

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. W. GIESE)

Veränderungen der großen Kopfspeicheldrüsen nach experimenteller Äthionineinwirkung*

Von

GERHARD SEIFERT

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 16. Juli 1960)

Die toxische Wirkung des Äthionin beruht auf einer tiefgreifenden Störung des Eiweißstoffwechsels und wurde bisher vorwiegend am Beispiel der Äthioninpankreatitis studiert (FARBER und POPPER 1950, GOLDBERG u. Mitarb. 1950, GOLDBERG und CHAIKOFF 1951, WACHSTEIN und MEISEL 1951 und 1953, ALMEIDA und GROSSMAN 1952, FITZGERALD und ALVIZOURI 1952, POPPER u. Mitarb. 1952, HENNING und HEINKEL 1953, DOERR 1954, ALVIZOURI und WARREN 1954, KINNEY u. Mitarb. 1955, BECKER 1956 und 1957, FARBER 1959 u. a.). Äthionin (α -Amino- γ -Äthylthiobuttersäure) unterscheidet sich vom Methionin durch die Äthylierung der Methylgruppe am Schwefelatom und wird als Antimetabolit nach dem Prinzip des „betrügerischen Austausches“ in ein abnormes Proteinmolekül eingebaut. Dabei verdrängt das Äthionin nicht nur das Methionin, sondern hemmt außerdem zahlreiche weitere Stoffwechselprozesse, so die Überführung des Methionin-S in Cystin-S, den Glykogenaufbau in der Leber und die Wirkung wichtiger Fermentsysteme (GÜLZOW und FIEDLER 1959 und 1960).

Die Äthioninvergiftung führt zu einer Schädigung der Organe mit hohem Eiweißumsatz, insbesondere des exokrinen Drüsengewebes im Pankreas. Die stärksten lichtmikroskopischen Veränderungen finden sich dabei im Ergastoplasm der Acinuszellen als Ort der Protein- und Enzmysynthese (Verlust der Basophilie, Cytoplasmavakuolen, basale Abschmelzung). Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (SEIFERT und GIESKING 1960) konnte aufgezeigt werden, daß die Äthioninschädigung am endoplasmatischen Reticulum und an den Ribonucleoproteingranula angreift und die übrigen Zellorganellen (Golgiapparat, Mitochondrien, Zymogengranula) erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die unterschiedliche Pathoklise eines Gewebes bei der Äthioninvergiftung steht in direkter Beziehung zur Höhe des Eiweißumsatzes. Aus dem abgestuften Stärkegrade und dem Angriffspunkt der Äthionineinwirkung in den einzelnen Organen ergeben sich daher wichtige Einblicke in die Zellfunktion. Im Gegensatz zum Pankreas sind die großen Kopfspeicheldrüsen bei der Äthioninvergiftung bisher nur vereinzelt und mit unterschiedlichem Ergebnis untersucht worden (GOLDBERG und CHAIKOFF 1951, ALVIZOURI und WARREN 1954, POOL und SPAET 1954, LORING und HARTLEY 1955). Es soll daher in dieser Arbeit eine vergleichende pathohistologische Befunderhebung an den großen Kopfspeicheldrüsen

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

nach experimenteller Äthionineinwirkung vorgenommen werden mit dem Ziel, die unterschiedliche Pathoklise der einzelnen Drüsen (Parotis, Submandibularis, Sublingualis) zu den Besonderheiten des Bauplanes und der Funktion in Beziehung zu setzen. Zugleich ergeben sich daraus Hinweise für die Aufklärung der Pathogenese und besonderen Lokalisation einzelner Spontanveränderungen in den großen Kopfspeicheldrüsen (SEIFERT 1960), insbesondere bei Störungen des Eiweißstoffwechsels und bei Virusinfektionen.

Untersuchungsmaterial und Versuchsanordnung

Zur Untersuchung gelangten 43 junge weiße Ratten (10 männliche und 33 weibliche Tiere) mit einem Durchschnittsgewicht von 100—120 g sowie 20 junge weiße Mäuse (10 männliche und 10 weibliche Tiere) mit einem Durchschnittsgewicht von 20 g. Weibliche Ratten wurden wegen der höheren Anfälligkeit gegenüber der Äthioninschädigung bevorzugt als Untersuchungstier herangezogen. Äthionin (d,L-Äthionin¹) wurde als 2%ige wäßrige, körperwarme Lösung intraperitoneal in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht verabfolgt. Die Mäuse erhielten täglich 10 mg Äthionin bis zu einer Versuchsdauer von 14 Tagen (insgesamt bis 140 mg Äthionin pro Tier). Den Ratten wurden täglich 50 mg Äthionin bis zu einer durchschnittlichen Dauer von 13 Tagen (insgesamt 650 mg Äthionin pro Tier) injiziert. Bei 2 Ratten wurden insgesamt 1050 mg Äthionin verabfolgt, wobei zwischen der 1. und 2. Äthioninserie (650 mg und 400 mg Äthionin) ein freies Intervall von 3 Monaten eingeschaltet worden war. Um den Einfluß der gesteigerten Sekretion bei der Äthionineinwirkung zu studieren, erhielten 13 der insgesamt 43 Ratten zusätzlich über 10 Tage lang subcutane Pilocarpin injektionen (*Pilocarpinum hydrochloricum* als 0,01%ige wäßrige Lösung, täglich 0,1 mg Pilocarpin). Im Hinblick auf den Sexualdimorphismus der sekretorischen Tubuli in der Submandibularis (SEIFERT 1960) wurde außerdem bei 2 weiblichen Ratten eine einmalige intramuskuläre Injektion von 50 mg Depovirin² verabfolgt. Als Kontrolltiere dienten 193 weiße Ratten und 113 weiße Mäuse, deren Kopfspeicheldrüsen in einer früheren Arbeit auf Spontanveränderungen untersucht worden waren (SEIFERT 1960). Während der Versuche erhielten die Tiere eine vitaminreiche Standardkost (Preßlinge der Versuchstierzuchtanstalt Hannover-Linden). Um den zeitlichen Ablauf der Äthioninschädigung zu verfolgen, wurden je 1 Ratte und Maus in Abständen von einem Tag vom 1.—12. Tag nach Beginn der Injektionen getötet, die übrigen Tiere meist am 13. oder 14. Tag. Insgesamt 7 Tiere (1 weibliche Ratte, je 3 weibliche und männliche Mäuse) kamen spontan ad exitum. Die übrigen 56 Tiere wurden nach Chloroformnarkose seziert.

Die herauspräparierten Speicheldrüsen wurden in Hellyscher Flüssigkeit fixiert und in Paraffin eingebettet. Die histologischen Schnitte wurden nach Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Perjodsäure-Leukofuchsin-(PAS-)Reaktion, Astra- und Alcianblau, Mucicarmin, Gallo-cyanin-Chromalaun (Einarson) und nach GOMORI (Aldehydfuchsin und Ponceau de Xyliidine) gefärbt. Die übrigen Organe (Pankreas, Leber, Niere, Nebenniere, Nackenfett u. a.) wurden ebenfalls histologisch kontrolliert.

Die Tiere zeigten unter der Äthionineinwirkung charakteristische Veränderungen: Gewichtsabnahme, Freßunlust, allgemeine Schwäche und Bewegungsarmut, Apathie, struppiges Fell, Haarausfall, Blutungen aus der Nase, Conjunctivitis und Blepharitis sowie gelbliche Verfärbung des Unterbauches. Der Höhepunkt der krankhaften Allgemeinerscheinungen war etwa am 6.—7. Tag nach Beginn der Injektionen zu beobachten. Am stärksten trat die Äthioninschädigung bei den weiblichen Ratten und in Verbindung mit den Pilocarpin-injektionen in Erscheinung. Die Mäuse ließen geringere Veränderungen des Allgemeinbefindens erkennen. Bei 2 weiblichen Ratten entwickelten sich Schwellungen im Bereich der Speicheldrüsen mit eitriger Einschmelzung und Fistelbildung zur Haut.

¹ Für die Überlassung und Herstellung des Äthionin danke ich der Firma E. Merck, Darmstadt.

² Für die Überlassung des Depovirin (Testosteron-cyclopentylpropionat in öliger Lösung) danke ich den Farbwerken Hoechst AG, Frankfurt a. M.-Höchst.

Pathohistologische Befunde

Die normale Anatomie und Histologie der Kopfspeicheldrüsen bei Ratten und Mäusen wurde in einer früheren Arbeit dargelegt (SEIFERT 1960). Die Submandibularis als größte der 3 Drüsen bildet zusammen mit der relativ kleinen Sublingualis ein etwa bohnengroßes, graugelbes Drüsenpaket, welches der vorderen Halsmuskulatur ventrolateral aufliegt und von Lymphknoten sowie braunem Fettgewebe umgeben ist. Die kleinere Parotis liegt als flaches Gebilde mehr kranio-lateral zum Gehörgang und wird nach vorn-oben von der Glandula orbitalis externa begrenzt, welche ihr Sekret zum Conjunctivalsack abgibt. Histologisch ergibt sich folgende Gliederung der Drüsenstruktur bei Ratte und Maus:

Parotis: Seröse Acini mit PAS-positiven Enzymgranula; kurze Schaltsticke; mäßig verzweigte Streifenstücke; lange Ausführungsgänge.

Submandibularis: Mucoide Acini mit halbsaurem Sekret; kurze Schaltstücke; lange verzweigte sekretorische Tubuli; stark verästelte Streifenstücke; langes verzweigtes Gangsystem.

Sublingualis: Muköse Acini mit sauren Schleimstoffen; kurze Schalt- und Streifenstücke; kurze Ausführungsgänge.

Zwischen den Acini als Enzymbildungsstätte (sog. Proteochylie) und den Streifenstücken als Filtrationsort für Wasser- und Elektrolyte (sog. Hydrochylie) besteht ein funktioneller und morphologischer Dualismus, der auch in dem unterschiedlichen Fermentgehalt der beiden Gewebsorte zum Ausdruck kommt (saure Phosphatase in den Acini, Succinodehydrogenase in den Streifenstücken). Eine weitere Besonderheit ist darin zu erblicken, daß die sekretorischen Tubuli einen Sexualdimorphismus mit hormonaler Beeinflussung zeigen (stärkere Ausbildung der Tubuli bei männlichen Tieren) und hier eine besondere Proteinbildung stattfindet. Darauf weisen zahlreiche Befunde hin (Stimulierung durch Testosteron, Atrophie nach Kastration; positive Millon- und Disulfidreaktion sowie Ninhydrin-Reaktion, positive Tryptophanfärbung, starke Anfärbung mit Aldehydfuchsin, keine Färbung mit Schleimfarbstoffen). Die Äthioninschädigung erstreckt sich nicht gleichmäßig auf alle Drüsen, sondern trifft bevorzugt einzelne Drüsenabschnitte. Daher sollen die pathohistologischen Veränderungen der einzelnen Drüsen nacheinander dargestellt werden.

1. Veränderungen der Parotis. In den serösen Acini der Parotis erfolgt die Bildung von Amylase. Ähnlich wie im Pankreas sind die Acinusepithelien durch ein basales Ergastoplasma ausgezeichnet, welches Ribonucleoproteine enthält. Die Äthioninschädigung trifft in erster Linie dieses Basalplasma. Es kommt hierbei zu einer Schwellung der Acinusepithelien, die im Anfangsstadium der Äthionineinwirkung mit einer basalen Auflockerung und Verlust der Basophilie verbunden ist. Darauf folgt — allerdings in geringerer Intensität als im Pankreas (Abb. 1 a) — eine Vacuolisierung des Ergastoplasmas (Abb. 1 b), zuweilen auch eine basale Abschmelzung und ein interstitielles Ödem. Ein weiterer Unterschied zur Äthionin-pankreatitis besteht darin, daß die Drüenschädigung sich oft nur auf einzelne Läppchenbezirke beschränkt (Abb. 2 a) und größere Teile der Drüse intakt bleiben. Der herdförmige Schwund des Ribonucleoproteingehaltes im Ergastoplasma zeigt ebenfalls an, daß meist nicht eine Schädigung der gesamten Drüse erfolgt, sondern zahlreiche Drüsenläppchen noch in Funktion bleiben. Vereinzelt kommt es auch zu Nekrosen von benachbart liegenden Drüsenacini (Abb. 2 b),

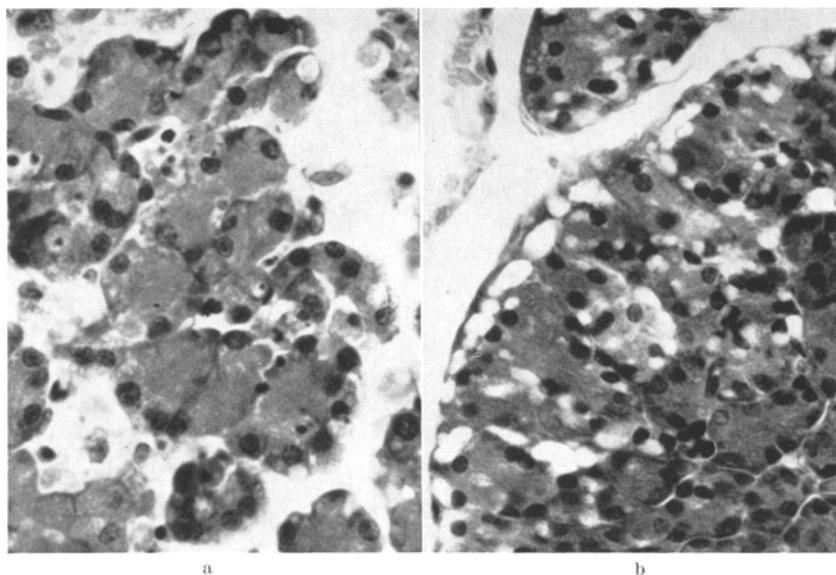


Abb. 1. a Pankreas (weibliche Ratte; 300 mg Äthionin, 6. Tag): Acinusschädigung (Verlust der Basophilie, Cytoplasmavacuolen, herdförmige basale Abschmelzung). b Parotis (weibliche Ratte; 500 mg Äthionin, 10. Tag): Verlust der Basophilie und Cytoplasmavacuolen in einzelnen Acinusbezirken. H.-E. Vergr. 560fach

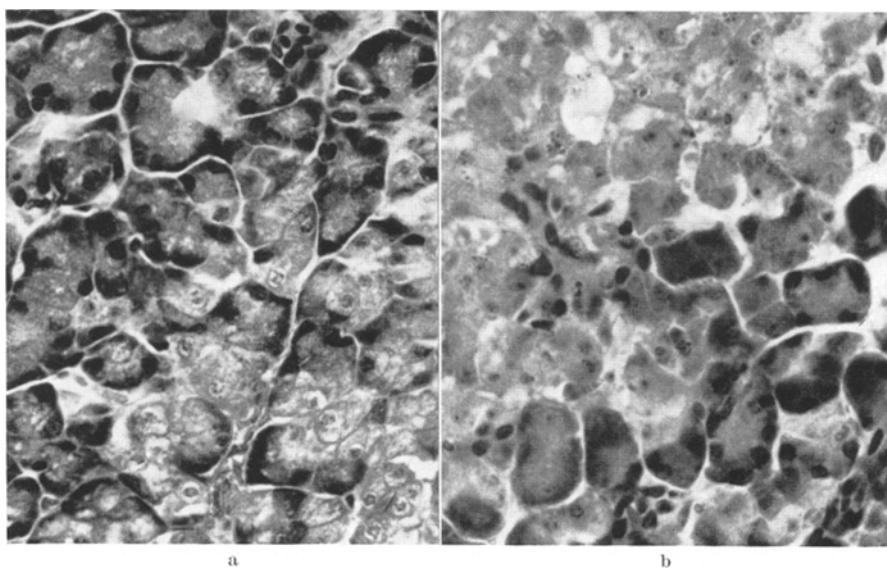


Abb. 2. a Parotis (weibliche Ratte; 650 mg Äthionin, 13. Tag): herdförmige Auflösung von Acin (Schwund des basalen Ergastoplasma, hydropische Umwandlung des Cytoplasma, verdämmernde Zellkerne). b Parotis (männliche Ratte; 600 mg Äthionin, 12. Tag): herdförmige Acinusnekrosen. H.-E. Vergr. 560fach

kenntlich an dem Schwund der Enzymgranula, der Homogenisierung und trüben Schwellung des Cytoplasma, der Auflösung der Kernstrukturen und der Dissoziation der Drüsenzellen. Eine stärkere zellige Reaktion wie bei der Äthionin-

pankreatitis ist dabei allerdings nicht ausgeprägt, da es sich mehr um eine allmähliche Nekrobiose handelt und das Parotissekret nicht die gewebsauflösende tryptische Wirkung des Pankreassaftes besitzt. Bei einzelnen Tieren hatte die Äthionineinwirkung auch zu einer ausgedehnteren Drüsenschädigung mit Ausfall ganzer Acinuskomplexe geführt. Die noch verbliebenen Acini waren dann durch ein interstitielles Ödem auseinander gedrängt, in dem eine mäßige Vermehrung von Histiocyten, Mastzellen und Rundzellen erkennbar war. Die einzelnen Acinuszellen waren dabei etwas verkleinert, wenig granuliert und besaßen relativ kleine, dunkle Kerne.

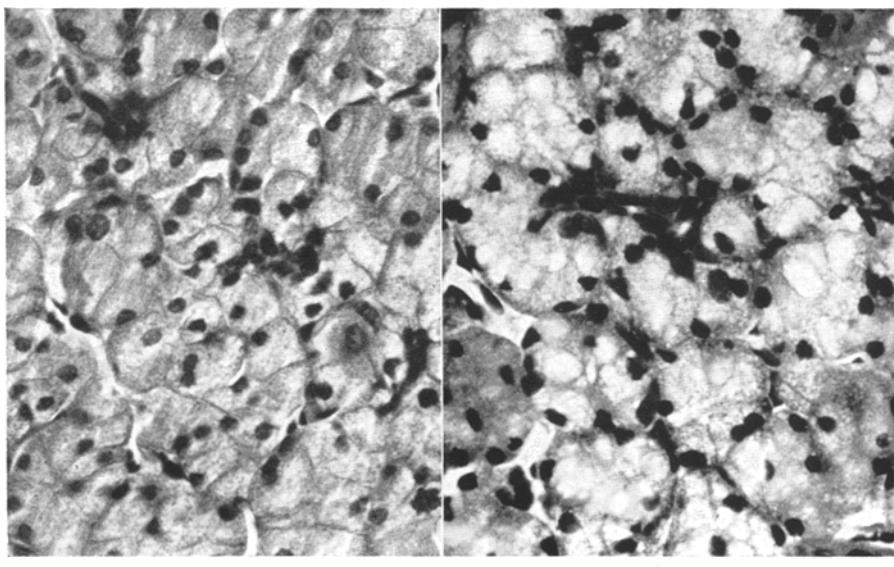


Abb. 3. a Submandibularis (weibliche Ratte; 100 mg Äthionin und 0,2 mg Pilocarpin, 2. Tag): Schwellung der Acinusepithelien mit Schwund des Ergastoplasma. b Submandibularis (weibliche Ratte; 200 mg Äthionin und 0,4 mg Pilocarpin, 4. Tag): hydropisch-vacuoläre Umwandlung des Cytoplasma von Acini. H.-E. Vergr. 560fach

Als seltene Besonderheit ist die nur bei 2 weiblichen Ratten beobachtete mucoide Umwandlung einzelner seröser Acini anzusehen. Die umgewandelten Acinuszellen unterscheiden sich von den übrigen Endstückepithelien durch ein geschwollenes Protoplasma mit basalen flachen Zellkernen, unscharfe Zellgrenzen, undeutliche Sekretcapillaren und das Auftreten saurer Mucopolysaccharide. Da derartige Veränderungen unter den Kontrolltieren nur ganz vereinzelt bei alten Mäusen gefunden und dort als Altersveränderung gedeutet worden waren, erscheint es berechtigt, die mucoide Umwandlung seröser Drüsenendstücke bei jungen Ratten ebenfalls in den Formenkreis der Äthioninschädigung einzuordnen und darin das morphologische Substrat einer Schleimmetamorphose nach Störung der Eiweißsynthese zu erblicken.

Am Ausführungsgangsystem waren dagegen — abgesehen von einer geringfügigen Auflockerung und Aufhellung der Streifenstücke — keine pathohistologischen Veränderungen zu registrieren. Das stärkste Ausmaß der Äthioninschädigung trat bei den weiblichen Ratten in Erscheinung, insbesondere bei

den Tieren, die gleichzeitig Pilocarpin erhalten hatten. Bei den männlichen Ratten waren die Veränderungen schwächer ausgeprägt, insgesamt jedoch noch wesentlich stärker als bei den Mäusen, bei denen die Äthionineinwirkung nur zu einer mäßigen Vacuolisierung des Basalplasma geführt hatte. Desgleichen bestanden bei den Mäusen keine Unterschiede im Stärkegrad der Ausprägung zwischen den männlichen und weiblichen Tieren.

2. Veränderungen der Submandibularis. Das Ausmaß der Epithelschädigung an den mucoiden Acini der Submandibularis ist etwas geringer als in der Parotis.

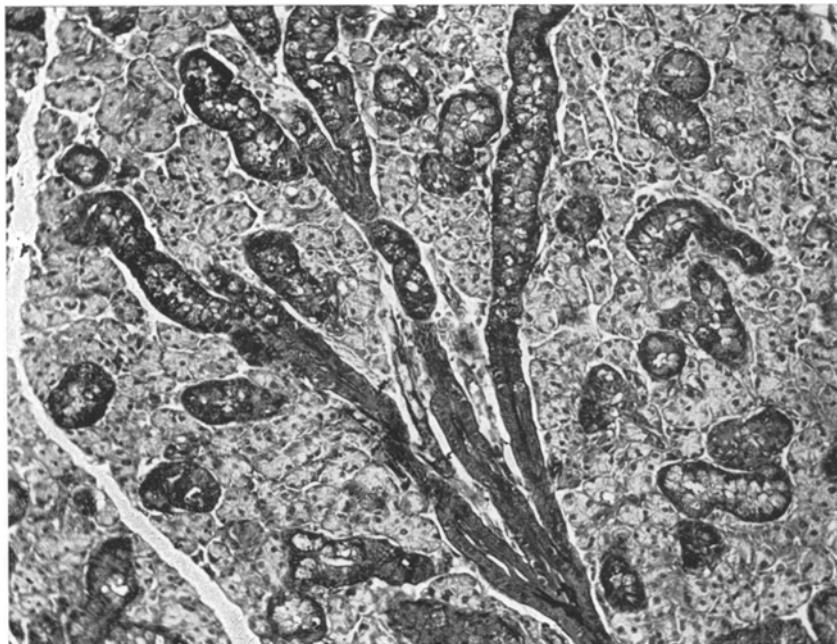


Abb. 4. Submandibularis (weibliche Ratte; Kontrolltier): dunkelgraniulerte (im Original blauviolette) geschlängelte sekretorische Tubuli und längliche Streifenstücke, dazwischen Drüsenacini. Gomori-Färbung mit Aldehydfuchsin und Ponceau de Xylidine. Vergr. 168fach

Am häufigsten finden sich Schwellungen der Acinusepithelien (Abb. 3 a) mit Aufhebung der normalen Cytoplasmastruktur. Die basale Plasmazone ist aufgehellt. Häufig kommt es dann zu einer hydropisch-vacuolären Umwandlung von Acinuszellen (Abb. 3 b) mit unscharfen Zellgrenzen und unterschiedlich großen, dunklen Kernstrukturen. Nekrosen von Acini traten dagegen nur bei den weiblichen Ratten auf, denen gleichzeitig Pilocarpin verabfolgt worden war. In einzelnen Fällen war eine schleimige Umwandlung des Cytoplasma der Acini zu beobachten, so daß die Drüsenstruktur im Aufbau den mukösen Acini in der Sublingualis ähnelte. Dies ergab sich besonders auch aus dem Ausfall der durchgeführten Schleimfärbungen (stärkere Anfärbbarkeit mit Astra- und Alcianblau) und einem Vergleich mit den Drüsenacini gesunder Kontrolltiere. Die Äthionineinwirkung war bevorzugt bei den weiblichen Ratten feststellbar. Die Drüsen der Testosterontiere zeigten dagegen ein völlig normales Bild ohne Zeichen einer Äthioninschädigung.

Die sekretorischen Tubuli (Abb. 4, 5) waren meist unverändert. Zuweilen trat eine mäßige Verringerung der Epithelhöhe und des Lichtungsdurchmessers in Erscheinung sowie eine herdförmige, meist perinucleäre Degranulierung und Aufhellung des Cytoplasma. Die Testosterontiere zeigten dagegen eine kräftige Granulierung und verstärkte Ausbildung der sekretorischen Tubuli.

An den Streifenstücken, welche sich durch zahlreiche Gestaltmerkmale (mittelständige Lagerung der Kerne, basale Streifung, geringere Schlängelung

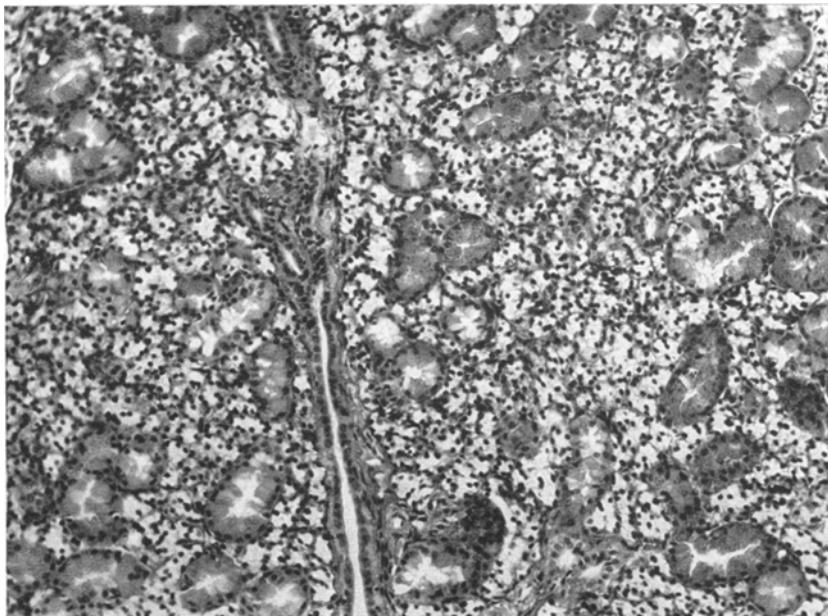


Abb. 5. Submandibularis (weibliche Ratte; 650 mg Äthionin innerhalb von 13 Tagen, Intervall von 3 Monaten, nochmalige Applikation von 400 mg Äthionin innerhalb von 8 Tagen): herdförmiger Schwund und Aufhellung der Acini, gut granulierte sekretorische Tubuli, intakte Streifenstücke. H.-E. Vergr. 168fach

und gestreckterer Verlauf mit deutlicher Begrenzung der Lichtung, reichlicheres pericanalikuläres Bindegewebe und stärkere Vascularisation) von den sekretorischen Tubuli unterscheiden, fanden sich zuweilen die Zeichen einer Störung der Wasser- und Elektrolytregulation in Form eines pericanalikulären Ödems, einer Schwellung der Epithelien mit Verlust der Basalstreifung, einer herdförmigen Auflösung der Kernstrukturen (Abb. 6), einer unscharfen Begrenzung der Zellen zur Lichtung, einer feingranulär-hydropischen Umwandlung und Entmischung des Cytoplasmas sowie einer Nekrose und Abschilferung einzelner Zellelemente.

Stärkere Veränderungen der Drüsenstruktur bestanden bei 2 weiblichen Ratten, bei denen bereits makroskopisch eine Schwellung und Entzündung des Drüsengewebes aufgefallen waren. Das histologische Bild der Drüsenentzündung entsprach dem einer ascendierenden Sialangitis und Sialadenitis (Abb. 7) mit Acinusschwund, Cysten und Wucherungen des Gangsystems, Entdifferenzierung der Gangepithelien und interstitieller entzündlicher Infiltration sowie Faservermehrung. Derartige, meist durch eine von der Mundhöhle her aufsteigende

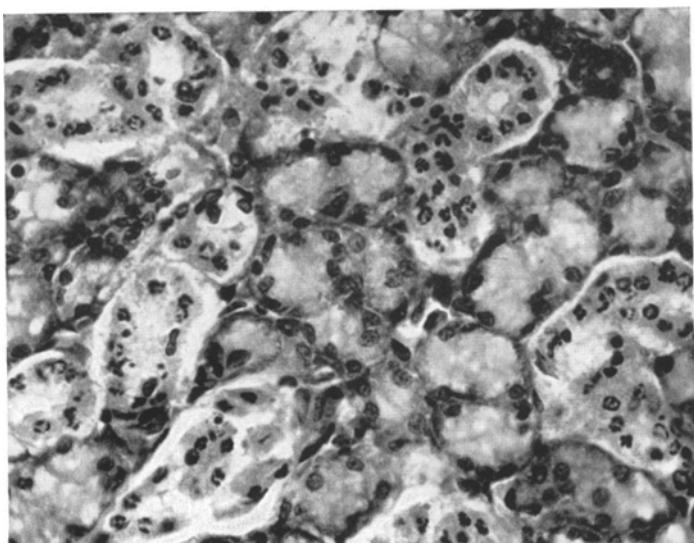


Abb. 6. Submandibularis (weibliche Ratte; 250 mg Äthionin und 0,5 mg Pilocarpin, 5. Tag): Veränderungen der Streifenstücke (pericanalikuläres Ödem, Verlust der basalen Streifung, Aufhellung des Cytoplasma, Auflösung der Kernstrukturen). H.-E. Vergr. 560fach

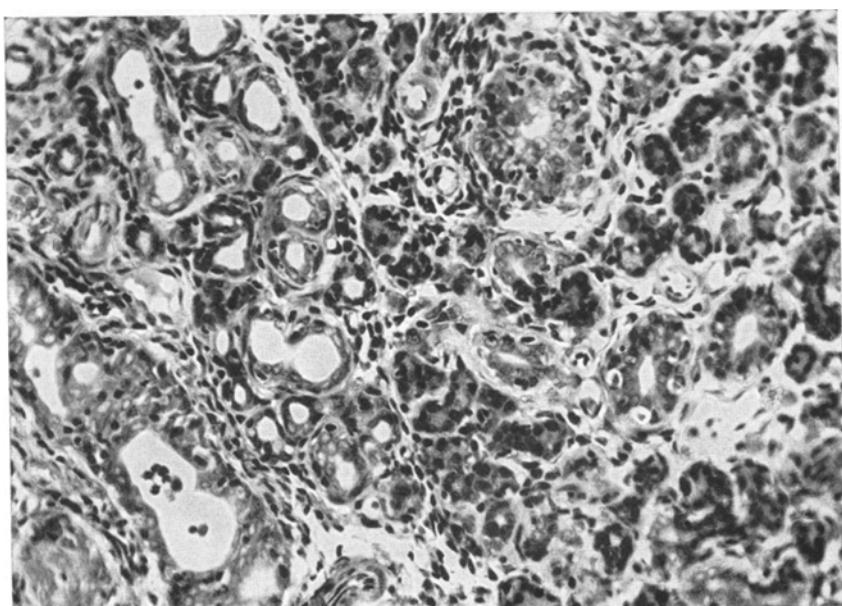


Abb. 7. Submandibularis (weibliche Ratte; 650 mg Äthionin, Sektion nach Intervall von 3 Monaten): ascendierende Sialangitis und Sialadenitis mit Acinusschwund, Gangveränderungen (Cysten, Sproßbildungen und Epithelmetaplasien), interstitieller Zellinfiltration und Fibrose. H.-E. Vergr. 336fach

bakterielle Infektion bedingte Gang- und Drüsenentzündungen wurden spontan in der Submandibularis weiblicher Ratten öfters beobachtet (SEIFERT 1960). Sie sind nicht für die Äthioninschädigung spezifisch, sondern als zusätzliche Infektion des Drüsengewebes bei einer Resistenzminderung infolge der schweren allgemeinen Stoffwechselstörung zu werten.

3. Veränderungen der Sublingualis. Die Sublingualis ist weitgehend resistent gegenüber der Äthioninschädigung. In fast allen Fällen fand sich eine normale Drüsenstruktur. Als einzige Veränderung trat bei 4 weiblichen Ratten, die gleichzeitig Pilocarpin erhalten hatten, eine mäßige Verminderung des Schleimgehaltes in den mukösen Acini in Erscheinung. Es fehlten jedoch hydropische Zellumwandlungen oder Nekrosen. Auch am Gangsystem konnten keine pathologischen Veränderungen registriert werden.

Pathogenetische Deutung der Befunde

Der Stärkegrad der Zellschädigung durch die Äthionineinwirkung steht offensichtlich in Relation zur Höhe des Eiweißumsatzes. Daraus läßt sich erklären, daß die exokrinen Pankreasacini, in denen die höchste Eiweißsynthese des Organismus stattfindet, am stärksten durch die Äthioninvergiftung geschädigt werden. Demgegenüber bewirkt das Äthionin in den Kopfspeicheldrüsen mit ihrem wesentlich niedrigeren Eiweißumsatz geringere Schädigungen. Die Veränderungen finden sich jedoch auch hier elektiv an jenen Gewebsorten, die für die Bildung eiweißreicher Fermentsysteme bedeutsam sind. Dies gilt besonders für die Speichelamylase, die vorwiegend in den Parotisacini, daneben auch in den Endstücken der Submandibularis gebildet wird. Verfolgt man den zeitlichen Ablauf der Äthioninvergiftung, so ergibt sich, daß die ersten Veränderungen am basalen Ergastoplasma sichtbar werden. Das Ergastoplasma des Lichtmikroskopes setzt sich elektronenmikroskopisch aus zwei Anteilen zusammen: dem endoplasmatischen Reticulum und den Ribonucleoproteingranula. Beiden Zellorganellen kommt die Funktion zu, die aus dem Blute stammenden Aminosäuren stufenweise zu Proteinen zu synthetisieren, wobei die Mitochondrien als Energiequelle dienen und Zellkern sowie Nucleolus regulierend mitwirken. Eigene elektronenmikroskopische Untersuchungen am Pankreas bei Äthionineinwirkung (SEIFERT und GIESEKING 1960) haben ergeben, daß die Äthioninschädigung mit einer blasigen Aufreibung des endoplasmatischen Reticulum beginnt, später zu einer weitgehenden Auflösung der endoplasmatischen Kanäle und Ribonucleoproteingranula führt und erst sekundär Veränderungen an den übrigen Zellorganellen (Golgiapparat, Zymogengranula, Mitochondrien) auftreten. Ein ähnlicher Mechanismus muß für die Strukturveränderungen in den Acini der Parotis und Submandibularis angenommen werden, zumal auch in der Parotis, geringer auch in der Submandibularis ein endoplasmatisches Reticulum mit Doppellamellen-systemen und Ribonucleoproteingranula vorhanden sind (GAUTIER und DIOMEDE-FRESA 1953, SCHWARZ und HOFMANN 1960). Die Höhe des Eiweißumsatzes einer Zelle läßt sich dabei bis zu einem gewissen Grade aus der Ausbildung des endoplasmatischen Reticulum und der Menge der Ribonucleoproteingranula ablesen. Dabei ergibt sich eine stärkere Anreicherung von Doppellamellen und Ribonucleoproteingranula im Pankreas als in der Parotis oder Submandibularis.

Im Gegensatz zu den eigenen Befunden sind die im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen über Kopfspeicheldrüsenveränderungen bei der Äthioninvergiftung sehr uneinheitlich. Einzelne Autoren (GOLDBERG und CHAIKOFF 1951, ALVIZOURI und WARREN 1954, POOL und SPAET 1954) erwähnen nur kuriosisch, daß an den Kopfspeicheldrüsen kein besonderer Befund zu erheben gewesen sei. Lediglich LORING und HARTLEY (1955) weisen auf Strukturumwandlungen hin, so

auf Acinusveränderungen in der Submandibularis und Parotis (Protoplasmaschwellung, Auflösung der normalen Acinusstrukturen) und auf Veränderungen der Streifenstücke sowie sekretorischen Tubuli (Zellhydrops, Zelldesquamation, Kernauflösungen). Analog den eigenen Befunden zeigte die Sublingualis keine Abweichungen vom normalen histologischen Aufbau. Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen steht die Feststellung von LORING und HARTLEY, daß die Veränderungen in der Submandibularis stärker als in der Parotis und im Gangsystem häufiger als in den Acini vorhanden gewesen seien. Die beiden Autoren schränken ihre Aussagen jedoch durch die Bemerkung ein, daß eine Erklärung für dieses Verhalten der einzelnen Drüsenabschnitte bei der Äthioninvergiftung noch ausstehe und weiterer Untersuchung bedürfe. Die Diskrepanz zu den eigenen Befunden ergibt sich wahrscheinlich daraus, daß nur eine kleine Zahl von Tieren (23 Tiere, darunter 12 weibliche Tiere) zur Untersuchung gelangte und meist geringe Äthioningesamtdosen verabfolgt wurden (12,5 mg—400 mg Äthionin; nur 3mal Dosen von 500—650 mg Äthionin und 1mal 900 mg Äthionin). Zugeleich geht aus der Dosierungstabelle der Autoren hervor, daß die stärksten Acinusveränderungen erst am 10.—13. Tag nach Beginn der Äthioninverabfolgung (bei einer Äthionindosis von über 500 mg Äthionin) beobachtet wurden. Nach den eigenen Beobachtungen traten die Acinusschädigungen in der Parotis und Submandibularis vor allem zu diesem Zeitpunkt und bei höherer Dosierung (über 500 mg Äthionin) verstärkt auf. Daraus kann gefolgert werden, daß die Äthioninschädigung der Kopfspeicheldrüsen von der Höhe der Äthionindosis und der Dauer der Applikation abhängig ist.

Von Bedeutung für die Pathogenese der Äthioninvergiftung erscheint weiterhin die Frage, ob spontan oder unter anderen experimentellen Bedingungen ähnliche Veränderungen an den Kopfspeicheldrüsen beobachtet worden sind. Zu erwähnen sind dabei in erster Linie Störungen der Proteochylie bis zu Acinusnekrosen in der Parotis und Submandibularis bei Virusinfektionen (SEIFERT 1960). Dies gilt besonders für bestimmte Coxsackie-B-Virusinfektionen, die Parotitis epidemica, Lyssa und die Mononucleosis infectiosa. Der primäre Angriffspunkt dieser Viren liegt wahrscheinlich im basalen Ergastoplasma, da das Virus bei seiner Reproduktion auf zelleigene Nucleinsäuren und Fermentsysteme angewiesen ist und der hohe Ribonucleinsäuren- und Eiweißgehalt des Ergastoplasma in den Acini der Parotis und Submandibularis einen günstigen Nährboden für die Virusvermehrung abgibt. Die Ähnlichkeit der Zellveränderungen bei der Äthioninvergiftung und bei Virusbefall könnte somit darauf beruhen, daß als pathogenetische Gemeinsamkeit eine Schädigung des basalen Ergastoplasma vorliegt und daraus eine Störung der Eiweiß- und Fermentsynthese resultiert, die eine irreversible Zellnekrose zur Folge hat. Auch die besonders in der Parotis auftretenden Acinusveränderungen (Ergastoplasmaschwund, Nekrosen u. a.) nach experimenteller Röntgenbestrahlung (CHERRY und GLUCKSMANN 1959 u. a.) beruhen sehr wahrscheinlich auf Störungen des Eiweißstoffwechsels durch die örtliche Strahleneinwirkung. Die Höhe des Eiweißumsatzes bedingt eine stärkere Vulnerabilität der serösen Drüsenacini gegenüber den schleimproduzierenden mukösen Endstücken, die relativ resistent gegen exogene Schädigungen und auch unter experimentellen Bedingungen fast nie verändert sind.

In den Kopfspeicheldrüsen lassen sich 3 Hauptfunktionen unterscheiden, die bestimmten Drüsenabschnitten zugeordnet sind: die Bildung eiweißreicher

Speichelenzyme — sog. Proteochylie — in den Acini der Parotis und Submandibularis, die Produktion von Schleimstoffen — sog. Mucochylie — in den Acini der Sublingualis und die Filtration von Wasser und Elektrolyten — sog. Hydrochylie — vornehmlich in den Streifenstücken. Die besondere Pathoklise des enzymbildenden Acinussystems der Parotis und Submandibularis gegenüber der Äthioninschädigung läßt sich zwanglos damit erklären, daß das Äthionin zu einer elektiven Störung der Proteochylie führt. Faßt man alle morphologisch faßbaren Störungen der Drüsensekretion unter dem Begriff der Dyschylie zusammen, so stellt die Proteodyschylie jene Form dar, die sich in den enzymbildenden Drüsenepithelien abspielt und mit charakteristischen Veränderungen der Zellen (Schwund des Ergastoplasma, hydropische Umwandlung, basale Abschmelzung, Schwund der Enzymgranula, Zellnekrosen) einhergeht. Die Äthioninschädigung exokriner enzymbildender Drüsenzellen ist ein repräsentatives Beispiel für eine solche Proteodyschylie und erlaubt tiefere Einblicke in die allgemeine Pathologie der Sekretion.

Zusammenfassung

Untersucht wurde die Parotis, Submandibularis und Sublingualis von 43 jungen weißen Ratten und 20 weißen Mäusen, die tägliche intraperitoneale Injektionen von 0,5 mg Äthionin pro g Körpergewicht (Ratten durchschnittlich 650 mg Äthionin, Mäuse 240 mg Äthionin) erhalten hatten. Einige Ratten bekamen zusätzlich Pilocarpininjektionen. Die stärksten Veränderungen fanden sich bei weiblichen Ratten in der 2. Versuchswocche.

Die zellschädigende Wirkung des Äthionin trifft bevorzugt die amylasebildenden Acini der *Parotis*. Als primärer Angriffspunkt muß das basale Ergastoplasma angesehen werden (Verlust der Basophilie, Aufhellung und Vacuolisierung, herdförmige basale Abschmelzung). Die Endstücke der *Submandibularis* sind ebenfalls, jedoch in schwächerem Ausmaß betroffen. Die schleimbildenden Acini der *Sublingualis* zeigten keine, die Streifenstücke nur geringfügige Veränderungen. Selten fanden sich *Schleimmetamorphosen* in den Endstücken der Parotis und Submandibularis. Nach Testosterininjektionen traten bei weiblichen Ratten keine pathologischen Drüsenveränderungen auf.

Es wird angenommen, daß das Äthionin zu einer Schädigung des endoplasmatischen Reticulums und der Ribonucleoproteingranula (Ribosomen) führt. Sie beruht auf einer elektiven Proteodyschylie enzymbildender Drüsenzellen.

Summary

The parotid, submaxillary, and sublingual glands of 43 young white rats and 20 white mice were studied following daily intraperitoneal injections of 0.5 mg of ethionine/gm. body weight. The rats received on the average 650 mg of ethionine, the mice 240 mg. Some of the rats were given in addition injections of pilocarpine. During the two weeks of study the greatest changes were found in the female rats. Ethionine caused cellular damage, acting selectively on the amylase-producing acini of the parotid gland. The primary point of action should be regarded as the basal ergastoplasm (loss of basophilia, brightening and vacuolization, focal basal coagulation). The acini of the submaxillary gland were likewise involved, but to a lesser extent. The mucus-secreting acini of the sublingual gland were not altered; their secreting ducts revealed only slight changes. Alterations in the mucus were rarely found in the acini of the parotid and sub-

maxillary glands. No pathological changes appeared in the female rats after testosterone injections. It is assumed, that ethionine causes damage to the endoplasmic reticulum and to the ribonucleoprotein granules (ribosomes). It involves selective proteodyschylia of the enzyme-producing cells of merocrine tubuloacinar glands.

Literatur

- ALMEIDA, A. L. DE, and M. J. GROSSMAN: Experimental production of pancreatitis with ethionine. *Gastroenterology* **20**, 554 (1952).
- ALVIZOURI, M., and S. WAREN: Effects of DL-ethionine on the pancreas and other organs. *Arch. Path. (Chicago)* **57**, 130 (1954).
- BECKER, V.: Die chronische Äthioninvergiftung der Ratte. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 247 (1956).
- BECKER, V.: Zur Wirkungsweise und praktischen Bedeutung der sog. Antimetabolite. *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 221.
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1957.
- CHERRY, C. P., and A. GLUCKSMANN: Injury and repair following irradiation of salivary glands in male rats. *Brit. J. Radiol.* **32**, 596 (1959).
- DOERR, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem der Fermententgleisung im Pankreas. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **37**, 292 (1954).
- FARBER, E.: Studies on the chemical pathology of lesions produced by ethionine. *Arch. Path. (Chicago)* **67**, 1 (1959).
- FARBER, E., and H. POPPER: Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **74**, 838 (1950).
- FITZGERALD, J., and M. ALVIZOURI: Rapid restitution of the rat pancreas following acinar cell necrosis subsequent to ethionine. *Nature (Lond.)* **170**, 929 (1952).
- GAUTIER, A., et V. DIOMEDE-FRESA: Etude au microscope electronique de l'ergastoplasma des glandes salivaires du rat. *Mikroskopie* **8**, 23 (1953).
- GOLDBERG, R. C., and J. L. CHAIKOFF: Selective pancreatic acinar destruction by DL-ethionine. *Arch. Path. (Chicago)* **52**, 320 (1951).
- GOLDBERG, R. C., J. L. CHAIKOFF and A. H. DODGE: Destruction of pancreatic acinar tissue by DL-ethionine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **74**, 869 (1950).
- GÜLZOW, M., u. E. FIEDLER: Zur Äthioninpankreatitis der Ratte. *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr.* **19**, 93 (1959); **20**, 18 (1960).
- HENNING, N., u. K. HEINKEL: Untersuchungen über die Äthioninpankreatitis der Ratte. *Z. ges. exp. Med.* **120**, 221 (1953).
- KINNEY, TH. D., N. KAUFMANN and J. V. KLAVINS: Regeneration of pancreatic acini during ethionine administration. *Arch. Path. (Chicago)* **60**, 639 (1955).
- LORING, W. E., and L. J. HARTLEY: The destructive effects of DL-ethionine on the pancreas, stomach and submaxillary glands. *Amer. J. Path.* **31**, 521 (1955).
- POOL, J. G., and TH. H. SPAET: Ethionine-induced depression of plasma antihemophilic globulin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **87**, 54 (1954).
- POPPER, H. L., J. DE LA HUERGA and D. KOCH-WESER: Hepatic and pancreatic changes produced in rats by ethionine and their relation to human lesions. *Amer. J. Path.* **28**, 518 (1952).
- SCHWARZ, W., u. M. HOFMANN: Das Doppellamellensystem in den Drüsenzellen der Parotis. *4. Int. Kongr. Elektr. Mikr. Bd. 2, S. 369.* Berlin u. Heidelberg: Springer 1960.
- SEIFERT, G.: Über Spontanveränderungen in den großen Kopfspeicheldrüsen bei Laboratoriumstieren. *Beitr. path. Anat.* (im Druck).
- SEIFERT, G., u. R. GIESEKING: Elektronenmikroskopische Befunde am Rattenpankreas nach experimenteller Äthioninschädigung. *Beitr. path. Anat.* (im Druck).
- WACHSTEIN, M., and E. MEISEL: Protein depletion enhances pancreatic damage caused by ethionine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **77**, 569 (1951).
- WACHSTEIN, M., and E. MEISEL: Cellular changes accompanying the degenerative and regenerative phase of ethionine-induced pancreatic damage in the rat. *Lab. Invest.* **2**, 253 (1953).