

Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis*

Über das Vorkommen von Myoepithelzellen
bei der benignen lymphoepithelialen Läsion

K. Donath und G. Seifert

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

Eingegangen am 10. Mai 1972

Ultrastructure and Pathogenesis of the Myoepithelial Sialadenitis
On the Occurrence of Myoepithelial Cells in the Benign Lymphoepithelial Lesion
(Sjögren's Syndrome)

Summary. The ultrastructure of myoepithelial sialadenitis ("benign lymphoepithelial lesion", Sjögren's syndrome, Mikulicz's disease, autoimmune sialadenopathy) was investigated in 4 cases (6 parotid biopsy specimens). The study showed that the islands of myoepithelial cells are derived from the intercalated ducts. In addition to myoepithelium the islands include epithelium belonging to these ducts and inflammatory cells (lymphocytes, plasma cells, mast cells, reticulum cells). In their initial stage the islands are characterized by (1) intercalated-duct epithelial cells arranged around (2) the remains of the duct lumen; (3) myoepithelial cells situated more peripherally and (4) basement membrane limiting the complex externally. Later there is destruction of the duct epithelium, proliferation of the myoepithelium and infiltration by lymphocytes and histiocytes. In the final stage extensive hyaline transformation occurs. Besides myofilaments the myoepithelial cells produce basement-membrane-like substances that are extruded into the interstitium. Myoepithelial sialadenitis is regarded as an immunologically induced inflammatory reaction.

Zusammenfassung. Die Ultrastruktur der myoepithelialen Sialadenitis (benign lymphoepithelial lesion, Sjögren-Syndrom, Mikulicz-Krankheit, Autoimmun-Sialadenopathie) wurde an 6 Parotisbiopsien von 4 Patienten untersucht. Aus den Befunden ergibt sich, daß die myoepithelialen Zellinseln aus den Schaltstücken hervorgehen. Am Aufbau der myoepithelialen Zellinseln sind Schaltstückepithelien, Myoepithelien und Entzündungszellen (Lymphocyten, Plasmazellen, Mastzellen, Reticulumzellen) beteiligt. Im Initialstadium sind die Zellinseln durch ein Restlumen, zentral angeordnete Schaltstückepithelien, peripher gelagerte Myoepithelien und eine randliche Basalmembran gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Untergang der Schaltstückepithelien, zu einer starken Proliferation der Myoepithelien und einer lymphohistiocytären Zellinfiltration, in der Spätphase zu ausgedehnten hyalinen Umwandlungen. Neben Myofilamenten bilden die Myoepithelien auch basalmembranartige Substanzen, die ins Interstitium ausgeschleust werden. Die myoepitheliale Sialadenitis wird als immunologisch ausgelöste Entzündungsreaktion angesehen.

Bei dem von Sjögren (1933) eingehend beschriebenen Symptomenkomplex findet sich in den Speicheldrüsen eine besondere Form der chronischen Sialadenitis, die wegen des Vorkommens von myoepithelialen Zellinseln (Morgan und Castleman, 1953) als „myoepitheliale Sialadenitis“ (Seifert und Geiler, 1957) oder als

* Mit freundlicher Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

„benign lymphoepithelial lesion“ (Godwin, 1952) definiert worden ist. Identische Bezeichnungen sind „Mikulicz-Krankheit“ (Leucutia und Price, 1930) und „Autoimmun-Sialadenopathie“ (Nenci und Pellegrini, 1968). Hinweise auf die Deutung als Autoimmunkrankheit (Bertram, 1967; Ericson, 1968) bzw. als „rheumatoide Sialadenitis“ (Rauch et al., 1970) ergeben sich aus einer Reihe serologischer Befunde (Lit.: Seifert, 1971). Hierzu gehören das Vorkommen Organ-spezifischer Antikörper im Patientenserum, der Nachweis von Antikörpern gegen Antigen im Cytoplasma der Speicheldrüsengangepithelien, der positive Ausfall der Rheumafaktoren, der Nachweis antinucleärer Faktoren und die meist bestehende Hypergammaglobulinämie. Die immunpathologische Hypothese findet eine weitere Fundierung durch neuere immunologische Befunde, aus denen die Bildung von Immunglobulinen und einer zusätzlichen, aus Proteinen aufgebauten sekretorischen Komponente hervorgeht (Waldman und Henney, 1970; Hurlimann, 1971).

Die Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Zellinseln ist bis zur Gegenwart umstritten. Boquist et al. (1970) diskutieren eine Ableitung aus dem Verband der Gangepithelien und fanden keine sicheren Hinweise für eine Beteiligung von Myoepithelien. Yarrington und Zagibe (1969) vertreten die Auffassung, daß sich die Zellkomplexe aus embryonalen Zellresten innerhalb des Speicheldrüsengewebes entwickeln. Kitamura et al. (1970) stellen aufgrund von Frühveränderungen die Hypothese auf, daß der primäre Ort der Antigen-Antikörper-Reaktion im Bereich der Acinuszellen zu suchen sei und beschreiben lediglich eine „Invagination“ von Myoepithelzellen zwischen die Drüsenacini. Wir hatten Gelegenheit, Biopsiematerial von 4 typischen Fällen einer myoepithelialen Sialadenitis vergleichend licht- und elektronenmikroskopisch zu untersuchen. Dabei soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Aus welchem Abschnitt des Speicheldrangsystems gehen die Zellinseln hervor?
2. Sind Myoepithelzellen am Aufbau der Zellinseln beteiligt?
3. Welche Aussagen lassen sich über die Entwicklung und das weitere Schicksal der Zellinseln treffen?
4. Welche immunologischen Zellen treten innerhalb der Zellinseln auf?

Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten 6 Parotisbiopsien von 4 Patienten (s. Tabelle 1). Die Gewebstücke waren in Lokalanästhesie entnommen und sofort in Glutaraldehyd fixiert worden. Lediglich 2 Gewebeproben waren in Formalin anfixiert worden. Für die histologische Untersuchung wurden die Paraffinschnitte nach folgenden Methoden gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion, Astrablau und Trichromfärbung nach Masson-Goldner.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden die zerkleinerten Gewebstückchen in 3%igem Glutaraldehyd mit 0,1 m Cacodylatpuffer (pH 7,2; 430 mosm) für 2—3 Std bei 4°C fixiert. Nach gründlicher Wässerung wurde mit 1,33%igem Osmiumtetroxyd-s-Collidinpuffergemisch für 2 Std nachfixiert. Nach kontinuierlicher Entwässerung wurde in Epon 812 eingebettet. Semidünnschnitte wurden mit dem Pyramitom (LKB) angefertigt und mit Toluidinblau (pH 11)

Tabelle 1. Übersicht über die klinischen Daten von 6 Parotisbiopsien^a

Fall-Nr.	J.-Nr. Path. Inst.	Alter, Geschlecht	Klinische Daten
1	5672/70 5726/70	45 J., ♀	Indolente Schwellung li., Parotis seit 6 Monaten; makroskopisch kastaniengroßer tumorartiger Knoten.
2	18266/70 8207/71	41 J., ♀	Rezidivierende Schwellung li., Parotis seit 4 Jahren; positiver Latex- und Waaler-Rose-Test; pathol. Elektrophorese; Besserung unter Immurel- und Cortisonbehandlung ^b
3	12940/71	62 J., ♀	Seit 4 Jahren Polyarthrit; später Schwellung der re. und li. Parotis.
4	24203/71	69 J., ♀	Seit 10 Jahren zunehmende Schwellung der li. Parotis bis auf Kindsfaustgröße; doldenförmige Auftreibung der Speichelgänge im Sialogramm

^a Für die Überlassung des Biopsiematerials und der klinischen Daten danken wir der Hals-, Nasen- und Ohren- und der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Hamburg.

^b Weitere klinische Daten siehe Pirsig und Donath (1972).

gefärbt. Die Feinschnitte wurden mit alkoholischer Uranylacetat- und Bleicitratlösung kontrastiert. Ausgewertet wurden die Feinschnitte am Siemens-Elmiskop I und Philips Elmiskop EM 300.

Befunde

Pathohistologie

Die histologischen Veränderungen sind in allen 4 Fällen identisch. Es findet sich eine ausgeprägte interstitielle Entzündung mit Infiltration der Drüsenläppchen durch lymphoide Rundzellen und mononucleäre Zellformen. Das sezernierende Drüsenparenchym ist weitgehend zerstört, so daß der Entzündungsprozeß einem lymphoretikulären Gewebe ähnelt. Innerhalb der entzündlichen Infiltration sieht man noch schlauchförmige Gangreste und sog. myoepitheliale Zellinseln, die randlich von spindelförmigen Zellen mit einer PAS-positiven Basalmembran begrenzt werden. In einzelnen Zellinseln sind herdförmige Hyalinisierungen und dichtere lymphocytäre Infiltrate erkennbar. Vereinzelt finden sich auch cystisch erweiterte Gangabschnitte und Lymphfollikelbildungen (Abb. 1).

Semidünnschnitte

Sowohl in den myoepithelialen Zellinseln als auch in den noch erhaltenen Schaltstücken lassen sich *zwei ortsständige differente Zellformen* unterscheiden (Abb. 2). Die Schaltstückepithelien begrenzen die Lichtung der Schaltstücke, besitzen ein dunkel angefärbtes Cytoplasma und einen runden, mäßig chromatin-dichten Zellkern mit deutlichem Nucleolus. An der Außenseite dieser Schaltstückepithelien liegen spindelförmige Zellen mit länglich-ovalem, chromatindichtem Zellkern und schmalem Cytoplasma. Diese Myoepithelzellen grenzen direkt an die Basalmembran an.

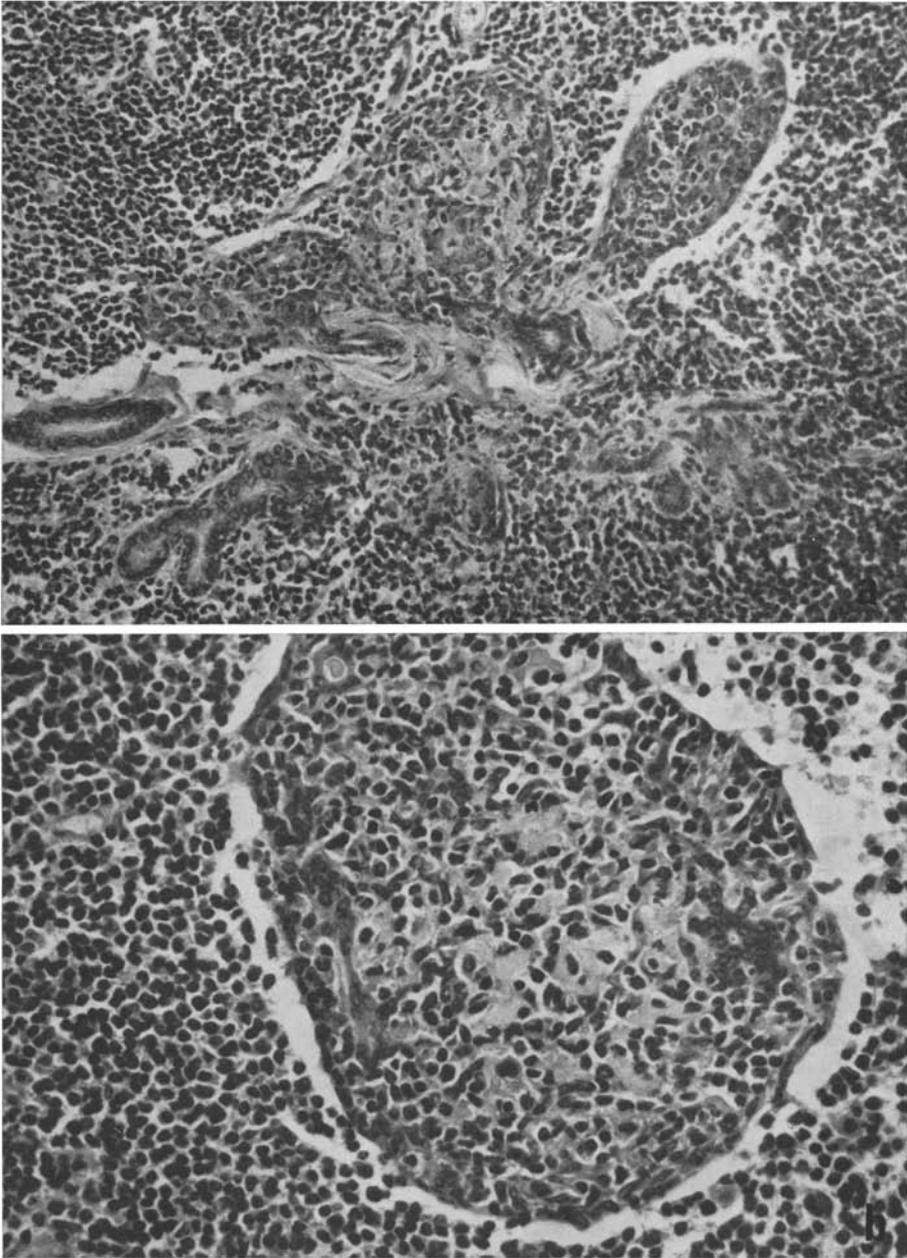


Abb. 1 a u. b. Myoepitheliale Sialadenitis (Fall 2): a Dichte lymphocytäre Infiltration des Parotisparenchym mit Einschluß von Gangresten und myoepithelialen Zellinseln. b Myoepitheliale Zellinsel mit herdförmiger Hyalinisierung. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 220 \times ; 350 \times

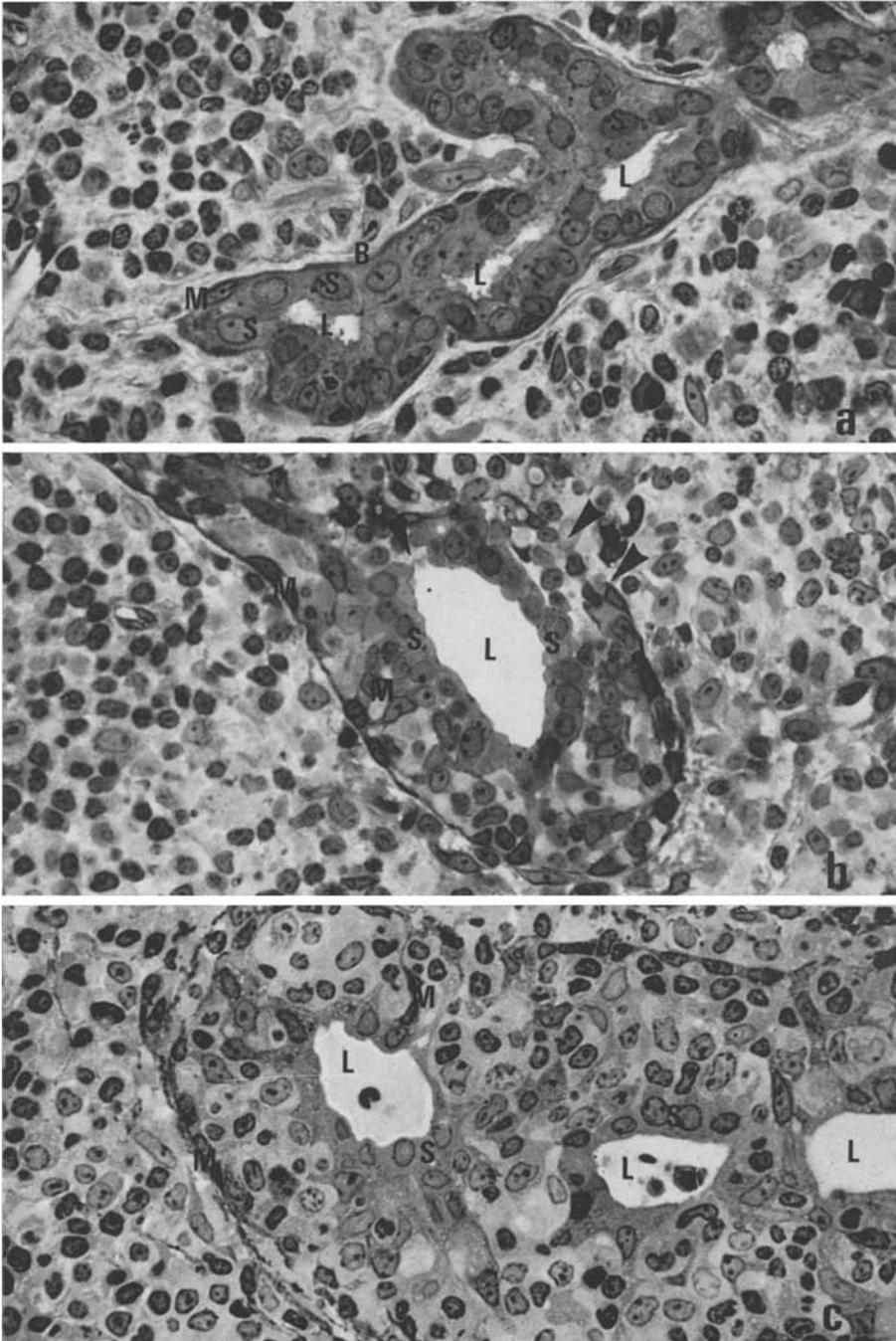


Abb. 2a—c. Myoepitheliale Sialadenitis (Semidünnschnitte): a Schaltstück mit typischem Aufbau; Lumen (L), Schaltstückeepithelien (S), Myoepithelien (M), Basalmembran (B). Lymphocytär infiltriertes Interstitium. b Myoepitheliale Zellinsel; zentral erweitertes Schaltstücklumen (L) mit unvollständiger Epithelbegrenzung (Pfeil), proliferierende Myoepithelien (M), Basalmembran (B). Umschriebene Basalmembranauflösung mit beginnender lymphocytärer Infiltration (Doppelpfeil). c Myoepitheliale Zellinsel mit verstärkter lymphocytärer Infiltration. Toluidinblau Vergr. 530 ×

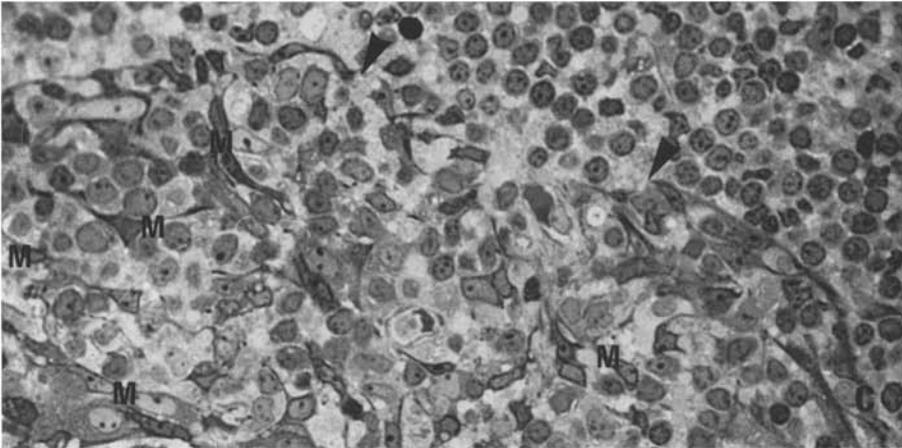
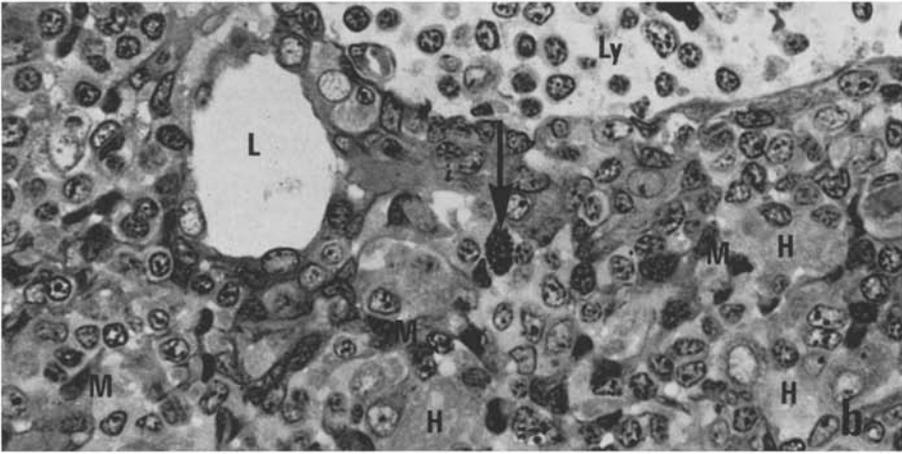
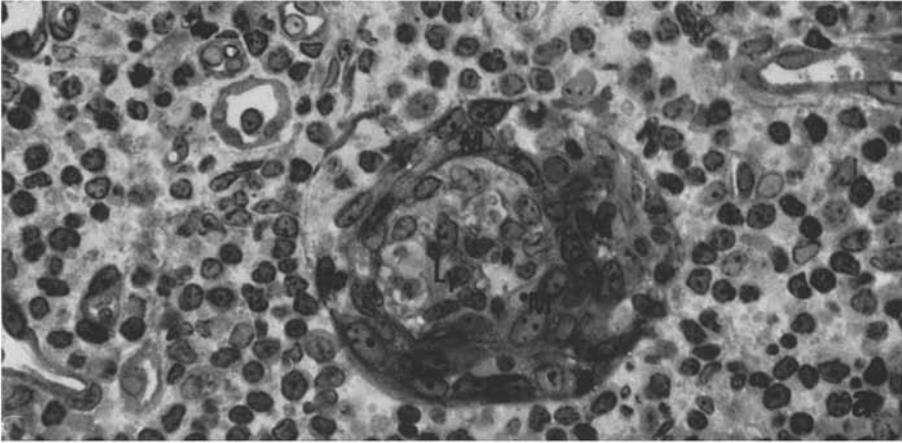


Abb. 3. Myoepitheliale Sialadenitis (Semidünnschnitte): a Myoepitheliale Zellinsel ohne Restlumen: Proliferierende Myoepithelien (*M*), Lymphocyten (*Ly*). b Abschnitt einer myoepithelialen Zellinsel. Gangrest mit erweiterten Lumen (*L*) und weitgehender Zerstörung der Schaltstückepithelien. Myoepithelien (*M*). Intrainsuläre Mastzelle (Pfeil). Hyalin (*H*). Extra-insuläre Lymphocyten (*Ly*). c Abschnitt einer myoepithelialen Zellinsel. Verstärkte lymphocytäre Infiltration im Bereich einer aufgelösten Basalmembranzone (Doppelpfeil). Myoepithelzellnetz (*M*). Toluidinblau. Vergr. 530×

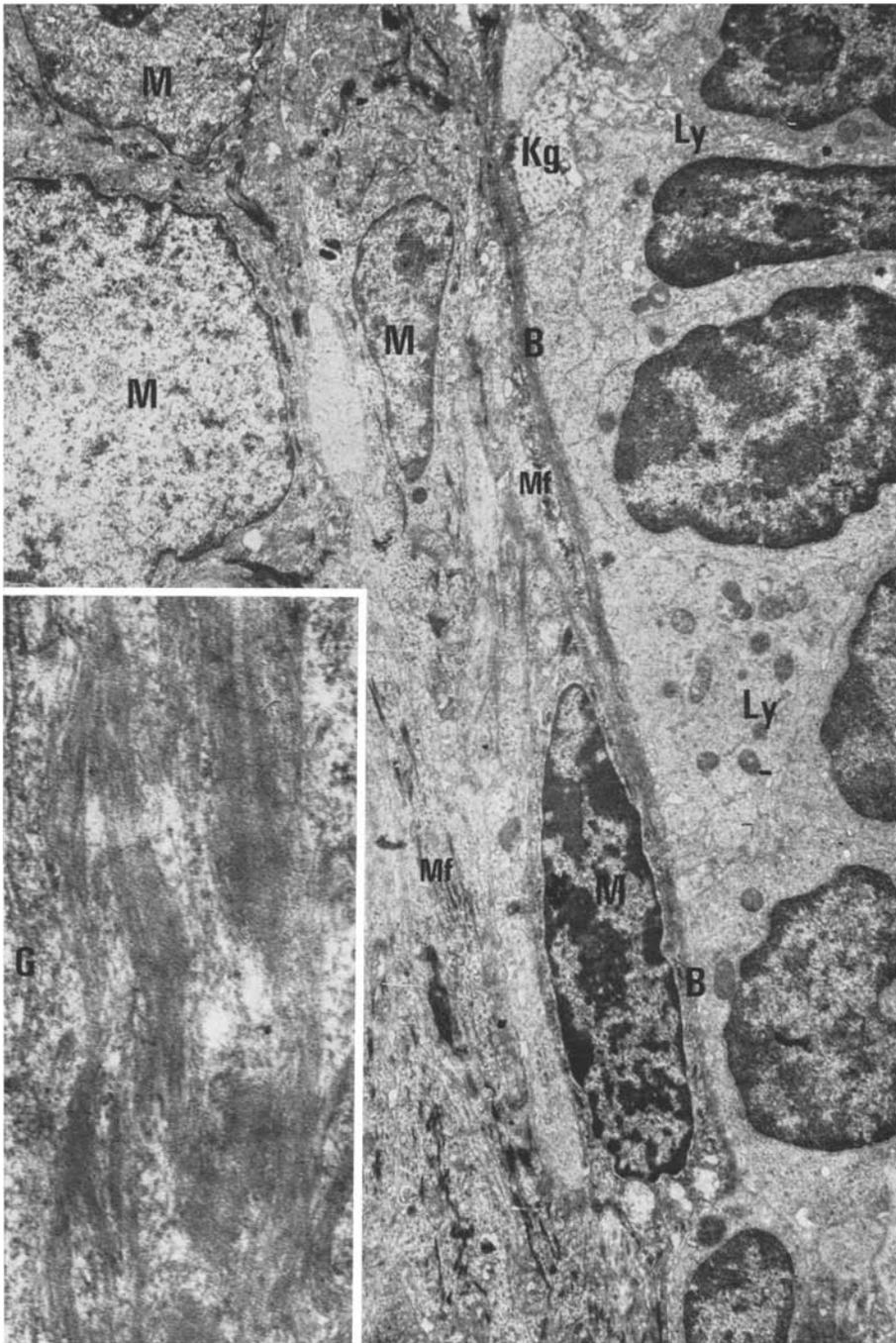


Abb. 4. Myoepitheliale Sialadenitis. Inselbegrenzung mit extrainsulären Lymphocyten (*Ly*) und Kollagen (*Kg*). Basalmembran (*B*); Myoepithelzellen (*M*) mit unterschiedlich dichten Myofilamenten (*Mf*). Inset: Myofilamente/Zellgrenzmembran (*G*). Vergr. 5800 \times ; 52700 \times

Innerhalb der *myoepithelialen Zellinseln* sind ebenfalls beide Zellformen erkennbar. Die Myoepithelzellen sind perlchnurartig am Rand der Inseln angeordnet. Im weiteren Verlauf kommt es offensichtlich zu einer starken Proliferation der Myoepithelzellen, die netzförmig zum Inselzentrum vordringen und mit ihren sternförmigen Cytoplasmaausläufern ein Myoepithelnetz bilden (Abb. 3). Innerhalb dieses Maschenwerkes finden sich zu Grunde gehende Schaltstückepithelien mit pyknotischen Zellkernen und Infiltrate von mononucleären Zellformen. Die restlichen Schaltstückepithelien weisen regressive Veränderungen mit Vacuolisierung des Cytoplasmas auf. In einer weiteren Phase kommt es zum Einwandern von lymphoiden Rundzellen in die Inselrandgebiete und zu hyalinen Ablagerungen, stellenweise auch zur Bildung kollagener Fasern.

Elektronenmikroskopie

Die in der Inselperipherie gelegenen *Myoepithelzellen* zeigen einen typischen Aufbau und liegen der Basalmembran unmittelbar an (Abb. 4). Im äußeren Cytoplasmasaum verlaufen parallel angeordnete Myofilamente. Weitere Kennzeichen sind der länglich-ovale, chromatindichte Zellkern, Mikropinocytosebläschen und Glykogeneinlagerungen. In der basalen Zellmembran liegen einzelne Hemidesmosomen, in die feine Fibrillen einstrahlen. Außerdem steht die zum Inselzentrum gelegene Zellmembran durch Desmosomen mit den Schaltstückepithelien in Verbindung.

Zum Inselzentrum hin weisen die *Myoepithelzellen* einen deutlichen *Formwandel* besonders der Myofibrillen auf (Abb. 5, 6). In mitotischen Myoepithelzellen sind die Myofibrillen bündelförmig in der Zellperipherie nach Art von Tonofilamenten zusammengefaßt oder auch büschelartig angeordnet. Daneben finden sich Myoepithelien, die prall mit Myofilamenten angefüllt sind. Außerdem kommen Myoepithelzellen vor, die eine basalmembranartige Substanz oder auch Kollagenvorstufen produzieren. Diese Substanzen sind intracytoplasmatisch von einer Doppelmembran umgeben. Nach Einreißen dieser Membran werden die Substanzen in das angrenzende Interstitium abgegeben (Abb. 7). Diese Myoepithelzellen haben häufig direkten Kontakt mit Lymphocyten.

Schaltstückepithelien finden sich nur in Myoepithelinseln, die Gangreste mit einer Lichtung enthalten. Die Schaltstückepithelien besitzen ein helles Cytoplasma und zeigen regressive Veränderungen. Eine Proliferation von Schaltstückepithelien oder Mitosen konnten nicht nachgewiesen werden. Dagegen lassen sich besonders im Bereich zugrunde gehender Schaltstückepithelien phagocytierende Reticulumzellen, Immunblasten und Mastzellen nachweisen (Abb. 8). Die gleichen Zellformen finden sich auch reichlich periinsulär im Speicheldrüseninterstitium. Daneben sieht man auch kollagenes Fasergewebe in den pericapillären Bezirken in unmittelbarer Beziehung zu den Pericyten.

Diskussion der Befunde

Die erhobenen Befunde ermöglichen eine Stellungnahme zu den eingangs aufgestellten Fragen. Es konnte aufgezeigt werden, daß die *myoepithelialen Zellinseln* aus den *Schaltstücken* hervorgehen. Die Schaltstücke bilden die terminale Auf-

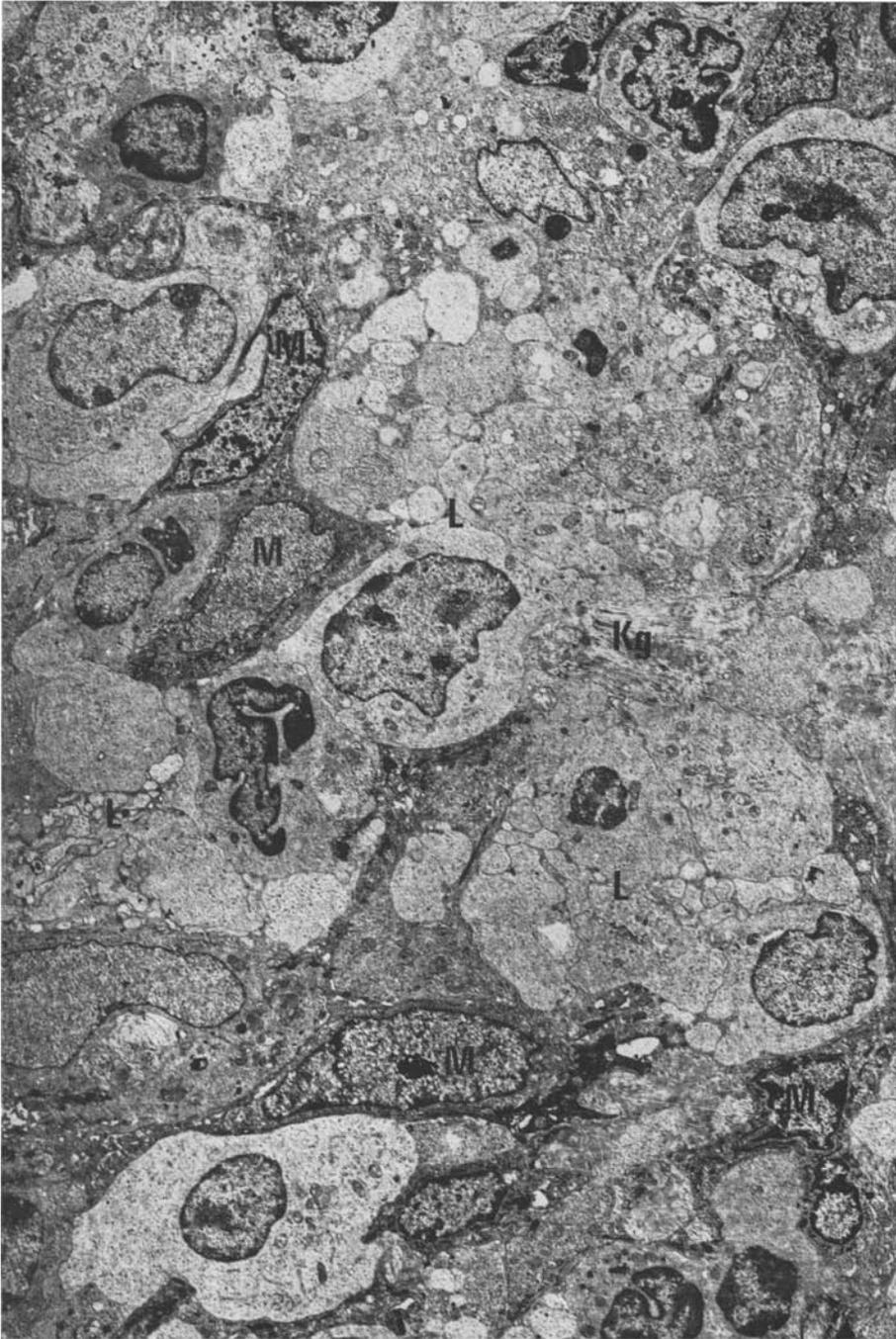


Abb. 5. Myoepitheliale Sialadenitis. Inselzentrum: Sternförmige Cytoplasmaausläufer der Myoepithelien (*M*), verzahnte Zellgrenzmembranen der intrainsulären Lymphocyten (*L*), Kollagen (*Kg*). Vergr. 3000×

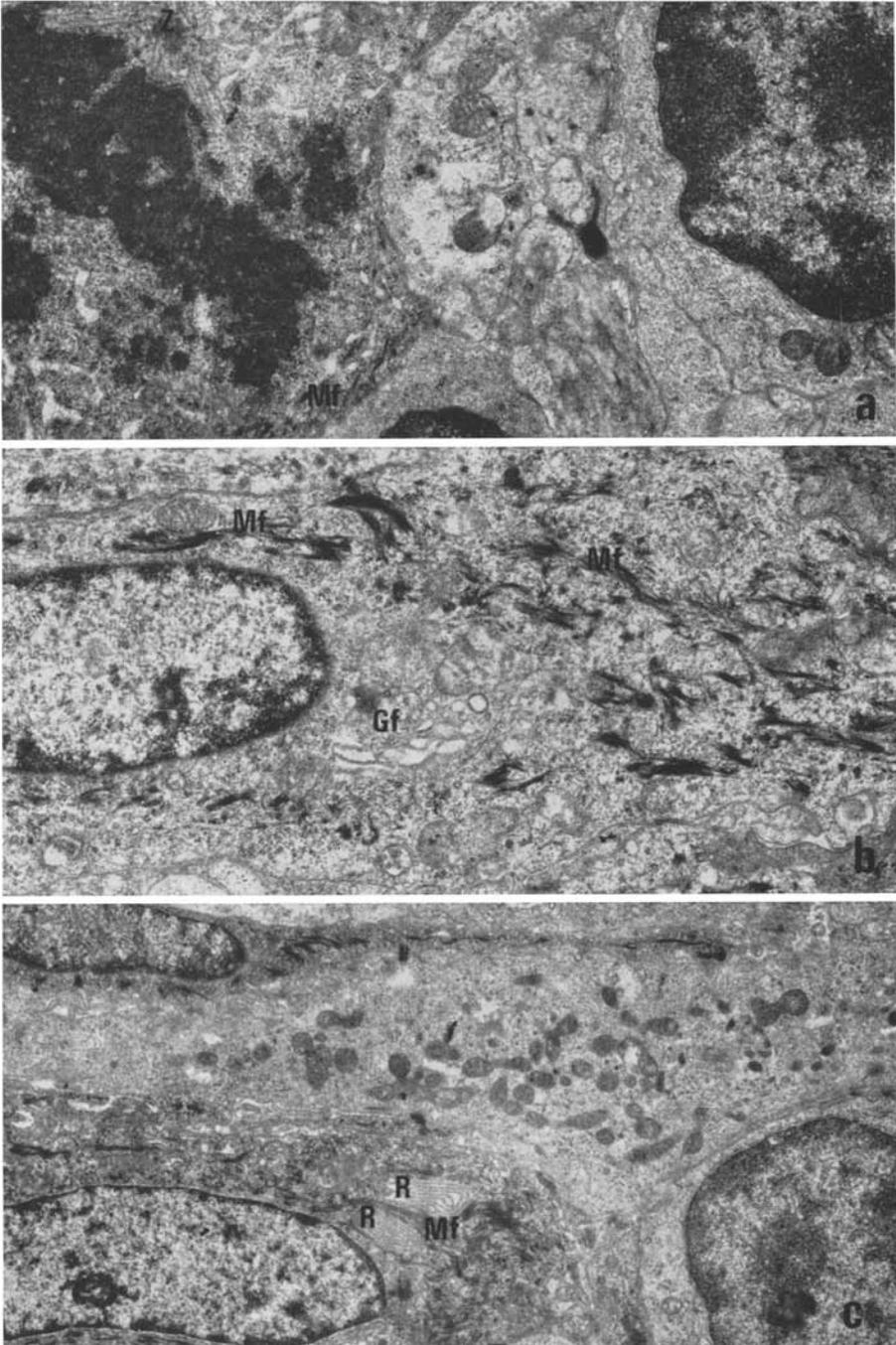


Abb. 6a—c. Myoepitheliale Sialadenitis. Myoepithelzellen unterschiedlicher Differenzierung innerhalb der Insel. a Myoepithelzelle in Mitose: Zentralspindel (*Z*), peripher gelegene Myofilamente (*Mf*). b Myoepithelzelle mit prominentem Golgi-Feld (*Gf*), büschelartige Anordnung der Myofilamente (*Mf*). c Myoepithelzelle mit rauhem endoplasmatischem Reticulum (*R*), Myofilamente (*Mf*). Vergr. 10 600 × ; 12 000 × ; 6 400 ×

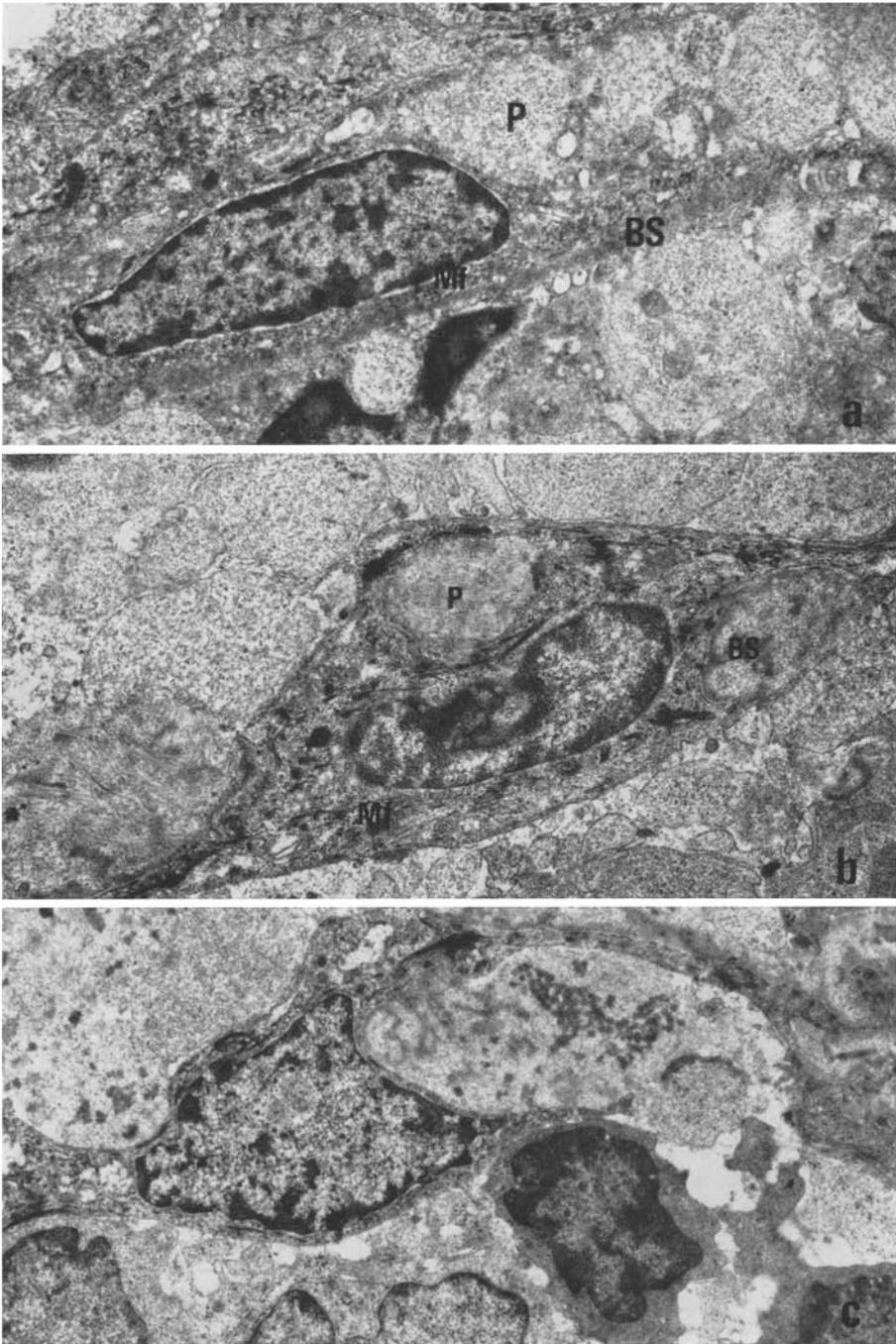


Abb. 7 a—c. Myoepitheliale Sialadenitis. Myoepithelzellen des Inselzentrums. a Myoepithelzelle mit Protokollagen (*P*), basalmembranartiger Substanz (*BS*); Myofilamente (*Mf*). b Myoepithelzelle mit intracytoplasmatischen, membranbegrenzten basalmembranartigen Substanzen (*BS*), z.T. Protokollagen (*P*). Myofilamente (*Mf*). c Myoepithelzellen. Ausschleusung der intracytoplasmatisch gebildeten Substanzen. Vergr. 9000 \times

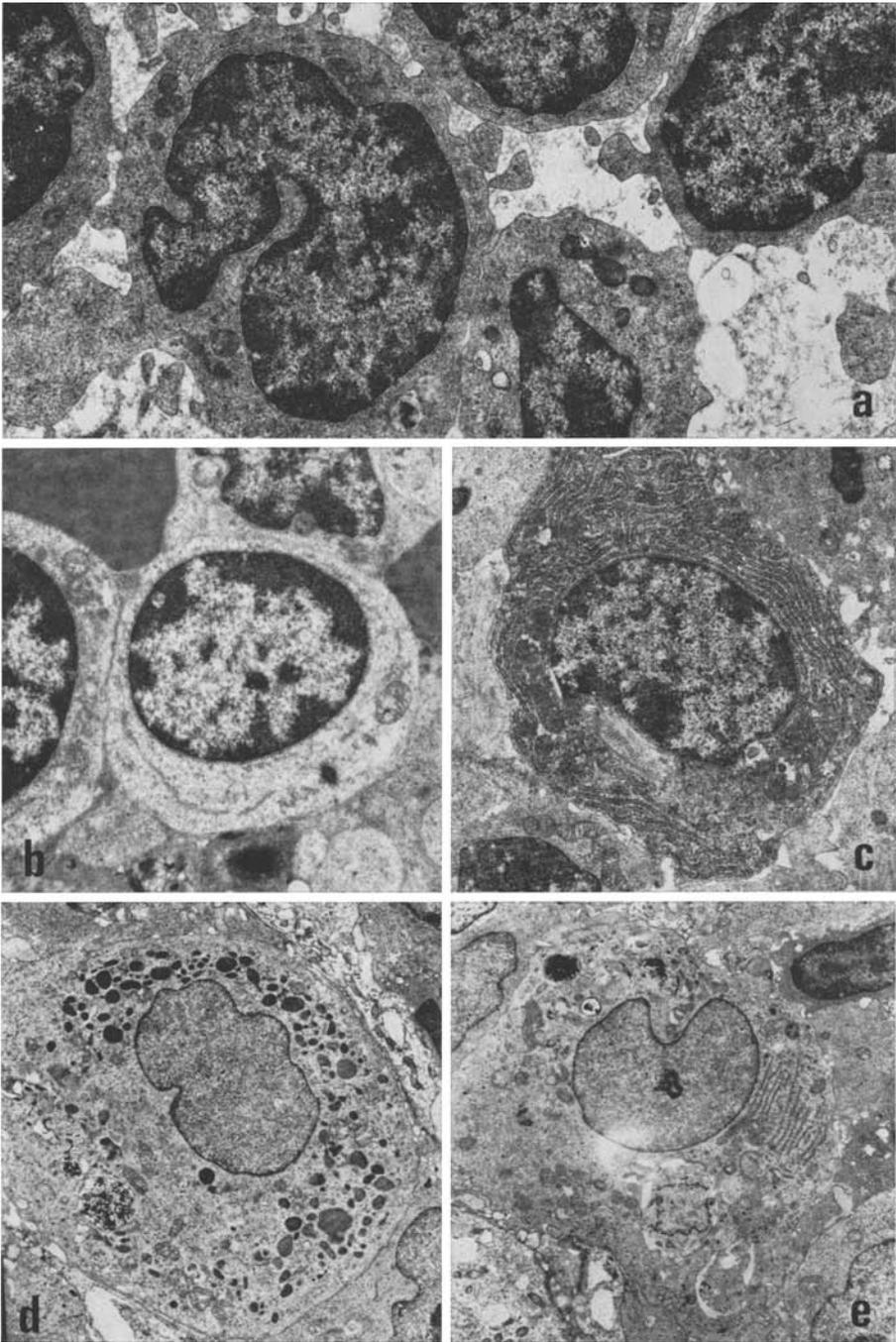


Abb. 8a—e. Myoepitheliale Sialadenitis. Zellformen des entzündlichen Infiltrates. a Extra-insuläre Lymphocyten. b Immunoblast. c Plasmazelle. d Mastzelle. e Phagocytierende Reticulumzelle. Vergr. 8900 \times ; 5000 \times 9600 \times 3200 \times ; 4000 \times

zweigung des Speichelgangsystems und sind als Indifferenzzone mit großer regenerativer Potenz anzusehen. Dies ergibt sich nicht nur aus der Entwicklung der Speicheldrüsen, sondern auch aus den Veränderungen der Speichelgänge bei chronischen Entzündungen oder Gangunterbindung (Lit.: Seifert, 1966). Ebenso geht die Mehrzahl der Speicheldrüsentumoren (pleomorphe Adenome, adenoid-cystische Carcinome, Speichelgangcarcinome u. a.; Hübner et al., 1969; Donath und Seifert, 1972) von den Schaltstücken aus. Im Ablauf der chronischen myoepithelialen Sialadenitis wird das eigentliche sezernierende Drüsengewebe der Acini zerstört und durch ein lymphoretikuläres Zellinfiltrat ersetzt. Die Schaltstücke bleiben inselartig innerhalb des Entzündungsfeldes erhalten und machen gestaltliche Veränderungen durch. Hierzu gehören die allmähliche Auflösung der restlichen Schaltstückepithelien, das Verschwinden der Restlumina und die zunehmende Proliferation der Myoepithelzellen.

Aufgrund unserer Befunde ergibt sich, daß die *Myoepithelzellen* (Hamperl, 1970) nicht nur am *Aufbau* der *Zellinseln* beteiligt sind, sondern auch das dominierende Zellelement darstellen, zwischen Myoepithelzellen und Schaltstückepithelien bestehen eindeutige elektronenmikroskopische Unterschiede. Aufgrund lichtmikroskopischer Befunde ist eine derartige Differenzierung schwierig. Die Auffassung von Boquist et al. (1970), daß kein sicherer Hinweis für die Beteiligung von Myoepithelien an den Zellinseln vorliegt, gründet sich auf elektronenmikroskopische Befunde von primär Formol-fixiertem Material. Die Abbildungen ermöglichen keine nähere Differenzierung der intracytoplasmatischen Filamente, erlauben es jedoch auch nicht, Myoepithelzellen mit Myofilamenten sicher auszuschließen. Da wir Myoepithelzellen als konstanten Befund in allen 6 Biopsien nachweisen konnten, halten wir uns für berechtigt, das Vorkommen von Myoepithelzellen als charakteristisches Zellelement der myoepithelialen Zellinseln zu definieren.

Die wichtige *Rolle der Myoepithelzellen* für den *Aufbau* der *myoepithelialen Zellinseln* ergibt sich auch aus der weiteren Entwicklung dieser Inseln im Ablauf der chronischen myoepithelialen Sialadenitis. Im Initialstadium besitzt eine myoepitheliale Zellinsel noch zwei Zellelemente, nämlich zentral gelegene Schaltstückepithelien um ein Restlumen und peripher angeordnete, von einer Basalmembran begrenzte Myoepithelien. Im weiteren Verlauf kommt es offensichtlich zu einem Untergang der Schaltstückepithelien und zu einer starken Proliferation der Myoepithelzellen. Im Bereich der Myoepithelzellen lassen sich Mitosen nachweisen, nicht dagegen in den Schaltstückzellen. Die anfänglich peripher gelegenen Myoepithelien breiten sich netzartig zum Inselinneren aus und stehen durch feine Cytoplasmaausläufer miteinander in Verbindung. Zusätzlich kommt es in den Myoepithelzellen zur Bildung basalmembranartiger Substanzen, die ins Interstitium ausgeschleust werden und dort im weiteren Verlauf als hyaline Strukturen abgelagert werden. Damit ist ein weiterer Abbau der zugrunde gegangenen Schaltstückzellen durch eingewanderte Makrophagen verbunden.

Nach diesem stadienartigen Ablauf lassen sich folgende *pathogenetische Entwicklungsformen* der *Zellinseln* unterscheiden:

1. Initiale Zellinseln mit Restlumen, Schaltstückepithelien, peripheren Myoepithelien und Basalmembran.

2. Vorwiegend myoepitheliale Zellinseln ohne Restlumen mit weitgehend aufgelösten Resten von Schaltstückepithelien und lympho-histiocytärer Infiltration.

3. Rein myoepitheliale Zellinseln mit hyaliner Umwandlung und starker lympho-histiocytärer Infiltration.

4. Entstadien mit weitgehend hyalinisierten Zellinseln.

Die Deutung der myoepithelialen Sialadenitis als *immunpathologische Reaktion* findet durch die elektronenmikroskopischen Befunde und den pathogenetischen Ablauf eine weitere Unterstützung. Als primärer Ort der Antigen-Antikörper-Reaktion wäre danach das System der Schaltstücke anzusehen, wobei zu postulieren ist, daß die nachweisbaren Antikörper gegen Speichelgangantigen im Cytoplasma der Schaltstückepithelien lokalisiert sind. Der Untergang der Schaltstückepithelien ist mit einer Proliferation der Myoepithelien und einer Einwanderung von Lymphocyten und Makrophagen verbunden. Im weiteren Verlauf kommt es auch zu Abscheidung hyaliner Substanzen und zu regressiven Veränderungen der anfänglich stark proliferierten Myoepithelien. Als Endstadium findet sich eine völlige Zerstörung des Speicheldrüsengewebes und ein Ersatz durch ein lymphoretikuläres Gewebe mit Einschluß stark regressiv veränderter Reste myoepithelialer Zellinseln. Welche Rolle in diesem Konzept die im Speicheldrüsenparenchym gebildete, aus Proteinen aufgebaute sekretorische Komponente spielt (Hurlimann, 1971), muß vorerst offen bleiben.

Unter der *Einwirkung* der *immunsuppressiven Therapie* kommt es zu einer Veränderung der Zellinseln (Pirsig und Donath, 1972). Hierzu gehören der Abbau der hyalinen Substanzen, der Rückgang der Myoepithelzell-Proliferation, die Auflösung der peripher gelegenen Basalmembran und eine verstärkte Lymphocyteninfiltration. Auch dieser Befund unterstreicht die Auffassung, daß es sich insgesamt um eine immunologisch ausgelöste Entzündungsreaktion handelt. Das weitere Ziel der Forschung muß darin bestehen, durch kombinierte immunologische und elektronen-mikroskopische Methoden den genauen Ort der Antigen-Antikörper-Reaktion zu bestimmen.

Literatur

- Bertram, U.: Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis. Acta odont. scand. **25**, Suppl. 49, 1—126 (1967).
- Boquist, L., Kumlien, A., Östberg, Y.: Ultrastructural findings in a case of benign lymphoepithelial lesion (Sjögren's syndrome). Acta oto-laryng. (Stockh.) **70**, 216—226 (1970).
- Donath, K., Seifert, G., Schmitz, R.: Zur Diagnose und Ultrastruktur des tubulären Speicheldrüsengangcarcinoms. Epithelial-myoepitheliales Schaltstückcarcinom. Virchows Arch. Abt. A **356**, 16—31 (1972).
- Ericson, S.: The parotid gland in subjects with and without rheumatoid arthritis. Acta radiol. (Stockh.), Suppl. **275**, 1—167 (1968).
- Godwin, J. T.: Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lamphocytic tumor, Mikulicz's disease). Report of 11 cases. Cancer (Philad.) **5**, 1089—1103 (1952).
- Hamperl, H.: The myoepithelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. Curr. Top. in Pathology **53**, 161—220 (1970).
- Hübner, G., Kleinsasser, O., Klein, H. J.: Zur Feinstruktur der Speicheldrüsengangcarcinome. Ein Beitrag zur Rolle der Myoepithelzellen in Speicheldrüsen geschwülsten. Virchows Arch. Abt. A **346**, 1—14 (1969).
- Hurlimann, J.: Immunglobulin synthesis and transport by human salivary glands. Curr. Top. in Pathology **55**, 69—108 (1971).

- Kitamura, T., Kanda, T., Ishikawa, T., Shimizu, T.: Parotid gland of Sjögren's syndrome. *Arch. Otolaryng.* **91**, 64—70 (1970).
- Leucutia, T., Price, A. E.: Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome. *Amer. J. Roentgenol.* **25**, 491—515 (1930).
- Morgan, W. S., Castleman, B.: A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". *Amer. J. Path.* **29**, 471—504 (1953).
- Nenci, I., Pellegrini, F.: Lesione linfoepitheliale benigna della parotide (sialadenopathia autoimmune tipo Sjögren). *Riv. Path. Clin.* **9**, 333—338 (1968).
- Pirsig, W., Donath, K.: Zur Ultrastruktur der Parotis beim Sjögren-Syndrom vor und nach immunsuppressiver Therapie. *Arch. klin. exp. Ohr-, Nas.- und Kehlk.-Heilk.* (1972; im Druck).
- Rauch, S., Seifert, G., Gorlin, R. J.: Diseases of the salivary glands. In: Thoma's oral pathology, 6. ed., by R. J. Gorlin and H. M. Goldman, vol. 2, p. 962—1070. St. Louis: Mosby Comp. 1970.
- Seifert, G.: Mundhöhle, Mundspeicheldrüsen, Tonsillen und Rachen. In: Spezielle pathologische Anatomie, hrsg. von W. Doerr und E. Uehlinger, Bd. 1, S. 1—415. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Seifert, G.: Die Pathologie der Speicheldrüsen im Rahmen der Kollagenkrankheiten. *HNO* **19**, 193—200 (1971).
- Seifert, G., Geiler, G.: Vergleichende Untersuchungen der Kopfspeichel- und Tränendrüsen zur Pathogenese des Sjögren-Syndroms und der Mikulicz-Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 402—424 (1957).
- Sjögren, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta ophthal. (Kbh.)* **10**, Suppl. 2, 1—147 (1933).
- Waldman, R. H., Henney, Ch. S.: Die Struktur der Antikörper. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **54**, 28—37 (1970).
- Yarrington, C. T., Zagibe, F. T.: The ultrastructure of the benign lympho-epithelial lesion. *J. Laryng.* **83**, 361—365 (1969).

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