

Zur Pathogenese der Parotisatrophie nach experimenteller Gangunterbindung

Ultrastrukturelle Befunde am Drüsengewebe der Rattenparotis

K. Donath, H.-U. Hirsch-Hoffmann und G. Seifert * **

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 6. Dezember 1972

Pathogenesis of Parotid Gland Atrophy after Experimental
Ligation of the Duct

Ultrastructural Alterations of the Glandular Parenchyma
of the Parotid Glands of the Rat

Summary. In 24 Wistar-rats the right Stenon duct was tied off and the gland tissue studied by light- and electron microscopy at different time intervals after duct ligation (6 hours to a maximum of 6 months). The left parotid gland was used for comparsion. The earliest and most pronounced structural changes were found at the highly differentiated acini of the gland (fragmentation and vesicular transformation of the endoplasmatic reticulum, focal cytoplasm necroses, osmiophilic inclusions, mucoïd transformations of the secretory granula).

The dissolution process going hand in hand with the necroses of the acini cells comes to an end on day 10 of the experiment. Damages to the duct system appears later. Corresponding to the degree of differentiation the destruction of the interlobular ducts is more severe and appears earlier than that of the intercalated ducts. After 4–6 months the structural change in the duct system leads to the formation of indifferent ducts, as in an embryonic parotid gland. The myoepithelial cells remain intact and prove to be a separate cell system. The reactions of the connective tissue in the salivary gland together with the parenchymal atrophy result in a bacterial sclerosis of the salivary-gland tissue. The transformation of the parotid gland after experimental duct ligation corresponds to diseases of the human salivary gland (chronic sialadenitis, sialolithiasis, radiation injury) in its course and in the location and extent of pathologic structural changes. The tissue reaction of the salivary glands to noxious influences of different etiology is obviously limited. Only the immunologically induced alterations of the gland show specifical patterns of histological reactions.

Zusammenfassung. Bei 24 weiblichen Wistar-Ratten wurde der rechte Parotisausführungs-gang unterbunden und das Drüsengewebe in verschiedenen zeitlichen Abständen nach der Gangligatur (6 Std bis maximal 6 Monate) licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Die linke Parotis wurde als Vergleichsobjekt verwendet. Die frühesten und stärksten Veränderungen finden sich an den hochdifferenzierten Drüsengränen (Fragmentation und vesikuläre Transformation des endoplasmatischen Reticulums, fokale Cytoplasmanekrosen, osmiophile Einschlüsse, mucoide Transformation der Sekretgranula). Der mit Acinuszellnekrosen einhergehende Auflösungsprozeß ist mit dem 10. Versuchstag weitgehend abgeschlossen. Die Schädigungen des Gangsystems treten zeitlich später auf. Entsprechend dem Differenzierungsgrad sind die Destruktionen der Streifenstücke stärker und auch zeitlich früher als die der Schaltstücke. Die Strukturumwandlung des Gangsystems führt nach 4–6 Versuchsmonaten zu indifferenten Gangformationen vom Typus einer embryonalen Speicheldrüse. Die Myoepithel-

* Herrn Prof. Dr. W. Giese, Münster (Westf.), zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

zellen bleiben intakt und erweisen sich als eigenständiges Zellsystem. Die am Speicheldrüsenmesenchym ablaufenden Reaktionen führen zusammen mit der Parenchymatrophie zu einer abakteriellen Speicheldrüsensklerose. Die Umgestaltung der Parotis nach experimenteller Gangunterbindung entspricht sowohl im zeitlichen Ablauf als auch der Lokalisation und dem Stärkegrad Befunden, wie sie bei Spontanerkrankungen menschlicher Speicheldrüsen (chronische Sialadenitis, Speichelsteine, Strahlenschäden) zu beobachten sind. Die Gewebsreaktion des Speicheldrüsengewebes gegenüber Noxen unterschiedlicher Ätiologie ist offensichtlich begrenzt. Lediglich immunologisch ausgelöste Prozesse zeigen spezielle Reaktionsmuster.

Störungen des Sekrettransportes im Speichelgangsystem, wie sie bei chronischen Entzündungen, Sekreteindickungen, Speichelsteinen, Tumoren oder Ganganomalien auftreten können, führen zur Parenchymatrophie und Speicheldrüsensklerose (Lit.: Rauch, 1959; Seifert, 1966; Rauch *et al.*, 1970). Der pathogenetische Ablauf des Parenchymabbaues lässt sich besonders am Modell der experimentellen Speichelgangunterbindung verfolgen (Lit.: Schneyer und Schneyer, 1967). Ultrastrukturelle Befunde zur Parenchymalternation nach Gangligatur liegen bisher nur von der Ratten-Submandibularis vor (Tamarin, 1967, 1971).

Im Hinblick auf die funktionelle und strukturelle Differenzierung der Parotis in enzymbildende Drüsencini und Speichelgangsystem soll in der vorliegenden Arbeit zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Auswirkungen der Gangunterbindung auf das Organellsystem der Drüsencini,
2. Unterschiede im Reaktionsmuster der einzelnen Abschnitte des Gangsystems,
3. Spezielle Reaktionsformen der Myoepithelzellen,
4. Vergleich mit analogen Prozessen beim Menschen.

Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten die rechte und linke Parotis von 24 weiblichen, 4—6 Wochen alten Wistar-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 110—130 g. Der rechte Stenonsche Gang wurde in leichter Äthernarkose vor dem Eintritt in den M. masseter unterbunden. Die Tiere erhielten während der Versuchsdauer eine Altromin Standardkost und Wasser in beliebiger Menge.

Die Sektion der Ratten erfolgte in Äthernarkose in verschiedenen Intervallen nach der Gangunterbindung, und zwar nach 6, 12, 24, 48 und 72 Std, außerdem nach 10, 15, 25 und 30 Tagen, sowie nach 4 und 6 Monaten.

Es wurde die linke und rechte Parotis je zur Hälfte licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

Für die lichtmikroskopischen Befunderhebungen wurden die Speicheldrüsen in Formalin fixiert und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, Astrablau, PAS-Reaktion und Trichromfärbung nach Masson-Goldner (weitere Einzelheiten s. Hirsch-Hoffmann, 1972).

Die Fixierung der Speicheldrüsen für die elektronenmikroskopische Bearbeitung erfolgte in 3 % Gluturaldehyd-Cacodylatpuffer-Gemisch (pH 7,4) für 2 Std und anschließend nach gründlicher Spülung mit Cacodylatpuffer 2 weitere Std in 1,33 % s-collidingerpufferter Osmium-tetroxydlösung. Die Einbettung erfolgte in Epon 812. Semidünn schnitte wurden mit dem Pyramitom (LKB) angefertigt und mit Toluidinblau (pH 11) gefärbt. Die Feinschnitte wurden mit alkoholischer Uranylacetat- und Bleicitratlösung kontrastiert. Die Auswertung der Feinschnitte erfolgte am Siemens-Elmiskop I und am Philips-Elmiskop EM 300 bei einer Strahlspannung von 80 kV.

Ergebnisse

1. Pathohistologische Befunde (Semidiinnschnitte)

a) *Acini*. Der Acinus-Durchmesser einer unbehandelten Rattenparotis mißt 32—35 μm . Die Acinuszellkerne haben einen Durchmesser von etwa 5 μm und einen deutlichen Nucleolus. Die Form der Acinuszellkerne ist rund und mäßig chromatindicht. Die Zellkerne liegen im basalen Drittel des optisch dichteren Cytoplasmas. Der apicale Zellpol ist prall mit Sekretgranula angefüllt (Abb. 1 a). Nur ganz vereinzelt sind in der Acinusperipherie Myoepithelzellen erkennbar.

Bereits 6 Std nach der Gangunterbindung kommt es zu einer Abnahme der Sekretgranula. Die Zellkerne liegen mehr basalwärts, sind optisch dichter und länglich oval. Die Acinusdurchmesser sind zunächst noch unverändert, jedoch verlieren die Zellkerne an Größe.

In umschriebenen Abschnitten ist das Cytoplasma feinwabig aufgehellt (Abb. 1 b). Der Acinusdurchmesser beträgt nach 12 Versuchsstunden 25—30 μm . Die Zellkerne sind teilweise optisch dichter als das übrige vacuolig aufgehelle Cytoplasma. Sekretgranula sind nur noch in einzelnen Zellen deutlich sichtbar (Abb. 1 c). Zur Acinusauflösung kommt es nach 24 Versuchsstunden, wobei einzelne Acinuszellnekrosen zu beobachten sind. Die kleinen chromatindichten Zellkerne liegen jetzt basalständig. Vereinzelt treten im Cytoplasma optisch dichte Plaques auf (Abb. 1 d). 48 Std nach Versuchsbeginn haben die Acini nur noch einen Durchmesser von 15—20 μm . Die optisch hellen Zellkerne sind von einem schmalen Cytoplasmasaum umgeben (Abb. 1 e). Eine fast vollständige Acinusabschmelzung von den Schaltstücken tritt nach 72 Std ein. Im Bereich der Abschmelzungsstellen sind zahlreiche Mitosen zu beobachten. Im Bereich der Acini finden sich alle Stadien der Zellnekrose (Abb. 1 f). Acinusreste im Interstitium sind bis zum 10. Versuchstag nachweisbar.

b) *Ausführungsgangsystem*. Eine Aufhellung des apicalen Cytoplasma der Streifenstücke tritt bereits 6 Std nach Versuchsbeginn auf (Abb. 1 b). 12 Std nach der Ligatur sind die Lumina der Schalt- und Streifenstücke erheblich dilatiert. Vereinzelt sieht man optisch helle Vacuolen im Cytoplasma der Streifenstücke (Abb. 1 c). Pyknotische Zellkerne, gelegentlich partielle Epitheldestruktionen finden sich nach 48 Std an den Streifenstücken (Abb. 1 e). Ein deutlicher Umbau der Schalt- und Streifenstücke erfolgt nach 72 Versuchsstunden (Abb. 2 a). Die Schaltstücke erweisen sich bis zu diesem Zeitpunkt noch als sehr stabil, obwohl sie ab 48 Std eine hohe Mitoserate zeigen. Bis zum 10. Versuchstag sieht man neben Schaltstücken, die durch länglich ovale Zellen begrenzt werden, stark geschädigte Streifenstücke mit zylindrischer Zellbegrenzung. Innerhalb des Streifenstück-epithelverbandes liegen zahlreiche pyknotische Zellen (Abb. 2 b). Schon nach 25 Versuchstagen ist eine Differenzierung des Gangsystems nicht mehr möglich.

Die stark dilatierten Gänge werden von kubischen bis länglich ovalen Zellen begrenzt, denen an der Außenseite streckenweise spindelförmige Zellen angelagert sind. Ab 20. Versuchstag werden die stark dilatierten Gangabschnitte teilweise nur noch von Myoepithelien gegen das Interstitium begrenzt. Daneben finden sich Gangreste mit gering erweitertem Lumen und kubischer Epithelbegrenzung (Abb. 2 c). Ein Rückgang der Gangektasie und der geordneteren Epithelbegrenzung zum Lumen tritt nach 30 Versuchstagen auf (Abb. 2 c). Diese Veränderungen

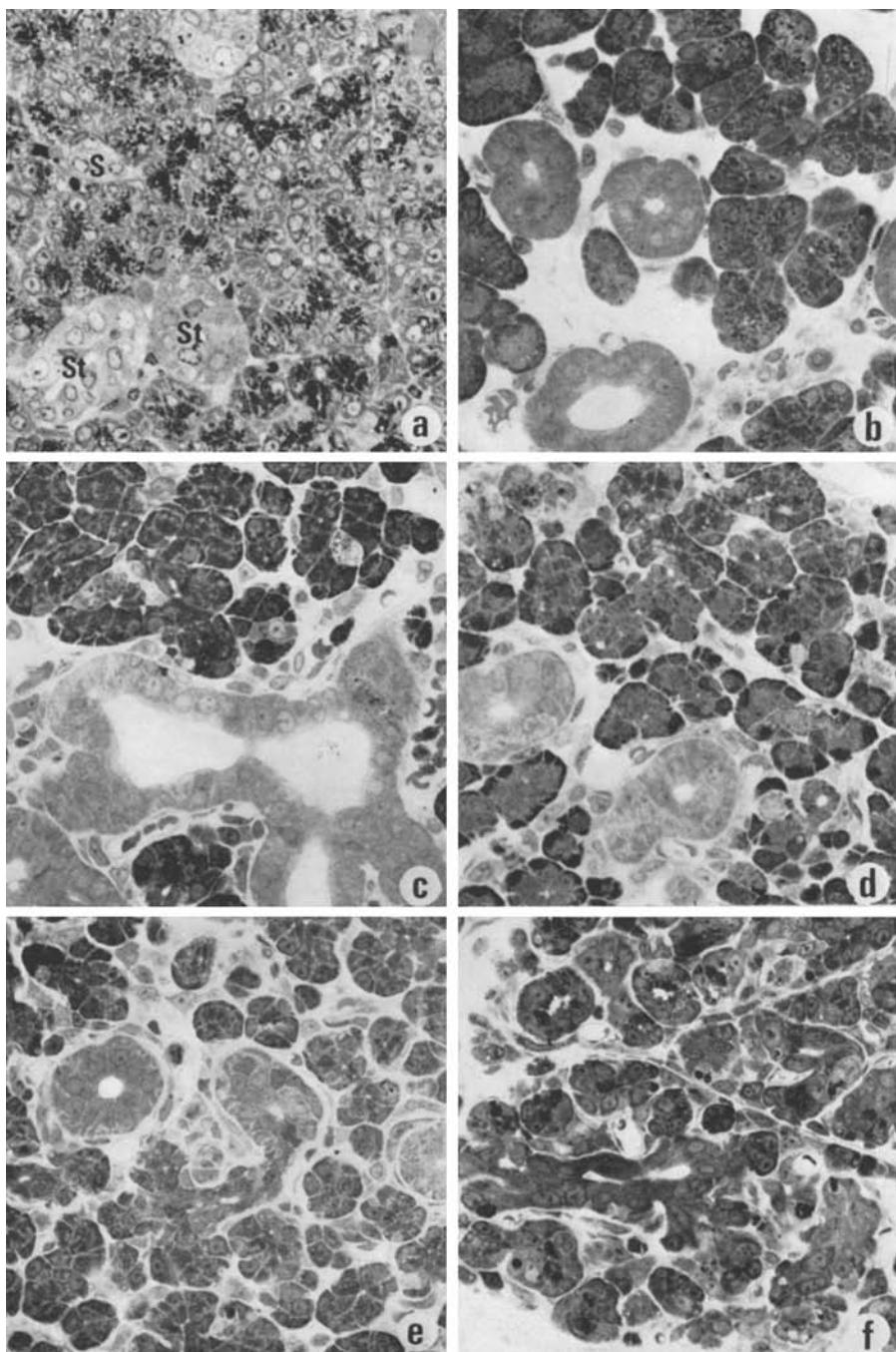


Abb. 1a—f. Rattenparotis (Semidünnschnitt). a Kontrolltier: Schaltstück (*S*), Streifenstück (*St*). b 6 Std nach Gangunterbindung: interstitielles Ödem mit Zellinfiltration, Erweiterung der Streifenstücklumina. c 12 Std nach Gangunterbindung: starke Erweiterung der Streifenstücklumina, beginnende Acinusauflösung. d 24 Std nach Gangunterbindung:

sind nach 4 Versuchsmonaten weitgehend abgeschlossen. Die Lumina sind nur noch gering erweitert und enthalten neben homogenen scholligen Massen einzelne nekrotische Zellen (Abb. 2e). Nach 6 Monaten bestehen die Gänge aus einem einschichtigen kubischen Epithelverband, dem spindelförmige Zellen aufsitzen (Abb. 2f). Besonders zu erwähnen ist das uniforme Aussehen der Gänge 6 Monate nach Gangunterbindung. Die Lobuli enthalten nur noch eine undifferenzierte Gangart. Sogenannte Gangknospen oder Gangproliferate sind nicht nachweisbar (Abb. 3). Das histologische Bild nach 4- und 6monatiger Gangunterbindung ist mit der Struktur einer embryonalen Speicheldrüse vergleichbar.

c) *Interstitium.* Schon 6 Std nach der Gangunterbindung findet sich ein seröses interstitielles Exsudat und perivaskulär eine Zellinfiltration mit Fibroblasten, Histiocyten und einzelnen Mastzellen (Abb. 1 b). Im Versuchsablauf bildet sich dieses Exsudat bis zum 10. Versuchstag langsam zurück. Nach 24 Versuchsstunden setzt periduktulär und interlobulär eine geringe Faserbildung ein. Eosinophile Leukozyteninfiltrate beobachteten wir nach 2 Versuchstagen im Bereich sich auflösender Acini. Zu einer stärkeren Faserbildung kommt es ab 3. Versuchstag, die ab 10. Versuchstag periduktulär besonders deutlich hervortritt. Die interstitielle Fibrose zeigt eine ständige Zunahme mit Capillareinsprossungen nach 10 Versuchstagen (Abb. 2e). 4 Monate nach der Gangligatur beginnt das kollagene Fasergewebe sich hyalin umzuwandeln (Abb. 2e). Geringe lipomatöse Veränderungen sieht man nach 6 Monaten in der Peripherie der sklerosierten Parotis (Abb. 3).

2. Elektronenmikroskopische Befunde

a) *Acini.* 6 Std nach der Gangunterbindung findet man eine Sekretgranula-anreicherung, die etwa $\frac{4}{5}$ des gesamten Cytoplasma ausfüllt. Das basale rauhe endoplasmatische Reticulum wird durch die Sekretgranula komprimiert. Die Sekretgranula haben eine unterschiedliche elektronenoptische Dichte, teilweise ist das Zentrum dichter, vereinzelt sieht man randliche fleckförmige Verdichtungen oder gar eine inhomogene Beschaffenheit. In der Nachbarschaft der kleinen Golgi-Areale liegen neben konzentrischen lamellären Körpern Granula, die rauhes endoplasmatisches Reticulum enthalten (Abb. 4a und b). Das an die Golgi-Felder angrenzende rauhe endoplasmatische Reticulum ist fragmentiert. Teilweise findet man Membransysteme ohne Ribosomenbesatz, daneben auch Abschnitte aus freien Ribosomen. Eine vesiculäre Transformation zeigt das rauhe endoplasmatische Reticulum basal in Kernnähe. Eine unregelmäßige Erweiterung der Kanallichtung des rauhen endoplasmatischen Reticulum tritt in den peripheren Abschnitten auf. Die geschwollenen Mitochondrien sind zentral durch eine Cristolyse aufgehellt. 12 Std nach der Unterbindung setzt eine mucoide Transformation und Konfluenz der Sekretgranula in einzelnen Acini ein (Abb. 4c). Die parallele Anordnung des rauhen endoplasmatischen Reticulums an der Zellbasis geht verloren. Die Kernporen und der perinukleäre Raum sind erweitert.

weitgehender Verlust der Sekretgranula, basalständige abgeflachte Acinuszellkerne. e 36 Std nach Gangunterbindung: fortschreitende Acinusauflösung mit verstärkter Zellinfiltration des Interstitiums. f 72 Std nach Gangunterbindung: Abschmelzung der destruierten Acini vom Gangsystem. Toluidinblau; Vergr. 400 \times

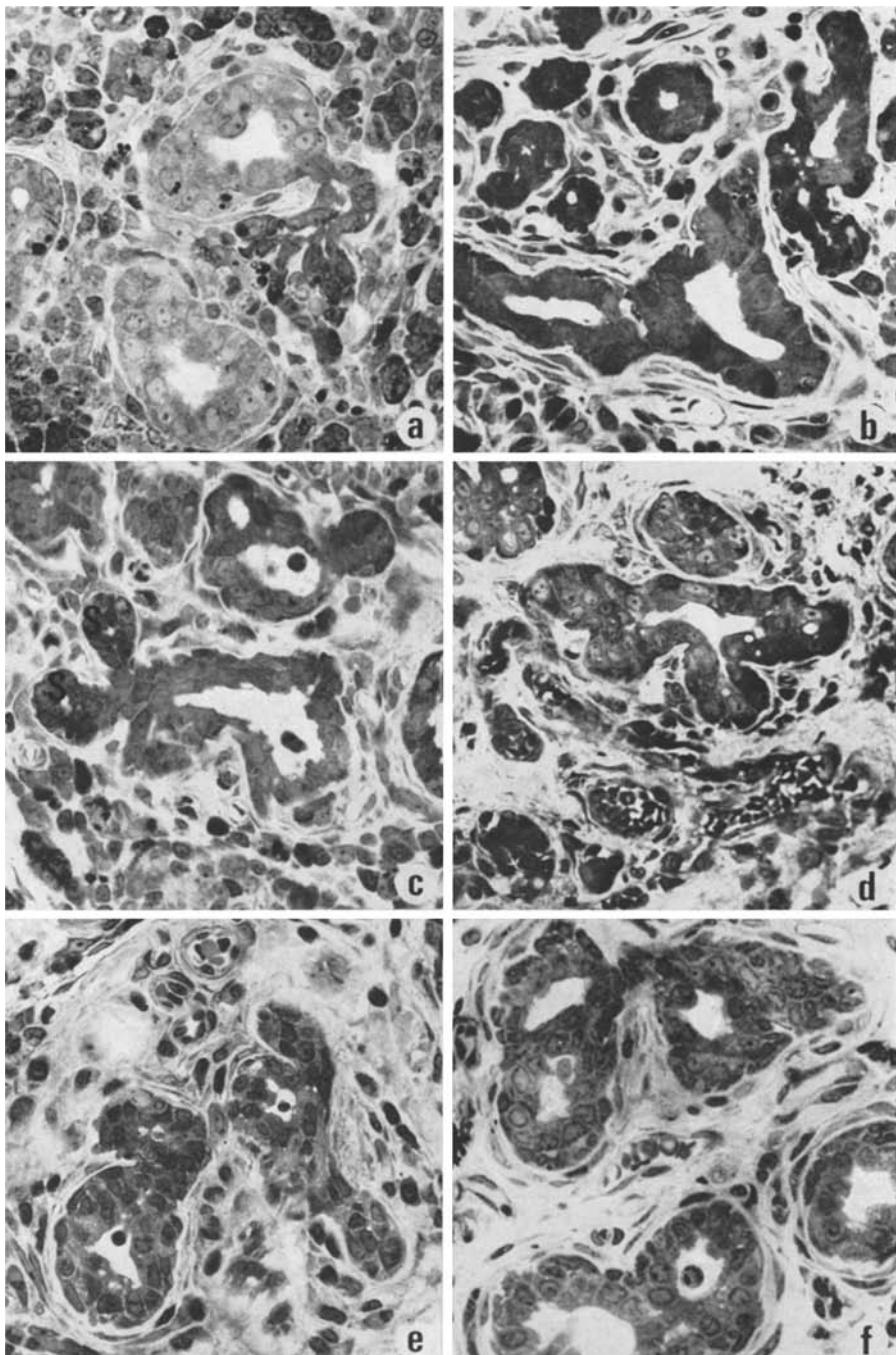


Abb. 2a—f. Rattenparotis (Semidünnsschnitte). a 3 Tage nach Gangunterbindung: weitgehende Zerstörung der Acini, Umbau der Schalt- und Streifenstücke. b 10 Tage nach Gangunterbindung: Schädigung der Streifenstücke mit zahlreichen Zellnekrosen im Zellverband. c 20 Tage nach Gangunterbindung: neben umgebauten Streifenstücken Schaltstückreste (S). d 30

24 Std später treten herdförmige Cytoplasmanekrosen auf, die aus einer osmophilien Grundsubstanz mit eingeschlossenen mucoiden Sekretgranula bestehen. Das restliche Cytoplasma befindet sich in einem unterschiedlichen Erhaltungszustand. In der Peripherie nekrotischer Acini sieht man einzelne eosinophile Leukocyten (Abb. 5).

Nach 48 Std treten paranucleär kristalloide Körper mit lamellärer Innenstruktur auf (Abb. 6). Neben zahlreichen Acinuszellmitosen findet man alle Stufen der Acinuszellnekrosen. Vereinzelt sind in der Peripherie der Zellen perinucleäre Lipidablagerungen zu beobachten.

Nach 72 Std variieren die Sekretgranula sehr stark in der Größe und elektronenoptischen Dichte. Im Cytoplasma sieht man multifokale Cytoplasmaläsionen, daneben nur noch wenig parallel verlaufendes rauhes endoplasmatisches Reticulum. Innerhalb einzelner Acini liegen sekretgranulafreie Zellen.

Nach 10 Versuchstagen sind intakte Acinuszellen oder gar komplette Acini nicht mehr nachweisbar. Die Acinusreste zeigen die oben beschriebenen Veränderungen mit verstärkter Lipideinlagerung in der Zellperipherie. Die wenigen in der Acinusperipherie erkennbaren Myoepithelien waren nicht geschädigt. Mitosen konnten nicht beobachtet werden.

b) *Ausführungsgangsystem*. Schäden an den Schaltstückepithelien treten schon nach 6 Versuchsstunden auf. Die anfangs sehr schmalen Zellen haben feine ins Lumen ragende Mikrovilli, die im Laufe des Versuches größer und teilweise auch blasig umgewandelt werden. Die Mitochondrien sind stark geschwollen. Das rauhe endoplasmatische Reticulum verläuft unregelmäßig. Das Golgfeld ist unauffällig. Die Zellkerne sind unterschiedlich stark eingedellt. Die Intercellularräume sind erweitert und enthalten im basalen Abschnitt im Bereich der Myoepithelzellen ausgetretenes Sekret (Abb. 7a).

Nach 48 Std haben die Schaltstücke eine kennzeichnende Form. Das enge Lumen ist mit mucoiden Substanzen angefüllt. Das Cytoplasma der Zellen ist insgesamt verwaschen und enthält kurze Bruchstücke von rauhem endoplasmatischen Reticulum, das teils auch vesiculär transformiert ist. Daneben liegen einzelne Epithelien mit hellem Cytoplasma und überwiegend freien Ribosomen. Nach 72 Versuchsstunden können nur gelegentlich Cytoplasmaläsionen in den Epithelien beobachtet werden. Ab 10. Versuchstag lassen sich wie in den Acinuszellen osmophile Plaques sowie Mitosen nachweisen (Abb. 8).

Nach 25 Versuchstagen besitzen die Schaltstückepithelien einen eingebuchten Zellkern. Außerdem lässt sich die Bildung feiner Fibrillen beobachten (Abb. 7b).

Die Myoepithelzellen zeigen 6 Std nach der Unterbindung ein intracytoplasmatisches Ödem. Der perinucleäre Raum erscheint optisch leer (Abb. 7a). Mit der Alteration (Retraktion) des Gangsystems können in jedem Gangabschnitt

Tage nach Gangunterbindung: umgebautes Gangsystem mit zwei Zellformen (helle Zellen = Epithelzellen, dunklere Zellen = Myoepithelzellen); verstärkte Faserbildung und Capillarisierung im Interstitium. e 4 Monate nach Gangunterbindung: aus zwei Zellschichten bestehende Gangabschnitte. f 6 Monate nach Gangunterbindung: Sklerosierung des Interstitiums, undifferenzierte Gangabschnitte mit unterschiedlich weiter Lichtung. Toluidinblau;

Vergr. 400 ×

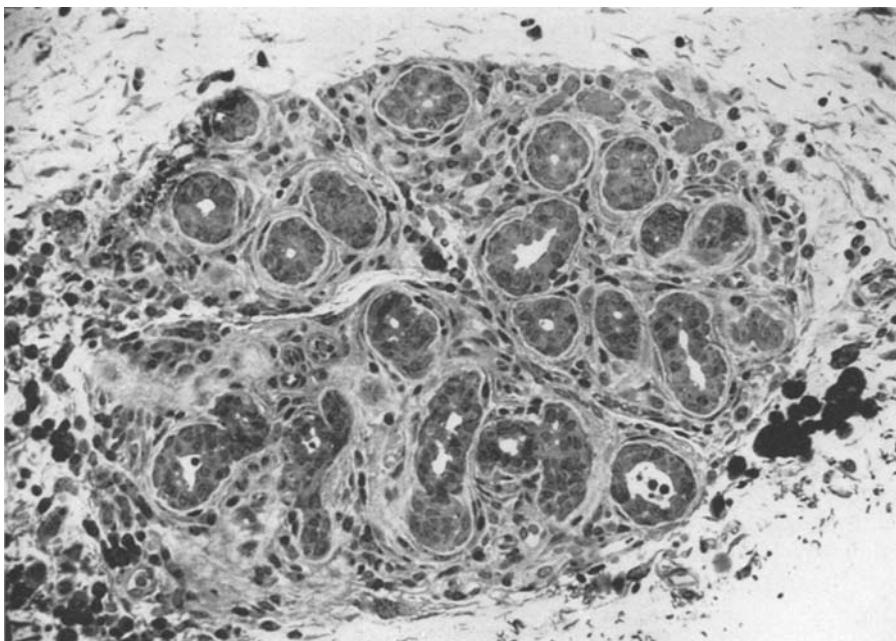


Abb. 3. Rattenparotis (Semidünnschnitt) 6 Monate nach Gangunterbindung: sklerosierte Drüse mit undifferenzierten Gängen. Toluidinblau; Vergr. 250 ×

Myoepithelzellen nachgewiesen werden. Gegen Versuchsende treten vereinzelt Lipidvacuolen in den Myoepithelzellen auf.

Die Besonderheit der *Streifenstückzelle* ist das basale Labyrinth, bedingt durch die Einfaltung der Cytomembran. Dieses Strukturmerkmal bleibt unter den gewählten Versuchsbedingungen nur bis zu 72 Std erhalten. Nach 6 Std kommt es bereits zu einer erheblichen Schwellung der basalen Mitochondrien (Abb. 9a). Eine Auflösung der eingefalteten Cytomembran tritt nach 24 Std auf (Abb. 9b) und ist nach 72 Versuchsstunden abgeschlossen (Abb. 9c). Schon nach 24 Versuchsstunden sieht man neben glatten Membransystemen Ansammlungen von Polysomen. 72 Std nach Unterbindung treten vacuoläre Cytoplasmaläsionen auf. Die Vacuolen sind unterschiedlich dicht und mit fädigem Material angefüllt. Besonders prominent sind zu diesem Zeitpunkt die in die Desmosomen einstrahlenden Mikrofibrillen. Eine annähernde Zellbestimmung ist nur durch die Zellform und den runden hellen Zellkern möglich.

Nach dem 25. Versuchstag sind die Reste des Gangsystems durch ein unterschiedlich weites Lumen, das überwiegend von einer zweischichtigen Zellschicht begrenzt wird, gekennzeichnet. Die innere Zellschicht ist reich an Mitosen. Das Cytoplasma dieser inneren Zellen ist elektronenoptisch dicht. Es enthält wenig ungeordnetes rauhes endoplasmatisches Reticulum, wenige Mitochondrien, ein kleines Golgifeld, Polysomen und zeigt apical eine primitive Sekretion. Daneben liegen Zellen mit vacuoligen Cytoplasmaläsionen oder osmophilen Plaques. Die äußere Zellschicht bilden die Myoepithelzellen. Nur einzelne kleinere Gangab-

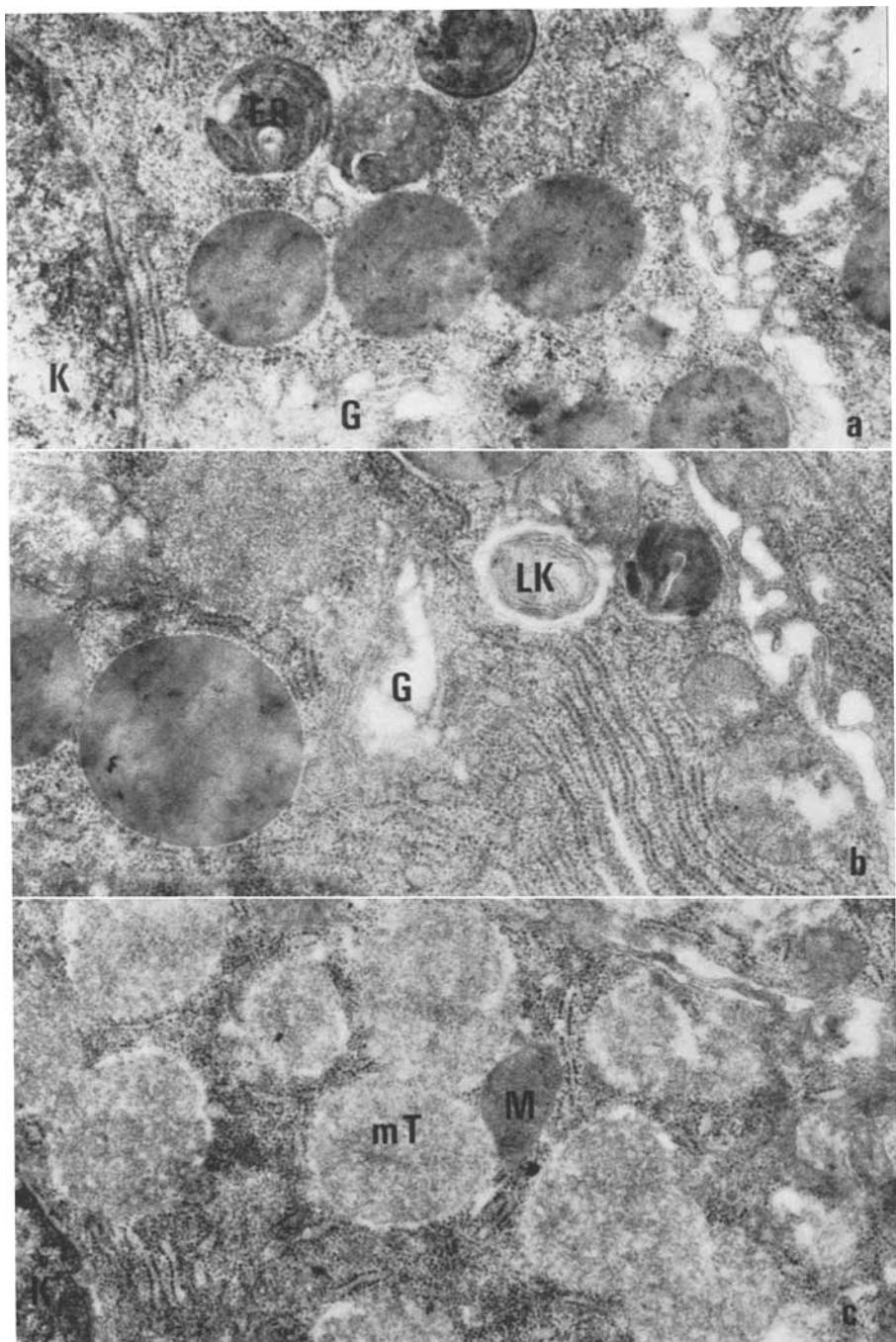


Abb. 4 a—c. Rattenparotis, Aeinusausschnitte. a und b 6 Std nach Gangunterbindung: Ausbildung kondensierter Cytoplasmaareale mit rauhem endoplasmatischen Reticulum (*ER*), daneben lamelläre Körper (*LK*) in Golgifeldnähe. Vergr. 28600 \times ; 17900 \times . c 12 Std nach Gangunterbindung: Mucoide Transformation und Konfluenz der Sekretgranula (*mT*). Zellkern (*K*). Mitochondrium (*M*). Vergr. 26000 \times

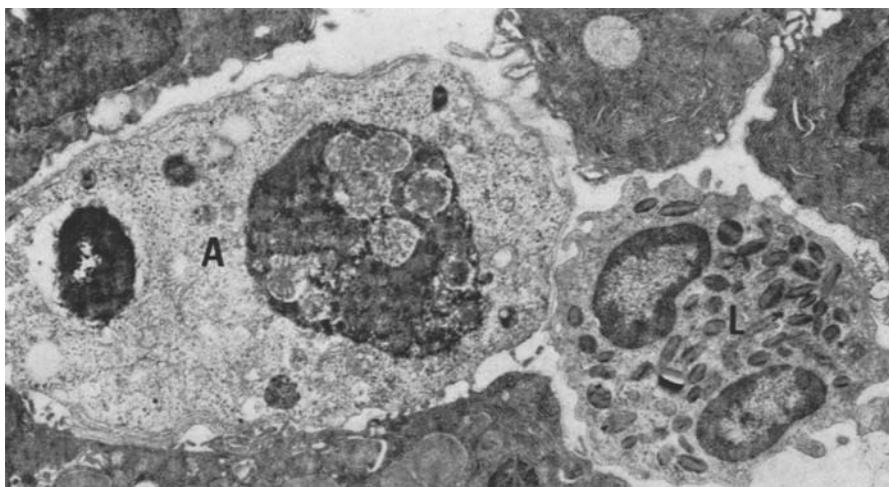


Abb. 5. Rattenparotis 24 Std nach Gangunterbindung: eosinophiler Leukocyt (*L*) im Kontakt mit nekrotischer Acinuszelle (*A*). Vergr. 7250 ×

schnitte sind frei von Myoepithelzellen. Nach 6 Monaten sieht man uniforme Gangstrukturen, deren innere Zellschicht membranbegrenzte Cytoplasmaeinschlüsse (autophage Vacuolen) aufweist (Abb. 7c). Die Myoepithelzellen sind in allen Abschnitten enthalten und weitgehend regelrecht aufgebaut (Abb. 7b).

Diskussion der Ergebnisse

Die experimentelle Speichelgangunterbindung als Extremfall einer Sekretabflußstörung führt zu Auswirkungen auf das Drüsenparenchym, die bei einer vergleichenden Betrachtung von Drüsenacini und Gangsystem deutliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf und Schädigungsmuster erkennen lassen.

Die Drüsenacini, die auf Grund der Enzymbildung eine hohe Differenzierung aufweisen, werden zeitlich zuerst und im Ausmaß auch am stärksten geschädigt. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit Befunden, wie sie unter verschiedenen Versuchsbedingungen und auch bei Spontan-Erkrankungen der menschlichen Speicheldrüsen erhoben worden sind. Verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf Störungen des Eiweiß- und Nucleinsäurestoffwechsels durch Äthionin (Donath *et al.*, 1971), Strahlenschäden (Seifert und Geier, 1971), Virusinfektionen (Parotitis epidemica, Coxsackie-Viren, Polyomavirus), Speicheldrüsenresektion (Langbein *et al.*, 1971) oder chronische Entzündungen, insbesondere bei der immunologisch ausgelösten myoepithelialen Sialadenitis (Donath und Seifert, 1972). Bereits innerhalb der ersten 6 Std nach Parotis-Gangunterbindung treten Veränderungen am endoplasmatischen Reticulum (Fragmentation, Ribosomenverlust, vesiculäre Transformation), an den Sekretgranula und den Mitochondrien auf. Am Ende des 1. Versuchstages lassen sich fokale Cytoplasmanekrosen mit Einschluß osmiophiler Matrix und mucoid umgewandelter Sekretgranula beob-

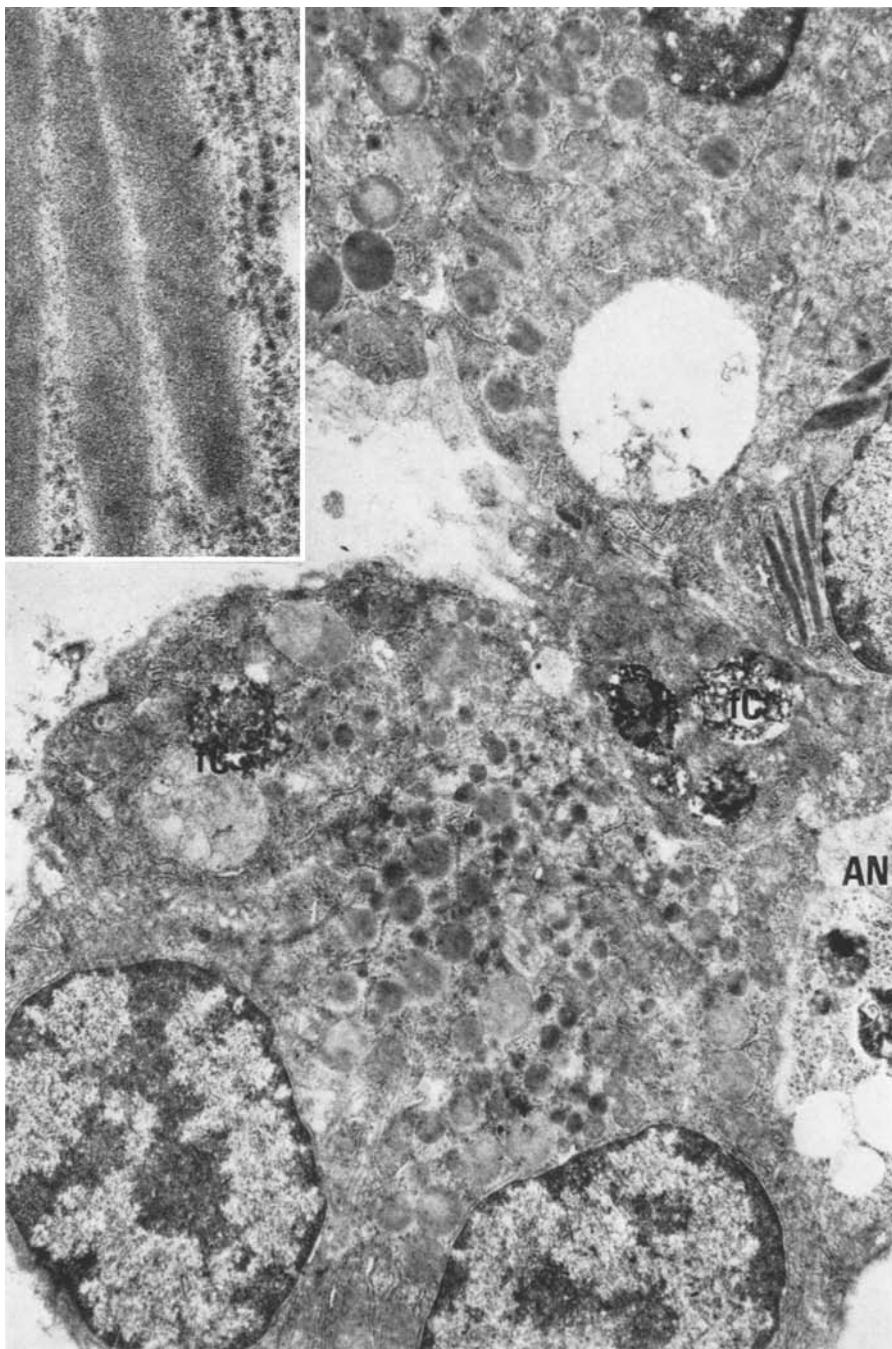


Abb. 6. Rattenparotis 48 Std nach Gangunterbindung: paranuklear kristalloide Körper, fokale Cytoplasmaläsionen (*fC*) unterschiedlichen Ausmaßes. Acinuszellnekrose (*AN*). (Inset: Kristalloider Körper mit lamellärer Innenstruktur. Vergr. 80 000 \times .) Vergr. 8800 \times

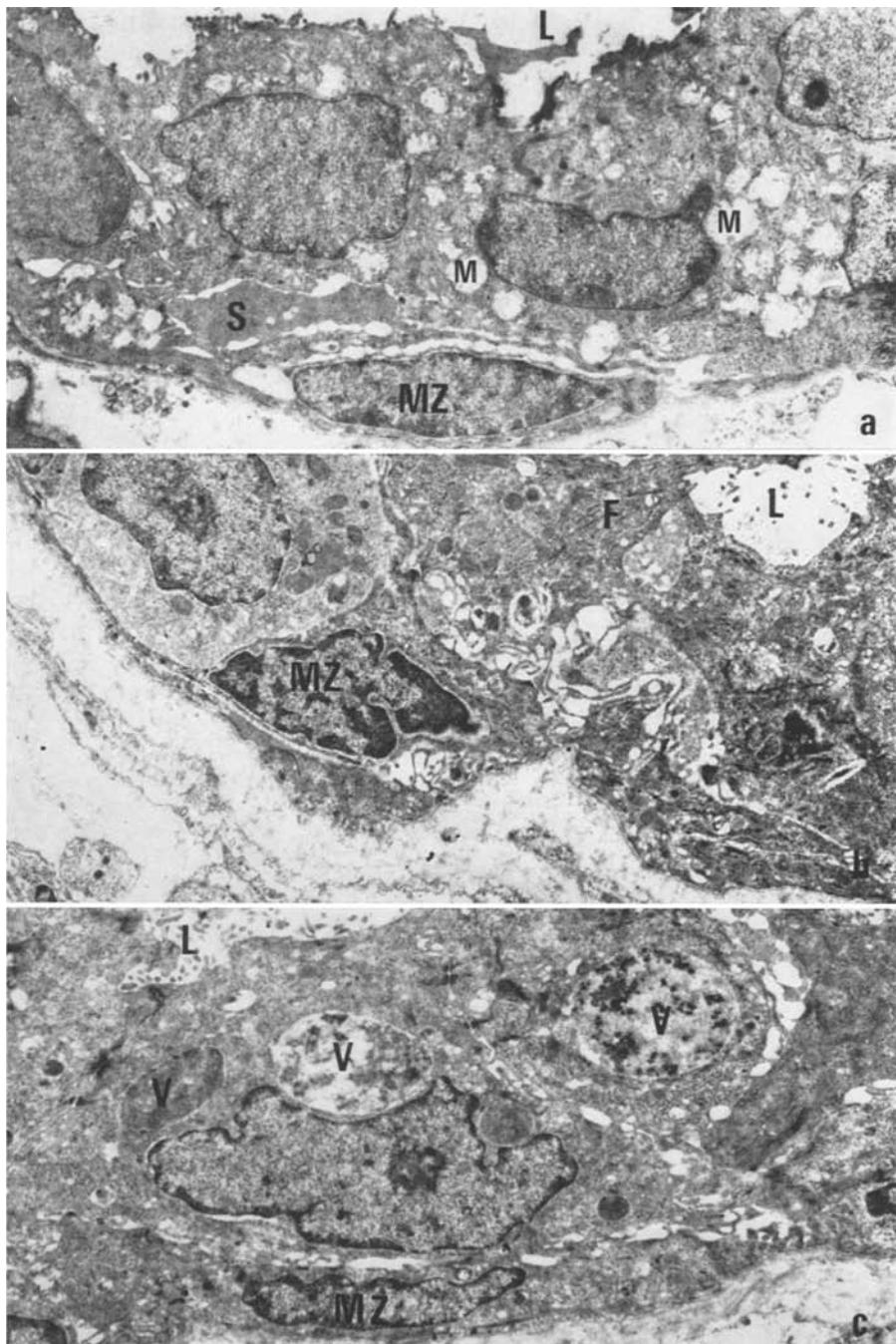


Abb. 7a—c. Rattenparotis. a Schaltstück 6 Std nach Gangunterbindung: stark dilatiertes Lumen (*L*), geschwollene Mitochondrien (*M*), in den Intercellularraum ausgetretenes Sekret (*S*), Myoepithelzelle (*MZ*) mit Wassereinlagerung im Cytoplasma. Vergr. 6600 \times . b Gang-

achten, am 2. Versuchstag paranucleäre kristalloide Einschlüsse mit lamellärer Innenstruktur und zahlreiche Acinuszellnekrosen. Der in den folgenden Versuchstagen fortschreitende Auflösungsprozeß der Drüsenacini ist mit dem 10. Versuchstag weitgehend abgeschlossen. Aus diesen zeitlich abgestuften Befunden ergibt sich, daß eine kontinuierliche Unterbrechung des normalen Sekretabflusses nicht zu einer einfachen funktionellen Ruhigstellung der Drüsenacini führt, sondern zu einer kompletten numerischen Atrophie mit den verschiedenen Zwischenstadien der Zellauflösung.

Der vollständige Schwund der Drüsenacini innerhalb einer relativ kurzen Versuchsdauer von 10 Tagen läßt sich nicht allein damit erklären, daß durch den Sekretstau eine Druckerhöhung im Gangsystem resultiert, die durch Kompression zu einer Druckatrophie der Acinuszellen führt. Es muß vielmehr angenommen werden, daß ähnlich wie bei der Strahleneinwirkung Membranabschäden, Elektrolyt- und pH-Verschiebungen, Fermententgleisungen und auch Zirkulationsstörungen das komplizierte Organellsystem der Drüsenacini erheblich verändern. Die ultrastrukturellen Merkmale der Acinusschädigung bei Gangunterbindung entsprechen sowohl im Detail (vesiculäre Transformation und Zerfall des endoplasmatischen Reticulum, fokale Cytoplasmanekrosen mit osmiophilen Plaques, Auflösung der Sekretgranula u.a.) als auch im zeitlichen Ablauf einer metabalisch ausgelösten Sekretionsstörung der Enzymbildung unter Äthionineinwirkung (Donath *et al.*, 1971).

Die von Tamarin (1967, 1971) an der *Ratten-Submandibularis* nach Gangunterbindung nachgewiesenen ultrastrukturellen Veränderungen der Drüsenacini unterscheiden sich von denen der Parotis durch den zeitlichen Ablauf und das Ausmaß. Komplette Acinusnekrosen fehlen. Stattdessen finden sich Reifungsstörungen der Sekretgranula mit unterschiedlicher optischer Dichte und Einschluß filamentärer oder kristalloider Strukturen, Vergrößerungen und Vesikulationen des Golgi-systems und Membranabschnürungen am apikalen Zellpol der Drüsenacini. Die Veränderungen gehen auch nach 30 Versuchstagen nicht über das beschriebene Ausmaß hinaus. Die Beobachtung, daß bei gleicher Versuchsanordnung die Acinusschädigung in der Submandibularis geringer und zeitlich später auftritt, gilt auch für das Schädigungsmuster nach Äthionineinwirkung (Donath *et al.*, 1971). Im Gegensatz zur Parotis sind keine kompletten Acinusnekrosen nachweisbar. Die ultrastrukturellen Veränderungen treten vorwiegend am Ende der 1. Versuchswoche sowie danach auf und bestehen in Umwandlungen des endoplasmatischen Reticulum (Vesikulation, partielle Fragmentation) kristalloiden Cytoplasmakondensaten, Vergrößerung des Golgiefeldes und Mitochondrienschwellung.

Die Tatsache, daß auch bei Virusinfektionen, Strahlenschäden und immunologischen Entzündungsprozessen die Submandibularis seltener und geringgradiger als die Parotis verändert ist, spricht für die Annahme, daß die Empfindlichkeit

abschnitt 6 Monate nach Gangunterbindung: erhaltene Myoepithelzelle (*MZ*), unterschiedlich differenzierte Epithelzellen mit fibrillären Strukturen (*F*) im Cytoplasma. Lumen (*L*). Vergr. 7800 \times . c Gangabschnitt 6 Monate nach Gangunterbindung: Epithelzellen mit unterschiedlich großen und elektronenoptisch dichten autophagen Vacuolen (*V*). Lumen (*L*),

Myoepithelzelle (*MZ*). Vergr. 7800 \times

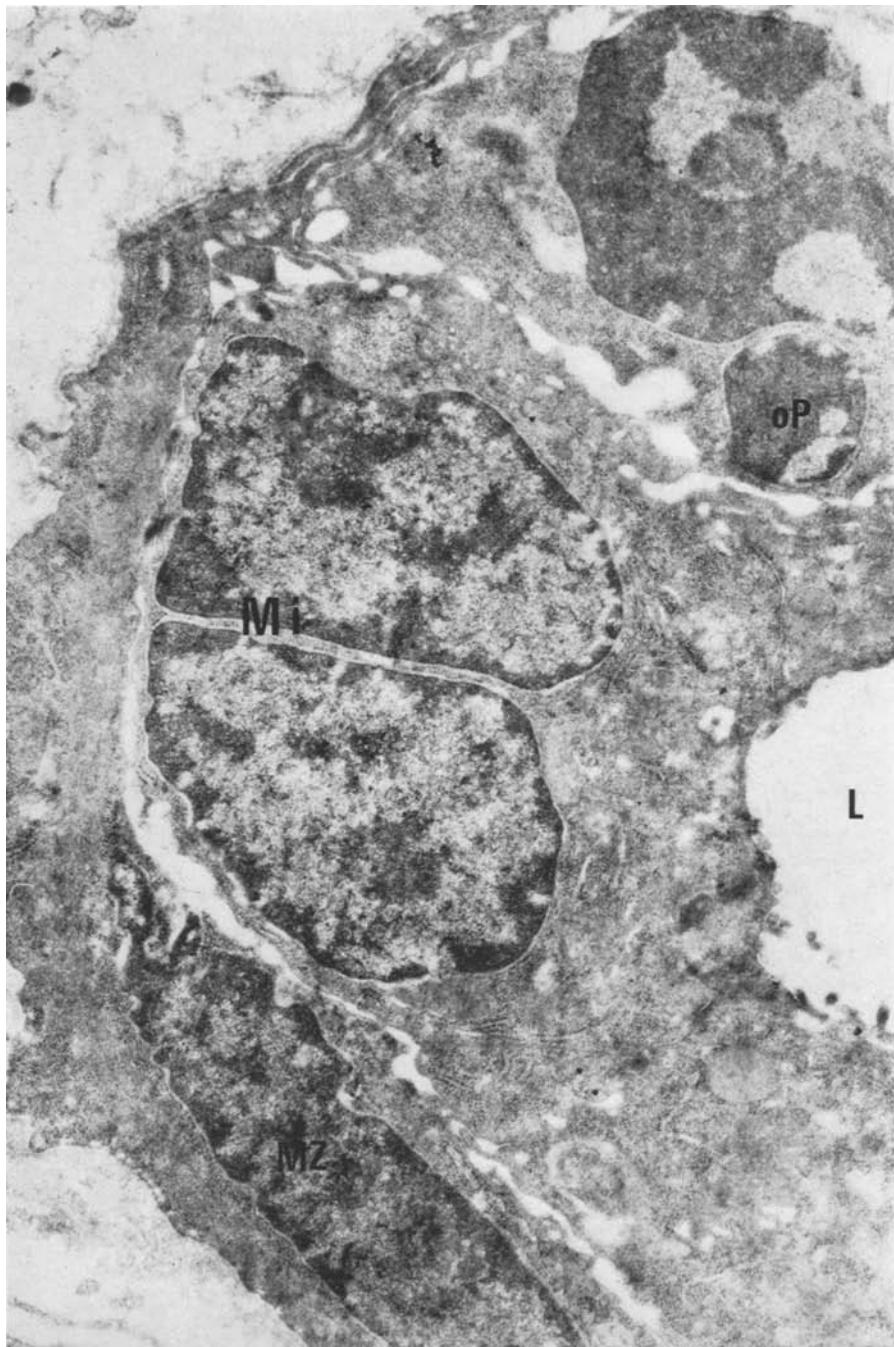


Abb. 8. Schaltstück der Rattenparotis 10 Tage nach Gangunterbindung: degenerierende Schaltstückzelle mit osmiophilen Plaques (*oP*) im Cytoplasma, Mitose einer Schaltstückzelle (*Mi*). Myoepithelzelle (*MZ*), Lumen (*L*). Vergr. 10800 ×

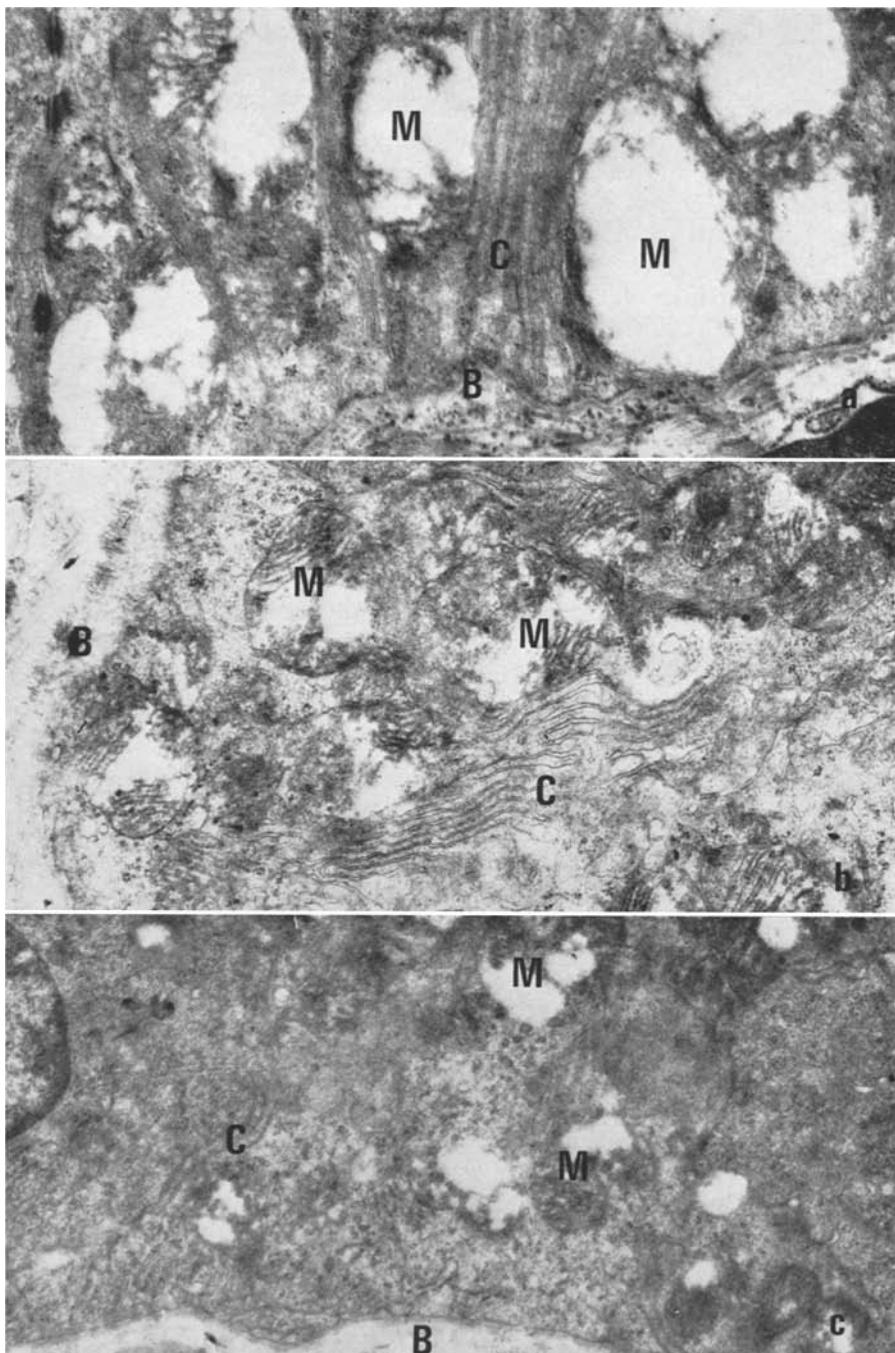


Abb. 9a—c. Streifenstück der Rattenparotis. a Ausschnitt der Streifenstückbasis 6 Std nach der Gangunterbindung: stark geschwollene Mitochondrien (M). Cytomembranen (C). Desmosomen (D). Basalmembran (B). Vergr. 19600 \times . b 24 Std nach Gangunterbindung: in Auflösung stehende Cytomembranen (C). Mitochondrien (M). Basalmembran (B). Vergr. 18200 \times . c 72 Std nach Gangunterbindung: Reste der aufgelösten Cytomembranen (C). Basalmembran (B). Mitochondrien (M). Vergr. 14500 \times

des Drüsengewebes gegenüber einer Noxe durch die Intensität des Eiweißstoffwechsels bedingt ist. Zugleich ergibt sich daraus ein weiteres Argument für die Hypothese, daß die mechanische Drucksteigerung im Gangsystem nach Parotis-Gangunterbindung nur einen Teilfaktor im pathogenetischen Ablauf der Acinus-destruktion darstellt und die Hauptursache in der komplexen metabolisch ausgelösten Sekretionsstörung zu suchen ist.

Die Schädigung des *Gangsystems* nach Gangunterbindung tritt zeitlich etwas später als in den Drüsenacini auf und zeigt ein unterschiedliches Reaktionsmuster in den einzelnen Gangabschnitten. Die Streifenstücke, die einen höheren Differenzierungsgrad als die Schaltstücke besitzen, werden früher und stärker geschädigt. An den Mitochondrien lassen sich bereits 6 Std nach Gangunterbindung eine Schwellung und Aufhebung der Innenstruktur nachweisen. Die basalen Cytomembranen sind bis zum 3. Versuchstag vollständig zerstört. Danach kommt es zu einer vacuolären Transformation des Cytoplasmas, so daß eine sichere Zuordnung zum System der Streifenstücke nicht mehr möglich ist. Die Schaltstückepithelien zeigen zu Versuchsbeginn eine erhöhte Mitoserate und eine Cytoplasmaschwellung. Stärkere Veränderungen finden sich vorwiegend nach dem 3. Versuchstag mit unterschiedlicher Gangweite, Entdifferenzierung des Cytoplasmas und Einschluß osmophiler Plaques. Diese Strukturwandlungen führen zu indifferenten Gangformatio-nen mit erweiterten Lumina, welche von kubischen Epithelien begrenzt werden. Das histologische Bild entspricht nach 4—6 Versuchsmontaten der Gangstruktur einer embryonalen Speicheldrüse.

Die Rückentwicklung des Gangsystems geht mit einer abakteriellen Reaktion des Speicheldrüsenmesenchyms einher, die anfangs durch ein serös-zelliges Exsudat, später durch eine Zell- und Faserproliferation gekennzeichnet ist.

Das Endstadium dieses Prozesses stellt eine Speicheldrüsenklerose dar. Eine Neubildung von differenzierten Speichelgängen oder adenomatöse Regenerate treten unter der gewählten Versuchsbedingung nicht auf. Das Versuchsmodell der kompletten, langdauernden Gangunterbindung unterscheidet sich damit von Gangveränderungen mit Proliferationsvorgängen, wie sie bei partieller Gangobstruktion oder temporärer Sekretabflußbehinderung zur Beobachtung gelangen.

Ein besonderes Verhalten zeigen die Myoepithelzellen (Lit.: Hamperl, 1970). Sie liegen normalerweise an der Außenseite der Acini und Schaltstücke und grenzen unmittelbar an die Basalmembran. Die Myoepithelzellen unterscheiden sich von den zum Lumen gelegenen Schaltstückepithelien durch den länglich-ovalen chromatindichten Zellkern, Mikropinocytosebläschen, Glykogeneinlagerungen und parallel angeordnete Myofilamente. Im Gegensatz zu den Schalt- und Streifenstückepithelien bleiben die Myoepithelien im gesamten Versuchsablauf weitgehend unverändert. Am Versuchsende sind fast alle Reste des indifferenten Gangsystems außen von einer Myoepithellschicht begrenzt. Aus diesem Verhalten ergibt sich, daß die Myoepithelzellen nicht nur strukturell, sondern auch funktionell ein besonderes Zellsystem darstellen. Die Stabilität und Potenz dieses Zellsystems zeigt sich eindrucksvoll auch bei der myoepithelialen Sialadenitis (Donath und Seifert, 1972). Die myoepithelialen Zellinseln unterliegen bei dieser immunologischen Entzündungsreaktion einem Gestaltwandel (Pirsig und Donath, 1972), der durch einen zunehmenden Untergang der Schaltstückepithelien, eine Proliferation der Myoepithelien, Hyalinisierung und Bildung basalmembranartiger Substanzen

durch die Myoepithelien gekennzeichnet ist. An die mitgestaltende Rolle der Myoepithelzellen bei der Mehrzahl der Speicheldrüsentumoren (pleomorphe Adenome, adenoid-cystische Carcinome, Speichelgangcarcinome) soll an dieser Stelle nur hingewiesen werden (Lit.: Hübner *et al.*, 1969; Donath und Seifert, 1972). Tamarin (1971) konnte bei der Gangunterbindung der Ratten-Submandibularis ebenfalls keine regressiven Veränderungen der Myoepithelzellen beobachten.

Vergleicht man die Gesamtheit der nach experimenteller Gangunterbindung auftretenden Speicheldrüsenveränderungen mit *Befunden bei Spontanerkrankungen* menschlicher Speicheldrüsen, so ergeben sich eine Reihe von Übereinstimmungen sowohl im zeitlichen Ablauf als auch in der Lokalisation und dem Stärkegrad. Bei der chronischen Sialadenitis der Parotis und Submandibularis mit oder ohne Speichelstein, ebenso auch bei der Strahlen-Sialadenitis kommt es zu einer Parenchymatrophie und Speicheldrüsensklerose. Die ersten Zeichen der Parenchymauflösung finden sich stets an den serösen Drüsencini. Im weiteren Verlauf treten Veränderungen an den Streifenstücken mit Verlust der Basalstreifung auf. Schließlich resultieren Umgestaltungen des gesamten Gangsystems mit Gangektasien und Epithelmetaplasien. Diese Parenchymalterationen gehen mit Reaktionen des Drüsinterstitiums einher, die in den Endstadien zur Speicheldrüsensklerose führen (Lit.: Seifert, 1971). Offensichtlich verfügt das Speicheldrüsenge webe gegenüber einwirkenden Schädlichkeiten unterschiedlicher Ätiologie (Infektionen, Bestrahlung, Abflußbehinderung, Elektrolytverschiebungen, Sekretionsanomalien) nur über ein begrenztes Spektrum geweblicher Reaktionen. Lediglich bei immunologisch ausgelösten Prozessen treten Reaktionsmuster auf, die von pathognomonischer Bedeutung sind. Die besondere Rolle der Myoepithelzellen für den pathogenetischen Ablauf bedarf noch der weiteren Abklärung.

Literatur

- Donath, K., Feustel, P., Seifert, G.: Ultrastrukturelle Veränderungen der Speicheldrüsenacini nach experimenteller Äthionineinwirkung. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 360—374 (1971).
- Donath, K., Seifert, G.: Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis. *Virchows Arch. Abt. A* **356**, 315—329 (1972).
- Donath, K., Seifert, G., Schmitz, R.: Zur Diagnose und Ultrastruktur des tubulären Speichelgangcarcinoms. *Epithelial-myoepithiales Schaltstückcarcinom*. *Virchows Arch. Abt. A* **356**, 16—31 (1972).
- Hamperl, H.: The myothelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. *Curr. Top. Pathology* **53**, 161—220 (1970).
- Hirsch-Hoffmann, H.-U.: Ultrastrukturelle Untersuchungen der Rattenparotis nach Gangunterbindung. *Diss. Hamburg* 1972.
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H.J.: Zur Feinstruktur der Speichelgangcarcinome. Ein Beitrag zur Rolle der Myoepithelzellen in Speicheldrüsengeschwülsten. *Virchows Arch. Abt. A* **346**, 1—14 (1969).
- Langbein, H., Rauch, S., Seifert, G.: Histochemische und autoradiographische Speicheldrüsenveränderungen nach partieller Speicheldrüsenresektion. *Z. Laryng. Rhinol.* **50**, 672—685 (1971).
- Pirsig, W., Donath, K.: Zur Ultrastruktur der Parotis beim Sjögren-Syndrom vor und nach immunsuppressiver Therapie. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* **201**, 309—323 (1972).
- Rauch, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Stuttgart: Thieme 1959.
- Rauch, S., Seifert, G., Gorlin, R. J.: Diseases of the salivary glands. In: *Oral pathology*, 6. ed. by R. J. Gorlin and H. M. Goldman, vol. 2, p. 962—1070. St. Louis: Mosby Co. 1970.

- Schneyer, L. H., Schneyer, Ch. A.: Secretory mechanisms of salivary glands. New York-London: Academic Press 1967.
- Seifert, G.: Mundhöhle, Speicheldrüsen, Tonsillen, Rachen. In: Spezielle pathologische Anatomie, hrsg. von W. Doerr, G. Seifert und E. Uehlinger, Bd. 1, S. 1—415. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Seifert, G.: Klinische Pathologie der Sialadenitis und Sialadenose. H.N.O. **19**, 1—9 (1971).
- Seifert, G., Geier, W.: Zur Pathologie der Strahlen-Sialadenitis. Z. Laryng. Rhinol. **50**, 376—388 (1971).
- Tamarin, A.: Secretory cell alterations associated with submaxillary gland duct ligation. In: Secretory mechanisms of salivary glands, ed. by L.H. Schneyer and Ch.A. Schneyer, p. 220—237. New York-London: Academic Press 1967.
- Tamarin, A.: Submaxillary gland recovery from obstruction. I. Overall changes and electron microscopic alterations of granular duct cells. J. Ultrastruct. Res. **34**, 276—287 (1971).
- Tamarin, A.: Submaxillary gland recovery from obstruction. II. Electron microscopic alterations of acinar cells. J. Ultrastruct. Res. **34**, 288—302 (1971).

Dr. med. K. Donath
Prof. Dr. med. G. Seifert
Pathologisches Institut der Universität
D-2000 Hamburg 20, Martinstr. 52, UKE
Bundesrepublik Deutschland