

Zur Feinstruktur und Genese der Cylindrome der Speicheldrüsen* **

Weitere Untersuchungen zur Rolle myoepithelial differenzierter Zellen
in Speicheldrüsengeschwülsten

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

Pathologisches Institut der Universität zu Köln (Direktor: Prof. Dr. M. EDER)
und Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität zu Köln
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. F. WUSTROW)

Eingegangen am 17. März 1969

*Fine Structure and Genesis of Cylindroma (Adenoidcystic Carcinoma)
of the Salivary Glands*

Further Investigations on the Role of Myoepithelial Differentiated Cells in Salivary Gland Tumors

Summary. Studies of the fine structure of the cylindroma (Adenoidcystic carcinoma) of the salivary glands revealed that myoepithelial cells are structurally important in this tumor. The cells produce large quantities of interstitial, basement membrane-like, fibrillar substance which forms the typical cylindrical structures. Connective tissue cells do not take part in producing this substance. The myoepithelial cells are in part separated from the epithelial cells, and may be present also within the interstitial material. — Comparison with a dermal cylindroma (Spiegler tumor) suggests that the process of "basal secretion" is also responsible for the formation of the cylindrical structures in cylindromas of other organs. The basal formation of intercellular substance in the adenoidcystic carcinoma is comparable to the production of "myxomatous" interstitial substance by myoepithelial cells in the so-called mixed tumor (Pleomorphic adenoma). — It can be assumed that the origin of the adenoidcystic carcinoma, as that of other tumors consisting of myoepithelial and epithelial cells can be traced to the peripheral duct system, presumably the intercalated ducts. Variations in the differentiation and function of epithelial and myoepithelial cells in the mixed tumor, the salivary duct carcinoma, and the adenoid-cystic carcinoma account for the different structure and growth pattern in these tumors.

Zusammenfassung. Im Cylindrom der Speicheldrüsen spielen myoepithelial differenzierte Zellen beim Geschwulstaufbau eine wesentliche Rolle. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim normalen Speicheldrüsengewebe haben die basal gelegenen myoepithelialen Zellen den Zusammenhang mit den mehr epithelial differenzierten Geschwulstzellen vielfach verloren. Sie produzieren eine basalmembranartige Intercellularsubstanz, in der außer bandartigen Verdichtungen nach Art einer Lamina densa der Basalmembran sowohl aperiodische als auch periodisch gestreifte Fibrillen vorkommen. Bindegewebzellen sind bei der Bildung dieser zylinderbildenden Substanz nicht beteiligt. In den zum Vergleich untersuchten Speicheldrüsenmischtumoren sind strukturell und funktionell gleichartige Zellen ebenfalls für die Genese der interzellulären Substanz verantwortlich. Ebenso wie beim Mischtumor ist im Cylindrom der Speicheldrüsen eine echte exokrine Sekretion bei der Bildung der Intercellularsubstanz nicht nachweisbar. Ein Vergleich mit dem Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor) zeigt, daß hier, wie wohl auch in allen anderen cylindromatösen Geschwülsten ebenfalls eine basale Zellabsonderung zur Zylinderbildung führt. Myoepitheliale Zellen spielen aber bei diesem Vorgang im Cylindrom der Haut offenbar keine wesentliche Rolle, auch weicht die Struktur der Intercellularsubstanz von derjenigen der Speicheldrüsencylindrome ab. — Wie

* Mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Frl. B. GROHS, R.-J. HUGENBERGER und Fr. M. PETERS danken wir für wertvolle technische Mitarbeit.

bei anderen Speicheldrüsengeschwülsten, bei denen Myoepithelzellen vorkommen, ist der Ausgangspunkt der Speicheldrüsencylindrome in die Schaltstücke zu verlegen. Die hier vorkommenden indifferenten Zellen sind bei der Geschwulstbildung in der Lage, die verschiedenartigen Differenzierungsmöglichkeiten des Speicheldrüsenepithels zu verwirklichen. Dies ist besonders im Speicheldrüsenmischtumor der Fall, wo in den epithelialen Abschnitten nahezu alle epithelialen Differenzierungspotenzen realisiert werden können. Die myoepithelial differenzierten Zellen zeigen Störungen im Zellzusammenhang und eine überschießende Bildung von basalmembranartiger Intercellulärsubstanz, wobei es zur Bildung der schleimartigen und knorpeligen Strukturen kommt. Im Speichelgangcarcinom ist bei geringer epithelialer Zell-differenzierung und regelhaftem Zellzusammenhang die Funktion der Myoepithelzellen offenbar intakt: Diese Geschwülste zeigen einen organoiden Aufbau. — Im Cylindrom schließlich ist die epitheliale Zelldifferenzierung ähnlich wie im Speichelgangcarcinom nur unvollkommen verwirklicht; die strukturellen und funktionellen Störungen der myoepithelialen Zellen, nämlich ein gelockerter Zellzusammenhang bei vermehrter Produktion von Intercellulärsubstanz sind für die Ausbildung der typischen Geschwulststrukturen verantwortlich.

Das Cylindrom der Speicheldrüsen [BILLROTH, 1859, synonyme Bezeichnung im anglo-amerikanischen Schrifttum Adenoidcystic Carcinoma (SPIES, 1930)] ist eine bösartige Geschwulst, die überall im Bereich der Kopfspeicheldrüsen bis hinab in das Gebiet der bronchialen Schleimdrüsen (HAMPERL, 1937) vorkommt. In seiner häufigsten Formvariante, der alveolär-kribriformen Struktur, ist es cylindromatösen Tumoren anderer Organe, z. B. der Brustdrüse und der Haut oft sehr ähnlich. Makroskopisch ähneln die Cylindrome der Speicheldrüsen in Form, Konsistenz und Abgrenzung häufig den Mischtumoren (pleomorphen Adenomen) der Speicheldrüsen (SEIFERT, 1966). FEYRTER faßt sie als eine Sonderform der Speicheldrüsenmischtumoren auf; sie sollen sich von den Korbzellen, dem Äquivalent des „helle Zellen Organs“ der Speicheldrüsen ableiten (BÖCK u. FEYRTER, 1963). Während das Vorkommen von Korb- oder Myoepithelzellen im Mischtumor der Speicheldrüsen licht- und elektronenmikroskopisch gesichert ist (SHELDON, 1943; AZZOPARDI u. SMITH, 1959; MYLIUS, 1960; DAVID u. KORTH, 1964; SEIFERT, 1966; DOYLE, LYNN, TANOPPIO u. CRASS, 1968), liegen über ihr Vorkommen im Cylindrom zwar lichtmikroskopisch bereits Befunde vor (FRIBORSKI, 1963; SEIFERT, 1966); diese konnten jedoch bisher feinstrukturell nicht bestätigt werden (MARKERT, 1965). In den hier mitgeteilten Untersuchungen an fünf Cylindromen der Speicheldrüsen soll daher zuerst geklärt werden, ob im Cylindrom der Speicheldrüsen myoepithelial differenzierte Zellen von Bedeutung sind. — Ähnlich wie im Mischtumor wird im Cylindrom die Gewebsstruktur durch die Bildung einer zwischenzelligen Substanz wesentlich mitbestimmt; nach feinstrukturellen Untersuchungen (ENEROTH, HJERTMAN, MOBERGER u. WERSÄLL, 1968) soll sie durch eine basale Sekretion der Geschwulstzellen entstehen. Es scheint daher wichtig, die Beziehungen der Geschwulstzellen im Cylindrom und im Mischtumor zu den interzellulären Ansammlungen vergleichend zu untersuchen und mit den feinstrukturellen Verhältnissen bei einer cylindromatösen Geschwulst, die nicht von den Speicheldrüsen abstammt, nämlich einem Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor), zu vergleichen. Weiterhin soll aufgrund der erhobenen Befunde die Stellung des Cylindroms gegenüber denjenigen Speicheldrüsentumoren bestimmt werden, die neben Epithelzellen auch myoepitheliale Zellen enthalten, nämlich den Mischtumoren und den Speichelgangcarcinomen (KLEINSASSER, KLEIN u. HÜBNER, 1968; HÜBNER, KLEINSASSER u. KLEIN, 1969), und abschließend auf die Frage der Histogenese der Speicheldrüsencylindrome eingegangen werden.

Untersuchungsgut und Methodik

Zur Untersuchung kamen 5 Cylindrome der Speicheldrüsen; zum Vergleich wurden außerdem 5 Parotismisch tumoren und ein Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor) des äußeren Gehörganges untersucht. Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurde das Geschwulstgewebe in 10%igem Formalin fixiert und nach Paraffin-Einbettung u. a. den folgenden Färbungen unterzogen: H.-E., van Gieson, Astrablau, Versilberung nach Foot, PAS-Reaktion. Über die Ergebnisse der färberischen und histochemischen Reaktionen wird im übrigen in einer späteren Veröffentlichung an einer größeren Zahl von Cylindromen gesondert berichtet werden.

1. Cylindrome der Speicheldrüsen

Fall 1. L. B., weibl., Kr.-Bl. 27163, geb. 1927. Cylindrom der Tränendrüse

Nach vorangehenden Kopfschmerzen wurde die Patientin von Doppelbildern gestört. Bei der Klinikaufnahme 3 Monate später bestand eine dislocatio und protrusio bulbi links nach median unten. Die Beweglichkeit des Augapfels war infolge von Paresen der Mm. obliquus externus und rectus superior eingeschränkt. Lateral oben in der Orbita war ein Tumor zu tasten, aus dem eine Probeexcision entnommen wurde. Aufgrund des Befundes „Cylindrom“ wurde im Februar 1968 die linke Orbita evisceriert, Teile des Stirnbeines und des Jochbeines reseziert und die Stirnhöhle und Siebbeinzellen ausgeräumt. Der Tumor nahm den lateralen oberen Quadranten der Orbita ein, reichte bis zum apex orbitae und war in den Jochbogen eingewachsen. Die Patientin wurde nachbestrahlt und ist bisher (Februar 1969) rezidivfrei.

Histologische Untersuchung (Gewebe aus der Orbita 29. 2. 1968). Meist solide schmale epitheliale Geschwulstzapfen, bestehend aus Zellen mit großen abgerundeten Kernen und schmalem basophilem Cytoplasmasaum. Im Inneren der Geschwulstzapfen vereinzelt Bildung kleiner Pseudocysten. In unmittelbarer Umgebung der Zellenstränge zellarmes Stroma, das in direkter Nachbarschaft basaler Abschnitte herdförmig hyalin umgewandelt ist oder einen schmalen Spaltraum zeigt. Die hyalinen basalen Bänder sind deutlich PAS-positiv.

Fall 2. Sch. W., männl., Kr.-Bl. 26384, geb. 1897. Cylindrom der Kieferhöhle

Wegen Schmerzen und Druckgefühl im Bereich des linken Oberkiefers wurde ein Molarzahn gezogen. Aus der Alveole drang in den nächsten Wochen Tumorgewebe vor. Bei der Klinikaufnahme (April 1967) findet sich ein ausgedehnter Tumor, der die Kieferhöhle ausfüllt, in die Orbita und Flügelgaumengrube eingebrochen ist und den Nasenboden infiltriert. Da bereits beiderseits Lungenmetastasen erkennbar waren, wurde nur palliativ behandelt. Trotzdem ist das Allgemeinbefinden des Patienten, nun 2 Jahre später (März 1969), noch so gut, daß er seiner Gartenarbeit nachgehen kann.

Histologische Untersuchung (Excision aus der Kieferhöhle links, 8. 8. 1967). Die z. T. in schmalen Strängen wachsende Geschwulst wird von einem ausgesprochen zellarmen Stroma begleitet. Im Zentrum der Geschwulststränge findet sich häufig ein kleines zentrales Lumen, in dem sich entweder nur schwach anfärbbares schaumiges oder aber stark PAS-positives Material befindet. Die Peripherie dieser Geschwulststränge ist wie im Fall 1 entweder von einem schmalen hyalinen Saum oder einem entsprechendem Spaltraum umgeben. In anderen sehr breiten Tumorzapfen sind pseudocystische Hohlräume nachweisbar; an ihrer basalen Begrenzung finden sich an manchen Stellen langausgezogene Zellen. Die Geschwulstzellen liegen häufig in einem lockeren Verband, auch hier in einzelnen gelegenen Hohlräumen PAS-positives Material. In dem die Tumorstränge umgebenden zellarmen Stroma ovale bis längliche Zellen.

Fall 3. D. J., weibl., Kr.-Bl. 2926, geb. 1900. Cylindrom des Siebbeins

Wegen rezidivierendem Nasenbluten seit 1/2 Jahr wurde die Patientin erstmals im Februar 1952 stationär aufgenommen. Es fand sich ein Cylindrom in der linken Siebbeinregion, das bis zur Choane reichte und durch eine Operation nach DENKER entfernt wurde. Anschließend Bestrahlung mit Plastobalt und in Form einer konventionellen Röntgenbestrahlung. Erst im April 1966, also 14 Jahre später kam die Patientin wieder mit einem Rezidivtumor, der seit einem Jahr Symptome einer Tränenwegstenose verursacht hatte, in Behandlung. Dieser Tumor füllte den mittleren und oberen Nasengang aus und war in die Stirnhöhle und Orbita eingebrochen. Die Patientin wurde zu diesem Termin operiert (Stirnhöhlenradikaloperation und

Siebbeimausräumung); sie wurde nach 3 weiteren Jahren erneut (1969) mit einem Rezidiv zur Operation in stationäre Behandlung aufgenommen.

Histologische Untersuchung (Gewebe aus der Orbita, 6. 4. 1966). Teils solide, teils aufgelockerter Geschwulstzellverbände bestehend aus cytoplasmaarmen Zellen mit großen Kernen. In den Geschwulstzellzapfen zahlreiche Pseudocysten mit angedeuteter Rosettenbildung; ihr Inhalt ist PAS-negativ. In zahlreichen Geschwulstzellen PAS-positive Granula. Daneben große solide Geschwulststränge, die durch ein zellarmes hyalines Material teilweise auseinander gedrängt sind. In derartigen Bezirken lösen sich vielfach von der Basis der epithelialen Bezirke langgestreckte bis ovale Zellen ab, die dann im Inneren der hyalinen Massen gelegen sind.

Fall 4. B. M., weibl., Kr.-Bl. 14599, geb. 1902. Cylindrom der Trachea

Die Patientin litt 3 Jahre an Zuständen von anfallsartiger Luftnot, besonders nachts bei bestimmten Kopfhaltungen. Erst dann (Juni 1964) wurde ein manschettenartiger 7 cm breiter Tumor der oberen Trachea entdeckt, der bereits auf den Kehlkopfunterrand übergegriffen hatte. Die Patientin wurde bestrahlt und mußte im August 1964 tracheotomiert werden, da eine zunächst einseitige, später doppelseitige Recurrensparese auftrat. Der Tumor entwickelte sich trotz wiederholter Bestrahlung nur langsam weiter. Im August 1968 mußte eine Magenfistel angelegt werden, da nun auch der Ösophagus verschlossen war und sich eine Ösophagus-trachealfistel ausgebildet hatte. Im November 1968 wurden Lungenmetastasen festgestellt. Die Patientin befindet sich aber nach neuerlicher Bestrahlung noch in relativ gutem Allgemeinzustand (März 1969).

Histologische Untersuchung (Probeexcision linkes Stimmband 22. 2. 1966). Solide Geschwulstzapfen, zwischen denen in einem zellarmen hyalinen Stroma zahlreiche einzelne längliche und ovale Zellen gelegen sind: in unmittelbarer Umgebung der Geschwulstzellzapfen schmale blaß angefärbte hyaline Säume.

Fall 5. H. W., männl., Kr.-Bl. 23970, geb. 1890. Cylindrom der Parotis

Seit 1964 Geschwulst in der linken Glandula parotis, die bis 1966 zu einem plattenartigen derben Infiltrat herangewachsen ist, das die ganze linke Parotis und den Kieferwinkelbereich einnimmt und auch in den Gehörgang eingebrochen ist. 1966 Parotidektomie und postoperativ Röntgen-Nachbestrahlung. Zur Zeit kein Rezidiv.

Histologische Untersuchung (Parotistumor 8. 3. 1966). Die Geschwulst wächst in großen soliden epithelialen Zapfen, in denen zahlreiche kleine Pseudocystchen gelegen sind. Außerdem finden sich schmale Geschwulstzellverbände, die ein zellarmes Interstitium durchsetzen. In unmittelbarer Nachbarschaft zum Stroma liegt ein basal gelegener Spaltraum. An der Basis der Tumorzapfen finden sich gelegentlich längliche bis ovale Zellen, die z. T. von den Geschwulstverbänden abgesplittert sind. Zahlreiche Mitosen.

2. Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor)

Die 65jährige Patientin war seit vielen Jahren wegen eines klassischen „Turbantumors“ bekannt, der mit zahllosen bis kastaniengroßen Knoten die gesamte Kopfhaut bedeckte. Einer dieser Knoten verlegte den rechten Gehörgang und mußte daher entfernt werden.

Histologische Untersuchung. Plumpe epitheliale Geschwulstzapfen, in ihrem Inneren zahlreiche kleinste Cystchen, deren Inhalt van Gieson- und Astrablau-positiv ist. Basal gelegentlich längs gestellte abgeflachte Zellen. In unmittelbarer Umgebung der Tumorzapfen eine bandförmige hyaline Umwandlung des Stomas.

3. Parotis-Mischtumoren

Zum Vergleich wurden 5 typische Mischtumoren der Glandula parotis untersucht, die von einem männlichen und vier weiblichen Patienten im Alter von 18—61 Jahren stammten.

Für die *elektronenmikroskopische Untersuchung* wurden Gewebsstücke in gepufferter (Sörensen-Puffer pH 7,2) 6,25 % iger Glutaraldehydlösung 30—120 min fixiert. Bei 2 Speicheldrüsencylindromen (Fall 1 und 2) sowie bei 4 der 5 untersuchten Mischtumoren wurden außerdem Gewebsstückchen für verschieden lange Zeiten in ungepuffertem Formalin (ca. 10 %) fixiert. Alle Gewebsstücke wurden anschließend an die Gewebsfixierung mit gepufferter 0,2M Rohrzuckerlösung (Sörensen-Puffer pH 7,0) gründlich für mindestens 16 Std gewaschen

und in üblicher Weise in Epon eingebettet. Von den Gewebsblöckchen wurden Semidünn-schnitte (Schnittdicke 1 μ) hergestellt und mit Azur II-Lösung (RICHARDSON, JANETT u. FINKE, 1960) für 5—30 min bei 60°C oder aber mit einer modifizierten PAS-Reaktion und anschließend mit Azur II-Lösung gefärbt. Ultradünn-schnitte wurden entweder mit einer Blei-lösung nach Karnovsky A oder einer wäßrigen gesättigten Uranylacetatlösung mit nach-folgender Bleikontrastierung behandelt und ohne unterstützende Trägermembran mit einem Siemens Elmiskop IA Elektronenmikroskop untersucht.

Ergebnisse

I. Lichtmikroskopische Untersuchung der Semidünn-schnitte (Abb. 1)

Wie bereits beschrieben, finden sich in allen untersuchten Speicheldrüsencylindromen an der Basis der Geschwulstzapfen langgestreckte Zellen, die im Semidünn-schnitt einen geringen Abstand von den basalen Tumorzellen aufweisen. Manchmal liegen mehrere derartige Zellen wie abgesplittert im sonst zellfreien Stroma. Auch im Inneren größerer „Cylinder“ sind derartige längliche oder ovale Zellen erkennbar. In der Umgebung der kleinsten soliden Geschwulstzapfen ist die bereits lichtmikroskopisch erkennbar hyaline Zone besonders deutlich.

II. Elektronenmikroskopische Untersuchung

1. Cylindrome der Speicheldrüsen. Die zentralen Geschwulstabschnitte bestehen aus Zellen mit runden, ovalen oder eingekerbten Kernen, die einen deutlichen Nucleolus sowie häufig etwa 1 μ große runde oder ovale unscharf begrenzte Einschlüsse zeigen, die in einem strahlen-durchlässigen Matrixmaterial filamentöse oder tubuläre Strukturen erkennen lassen. Diese Einschlüsse finden sich auch an den übrigen Zellkernen (Abb. 6). Im Inneren der Geschwulst-bezirke umgrenzen gelegentlich mehrere Zellen einen lumenartigen Hohlraum, in den sie plumpe Mikrovilli entsenden (Abb. 2a). Hier sind an den benachbarten Zellgrenzen deutliche Desmosomen mit einstrahlenden Tonofibrillen vorhanden. Im meist schmalen Cytoplasma-saum der Geschwulstzellen liegen wenige längliche Mitochondrien, ein kleiner Golgiapparat und typische Centriolen sowie zahlreiche in Rosettenform angeordnete freie Ribosomen neben spärlichen kurzen Ergastoplasmaprofilen; außerdem erkennt man zahlreiche feine aperiodische Fibrillen, die in Kernnähe häufig auf die Kernmembran gerichtet verlaufen (Abb. 2b). Zelleinschlüsse nach Art von dichten Körperchen (dense bodies, Restkörper) sind nur selten nachweisbar (Abb. 2b). Gelegentlich lassen sich in der Nähe des Golgikomplexes strahlendichte runde oder eingekerbte membranumgebene Einschlüsse auffinden (Abb. 4). Glykogenkörner sind in das Grundplasma spärlich eingestreut, selten findet sich Glykogen in aggregierter Form. Die Zellgrenze zwischen benachbarten Zellen ist entweder tief verschränkt, sehr häufig weichen aber benachbarte Zellen weit auseinander, und bilden so einen Spaltraum, der entweder elektronenoptisch leer oder mit feingranulärem Material gefüllt ist (Abb. 3). Dort, wo die Zellen dicht zusammentreten, sind häufig nur angedeutete oder gar keine Desmosomen vorhanden. Nicht selten ragen Cilien in diese Spalträume hinein (Abb. 4). Diejenigen Geschwulstzellen, die an kleine oder große cylindromatöse Hohlräume angrenzen, zeigen in der Gegend der Zellbasis vermehrt feinste Fäserchen, die stellenweise in die basale Membran einstrahlen, wobei herdförmige Verdichtungen nach Art der Halbdesmosomen entstehen können. Diese basalen Zellen besitzen häufig lange seitliche Fortsätze, die an das Interstitium angrenzen (Abb. 3) und die mit den übrigen Zellen durch Desmosomen verbunden sind. In einem geringen Abstand von der basalen Zellgrenze findet sich eine abschnittsweise unterbrochene feinfibrillär zusammengesetzte bandförmige Verdichtung der interzellulären Grundsubstanz nach Art der Lamina densa der Basalmembran. Diese ist unterschiedlich breit und manchmal bogenförmig von der Zellbasis abgehoben. Die bandförmigen Verdichtungen dringen nicht in die Recessus zwischen benachbarten basal gelegenen Zellen ein. Weiter entfernt an der Zellbasis ist vielfach in mehreren lockeren aufeinanderliegenden Bändern weiteres Lamina-densa-Material angeordnet (Abb. 3, 5, 6 u. 7b). Nicht selten finden sich zwischen zwei dicht beieinanderliegenden Geschwulstzellzapfen außerordentlich langgestreckte Zellelemente, die einen langausgezogenen Kern mit randständigem Chromatingerüst enthalten (Abb. 4). In diesen Zellen fallen zahlreiche längsverlaufende aperiodische Filamente nach Art der Myofibrillen auf. Sie sind häufig beidseitig von einer unterbrochenen bandförmigen basalmembranartigen Verdichtung der

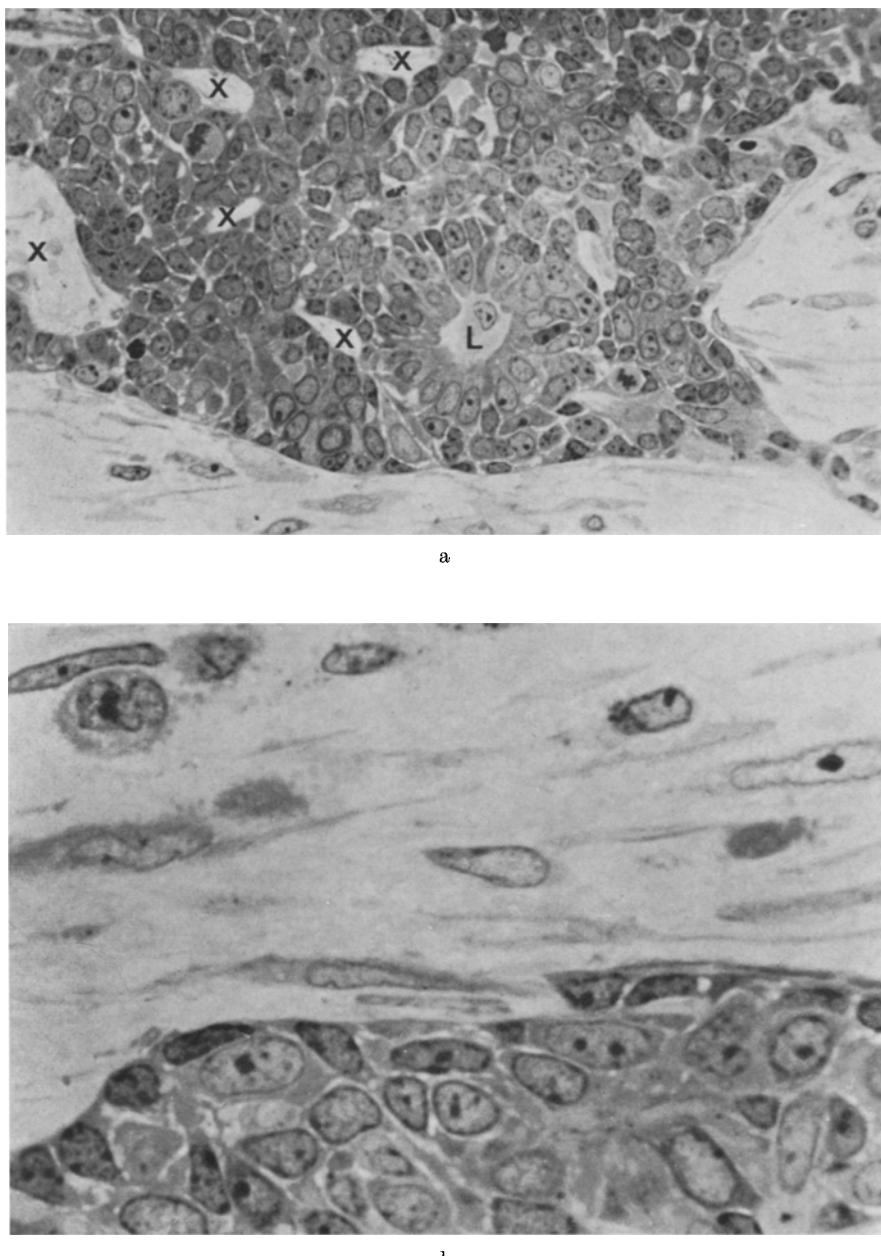


Abb. 1 a u. b. Cyndrom des Siebbeins, Fall 3. a Ausschnitt zeigt größeren Geschwulstzapfen mit mehreren kleinen (X) sowie rechts und unten gelegenen größeren cylindromatösen Bezirken. An der Basis des Geschwulstepithels langgestreckte, im Interstitium weitere ovale und längliche Zellen. In Bildmitte Anordnung der Geschwulstzellen um einen lumenartigen Hohlraum (L). Vergr.: ca. 600×. b Ausschnitt bei stärkerer Vergrößerung zeigt langgestreckte basal gelegene Zellen, die sich aus dem Geschwulstzellverband gelöst haben. Feine Spalträume zwischen den Epithelzellen. In der oberen Bildhälfte im Interstitium längliche und ovale Zellen.

Vergr.: ca. 1400×

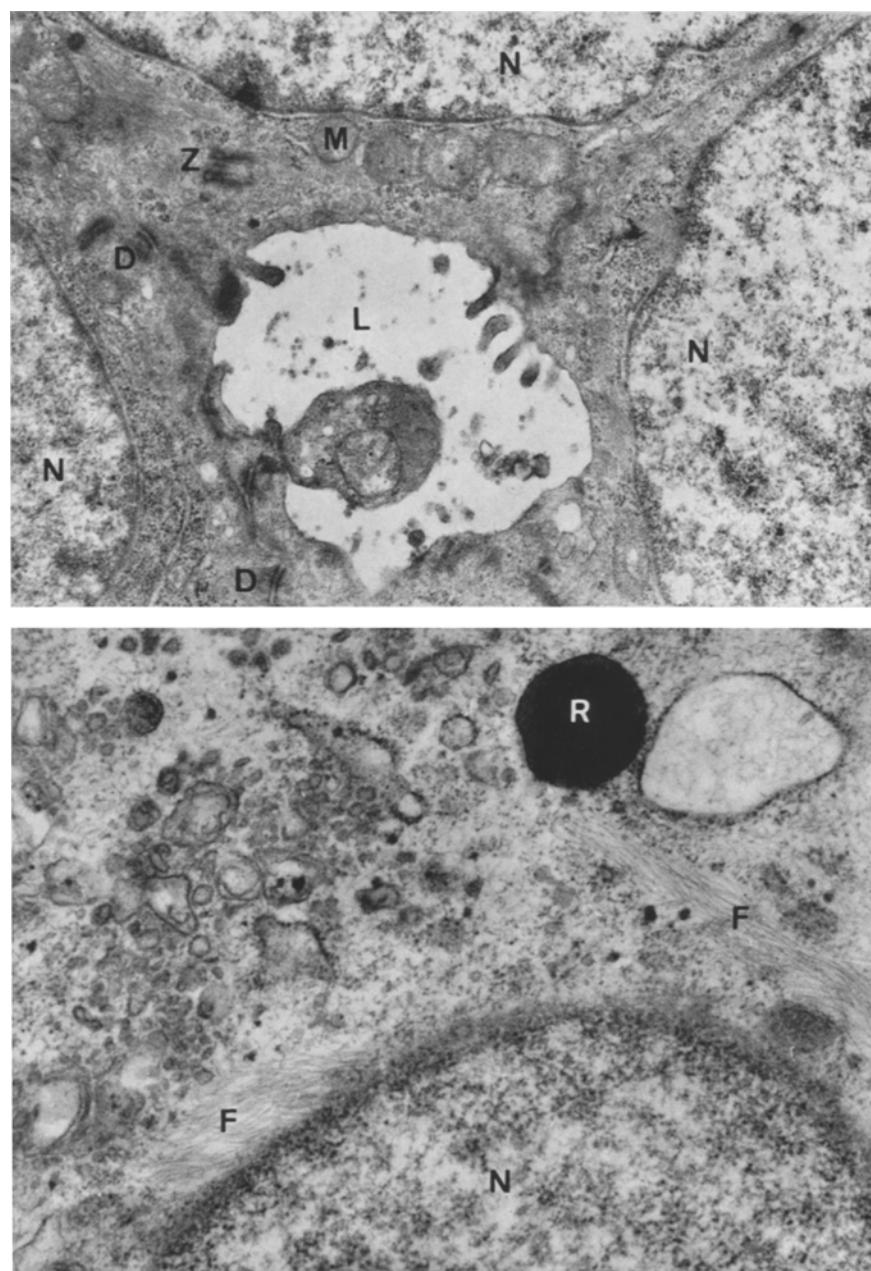


Abb. 2a u. b. Cylindrom. Ausschnitte aus zentral gelegenen Geschwulstzellen. a Fall 5. Im gezeigten Ausschnitt drei um ein Lumen L angeordnete Geschwulstzellen, die plumpe Mikrovilli in das Lumen L entsenden und durch Desmosomen D miteinander verbunden sind. Z Zentriol, M Mitochondrium, N Zellkern. Arch.-Nr. 3255. Vergr. el. opt. 5000 \times , Endvergr. 14400 \times . b Fall 2. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man in einer Geschwulstzelle in der Nähe des Zellkerns N zahlreiche Fasern F, die in der linken Bildhälfte auf den Zellkern hin orientiert sind. R Restkörper. Arch.-Nr. 4374. Vergr. el. opt. 10000 \times , Endvergr. 33300 \times



Abb. 3. Fall 2. Cylindrom der Kieferhöhle. Übersichtsvergrößerung zeigt den peripheren Abschnitt eines Geschwulstzellzapfens. Zwischen den Tumorzellen ein großer interzellulärer Spalt *IZ*. Die in Bildmitte gelegene Zelle mit Zellkern *N* entsendet lange Fortsätze *f* nach beiden Seiten. Im Interstitium mäßig strahlendichtes Material *B*, bandartig z. T. direkt an den basal gelegenen Zellen, z. T. in mehreren Lagen im Interstitium. Hier bei *F* aperiodische Fibrillen.

Arch.-Nr. 2263. Vergr. el. opt. 2000×, Endvergr. 6250×

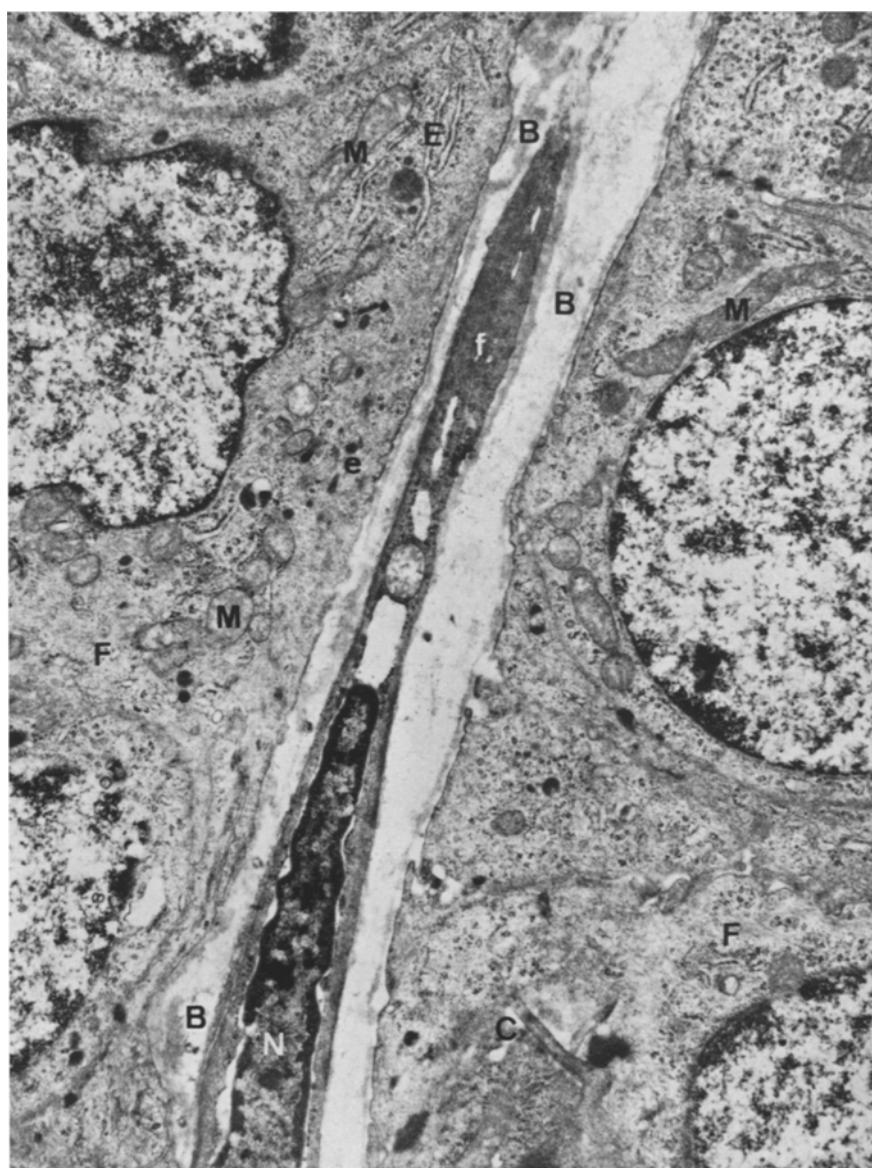


Abb. 4. Fall 5. Cylindrom der Glandula parotis. Zwischen zwei Geschwulstzellzapfen im Interstitium langgestreckte myoepitheliale Zelle mit Zellkern *N* und langem faserreichen Fortsatz *f*; sie ist herdformig an beiden Seiten ebenso wie die angrenzenden Tumorzellen mit basalmembranartigem Material *B* bedeckt. Im Cytoplasma der Tumorzellen Ergastoplasma *E*, Mitochondrien *M*, Fibrillen *F*, kleine strahlendichte Einschlüsse *e* sowie ein Cilium *C*. Arch.-Nr. 4254, Vergr. el. opt. 3000 \times , Endvergr. 9600 \times

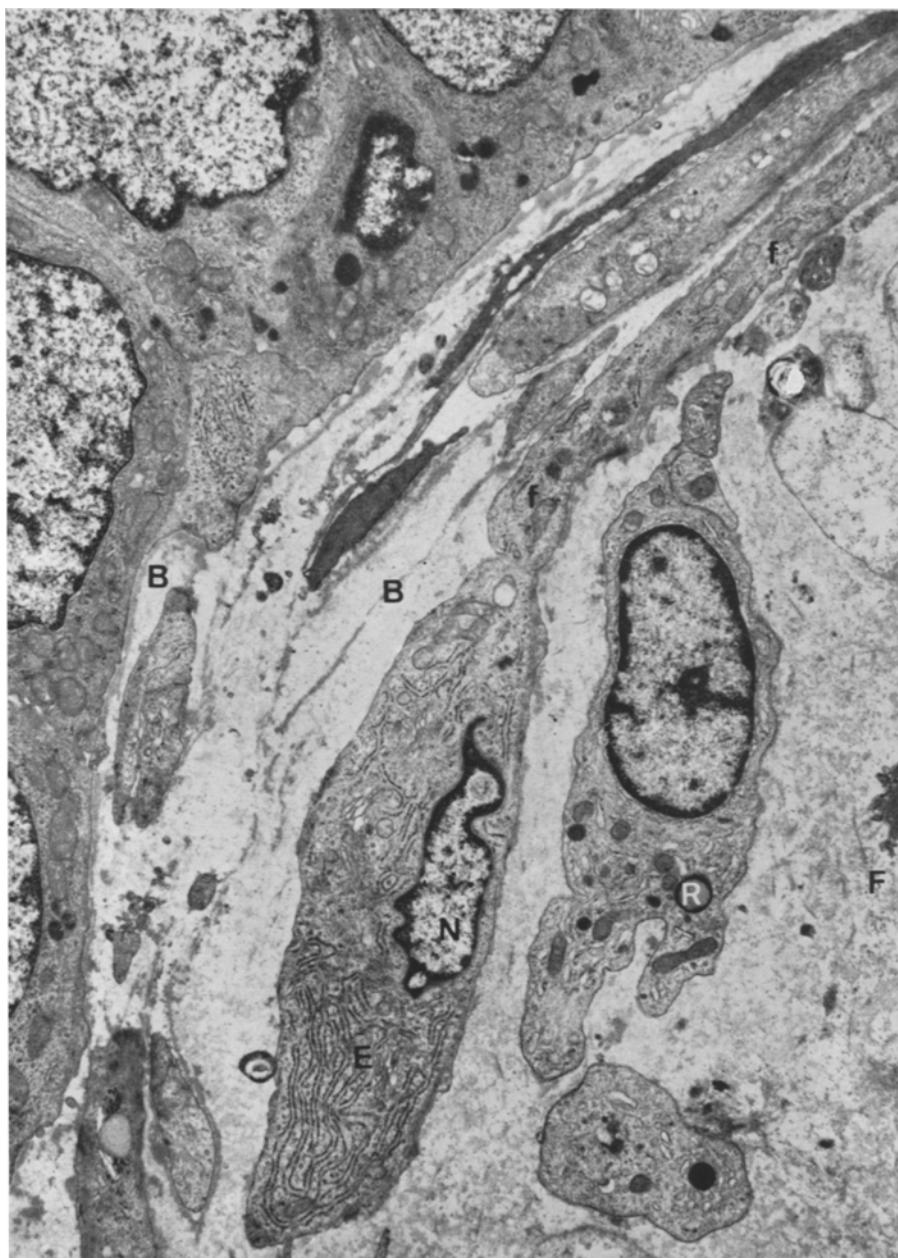


Abb. 5. Fall 5. Cylindrom der Glandula parotis. An der Basis der auf der linken Bildseite gelegenen Geschwulstzellen finden sich mehrere nebeneinanderliegende langgestreckte Zellen bzw. ihre Ausläufer. In der Intercellulärsubstanz einzelne aperiodische Fibrillen *F* sowie bandförmig basalmembranartiges Material *B*. Die Zelle in Bildmitte mit Zellkern *N* enthält in ihrem unteren Abschnitt reichlich Ergastoplasma *E*, während sie nach rechts oben hin einen langen Fortsatz *F* entsendet. *R* Restkörper. Arch.-Nr. 4321. Vergr. el. opt. 2000 \times , Endvergr. 6400 \times



Abb. 6. Fall 5. Cylindrom der Glandula parotis. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die langgestreckten in der Intercellularsubstanz gelegenen Zellen zahlreiche Fibrillen *F* enthalten, die bei *x* in die Zellbasis einstrahlen; dort Verdichtung der Zellmembran. In der mittleren Zelle ein langer Fortsatz *f* mit zahlreichen parallel verlaufenden Fibrillen. In der unteren Zelle reichlich Ergastoplasm *E* sowie Glykogenkörner *G*; im Zellkern ein rundlicher Einschluß (Pfeile), an der Zellgrenze herdförmig Mikropinozytosebläschen (—●). Zwischen den Zellen basalmembranartiges Material *B*, welches sich z. T. von den Zellen abgehoben hat. *M* Mitochondrium. Arch.-Nr. 4266. Vergr. el. opt. 10000×, Endvergr. 21000×

Abb. 7. a Fall 5. Cylindrom der Glandula parotis. In der Intercellularsubstanz ergastoplasmareiche Zelle mit gebündelten Fibrillen *F*, die herdförmig in die Zellmembran einstrahlen (z. B. bei Pfeil). Bei *X* halbdesmosomenartige Verdichtung der Zellmembran. In der Umgebung zahlreiche aperiodische Fibrillen. *B* basalmembranartiges Material. Arch.-Nr. 4319. Vergr. el. opt. 3000×, Endvergr. 9400×. b Fall 2. Cylindrom der Kieferhöhle. Der kleine Geschwulst-

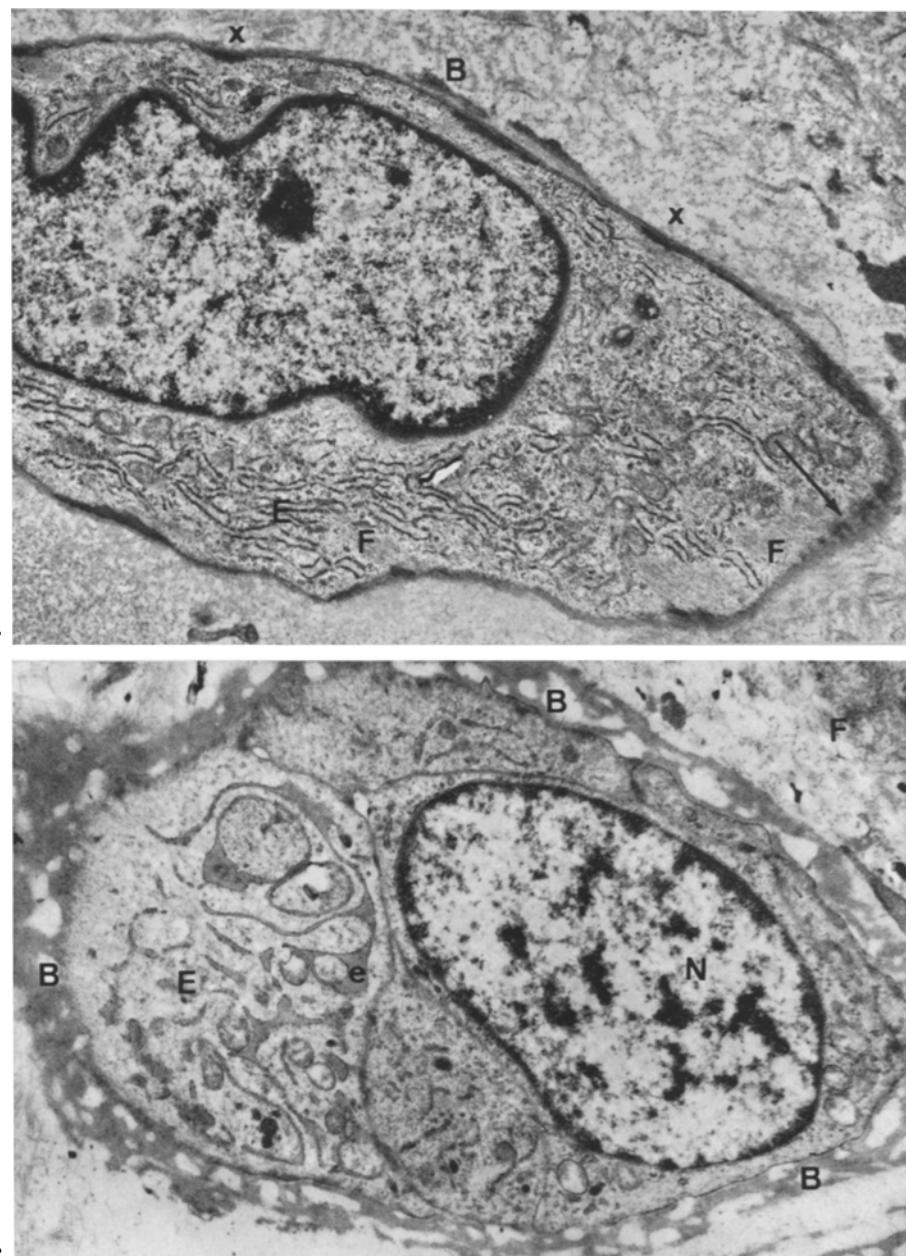


Abb. 7

zellzapfen ist umgeben von bandförmig angeordnetem basalmembranartigem Material *B*. In der weiteren Umgebung Fibrillen *F*. Anteile einer ergastoplasmareichen Zelle *E* zeigen in den Ergastoplasmacisternen mäßig strahlendichtes Material *e*. *N* Zellkern. Arch.-Nr. 2269. Vergr. el. opt. 3000×, Endvergr. 9750×

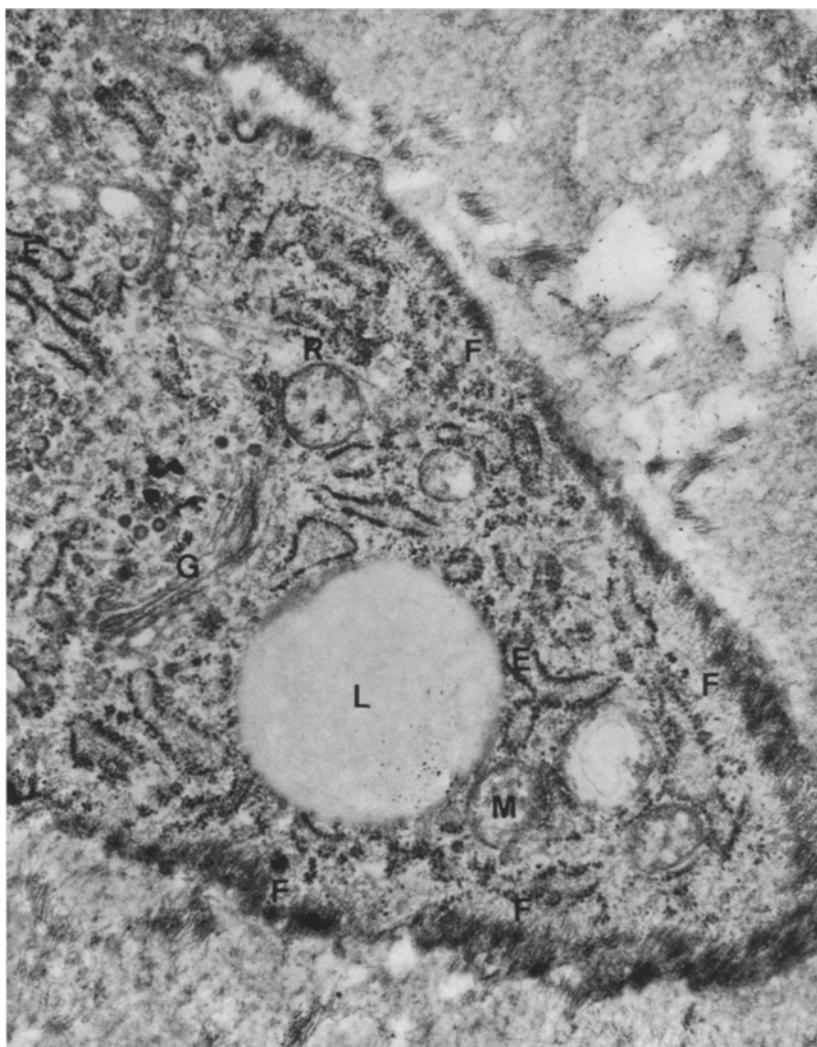


Abb. 8. Parotismischtumor, 18 Jahre alte Frau. Ausschnitt aus einer in der Intercellularsubstanz gelegenen Zelle zeigt reichlich Ergastoplasma *E* und frei liegende Ribosomen *R*; besonders an der Zellmembran zahlreiche Fibrillen *F*, die in diese einstrahlen. In der Umgebung aperiodische Fibrillen. *G* Golgi-Komplex, *L* Fetttröpfen. Arch.-Nr. 4334. Vergr. el. opt. 10000 \times , Endvergr. 24000 \times

Grundsubstanz überzogen. — Die abgeplatteten Zellen an der Basis der Geschwulstzellzapfen liegen in einem geringen Abstand von der basalen Zellreihe entfernt, wobei öfters bandartiges verdichtetes Material zwischengeschaltet ist (Abb. 5 u. 6). Diese flachen Zellen besitzen häufig ein reich ausgebildetes Ergastoplasma, in dessen Cisternen ein mäßig strahlendichtes Material angesammelt ist. Zwischen den Ergastoplasmacisternen liegen feine Fasern, die in die basale Zellmembran herdförmig einstrahlen und diese zu Semidesmosomen verdichten; hier finden

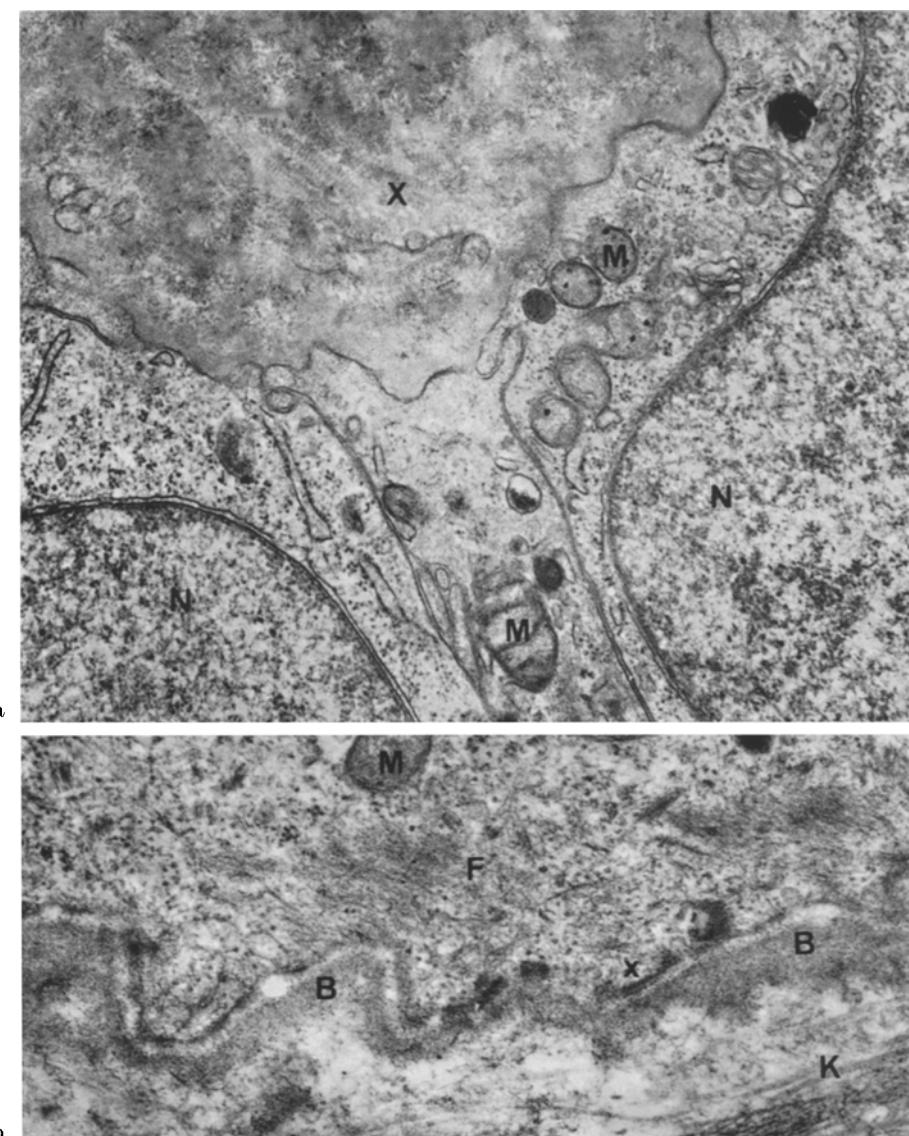


Abb. 9. Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor) im äußeren Gehörgang, 65 Jahre alte Frau. a Ausschnitt aus Geschwulst zeigt zwei benachbarte Zellen mit Zellkern *N* und Mitochondrien *M*, die an einen kleinen cylindromatösen Hohlraum angrenzen. Es fehlen intracytoplasmatische Fibrillen. Im interzellulären Hohlraum strahlendichtes inhomogenes Material mit kurzen periodisch gestreiften Fibrillenbruchstücken (bei *X*). Arch.-Nr. 4316. Vergr. el. opt. 7000 \times , Endvergr. 24000 \times . b Basaler Abschnitt eines Geschwulstzellzapfens zeigt deutliche Basalmembran *B*, in einiger Entfernung breite Fibrillen *K* mit angedeuteter Querstreifung. Im Cytoplasma der basal gelegenen Geschwulstzelle einige zarte Fibrillen *F* sowie Mitochondrium *M*. Arch.-Nr. 4354. Vergr. el. opt. 10000 \times , Endvergr. 40000 \times

sich gelegentlich Mikropinocytosebläschen. Diese Zellen besitzen häufig einen langgestreckten Fortsatz, der von parallel verlaufenden Filamenten durchsetzt ist (Abb. 5 u. 6). Im zellarmen Stroma liegen in einem gewissen Abstand von den basalen Geschwulstzellen, abgetrennt durch das aufgefiederte Lamina-densa-Material, feine aperiodische Fibrillen (Abb. 5 u. 7), die im Zentrum der größeren Zylinder auch gelegentlich eine Querstreifung aufweisen. Die im Inneren größerer cylindromatöser Herde liegenden ovalen oder länglichen Zellen ähneln den oben beschriebenen abgeplatteten Zellen; sie zeigen ebenfalls ein reich ausgebildetes Ergastoplasmata und zahlreiche herdförmig angeordnete Fibrillenbündelchen; auch in diesen Zellen laufen die Fibrillen in langausgezogenen Zellausläufern parallel zur Zelloberfläche, während sie in den ergastoplasmareichen Zellbezirken in die Zellmembran einstrahlen (Abb. 7). Intracytoplasmatische Einschlüsse nach Art der dichten Körperchen (dense bodies, Restkörper) sind in diesen Zellen häufiger auffindbar (Abb. 5). Die kleinen soliden, in einem homogenen Interstitium gelegenen Geschwulstzellzapfen zeigen ebenso wie die größeren soliden Geschwulstanteile gelegentlich zentrale Lumina, die bisweilen von einer einzigen Zelle gebildet werden und zahlreiche intracelluläre Fibrillen. An ihrer Außenseite liegt meist eine geschlossene Lamina-densa-artige bandförmige Verdichtung, nach außen zu schließen sich mehrere derartige strahlendichte Bänder an (Abb. 7b). Im weiteren Abstand finden sich auch hier aperiodische und gelegentlich periodische Fibrillen (Abb. 7b).

2. *Speicheldrüsenmischtumore*. Nachdem über die Feinstruktur der Speicheldrüsenmischtumoren mehrfach berichtet wurde (Lit. bei DAVID, 1967), soll hier nur auf einige Details eingegangen werden, die für unsere Fragestellungen wichtig erscheinen: Die epithelialen Anteile des Mischtumors bieten bei Übersichtsvergrößerung ein dem Cylindrom recht ähnliches Bild; trotz weiter Intercellularspalten sind die benachbarten Zellen durch sehr lange Desmosomen miteinander verbunden, die Zellgrenzen sind häufig stark verschränkt. Die in allen Zellen des Mischtumors vorkommenden intracellulären Fasern sind zu kurzen strahlendichten Bündeln angeordnet, sie entsprechen dann Tonofibrillen und finden sich besonders in den epithelialen Anteilen. Die hier vorhandene Basalmembran verliert sich in den lockeren Geschwulstanteilen mit vermehrter schleimartiger Substanz. Die einzeln oder in Gruppen liegenden Geschwulstzellen enthalten vorwiegend feine parallel zur Zelloberfläche verlaufende Fasern nach Art der Myofibrillen. Im Interstitium erkennt man ein acelluläres fibrilläres Material ohne periodische Querstreifung. Zahlreiche der einzeln liegenden Zellen stimmen in ihrem Aufbau mit denjenigen überein, die beim Cylindrom als basal gelegene abgeflachte oder im Interstitium gelegene längliche oder ovale ergastoplasmareiche Zellen beschrieben wurden. Auch in diesen Zellen finden wir Halbdesmosomen, Mikropinocytosebläschen, ein reich ausgebildetes Ergastoplasmata und zahlreiche Fasern, die entweder parallel zur Zelloberfläche gebündelt verlaufen oder herdförmig angeordnet in die Zellmembran einstrahlen (Abb. 8).

3. *Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor Abb. 9)*. In der Übersicht zeigt diese Geschwulst einen feinstrukturellen Aufbau, der demjenigen der soliden Anteile des Speicheldrüsencylindroms recht ähnlich ist: Die Geschwulstanteile sind meist durch erweiterte Intercellularräume getrennt; an anderen Stellen ist die Zellmembran deutlich verschränkt. Hier sind große Desmosomen und zahlreiche strahlendichte Fibrillenbündel nach Art der Tonofibrillen erkennbar. Das Cytoplasma der Zellen enthält mäßig zahlreiche Ribosomen. Zarte Filamente, wie sie in den Zellen des Speicheldrüsencylindroms reichlich gefunden wurden, sind bei diesem Tumor nur gelegentlich vorhanden. Sie strahlen in Desmosomen ein, dürften also Tonofilamente darstellen. Die acellulären Massen (Zylinder) sind strahlendicht und von den angrenzenden Zellen meist durch eine durchgehende Lamina densa getrennt. Im übrigen finden sich im intercellulären Material massenhaft kurze breite Faserbruchstücke mit einer Periodik, die in weiten Grenzen schwankt (220—660 Å). Die Zellkerne sind unregelmäßig geformt und enthalten bisweilen die oben beschriebenen Kerneinschlüsse.

Diskussion der Befunde

Im Cylindrom der Speicheldrüse finden sich bereits bei lichtmikroskopischer Untersuchung längliche Zellen (BILLROTH, 1859; MYLIUS, 1960; SEIFERT, 1966; ENEROTH, HJERTMAN, MOBERGER u. WERSÄLL, 1968), die nach ihrer Form und ihrer Lage an der Basis der Geschwulstzapfen angrenzend an die cylindromatösen Strukturen, Myoepithelzellen recht ähnlich sind. Entgegen der Meinung MARKERTS (1965), der bei feinstruktureller Untersuchung in den Zellen des Cylindroms weder

Tono- noch Myofibrillen auffinden konnte, zeigen diese Zellen zahlreiche längsverlaufende Filamente nach Art der Myofibrillen. Die Zellen enthalten auch wie Myoepithelien Halbdesmosomen und Mikropinocytosebläschen. Im Gegensatz zu typischen Myoepithelzellen sind sie allerdings häufig beidseitig von einer basalmembranartigen Verdichtung der Grundsubstanz überzogen und liegen in einem geringen Abstand von den übrigen Basalzellen. Häufig sind sie bipolar aufgebaut; während in einer Hälfte der Zelle ein reich ausgebildetes Ergastoplasma auf eine intensive Eiweißsynthese hinweist, und in diesen Zellregionen nur herdförmig Myofibrillen vorkommen, besteht die andere Zellhälfte aus einem langen Fortsatz, der mit zahlreichen Myofibrillen ausgefüllt ist (Abb. 5 u. 6). Im Intercellularmaterial des Mischtumors lassen sich ähnliche Zellen nachweisen. Die in diesen Zellen reichlich vorhandenen Filamente stellen unseres Erachtens keine Tono-fibrillen (ENEROTH u. WERSÄLL, 1966), sondern Myofibrillen dar, insbesondere auch deswegen, weil sie im Mischtumor wie im Cylindrom der Speicheldrüsen besonders reichlich in denjenigen Zellen vorkommen, die kaum Desmosomen aufweisen oder gar isoliert liegen. Im Cylindrom der Haut (Spiegler-Tumor) hingegen sind intracelluläre Fibrillen von der beschriebenen Art lediglich in einigen basal abgesprengten Zellen aufzufinden. In diesem Tumor scheint eine myoepitheliale Zelldifferenzierung nur eine untergeordnete Rolle zu spielen; MUNGER, GRAHAM u. HELWIG (1962) konnten myoepitheliale Zellen bei einem von ihnen untersuchten dermalen ekkrienen Cylindrom (Turban-Tumor) überhaupt nicht auffinden. Die im Cylindrom der Speicheldrüsen vorkommenden, inmitten des cylindromatösen Materials gelegenen länglichen oder ovalen Zellen unterscheiden sich von den basal gelegenen abgeflachten Zellen lediglich durch einen besonders reichlichen Gehalt an Ergastoplasma. Bei diesen Zellen, die übrigens bereits von BILLROTH (1859) als „Secretionszellen“ beschrieben wurden, handelt es sich also nicht, wie BÖCK u. FEYRTER (1961) annehmen, um Bindegewebzellen, sondern, wie schon von AZZOPARDI u. SMITH (1959) vermutet, um myoepitheliale Zellelemente. Gleichartige Zellen kommen im Speicheldrüsenmischtumor vor. Selbst die in den knorpeligen Anteilen des Mischtumors vorhandenen knorpelzellähnlichen Zellen enthalten nach neueren Untersuchungen (DOYLE, LYNN, PANOPIO u. CRASS, 1968) neben reichlichem Ergastoplasma zahlreiche Myofibrillen: sie stellen somit keine echten mesenchymalen Knorpelzellen dar.

Auch in den übrigen, epithelial angeordneten Zellen des Speicheldrüsencylindroms sind im Grundplasma der Zellen aperiodische Fibrillen reichlich anzutreffen. Häufig sind sie in Richtung zum Zellkern hin orientiert, wie dies an den Zellen des Mischtumors (KIERSZENBAUM, 1968) und des Speichelgangcarcinoms (HÜBNER, KLEINSASSER u. KLEIN, 1969) beobachtet werden kann. Tonofibrillen finden sich in den Zellen des Cylindroms vorwiegend dort, wo Desmosomen vorhanden sind. Gebündelte strahlendichte Tonofilamente kommen im Gegensatz zu den epithelialen Zellen im Mischtumor in den Zellen des Speicheldrüsencylindroms nur ausnahmsweise zur Beobachtung.

Die in den Zellkernen beobachteten rundlichen Einschlüsse (Abb. 6) sind in normalen serösen Parotisendstückzellen, in Zellen des Speichelgangcarcinoms (HÜBNER, KLEINSASSER u. KLEIN, 1969), des Mischtumors (KIERSZENBAUM, 1969) und in zahlreichen anderen menschlichen und tierischen Zellkernen beschrieben worden (Literatur bei BOUTEILLE, KALIFAT u. DELARUE, 1967; BÜTTNER u. HORSTMANN, 1967). Ihre Bedeutung ist vorerst unbekannt.

Im Cylindrom der Speicheldrüsen können drei verschiedene extracelluläre Räume unterschieden werden: Es sind dies einmal die kleinen zentralen Lumina

(AZZOPARDI u. SMITH, 1959; BÖCK u. FEYRTER, 1961, Abb. 2a), die ein PAS-positives Material enthalten. Im Gegensatz zum Speicheldrüsenmischtumor spielen sie beim Gewebsaufbau des Cylindrom keine wesentliche Rolle. Es können weiter an der seitlichen Zellbegrenzung meist elektronenoptisch leere intercelluläre Räume beobachtet werden, in die gelegentlich ein Cilium einmündet. Sie besitzen offenbar keine direkte Verbindung mit den Lumina oder den basalen pseudocystischen Räumen (Abb. 3). Die intercellulären Zylinder schließlich werden durch Geschwulstzellen abgegrenzt, die insbesondere in langen seitlichen Fortsätzen zahlreiche Myofilamente aufweisen (Abb. 3—6). Die im Interstitium nachweisbaren gelegentlich unterbrochenen bandförmigen Verdichtungen des Intercellularmaterials sind oft in mehreren übereinandergelegenen Schichten angeordnet. Sie entsprechen in ihrem Aufbau der Lamina densa einer Basalmembran (ENTEROTH, HJERTMAN, MOBERGER u. WERSÄLL, 1968). Hierbei soll es sich um ein Material handeln, das basal aus der Zelle in das umgebende Interstitium abgegeben wird und dem äußersten mucopolysaccharidhaltigen Zellsaum (outer coat) entsprechen soll. Die Fähigkeit, durch die basale Zellmembran basalmembranartiges Material abzusondern, ist eine wesentliche Eigenschaft basal gelegener Epithelzellen (PIERCE, MIDGELEY u. SRI RAM, 1963). Kombinierte elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen (HAY, 1964) zeigen, daß beispielsweise die basale Epithelschicht der Epidermis nicht nur in der Lage ist, eine typische Basalmembran zu bilden, darüber hinaus sind diese Zellen befähigt, auch ohne Mitwirkung von Fibroblasten kollagene Fasern zu produzieren. Die im Zentrum der zellarmen interstitiellen Massen des Cylindroms gelegenen periodisch gestreiften Fibrillen, die bereits FRIBORSKI (1966) beschrieben hat, sind wahrscheinlich epithelialen Ursprungs, insbesondere auch deshalb, weil in der Umgebung dieser periodisch gestreiften Fibrillen zwar gelegentlich die erwähnten ergastoplasmareichen myoepithelial differenzierten Zellen, nicht jedoch Fibrocyten oder Fibroblasten vorkommen. Der Reichtum dieser Zellen an Ergastoplasmatische zeigt, daß sie besonders intensiv an der Bildung der Intercellularsubstanz beteiligt sein müssen. Das acelluläre „Stroma“ (Zylinder) im Cylindrom stellt somit kein mesenchymales (BÖCK u. FEYRTER, 1961), sondern ein epitheliales Zellprodukt dar. Die von ALBERTINI (1955), HERTIG (1957) und CHAUNCEY, SHKLAR u. BROOKS (1962) geäußerte Meinung, das Intercellularmaterial im Cylindrom stamme als ein exkretorisches Produkt aus den Lumina der Geschwulstzellverbände und sei erst sekundär in das Interstitium gelangt, ist sicher unzutreffend. Die basale epitheliale Absonderung eines Materials, die als Intercellularsubstanz nachweisbar wird, ist ein Vorgang, der nicht mit einer exokrinen Sekretion vergleichbar ist. Der bereits von MASSON (1923) für eine derartige basale Sekretion gebrauchte Begriff einer „endokrinen“ Sekretion in basaler Richtung ist ebenfalls nicht zutreffend. Einmal ist über eine echte endokrine Sekretion derartiger Speicheldrüsengeschwülste, obwohl sie von FEYRTER postuliert wurde (FEYRTER, 1961), nichts sicheres bekannt; zum anderen wird auch bei endokrinen Drüsenepithelien das Sekret in seinen Vorstufen wenigstens vorübergehend in Form von Sekretvacuolen intracellular gestapelt. Eine derartige Form einer Sekretbereitstellung konnte in den untersuchten Cylindromen wie in den Mischtumoren von uns nicht festgestellt werden. Die Absonderung des intercellulären Materials erfolgt offensichtlich direkt durch die basale Zellmembran, ohne daß Vorstufen im Cytoplasma der Zellen sichtbar sind.

Sucht man das Cylindrom der Speicheldrüsen gegenüber solchen Speicheldrüsengeschwülsten abzugrenzen, die ebenfalls reich an myoepithelial differenzierten Zellelementen sind, z. B. gegenüber dem Parotismischktumor und dem Speichelgangcarcinom, dann kann festgestellt werden, daß beim Cylindrom der epitheliale Zusammenhang weit besser gewährleistet ist als beim Parotismischktumor, wo er nur in den epithelialen Abschnitten vorhanden ist. Diese weisen dann allerdings zahlreiche große Desmosomen und vermehrt Tonofibrillenbündel auf und sind durch eine deutliche Basalmembran von der Intercellularsubstanz abgegrenzt. In den übrigen Abschnitten des Mischtumors tritt jedoch die exzessive Bildung des interzellulären schleimartigen Materials, das offensichtlich aus myoepithelialen Zellen stammt, die sich aus dem Zellverband gelöst haben, ganz in den Vordergrund. Auch im Cylindrom spielen bei der Bildung der Zylinder derartige Myoepitheliien eine wichtige Rolle. Allerdings ist hier dieser Vorgang auf basale Abschnitte begrenzt, wo myoepithelial differenzierte Zellen ihren Zusammenhang mit dem übrigen Zellverband verloren haben und sich durch reichliche Produktion von basalmembranartigem Material aus dem Zellverband lösen. Es kommt so zur Zylinderbildung, jedoch nicht zur Auflösung des Zellverbandes und damit nur zu einer geringen Einschränkung der Wachstumsfähigkeit. Die von uns kürzlich beschriebenen Speichelgangcarcinome (KLEINSASSER, KLEIN u. HÜBNER, 1968; HÜBNER, KLEINSASSER u. KLEIN, 1969), bei denen myoepitheliale Zellen beim Geschwulstaufbau ebenfalls wesentlich beteiligt sind, zeigen im allgemeinen keine Störung des Zellzusammenhangs: Epithelzellen und Myoepithelzellen bleiben durch Desmosomen verbunden. Da zudem eine regelrechte Basalmembran gebildet wird, ist ein geordnetes Geschwulstwachstum möglich.

Immerhin können auch im Speichelgangcarcinom gelegentlich schleimartige Strukturen beobachtet werden, die offenbar myoepithelialen Ursprungs sind (KLEINSASSER, KLEIN u. HÜBNER, 1968); möglicherweise ist dies die Ursache des durchschnittlich langsamem Wachstums der Speichelgangcarcinome.

Der reichliche Gehalt der Speichelgangcarcinomzellen an Myofibrillen zeigt im übrigen, daß intracelluläre Faserbildung und intercelluläre Absonderung von einander unabhängige Prozesse sind. — Die wichtige Rolle, die die Myoepitheliien beim Cylindrom wie beim Mischtumor durch die Absonderung von Intercellularmaterial spielen, wird durch die Tatsache unterstrichen, daß derartige Geschwülste in der Bauchspeicheldrüse nicht bekannt sind: Hier kommen Myoepitheliien nicht vor (ZIMMERMANN, 1927).

Bei einer weiteren Gruppe von Speicheldrüsentumoren, den aus Epithel der basalen Zellreihe aufgebauten Basalzellenadenomen (KLEINSASSER u. KLEIN, 1967) ist gelegentlich eine Verquellung und ödematöse Durchtränkung des Stomas zu erkennen. Typische Myoepithelzellen konnten in diesen Geschwülsten bisher nicht nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen werden klären müssen, ob nicht auch in diesen Tumoren die Basalzellen durch eine basale Absonderung an der Bildung des herdförmig vermehrten interstitiellen Stomas beteiligt sind.

Eine basale Produktion von intercellulärem Material in das Interstitium ist offensichtlich auch bei den Cylindromen anderer Organe für die Zylinderbildung verantwortlich. Unsere Untersuchungen am Cylindrom der Haut zeigen, daß die abgesonderten intercellulären Substanzen bei den verschiedenen Cylindromen strukturell nicht völlig identisch sind; daraus erklärt sich möglicherweise auch das unterschiedliche klinische Verhalten dieser Tumoren.

Abschließend sei kurz zur Genese der Cylindrome Stellung genommen: Nach unseren Befunden hält die bereits von FRIBORSKI (1963) und von SEIFERT (1966)

getroffene Feststellung, daß die Cylindrome der Speicheldrüsen sich von der Indifferenzzone der Speicheldrüsenepithelien im Bereich des Gangsystems, also wohl von den Schaltstücken ableiten, eine weitere Stütze. Die Cylindrome entstammen damit dem gleichen Mutterboden, von dem sich unter anderem die pleomorphen Adenome und die Speichelgangcarcinome herleiten.

Die pluripotente Differenzierungsfähigkeit dieser Gewebsabschnitte manifestiert sich am ausgeprägtesten am Mischtumor, wo einerseits eine epitheliale Zell-differenzierung bis zur Formierung drüsiger, exokrin-sekretorischer Strukturen ebenso wie eine epidermoide Differenzierung mit zahlreichen Tonofibrillen bis zur Verhornung deutlich werden kann. Gleichzeitig ist aber auch eine myoepitheliale Differenzierung mit basaler Absonderung von Intercellularsubstanz und Entstehen schleimiger und knorpeliger Strukturen bei Störung von Zellzusammenhang und Basalmembranbildung gegeben. Im Parotismischtumor sind also nahezu alle Differenzierungsmöglichkeiten des Speicheldrüsenepithels „gemischt“ nebeneinander verwirklicht. Im Cylindrom der Speicheldrüsen steht dagegen die myoepitheliale Zelldifferenzierung mit Absonderung des interzellulären Materials mehr im Vordergrund; die epithelialen Differenzierungsmöglichkeiten werden nur ange deutet realisiert. Im Speichelgangcarcinom schließlich bleibt die epitheliale Differenzierung ebenso wie beim Speicheldrüsencylindrom auf einer niedrigen Entwicklungsstufe stehen; die myoepitheliale Differenzierung hingegen wird bei intakter Basalmembranbildung und erhaltenem Zellzusammenhang zwischen Epithelien und Myoepithelien organoid verwirklicht.

Literatur

- ALBERTINI, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955
- AZZOPARDI, J. G., and O. D. SMITH: Salivary gland tumors and their mucins. *J. Path. Bact.* **77**, 131—140 (1959).
- BILLROTH, TH.: Beobachtungen über Geschwülste der Speicheldrüsen. *Virchows Arch. path. Anat.* **17**, 357—375 (1859).
- BÖCK, J., u. F. FEYRTER: Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. I. Mitt. Das Cylindrom. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **163**, 25—62 (1961).
- — Über die benignen Geschwülste der menschlichen Orbita. II. Mitt. Der benigne vulgäre sog. Mischtumor. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **163**, 63—87 (1961).
- BOUTEILLE, M., S. R. KALIFAT, and J. DELARUE: Ultrastructural variations of nuclear bodies in human disease. *J. Ultrastruct. Res.* **19**, 474—486 (1967).
- BÜTTNER, D. W., u. E. HORSTMANN: Haben die Sphaeridien in den Zellkernen kranker Gewebe eine pathognomonische Bedeutung? *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 142—163 (1967).
- CHAUNCEY, H. H., G. SHKLAR, and R. A. BROOKS: Histochemistry of human salivary gland tumors. *Oral. Surg.* **15**, 950—964 (1962).
- CRAIN, R. C., and E. B. HELWIG: Dermal cylindroma (dermal eccrine cylindroma). *Amer. J. clin. Path.* **35**, 504—515 (1961).
- DAVID, H.: Elektronenmikroskopische Organpathologie. Berlin: VEB Verlag Volk u. Gesundheit 1967.
- , u. I. KORTH: Submikroskopische Untersuchungen an Mischtumoren. *Zbl. allg. Path. Anat.* **106**, 78—85 (1960).
- DOYLE, L. E., J. A. LYNN, I. T. PANOPIO, and G. CRASS: Ultrastructure of the chondroid regions of benign mixed tumor of salivary gland. *Cancer (Philad.)* **22**, 225—233 (1968).
- ENEROTH, C.-M., L. HJERTMAN, G. MOBERGER, and J. WERSÄLL: Ultrastructural characteristics of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Arch. klin. exper. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **192**, 358—368 (1968).
- , and J. WERSÄLL: Fine structure of the epithelial cells in mixed tumors of the parotid gland. *Ann. Otol.-Rhinol.-Laryngol.* **75**, 95—102 (1966).

- FASSKE, E.: Histochemische Untersuchungen zur Genese der Mischgeschwülste menschlicher Kopfspeicheldrüsen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **101**, 432—447 (1960).
- FEYRTER, F.: Über den derzeitigen Stand der Lehre von den peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. *Acta neuroveg. (Wien)* **25**, 63—89 (1961).
- FRIBORSKI, V.: Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Path. e Microbiol. (Basel)* **26**, 17—28 (1963).
- Submicroscopical structure of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **14**, 105—116 (1966).
- HAMPERL, H.: Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide). *Virchows Arch. path. Anat.* **300**, 46—88 (1937).
- HAY, E. D.: Secretion of a connective tissue protein by developing epidermis. In: *The epidermis*. W. MONTAGNA, and W. C. LOBITZ JR., p. 97—116. New York and London: Academic Press 1964.
- HERTIG, P.: Histologie und Prognose der Zylindrome. *Oncologia (Basel)* **10**, 91—107 (1957).
- HÜBNER, G., O. KLEINSASSER u. H. J. KLEIN: Zur Feinstruktur der Speichelgangcarcinome. Ein Beitrag zur Rolle der Myoepithelzellen in Speicheldrüsengeschwülsten. *Virchows Arch. path. Anat.* **346**, 1—14 (1969).
- KARNOVSKY, M. J.: Simple methods for staining with lead at high pH in electron microscopy. *J. biophys. biochem. Cytol.* **11**, 729—732 (1961).
- KIERSZENBAUM, A. L.: The ultrastructure of human mixed salivary tumors. *Lab. Invest.* **19**, 391—396 (1968).
- KLEINSASSER, O., u. H. J. KLEIN: Basalzelladenome der Speicheldrüsen. *Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **189**, 302—316 (1967).
- u. G. HÜBNER: Speichelgangcarcinome. Eine den Milchgangcarcinomen der Brustdrüse analoge Gruppe von Speicheldrüsentumoren. *Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **192**, 100—115 (1968).
- LANGER, E.: Histopathologie der Tumoren der Kiefer und der Mundhöhle. Stuttgart: Thieme 1958.
- LEVER, W. F.: Histopathologie der Haut. Stuttgart: Fischer 1958.
- MARKERT, J.: Zur Ultrastruktur des Cylindrom. *Arch. klin. exper. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **184**, 496—505 (1965).
- MASSON, P.: Les tumeurs. Paris: A. Maloine Fils 1923.
- MUNGER, B. L., J. H. GRAHAM, and E. B. HELWIG: Ultrastructure and histochemical characteristics of dermal eccrine cylindroma (Turban-Tumor). *J. invest. Derm.* **39**, 577—594 (1962).
- MYLIUS, E. A.: The role of the myoepithelial cell in salivary gland tumors. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **139**, 1—80 (1960).
- PIERCE, G. B., A. R. MIDGELEY, and J. SRI RAM: The histogenesis of basement membranes. *J. exp. Med.* **117**, 339—348 (1963).
- RICHARDSON, K. C., L. JANETT, and E. H. FINKE: Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy. *Stain Technol.* **35**, 313—323 (1960).
- SEIFERT, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: *Spezielle Pathologische Anatomie*, Bd. I. (Hrsg.: W. DOERR u. E. UEHLINGER). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- SHELDON, W. H.: So-called mixed tumors of the salivary glands. *Arch. Path.* **35**, 1—20 (1943).
- SPIES, J. W.: Adenoid cystic carcinoma: Generalized metastases in three cases of basal cell type. *Arch. Surg.* **21**, 365—404 (1930).
- ZIMMERMANN, K. W.: Die Speicheldrüsen der Mundhöhle und die Bauchspeicheldrüse. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. V/1 (Hrsg. W. v. MÖLLENDORF u. W. BARGMANN). Berlin: Springer 1927.

Priv.-Doz. Dr. G. HÜBNER

Dr. H. J. KLEIN

Pathologisches Institut der Universität

5 Köln-Lindenthal, Joseph-Stelzmann-Str. 9

Prof. Dr. O. KLEINSASSER

Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik

5 Köln-Lindenthal, Joseph-Stelzmann-Str. 9