **68**, 139 (1921). — *Schutz*: Amer. J. Path. **2**, 153 (1926). — *Snellman, A.*: Arb. Univ. Helsingfors **7**, 1 (1933). — *Steinhardt*: Virchows Arch. **289**, 624 (1933). — *Stöhr, F. u. E. Risak*: Arch. klin. Chir. **143**, 609 (1926). — *Škorpil, F.*: Acta radiol. et canc. Bohemiae et Moraviae (franz.) **3**, 59 (1939). — *Frankf. Z. Path.* **54**, 181 (1940). — *Talazac*: Thèse de Paris 1869. — *Vierssen Trip, van*: Bruns' Beitr. **165**, 17 (1937). — *Wölfler*: Arch. klin. Chir. **29**, 1 (1883). — *Ziegler u. Rath*: Zit. nach *Hamperl*. — *Zimmermann in Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. V/1. 1927.