

Parotis-Sialadenose nach Langzeittherapie mit Antihypertensiva (Guanacline)

Ultrastrukturelle Befunde

K. Donath und G. Seifert * **

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

W. Pirsig

Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. R. Link)

Eingegangen am 13. April 1973

Sialadenosis of the Parotid Gland after Long-Term Treatment with Antihypertensive Agents (Guanacline)

Ultrastructural Alterations

Summary. Long-term treatment of hypertension with the adrenergic blocking agent Guanacline has the side effect of severe pain in the parotid gland which starts on chewing. To gain some insight into this clinical symptom five parotid-gland biopsies were taken from hypertensive patients after treatment with Guanacline and investigated by light and electron microscopy. Biopsies from patients without hypertension and not treated with Guanacline were studied as controls.

The morphological alterations consist in swelling of the acini cells, disturbances of secretion with development of "light" and "dark" cells and changes in the myoepithelial cells with pycnotoses of the nuclei, incorporation of lipid droplets, destruction of myofilaments, and enlargement of the pericellular spaces. The "dark" cells are characterized by enrichment of secretory granules, vesicular transformation of the endoplasmatic reticulum, and enlargement of the Golgi area with membrane-bound myeline figures. The alterations in the "light" cells consist in a decrease of secretory granules and spiral transformation of the endoplasmatic reticulum. In both types of cells the secretory granules show a marked variation of configuration, size, optic density and ultrastructure. Changes of the duct system were not observed.

The findings are interpreted as neurovegetative sialadenosis after a deficit of sympathetic innervation. These drug-induced changes in the parotid gland demonstrate the importance of the sympathetic nervous system for the synchronization of amylase secretion in the acinic cells. The additional functional loss of the sympathetic innervated myoepithelial cells favors an inversion of the swelling pressure of the acinic cells into the interstitium with the sensoric nerve fibers.

Das Antihypertensivum Guanaclin gehört zu den sog. Sympathicusblockern. Das Wirkungsprinzip dieser Gruppe beruht auf einer Blockade der postganglionären Noradrenalinabschüttung und einer allgemeinen Katecholaminverarmung. Bei einer Langzeittherapie sind eine Reihe von Nebenwirkungen (Hypotonie, Nausea, Diarrhoe, Ileus, Myalgien, Kopfschmerzen, Nierenfunktionsstörungen, u.a., Lit.: Hall und Michel, 1968; Parker und Bullen, 1969) beobachtet worden. Eine weitere, allerdings seltene Begleiterscheinung ist ein heftiger, mit dem Kauakt beginnender *Parotisschmerz*, der sich auch nach Absetzen des Medikamentes immer wieder einstellt (Lit.: Bock und Huep, 1971).

* Herrn Prof. Dr. H. Bartelheimer, Hamburg zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Bisher liegen keine Untersuchungen darüber vor, ob sich für das klinische Symptom des Parotisschmerzes ein morphologisches Substrat nachweisen läßt. Da die Parotis durch sekretorische Fasern aus beiden Anteilen des autonomen Nervensystems versorgt wird und die Intaktheit des neurovegetativen Apparates für die Funktion des Drüsengewebes notwendig ist, liegt die Hypothese nahe, daß durch eine langandauernde Sympathicusausschaltung eine Sekretionsstörung vom Typus einer neurovegetativen Sialadenose (Lit.: Seifert, 1964) ausgelöst wird. Die Veränderungen am autonomen Nervensystem der Parotis nach medikamentöser Sympathicusausschaltung durch Guanaclin sind Gegenstand einer gesonderten Arbeit.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die licht- und elektronenmikroskopischen Befunde von fünf Parotisbiopsien, die von Patienten mit Parotisschmerz nach Guanaclin-Langzeitbehandlung stammen, besonders im Hinblick auf folgende Fragen zu analysieren

1. Veränderungen der Sekretbildung in den Drüsenacini,
2. Veränderungen der Myoepithelzellen bei fehlender und geschädigter sympathischer Innervation,
3. Vergleich der Befunde mit anderen Formen der Sialadenose.

Material und Methodik

Das Biopsiematerial stammt von drei Patienten (s. Tabelle 1), die wegen einer arteriellen Hypertonie das Guanaclinpräparat Tadip (Bayer) über einen Zeitraum von 4—54 Monaten erhalten hatten. Frühestens 1 Monat nach Therapiebeginn bestand ein heftiger, zu Beginn jeder Mahlzeit auftretender Parotisschmerz, der auch nach Absetzen des Medikamentes weiter zu beobachten und therapeutisch nicht zu beeinflussen war. Die Sialographie erbrachte keinen pathologischen Befund.

Tabelle 1. Übersicht über die Krankheits- und Biopsiedaten

Fall-Nr.	Alter, Geschlecht	Guanaclin-Therapie	Parotisschmerz nach Therapiebeginn	Biopsie-Datum	Jahres-Nr. Pathologisches Institut
1	63 Jahre, ♂	Juni bis September 1970	1 Monat (600 mg)-Gesamtdosis 2600 mg unverändert bis 1973	15. 6. 71 23. 11. 72 24. 1. 73	11673/71 23395/72 1956/73
2	64 Jahre, ♀	April 1970 bis Dezember 1971	3 Monate (3000 mg)-Gesamtdosis 10200 mg unverändert bis 1973	20. 11. 72	23825/72
3	61 Jahre, ♀	Februar 1968 bis September 1972	57 Monate bzw. 3 Monate nach Therapieende und Gesamtdosis 48600 mg	26. 2. 73	5044/73

Für die histologische Untersuchung wurde das Material in 10%igem Formalin fixiert und nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion, Astrablau.

Für die elektronenmikroskopische Befunderhebung wurden die Gewebsstücke sofort nach der Entnahme in 2 %igem Glutaraldehyd-Cacodylatpuffer pH 7,2—7,4 fixiert. Die Nachfixierung erfolgte mit s-Collidin-gepuffertem Osmiumtetroxyd, die Einbettung in Epon 812. Die mit dem Pyramiton (LKB) angefertigten Semidünnsschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt. Die Ultradünnsschnitte wurden auf unbefilmte Netze aufgezogen und mit alkoholischem Uanylacetat und Bleinitrat kontrastiert. Die Untersuchungen wurden am Elmiskop EM 300 Philips bei 80 kV ausgeführt.

Als Vergleichsmaterial wurden Parotisbiopsien von Patienten ohne Hypertonie und ohne Guanaclintherapie beurteilt.

Zusätzlich wurde auch das Parotisgewebe von Ratten untersucht, denen Guanaclinpräparate verabfolgt worden waren. Auf das Ergebnis dieser tierexperimentellen Studie wird in einer weiteren Arbeit (Donath *et al.*, in Vorbereitung) eingegangen.

Befunde

Lichtmikroskopisch findet sich in allen Biopsien eine deutliche Schwellung der Drüsencini. Der Acinusdurchmesser liegt bei 38—42 μm (Kontrollgruppe: 30—32 μm). Die Acinuszellen besitzen ein wabig aufgehelltes Cytoplasma und basalwärts verlagerte Zellkerne. Innerhalb der einzelnen Drüsencini ist das Verteilungsmuster der Sekretgranula sehr unterschiedlich. An Stelle eines polaren Verteilungsmusters finden sich helle und dunklere Acinusbezirke. In den dunkleren Acini ist das Cytoplasma bei der PAS-Reaktion prall mit unterschiedlich großen Sekretgranula angereichert. Bei apicaler Lage der Sekretgranula ist das basale Cytoplasma wabig aufgehellt. Das Ausführungsgangssystem zeigt keine Veränderungen. Zwischen den Drüsencini ist das Fettgewebe vermehrt. Entzündliche Veränderungen fehlen.

In den *Semidünnsschnitten* lassen sich zusätzliche Veränderungen registrieren. In den „dunklen“ Acinuszellen liegen die unterschiedlich großen Sekretgranula sowohl apikal als auch basal bis zur Zellgrenzmembran (Abb. 1). Die Sekretgranula sind sehr vielgestaltig, teilweise inhomogen und mitunter von einem hellen Hof umgeben. Die „hellen“ Acinuszellen enthalten nur wenig Sekretgranula und zuweilen optisch leere Vakuolen. Die Acinuskümina und interzellulären Canaliculi sind meist erweitert. Die Myoepithelzellen im Bereich der Acini und der Schaltstücke sind deutlich verändert. Hierzu gehören folgende Merkmale: Pyknose der Zellkerne, Ansammlung unterschiedlich großer Fetttropfen im Cytoplasma nahe den Kernpolen und optisch dichtere Cytoplasmatausläufer (Abb. 1a). Intakte Myoepithelzellen sind nur vereinzelt nachweisbar. Das Drüsinterstitium enthält Fettzellen und vereinzelt auch Histiocyten und Makrophagen mit inhomogenen Substanzeinlagerungen.

Elektronenmikroskopisch finden sich ausgedehnte Veränderungen der Drüsencini mit einem Wechsel von „hellen“ und „dunklen“ Acinuszellen.

Analog den lichtmikroskopischen und Semidünnsschnitt-Befunden sind die „dunklen“ Zellen prall mit Sekretgranula angefüllt. Die Sekretgranula sind überwiegend opalescent und liegen dicht gepackt von der Zellbasis bis zum apicalen Zellpol. Entmischungen der Sekretgranula lassen sich vermehrt am apicalen Zellpol beobachten. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist an der Zellbasis und seitlich des Zellkerns in parallelen Kanälen angeordnet. Häufig findet sich eine blasige Transformation des basalen endoplasmatischen Reticulums. Das Golgi-Feld ist stark vergrößert (Abb. 2). In der Nachbarschaft des Golgi-Feldes lassen

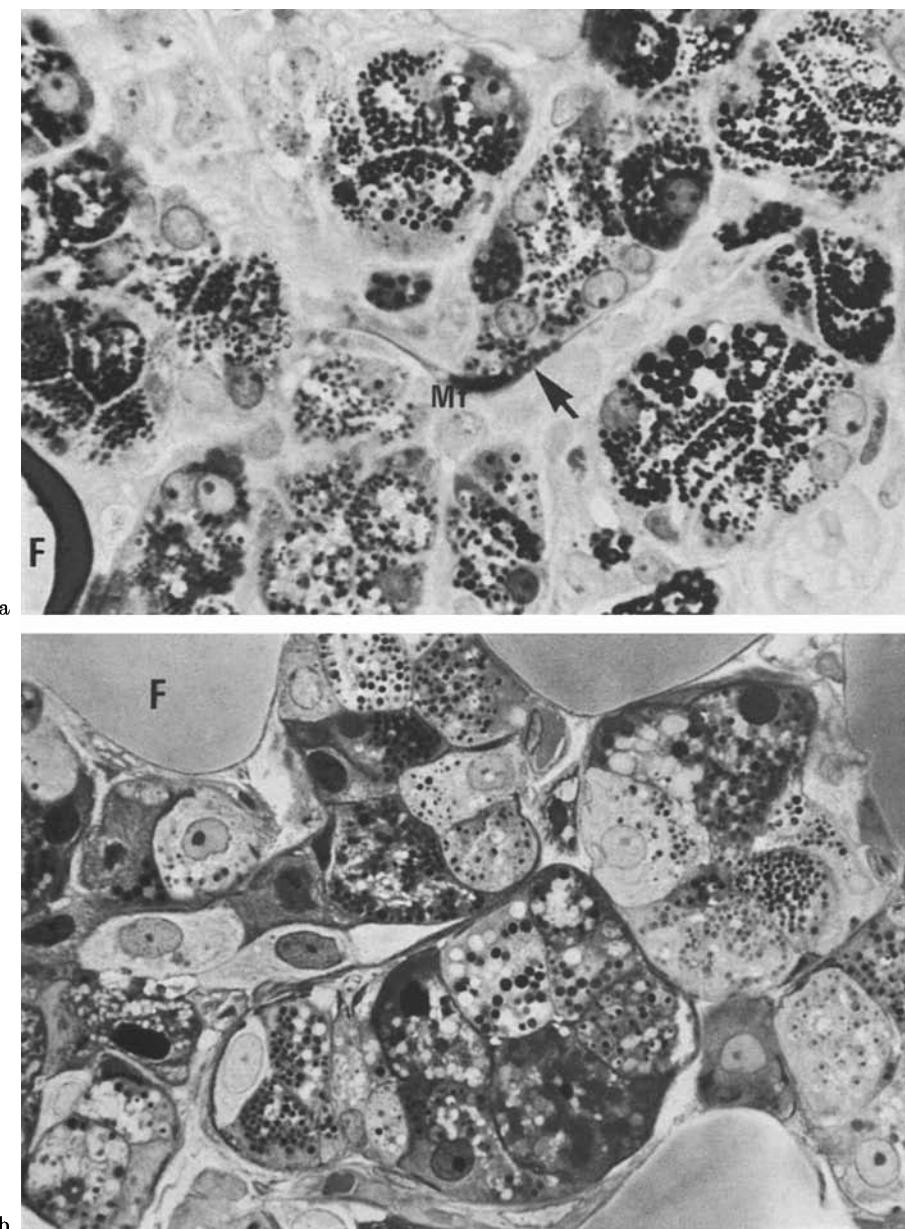


Abb. 1a u. b. Parotis-Sialadenose (Semidünnschnitte): a Geschwollene Drüsenacini mit unterschiedlich großen Sekretgranula und basalständigen Zellkernen. Myoepithelzelle (*Mf*) mit eingelagerten Fetttropfen (Pfeil). b Geschwollene Drüsenacini mit „hellen“ und „dunklen“ Acinuszellen. Wabig aufgehellttes Cytoplasma und unterschiedlich konfigurierte Sekretgranula. Fettzellen (*F*) des Interstitiums. Toluidinblau, Vergr. 640 ×

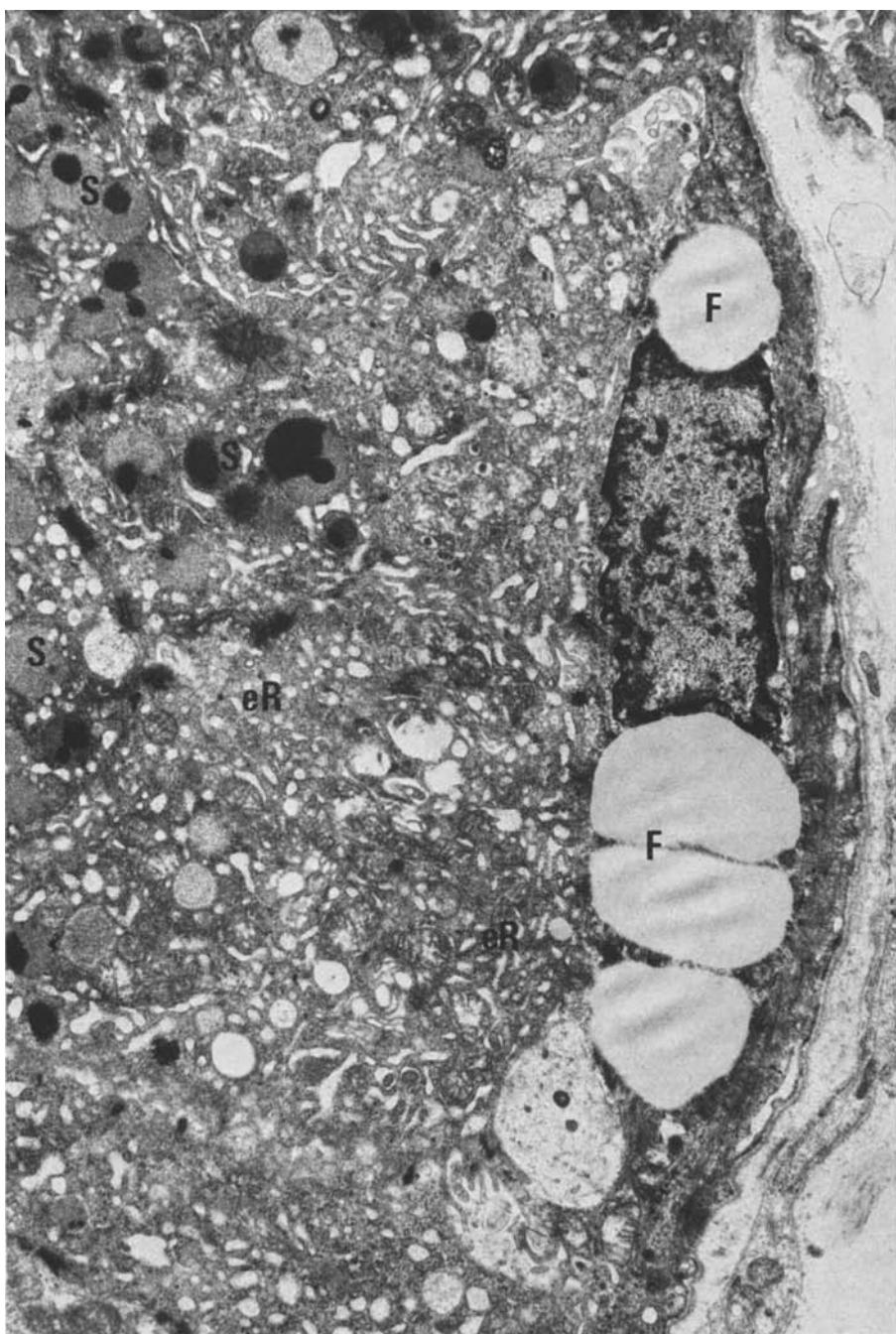


Abb. 2. Parotis-Sialadenose: Acinuszelle. Blasig umgestaltetes rauhes endoplasmatisches Retikulum (*eR*) Sekretgranula (S) mit unterschiedlicher elektronenoptischer Dichte. Myoepithelzelle mit großen Fetttropfen (F) im Cytoplasma. Vergr. 9700 ×

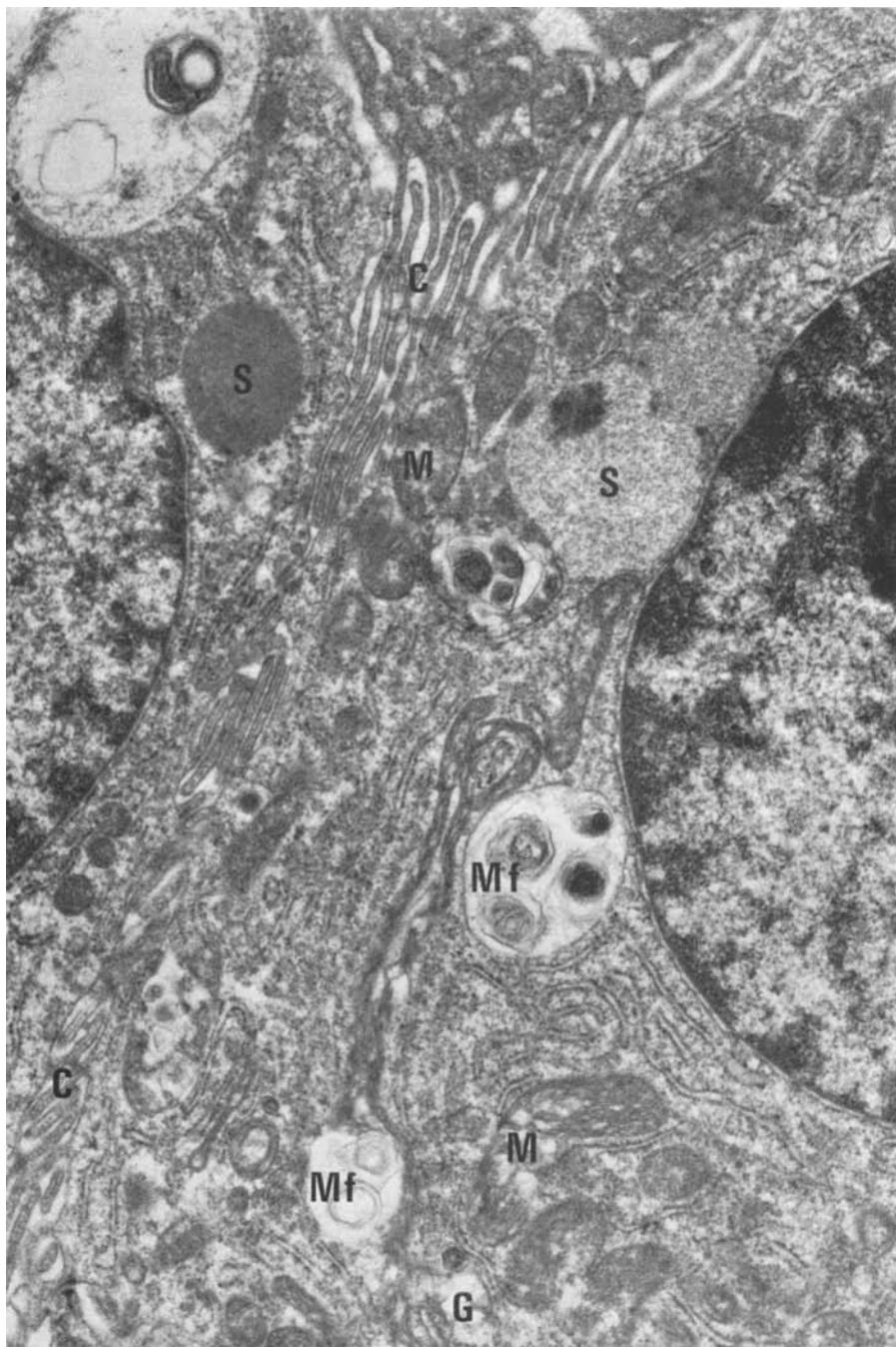


Abb. 3. Parotis-Sialadenose: Intercellulärer Canalculus (*C*) mit Mikrovilli der Acinuszellen. Golgi-Feld (*G*) und membranbegrenzte Myelinfiguren (*Mf*) Mitochondrien (*M*); Sekretgranula (*S*). Vergr. 17800 ×

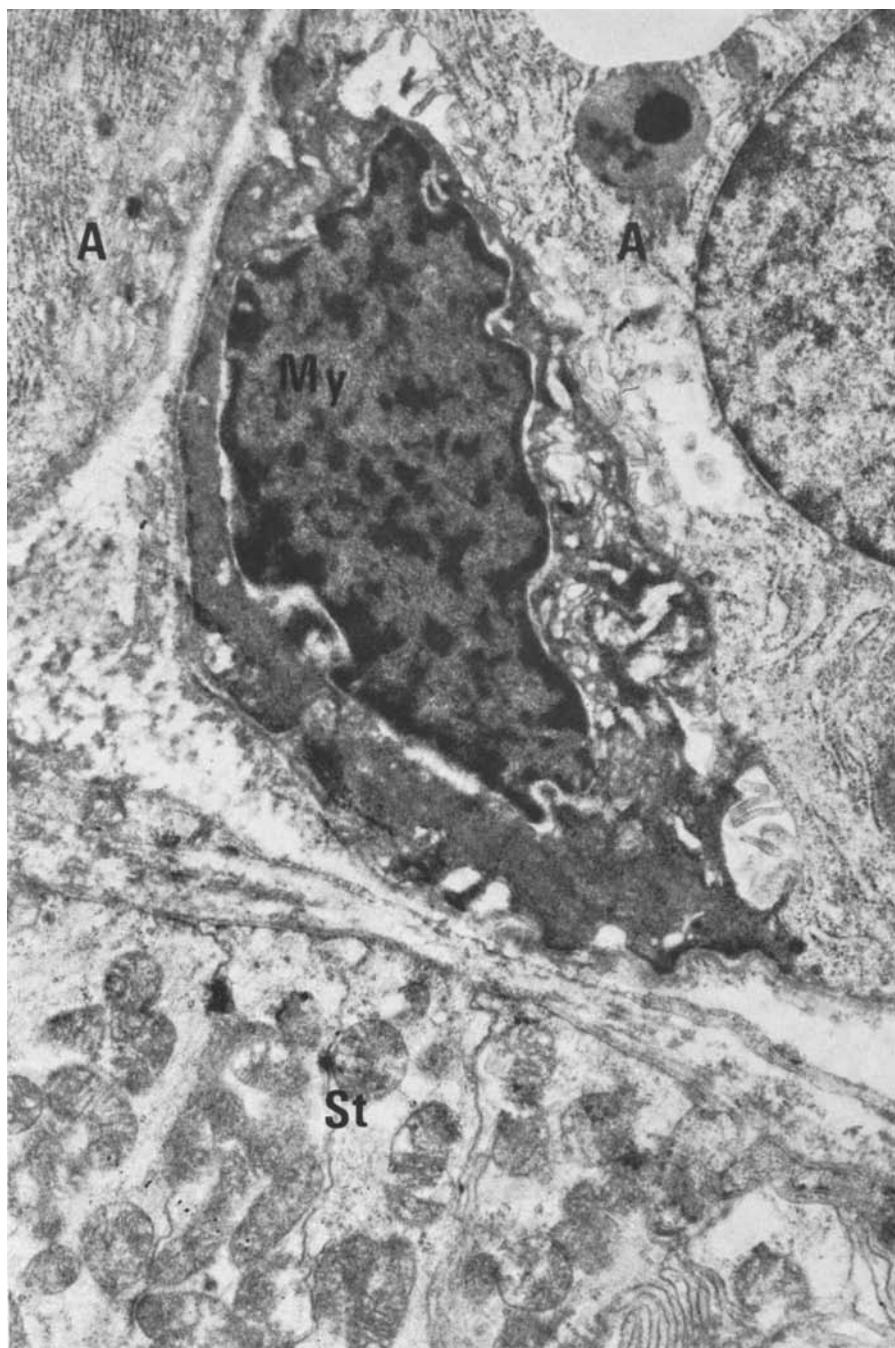


Abb. 4. Parotis-Sialadenose: Degenerierte Myoepithelzelle (*My*). Acinuszellen (*A*); Streifenstück (*St*) Vergr. 15000 ×

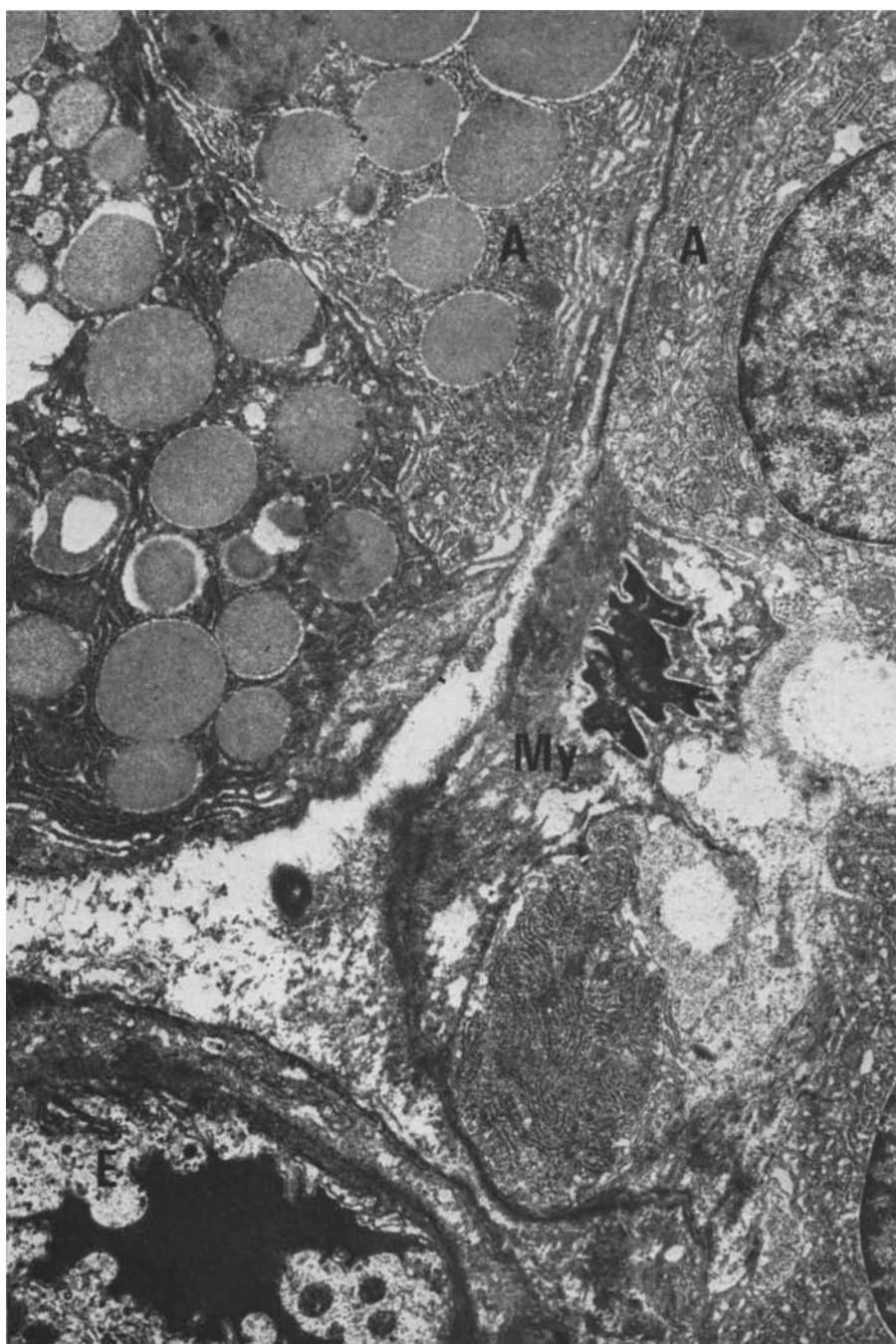


Abb. 5. Parotis-Sialadenose: Degenerierte Myoepithelzelle (*My*) mit fortgeschrittener Kernpyknose. Acinuszellen (*A*); geschwollene Endothelzelle (*E*) einer Capillare. Vergr. 11800×

sich kondensierende Vesikel und vereinzelt auch membranbegrenzte Myelinfiguren beobachten (Abb. 3). Die Zellkerne liegen an der Zellbasis und sind vereinzelt etwas pyknotisch.

Die „*hellen*“ Zellen sind größer als die dunklen Acinuszellen. Das rauhe endoplasmatische Reticulum ist auf die Zellbasis beschränkt und stellenweise zu spirali gen Figuren nach Art von Nebenkernen umgestaltet. Das supranuklear gelegene Golgi-Feld ist blasig aufgetrieben. Die Mitochondrien sind unverändert. Im Gegensatz zu den dunklen Zellen haben die hellen Zellen nur wenig Sekretgranula, die wahllos im Cytoplasma verteilt sind. Die Sekretgranula zeigen eine sehr unterschiedliche optische Dichte. Vereinzelte Granula sind durch eine gleichmäßige optische dichte Homogenität gekennzeichnet. Überwiegend finden sich jedoch Granula, die einen dunkleren Kern unterschiedlicher Form und einen optisch hellen, mehr feinkörnigen Hof besitzen (Abb. 2). Eine weitere Granulaart ist durch einen feinkörnigen Aufbau und die Neigung zur Konfluenz gekennzeichnet. Die Zellkerne liegen basisnah.

Die *Myoepithelzellen* weisen ausgedehnte Umgestaltungen auf. Im Cytoplasma lassen sich um die Kernpole großtropfige Lipoideinlagerungen beobachten (Abb. 2). Die Myofilamente sind undeutlich ausgebildet oder zerstört. Die Spalträume zwischen den Acinuszellen und Myoepithelzellen sind erweitert oder blasig aufgetrieben (Abb. 4). Neben kompletten Myoepithzelluntergängen (Abb. 5) lassen sich vereinzelt auch Mitosen der Myoepithelzellen beobachten.

In den Kontrollbiopsien waren keine derartigen Alterationen der Myoepithelzellen oder Drüsenacini nachweisbar.

Diskussion der Befunde

Das morphologische Substrat der Guanaclinwirkung auf die Parotis ist durch eine Umgestaltung der Drüsenacini und Myoepithelzellen gekennzeichnet. Die licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen lassen sich als Ausdruck einer Sekretionsstörung deuten, die auf der Ausschaltung der sympathischen sekretorischen Nervenfasern beruht.

Die *vegetative Innervation der Speicheldrüsen* ist wiederholt Gegenstand ausgedehnter experimenteller Untersuchungen gewesen (Lit.: Rauch, 1959; Burgen und Emmelin, 1961; Sreebny und Meyer, 1964; Seifert, 1964; Schneyer und Schneyer, 1967; Eneroth *et al.*, 1969). Eine experimentelle Parasympathectomie (mit oder ohne gleichzeitige Sympathectomie) führt zu einer Atrophie der Drüsenacini, einer Abnahme der Amylase-Aktivität und einem Anstieg der Elektrolyt-Konzentration im Speichel. Eine alleinige Sympathectomie (Entfernung des oberen cervicalen Ganglions) bewirkt keine und nur geringe Änderungen der Elektrolyt-Konzentration oder Amylase-Aktivität, jedoch eine Umgestaltung der Cytoarchitektur der Acini mit einem Wechsel von Atrophie und Hypertrophie. In einer *elektronenmikroskopischen Studie* von Wilborn und Schneyer (1972) über Veränderungen der Rattenparotis nach *postganglionärer Sympathectomie* werden Befunde mitgeteilt, die unseren Beobachtungen an der menschlichen Parotis nach Sympathicus-blockade durch Guanaclin ähnlich sind. Nach 14tägiger Versuchsdauer lassen sich in den Drüsenacini „dunkle“ und „helle“ Zellen unterscheiden. Die „dunklen“

Zellen, die zahlenmäßig überwiegen, enthalten reichlich Sekretgranula, ein basales endoplasmatisches Reticulum und kleinere Golgi-Felder. Diesen Zellen wird eine minimale Synthese und Extrusion von Sekret zugeschrieben. Die „hellen“ Zellen sind durch ein erweitertes endoplasmatisches Reticulum, prominente Golgi-Felder und einen hohen Grad sekretorischer Aktivität gekennzeichnet. Die Zahl der autonomen Nervenfasern um die Myoepithelzellen ist vermindert. Gangveränderungen fehlen. Die unterschiedliche Differenzierung der Drüsenacini nach Sympathektomie wird als Hinweis darauf angesehen, daß das sympathische Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Synchronisation der Acinussekretion spielt.

Das autonome Nervensystem bildet im Bereich der Parotis ein *terminales Netzwerk*, wobei die sympathischen Fasern die Acini und Blutgefäße umgeben, die parasympathischen Fasern zusätzlich die Aufzweigungen des terminalen Speichelgangsystems (Freytag und Engel, 1970). Das terminale Axon sowohl des Sympathicus als auch Parasympathicus geht durch die Basalmembran hindurch und reicht direkt bis zu den Acinuszellen (Hand, 1970). Weitere Einblicke in die *Funktion des Sympathicus* und die spezielle Rolle von α - und β -adrenergischen Rezeptoren auf die Acinussekretion ergeben sich aus experimentellen Befunden an der Ratten-Parotis nach Einwirkung von Katecholaminderivaten und zusätzlicher Applikation von adrenergischen Blockern. Die durch Aludrin (Isoproterenol, Isopropyl-Noradrenalin), einem β -adrenergischen Katecholamin ausgelöste Sialadenose (Lit.: Seifert, 1967; Simson, 1972) bewirkt eine Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsenacini der Parotis. Die Sekretionssteigerung ist durch eine Stimulation der DNS-Synthese bedingt und geht auch mit partiellen Zellschäden (Erweiterung und partielle Auflösung des endoplasmatischen Reticulums, Auftreten von Lipoidtropfen und Myelinfiguren, Ausbildung von Autophago-Lysosomen) einher, die wiederum eine Stimulierung der Zellneubildung bewirken (Simson, 1972). Bei Verabfolgung von Adrenalin und gleichzeitiger Gabe von β -adrenergischen Blockern (Propranol) wird die Amylase-Sekretion verhindert (Batzri *et al.*, 1971), nicht jedoch die Kalium-Freisetzung aus den Drüsenacini. Elektronenmikroskopisch weisen die Acinuszellen der Ratten-Parotis eine Vacuolisierung des Cytoplasmas und weitere Merkmale einer gestörten Sekretabgabe (enges Drüsenlumen, keine Lagerung von Sekretgranula an der Zellmembran) auf. Die Applikation von α -adrenergischen Blockern (Phentolamin) hat dagegen keinen Einfluß auf die Adrenalin-induzierte Amylase-Sekretion, sondern verhindert nur die Kalium-Freisetzung. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß jede Acinuszelle über α - und β -adrenergische Rezeptoren verfügt und aus dem Zusammenspiel der beiden Rezeptoren die Amylase- und Kalium-Konzentration des Acinussekretes resultiert.

Die von uns nach Einwirkung von Guanaclin erhobenen Befunde an der menschlichen Parotis lassen sich mit den dargelegten tierexperimentellen Beobachtungen vergleichen. Die Sympathicusblockade durch Guanaclin entspricht einer experimentellen Sympathektomie und zugleich auch einer Blockade der adrenergischen Rezeptoren. Das Auftreten „heller“ und „dunkler“ Acinuszellen, die vacuolare Transformation des endoplasmatischen Reticulums und Golgi-Felder sowie den Veränderungen der Sekretgranula in Bezug auf Anzahl, Form, Größe und Feinstruktur lassen sich als Ausdruck einer fehlenden Synchronisation des Sekretbildungsprozesses interpretieren und als *neurovegetative Sialadenose* deuten.

Eine weitere Unterstützung dieser Deutung sehen wir in der *Alteration der Myoepithelzellen*, was bisher noch nicht beschrieben wurde. Nach Norberg und Olson (1965) sind die Parotisregionen mit Myoepithelzellen besonders reich an adrenergen Nervenfasern. Die Kontraktion der Myoepithelzellen wird durch eine sympathicomimetische Stimulation induziert (Emmelin *et al.*, 1969). Nach diesen Befunden kann angenommen werden, daß nach der Sympathicusblockade durch Guanaclin der Innervationsreiz für die Myoepithelzellen ausfällt. Dies würde bedeuten, daß es infolge Inaktivität zu einem Abbau myofilamentärer Strukturen, zu einer Anreicherung osmophiler Substanzen und schließlich zur Degeneration der Myoepithelzellen kommt. Die an den Myoepithelzellen nachweisbaren Veränderungen (Kernpyknose, Ansammlung von Fetttropfen im Cytoplasma, Auflösung von Myofilamenten, Erweiterung der peripheralen Spalträume) lassen sich als Ausdruck einer gestörten Innervation und Inaktivität deuten. Nahezu identische Veränderungen wie beim Menschen, fanden wir an den Acinuszellen, Myoepithelzellen und Nerven der Parotis von Ratten, die mit Guanaclin behandelt worden waren (Donath *et al.*, in Vorbereitung).

Das neurovegetative Ungleichgewicht hat bei Nahrungsaufnahme einen ungeordneten Sekretionsreiz mit einer Acinusschwellung zur Folge. Durch den Ausfall der Myoepithelzellen als „Melkorgan“ der Drüsenacini wird die Schwellung noch verstärkt und führt zu einer Druckumkehr. Da den geschwollenen Drüsenacini das Widerlager der Myoepithelzellen fehlt, erklären sich die Schmerzen aus den Druckserscheinungen auf das Drüseninterstitium mit den dort liegenden sensorischen Nervenfasern.

Die neurovegetative Sialadenose zeigt eine Reihe von gemeinsamen Merkmalen mit *Sialadenosen anderer Ätiologie* (Lit.: Seifert, 1964). Hierzu gehören Acinusschwellungen der Parotis mit Veränderungen der Enzymgranulierung bei Diabetes, mellitus, Alkoholismus, Eiweißmangel und anderen Noxen. Insgesamt ist jedoch das Reaktionsmuster der Drüsenacini gegenüber einwirkenden Schädlichkeiten begrenzt. Dies ergibt ein Vergleich mit ultrastrukturellen Veränderungen der Drüsenacini nach metabolischen Störungen (z. B. Aethionin; Donath *et al.*, 1971), Hungerzuständen (Hand, 1972), Röntgenbestrahlung (Pratt und Sodicoff, 1972) oder Sekretabflußbehinderung (Donath *et al.*, 1973).

Literatur

- Batzri, S., Selinger, Z., Schramm, M.: Potassium ion release and enzyme secretion: adrenergic regulation by α - and β -receptors. *Science* **174**, 1029—1031 (1971).
- Bock, K.D., Huep, W.W.: Irreversibler Parotisschmerz nach Verabreichung von Guanaclin. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, No. 42, 1649—1650 (1971).
- Burgen, A. S. V., Emmelin, N. G.: *Physiology of the salivary glands*. London: Arnold 1961.
- Donath, K., Feustel, P., Seifert, G.: Ultrastrukturelle Veränderungen der Speicheldrüsennacini nach experimenteller Aethioneinwirkung. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 860—374 (1971).
- Donath, K., Hirsch-Hoffmann, H.-U.: Seifert, G.: Zur Pathogenese der Parotisatrophie nach experimenteller Gangunterbindung. *Virchows Arch. Abt. A* **359**, 31—48 (1973).
- Donath, K., Seifert, G., Pirsig, W.: Zur Ultrastruktur der Sympathicusdegeneration in der Parotis unter Guanaclineinwirkung. (In Vorbereitung).
- Donath, K., Seifert, G.: Veränderungen des neuro-vegetativen Nervensystems der Parotis von Ratten nach Einwirkung von Antihypertensiva (Guanacline). (In Vorbereitung.)
- Emmelin, N., Garrett, J.R., Ohlin, P.: Motor nerves of salivary myoepithelial cells in dogs. *J. Physiol. (Lond.)* **200**, 539—546 (1969).
- Enero, C.-M., Hokfelt, T., Norbert, K.-A.: The role of the parasympathetic and sympathetic innervation for the secretion of human parotid and submandibular glands. *Acta otolaryng. (Stockh.)* **68**, 369—375 (1969).

- Freitag, P., Engel, M.B.: Autonomic innervation in rabbit salivary glands. *Anat. Rec.* **167**, 87—106 (1970).
- Hall, G.V., Michel, G.: Clinical experience with Guanacline, a new antihypertensive agent. *Med. J. Aust.* **55**, (I), 1047—1048 (1968).
- Hand, A.R.: Nerve-acinar cell relationship in the rat parotid gland. *J. Cell Biol.* **47**, 540—543 (1970).
- Hand, A.R.: The effects of acute starvation on parotid acinar cells. Ultrastructural and cytochemical observations on ad libidum-fed and starved rats. *Amer. J. Anat.* **135**, 71—92 (1972).
- Norberg, K.-A., Olson, L.: Adrenergic innervation of the salivary glands in the rat. *Z. Zellforsch.* **68**, 183—189 (1965).
- Parker, M.L.M., Bullen, M.: Guanacline, a new hypotensive drug. *Med. J. Aust.* **56** (I), 159—162 (1969).
- Pratt, N.E., Sodicoff, M.: Ultrastructural injury following X-irradiation of the rat parotid gland acinar cells. *Arch. oral Biol.* **17**, 1177—1186 (1972).
- Rauch, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Stuttgart: Thieme 1959.
- Schneyer, L.H., Schneyer, C.A.: Secretory mechanismus of salivary glands. New York: Academic Press 1967.
- Seifert, G.: Die Sekretionsstörungen (Dyschylien) der Speicheldrüsen. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **44**, 103—188 (1964).
- Seifert, G.: Experimental sialadenosis by isoproterenol and other agents. Histochemistry and electron microscopy. In: Secretory mechanismus of salivary glands, ed. by L.H. Schneyer and C.A. Schneyer, p. 191—208. New York: Academic Press 1967.
- Simson, J.A.V.: Evidence of cell damage in rat salivary glands after isoproterenol. *Anat. Rec.* **173**, 437—452 (1972).
- Sreebny, L.M., Meyer, J.: Salivary glands and their secretions. New York: MacMillon 1964.
- Wilborn, W.H., Schneyer, Ch.A.: Effect of postganglionic sympathectomy on the ultrastructure of the rat parotid gland. *Z. Zellforsch.* **130**, 471—480 (1972).

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