

Zur Feinstruktur und Genese der Azinuszelltumoren der Glandula Parotis* **

G. HÜBNER, H. J. KLEIN und O. KLEINSASSER

Pathologisches Institut der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. M. EDER)
und Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Köln (Direktor: Prof. Dr. L. B. SEIFERTH)

Eingegangen am 14. März 1968

Fine Structure and Genesis of the Acinic Cell Carcinoma (Azinuszelltumor) of the Glandula Parotis

Summary. In four cases of acinic cell carcinoma of the parotid gland the fine structure of the tumor cells shows striking similarities to the serous acinar cells from human salivary glands. A detailed investigation of the cellular inclusions in the tumor cells reveals that two groups of cell inclusions occur: One group of tumor cell inclusions consists of electron dense amylase-resistant PAS-positive granules which correspond to the proenzyme granules of the serous acinar cell in the salivary glands. A second group of cell inclusions is electron transparent and PAS-negative. These inclusions are comparable in their morphological and fine structural properties to similar inclusions which can be found in the human serous salivary acinar cell, especially in the state of so-called mucoid degeneration. The electron-transparent cellular inclusions are interpreted to be the consequence of a disturbed production of secretory precursors occurring in damaged or less differentiated cells. Their presence in the cells of the acinic cell carcinoma explains some of the difficulties in the diagnosis of these rare tumors.

Zusammenfassung. Anhand von 4 Azinuszelltumoren der Ohrspeicheldrüse wird (in Erweiterung bereits mitgeteilter Befunde) die feinstrukturelle Organisation dieser Geschwülste beschrieben. Die für die Geschwulstzellen typischen intracellulären Einschlüsse stellen teils strahlendichte PAS-positive, teils strahlendurchlässige PAS-negative Inklusionen dar; beide Arten von Zelleinschlüssen kommen nebeneinander vor. Die PAS-positiven strahlendichten Einschlüsse entsprechen den typischen Proenzymgranula der menschlichen und tierischen Speicheldrüsen. Die strahlendurchlässigen PAS-negativen Einschlüsse gleichen Gebilden, die auch in der menschlichen Speicheldrüsenendstückzelle nachweisbar sind. Die Ansammlung derartiger PAS-negativer Zelleinschlüsse in Zellen des Azinuszelltumors führen zu einem histologischen Bild, das mit dem der sogenannten mukoiden Zellumwandlung, also einer besonderen Form einer Proteodyschylie der Speicheldrüsen vergleichbar ist; es ist dies offenbar Ausdruck einer gestörten Sekretbildung in stärker geschädigten oder entdifferenzierten Geschwulstzellen. Durch die beschriebenen Unterschiede im färberischen Verhalten und im feinstrukturellen Aufbau der Zellgranula der Azinuszelltumoren können die diagnostischen Schwierigkeiten bei der Abgrenzung der Azinuszelltumoren von anderen Geschwülsten der Speicheldrüsen erklärt werden.

Azinuszelltumoren der Glandula Parotis werden von den serösen Endstücken der Speicheldrüsen abgeleitet. Diese Auffassung fand durch histochemische Untersuchungen an Azinuszelltumoren eine gewichtige Stütze, zeigen doch die Zelleinschlüsse der Azinuszelltumoren ein ähnliches färberisches und histochemisches Verhalten wie die Proenzymgranula der serösen Speicheldrüsenendstückzellen (AZZOPARDI und SMITH, 1959; FEYRTER und PRETL, 1961; STIEBITZ, 1965; SEIFERT, 1966, hier Literatur; KLEINSASSER, HÜBNER und KLEIN, 1967; KLEIN, HÜBNER

* Mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Fr. B. GROHS, Fr. J. R. HUGENBERGER und Fr. I. HUISMANS sind wir für wertvolle technische Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

und KLEINSASSER, 1967). Eine sichere Abgrenzung der Azinuszelltumoren von anderen morphologisch ähnlichen Speicheldrüseneschwülsten bereitet jedoch nach wie vor erhebliche diagnostische Schwierigkeiten (KLEINSASSER u. Mitarb., 1967). Von feinstrukturellen Untersuchungen an Azinuszelltumoren sind daher weitere wichtige Aufschlüsse über die Art und Herkunft der Geschwulstzellen, insbesondere ihrer typischen Granula zu erwarten. Ein kurzer eigener Bericht über 3 Fälle von Azinuszelltumoren (KLEINSASSER u. Mitarb., 1967) sowie die kürzlich erfolgte Mitteilung eines Einzelfalles durch ECHEVARRIA (1967) haben tatsächlich gezeigt, daß die in den Geschwulstzellen nachweisbaren Granula mit den Proenzymgranula der serösen Speicheldrüsenzellen verglichen werden können. Nachdem wir nunmehr über insgesamt 4 Fälle von Azinuszelltumoren verfügen, soll hier ausführlicher als bisher möglich über feinstrukturelle Befunde bei diesen seltenen Geschwülsten berichtet werden. Es soll dabei vor allem der Frage nachgegangen werden, ob aufgrund der feinstrukturellen Analyse des uns zur Verfügung stehenden größeren Untersuchungsgutes die bisherige Auffassung von der Abkunft der Azinuszelltumoren zu Recht besteht, und ob die oben erwähnten Schwierigkeiten, diese Geschwülste lichtmikroskopisch mit ausreichender Sicherheit zu diagnostizieren, möglicherweise durch feinstrukturelle Besonderheiten der Zellgranula erklärt werden können.

Untersuchungsgut und Methodik

Zur Untersuchung kamen 4 Azinuszelltumoren; über den klinischen Verlauf und den histologischen Aufbau der ersten 3 Fälle haben wir in einer früheren Mitteilung berichtet (KLEINSASSER u. Mitarb., 1967; KLEIN u. Mitarb., 1967). Bei dem 1. Fall konnten insgesamt 3 Probeexzisionen, die jeweils mehrere Wochen auseinander lagen, untersucht werden. Bei dem 4. Fall handelte es sich um einen 60 Jahre alten Patienten mit einem 1960 erstmals operativ behandelten rezidivierenden Tumor der linken Ohrspeicheldrüse (damalige histologische Diagnose: Adenom), der bei seiner operativen Entfernung im Januar 1968 aus vier undeutlich begrenzten kirsch- und pflaumengroßen Knoten bestand, von denen einer den Musculus masseter bis zum Unterkieferknochen infiltrierend durchwachsen hatte.

An dem Geschwulstgewebe wurden nach Fixierung in 10%igem Formalin folgende Färbungen bzw. histochemische Reaktionen durchgeführt: H.-E.-, van Gieson-, Elastica-, Best-Karmin-, Astrablau- und Alcianblau-Färbung, Einschlußfärbung nach FEYRTER, MASSON-HAMPERL, Versilberung nach FOOT, PAS-Reaktion, diese auch nach vorangegangener Behandlung mit Diastase und mit Hyaluronidase.

Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurden Gewebstücke in 6,25%iger gepufferter (Sörensen-Puffer, pH 7,2) Glutaraldehydlösung für 30—120 min fixiert, in 0,2 m Rohrzuckerlösung (Sörensen-Puffer 7,0) gründlich für mindestens 16 Std gewaschen, in kleine Stücke zerschnitten und in üblicher Weise in Epon eingebettet. Ultradünnschnitte wurden mit Bleilösung nach Karnovsky A kontrastiert und ohne unterstützende Trägermembran in einem Siemens-Elmiskop IA Elektronenmikroskop untersucht. Zum Vergleich wurden Gewebstücke von einer Ohrspeicheldrüse sowie von drei Unterkieferdrüsen des Menschen, die bei der operativen Entfernung von Speicheldrüseneschwülsten gewonnen worden waren, in gleicher Weise wie oben beschrieben licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

Ergebnisse

Entsprechend dem früher beschriebenen lichtmikroskopischen Befund erkennt man elektronenmikroskopisch an den untersuchten Geschwulstabschnitten einen recht variablen Aufbau; in allen Tumoren sitzen die Geschwulstzellen einer Basalmembran auf (Abb. 1). Sie besitzen an der Zellbasis zahlreiche Fortsätze, die

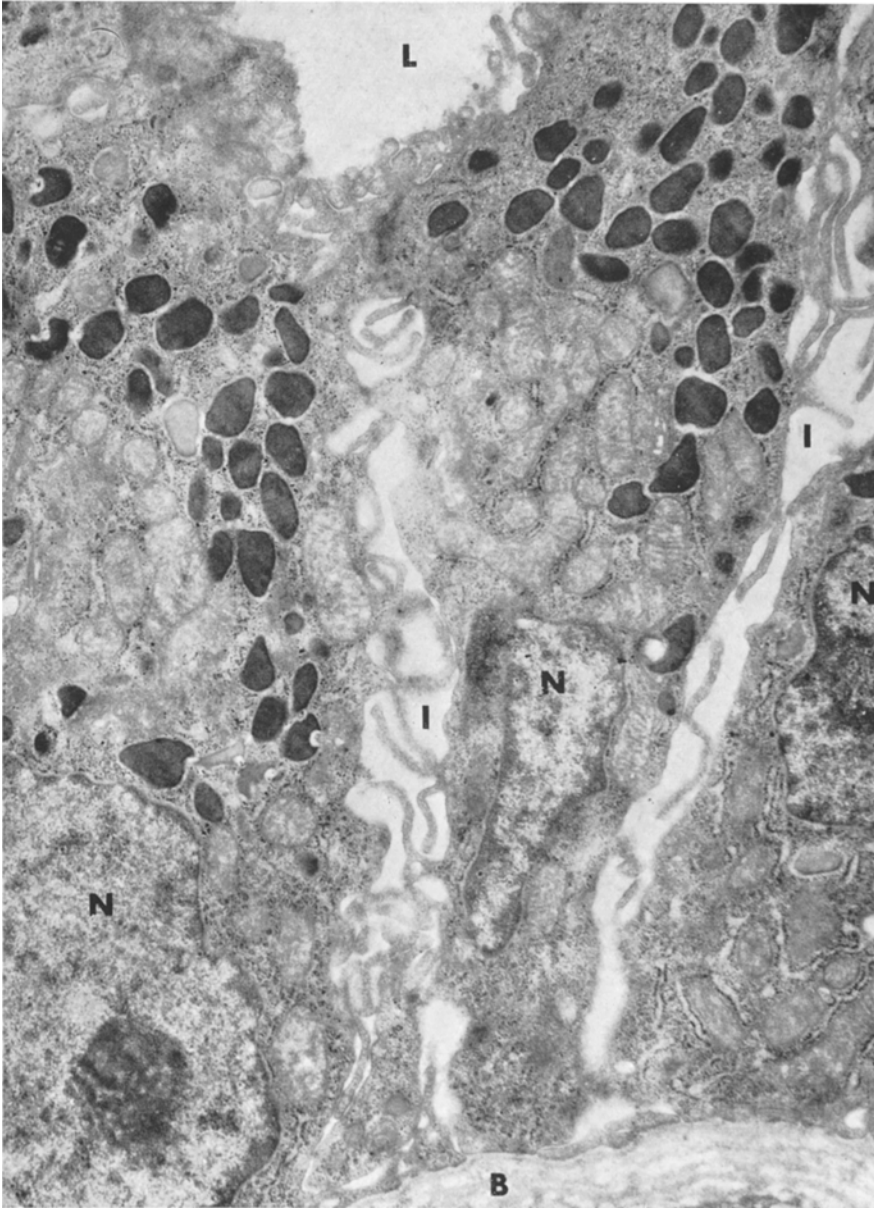


Abb. 1. Azinuszelltumor der Parotis. Im gezeigten Ausschnitt erkennt man Anschnitte von mehreren Geschwulstzellen: Am unteren Bildrand liegt die Zellbasis; die Zellen sitzen einer Basalmembran *B* auf. Am oberen Bildrand grenzen sie an einen lumenartigen Spaltraum *L*, in welchen sie plumpe Mikrovilli entsenden. Lange Geschwulstzellfortsätze ragen in die interzellulären Spalten. *I*. Vorwiegend im apikalen Cytoplasma der Geschwulstzellen zahlreiche strahlendichte Einschlüsse. *N* Zellkern. Arch.-Nr. 2046. Vergr. el.-optisch 2000 \times , Endvergr. 6500 \times

z.T. von der Basalmembran umhüllt sind (Abb. 2). An keinem der untersuchten Gewebstücke konnten innerhalb der Basalmembran gelegene Myoepithelzellen beobachtet werden. Bisweilen sind die Geschwulstzellen nach Art der Azinus-

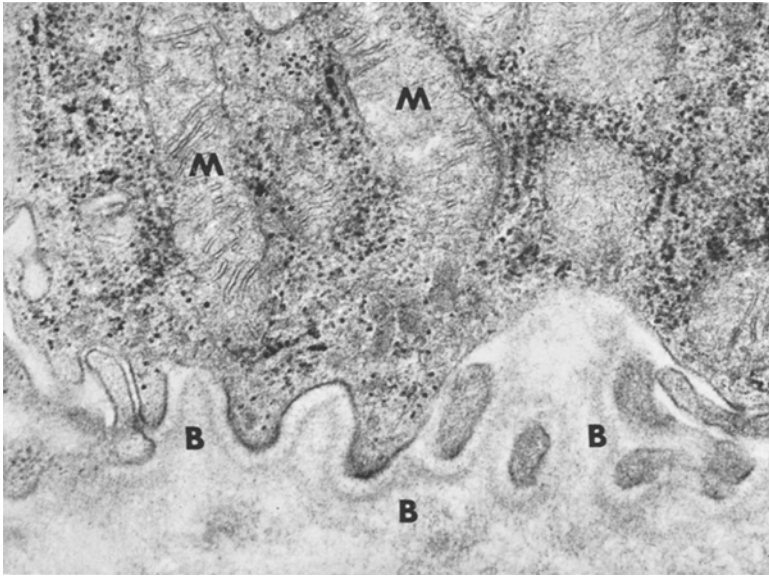


Abb. 2. Azinuszelltumor der Parotis. Basaler Ausschnitt aus einer Geschwulstzelle. An der Basis zahlreiche Zellfortsätze, die auf einer gewundenen Basalmembran *B* aufsitzen. *M* Mitochondrien. Arch.-Nr. 2041. Vergr. el.-optisch 10000 \times , Endvergr. 30000 \times

zellen normaler Speicheldrüsen um ein verzerrtes Lumen angeordnet (Abb. 1; s. auch KLEINSASSER u. Mitarb., 1967, Abb. 5), häufiger jedoch liegen sie in einem ziemlich ungeordneten trabekulären Verband. Die benachbarten Zellen hängen nur locker zusammen und entsenden in den interzellulären Spalt zahlreiche schlanke Zellfortsätze. Diese unterscheiden sich deutlich von den etwas plumperen kurzen Mikrovilli, die an der lumenwärtigen Oberfläche und ganz selten in der Nähe des Lumen an der seitlichen Zellbegrenzung vorkommen können (Abb. 1 u. 3). In der Gegend eines „Azinus“-Lumens sind die benachbarten Zellen durch typische Desmosomen verbunden; stellenweise erkennt man an den dicht beieinander liegenden Zellmembranen über längere Strecken eine auffallende Verdichtung des unmittelbar angrenzenden Geschwulstzellcytoplasmas (Abb. 4a). Dieses enthält meist zahlreiche Zelleinschlüsse, die in verschiedener Menge und Verteilung in allen Geschwülsten nachweisbar sind. Es handelt sich einmal um spärlich vorkommende, strahlendichte, von einer Einheitsmembran umgebene Einschlüsse. Sie entsprechen in Lage, Form und Größe den in Zellen verschiedenster Herkunft nachweisbaren Restkörpern (HÜBNER, 1968) und dürften Lipofusazineinschlüssen gleichzusetzen sein. Sehr viel zahlreicher als diese Restkörper sind die beiden andern regelhaft vorkommenden Arten von Zellinklusionen; es finden sich dabei einmal strahlendichte, von einer undeutlichen Membran umgebene, runde, ovale oder vielgestaltige Körper. Diese sind häufig in der Gegend des apikalen Zellpoles gelegen (Abb. 1, 3, 5, 6,). Kleinere derartige Einschlüsse sind gelegentlich in der Gegend des Golgi-Komplexes zu finden, wo auch ein typisches Zentriol nachweisbar ist. Eine weitere Art von Zelleinschlüssen schließlich stellen sich

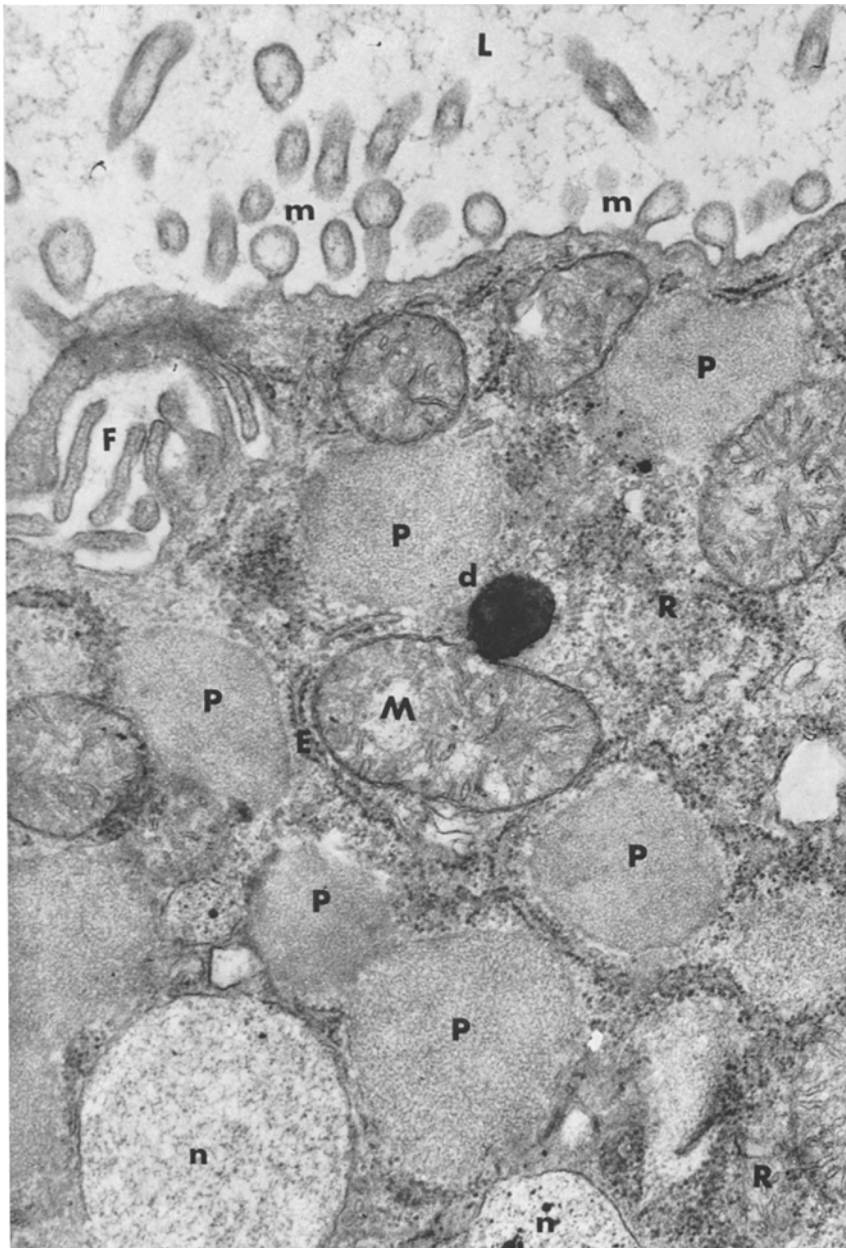


Abb. 3. Apikaler Teil einer Zelle eines Azinuszelltumors. Am oberen Bildrand ein lumenartiger Spaltraum *L*; an der Zelloberfläche zahlreiche plumpe Mikrovilli *m*. An der links gelegenen seitlichen Zellbegrenzung schlanke Zellfortsätze *F* in einem Interzellulärspace. Im apikalen Cytoplasma zahlreiche strahlendichte Einschlüsse *P* sowie 2 angeschnittene strahlendurchlässige Einschlüsse *n*. Daneben spärliche Ergastoplasmaprofile *E*, zahlreiche Ribosomen *R*, ein Mitochondrium *M* und ein dichtes Körperchen (dense body, Restkörper) *d*. Arch.-Nr. 1953. Vergr. el.-optisch 10000 \times , Endvergr. 32000 \times

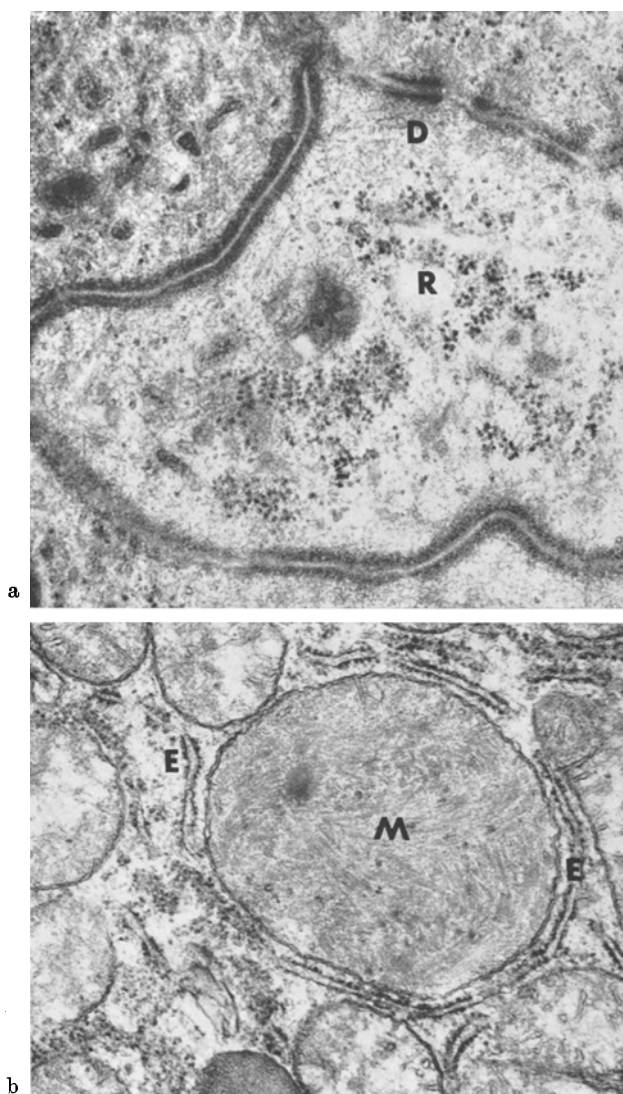


Abb. 4a u. b. Ausschnitte aus Geschwulstzellen eines Azinuszelltumors. a An der Grenze zwischen 2 benachbarten Geschwulstzellen ein Desmosom *D* sowie eine bandartige Verdichtung des unmittelbar an der Zellmembran gelegenen Geschwulstzellytoplasmas der beiden benachbarten Geschwulstzellen. *R* Ribosomen. Arch.-Nr. 2054, Vergr. el.-optisch 10000 \times , Endvergr. 30000 \times . b Neben spärlichem Ergastoplasma *E* ein geschwollenes Mitochondrium *M*, in dessen Matrix die Cristae fehlen und statt dessen ein feinfädiges Material erkennbar ist. Arch.-Nr. 1998, Vergr. el.-optisch 6000 \times , Endvergr. 18000 \times

als strahlendurchlässige, von einer häufig nur angedeuteten Membran umgebene, vacuoläre ovale oder runde Inklusionen dar (Abb. 3, 5, 6). Diese strahlendurchlässigen, also optisch hellen Zelleinschlüsse enthalten ein amorphes feinkörniges oder feinfädiges Material; sie sind zahlreich in den Fällen 3 und 4, spärlich im Falle 1 nachweisbar. Dagegen sind die strahlendichten, also elektronenoptisch

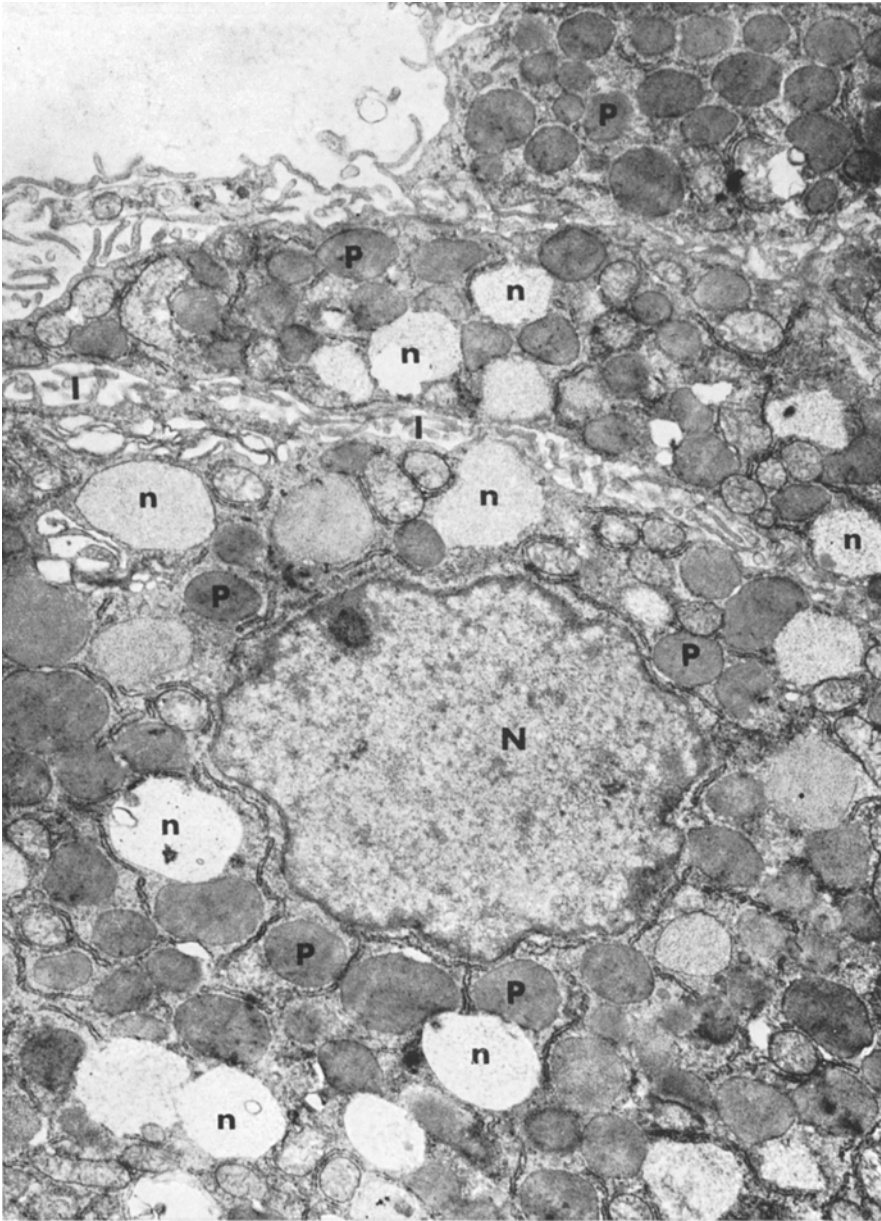


Abb. 5. Ausschnitt aus einem Azinuszelltumor zeigt Anschnitte von 3 Geschwulstzellen. Während die am re. oberen Bildrand gelegene Zelle nur strahlendichte Einschlüsse (*P*) enthält, liegen in den beiden darunter gelegenen Geschwulstzellen zahlreiche strahlendichte Einschlüsse *P* neben strahlendurchlässigen Einschlüssen *n*. Im Interzellularspalt *I* zahlreiche Zellfortsätze. *N* Zellkern. Arch.-Nr. 2029, Vergr. el.-optisch 3000 \times , Endvergr. 9700 \times

dunklen Einschlüsse besonders häufig in den Fällen 2 und 4, spärlicher im Fall 3 und nur mit Mühe im Fall 1 auffindbar. Zwischen den hier beschriebenen Arten

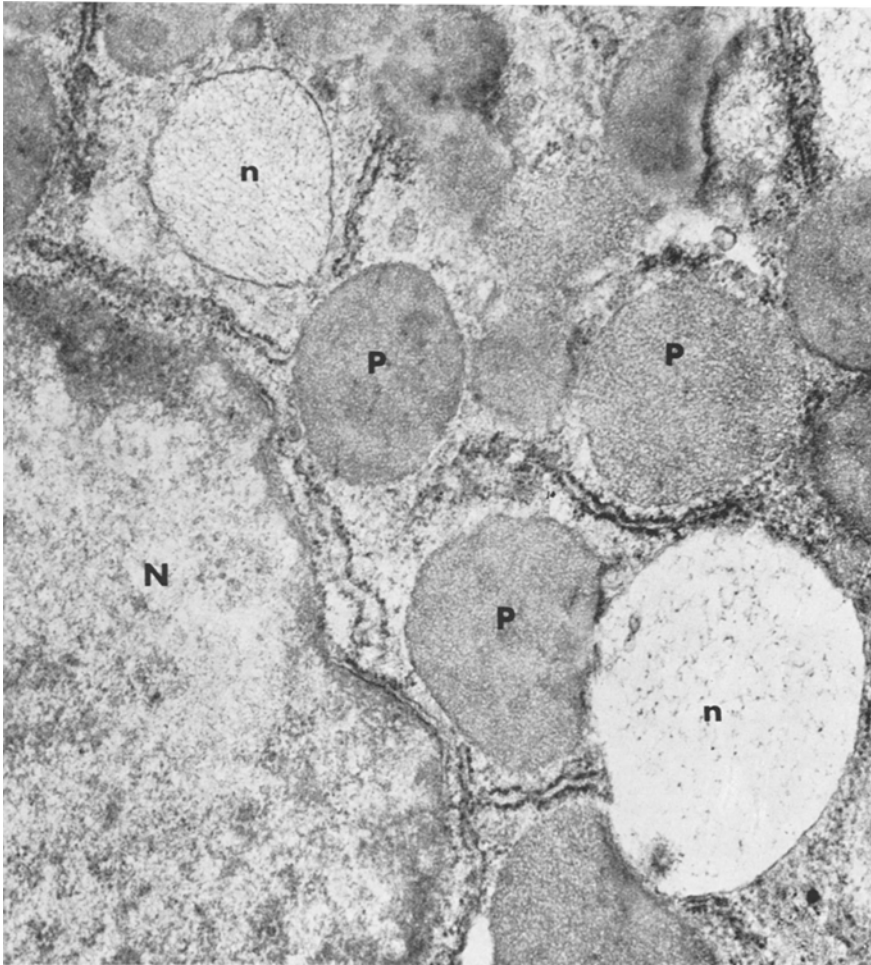


Abb. 6. Azinuszelltumor. Ausschnitt aus einer Geschwulstzelle zeigt bei stärkerer Vergrößerung neben dem angeschnittenen Zellkern *N* zahlreiche strahlendichte, von einer undeutlichen Membran begrenzte Zelleinschlüsse *P* sowie 2 strahlendurchlässige Einschlüsse *n*, dazwischen spärliches Ergastoplasma. Arch.-Nr. 2031.

Vergr. el.-optisch 10000 \times , Endvergr. 30000 \times

von Zelleinschlüssen finden sich im Cytoplasma der Geschwulstzellen kleine, regelmäßig gebaute, längliche Mitochondrien. Im Falle 3 und 4 sind einzelne vergrößerte Mitochondrien mit Schwund der Cristae festzustellen. Die Mitochondrienmatrix ist hier mit einem aufgefiederten faserigen Material erfüllt (Abb. 4b). Ergastoplasmprofile liegen in größerer Zahl diffus im Cytoplasma der Geschwulstzellen verstreut; daneben sind zahlreiche Polyribosomen erkennbar (Abb. 3—6). Das glatte endoplasmatische Reticulum ist nur ganz spärlich vorhanden. Glykogen ist vereinzelt in bestimmten Geschwulstpartien in solchen Zellen feinkörnig nachweisbar, die keine typischen Zelleinschlüsse enthalten (Fall 1).

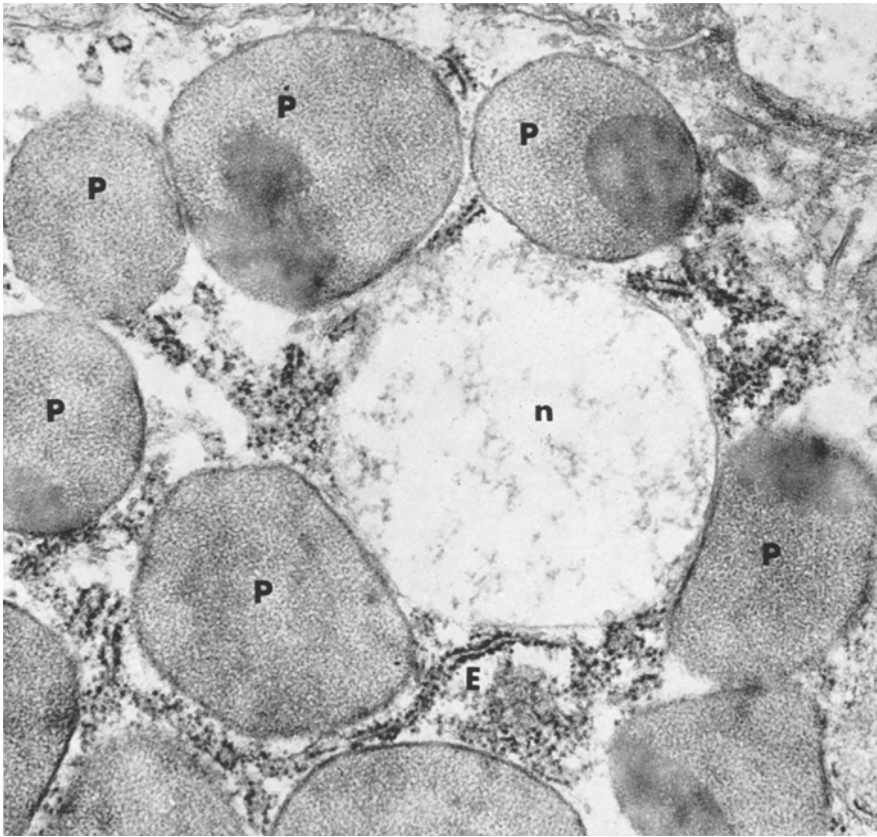


Abb. 7. Glandula submandibularis des Menschen. Ausschnitt aus einer Zelle eines serösen Endstückes. Neben mehreren strahlendichten, von einer undeutlichen Membran umgebenen Einschlüssen *P*, die z.T. eine stärker strahlendichte Inklusion enthalten, liegt ein strahlendurchlässiger Zelleinschluß *n*. *E* Ergastoplasma. Arch.-Nr. 2103. Vergr. el.-optisch 10000 \times , Endvergr. 34000 \times

Die Zellkerne zeigen meist den üblichen Aufbau, insbesondere einen großen Nucleolus sowie ein deutliches Chromatingerüst. In denjenigen Geschwulstzellen, die vorwiegend mit strahlendurchlässigen vacuolären Einschlüssen erfüllt sind, fällt an den Zellkernen ein rarefiziertes Chromatingerüst auf; häufig ist am Zellkern dieser Zellen Chromatin überhaupt nicht darstellbar: die Kernsubstanz erscheint dann trotz Aldehydfixierung mäßig strahlendicht und homogen. — Am Interstitium der untersuchten Geschwulstabschnitte finden sich keine Besonderheiten.

Feinstruktur der untersuchten menschlichen Speicheldrüsen

An den untersuchten menschlichen Speicheldrüsen ließen sich die bekannten Befunde erheben, wie sie bereits von anderen Autoren festgestellt worden sind (FERNER und GANSLER, 1961; TANDLER, 1962). In allen untersuchten serösen Speicheldrüsenazini sind in einzelnen Zellen Restkörper zu erkennen. Die Pro-

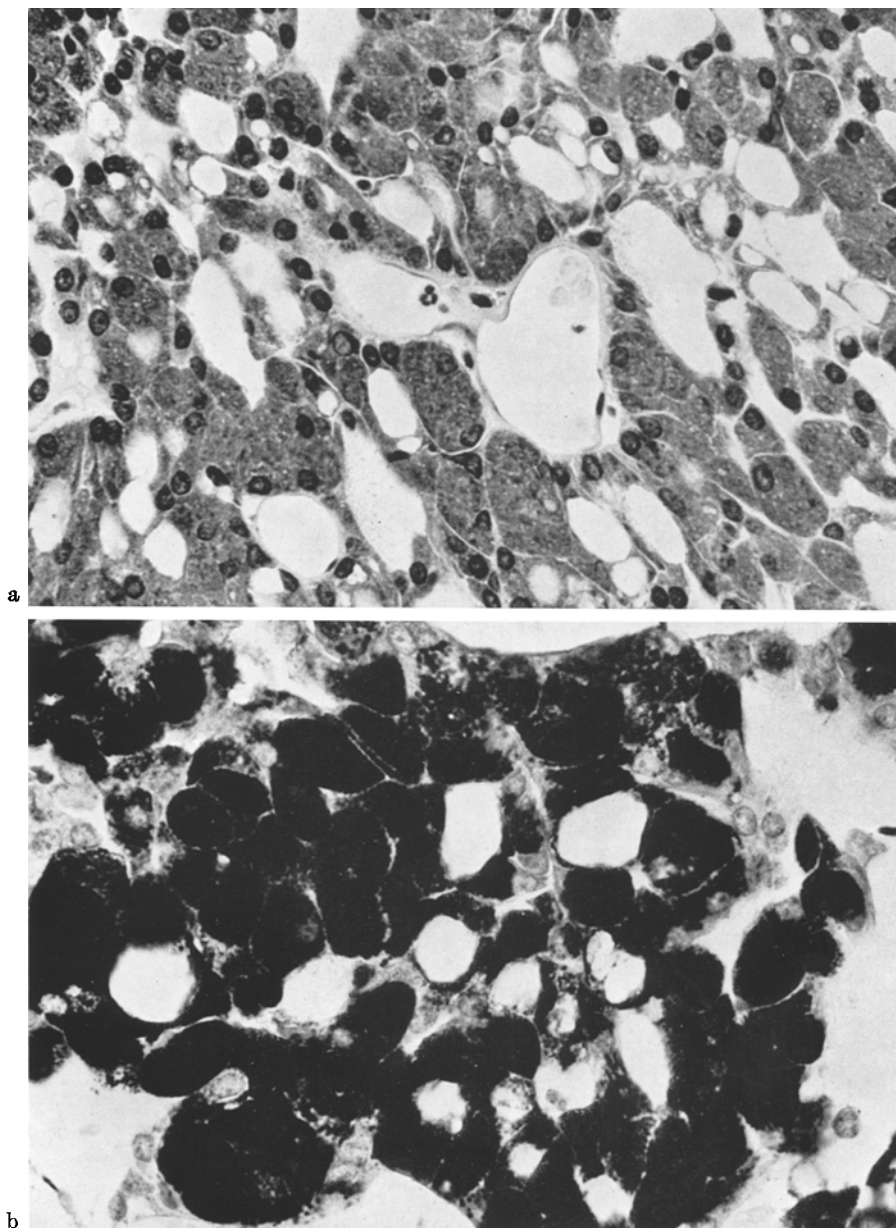


Abb. 8. Ausschnitt aus einem Azinuszelltumor des Menschen (Fall 4). a Hämatoxylin-Eosinfärbung zeigt feinkörniges, stärker basophiles Cytoplasma der Geschwulstzellen. Vergr. ca. $560\times$. b PAS-Reaktion nach Vorbehandlung mit Diastase: Die Mehrzahl der Geschwulstzellen ist von diastasefesten, PAS-positiven Einschlüssen erfüllt. Vergr. ca. $560\times$

enzymgranula stellen sich als ovale, ziemlich strahlendichte, von einer undeutlichen Membran umgebene Einschlüsse dar (Abb. 7). Ihre Matrix ist meist homogen, stellenweise enthält sie eine zentral oder exzentrisch gelegene Verdichtung. Da-

neben finden sich in geringer Menge vacuoläre strahlendichte Einschlüsse, die ebenfalls von einer unscharfen Membran umgeben sind. Selten ist auch an diesen Einschlüssen eine zentrale oder exzentrisch gelegene Verdichtung zu erkennen (Abb. 7).

Färberische Untersuchungen

In diesem Zusammenhang soll nur auf die für unsere Untersuchung wichtigen färberischen Untersuchungen eingegangen werden. Ihre Ergebnisse haben wir z.T. bereits andernorts mitgeteilt (KLEINSASSER u. Mitarb., 1967; KLEIN u. Mitarb., 1967), z.T. sollen sie in einer eigenen Veröffentlichung ausführlich diskutiert werden. — *PAS-Reaktion*: Die Azinuszellen der Ohrspeicheldrüse sowie die serösen Endstückzellen der untersuchten Submandibulardrüsen zeigen eine stark positive PAS-Reaktion zahlreicher Proenzymgranula. Daneben sind besonders an den Unterkieferdrüsen Endstücken gleich große, gering lichtbrechende, ovale und PAS negative Vacuolen zu erkennen. Diese Befunde sind durch Diastasevorbehandlung der Schnitte nicht zu beeinflussen. — Die Zellen der Azinuszelltumoren sind dann, wenn sie zahlreiche Einschlüsse enthalten, wie in unseren Fällen 2 und 4, vollgestopft mit PAS-positiven Granula (Abb. 8). Zellen, die hingegen vorwiegend elektronenoptisch helle, strahlendurchlässige vacuoläre Einschlüsse enthalten, wie in unserem Falle 3, zeigen bei der PAS-Reaktion in diesen Bezirken nur einen schwachen Ausfall der Färbung, wobei das Reaktionsprodukt nicht granulär, sondern retikulär angeordnet ist. Zwischen dem zarten PAS-positiven Netzwerk liegen optisch leere Vacuolen. Der Ausfall der Reaktion ist auch hier durch eine Vorbehandlung mit Diastase nicht beeinflussbar. Die Astra- und Alcianblau-Färbung verlief an allen Zelleinschlüssen wie an dem gelegentlich interzellulär gelegenen diffusen Material stets negativ.

Diskussion der Befunde

Der Gewebsaufbau der untersuchten Azinuszelltumoren entspricht in der Regel nicht den typischen Drüsenazini der Speicheldrüsen; bisweilen sind jedoch in verzerrter Form Drüsenazini angedeutet. Dagegen findet man bei feinstruktureller Untersuchung an den Geschwulstzellen sowohl an der Zellbasis wie an den Seitenflächen zahlreiche Zellfortsätze, die in den erweiterten Basal- und Interzellularraum hineinragen. Diese Eigenheiten entsprechen durchaus den Verhältnissen bei der normalen serösen Endstückzelle der Speicheldrüsen. Das gleiche gilt für die Ausbildung von Desmosomen an der Grenze von benachbarten Zellen. An der Zelloberfläche gelegene plumpe Mikrovilli zeigen einen ähnlichen Aufbau wie die Sekretkapillaren der menschlichen Speicheldrüsenazini (FERNER u. GANSLER, 1961; TANDLER, 1962; ECHEVARRIA, 1967); allerdings finden sich diese Mikrovilli im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der menschlichen serösen Azinuszelle nur ausnahmsweise an der seitlichen Zellbegrenzung, vorwiegend aber am Lumen der Pseudoazini. Die hier beschriebenen Verhältnisse an der seitlichen Begrenzung der Geschwulstzellen lassen sich zwanglos als Ausdruck des atypischen Wachstums der Geschwülste erklären. — Im Gegensatz zu den Befunden von MYLIUS (1960) konnten wir an unseren 4 Fällen analog zur Beobachtung von ECHEVARRIA (1967) weder licht- noch elektronenoptisch Korbzellen nachweisen. Gegenüber anderen Speicheldrüsentumoren mit adenomatösem Aufbau wie Mischtumoren,

Zylindromen, onkocytären Geschwülsten (MYLIUS, 1960; HÜBNER, PAULUSSEN u. KLEINSASSER, 1967) oder den Speicheldrangcarcinomen (KLEINSASSER, KLEIN u. HÜBNER, 1968) ist beim Wachstum der Azinuszelltumoren nur die Endstückzelle beteiligt.

Der Ausschluß von Korbzellen ist praktisch wichtig, beobachteten wir doch einen klinisch bösartigen Speicheldrüsentumor, dessen Zellen zahlreiche diastasefeste PAS-positive Einschlüsse aufwiesen. Bei genauer lichtmikroskopischer und insbesondere elektronenmikroskopischer Untersuchung ließ sich zeigen, daß die Zelleinschlüsse PAS-positive Restkörper darstellten, die zumeist in typischen oder atypischen Korbzellen gelegen waren.

In Übereinstimmung mit ECHEVARRIA möchten wir auf die manchmal schwierige Abgrenzung der Azinuszelltumoren gegenüber anderen glykogenhaltigen adenomatösen Tumoren hinweisen; außer einer sorgfältigen Beurteilung des Verhaltens der Zelleinschlüsse nach Diastasevorbehandlung und nachfolgender PAS-Reaktion kann eine feinstrukturelle Untersuchung, die notfalls auch an gewöhnlichem, formalinfixiertem Material vorgenommen werden kann (HÜBNER u. PAULUSSEN, 1968), rasch Klarheit schaffen. — Glykogen kommt in Azinuszelltumoren offenbar nicht regelhaft vor; wir fanden es nur an einzelnen Zellen, die keine der typischen Zelleinschlüsse enthielten (Fall 1). — Restkörper nach Art des Lipofuszin stellen in den Geschwulstzellen wie in allen anderen Zellarten keine Besonderheit dar. Die mäßig zahlreichen Geschwulstzellmitochondrien zeigen vereinzelt eine eigenartige, von einer Vergrößerung begleitete Destruktion der Cristae und eine Anfüllung der Matrix mit einem aufgefiederten Material (Abb. 4b). Diese in zwei der Azinuszelltumoren beobachtete Mitochondrienveränderung hat eine gewisse Ähnlichkeit mit derjenigen, die EKHOLM, EDLUND und ZELANDER (1962) an den Pankreasendstückzellen nach kurzer Äthionineinwirkung beschrieben haben. — Die Geschwulstzellen besitzen eine reichliche Ausstattung mit Ergastoplasmaprofilen und zahlreichen freien Ribosomen; allerdings ist eine Aggregation des Ergastoplasma in unseren Fällen im Gegensatz zu der Beobachtung von ECHEVARRIA nur vereinzelt zu beobachten gewesen. Wichtigster Bestandteil der Geschwulstzellen des Azinuszelltumors sind ganz offensichtlich die Zelleinschlüsse, deren Vorkommen zur Abgrenzung der Azinuszelltumoren als einer besonderen Gruppe von Speicheldrüsendgeschwülsten geführt hat. Im Gegensatz zu der Beobachtung von ECHEVARRIA sind diese Einschlüsse in unserem Material nicht einheitlich. Man kann zwei verschiedene Formen unterscheiden: Die eine Form ist elektronendicht, also dunkel, und ziemlich scharf begrenzt. Wie bereits lichtmikroskopisch nachweisbar, liegen diese strahlendichten Granula meist an der lumenwärtigen Zellregion (AZZOPARDI u. SMITH, 1959; KLEIN, KLEINSASSER u. HÜBNER, 1967, Abb. 2). Sie sind diastasefest, PAS-positiv und besitzen große Ähnlichkeit mit den strahlendichten Proenzymgranula, die wir in Übereinstimmung mit FERNER u. GANSLER (1961) in den serösen Speicheldrüsenzinzellen vorgefunden haben (Abb. 7); sie kommen im übrigen auch an der Parotis von Maus und Ratte zur Beobachtung (SCOTT u. PEASE, 1959; PARKS, 1961). Kleine strahlendichte Geschwulstzelleinschlüsse lagen oft in der Nähe des Golgi-Komplexes; in Analogie zu den Verhältnissen an der serösen Speicheldrüsenzinzelle spielt offenbar auch in den Geschwulstzellen der Golgi-Komplex bei der intrazellulären Bereitung der Sekretvorstufen eine wichtige Rolle. Nachdem wir niemals die PAS-positiven dichten Einschlüsse zwischen den Geschwulstzellen

gesehen haben, und eine Abgabe der Einschlüsse in den Interzellularraum ebenfalls nicht beobachten konnten, dürften die Einschlüsse längere Zeit in den Geschwulstzellen liegen bleiben. Hierdurch erklärt sich die größere Strahlendichte dieser Inklusionen im Vergleich mit der normalen serösen Endstückzelle.

Die zweite, strahlendurchlässige, also helle Form von Zelleinschlüssen ist offensichtlich PAS-negativ. Sie kam häufig gemeinsam mit den strahlendichten, PAS-positiven Einschlüssen in den Geschwulstzellen vor, in unserem Falle 3 waren in manchen Geschwulstzellabschnitten herdförmig alle Zellen damit angefüllt. Diese Zelleinschlüsse besitzen eine große Ähnlichkeit mit gleichartigen Inklusionen, die in menschlichen Speicheldrüsenendstückzellen vorkommen (Abb. 7, FERNER u. GANSLER, 1961). Das lichtmikroskopische Bild dieser von hellen Zelleinschlüssen durchsetzten Geschwulstzellen ist der sog. mukoiden Zellumwandlung der Speicheldrüsenzellen vergleichbar (SEIFERT, 1962, 1964, 1966; dort Literatur). Bei elektronenmikroskopischer Untersuchung wurden ähnliche Einschlüsse von SEIFERT und GIESEKING (1961) sowie von EKHOLM, EDLUND und ZELANDER (1962) am Rattenpankreas nach Äthioninvergiftung beobachtet; gleichartige Zelleinschlüsse haben WEISBLUM, HERMAN und FITZGERALD (1962) am Pankreas der Ratte beim experimentellen Proteinmangel und PARKS (1962) nach Pilocarpingabe sowie bei der Auffütterung am Hungertier abgebildet. Wir halten diese strahlendurchlässigen PAS-negativen Zelleinschlüsse für den Ausdruck einer abartigen Sekretbildung in entdifferenzierten oder geschädigten Geschwulstzellen. Diese Annahme wird durch die Tatsache gestützt, daß die Kerne von Geschwulstzellen, die besonders zahlreiche PAS-negative Einschlüsse enthalten, aufgetrieben sind und ein stark reduziertes Chromatingerüst besitzen; gleichartige Kernanomalien wurden übrigens von WEISBLUM, HERMAN und FITZGERALD (1962) an den Zellkernen der Azinuszellen des Pankreas beim experimentellen Proteinmangel festgestellt. — Die PAS negativen Einschlüsse sind meist von einer undeutlichen, stets glatten Membran umgeben. Es läßt sich daher nicht mit Bestimmtheit feststellen, ob sie etwa transformierte Zisternen des Ergastoplasma darstellen.

Die dargelegten Befunde zeigen deutlich, daß es sich bei den PAS-negativen, hellen Zelleinschlüssen ganz offensichtlich ebenso wie bei den strahlendichten PAS-positiven Inklusionen um Zellprodukte handelt, die auch in der normalen serösen menschlichen Speicheldrüsenzelle vorkommen. Es handelt sich allerdings dabei offenbar um die Bildung abartiger Sekretionsvorstufen, vergleichbar mit der mukoiden Zellumwandlung (SEIFERT, 1962, 1964, 1966), also einer besonderen Form von Proteodyschylie in den Azinuszellen geschädigter Speicheldrüsen. Da somit in den Zellen des Azinuszelltumors entgegen den bisherigen Kenntnissen PAS-negative Zelleinschlüsse regelhaft vorkommen, lassen sich die eingangs erwähnten Schwierigkeiten bei der diagnostischen Abgrenzung der Azinuszelltumoren von anderartigen Speicheldrüseneschwülsten ohne weiteres erklären.

Die hier vorgelegten feinstrukturellen Untersuchungen haben die bisherige Auffassung von der Abkunft der Azinuszelltumoren von den serösen Endstückzellen der Speicheldrüsen weiterhin bestätigt. Die Schwierigkeiten in der diagnostischen Abgrenzung der Azinuszelltumoren konnte darüber hinaus durch Besonderheiten der in den Geschwulstzellen regelhaft vorkommenden verschiedenartigen Sekretionsvorstufen erklärt und der morphologische Aufbau dieser Geschwülste dadurch unserem Verständnis näher gebracht werden.

Literatur

- AZZOPARDI, J. G., and O. D. SMITH: Salivary gland tumors and their mucins. *J. Path. Bact.* **77**, 131—140 (1959).
- ECHEVARRIA, R. E.: Ultrastructure of the acinic cell carcinoma and clear cell carcinoma of the parotid gland. *Cancer (Philad.)* **20**, 563—571 (1967).
- EKHOLM, R., Y. EDLUND, and T. ZELANDER: The ultrastructure of the rat exocrine pancreas after brief ethionine exposure. *J. Ultrastruct. Res.* **7**, 102—120 (1962).
- FERNER, H., u. H. GANSLER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Glandula submandibularis und parotis des Menschen. *Z. Zellforsch.* **55**, 148—178 (1961).
- FEYRTER, F., u. K. PRETL: Über den Azinuszelltumor der Glandula parotis. *Z. Krebsforsch.* **64**, 371—380 (1961).
- HÜBNER, G.: Die pathischen Reaktionen des Lebergewebes. Eine elektronenmikroskopische Studie. Veröff. morph. Path. H. 78. Stuttgart: Gustav Fischer 1968.
- , u. F. PAULUSSEN: Die Feinstruktur des Gewebes nach protrahierter Formalinfixierung. *Virchows Arch. path. Anat., Abt. B* **1**, 107—119 (1968).
- — u. O. KLEINSASSER: Zur Feinstruktur und Genese der Onkocyten. *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 34—50 (1967).
- KARNOWSKY, M. J.: Simple methods for staining with lead at high pH in electron microscopy. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 729—732 (1961).
- KLEIN, H. J., O. KLEINSASSER u. G. HÜBNER: Zur Morphologie, Histochemie und Ultrastruktur der Azinuszelltumoren der Glandula parotis. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **51**, 350—353 (1967).
- KLEINSASSER, O., G. HÜBNER u. H. J. KLEIN: Azinuszelltumoren der Glandula parotis. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **180**, 33—50 (1967).
- H. J. KLEIN u. G. HÜBNER: Speicheldrüsencarcinome. Eine den Milchgangcarcinomen der Brustdrüse analoge Gruppe von Speicheldrüsentumoren. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* (1968) (im Druck).
- MYLIUS, E. A.: The identification and the role of the myoepithelial cell in salivary gland tumors. *Acta path. microbiol. scand.* **50**, Suppl. 139 (1960).
- PARKS, H. F.: On the fine structure of the parotid gland of mouse and rat. *Amer. J. Anat.* **108**, 303—329 (1961).
- Morphological study of the extrusion of secretory material by the parotid glands of mouse and rat. *J. Ultrastruct. Res.* **6**, 449—465 (1962).
- SCOTT, B. L., and D. C. PEASE: Electron microscopy of the salivary and lacrimal glands of the rat. *Amer. J. Anat.* **104**, 115—161 (1959).
- SEIFERT, G.: Elektronenmikroskopische Befunde an den Speicheldrüsenazini nach Einwirkung von Noradrenalin. *Beitr. path. Anat.* **127**, 111—136 (1962).
- Die Sekretionsstörungen (Dyschylien) der Speicheldrüsen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 103—188 (1964).
- Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: *Spezielle pathologische Anatomie*, Hrsg.: W. DOERR u. E. UEHLINGER, Bd. I. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- , u. R. GIESEKING: Elektronenmikroskopische Befunde am Rattenpankreas nach experimenteller Äthioninschädigung. *Beitr. path. Anat.* **124**, 82—107 (1961).
- STIEBITZ, R.: Über Azinuszelltumoren (Azinuszellcarcinome) der Parotis. *Wien. klin. Wschr.* **77**, 718—721 (1965).
- TANDLER, B.: Ultrastructure of the human submaxillary gland. I. Architecture and histological relationship of the secretory cells. *Amer. J. Anat.* **111**, 287—307 (1962).
- WEISBLUM, B., L. HERMAN, and P. J. FITZGERALD: Changes in pancreatic acinar cells during protein deprivation. *J. Cell Biol.* **12**, 313—328 (1962).

Priv.-Doz. Dr. G. HÜBNER
Dr. H.-J. KLEIN
Pathologisches Institut der Universität
5000 Köln-Lindenthal
Josef Stelzmann-Str. 9

Prof. Dr. O. KLEINSASSER
Universitäts-HNO-Klinik
5000 Köln-Lindenthal
Josef Stelzmann-Str. 9