

Über die Feinstruktur von Mammamischtumoren der Hündin

II. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in chondroiden Arealen

D. v. Bomhard und J. v. Sandersleben

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. J. v. Sandersleben)

Eingegangen am 22. August 1973

The Ultrastructure of Mixed Mammary Gland Tumours in Bitches

II. The Incidence of Myoepithelial Cells in Chondroid Areas

Summary. The chondroid areas of 11 mixed mammary gland tumours taken from female dogs were studied by light and electron microscopy to determine the histogenesis of their cells. Their abundance of directed and periodically striated fibrils about 70 Å thick, their large fields of glycogen, their ability to form basal membranlike structures and the microscopically visible development suggested that the cells were neoplastic myoepithelial cells. The findings indicate that these neoplastic cells are able to produce the chondroid matrix as well as the material for the synthesis of collagen fibrils.

In einer ersten Mitteilung (v. Bomhard und v. Sandersleben, 1973) haben wir über feingewebliche Untersuchungen an myxoiden Arealen in Mammatumoren der Hündin berichtet. Es wurde auf Grund der Ergebnisse die Ansicht vertreten, daß die Zellen dieser Bezirke von Myoepithelzellen abstammen.

Unsere weiteren Untersuchungen befassen sich mit der Natur knorpeliger Tumoranteile, d. h. ihrer Histogenese, über die immer noch weitgehende Unklarheit herrscht. Aus einem Kurzreferat einer Arbeit von Pulley (1972) geht hervor, daß dieser Autor auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen an Mammamischtumoren der Meinung ist, daß Abkömmlinge myoepithelialer Zellen fähig sind, Knorpel zu produzieren. Knorpelige Areale werden auch in den Speicheldrüsenvirusmischtumoren des Menschen gesehen. Auch hier liegen bereits elektronenmikroskopische Untersuchungen vor, allerdings mit unterschiedlichen Aussagen (Doyle *et al.*, 1968; Welsh und Meyer, 1968). Wegen der großen morphologischen Ähnlichkeit der Tumoren soll dabei die Literatur über die Speicheldrüsenvirusmischtumoren, soweit möglich, mit in die Betrachtungen einbezogen werden.

Um zu entscheiden, welche Rolle die Myoepithelien oder eventuell andere Zellen bei der Knorpelbildung spielen, haben wir Mammamischtumoren mit chondroiden Herden von Hündinnen licht- und elektronenmikroskopisch untersucht.

Material und Methode

Es wurden chondroide Bezirke aus 11 Mammamischtumoren von Hündinnen untersucht. Die technische Aufarbeitung des Tumormaterials wurde, wie in der ersten Mitteilung angegeben, durchgeführt. Darüber hinaus wurden neben der Großblockeinbettung für die elektronenmikroskopische Untersuchung von jedem Tumor kleine Blöcke von 1 mm Kantenlänge entnommen, 2 Std in 6,25%igem Glutaraldehyd bei 4°C vorfixiert und entsprechend weiterverarbeitet. Von den so gewonnenen Kunststoffblöckchen wurden ebenfalls Semidünnsschnitte und Dünnschnitte angefertigt. Der Erhaltungszustand der Zellen war bei beiden Methoden gleich.

Ergebnisse der Untersuchung

1. Lichtmikroskopische Befunde

Die lichtmikroskopischen Befunde decken sich mit den Beschreibungen, die man im Schrifttum von derartigen Bezirken findet und können deshalb kurz abgehandelt werden.

Die chondroiden Areale in Mammamischtumoren der Hündin stellen meist abgerundete, verschieden große, gegen die Umgebung mehr oder weniger deutlich abgegrenzte Bezirke dar (Abb. 1). Es finden sich in der Regel neben malignen oder benignen Proliferationen epithelialer Zellverbände alle Übergänge zwischen retikulären, myxoiden, chondroiden oder auch knöchernen Gewebsanteilen. Jeder dieser tumorösen Anteile kann jedoch auch für sich allein neben drüsigen Formationen vorkommen. Die Zellen chondroider Bezirke sind länglich bis oval bei deutlicher Hofbildung. Reichlich Zwischensubstanz (im HE-Schnitt leicht basophil, Alcian-grün positiv, metachromatisch mit Toluidinblau, PAS negativ) ist eingelagert. Wie auf Semidünnschnitten gut zu erkennen ist, entsenden die Zellen zahlreiche kleine Protoplasmafortsätze in das Lumen ihrer Höfe. Im Cytoplasma liegen neben Fettvacuolen häufig große, unscharf begrenzte polygonale Felder, die sich mit Best-Carmen rot anfärbten und damit als glykogenhaltig zu erkennen geben. Die Abgrenzungen des Knorpels gegen die Umgebung ist in manchen Fällen durch Übergang in myxoides oder faserreiches Gewebe undeutlich, in anderen Fällen durch eine Art von Kapselbildung oder auch einen anliegenden drüsig-epithelialen Zellsaum deutlich. Häufig sind die Zellen knorpeliger Areale oder einzelner „Chondrone“ abgestorben. Es finden sich dann Überreste in Form von Fettvacuolen und kernlosen Zelltrümmern.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Im elektronenmikroskopischen Bild sind in gut erhaltenen chondroiden Bezirken, deren Zellen nicht der Nekrobiose anheimgefallen sind, Zellen zu finden, die bei Ausprägung aller möglichen bizarren äußeren Formen ausschließlich einem Zelltyp angehören (Abb. 2). Die jüngeren Formen zeichnen sich durch Ausbildung von sehr zahlreichen intracytoplasmatischen Mikrofibrillen von durchschnittlich gut 70 Å Dicke aus (Abb. 2b). Diese zeigen eine Periodizität unterschiedlicher Breite und liegen in den meisten Fällen in deutlich parallel gerichteten Bündeln entlang der Zellachse (Abb. 3). Sie können jedoch auch wirbelartig gewunden sein oder in selteneren Fällen mehr einzeln verlaufen (Abb. 5). Ein wirres Durcheinander der feinen Fasern ist jedoch nie zu beobachten. Die Fibrillen befinden sich mehr in organellenarmen Teilen der Zellen. Ein weiteres ins Auge fallendes Merkmal sind große, nicht scharf begrenzte Felder, die Glykogen enthalten haben dürften. Das rauhe endoplasmatische Reticulum und der Golgi-Komplex sind geweitet und mit feinem, unterschiedlich dichtem Material gefüllt. Häufig finden sich zahlreiche mit wenig dichtem Material gefüllte Vesikel im Cytoplasma. Auffällig ist, daß immer einige von ihnen in der Nähe der Zellmembran zu finden sind, wenn diese pinocytoseartige Einfaltung zeigt (Abb. 5). Ähnliche Vesikel finden sich auch in enger Nachbarschaft zum Golgi-Apparat, gelegentlich als knospenartige Gebilde im Zusammenhang mit großen Vesikeln (Abb. 5). Über die Richtung des Transportvorganges, der mit den Faltungsvorgängen ver-

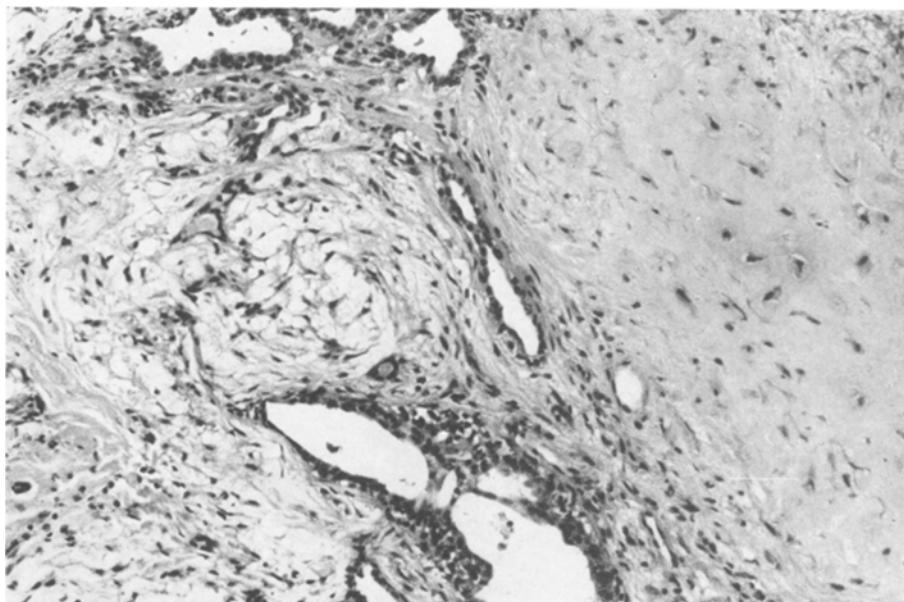


Abb. 1. Chondroides Areal (rechts im Bild) neben myxoiden und epithelialen Verbänden in einem Mammamischtumor einer Hündin. HE, Zeiss Photomikroskop Obj. 10 ×

bunden ist, kann dabei nichts ausgesagt werden. An weiteren Zellorganellen sind kleine Mitochondrien zu nennen, die jedoch nur in geringer Zahl vorkommen. Darüber hinaus finden sich in fast jeder Zelle Fetttröpfchen von unterschiedlicher Zahl und Größe. Die Kerne sind je nach Reifungszustand der Zelle in der Regel mehr oder weniger eingebuchtet oder oval. Sie zeigen ein meist klumpiges Kernwandchromatin und selten Nucleoli.

Die Zellen des reiferen Knorpels (Abb. 6) haben eine mehr abgerundete Form. Der Kern hat in der Regel seine klumpige Kernwandhyperchromasie verloren. Golgi-Apparat und endoplasmatisches Reticulum fehlt die hochaktive Ausprägung. Der Fibrillengehalt ist deutlich vermindert.

In Zellen, die der Nekrobiose anheimfallen, zeigen die Kerne eine klumpige Verteilung des Chromatins über ihre ganze Fläche, wobei eine gewisse Schrumpfung und stärkere Kerbung des Kernes einzutreten scheint. Auch die beschriebenen Zellorganellen ändern ihr Erscheinungsbild, indem sich die Fibrillen zusammenklumpen, die Fetttröpfchen fast den ganzen Zellkörper einnehmen und die Hohlraumsysteme der Zelle stark geweitet sind, während ihr Inhalt sich zu kleinen granulären Haufen zusammenlagert. Am Ende dieses Vorganges liegen in der „Knorpelhöhle“ nur noch Zellbrocken, die zunehmend von Kollagenfasern durchsetzt werden.

Um die Zellen chondroider Areale liegt ein optisch freier Raum. In ihm, oder ein wenig peripher verschoben, liegen häufig basalmembranartige Strukturen, die oft mehreren Zellen eng zugeordnet sind (Abb. 2a, 3, 4a) oder weit abgerückt von Zellen in der Grundsubstanz zwischen kollagenen Fasern liegen. Sie sind gelegentlich auch mehrfach in der Tiefe gestaffelt ausgebildet (Abb. 3).

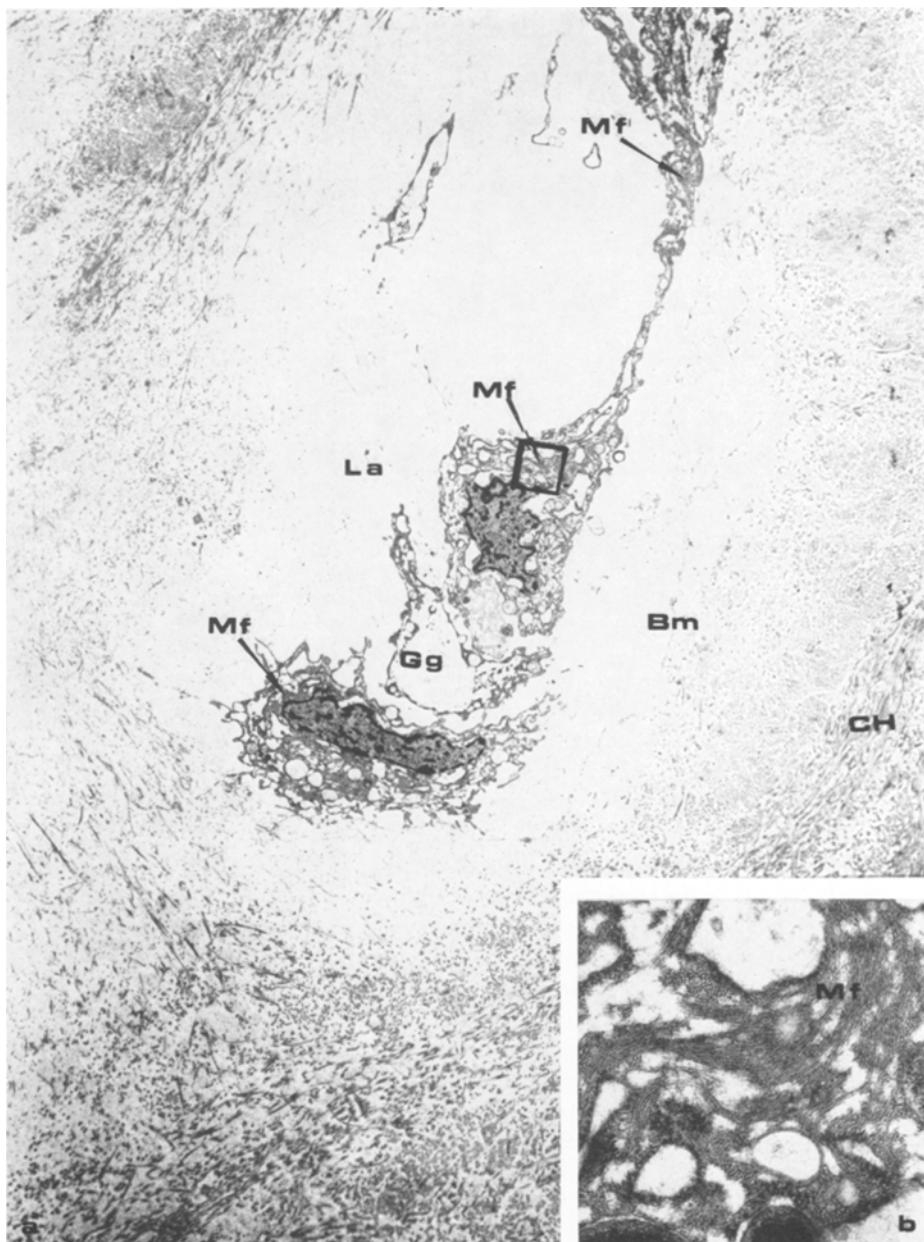


Abb. 2. a Neoplastische Myoepithelzellen im chondroiden Areal eines Mammamischtumors der Hündin. Lakune (*La*); knorpelige Grundsubstanz mit Kollagenfasern (*CH*); basalmembranartige Substanz (*Bm*); Glykogenfeld (*Gg*); Myofibrillen (*Mf*→); Arch. Nr. 105/3/2. Vergr. el. opt. 2000×, Endvergr. 4300×, b Ausschnitt aus Abb. 2a. Myofibrillen (*Mf*); Arch. Nr. 105/3/5. Vergr. el. opt. 10000×, Endvergr. 30000×

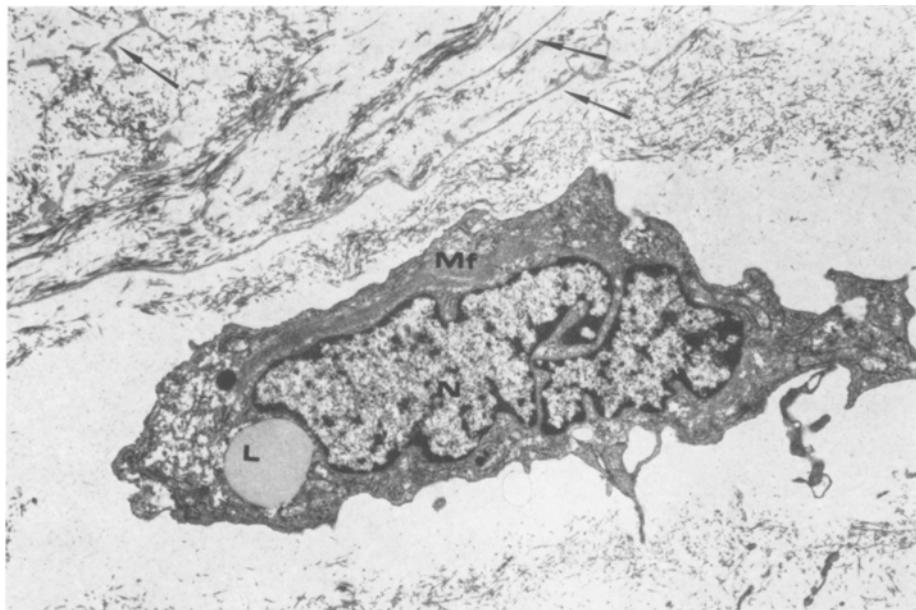


Abb. 3. Neoplastische Myoepithelzelle in chondroidem Gewebe. Myofibrillen nur in einem Teil der Zelle (*Mf*); mehrschichtige, teilweise unterbrochene basalmembranartige Strukturen (→); stark gelappter Kern (*N*); Lipoidtropfen (*L*). Arch. Nr. 59/8/18. Vergr. el. opt. 3000 ×, Endvergr. 6000 ×

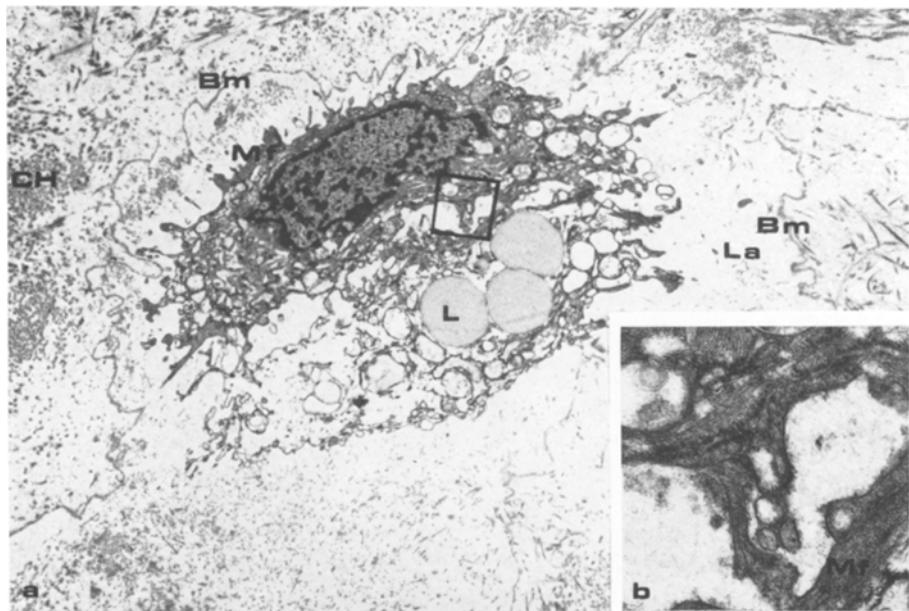


Abb. 4. a Neoplastische Myoepithelzellen; eine mit Kern, die zweite ohne Kern. Myofibrillen (*Mf*) entlang der Zellachse; Lakune (*La*); knorpelige Grundsubstanz mit Kollagenfasern (*CH*); basalmembranartiges Material (*Bm*); Fett tropfen (*L*). Arch. Nr. 105/3/14. Vergr. el. opt. 2000 ×, Endvergr. 4500 ×. b Ausschnitt aus 4a. Myofibrillen (*Mf*) in beiden Zellen. Arch. Nr. 105/3/15. Vergr. el. opt. 9000 ×, Endvergr. 27000 ×

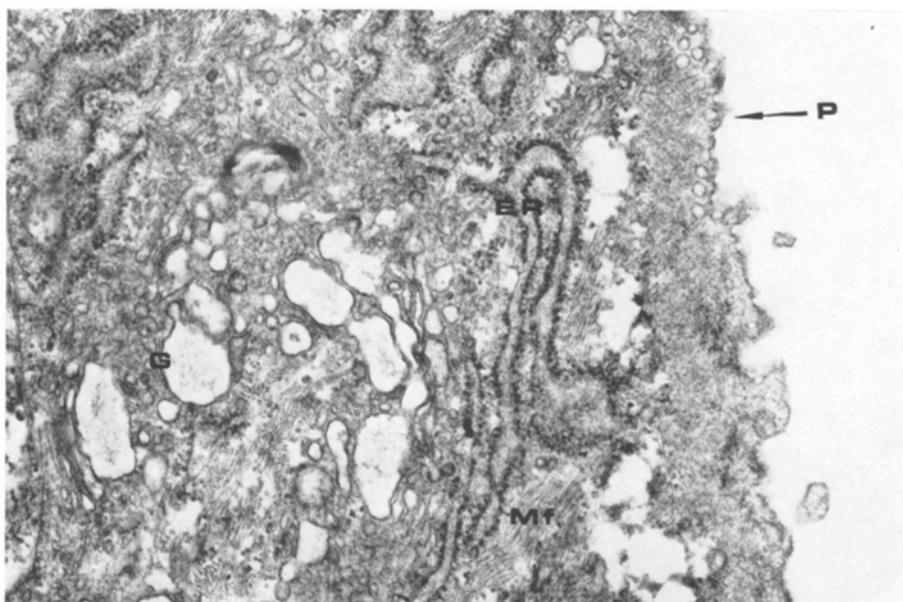


Abb. 5. Ausschnitt aus einer neoplastischen Myoepithelzelle. Pinocytoseartige Invaginationen ($P \rightarrow$); endoplasmatisches Reticulum (ER); Golgikomplex mit knospenartig abgesetzten Vesikeln (G); einzelne Myofibrillen (Mf). Arch. Nr. 47/4/16. Vergr. el. opt. 9000 \times , Endvergr. 27100 \times

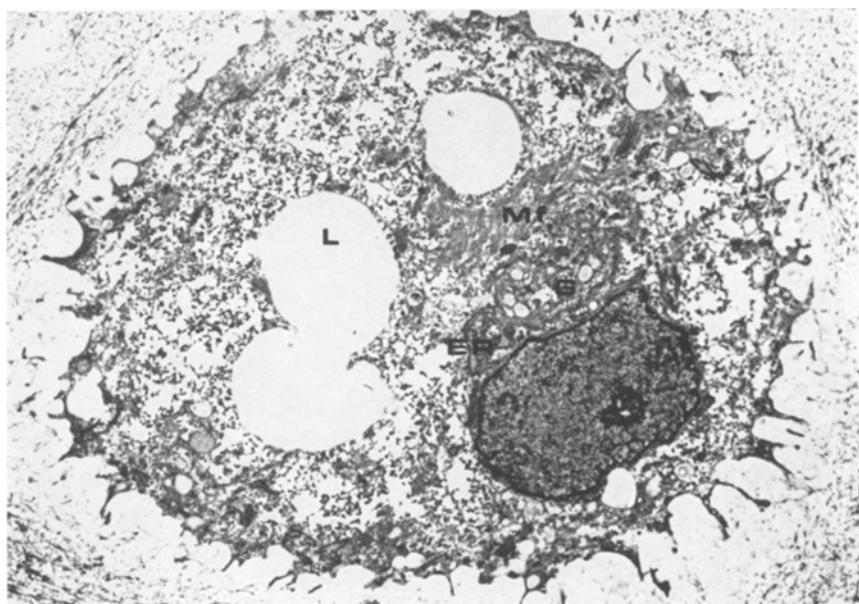


Abb. 6. Zelle in ausgereiftem chondroiden Areal. Myofibrillen (Mf); Golgi-Apparat (G); endoplasmatisches Reticulum (ER); Lipoidtropfen (L); Arch. Nr. 47/6/1. Vergr. el. opt. 2000 \times . Endvergr. 4300 \times

Am Rande des Zellhofes beginnt der strukturierte Anteil der knorpeligen Grundsubstanz, der von massenhaft unterschiedlich dicken Kollagenfasern gebildet wird. In unmittelbarer Nachbarschaft um den Zellhof liegen die Kollagenfasern gelegentlich rahmenartig gerichtet. Mit steigendem Reifeprozeß des Knorpels nimmt der interzelluläre Fasergehalt zu, bis letztlich dann auch eine Mineralisation einsetzen kann.

Diskussion

Ziel der Untersuchungen war die Klärung der Herkunft der Zellen in chondroiden Bezirken von Mammamisch tumoren der Hündin. Wie lichtmikroskopische Untersuchungen verschiedener Autoren (Peyron, 1924; Corsy und Surmont, 1926; Nieberle, 1933; Cotchin, 1958; Hamperl, 1970; u.a.) und eigene Beobachtungen immer wieder zeigen, gewinnt man den Eindruck, daß sowohl die myxoiden als auch die chondroiden Areale in Mammamisch tumoren sich aus Myoepithelzellproliferationen entwickeln. Hierbei sind Übergänge von Myxoid zu Chondroid, u.a. in der Alciangrünfärbung, durch kontinuierliche Zunahme der Färbeintensität durchaus häufig zu beobachten. Wie die eigenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen (I. Mitteilung) an myxoiden Arealen ergaben, sind die schleimbildenden Tumorzellen als neoplastische Myoepithelzellen anzusprechen.

Die Zellen in den chondroiden Arealen sind nach unserer Meinung auf Grund verschiedener feinstrukturell erkennbarer Merkmale ebenfalls myothelialen Ursprungs. Die Zellen zeigen, gleich denen der myxoiden Areale, zahlreiche gerichtete periodisch gezeichnete Fibrillen von gut 70 Å Durchmesser, große Mengen von Glykogen, pinocytoseartige Einfaltungen und die Fähigkeit, Basalmembranen bzw. basalmembranartiges Material zu bilden (Literatur hierzu siehe I. Mitteilung). Kerninklusionen, wie sie Kierszenbaum (1968) in Geschwulstzellen von menschlichen Speicheldrüsenmisch tumoren und Hübner u.a. (1969a) in myothelialen Zellen von Speichelgangcarcinomen des Menschen beschreiben, sind nicht zu finden. Welche Wertigkeit den genannten Kriterien im Hinblick auf die myothiale Abstammung der chondroiden Zellen unserer Meinung nach zukommt, soll im folgenden Abschnitt besprochen werden.

Über das Vorkommen von Fibrillen in echten Knorpelzellen finden sich sehr unterschiedliche Angaben. In den Arbeiten von Zelander (1959), Revel und Hay (1963), Welsh und Meyer (1964) und Knese (1970) z.B. werden intracelluläre Fasern nicht erwähnt. Jedoch finden sich bei anderen Autoren Hinweise, daß echte Knorpelzellen fibrilläre Strukturen im Cytoplasma enthalten können (Sheldon, 1964; Palfrey u.a., 1966; Sandborn, 1970). Auch nach Knese (mündliche Mitteilung 1973) können sich in Zellen von Faserknorpel große Mengen von Fibrillen finden. Allein auf Grund des Vorkommens solcher Strukturen in Zellen chondroider Areale von Mammamisch tumoren kann daher ihre myothiale Natur nicht gefolgert werden. Darüber hinaus können nach Tandler (1971) intracytoplasmatische Filamente in Zellen, deren Vorläufer keine Fasern enthielten, auftreten, wenn sie abnormen Bedingungen ausgesetzt wurden. Doyle *et al.* (1968) messen dem von ihnen beobachteten Unterschied in der Zahl der Fibrillen Bedeutung zu. Sie vergleichen dabei Knorpelzellen in menschlichen Speicheldrüsenmisch tumoren mit echten Knorpelzellen (Trachealknorpel). Das Kriterium „Anzahl der Fibrillen“ genügt unserer Meinung nach jedoch nicht. Wir haben bislang im Schrifttum

keine Hinweise dafür gefunden, daß die Fibrillen in echten Knorpelzellen eine Periodizität aufweisen. Dies ist bei Myoepithelzellen nach Langer und Huhn (1958), Haguenau (1959), Ellis (1965) und Hamperl (1971) der Fall. Dabei muß aber auch erwähnt werden, daß in vielen anderen Arbeiten über Myoepithelzellen eine Periodizität der intracytoplasmatischen Fibrillen nicht erwähnt wird.

Auch die Tatsache, daß sich Kohlehydrate in den Zellen in großen Mengen finden, kann kein Beweis für ihre myotheliale Genese sein, da derartige Anhäufungen auch in echten Knorpelzellen beschrieben werden (Fasske, 1959; Knese, 1970; Fischer, 1973). Auch pinocytoseartige Invaginationen sind kein spezifisches Merkmal für Myoepithelien.

Als wichtigsten Hinweis auf die myotheliale Abstammung sehen wir die Bildung von Basalmembranen bzw. basalmembranartigem Material in Verbindung mit der Ausbildung von Myofibrillen an. Tonofibrillen und basalmembranartiges Material können auch von anderen Zellen gebildet werden, so z.B. von Epithelzellen in Basalzelladenomen der Speicheldrüse (Hübner u.a., 1971a). Tonofibrillen sind jedoch auf Grund ihres Aussehens und ihrer Lage von Myofibrillen zu unterscheiden. Auch von echten Knorpelzellen werden intracytoplasmatische Fasern gebildet, Basalmembranen jedoch nicht. Die im chondroiden Tumorgewebe der Hündin nachweisbaren basalmembranartigen Strukturen können unseres Erachtens Produkt der Tumorzellen sein, auch wenn ein organoider Zellverband, wie er von Hübner u.a. (1969a), Hübner (1971) und Donath u.a. (1972) bei den Speichelgang- oder sogenannten Schaltstückcarcinomen beschrieben wird, verloren gegangen ist. Man kann jedoch auch nicht ausschließen, daß sie Überbleibsel präformierter Membranen ursprünglicher Alveolen bzw. Gänge darstellen. Für die Neusynthese spricht die gelegentlich nachweisbare Staffelung von 2 oder mehreren Schichten dieser Strukturen, wie sie auch von Donath und Seifert (1972) in myothelialen Zellinseln der myothelialen Sialadenitis gesehen wurden. Hübner et al. (1969b) und Hübner (1971) schreiben ebenfalls die Überproduktion von basalmembranartigen Strukturen in Cylindromen Myoepithelzellen zu, während Tandler (1971) dies auf Grund seiner ultrastrukturellen Befunde nicht für vollständig erwiesen hält. Auf Relikte präexistenter Membranen könnte die Länge und die Lagebeziehung zu gleichzeitig mehreren Zellen hinweisen. Wir sind damit der Meinung, daß in den untersuchten Tumorarealen beide Möglichkeiten verwirklicht sind. Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, daß weder Doyle u.a. (1968) noch Welsh und Meyer (1968) das Vorkommen derartiger Strukturen im Mischtumorknorpel der menschlichen Speicheldrüse erwähnen.

Die tumorös entartete myotheliale Zelle des chondroiden Areals zeigt in den hier beschriebenen Fällen im Grunde das gleiche Aussehen wie in den myxoiden; allerdings ist die Form der Zellen in der Regel im reifen Tumorknorpel nicht mehr so lang gestreckt wie im myxoiden oder unreifen knorpeligen Gewebe. Auch der Fibrillenreichtum tritt häufig nicht mehr so deutlich zu Tage.

Die Tumorknorpelzelle hat, wie auch bei Doyle et al. (1968) beschrieben, neben den oben angesprochenen Zellbestandteilen ein gut entwickeltes, meist rauhes endoplasmatisches Reticulum und einen geweiteten Golgi-Apparat. Beide Hohlräumsysteme sind mit einer feingranulären Substanz gefüllt, die im Ergastoplasmata jedoch etwas elektronendichter erscheint als im Golgisystem. Die gute Ausbildung beider Systeme sowie der große Reichtum an Glykogen spricht für

eine starke Stoffwechselaktivität. Als weiteres Merkmal hoher Aktivität müssen die pinocytoseartigen Einfaltungen der Zellmembran angesprochen werden (Donath, Seifert und Schmitz 1972), wobei wir nicht entscheiden können, ob oder in welchem Fall es sich um Ein- oder Ausschleusungsvorgänge handelt.

Wir sehen die Aktivität der Zellen in der Bildung fibrillärer und nichtfibrillärer Interzellulärsubstanz und membranartiger Strukturen, wobei letztere allerdings nur von einem Teil der Zellen erzeugt werden. Der Gehalt an kollagenen Fasern in der Zwischensubstanz ist gegenüber myxoiden Strukturen deutlich höher. Kollagene Fibrillen liegen auch zwischen den basalmembranartigen Strukturen und der Zelle. Nach Fasske (1959) sind die Synthese und Ausschleusung von Bausteinen für die Bildung von Kollagenfasern und die Produktion von amorpher Knorpelgrundsubstanz eng mit der Fibrillengenese verbunden. Die Grundsubstanz besteht nach Erichsen (1955b), Azzopardi und Smith (1959), Fasske (1959), Mylius (1960) und anderen, aus sauren Mucopolysacchariden, worauf auch die positiv ausgefallene Alciangrünfärbung, die negative PAS-Färbung und die Metachromasie mit Toluidinblau hinweist.

Auffallend häufig werden in chondroiden Arealen nekrobiotische bzw. nekrotische Zellen gefunden. Dies ist ein Hinweis dafür, daß die Stoffwechselsituation der Zellen im Chondroid wesentlich schlechter ist als im Myxoid.

In 3 der untersuchten Misch tumoren wurde eine partielle Mineralisation chondroider Bezirke angetroffen. In diesen Fällen fanden sich gleichzeitig auch knöcherne Anteile.

Abschließend wird aus den vorgelegten Befunden zusammenfassend gefolgert, daß es sich bei den Zellen in chondroiden Arealen von Mammamisch tumoren um neoplastische Myothelzellen handelt. Daß es daneben auch knorpelige Bezirke geben kann, die sich vom bindegewebigen Stroma eines Milchdrüsentumors über eine Metaplasie ableiten (Nieberle, 1933; Cotchin, 1958), soll damit nicht grundsätzlich in Frage gestellt werden. In den 11 untersuchten Tumoren waren solche Areale jedoch nicht zu finden. Diese Form der Knorpelgenese scheint demnach wesentlich seltener zu sein als die auf dem Wege über eine myotheliale Zellproliferation.

Wir danken Frau H. Schulze und Fräulein A. Eble für die gewissenhafte technische Assistenz.

Literatur

- Azzopardi, J. G., Smith, O. D.: Salivary gland tumors and their mucins. *J. Path. Bact.* **77**, 131—140 (1959)
Bässler, R., Schäfer, A., Peak, S.: Elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion myoepithelialer Zellen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* 301—308 (1967)
Bomhard, D. v., Sandersleben, J. v.: Über die Feinstruktur von Mammamisch tumoren der Hündin. I. Das Vorkommen von Myoepithelzellen in myxoiden Arealen. *Virchows Arch. Abt. A* **359**, 87—96 (1973)
Corsy, F., Surmont, J.: Sur la prolifération simultanée des deux assises myo-épithéliale et séretoire dans les tumeurs mammaires de la chienne. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **94**, 84—87 (1926)
Cotchin, E.: Mammary neoplasms of the bitch. *J. comp. Path.* **68**, 1—22 (1958)
Donath, K., Seifert, G.: Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis. Über das Vorkommen von Myoepithelzellen bei der benignen lymphoepithelialen Läsion. *Virchows Arch. Abt. A* **356**, 315—329 (1972)

- Donath, K., Seifert, G., Schmitz, R.: Zur Diagnose und Ultrastruktur des tubulären Speichelgangcarcinoms. Epithelial-myotheliales Schaltstückcarcinom. *Virchows Arch. Abt. A* **356**, 16—31 (1972)
- Doyle, L. E., Lynn, J. A., Panopio, I. T., Crass, G.: Ultrastructure of the chondroid regions of benign mixed tumor of salivary gland. *Cancer (Philad.)* **22**, 225—233 (1968)
- Ellis, R. A.: Fine structure of the myoepithelium of the eccrine sweat glands of man. *J. Cell Biol.* **37**, 551—563 (1965)
- Erichsen, S.: A histochemical study on mixed tumours of the canine mammary gland. *Acta path. microbiol. scand.* **36**, 490—502 (1955b)
- Fasske, E.: Der Strukturwandel der menschlichen Zwischenwirbelscheibe. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **66**, 1—18 (1959)
- Fischer, G.: Untersuchungen zur qualitativen Verteilung von Enzymen des Kohlehydratstoffwechsels in der Humerusepiphyse von Ratten bestimmter Altergruppen. *Acta anat. (Basel)* **84**, 19—30 (1973)
- Haguenau, F.: Les myofilaments de la cellule myoépithéliale. Etude au microscope électronique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **249**, 182—184 (1959)
- Hamperl, H.: The myothelia (myoepithelial cells). *Curr. Top. Pathology* **53**, 161—220 (1970)
- Hamperl, H., Lichtenberger, E.: Über Vorkommen und Bedeutung von myoepithelialen Zellen (Myothelien) in Tumoren. *Klin. Wschr.* **49**, 144—148 (1971)
- Hübner, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Speicheldrüsengeschwülsten. *H.N.O.* **19**, 137—144 (1971)
- Hübner, G., Klein, H. J., Kleinsasser, O., Schiefer, H. G.: Role of myoepithelial cells in the development of salivary gland tumors. *Cancer (Philad.)* **27**, 1255—1261 (1971b)
- 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 (1969a)
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H. J.: Zur Feinstruktur und Genese der Cylindrome der Speichelrüsen. Weitere Untersuchungen zur Rolle myoepithelialer differenzierter Zellen in Speicheldrüsengeschwülsten. *Virchows Arch. Abt. A* **347**, 296—315 (1969b)
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H. J.: Zur Feinstruktur der Basalzelladenome der Speicheldrüse. *Virchows Arch. Abt. A* **353**, 333—346 (1971a)
- Kierszenbaum, A. L.: The ultrastructure of human mixed salivary tumors. *Lab. Invest.* **18**, 391—396 (1968)
- Knese, K. H.: Struktur und Ultrastruktur des Knorpels. Handbuch der Medizinischen Radiologie, Bd. IV/1, von L. Diethelm, S. 678—783. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Knese, K. H.: Mündliche Mitteilung (1973)
- Langer, E., Huhn, S.: Der submikroskopische Bau der Myoepithelzelle. *Z. Zellforsch.* **47**, 507—516 (1958)
- Musy, J. P., Modis, L., Gotzos, V., Conti, G.: Nouvelles méthodes de coloration sur coupes semifines pour tissus inclus en „Araldit“. Etudes au microscope à champ clair, à contraste de phase et à fluorescence. *Acta anat. (Basel)* **77**, 37—49 (1970)
- Mylius, E. A.: The identification and role of the myoepithelial cell in the salivary gland tumor. *Acta path. microbiol. scand.* **50**, (Suppl. 139) 1—81 (1960)
- Nieberle, K.: Zur Kenntnis der sogenannten Mammamischgeschwülste des Hundes. *Z. Krebsforsch.* **39**, 113—127 (1933)
- Palfrey, A. J., Davies, D. V.: The fine structure of chondrocytes. *J. Anat. (Lond.)* **100**, 213—226 (1966)
- Peyron, A.: Sur la pathologie comparée des tumeurs de la mamelle. *Bull. Cancer* **13**, 349—365 (1924)
- Pulley, L. T.: A study of myoepithelium in canine mammary mixed tumours. Diss. Abstracts International 32 b, Nr. 2, 1047 Sch. Vet. Med. Univ. California, Davis 95616 (1971). *Vet. Bull.* **42**, 224 (1972)
- Revel, J. P., Hay, E. D.: An autoradiographic and electronmicroscopic study of collagen synthesis in differentiating cartilage. *Z. Zellforsch.* **61**, 110—144 (1963)
- Sandborn, E. B.: Cells and tissues by light and electron microscopy, Vol. I New York-London: Academic Press 1970

- Sheldon, H.: Cartilage: In electron microscopy anatomy, S. Kurtz ed. New York: Academic Press 1964
- Tandler, B.: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. Lab. Invest **24**, 504—512 (1971)
- Welsh, R. A., Meyer, A. T.: A histogenetic study of chondroblastoma. Cancer (Philad.) **17**, 578—589 (1964)
- Welsh, R. A., Meyer, A. T.: Mixed tumours of human salivary gland. Histogenesis. Arch. Path. **85**, 433—447 (1968)
- Zelander, T.: Ultrastructure of articular cartilage. Z. Zellforsch. **49**, 720—738 (1959)

Dr. D. v. Bomhard
Prof. Dr. J. v. Sandersleben
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität
D-8000 München 22, Veterinärstraße 13
Bundesrepublik Deutschland