

Aus dem Institut für Tierpathologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. Walter Hermanns

**Untersuchungen zur Pathomorphologie
der Unterkieferdrüse (Glandula mandibularis)
beim Hund**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von Dr. rer. nat. Gunnar Erich Dembek
aus Tübingen

München 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. J. Braun
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Hermanns
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. R. Müller

Tag der Promotion: 18. Juli 2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Nomenklatur	2
2.2. Phylogenese und Ontogenese	2
2.2.1. Phylogenese	2
2.2.2. Ontogenese	3
2.3. Anatomie	6
2.3.1. Makroskopische Anatomie	6
2.3.2. Gefäßversorgung	7
2.3.3. Innervation	8
2.3.4. Lymphsystem	9
2.4. Histologie	9
2.4.1. Interstitium	10
2.4.2. Drüsenparenchym	10
2.4.2.1. Endstücke	11
2.4.2.1.1. Seröse und sero-muköse Zellen	12
2.4.2.1.2. Spezielle seröse Zellen	14
2.4.2.1.3. Muköse Zellen	14
2.4.2.1.4. Halbmonde	16
2.4.2.2. Morphologie des Gangsystem	17
2.4.2.2.1. Schaltstücke	17
2.4.2.2.2. Streifenstücke	17
2.4.2.2.3. Ausführungsgänge	19
2.4.2.3. Myoepithelzellen	20
2.4.2.4. Onkozyten	22
2.5. Physiologie	25
2.5.1. Allgemeine Funktion der Speicheldrüse	25
2.5.2. Histochemie	26
2.5.2.1. Proteine	26
2.5.2.1.1. Mukosubstanzen	26
2.5.2.1.2. Aminosäuren	28

2.5.2.1.3.	Enzyme	28
2.5.2.1.3.1.	Alkalische Phosphatase	28
2.5.2.1.3.2.	Saure Phosphatase	29
2.5.2.1.3.3.	Thiaminpyrophosphatase	29
2.5.2.1.3.4.	ATPase	29
2.5.2.1.3.5.	Esterase	29
2.5.2.1.3.6.	Peroxidase	30
2.5.2.1.3.7.	Succinat-Dehydrogenase	30
2.5.2.1.3.8.	Kallikrein	30
2.5.2.1.4.	Immunglobulin A (IgA)	31
2.5.2.2.	Verschiedene organische Verbindungen	32
2.5.2.3.	Anorganische Verbindungen	32
2.5.2.3.1.	Wasser	32
2.5.2.3.2.	Osmolytische Konzentration	32
2.5.2.3.3.	pH-Wert	33
2.5.2.3.4.	Kalium	33
2.5.2.3.5.	Natrium	33
2.5.2.3.6.	Chlorid	33
2.5.2.3.7.	Jodid	34
2.5.2.3.8.	Phosphate	34
2.5.2.3.9.	Konzentration von Natrium, Kalium, Chlorid und anderen Ionen bei Sympathikus-, bzw. Parasympathikusreizung	34
2.5.3.	Produktion von Sekret	35
2.5.3.1.	Der sekretorische Prozess	35
2.5.3.2.	Ruhspeichel	37
2.5.3.3.	Stimulierter Speichelfluss	37
2.5.4.	Die Speicheldrüse als endokrines Organ	38
2.5.5.	Effekte pharmakologisch wirksamer Substanzen auf die Speicheldrüsen	39
2.6.	Pathologie	40
2.6.1.	Entwicklungsstörungen	41
2.6.2.	Atrophie	41
2.6.3.	Verstärkter Speichelfluß (Ptyalismus)	42
2.6.4.	Speichelsteine	42

2.6.5.	Sialoadenitis	42
2.6.6.	Tumorähnliche Erkrankungen	43
2.6.6.1.	Nekrotisierende Sialometaplasie (NS)	44
2.6.6.2.	Speicheldrüsenzysten	45
2.6.6.3.	Idiopathische Sialoadenosis	47
2.6.6.4.	Lipomatose	48
2.6.7.	Tumoren	48
2.6.7.1.	Adenokarzinome	49
2.6.7.2.	Azinuszellenkarzinom	50
2.6.7.3.	Plattenepithelkarzinome	51
2.6.7.4.	Malignes Lymphom	51
2.6.7.5.	Mischtumoren	52
2.6.7.6.	Extraskelettales Osteosarkom	53
2.6.7.7.	Lipome	53
2.6.7.8.	Adenome	53
2.6.7.9.	Mikulicz-Symptomenkomplex	54
2.6.7.10.	Tumoren mit Onkozytenbeteiligung	55
3.	Material und Methoden	57
3.1.	Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum	57
3.2.	Probenentnahme und Fixierung	57
3.3.	Präparation und Messungen	58
3.4.	Einbettungsvorbereitungen	58
3.5.	Einbettungsverfahren	58
3.5.1.	Paraffineinbettung	58
3.5.2.	Kunststoffeinbettung	59
3.6.	Schnittherstellung und Färbetechnik	60
3.6.1.	Schnittherstellung und Färbetechnik bei der Paraffineinbettung	60
3.6.1.1.	Hämalaun-Eosin-Färbung	60
3.6.1.2.	Giemsa-Färbung	61
3.6.1.3.	PAS-Reaktion	61
3.6.1.4.	Alcianblau-Färbungen	62
3.6.1.5.	Kongorot-Färbung	63
3.6.2.	Schnittherstellung und Färbetechnik bei der Kunststoffeinbettung	63
3.6.2.1.	Hämatoxylin-Eosin-Phloxin-Färbung	63

4.3.1.1.5. Immunhistochemie	86
4.3.1.1.5.1. Vimentin	86
4.3.1.1.5.2. S 100-Protein	86
4.3.1.1.5.3. Aktin	87
4.3.1.1.5.4. Desmin	88
4.3.1.1.6. Elektronenmikroskopie	88
4.3.1.2. Gangsystem	89
4.3.1.2.1. Immunhistochemie	89
4.3.1.2.1.1. Zytokeratin	89
4.3.1.3. Gefäßstrukturen	90
4.3.1.4. Auftreten verschiedener Zellen in der Gl. mandibularis	90
4.3.1.5. Onkozyten	92
4.3.2. Pathohistologische Befunde	93
4.3.2.1. Sialoadenitis	93
4.3.2.2. Lipomatose	97
4.3.2.3. Fibrose	97
4.3.2.4. Nekrose	98
4.3.2.5. Mikrolithiasis	99
4.3.2.6. Amyloidose	100
4.3.2.7. Lipofuszin	102
4.3.2.8. Heterotopie	102
4.3.2.9. Adenokarzinom	103
5. Diskussion	104
5.1. Alterserscheinungen	104
5.2. Onkozyten	106
5.3. Extramedulläre Hämatopoese in der Gl. mandibularis	108
5.4. Entzündung	109
6. Zusammenfassung	112
7. Summary	114
8. Literaturverzeichnis	116
9. Anhang	137
9.1. Fixationsmedien	137
9.1.1. Gepuffertes Paraformaldehyd	137
9.1.2. Gepuffertes Formalin	137

9.2. Lösungen für die Herstellung der Kunststoffschritte	138
9.2.1. Autotechnikspüllösung für die Stoffeinbettung	138
9.2.2. Lösung A	138
9.2.3. Lösung B	139
9.3. Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte	139
9.3.1. Hämalaun-Eosin (HE)-Färbung	139
9.3.1.1. Eosin-Lösung	139
9.3.1.2. Hämalaun-Lösung	139
9.3.2. Giemsa-Färbung	139
9.3.2.1. Giemsa-Gebrauchslösung	139
9.3.2.2. Essigsäure (5 %)	140
9.3.3. PAS (Periodic acid Schiff's-reagent)-Färbung	140
9.3.3.1. Perjodsäure (1 %)	140
9.3.3.2. Schiff'sches Reagenz	140
9.3.3.3. HCl-Alkohol-Stammlösung	140
9.3.3.4. HCl-Gebrauchslösung	141
9.3.4. Alcianblau-Färbungen	141
9.3.4.1. Alcianblau (1 %, pH 2,5)	141
9.3.4.2. Alcianblau (1 %, pH 1,0)	141
9.3.4.3. Kernechtrot	141
9.3.5. Kongorot	142
9.3.5.1. Stammlösung 1 (S1)	142
9.3.5.2. Stammlösung 2 (S2)	142
9.3.5.3. 1 % NaOH-Lösung	142
9.3.5.4. Gebrauchslösungen	143
9.3.5.5. 0,5 % HCl-Alkohol-Gebrauchslösung	143
9.3.6. Immunhistochemie	143
9.3.6.1. 0,05 M TBS (Tris Buffer Saline), pH 7,6	143
9.3.6.2. H ₂ O ₂ (1 %)	143
9.3.6.3. Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB) Chromogen	143
9.4. Lösungen für die Färbung der Kunststoffschritte	144
9.4.1. Hämatoxylin-Eosin-Phloxin-Färbung	144
9.4.1.1. HCl-Äthanol (1 %)	144
9.4.1.2. Stammlösungen	144

9.4.1.2.1. Stammlösung Eosin (SE)	144
9.4.1.2.2. Stammlösung Phloxin (SP)	144
9.4.1.3. Gebrauchslösung	144
9.4.2. Giemsa-Färbung	145
9.4.2.1. Phosphat-Puffer (0,067 M)	145
9.4.2.2. Giemsa-Gebrauchslösung	145
9.4.2.3. Essigsäure (5 %)	145
9.4.3. Alkalische Phosphatase	145
9.4.3.1. Lösung A	146
9.4.3.2. Lösung B	146
9.5. Lösungen für die Elektronenmikroskopie	146
9.5.1. Probenvorbereitung	146
9.5.1.1. Epon-Glycidether-Mischung	146
9.5.1.2. Glutaraldehyd (6,25 %)	146
9.5.1.3. Sörensen-Phosphatpuffer	147
9.5.1.4. Waschlösung	147
9.5.1.5. Osmiumtetroxid (2 %)	147
9.5.1.6. Veronal-Acetat-Puffer (pH 10,3)	147
9.5.2. Färbung von Semidünnschnitten	147
9.5.2.1. Toluidinblau-Lösung	147
9.5.2.2. Safranin O-Lösung	148
9.5.3. Kontrastierung von Ultradünnschnitten	148
9.5.3.1. Uranylacetat-Lösung (2 %)	148
9.5.3.2. Bleicitrat-Kontrastierung	148
9.6. Tabellen	149
10. Danksagungen	173

Abkürzungen

A.	Arteria
bidest.	bidestilliert
bzw	beziehungsweise
ca.	circa
(r)ER	(raues) Endoplasmatisches Retikulum
g	Gramm
Gl(l).	Glandula (Glandulae)
h	Stunde
HE	Hämalaun Eosin
Ig	Immunglobulin
kg	Kilogramm
l	Liter
min.	Minuten
M	Molar
M(m)	Musculus (Musculi)
N	Normal
N(n).	Nervus (Nervi)
Nr.	Nummer
PAS	<u>P</u> eriodic <u>a</u> cid <u>S</u> chiff's reagent
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
R.	Ramus
sec.	Sekunden
u. a.	unter anderem
V.	Vena
Vergr.	Vergrößerung
vgl.	vergleiche

1 Einleitung

Schon seit frühester Zeit sind die Funktion des Speichels und einige Details der Anatomie der Drüsen bekannt. So wurde bereits im 2. Jahrhundert v. Chr. erstmals die Lage der großen Speicheldrüsen beschrieben.

Seit der Renaissance entfalteten sich die anatomischen Kenntnisse, wie die der Existenz der Ausführungsgänge. Während des 18. Jahrhunderts wurden beachtliche Fortschritte bei der Beurteilung der Funktion des Speichels gemacht. So wurde u. a. diskutiert, ob die Sekretion des Speichels auf die Ultrafiltration durch die Azini, die damals als Blutgefäße angesehen wurden, zurückzuführen sei. Erst Anfang des 19. Jahrhunderts wurden die Beobachtungen auf eine wissenschaftliche Basis gestellt und das Wissen über die Speicheldrüsen sowie über den Mechanismus der Speichelsekretion vertieft.

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts war die Speichelsekretion ein beliebtes Forschungsobjekt, speziell in Deutschland. Vor allem HEIDENHAIN (1878, 1883) trug mit seinen Veröffentlichungen wesentlich zu den Fortschritten in diesem Bereich bei.

Durch den Einsatz der Elektronenmikroskopie im 20. Jahrhundert konnten weitere Erkenntnisse über die Speicheldrüsen gewonnen werden.

Der Schwerpunkt der Literatur liegt hauptsächlich auf dem Gebiet der Physiologie. So wird unter anderem über die Funktion der Myoepithelzellen, die Zusammensetzung des Speichels, den Einfluß des Nervensystems auf die Speichelsekretion und die endokrine Funktion der Drüse berichtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, systematisch die pathomorphologischen Veränderungen der Speicheldrüse zu erarbeiten. Dabei wurden die Speicheldrüsen von Hunden aus dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der LMU München makroskopisch, licht- und elektronenmikroskopisch sowie immun- und enzymhistochemisch untersucht.

2 Literaturübersicht

2.1 Nomenklatur

In der Literatur wird die untersuchte Drüse unterschiedlich als Glandula submaxillaris, Glandula submandibularis oder Glandula mandibularis benannt.

In der vorliegenden Doktorarbeit wird diese Drüse nach BARDELEBEN (1907) Gl. mandibularis (Unterkieferdrüse) bezeichnet, da die Drüse nicht am Ober-, sondern am Unterkiefer (Mandibula) liegt und die Drüse bei den Haustieren nicht unter, sondern an der Mandibula liegt.

2.2 Phylogenese und Ontogenese

2.2.1 Phylogenese

Unter den Vertebraten zeigen die Speicheldrüsen mit fortschreitender Entwicklungsstufe eine kontinuierliche Zunahme an Komplexität.

Der Mehrzahl der Fische fehlen die Speicheldrüsen. Bei den Amphibien sind sie nur schwach entwickelt. Jedoch wurden beim Karpfen und bei verschiedenen Teleostiern Speicheldrüsen gefunden. Gut ausgebildet sind sie bei den Amniota (Reptilien, Vögel, Säugetiere) (TUCKER, 1958). Verzweigte, alveoläre Buccaldrüsen, die der Verteidigung dienen, wurden bei dem Teleostier, *Meiacanthus nigrolineatus*, beschrieben (FISHELSON, 1974). Bei den Amphibien ist die gewundene, tubuläre Intermaxillardrüse bekannt. Sie ist besonders gut entwickelt bei der terrestrischen (adulten) Form des Axolotls (*Ambystoma mexicanum*), existiert jedoch nicht bei der aquatischen (neotenischen) Form (WIEDERSHEIM, 1882).

Im Vergleich zu den Amphibien ist bei den Reptilien eine bemerkenswerte Entwicklung zu beobachten, die auf die verschiedenen Bedürfnisse (Schlüpfrigmachen der Nahrung, Sekretion von Gift) zurückzuführen ist. Bei den Echsen findet man fünf paarige Speicheldrüsen (DORNESCO und ANDREI, 1966). Bei den Schlangen sind eine große Anzahl an

Speicheldrüsen ausgebildet: infralabiale, supralabiale, praemaxillare, anterior- und posterior-sublinguale, tempero-mandibulare, anterior-temporale, Duvernoy-Drüse und die eigentliche Giftdrüse (TAUB, 1966).

Vögel haben große muköse Speicheldrüsen. FARNER (1960) beschrieb im Einzelnen die Gl. lingualis, sublingualis, mandibularis, angularis-oris, palatum, maxillaris, cricoarytenoidis und sphenopterygoidis.

Bei den Säugetieren sind die Speicheldrüsen am weitesten entwickelt. Unter den aquatischen Säugetieren können sie allerdings fehlen, wie z. B. bei den Walen oder klein sein wie z. B. bei den Robben. Bei den Landsäugetieren gilt als Faustregel, dass die Glandula parotis prominenter bei den Herbivoren ist, die Gl. mandibularis dagegen bei den Carnivoren (YOUNG und VAN LENNEP, 1978).

2.2.2 Ontogenese

Die großen Speicheldrüsen entwickeln sich aus Epithelprossen der ektodermalen Mundbucht, die in die Tiefe wachsen. Die Epithelprossen kanalisieren sich und entwickeln sich zu Ausführungsgängen. Der Ursprung der Epithelprossen wird zur Mündungsstelle des Speichelgangs. Die freien Enden teilen sich und entwickeln sich zu Drüsengängen und zu Endstücken (SCHNORR, 2006).

Die großen Speicheldrüsen sind in der Embryonalphase früher als die kleinen Speicheldrüsen angelegt. Bei den Haussäugetieren werden zuerst die Gl. sublingualis monostomatica und die Gl. mandibularis entwickelt (SINOWATZ, 1998).

Die embryonale Entwicklung der Gl. mandibularis wurde intensiv beim Schwein (CHIEVITZ, 1885; MORAL, 1913), bei der Maus (MORAL, 1916) und bei der Ratte (CUTLER und CHAUDHRY, 1973 a, b; 1974, 1975) untersucht.

Im Folgenden wird die Entwicklung bei der Ratte dargestellt, wobei die Ausführungen bezüglich Maus und Schwein Berücksichtigung finden.

CUTLER und CHAUDHRY (1973a) bezeichneten den Tag nach der Kopulation als Tag 1. Die Mandibularanlage erscheint am Tag 14 als ein kleiner epithelialer Zapfen an der Verbindungsstelle des Zungenepithels mit der seitlichen Mundbucht. Schon früh kann man einen Hals- und Kopfteil erkennen. Der Epithelzapfen wächst zuerst nach ventral, später dann im Bogen nach kaudal. Die Knospbildung setzt sehr schnell ein. Aus diesen Knospen werden später die Seitenäste des ausführenden Gangsystems und des sezernierenden Anteils der Drüse. Das Mesenchym umgibt die Endstücke als Kapsel.

Am Tag 16 werden eine Anzahl von Primärverzweigungen gebildet. Die Lumenbildung, hervorgerufen durch Zellvermehrung und Auseinanderweichen der Zellen, setzt ein. Zwischen Tag 15 und 16 findet der direkte epithelial-mesenchymale und der epithelial-nervale Kontakt statt. Am Tag 18 schreitet die Verzweigung immer weiter fort, so dass die Drüse aus einem weiter entwickelten Gebilde von Gängen und lobulierten Endkolben besteht. Es beginnt die Differenzierung zwischen Schaltstücken und Streifenstücken. Die Vorläufer der Myoepithelzellen können in der Peripherie der Endkolben zwischen der Basallamina und den frühen Drüsenzellen beobachtet werden. Die voll ausgereiften Myoepithelzellen erscheinen ca. eine Woche nach der Geburt. Die Myoepithelzellen sind wie die Drüsenzellen ektodermalen Ursprungs.

Die Entwicklung der Drüsenzellen aus Stammzellen ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

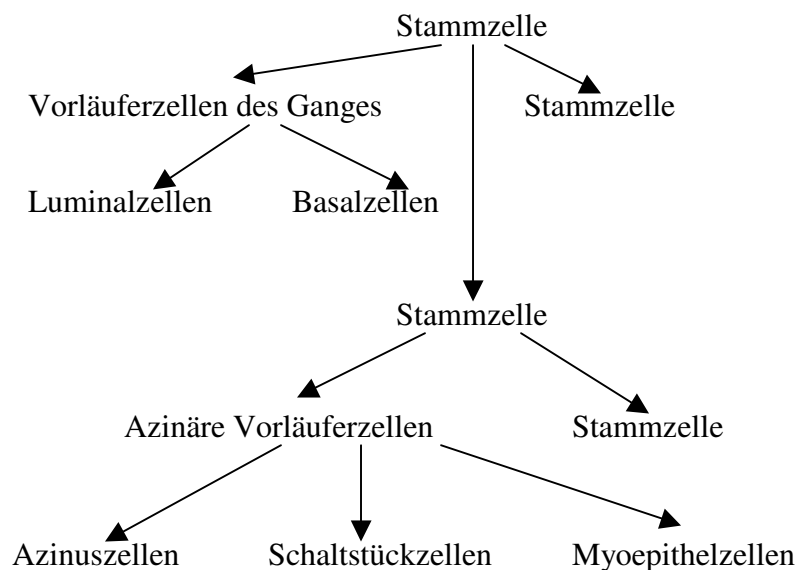


Abbildung 2.1: Die Entwicklung der Myoepithelzellen, Azinuszellen und der Zellen des Schaltstücks aus einer Stammzelle (OGAWA, 2003)

Um die Zeit der Geburt sind die Schalt- und Streifenstücke weiteren Differenzierungsprozessen unterworfen. In den Epithelien können histochemisch Granula festgestellt werden, die neutrale Glykoproteine enthalten (JACOBY und LEESON, 1959; LEESON und JACOBY, 1959).

Die terminalen Tubuli (unreife Azini) differenzieren sich zu Endstücken. Sie enthalten verschiedene Typen von Sekretionszellen, die sich anhand der Granulamorphologie (Typ I-V) unterscheiden. In den Azini der Gl. mandibularis der Ratte sind hauptsächlich Zellen vorhanden, welche Typ I- oder Typ III - Granula enthalten. Diese werden von CUTLER und CHAUDHRY (1974) als Typ I- und Typ III-Zellen bezeichnet. Diese zwei Zelltypen lassen sich immunzytochemisch unterscheiden. Die Granula der Typ III-Zellen zeigen starke Peroxidaseaktivität. Die Typ III-Zellen entwickeln sich zu Azinuszellen, während sich die Typ I-Zellen zurückbilden (OGAWA, 2003). Am Ende der dritte Woche können Granula der Typ III-Zellen entdeckt werden (CUTLER und CHAUDHRY, 1974).

Die Produktion von Peroxidasen beginnt mit dem Erscheinen der Typ III-Granula. Die Adenylat-Cyclase-Aktivität ist am Tag 16 niedrig, steigt aber schnell bis zum Tag 18 an. Auch der Ort der Aktivität ändert sich. Mit der Entwicklung des Lumens der Drüsenendstücke zeigt nur noch das apikale (luminale) Plasma Enzymaktivität.

Am Tag 22 besteht jedes Läppchen aus kleinen Gängen und terminalen Tubuli, in deren Peripherie die Typ III-Zellen liegen. Dort nehmen sowohl das Volumen als auch die Anzahl der Typ III-Zellen zu. Die terminalen Tubuli vergrößern sich und entwickeln sich zu Schaltstücken. Fünf Wochen nach der Geburt sind reife Azini und Schaltstücke vorhanden.

Streifenstücke erscheinen in der ersten postnatalen Woche. Bis zum zehnten Tag nach der Geburt ist eine Übergangszone zwischen den unreifen Schaltstücken und den Streifenstücken vorhanden, in der die eine Zellform in die andere übergeht. Zellkinetische Untersuchungen (Einbau von ³H-Thymidin) zeigten, dass die unreifen Schaltstücke zu Streifenstücken konvertieren (CHANG, 1974).

YOHRO (1970) untersuchte ebenfalls die Entwicklung der sekretorischen Einheiten der Gl. mandibularis der Maus. Die embryonale Drüse enthält terminale Tubuli und Gänge. Die Hauptveränderungen nach der Geburt sind folgende: Öffnung der sekretorischen Lumina,

Vermehrung des rauen ER, Erweiterung der Golgi-Zisternen, Veränderung in der granulären Struktur. Der Autor folgerte aus diesen Ergebnissen, dass die Speichelsekretion erst nach der Geburt beginnt.

2.3 Anatomie

2.3.1 Makroskopische Anatomie

Die Speicheldrüsen, auch Kopfdrüsen genannt, sind paarig angelegt. Man unterscheidet zwischen kleinen Speicheldrüsen (Gll. salivariae minores) und großen Speicheldrüsen (Gll. salivariae majores) (KÖNIG et al., 2005).

Zu den großen Speicheldrüsen gehören nach WELSCH (2003) die

- Gl. parotis (Ohrspeicheldrüse)
- Gl. mandibularis (Unterkieferdrüse)
- Gl. sublingualis (Unterzungendrüse).

Die Gl. mandibularis liegt oberflächlich als rundlich-knollige Drüse kaudoventral der Gl. parotis in dem durch Teilung der V. jugularis entstehenden Venendreieck, das von der V. maxillaris und der V. linguofacialis gebildet wird. Ihre Läppchenstruktur tritt nur undeutlich hervor.

Aus ihrer medialen Fläche tritt zusammen mit Blutgefäßen der Ductus mandibularis (Wibartonscher Gang) hervor und zieht zunächst zwischen der lateralen Fläche des M. biventer mandibulae und medial des aboralen Abschnitts der Gl. sublingualis in einem leicht konvexen Bogen nach dorsal. Er legt sich in Höhe des Processus angularis des Unterkiefers dem M. styloglossus an und verläuft ventral des Ductus sublingualis major und der Unterzungendrüse zwischen dem M. styloglossus und dem M. myohyoideus. Ungefähr in Höhe des zweiten Praemolaren tritt der Ductus mandibularis unter die Schleimhaut des Cavum sublinguale lateralis und liegt bis zu seiner Mündung zwischen der Schleimhaut und dem M. genioglossus. Das Lumen des Ganges der Gl. mandibularis des Hundes besitzt einen Durchmesser von 0,8-1,3 mm und ist somit nur wenig kleiner als beim Menschen (2 mm) (MICHEL, 1960; DUMPIS und FELDMANE, 2001).

2.3.2 Gefäßversorgung

Die Gl. mandibularis des Hundes erhält ihre Blutversorgung aus dem R. glandularis der A. facialis, die einen Ast der A. carotis externa darstellt.

Bei allen Haussäugetieren schickt die A. lingualis, die als erstes Gefäß aus der A. carotis externa kaudal des Unterkieferastes entspringt, feine Zweige zur Gl. mandibularis (NICKEL und SCHWARZ, 1963). Bei der Katze wird die Gl. mandibularis gelegentlich durch die A. auricularis caudalis, die aus der A. carotis externa entspringt, und durch die A. carotis externa versorgt (MIA und SIS, 1970). Nur beim Hund kommt der R. glandularis der A. auricularis caudalis vor (NICKEL et al., 1999).

Innerhalb der Drüse folgen die Gefäße der Aufzweigung der Ausführungsgänge, so dass jedes Läppchen eine eigene Gefäßversorgung hat. Die Gänge sind stark vaskularisierte Strukturen in der Speicheldrüse (FRASER und SMAJE, 1976).

Nach SPANNER (1937) sind verschiedene Ringanastomosen, die mit Hilfe von Injektionen nachgewiesen wurden, vorhanden:

- außerhalb der Drüsenläppchen im Hilus
- kurz vor dem Übergang der Arterien in das Endstückkapillarnetz
- zwischen den Venen der Läppchen und dem Hilus.

In der Gl. mandibularis sind sowohl im Parenchym als auch im Gangsystem hochgradig epitheloid modifizierte Arterien, die den arterio-venösen Anastomosen entsprechen, vorhanden. Es handelt sich dabei um muskelfreie Gefäße, die nur von einer Lage großer, dem Endothel außen anliegender, epitheloider Zellen begrenzt werden (SPANNER, 1942).

Die aus der Wand der Ausführungsgänge austretenden Venen sind durch Drosselvenen an das Ringvenennetz des Hilus angeschlossen.

2.3.3 Innervation

Die großen Speicheldrüsen werden sowohl parasympathisch als auch sympathisch innerviert.

Die parasympathische Innervation hat ihren Ursprung im N. facialis. Die Chorda tympani, d. h. der Intermediusanteil des N. facialis, findet Anschluß an den N. lingualis. Somit werden dem N. lingualis parasympathische Fasern zugeführt. Die parasympathischen Fasern stammen vom Nucleus parasympathicus n. intermedii und ziehen als präganglionäre Fasern über die Chorda tympani und den N. lingualis zum Ganglion mandibulare.

Das Ganglion mandibulare liegt medial von der Gl. sublingualis polystomatica am unteren Rand des N. sublingualis.

Die Nn. carotici externi, hervorgehend aus dem Ganglion cervicale craniale, umgeben im weiteren Verlauf entweder als Einzelnerv oder als Plexus caroticus externus die A. carotis externa. Von diesem Plexus ziehen sympathische Fasern entweder direkt zur Gl. mandibularis oder über das Ganglion mandibulare zur Gl. mandibularis.

Präganglionäre und postganglionäre Fasern aus dem Ganglion mandibulare verlaufen entlang der Ausführungsgänge und münden in den Hilus. Viele präganglionäre Fasern bilden Synapsen in dem Drüsengewebe. Postganglionäre Fasern folgen den Ausführungsgängen.

Gewöhnlicherweise umgeben cholinerge und adrenerge Fasern die Endstücke. Cholinerge Fasern dominieren unter den hypolemmalen Fasern. Die Nervenfasern penetrieren die Basalmembran in unterschiedlicher Weise: hypolemmal, d. h. die Axone durchdringen die Basallamina und sind in engem Kontakt zu Parenchymzellen, oder epilemmal: die Axone sind außerhalb der Basallamina. Bei Auftreten hypolemmaler Fasern werden nur die mukösen Zellen und nicht die Halbmonde innerviert. Die Art der Innervation variiert mit dem Alter (YOHRO, 1971). Bislange ist die Rolle der adrenergen sekretomotorischen Innervation unklar. In der Gl. mandibularis der Katze verlaufen in der Nähe der Streifenstücke und Ausführungsgänge zahlreiche cholinerge Nervenfasern (GARETT, 1966). Die Innervation der Gänge ist dabei epilemmal und die Myoepithelzellen werden durch α -adrenerge Stimulation kontrahiert (EMMELIN et al., 1969).

Sowohl cholinerge als auch adrenerge Nervenfasern liegen in der Nachbarschaft der Arterien. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Vasodilatation auf nervöse oder chemische Art mittels Kallikrein ausgelöst wird (GAUTVIK et al., 1974).

2.3.4 Lymphsystem

Die Lymphonodi mandibulares liegen als drainierende Lymphknoten kranial und zum Teil ventral der Gl. mandibularis.

PAPP und FODOR (1958) untersuchten die lymphatischen Verhältnisse durch Erzeugung eines Lymphstaus im Hilusbereich. Sie unterschieden zwischen zwei Lymphgefäßsystemen:

1. Lymphgefäße der Kapsel:

Seite an Seite sind größere Lymphgefäße, mit Endothel ausgekleidet, gefüllt mit homogener Substanz, wie Perlenketten aneinandergereiht, zu beobachten. Einige Gefäße besitzen Klappen. In unmittelbarer Nähe werden Blutgefäße mit engem Lumen gesehen.

2. Lymphgefäße der Drüse:

Die Lymphgefäße konnten innerhalb des Bindegewebes der Drüse in der Nähe von Ausführungsgängen, größeren Blutgefäßen und Nerven beobachtet werden. Auch benachbart zu kleineren Ausführungsgängen wurden Lymphgefäße, ausgekleidet mit einer Endothelschicht, gefunden. Sie bilden eine Trias zusammen mit den Blutgefäßen und den Ausführungsgängen. Es wurden periazinäre Lymphgefäße beobachtet.

Andere Autoren wie WENZEL (1967) finden keinen Zusammenhang zwischen Endstücken und Lymphgefäßen. Periazinäre Lymphgefäße wurden nicht beobachtet. Ihr Fehlen wird vom Autor aus der besonderen Bindegewebsstruktur der Speicheldrüse und ihrer funktionellen Anpassung an die hohe sekretorische Leistung erklärt.

2.4 Histologie

Am Bau der großen Speicheldrüsen sind sowohl das bindegewebige Interstitium als auch das Drüsenparenchym beteiligt.

2.4.1 Interstitium

Die Gl. mandibularis ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, von der Septen ausgehen, welche die Drüse in Läppchen unterteilen. Dabei unterteilen die Bindegewebssepten die Gl. mandibularis durch Septa interlobaria und Septa interlobularia in Lappen und Läppchen. Zwischen den Bindegewebsstrukturen der Drüse (Stroma glandulae) und den sezernierenden bzw. ableitenden Abschnitten ist eine deutliche Basalmembran erkennbar (JUNQUEIRA und CARNEIRO, 1996).

Diesem Läppchenaufbau wurden zwei funktionelle Aufgaben zugeschrieben (MOSIMANN und KOHLER, 1990):

- Das lockere interlobuläre Interstitium bewirkt eine Verschieblichkeit der einzelnen Drüsenläppchen gegeneinander. Dadurch sind die Drüsen bei Kau- und Kopfbewegungen verformbar.
- Jedes Läppchen stellt eine funktionelle Einheit dar. Stärkere oder geringere Speichelsekretion ist offenbar von der Zahl der sezernierenden oder ruhenden Läppchen abhängig. Zwischenstufen der Sekretionsintensität der einzelnen Läppchen sind wahrscheinlich nicht vorhanden.

Das Interstitium besteht aus lockerem Bindegewebe, enthält aber auch größere Blutgefäße, Bündel von nicht-myelinisierten Nervenfasern und kleinere Ganglien. Neben den Abwehrzellen (Histiozyten, Plasmazellen, Lymphozyten) sind gelegentlich Gruppen von Fettzellen vorhanden. Innerhalb des Bindegewebes verlaufen auch die Ausführungsgänge der Drüse (MOSIMANN und KOHLER, 1990).

2.4.2 Drüsenparenchym

Das Drüsenparenchym umfaßt die sekretorischen Endstücke und das Gangsystem mit den intralobulären Schaltstücken und Streifenstücken sowie den interlobulären Ausführungsgängen und dem Speichelgang (Ductus mandibularis).

2.4.2.1 Endstücke

Das Wort Azinus in diesem Zusammenhang wurde in verschiedenen Bedeutungen benutzt. PFLÜGER (1871) vermied den Terminus „Acini“ und verwendete stattdessen den Begriff „Alveoli“. SCHAFFER (1927) wiederum favorisierte den Begriff „Adenomere“, ZIMMERMANN (1927) den Begriff „Hauptstücke“. Letztendlich hat sich der Begriff „Endstück“ oder in der englischen Literatur „secretory endpiece“ durchgesetzt.

Das Endstück stellt eine Gruppe von Drüsenzellen dar. Die Endstücke können u. a. aufgrund der Anordnung der Drüsenzellen und der chemischen Zusammensetzung des Sekrets unterteilt werden. Aufgrund der chemischen Zusammensetzung des Sekrets (siehe Kapitel 2.5.3.) kann man die Endstücke als serös, mukös oder sero-mukös bezeichnen. Seromuköse (gemischte) Endstücke werden gleichzeitig von serösen und mukösen Zellen gebildet. Die Zellen mit seröser Sekretion sitzen den mukösen Endstücken auf; aufgrund ihrer Form werden sie deshalb auch als seröse Halbmonde (Gianuzzi-Halbmonde) bezeichnet (siehe Kapitel 2.4.2.1.4). Die Anordnung der Drüsenzellen ist tubulär (schlauch- oder röhrenförmig), azinös (beerenförmig) oder alveolär (bläschenförmig). Folgt z. B. auf einen azinösen ein tubulärer Teil des Endstücks, so wird das ganze Endstück als tubulo-azinös bezeichnet.

Nach SHAKLEFORD und WILBORN (1968) werden die Speicheldrüsen anhand ihrer Endstücke wie folgt klassifiziert:

1) Homokrine Drüsen

- seröse oder seromuköse Zellen
 - tubulär (Gl. parotis beim Schaf und Rind)
 - azinös oder tubulo-azinös (Gl. parotis bei der Ratte und beim Menschen)
- mukös (Gl. zygomatica bei Katze und Hund)

2) Heterokrine Drüsen

- mukös, lange Tubuli mit Halbmonden, mit wenigen terminalen serösen Zellen (Gl. mandibularis beim Hund und Schaf)
- kurze muköse Tubuli mit peripheren, serösen Zellen (Gl. sublingualis bei der Katze).

Demnach ist nach den vorhandenen Zellarten, bzw. nach deren Sekret die Gl. mandibularis des Hundes als gemischte Drüse und nach der Anordnung der Endstücke als tubulo-azinöse Drüse zu bezeichnen. Es überwiegen die mukösen Azini mit vereinzelt serösen Halbmonden (BACHA UND BACHA, 2000). Die Endstücke sind beim neugeborenen Hund überwiegend azinös und weitlumig, bei adulten Tieren dominiert die tubuläre Anordnung (REIFEL und TRAVILL, 1972).

Das histologische Bild der Gl. mandibularis kompliziert sich dadurch, dass die Drüsenendstücke nach ihrer funktionellen Aktivität unterschiedliche Struktur haben und muköse und seröse Drüsenzellen dann möglicherweise schwer voneinander differenzierbar sind (KRÖLLING und GRAU, 1960).

2.4.2.1.1 Seröse und sero-muköse Zellen

Seröse Zellen sind aktiv in der Synthese und Sekretion von proteinhaltigen Mukosubstanzen, welche, wie in Kapitel 2.5.2.1.1 beschrieben, mittels verschiedener Färbetechniken unterschieden werden können. Eine hohe Konzentration an rauem ER ist besonders in folgenden Zellen der Speicheldrüsen zu finden: azinöse Zellen der Gl. parotis verschiedener Tierarten (HAND, 1972), azinöse Zellen und Zellen der Halbmonde in der menschlichen Gl. mandibularis (TANDLER und ERLANDSON, 1972).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, seröse oder sero-muköse Drüsenzellen zu definieren:

Nach SHACKLEFORD und WILBORN (1968) sind seröse Zellen solche, die morphologische Eigenschaften einer proteinsezernierenden Zelle besitzen und in denen die Produktion von sauren Mukosubstanzen unterbleibt.

Die zweite Klassifizierung wurde von MUNGER (1964) vorgeschlagen. Der Autor bezeichnete solche Zellen als sero-mukös, die eine nennenswerte Menge an Mukosubstanzen sezernieren. In diesem System spielt die Art der Mukosubstanzen keine Rolle.

Eine dritte Klassifizierung nach REIFEL und TRAVILL (1972) setzte sich nicht durch. Nach diesem System werden alle Zellen als sero-mukös bezeichnet, die neutrale und saure Mukosubstanzen produzieren. Seröse Zellen sezernieren nur neutrale Mukosubstanzen.

Seröse Drüsenzellen sind von pyramidaler Form. Ihr Zytoplasma ist nicht immer deutlich sichtbar. Seröse Zellen haben oft apikale Mikrovilli, die in das Lumen hineinragen. Das Vorkommen einer Vielzahl von Mikrovilli kann besonders bei Wiederkäuern beobachtet werden (KAYANJA und SCHOLZ, 1974). Die Bedeutung der Mikrovilli ist jedoch unbekannt. Es wird diskutiert, ob sie sekretorische Funktion haben oder im Wasserhaushalt eine Rolle spielen (PINKSTAFF, 1980).

Ein wichtiger Aspekt in der Zytologie der serösen Zellen ist die basale Einfaltung der Plasmamembran mit hoher Komplexizität. Definierte Einfaltungen, die von hoher Komplexizität sind, sind beim Hund in den serösen Zellen der Gl. mandibularis beschrieben worden (PINKSTAFF, 1980).

SHARAWAY et al. (1978) beobachteten einen Zusammenhang zwischen Mitochondrien und den Einfaltungen. Dafür hatten sie zwei mögliche Erklärungen dieses Zusammenhangs:

1. Die Mitochondrien werden passiv durch die große Menge an rauem ER und den sekretorischen Granula zu der basalen Membran gedrückt.
2. Der funktionelle Zusammenhang zwischen den Mitochondrien und den Einfaltungen besteht in der Regelung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und der Wassersekretion.

Der Golgi-Apparat ist typisch für Zellen, die in der Proteinsynthese aktiv sind. Er besteht aus einem System von Vesikeln, Lamellen und Vakuolen und konnte gut bei den Zellen der menschlichen Gl. mandibularis dargestellt werden.

Des weiteren ist eine bemerkenswerte Vielfalt bei den sekretorischen Granula zu beobachten. Sie besitzen eine homogene, elektronendichte Grundmatrix mit Ausnahme von kugelförmigen oder linsenförmigen Arealen. Die kugelförmigen Areale sind zentral oder exzentrisch, während die linsenförmigen an der Peripherie der Granula angeordnet sind.

Die Feinstrukturen der Granula variieren abhängig von Tierart, Geschlecht und Alter (PINKSTAFF, 1980) und unterliegen bei Ratten einem zirkadianen Rhythmus und dem Fütterungsstadium (ALBEGGER und MÜLLER, 1973; ALBEGGER et al. 1977).

Am Ende jeder Fressphase sind die Azinuszellen klein und die lumenwärtige bzw. seitliche Zellmembran zeigt zahlreiche Einfaltungen. Die Zellen enthalten wenige Sekretgranula im apikalen Zytoplasmadrittel (ALBEGGER et al. 1977). Der Ergastoplasmaanteil (Zytoplasmanteil, der hauptsächlich von rauem ER eingenommen wird) hat seine maximale Ausdehnung erreicht. Zu Beginn der Fressphase sind die Azinuszellen wesentlich größer. Den Großteil der Zellen nehmen dabei die Sekretgranula ein. Die Zellkerne sind kleiner und an die Basis gedrückt. Der Ergastoplasmaanteil ist gering (ALBEGGER und MÜLLER, 1973).

Der Zellkern zeigt keine besonderen Eigenschaften. Vereinzelt wurden Zellkerneinschlüsse von RIVA und RIVA-TESTA (1973) beobachtet.

2.4.2.1.2 Spezielle seröse Zellen

STORMONT (1932) führte den Begriff „spezielle seröse Zellen“ ein. Später definierte PINKSTAFF (1980) diese Zellen als solche, die geringe Mengen an Mukosubstanzen haben, die sowohl neutral als auch sauer sein können. Auf der ultrastrukturellen Ebene haben diese Zellen eine geringe Konzentration an rauem ER. Die Granula sind denen der mukösen Zellen ähnlich, aber verhalten sich histochemisch unterschiedlich. Diese Zellen sind z. B. in der Gl. parotis des Rindes (SHACKLEFORD und WILBORN, 1968) gefunden, aber nicht mit diesem Namen belegt worden.

Das Vorkommen spezieller seröser Zellen bei den Carnivoren ist umstritten.

SHACKLEFORD und WILBORN (1968) berichteten von speziellen serösen Zellen bei Hund und Katze in der Gl. sublingualis. TANDLER und POULSEN (1977) beobachteten dagegen eine Mischung aus serösen und mukösen Zellen in der Gl. sublingualis der Katze.

HARRISON (1974) wiederum bezeichnete die speziellen serösen Zellen von SHACKLEFORD und WILBORN (1968) als seromukös.

2.4.2.1.3 Muköse Zellen

Muköse Zellen haben pyramidale Form und sind in einer einschichtigen Lage angeordnet. Der flache Zellkern mit dichtem Chromatin liegt an der Zellbasis, verdrängt durch das gespeicherte Sekret im Zytoplasma. Die Zellgrenzen sind deutlich abgrenzbar und ein

Zytoplasma klar zu erkennen. Da im mikroskopischen Präparat das Schleimsekret meist heraus gelöst ist, färbt sich das Zytoplasma nur schwach an.

Bei der Geburt enthält der Speichel größere Anteile an Sulfomuzinen. Bei älteren Tieren ist dagegen der Anteil an neutralen Mukosubstanzen und Sialomuzinen höher. Typische muköse Zellen enthalten saure Mukosubstanzen, gewöhnlicherweise Sulfomuzine (REIFEL und TRAVILL, 1972).

Der Proteinanteil der Glykoproteine wird vom rauen ER synthetisiert. Der gut entwickelte Golgi-Komplex produziert den Kohlenhydratanteil.

Der auffallende Unterschied in der Morphologie muköser Zellen untereinander ist die Verteilung und Konzentration des rauen ER und des Golgi-Apparates während des Sekretionszyklus. Zu Beginn eines neuen Zyklus einer Sekretion dominiert das raue ER, dessen Konzentration im weiteren Verlauf langsam abnimmt. Sobald die Zelle mit mukösen Tröpfchen ausgefüllt ist, ist die Konzentration des ER am geringsten. Der Golgi-Apparat tritt hauptsächlich am Anfang des Sekretionszyklus auf. Wenn der Sekretionszyklus weiter fortschreitet, bleibt der Golgi-Apparat weiter präsent (PINKSTAFF, 1980; CUTLER und CHAUDHRY, 1973c).

Die mukösen Granula sind im Gegensatz zu den serösen von einfacher Feinstruktur. In den menschlichen Lippenröhren haben die Granula unterschiedliche Elektronendichte. Histochemische Untersuchungen ergaben, dass die Granula der mukösen Zellen sowohl saure und neutrale, als auch nicht-sulfatierte Mukosubstanzen enthielten, was die unterschiedliche Dichte erklären könnte (EVERSOLE, 1972a).

Die Granula der mukösen Drüsenzellen beim Hund sind wenig elektronendicht (DOREY und BHOOLA, 1972a). Innerhalb der Sekretgranula sind im elektronenmikroskopischen Bild verschiedentlich kleine, unterschiedlich geformte, osmiophile Körnchen festzustellen (KÖNIG und KÜHNEL, 1986).

2.4.2.1.4 Halbmonde

KÜCHENMEISTER berichtete schon 1895 über das Vorkommen der (Gianuzzi`schen) Halbmonde. Diese Zellgruppen sitzen den mukösen Endstücken in der Form von Kalotten auf, die im Schnittbild als Halbmonde erscheinen. Das Sekret der Halbmonde wird über interzelluläre Spalträume in das Lumen geleitet.

Über die Art der Sekretion der Halbmonde werden in älteren Arbeiten unterschiedliche Auffassungen vertreten. Die Halbmonde können nach Ansicht verschiedener Autoren serös, sero-mukös oder mukös sein.

Die Zellen der Halbmonde in der Gl. mandibularis des Hundes sind nach Meinung von SHAKLEFORD und WILBORN (1968) mukös.

Nach REIFEL und TRAVILL (1972) sind in den Halbmonden sowohl sero-muköse Zellen, die Sialomuzine produzieren, als auch seröse Zellen, die neutrale Mukosubstanzen herstellen, vorhanden. Die Halbmonde bei Carnivoren sind nach Ansicht von SHACKLEFORD und KLAPPER (1962) sero-mukös. Die Halbmondzellen zeigen eine metachromatische Reaktion (QUINTARELLY und CHAUNCEY, 1960).

Die Zellen der Halbmonde der Gl. mandibularis des Menschen produzieren Sialomuzine (EVERSOLE, 1972a).

Die Funktion der Halbmonde ist nicht geklärt, es existieren jedoch folgende Vorschläge zur die Funktion der Halbmonde:

- entleerte azinöse Zellen
- frühe Formen von azinären Zellen
- Vorläufer von zymogenen Zellen (GODLOWSKY und CALANDRA, 1961).

Zudem wird in der Literatur diskutiert, ob die Halbmonde nicht Artefakte der traditionellen Fixierungsmethoden sind (ROSS et al., 2003).

2.4.2.2 Morphologie des Gangsystems

Das Gangsystem besteht aus dem Schaltstück, das die Endstücke mit den Streifenstücken verbindet, die wiederum in einen Ausführungsgang münden.

2.4.2.2.1 Schaltstücke

Die Schaltstücke wurden zuerst von PISCHINGER (1924) beschrieben und als „praeterminale Tubuli“ oder als „praeterminale Kanälchen“ bezeichnet.

Sie variieren in der Länge, so sind sie relativ lang in der Gl. parotis und etwas kürzer in der Gl. mandibularis. Die Schaltstücke bestehen aus kubischen Zellen mit einem zentralen, runden Zellkern und kurzen Mikrovilli an ihrer luminalen Oberfläche. Die Zellen haben keine basalen oder lateralen zytoplasmatischen Einfaltungen. Die Zellen haben nur eine geringe Anzahl an Zellorganellen wie z. B. Mitochondrien.

Die Schaltstücke weisen Verzweigungen erster und zweiter Ordnung auf (DARDICK et al., 1990).

Die Schaltstücke erhalten die Sekretionsprodukte von den Endstücken. Lange Zeit wurden die Schaltstücke nur als Verbindungsstück zwischen Endstück und Streifenstück angesehen. Aber histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben, dass die Schaltstücke auch sekretorische Aktivität besitzen. Sekretorische Granula wurden meist in den Zellen nahe der Endstücke gefunden und u. a. bei der Ratte (DOREY und BHOOLA, 1972b) und beim Menschen (TESTA-RIVA, 1977) näher untersucht.

Zusätzlich finden sich im Bereich der Schaltstücke Stammzellen, die sich bei Bedarf in azinöse Zellen, Myoepithelzellen oder in Zellen von Streifenstücken differenzieren können (SHAW et al., 1978).

2.4.2.2.2 Streifenstücke

Die distal der Schaltstücke gelegenen Gänge werden als Streifenstücke bezeichnet. Die Streifenstücke bestehen aus hochprismatischen Zellen mit zentralem Zellkern. Den Namen für

diese Gänge gaben die Streifen in der basalen Region dieser Zellen. Der Name für die Streifenstücke wurde erstmals eingeführt von ZIMMERMANN (1927). Erkannt wurde die Streifung bereits 1871 von PFLÜGER.

Der Volumenanteil der Streifenstücke am Gesamtvolumen der Drüse beträgt beim Hund in der Gl. mandibularis 7 % (YOUNG und VAN LENNEP, 1978).

Prinzipiell gibt es nach Ansicht von PINKSTAFF (1980) in den Streifenstücken nur einen Zelltyp (zentraler Zellkern, hochprismatisch, zytoplasmatische Einfaltungen). Darüber hinaus wurden aber auch verschiedene Zelltypen von anderen Autoren beschrieben:

- zwei Zelltypen: dunkle und helle Zellen bei der Gl. mandibularis der Katze (GARETT, 1965)
- Drei Zelltypen: dunkle, helle und basale Zellen. Helle Zellen enthalten zahlreiche Granula, die von einer Membran umgeben sind, dunkle Zellen beinhalten elektronendurchlässige Vesikel. Basale Zellen zeigen eine geringe Anzahl an Membraneinfaltungen und weisen Hemidesmosomen entlang ihrer basalen Plasmamembran (SHAKLEFORD und WILBORN, 1970) auf.

Die Streifenstücke zeigen eine komplizierte, umfangreiche Einfaltung der baso-lateralen Plasmamembran, mit welcher die Mitochondrien assoziiert sind. Aber nicht alle Streifenstücke haben diese komplexen, basalen Einfaltungen, wie z. B. die in der Gl. parotis des Rindes (SHAKLEFORD und WILBORN, 1969).

Die apikalen Modifikationen der Streifenstückzellen treten in zwei Variationen auf, Mikrovilli und Bläschenbildung. Die Länge und Komplexizität der Mikrovilli sind sehr unterschiedlich. Die Bläschenbildung ist u. a. bei der Gl. mandibularis der Ratte (TAMARIN und SREEBNY, 1965) und des Menschen (TANDLER, 1978) beschrieben.

Abgesehen von Mitochondrien sind keine Organellen in den Zellen der Streifenstücke zu beobachten. Raues ER ist äußerst selten anzutreffen, kleine Segmente von rauem ER wurden in der Gl. mandibularis der Katze (SHACKLEFOED und WILBORN, 1970) beschrieben.

Sekretorische Granula wurden von DOREY und BHOOLA (1972b) in der Gl. mandibularis des Hundes beobachtet.

Die Zellen der Streifenstücke der Gl. mandibularis der Ratte wurden von TAKANO (1976) ultrastrukturell in drei verschiedene Areale unterteilt:

Areal 1: keine Sekretionsgranula

Areal 2: Sekretionsgranula

Areal 3: reich an Mitochondrien.

SCHACHTER et al. (1980) fanden heraus, dass Kallikrein in der apikalen Zone der Streifenstückzellen lokalisiert ist. Es wird angenommen, dass von dieser Lokalisation aus die Sekretion ins Gangsystem erfolgt.

FUKUDA (1967) untersuchte die postnatale Entwicklung von verschiedenen Oxidoreduktasen und fand:

- hohe Succinatdehydrogenaseaktivität in jeder Altersgruppe
- Lactat- und Malatdehydrogenasen in allen Altersgruppen
- Geringe Konzentration an Glucose-6-phosphatdehydrogenasen.

Des Weiteren wurden zwei andere Oxidoreduktasen (Peroxidase und Katalase), nachgewiesen. CARLSÖÖ et al. (1971) berichteten von der Peroxidase-Aktivität in den Mitochondrien der Streifenstücke beim Hund.

2.4.2.2.3 Ausführungsgänge

Die Ausführungsgänge wurden erstmals von HEIDENHAIN (1920) beschrieben, der sie als Speicheldrüsen bezeichnete.

Die Ausführungsgänge liegen zwischen den Streifenstücken und dem Hauptausführungsgang (Ductus mandibularis). Einige Drüsen haben keine Schalt- und Streifenstücke, so dass die Ausführungsgänge die Sekretionsprodukte direkt von den Endstücken erhalten.

Die Ausführungsgänge verlaufen normalerweise interlobulär. Die Zellen der interlobulären Gänge sind zunächst mehrreihig, dann mehrschichtig angeordnet. Die lumenseitigen Zellen sind anfangs hochprismatisch, im weiteren Verlauf zunehmend flacher und gehen schließlich in ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel über.

In den Ausführungsgängen der Gl. mandibularis der Ratten wurden wie in den Streifenstücken drei Zelltypen festgestellt: helle Zellen, dunkle Zellen mit Vesikeln und kleine basale Zellen (TAMARIN und SREEBNEY, 1965).

Die Zellen der Ausführungsgänge sind stoffwechselaktiv. PADYKULA (1952) fand Succinatdehydrogenase-Aktivität in den Zellen des Gangsystems der Gl. mandibularis der Ratte, während die azinären Bereiche geringere Aktivität zeigten. ORSTAVIK et al. (1975) wiesen in den Ausführungsgängen der Gl. mandibularis der Ratten Kallikrein nach. Ebenso fanden HARRISON (1974) verschiedene Enzyme: u.a. Thiaminpyrophosphatase, β -Glucuronidase und Esterase (E 600-resistent).

Apikale Bläschenbildung erscheint ebenfalls in den Ausführungsgängen (BLOOD et al., 1977). Die Funktion der Bläschenbildung ist bislang noch unbekannt.

HILL und BOURNE (1954) untersuchten die Speicheldrüse von fünf Säugetierarten u. a. der Katze. Sie vermuteten, dass die Ausführungsgangzellen den Durchtritt von Wasser ins Lumen regeln. Sie scheinen auch kleine Mengen von PAS-positivem Material in den Speichel abzusondern.

Das Gangsystem der Gl. sublingualis der Katze enthält manchmal Becherzellen (TANDLER und POULSEN, 1977).

2.4.2.3 Myoepithelzellen

Die Myoepithelzellen sind flache Zellen mit langen zytoplasmatischen Fortsätzen. Sie sind zwischen den sekretorischen Zellen und der Basallamina der Endstücke lokalisiert. Im Lichtmikroskop sind häufig nur die Zellkerne sichtbar (WEISS, 1983). Die Myoepithelzellen erscheinen im histologischen Schnitt spindelförmig. Desmosomen, welche die Fortsätze der

Myoepithelzellen und die Zellen der Endstücke verbinden, wurden nachgewiesen (TAMARIN, 1966).

Erst durch spezielle Färbetechnik können die Myoepithelzellen sichtbar gemacht werden. Myoepithelzellen können histochemisch durch die Alkalische-Phosphatase-Reaktion bei Katze, Ratte und Schaf, aber nicht bei Hund, Kalb oder Mensch dargestellt werden. Durch die ATPase-Darstellung können bei Mensch und Ratte, aber nicht bei Hund, Katze oder Kaninchen die Myoepithelzellen sichtbar gemacht werden. Die Ursache für die Variabilität bei den verschiedenen Haustieren ist nicht bekannt (SHAW et al., 1978).

Des Weiteren lassen sich Myoepithelzellen immunhistochemisch nachweisen. Sie stellen sich zumindest beim Menschen Vimentin und Zytokeratin positiv dar (SEIFERT, 1996).

Durch Kontraktion nehmen die Myoepithelzellen Einfluss auf die Sekretionsrate, indem der Druck auf die Endstücke verstärkt wird. Dadurch wird die Menge an Sekretionsmaterial im Gangsystem erhöht und die Gänge verkürzt.

Die kontraktile Eigenschaft der Myoepithelzellen wurde von LEESON und LEESON (1971) beschrieben. TAMARIN (1966) beobachtete Streifen von parallelen Filamenten im Zytoplasma. Er schloss daraus, dass die Myoepithelzellen der Gl. mandibularis der Ratte den viszeralen, glatten Muskelzellen ähneln. ARCHER und KAO (1968) wiesen mittels Immunfluoreszenz Aktomyosin in den Myoepithelzellen nach und zeigten damit eine enge Verwandtschaft mit den glatten Muskelzellen. TANDLER et al. (1970a) schlugen vor, dass die Myoepithelzellen durch ihre Kontraktion die mukösen Zellen zersprengen, um das Sekretmaterial durch apokrine Ausschleusung zu entlassen.

Des Weiteren dienen die Zellen dem sofortigen Ausstoß des Speichels in die Maulhöhle (EMMELIN und GJÖRSTRUP, 1973; EMMELIN et al. 1968).

Die Aktivierung der Myoepithelzellen, ausgestattet mit α -Rezeptoren, erfolgt durch Phenylephrin, Adrenalin oder sympathische Stimulation. EMMELIN und HOLMBERG (1967) stellten fest, dass die Katecholamin-Rezeptoren der Zellen der Gl. mandibularis ausschließlich dem β -Typ angehören.

Bei alleiniger Aktivierung der sekretorischen Zellen ohne Mithilfe der Myoepithelzellen wurde Speichel produziert (EMMELIN und GJÖRSTRUP, 1972). Aber die Produktion startete später und es konnte nur ein geringer Druck im geschlossenen System aufgebaut werden. Fand die Produktion jedoch mit myoepithelialer Kontraktion statt, wurde der Speichel deutlich früher gebildet. Ein wesentlich höherer Druck konnte im geschlossenen System erzeugt werden. Es wurde daraus gefolgert, dass das schnelle Entleeren von Speichel in die Maulhöhle und eine hohe Sekretionsrate durch Kontraktion der Myoepithelzellen gefördert werden (EMMELIN und GJÖRSTRUP, 1973).

DARKE und SMAJE (1971) wiesen nach, dass die Myoepithelzellen der Gl. mandibularis der Katze nicht parasympathisch motorisch innerviert sind. Es ist wahrscheinlich, dass sie dem sympathischen Nervensystem unterliegen.

EMMELIN et al. (1969) schlugen vor, dass die Myoepithelzellen mit sympathischen und parasympathischen Fasern des autonomen Nervensystems versorgt werden und dass diese zur Kontraktion der Zellen führen können.

EMMELIN (1968) stellte nach Sympathektomie fest, dass eine „Degenerationssekretion der Gl. mandibularis“ auftritt. Aber auf Grund der Variabilität der sympathischen sekretorischen Innervation sieht man diesen Effekt nicht bei allen Tieren.

Die einmalige Stimulation des Sympathikus verursacht keinen Druckanstieg. Damit sich eine Zelle kontrahiert, muss ein repetitiver Stimulus mit einer für die Sekretion ausreichenden Frequenz verbunden sein (EMMELIN et al., 1968).

2.4.2.4 Onkozyten

SCHAFFER (1897) entdeckte diese Zellen zuerst im Epithel der Gänge der menschlichen von Ebner-Drüsen, die am Grund der Wallgräben der Wallpapillen (Papillae vallatae) liegen, und beschrieb sie als körnig und gequollen.

Bei den Onkozyten handelt sich um Zellen, die im epithelialen Verband und anstelle von oder zwischen den normalen Epithelzellen entweder einzeln oder zu mehreren liegen.

Ihr deutlich begrenzter Zelleib ist entweder von feinsten, gleichgroßen Körnchen durchsetzt oder das Zytoplasma erscheint als feinstes Netzwerk. Die Körnchen lassen sich mit sauren Farbstoffen (Fuchsin, Kongorot) anfärben. Mit Sudan lassen sich die Körnchen blassgelblich darstellen (HAMPERL, 1931b). Der Kern ist rundlich. Häufig zeigt er eine zackige Oberfläche, so dass er pyknotisch aussieht. Da jedoch kein Zelltod zu beobachten ist, liegt keine echte Pyknose vor (HAMPERL, 1936).

Auf der ultrastrukturellen Ebene können die Mitochondrien der Onkozyten in zwei Formen unterteilt werden:

1. Runde bis ovoide Formen mit zahlreichen, zentral gestapelten, lamellären Cristae
2. Scheibenförmige Formen mit filiformen Cristae.

Viele der ovoiden Mitochondrien enthielten große Glykogenablagerungen. Solche Ablagerungen waren stets von einer Membran begrenzt (TANDLER et al., 1970b).

Onkozyten sind durch folgende Eigenschaften definiert (TANDLER et al, 1970b):

1. Hohe oxidative Aktivität
2. Hohe Anzahl an Mitochondrien
3. Keine intramitochondriale Granula
4. Starke Vergrößerung der Mitochondrien mit Glykogeneinlagerungen und/oder amorphe Einschlüsse
5. Vorkommen von basalen Einfaltungen und von einem Bürstensaum
6. Auftreten von Onkozyten nach histologischer Reife eines Organsdürfen.

Es gibt zwei Gruppen von Onkozyten (TANDLER et al., 1970b):

1. Die erste Gruppe besteht aus Zellen, die pleomorphe Mitochondrien und keine intramitochondrialen Granula und manchmal Einschlüsse verschiedener Art enthalten.
2. Die zweite Gruppe enthält Zellen, die eine erhöhte Anzahl an Mitochondrien haben. Diese Mitochondrien sind völlig normal in ihrem Erscheinungsbild, aber besitzen ebenfalls wie die erste Gruppe keine intramitochondrialen Granula.

Der Kern der Onkozyten in der menschlichen Gl. mandibularis ist stark eingekerbt und enthält einen markanten Nukleolus. Viele Organe u. a. die Speicheldrüsen können Onkozyten beider Gruppen enthalten. (TANDLER, 1966).

HAMPERL (1931a) entdeckte des weiteren, dass die Onkozyten nur bei älteren Menschen vorkommen und bei Menschen unter 20 Jahren völlig fehlen. Mit steigendem Alter nimmt auch kontinuierlich die Onkozytenzahl zu. In zehn wahllos aus dem Sektionsmaterial herausgegriffenen Fällen von über 60 Jahre alten Menschen wurden die Gl. sublingualis untersucht. In allen Fällen konnten Onkozyten nachgewiesen werden (HAMPERL, 1933).

Die altersbedingte, granuläre Zytoplasmaumwandlung beruht ultrastrukturell auf einer hochgradigen Vermehrung der Mitochondrien, was auf einen Stoffwechseldefekt hinweist (KONTAXIS et al., 2004). Die Mitochondrien der Onkozyten besitzen im Gegensatz zu den normalen Mitochondrien keine intramitochondrialen, dichten Granula. Daneben sind in den Mitochondrien der Onkozyten elektronendichte Ablagerungen („woollen densities“) zu beobachten. Diese Einschlüsse sind größer als die intramitochondrialen Granula, die ca. 0,5 µm groß sind. Im Gegensatz zu den intramitochondrialen Granula ist deren Rand unregelmäßig gelappt. Die elektronendichte Ablagerungen grenzen im Gegensatz zu den intramitochondrialen Granula an die mitochondriale Membran an (GHADIALLY, 1988).

Die Ursache für die onkozytäre Umwandlung ist bis heute nicht bekannt. Nach Meinung von KONTAXIS et al. (2004) ist sie ein Kompensationsversuch der alternden Zelle. Nach BECKER et al. (1982) handelt es sich bei der onkozytären Umwandlung um eine Änderung des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Die Vermehrung der Mitochondrienzahl sowie die Schwellung und Degeneration der Mitochondrien sprechen für eine intrazelluläre Stoffwechselstörung, wie z. B. die Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung.

2.5 Physiologie

2.5.1 Allgemeine Funktion der Speicheldrüsen

Den Speicheldrüsen können verschiedene Funktionen zugeschrieben werden:

- Die erste und vielleicht wichtigste Funktion ist, dass der Speichel „Schmierstoffe“ (Muzine) enthält, die das Kauen und Schlucken der Nahrung erleichtern. Eine naheliegende und daraus resultierende Funktion ist es, die Maulhöhle feucht und sauber zu halten. Beim Menschen ist das Feuchthalten im Mund wichtig für das Sprechen.
- Diese Funktion ist die älteste der Speicheldrüsen, für viele Säugetiere die einzige.
- Speicheldrüsen sezernieren Enzyme und spielen somit eine gewisse Rolle bei der Verdauung. Viele Säugetiere haben eine hohe Konzentration an Amylase im Speichel der Gl. parotis, während sie in der Gl. mandibularis eher gering ist (CHAUNCEY und QUINTARELLI, 1961).
- Eine weitere Funktion der Speicheldrüsen ist die Produktion von Hormonen oder pharmakologisch aktiven Verbindungen. Die Gl. mandibularis produziert den Nerve Growth Factor (NGF), den Epidermal Growth Factor (EGF) (COHEN und ELLIOT, 1963), den Submaxillary Insulin Inhibitor (SII) (GODLOWSKY und CALANDRA, 1960) und zwei Mesodermal Growth Factors (WEIMAR und HARAGUCHI, 1975).
- Eine weitere wichtige Funktion der Speicheldrüsen ist die Sezernierung des Immunglobulins A (IgA).
- Katzen und Ratten sowie andere Felltiere benutzen den Speichel zur Kühlung. Durch das Belecken des Felles nutzen sie das Prinzip der Energieabfuhr über die Verdunstungskälte.

Die Gl. parotis und die Gl. mandibularis haben einen prozentualen Anteil von 90% an der Speichelsekretion. Das Sekret der Gl. mandibularis ist seromukös, während das der Gl. parotis serös ist. Der Speichel ist eine farblose Flüssigkeit, die vor allem Wasser, Elektrolyte und

Muzine enthält. Das Sekret der Gl. mandibularis ist bei niedriger Sekretionsrate hypoton und durch niedrige Bicarbonat- und hohe Phosphatkonzentration gekennzeichnet.

2.5.2 Histochemie

2.5.2.1 Proteine

2.5.2.1.1 Mukosubstanzen

Nach GOTTSCHALK (1972) kann man die Mukosubstanzen in zwei Gruppen von Kohlenhydrat-Protein-Komplexen unterteilen:

- 1) Mukoproteine: Es handelt sich um Komplexe aus Proteinen und langkettigen Polyaminosacchariden mit einfachen, sich wiederholenden Einheiten wie Chitin, Hyaluronsäuren, Chondroitinsulfat. Der Hexosamingehalt beträgt weniger als 4% (SCHÄTZLE, 1962).
- 2) Glykoproteine: Diese Komplexe bestehen aus Proteinen mit relativ kurzen, oft verzweigten Kohlenhydratketten, ohne sich wiederholende Einheiten. Man unterscheidet zwischen den sauren und neutralen Glykoproteinen. Saure Glykoproteine haben ihren sauren Charakter durch den Gehalt an Glucuronsäure, Sulfate oder Sialinsäure (SPICER und WARREN, 1960). Der Aminozuckeranteil beträgt weniger als 4% (SCHÄTZLE, 1962).

Die histologische Untersuchung nimmt auf diese Unterscheidung jedoch keine Rücksicht. Sie vernachlässigt den Proteinanteil und betrachtet die Kohlenhydratanteile als unabhängige Moleküle. Deshalb wird in der Histologie im allgemeinen von Mukosubstanzen gesprochen. Zu unterscheiden sind die sauren (Sulfomuzine, Sialomuzine) und neutralen Mukosubstanzen. Neutrale und nicht sulfatierte, saure Mukosubstanzen können mit der PAS -Reaktion nachgewiesen werden (REIFEL und TRAVILL, 1972). Die sauren Mukosubstanzen können durch verschiedene Färbemethoden (z. B. Alcianblau (pH 2,5)-PAS oder Alcianblau (pH 1,0)-PAS nach SCOTT und DORLING (1965) nachgewiesen werden. Sulfomuzine färben sich bei pH 1,0, während Sialomuzine (nicht-sulfatiert) bis pH 2,5 angefärbt werden können.

Eine weitere Differenzierung der sauren Mukosubstanzen erfolgt durch Färben mit 0,5% igem Alcianblau in 0,025 M Acetatpuffer bei pH 5,8 und durch Zugabe von steigenden $MgCl_2$ -Konzentrationen von 0,1 M bis 1,0 M. Sulfomuzine bleiben alcianophil bei $MgCl_2$ -Konzentrationen $> 0,2$ M, während bei Sialomuzinen die Bindung von Phosphat- und Karboxylgruppen an den Farbstoff bereits bei niedrigen $MgCl_2$ -Konzentrationen ($< 0,2$ M) nicht stattfindet (SCOTT und DORLING (1965). Weiter können die Sialomuzine durch Inkubieren der Schnitte mit der *Vibrio cholerae*-Sialidase, verknüpft mit der Alcianblau-PAS-Methode, identifiziert werden (SPICER und WARREN, 1960). Die Wirkung der Sialidase kann durch Verseifung mit 1% KOH in 70%-Ethanol verstärkt werden (SPICER und DUVENCI, 1964).

Eine weitere Möglichkeit, schwefelhaltige saure Mukosubstanzen nachzuweisen, ist die S^{35} -Inkorporation in Mukosubstanzen (LEPPI, 1967).

QUINTARELLI und CHAUNCEY (1960) untersuchten die metachromatische Aktivität der Gl. mandibularis von sechs verschiedenen Säugetierarten. Als Färbelösung verwendeten sie eine 0,1%-ige wässrige Safranin-Lösung. Gegengefärbt wurde mit Weigerts saurem Eisen-Haematoxylin und 1,5 %-igem Fast Green. Zusätzlich wurden die Schnitte nach der Mallory Azan-Methode oder mit der Massons Trichrom-Mischung gefärbt. Die Gl. mandibularis des Hundes zeigt eine starke metachromatische Reaktion. Die mukösen Azini färben sich orange-pink. Die Halbmonde lassen sich ebenfalls darstellen, jedoch dunkler als die mukösen Zellen. Das Bindegewebe und die Gänge färben sich grün.

Die Halbmonde in der Gl. mandibularis des Hundes lassen sich mit Muzikarmin anfärben. Die Farbreaktion erfolgt an Karboxyl- und Sulfatgruppen der Mukosubstanzen. Das Ergebnis der Färbung mit Muzikarmin entspricht damit dem einer Alcianblaufärbung bei pH 2,5. Die Azini färben sich mit Aldehydfuchsin an, während die Halbmonde bei dieser Färbung ungefärbt bleiben (GOMORI, 1954). Die stark saure Aldehydfuchsinlösung bindet fast selektiv an Sulfatgruppen. Das Ergebnis der Färbung mit Aldehydfuchsin entspricht damit dem einer Alcianblaufärbung bei pH 1,0.

Die seromukösen Halbmonde der Gl. mandibularis des Menschen sind PAS- und Alcianblau positiv und verlieren aber die Alcianophilie nach Vorbehandlung mit Neuraminidase. Die

Halbmonde bestehen häufiger aus neutralen und carboxymuzinbeladenen Azini (EVERSOLE, 1972b).

Die Alcianblaufärbung zeigte, dass Lagomorpha entweder nur eine der Substanzen (Sialomuzin oder Sulfomuzin) oder beide in einer Drüse bzw. sogar in ein und derselben Drüsenzelle produzieren (SPICER und DUVENCI, 1964).

Nach MUNGER (1964) produzieren seröse Zellen eiweißhaltiges Sekret ohne nennenswerte Mengen an Polysacchariden, sero-muköse Zellen dagegen ein wässriges Sekret mit variablen Mengen an Polysacchariden in den Granula. Muköse Zellen sezernieren ein visköses Produkt, reich an Polysacchariden.

Nach REIFEL und TRAVILL (1972) enthalten muköse Zellen saure Mukosubstanzen, gewöhnlicherweise Sulfomuzine, seröse Zellen neutrale Mukosubstanzen. Sero-muköse Zellen sezernieren Sialomuzine. Halbmonde, zusammengesetzt aus sero-mukösen Zellen (Sialomuzine) und serösen Zellen (neutrale Mukosubstanzen) wurden in der Gl. mandibularis beobachtet. Des weiteren wurde festgestellt, dass im Speichel von Hunden zum Zeitpunkt der Geburt die Menge an Sulfomuzinen überwiegt. Im Verlauf der Entwicklung dominiert dagegen die Menge an Sialomuzinen und neutralen Mukosubstanzen.

2.5.2.1.2 Aminosäuren

BIGNARDI et al. (1964) untersuchten die Aminosäurezusammensetzung der Mukoproteine der Gl. mandibularis des Hundes. Hauptsächlich kommen die Aminosäuren Threonin (4,15 %), Serin (2,12 %), Glutaminsäure (1,44 %), Prolin (2,91 %), Glycin (2,7 %) und Alanin (2,17 %) vor.

2.5.2.1.3 Enzyme

2.5.2.1.3.1 Alkalische Phosphatase

Unspezifische alkalische Phosphatasen wurden in allen Speicheldrüsen, auch in denen des Hundes gefunden (KAWAKATSU et al., 1956).

Vor allem die Myoepithelzellen und das Endothel der Kapillaren zeigen eine positive Reaktion. Die Enzymaktivität ist auf den Plasmamembranen der Myoepithelzellen und Endothelzellen in der Gl. mandibularis der Ratte lokalisiert (FUKUDA, 1967).

2.5.2.1.3.2 Saure Phosphatase

Alle Gewebekomponenten zeigen eine Aktivität der sauren Phosphatase. Die Azini sind etwas aktiver als die Streifenstücke (FUKUDA, 1967). Die saure Phosphatase wurde in Lysosomen und im GERL-System (nach NOVIKOFF, (1964): Golgi-Endoplasmatic-Reticulum-Lysosom) gefunden. Die saure Phosphatase ist wahrscheinlich beim Abbau von Sekretionsgranula beteiligt (HAND, 1972).

2.5.2.1.3.3 Thiaminpyrophosphatase

Die Verteilung der Thiaminpyrophosphatase in den Zellen der Speicheldrüse der Ratte wurde von KIM (1976) untersucht. Die Enzymaktivität ist in den Golgi-Zisternen und im rauen ER lokalisiert.

2.5.2.1.3.4 ATPase

Die ATPase ist vor allem an den baso-lateralen Plasmaeinfaltungen der sero-mukösen Zellen lokalisiert, während die mukösen Zellen und die Schaltstücke nur geringe Aktivität zeigen.

Die ATPasen fanden POULSEN et al. (1974) hauptsächlich in den Halbmonden. Sie folgerten daraus, dass der isotonische primäre Speichel in den Halbmonden gebildet wird.

2.5.2.1.3.5 Esterase

Bei neugeborenen Ratten wurde keine Esteraseaktivität nachgewiesen. Ab der 12. Woche ist in allen Komponenten der Speicheldrüse die Aktivität in gleicher Intensität wie bei adulten Tieren feststellbar (FUKUDA, 1967). Manche Autoren fanden Esteraseaktivität hingegen nur in den Gangepithelien der Gl. mandibularis (BLOOD et al. 1977; BURSTONE, 1956).

2.5.2.1.3.6 Peroxidase

In der Gl. mandibularis verschiedener Tierarten wurden Peroxidasen nachgewiesen:

- in den sero-mukösen oder serösen Endstücken bei der Ratte (STRUM und KARNOVSKY, 1970)
- im Gangsystem, aber nicht in den Endstücken beim Hamster (BLOOM et al., 1970)
- in den Granula der Streifenstücke des Hundes (CARLSÖÖ et al., 1971).

2.5.2.1.3.7 Succinat-Dehydrogenase

In der Gl. mandibularis der Ratte findet sich die Hauptaktivität der Succinat-Dehydrogenase in den Streifenstücken, während sie in den Azini geringer ist.

2.5.2.1.3.8 Kallikrein

Eine Injektion von Speichel bewirkt einen Blutdruckabfall. Dieser Effekt wurde von WERLE und VON RODEN (1939) untersucht. Sie zeigten, dass ein Enzym im Speichel ein gefäßerweiterndes Polypeptid freisetzt. Das Enzym wird Kallikrein und das Polypeptid Kallidin genannt. Kallikrein ist als endogenes Enzym (Kininogenase) definiert.

Kallikrein wurde in geringen Mengen in Zellen der Streifenstücke und der Ausführungsgänge der Gl. mandibularis der Ratte gefunden. Eine geringe Menge wurde auch im Bindegewebe nachgewiesen (ORSTAVIK et al., 1975).

BHoola und DOREY (1971) untersuchten die Gl. mandibularis-Extrakte verschiedener Tierarten. Kallikrein wurde u. a. auch beim Hund, allerdings mit geringerer Aktivität festgestellt.

Versuche mit der Differentialzentrifugation und dem Saccharosedichtegradient ergaben, dass das Enzym Kallikrein in der Gl. mandibularis mit Partikeln, die mit der Kernfraktion und der schweren Mitochondrienfraktion sedimentieren, assoziiert ist (BHoola, 1968).

Durch die Differentialzentrifugation konnte die Verteilung von Kallikrein in der Zelle ermittelt werden. Das Enzym Kallikrein ist in Zellen der Gl. mandibularis des Hundes zu 10,6% in der Kernfraktion, zu 37,3% in der Mitochondrienfraktion, zu 3,6% in der lysosomalen Fraktion und zu 3,8% in der mikrosomalen Fraktion enthalten (BHOOLA, 1969).

2.5.2.1.4 Immunglobulin A (IgA)

Interstitielle Plasmazellen sind konstant in der Gl. mandibularis des Hundes nachzuweisen. Immunhistologische Untersuchungen zeigen, dass diese Plasmazellen der Ort der IgA-Synthese sind (BIMES et al., 1975).

Das IgA im Speichel unterscheidet sich vom Serum-IgA dadurch, dass das Speichel-IgA an eine sekretorische Komponente (secretory component, SC) gebunden ist. Die SC ist reich an Glycin und Kohlenhydraten und kann frei oder gebunden vorkommen. Die SC wird unabhängig vom IgA gebildet, sie ist in der Golgi-Region und in der basalen und lateralen Plasmamembran seröser Drüsenzellen, in den Dickdarmkrypten und in der Nasenschleimhaut lokalisiert (BRANDTZAEG, 1974). Der Autor schlug folgendes Modell für die IgA-Sekretion vor:

- SC wird in den serösen Drüsenzellen synthetisiert und temporär im Golgi-Apparat gespeichert, wo auch Kohlenhydrate gebunden werden.
- Das SC-Molekül wandert in das Zytoplasma und wird in die basale und laterale Plasmamembran eingelagert.
- IgA und J-Ketten werden in interstitiellen Immunzellen synthetisiert.
- IgA-Monomere werden durch J-Ketten zu Dimeren verbunden. Das Dimer wird danach an das SC-Molekül in der epithelialen Plasmamembran gebunden, welches als Rezeptor für IgA-Dimere dient.
- Die IgA-SC-Moleküle werden durch das Zytoplasma der Drüsenzelle geschleust und an der apikalen Plasmamembran sezerniert.

2.5.2.2 Verschiedene organische Verbindungen

Die Präsenz von verschiedenen endokrinen Zellen im gastrointestinalen Epithel führte zur Annahme, dass es solche auch in den Speicheldrüsen gibt. Histochemisch besitzen diese Zellen argentaffine Eigenschaften, d. h. sie haben Granula, die fähig sind, Silberverbindungen zu metallischem Silber zu reduzieren. Die Granula argentaffiner Zellen beinhalten biogene Amine. Solche Granula wurden in den Zellen der Halbmonde gefunden (GODLOWSKI und CALANDRA, 1960, 1961).

EDWARDS et al. (1971) beobachteten, dass die Azini der Gl. mandibularis des Hundes Zellen mit argentaffinen Einschlüssen enthalten. Bei diesen Einschlüssen handelt es sich um Lipofuszin, das in das Epithel der Gl. mandibularis mit steigendem Alter eingelagert wird. Lipofuszin ist das Abbauprodukt von Lipiden und Lipoproteinen des Zytoplasmas und der Membransysteme.

Fetttröpfchen wurden häufiger in den Endstücken und Gängen der menschlichen Gl. mandibularis gefunden (GARETT, 1963).

2.5.2.3 Anorganische Verbindungen

2.5.2.3.1 Wasser

Im Falle einer parasympathischen Stimulation steigt die Sekretionsrate nahezu linear mit der Frequenz der Stimulation. Die maximale Sekretionsrate beträgt für die Gl. mandibularis des Hundes 0,8-1,3 ml/g x min. Beim Hund variiert die maximale Sekretionsrate bei zunehmendem Alter nur wenig. Dies ist umso erstaunlicher, da die neonatale Drüse nur wenige voll entwickelte Azini hat, auch wenn stark dilatierte Tubuli vorhanden sind.

2.5.2.3.2 Osmolytische Konzentration

Die osmolytische Konzentration in der Gl. parotis des Hundes steigt und fällt proportional zum Speichelfluß. Sie erreicht maximal $232 \pm 10,8$ mosm (BURGEN, 1955) und sinkt auf $82 \pm 8,1$ mosm/l bei niedrigster Sekretionsrate (BURGEN, 1955). Bei sehr niedrigen Sekretionsraten nähert sich die osmolytische Konzentration der Blutplasmakonzentration

(BURGEN und EMMELIN, 1961). Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei der Gl. mandibularis.

JAPELLI (1906) machte die Beobachtung, dass die Speichelosmolarität steigt, wenn die Plasmaosmolarität ansteigt, wenn auch nicht unbedingt proportional.

2.5.2.3.3 pH-Wert

SCHMIDT-NIELSEN erforschte 1946 die geeignete Methode zur pH-Messung des Speichels. Der pH-Wert des Speichels der Gl. mandibularis lag durchschnittlich bei 6,39 (gemessener Bereich 6,02-7,14).

2.5.2.3.4 Kalium

Die Kaliumkonzentration im Speichel der Gl. mandibularis ist unabhängig von der Sekretionsrate. Sie liegt höher als im Plasma (THAYSEN et al., 1954). Die Verhältnisse in der Gl. parotis sind ähnlich. Die Konzentration von Kalium im Speichel der Gl. parotis ist jedoch höher als im Speichel der Gl. mandibularis (HILDES und FERGUSON, 1955).

2.5.2.3.5 Natrium

Die Konzentration von Natrium ist stark abhängig von der Sekretionsrate (GREGERSEN und INGALLS, 1931). Sie steigt mit höherer Sekretionsrate, war jedoch immer geringer als im Blutplasma (THAYSEN et al., 1954).

Bei niedrigem Speichelfluß liegt die Natrium-Konzentration bei 1-5 mEq/l (Eq = Äquivalenzkonzentration) und steigt bis auf bis zu 100 mEq/l bei höchsten Sekretionsraten. Die sympathische Stimulation bewirkt eine höhere Natrium-Konzentration als die parasymphatische.

2.5.2.3.6 Chlorid

In der Gl. mandibularis des Hundes besteht eine nahezu lineare Beziehung zwischen der Sekretionsrate und der Chlorid-Konzentration. Sie liegt unterhalb der Plasmakonzentration.

LUNDBERG (1957) findet Werte zwischen 144-170 mEq/l. Sympathisch induzierter Speichel der Gl. mandibularis des Hundes zeigt eine ähnliche Chlorid-Konzentration wie der parasympathisch induzierte.

2.5.2.3.7 Jodid

COHEN und MYANT (1959) untersuchten die Jodid-Konzentration in verschiedenen Speicheln unterschiedlicher Spezies. In der Gl. mandibularis ist die Jodidkonzentration im Speichel höher bzw. geringfügig niedriger konzentriert als im Blutplasma.

Die Sekretion von Jodid kann als ein Clearance-Prozess angesehen werden. BURGEM und SEEMAN (1957) bewiesen, dass Jodid im Gangsystem konzentriert wird und dass das Gangsystem eine sehr hohe Durchblutung hat.

2.5.2.3.8 Phosphate

Der Gesamtphosphatgehalt ist gewöhnlicherweise zweifach höher als im Blutplasma. 80% liegen als anorganisches Phosphat vor. Der Phosphatgehalt ist vom Speichelfluß unabhängig (HILDES, 1955).

2.5.2.3.9 Konzentration von Natrium, Kalium, Chlorid und anderen Ionen bei Sympathikus-, bzw. Parasympathikusreizung

Bei Sympathikusreizung sind im Speichel die Konzentrationen an Kalium, Kalzium und organischen Substanzen höher, an Natrium und Chlorid niedriger als bei Parasympathikusreizung.

2.5.3 Produktion von Sekret

2.5.3.1 Der sekretorische Prozess

In den Endstücken wird ein isoosmotischer Primärspeichel produziert. Im Gangsystem, vor allem in den Streifenstücken, wird der Primärspeichel zum endgültigen hypoosmotischen Sekundärspeichel umgewandelt.

In der basolateralen Membran der Drüsenendstücke sind die Na^+/K^+ -ATPase, ein Na^+/K^+ und $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporter und ein $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter positioniert.

Der Motor der Primärspeichelbildung ist der transzelluläre Transport von Chlorid-Ionen, dem parazellulär Natrium-Ionen und schließlich auch Wasser folgt.

Die Modifikation des Sekundärspeichels gegenüber dem Primärspeichel besteht darin, dass in den Gängen Na^+ - und Cl^- -Ionen resorbiert werden, aber kaum Wasser diesen Elektrolyten folgt. Des Weiteren werden in den Gängen kleinere Mengen an Hydrogenkarbonat und Kalium-Ionen sezerniert.

Die Speichelsekretion ist neural gesteuert. Wie bereits in Kapitel 2.3.3 erläutert, sind die Speicheldrüsen sympathisch und parasympathisch innerviert.

ADRIAN und ECKHARD (1860) untersuchten den Speichel der Gl. mandibularis beim Hund und stellten dabei fest, dass parasympathischer Speichel wässrig, sympathischer Speichel viskös ist. Das Sekret, das während der Sympathikusreizung ausfließt, ist von gleicher heller Beschaffenheit wie das spontan ausfließende Sekret (ECKHARD, 1867).

Die Stimulation des Parasympathikus bewirkt eine Zunahme der Speichelsekretion und ist durch Atropin hemmbar. Die Reizung des Sympathikus bewirkt dagegen eine Abnahme der Speichelsekretion und eine Zunahme des Protein- und Muzingehalts.

Die Unterschiede zwischen sympathischem und parasympathischem Speichel der Gl. mandibularis liegt in der Sauerstoffversorgung der Speicheldrüse. Die parasympathische Reizung bewirkt eine Vasodilatation, während die sympathische Reizung zu einer

Vasokonstriktion und damit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung führt. Nach Abschalten des sympathischen Stimulus folgt der Vasokonstriktion eine Vasodilatation. Dieses Phänomen ist auf den „second messenger“ cAMP zurückzuführen (JONES und MANN, 1976). Die verminderte Sauerstoffversorgung bewirkt einen Anstieg organischer Substanzen im Speichel (CARLSON et al., 1907).

Die Konzentration des Speichels der Gl. mandibularis ist bei Sympathikusreizung höher an Kalium, Kalzium und organischen Substanzen und niedriger an Natrium und Chlor als bei Chordareizung (parasymphatisch). Der Trockensubstanzgehalt ist im Sympathikusspeichel höher. Eine geringere Konzentration von reduzierenden Substanzen (Glukosamin), die im Muzin enthalten sind, wird durch parasymphatische Stimulation bewirkt. Muzin ist das Hauptprodukt der synthetischen Aktivität der Gl. mandibularis des Hundes (ANREP, 1922; KESZTYÜS und MARTIN, 1937)

Die Sekretion von Proteinen ist abhängig von aktivierenden Substanzen, die innerhalb der Drüse durch parasymphatische Stimulation freigesetzt werden (LANGSTROTH et al., 1938).

Am besten ist die Sekretion der azinösen, pankreatischen, exokrinen Zellen untersucht worden (PALADE, 1975). CASE (1978) beschrieb die Sekretion durch pankreatische Zellen, zog aber Parallelen zur Sekretion der Speicheldrüsen.

Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Zelltypen (serös, sero-mukös, mukös) unterschiedliche Sekretionsmechanismen haben, aber die Sekretionsprozesse sich sehr ähnlich sind. Die serösen und seromukösen Zellen synthetisieren, transportieren, speichern und sezernieren unterschiedliche Mengen an Proteinen. Diese Proteine können reine Eiweiße sein oder sie werden mit Kohlenhydraten kombiniert. Die mukösen Zellen sind verantwortlich für die Produktion von Glykoproteinen.

Die Sekretion in den Gangzellen erfolgt durch einen apokrinen Prozess. In das Lumen der Drüsengänge werden Enzyme (saure Phosphatase, Esterasen) sezerniert, eine Lipase scheint nicht vorhanden zu sein (HILL und BOURNE, 1954).

2.5.3.2 Ruhespeichel

Beim Fleischfresser werden täglich ca. 0,1-0,2 l Speichel sezerniert.

Die durchschnittliche Speichelflussrate beim erwachsenen Menschen liegt bei ca. 0,3 ml/min. mit einer Bandbreite von 0,008 ml/min. bis 1,85 ml/min. Im Kindesalter ist die Flussrate höher als beim erwachsenen Menschen, was auf den Ersatz von Sekretionsgewebe durch Fett zurückgeführt wird. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Größe der Speicheldrüse und der Flussrate.

Die Sekretionsrate unterliegt beim Menschen einem zirkadianen Rhythmus. Sie liegt nachts nahezu bei Null und erreicht in den Nachmittagsstunden das Maximum. Die Speichelflussrate des Menschen unterliegt nicht nur einem zirkadianen sondern in semitropischen Gebieten auch einem Jahresrhythmus mit einem Minimum in den Sommermonaten. Sie ist ebenfalls abhängig von der Position des Menschen. Die Flussrate ist am höchsten im Stehen und am niedrigsten im Liegen (DAWES, 1978).

Die Gl. mandibularis verbraucht Blutzucker im Ruhezustand mit einer nahezu konstanten Rate. Unter dem Einfluß des Parasympatholytikums Pilocarpin steigt diese Rate an und ändert sich nicht mit der Durchblutung der Gl. mandibularis. Der maximale Verbrauch korrespondiert mit der maximalen Sekretion (ANREP und CANNAN, 1922).

2.5.3.3 Stimulierter Speichelfluss

Eine Erhöhung des Speichelflusses wird durch eine geschmackliche Stimulation bewirkt. Die gustatorische Stimulation kann nicht durch pharmakologische Gabe von z. B. Pilocarpin (cholinerges Agonist) gesteigert werden. Mechanische Stimulation ist weniger effektiv als die gustatorische. Bei den Wiederkäuern, insbesondere beim Schaf, besteht dagegen keine chemische oder nervale Beeinflussung der Speichelsekretion. Hier steht die mechanische Reizung der Drüse im Vordergrund (SCHEUNERT und KRZYWANIEK, 1930 a, b).

2.5.4 Die Speicheldrüse als endokrines Organ

Erstmals wurde der Nerve Growth Factor (NGF) in Maustumoren mesenchymalen Ursprungs von LEVI-MONTALCINI (1951) gefunden. COHEN (1959) entdeckte den NGF im Schlangengift und konnte ihn schließlich aus der Gl. mandibularis der Maus isolieren (1960).

SCHWAB et al. (1976) untersuchten die Lokalisation des NGF in der Gl. mandibularis von adulten Mäusen durch immunzytochemische Methoden. Der Faktor wurde nur in den sektorischen Tubuli gefunden, während in den Azini kein NGF nachgewiesen wurde. Innerhalb der Zellen war der NGF nur in den apikalen Granula, nicht aber im rauen ER, in der Golgi-Region oder in den basalen Granula lokalisiert. Die Autoren nahmen an, dass der NGF von einer Vorläufersubstanz abstammt, und dass diese Substanz während des Transports vom basalen zum apikalen Teil der Zellen in den NGF umgewandelt wird.

Der EGF ist in großer Menge in der Gl. mandibularis adulter, männlicher Mäuse vorhanden (LEVI-MONTALCINI und ANGELETTI, 1968). COHEN und ELLIOT (1963) isolierten ein hitzestabiles Protein aus der Gl. mandibularis männlicher Mäuse. Nach Injektion löste dieser epidermale Faktor (Epidermal Growth Factor) ein frühzeitiges Öffnen der Augenlider und Zähnedurchbruch bei sechs Tage alten Mäusen aus. Die beobachteten Effekte lassen sich auf eine vermehrte epidermale Verhornung und eine Zunahme der Epidermisdicke zurückführen. Der EGF stimuliert die Akkumulation von Proteinen und RNA.

GODLOWSKI und CALANDRA (1960) entfernten die Gl. mandibularis und die Gl. sublingualis bei fünf Hunden. Dabei stellten sie eine signifikante Änderung der Insulinsensitivität fest. Sie schlossen daraus, dass die Gl. mandibularis, und möglicherweise die Gl. sublingualis, einen Faktor produzieren, der Insulin hemmt. Sie nannten den Faktor „Submaxillary Insulin Inhibitor“.

WEIMAR und HARAGUCHI (1975) isolierten aus der Gl. mandibularis der Maus einen mesodermalen Faktor, der wachstumsstimulierende Effekte auf Bindegewebszellen der Kornea ausübt. Ein weiterer mesodermaler Faktor wurde von ATTARDI et al. (1965) isoliert, der das Wachstum mesenchymaler Zellen beeinflusst. Des Weiteren wurde der Thymocyte Transforming Factor von NAUGHTON et al. (1969) in der Gl. mandibularis der Maus entdeckt.

2.5.5 Effekte pharmakologisch wirksamer Substanzen auf die Speicheldrüsen

Die Funktion der Speicheldrüsen kann durch Applikation verschiedener Substanzen beeinflusst werden (SHAW et al., 1978).

Bei Verabreichung von Isoproterenol (β -adrenerges Katecholamin) über mehrere Tage in pharmakologischen Dosen wird eine Größenzunahme der Speicheldrüsen beobachtet. Diese ist auf die azinäre Zellhypertrophie und auf eine vermehrte Speicherung des Sekretionsprodukts zurückzuführen. Eine Einzeldosis von Isoproterenol bewirkt einen kompletten Ausstoß des Sekretionsproduktes in der Gl. mandibularis der Ratte. Das Sekretionsprodukt ist innerhalb von 12-18 Stunden nach Injektion erneuert.

Das direkte Parasympatholytikum Pilocarpin verursacht einen Anstieg der Speichelflussrate. Bei Ratten führten mehrere Injektionen geringer Pilocarpindosen über mehrere Stunden zu einer 50 %-igen Abnahme der Amylaseaktivität. Eine Behandlung mit Pilocarpin führt zu einer vermehrten Bildung des rauen ER, welches verschieden elektronendichte Sekretgranula enthält.

Pilocarpin hat auf die Sekretion der caninen Gl. mandibularis muskarine, Ganglion-stimulierende und adrenerge Wirkung (SHIMANATO und INOUE, 1958).

Durch die Applikation des sympathikolytischen Guanacilins kommt es zur Entwicklung von autophagischen Vakuolen, in denen fusionierte, kondensierte Sekretgranula enthalten sind.

Das Immunsuppressivum Azathioprin verursacht eine Schwellung und Degeneration der Mitochondrien und führt zur Bildung von autophagischen Vakuolen. Nach sechstägiger Anwendung wurden Kristalloide entweder membranbegrenzt in der Golgi-Region oder ohne Membran zwischen den Zisternen des rauen ER gefunden. Es wird postuliert, dass es sich bei den Kristalloiden um abnorme Verpackungen des Sekretionsmaterials durch einen funktionell veränderten Golgi-Apparat handelt.

Prostaglandin E1 führt zu einem Verlust an Amylase von ca. 28%. Ultrastrukturell sind die azinären Sekretgranula vergrößert. Material ähnlicher Dichte findet man im Interzellularraum.

2.6 Pathologie

Zu diesem Themenkomplex sind nur wenig Literaturangaben für die Tierart Hund vorhanden. Deshalb wird auf die Literatur zu anderen Tierarten und v. a. wegen der Vollständigkeit der Veränderungen auch auf die Literatur zum Menschen verwiesen.

Speicheldrüsen können verschiedenen pathologischen Prozessen unterliegen. Am häufigsten sind die Ohrspeicheldrüsen, in geringerem Umfang die Mandibular- und die Sublingualdrüsen betroffen.

Es gibt vier verschiedene Wege, auf denen Noxen in die Speicheldrüsen gelangen (ZAKRZEWSKI, 1970):

1. Über die Drüsenausführungsgänge können Keime oder Futterbestandteile in die Speicheldrüsen gelangen.
2. Keime können auf hämatogenem Weg die Speicheldrüsen erreichen.
3. Aus der Nachbarschaft (z. B. Lymphknoten) können krankhafte Prozesse auf die Speicheldrüsen übergreifen.
4. Die Speicheldrüsen werden von außen durch Verletzungen geschädigt.

SPANGLER und CULBERTSON (1991) untersuchten 245 Fälle (85 Katzen, 160 Hunde) in dem Zeitraum von 1985-1988, bei denen Speicheldrüsenkrankheiten eine Rolle spielten. Die Ergebnisse zeigten, dass krankhafte Veränderungen der Speicheldrüsen sehr selten sind: nur 0,3% der vorgestellten Fälle (n=87392) wiesen pathologische Veränderungen der Speicheldrüse auf.

In fünf Kategorien konnten 89% der pathologischen Veränderungen der von SPANGLER und CULBERTSON (1991) untersuchten Speicheldrüsen eingeteilt werden: Bösartige Neubildungen (30 %), Sialoadenitis (26 %), Sialozele (9 %), Speicheldrüseninfarkte (8 %) und 16% normale Speicheldrüsen (kein pathohistologischer Befund, aber anderen pathologischen Prozessen unterworfen oder fälschlicherweise als Lymphknoten entnommen).

Die restlichen 11% schlossen ein: benigne Tumoren, Ödeme, Fibrose, sekundäre Geschehen.

Von den 89% der Speicheldrüsenproben wurden verschiedene morphologische Diagnosen erhoben, die nachfolgend für Hunde aufgeführt sind (SPANGLER und CULBERTSON, 1991).

*kein pathohistologischer Befund, aber anderen pathologischen Prozessen unterworfen oder fälschlicherweise als Lymphknoten entnommen

2.6.1 Entwicklungsstörungen

Diese Störungen sind eher selten. In der Literatur wurde lediglich beschrieben, dass es beim Hund zu einer angeborenen Atresie des Ductus paroticus kommen kann (ZAKRZEWSKI, 1970).

2.6.2 Atrophie

Eine einfache Atrophie des Drüsengewebes kann aufgrund der Verlegung der Ausführungsgänge erfolgen. Ebenso kann die Ursache für die Atrophie des Drüsengewebes eine chronische Entzündung durch wucherndes Bindegewebe sein (ZAKRZEWSKI, 1970).

2.6.3 Verstärkter Speichelfluß (Ptyalismus)

Die gesteigerte Sekretion ist eine Begleiterscheinung von Maul- und Rachen-, selten von Speicheldrüsenentzündungen (NIEBERLE und COHRS, 1970).

2.6.4 Speichelsteine

Die Speichelsteine (Sialolithiasis) können sich in den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen bilden. Bei Fleischfressern finden sich Speichelsteine v. a. im Ausführungsgang der Gl. mandibularis. Insgesamt sind Speichelsteine nach WEISS (2007) sehr selten.

Man unterscheidet zwischen einer Mikro- und Makrolithiasis. Die Steine können sich um Epithelreste, Fettkristalle, an Muzin- und Fetttröpfchen, aber v. a. an Nahrungsbestandteilen bilden und setzen sich aus 10% organischer Substanzen, 80-90% CaCO_3 und bis zu 3% CaPO_4 zusammen. Die Konkremeute können aus einzelnen oder mehreren Steinen bestehen.

Einzelsteine beim Pferd wiegen im Durchschnitt zwischen 200 und 600 g. Der größte Stein wog 2.640 g (BERGE, 1928). Beim Hund wurde ein Speichelstein diagnostiziert, der sich im Röntgenbild mit einer Länge von 12 mm und einer Breite von 2 mm darstellte (JEFFREYS et al., 1996).

Die Folgen der Steine sind stenosierende Prozesse, die bei Verlegung zur vollständigen Atrophie der Speicheldrüsen und außerdem zu einer Entzündung führen können.

2.6.5 Sialoadenitis

Unterschieden werden akute und chronische Entzündungen der Speicheldrüsen, viraler und bakterieller Genese sowie primäre und sekundäre Formen der Sialoadenitis.

Die Infektion kann die Speicheldrüse auch über ein lokales Trauma erreichen (BROWN et al., 2007). Die Infektion der Speicheldrüsen durch Bakterien kann vom periorbitalen Bereich ausgehen (SIMISON, 1993).

Akute Speicheldrüsenentzündungen können bei septischen Erkrankungen beobachtet werden. Sie sind stets eitriger Natur. Infolge der eitrigen Infiltration entstehen kleine Abszesse, aus denen größere Abszesse hervorgehen können. Diese Abszesse können narbig verheilen oder fistulös nach innen in die Maulhöhle bzw. nach außen abfließen.

Chronische Sialoadenitiden bestehen in einer bindegewebigen Verhärtung der Drüse und in der Atrophie des Drüsenparenchyms (ZAKRZEWSKI, 1970).

SOZMEN et al. (1996) wiesen IgA in gesunden Speicheldrüsen in folgenden Zellen nach: Plasmazellen des interlobulären Bindegewebes, sekretorischen azinösen Epithelzellen und Zellen des Gangsystems. IgM und IgG waren auf interstitielle Plasmazellen beschränkt. In der entzündeten Gl. mandibularis war die Anzahl der Plasmazellen für alle drei Immunglobulinklassen erhöht. Das Verhältnis der unterschiedlichen Immunglobulinklassen produzierenden Plasmazellen untereinander blieb unverändert.

Ein besonderes Interesse erweckt in neuerer Zeit die sog. „Inclusion Disease, Inclusion Body Disease oder Einschlußkörperchenkrankheit“. Die „Inclusion Disease“ wird durch das Speicheldrüsenvirus verursacht (SMITH und VELIOS, 1950). Der Begriff „Speicheldrüsenvirus“ ist eine veraltete Bezeichnung und wird heute Zytomegalievirus (Familie: Herpesviridae, Unterfamilie: Betaherpesvirinae) genannt. PEARSON (1930) fand intranukleäre Einschlüsse in den mukösen und serösen Anteilen der Gänge in der Gl. mandibularis des Meerschweinchens. In den folgenden Jahren wurden Speicheldrüsenveränderungen (Zytomegalie, Einschlusskörperchen) bei verschiedenen Tierarten, wie bei der Maus, dem Meerschweinchen, beim Maulwurf und beim Schimpanse beschrieben, welche auf die Infektion mit dem Zytomegalievirus zurückzuführen sind (COVELL, 1932; RECTOR und RECTOR, 1934; THOMPSON, 1934; THOMPSON, 1936; ROSENBUSCH und LUCAS, 1939).

2.6.6 Tumorähnliche Erkrankungen

Zu den „tumorähnlichen Erkrankungen“ werden nach der aktuellen WHO-Klassifizierung der Tumoren der Haustiere (HEAD et al., 2003) folgende Veränderungen gezählt: Sialadenosis, Hyperplastische Tumoren, Nekrotisierende Sialometaplasie, Lipomatose, Postinfektiöse

Lipomatose, Atrophie, Speicheldrüsenzysten, Extravasationszyste, Echte Speicheldrüsenzyste, Kiemengangszyste.

In der Literatur sind aber hauptsächlich die nekrotisierende Sialometaplasie, die Sialadenosis, die Speicheldrüsenzysten und die Lipomatose beschrieben.

2.6.6.1 Nekrotisierende Sialometaplasie (NS)

Die nekrotisierende Sialometaplasie (NS) ist eine interessante, aber wenig verstandene Krankheit beim Hund. Die NS wird unter verschiedenen Namen beschrieben (SCHROEDER und BERRY, 1998): Speicheldrüseninfarkt (KELLY et al., 1979a), Speicheldrüsennekrose (MAWBY et al., 1991; KELLY et al., 1979b; COOKE und GUILFORD, 1992) und nekrotisierende Sialometaplasie (BROOKES et al., 1995). Laut SCHROEDER und BERRY (1998) sind die klinischen Symptome trotz der verschiedenen Namen identisch: Erbrechen, Nausea, Regurgitieren, harte, vergrößerte und schmerzhafte Speicheldrüsen. In allen Fällen konnten lobuläre Nekrose, Entzündung und regenerative Hyperplasie der Gangepithelien beobachtet werden. Die Gl. mandibularis ist am häufigsten betroffen. Beim Hund gelten kleine Terrier-Züchtungen als prädisponiert. Lediglich 8% aller Speicheldrüsenenerkrankungen sind auf den Speicheldrüseninfarkt zurückzuführen. Die Ätiologie ist unbekannt (KELLY et al., 1979a).

Es gibt verschiedene Theorien über die Ursachen dieser Krankheit:

- Viren z. B. Mumps-Virus beim Hund (CHANDLER, 1975)
- Pilze wie Cryptococcus sp. (SPANGLER und CULBERTSON, 1991)
- Zervikaltrauma (SPANGLER und CULBERTSON, 1991)
- Limbische Epilepsie (SPANGLER und CULBERTSON, 1991; MAWBY et al. 1991).

In den meisten Fällen ist die Ursache jedoch unbekannt (SCHROEDER und BERRY, 1998). Es stehen folgende Befunde bei der Diagnose von NS im Vordergrund (BROOKES et al., 1995):

- Plattenepithelmetaplasie im Gangsystem und den Azini
- erhaltene Läppchenstruktur

- Granulationsgewebe
- Thrombose der Gefäße in den Septen.

Die Ursache für das Erbrechen bei der NS könnte auf eine physikalische Stimulation des Würgereflexes oder aufgrund der Entzündung afferente Impulse vom Pharynx zum Brechzentrum zurückzuführen sein. Die Tatsache, dass das Erbrechen auch nach chirurgischer Entfernung der Gl. mandibularis fort dauerte, spricht eher gegen eine physikalische Stimulation des Würgereflexes. Da das Erbrechen durch eine Therapie mit Phenobarbital unterdrückt werden konnte, könnte das Erbrechen durch afferente Impulse vom Pharynx zum Brechzentrum verursacht sein. Gegen diese Theorie spricht, dass andere Therapien durch Antiemetika, die das Brechzentrum beeinflussen, nicht erfolgreich sind (MAWBY et al., 1991).

Des Weiteren wurde bei der NS (von den Autoren Speicheldrüseninfarkt genannt) eine Nekrose der Tunica media der arteriellen Gefäße im nekrotischen Teil der Speicheldrüse beobachtet. Die Ursache für den Infarkt ist unklar (KELLY et al. 1979a).

2.6.6.2 Speicheldrüsenzysten

Man unterscheidet angeborene von erworbenen zystischen Veränderungen der Speicheldrüsen. Die angeborenen Zysten sind sehr selten. Sie sind Folge einer Atresie der Ausführungsgänge. Sie können alle Arten der Speicheldrüsen betreffen (ZAKRZEWSKI, 1970).

Häufiger kommen jedoch erworbene Retentionszysten, insbesondere beim Hund, vor. Ursachen dieser Zysten sind chronische Entzündungen der Drüsen. Sie können zur Verlegung des Ausführungsganges und damit zur Abflußbehinderung der Speichelsekrete führen. Die sublingualen Zysten (Ranula) sind am längsten bekannt. Sie sind häufig beim Hund, kommen aber auch beim Rind und beim Pferd vor. Sie liegen unter der Zunge und seitlich des Zungenbändchens. Der Inhalt dieser Zysten ist schleimig-klebrig, trüb und oft mit reiskorngroßen Körnchen versehen. Früher wurde die Ranula in zwei Formen unterteilt: die echte Ranula, welche aus der Gl. sublingualis major hervorgeht, und die Kehlganghalszyste, welche aus der Gl. mandibularis hervorgeht. Als diagnostisches Hilfsmittel diente die Darstellung der Gll. mandibularis, sublingualis major und parotis und deren

Ausführungsgängen mit Röntgenkontrastmittel. Dabei zeigte sich, dass diese Erkrankung nur von der Gl. sublingualis major und deren Ausführungsgang, allenfalls von einem Drüsenpaket der Gl. sublingualis polystomatica, aber keinesfalls von der Gl. mandibularis ausgehen kann (CHRISTOPH, 1956).

Da die Ranula beim Hund von Bindegewebe und nicht von einem Epithel ausgekleidet ist, handelt es sich folglich um eine sublinguale Speichelmukozele und nicht um einen erweiterten Speicheldrüsengang. Die Ranula wird durch Speichelsekret gebildet, das vom geschädigten Speicheldrüsengang in das umliegende Bindegewebe eindringt, das dann eine Kapsel um das Sekret ausbildet. Trauma und Verlegung des Ganges sind wahrscheinlich die Ursachen dieser Veränderung (KARBE und NIELSEN, 1966).

GORLIN et al. (1959) untersuchten die orale und pharyngeale Pathologie von 76 Hunden. In neun Fällen wurde eine Speicheldrüsenzyste diagnostiziert.

In der Humanmedizin werden die Speicheldrüsenzysten nach morphologischen und pathogenetischen Aspekten in vier Hauptformen unterteilt (Doerr und Seifert, 1998):

1. Mukozelen der kleinen Speicheldrüsen
 2. Speichelgangzysten der großen Speicheldrüsen
 3. Lymphoepitheliale Zysten
 4. Dysgenetische Zysten
- Die **Mukozelen** lassen sich nochmals in zwei Formen unterteilen. Die *Extravasationszysten* sind ohne epitheliale Begrenzung. In der ersten Phase kommt es zum Schleimaustritt in das angrenzende Interstitium. In der sekundären Resorptionsphase kommt es zur Entwicklung eines Granulationsgewebes mit Einschluß von PMN, Makrophagen und Schaumzellen. Im Gegensatz zu den Extravasationszysten sind die *Retentions-Mukozelen* epithelial begrenzt. Der Aufbau des Epithels entspricht den verschiedenen Abschnitten des Speichelgangsystems (meist mehrreihige Epithelien vom Typus der Schalt- und Streifenstücke oder des Ausführungsganges). Vereinzelt können auch Onkozyten, Becherzellen oder Plattenepithelmetaplasien beobachtet werden.

- Die **Speichelgangzysten** sind hauptsächlich in der Gl. parotis lokalisiert. Histologisch ist der Aufbau der Epithelien mit den Retentions-Mukozelen vergleichbar.
- Die **lymphoepithelialen Zysten** sind in der Regel kleiner als die Speichelgangzysten. Der histologische Aufbau des Epithels ist durch ein mehrschichtiges, abgeflachtes Plattenepithel mit lymphozytärer Infiltration gekennzeichnet.
- Die **dysgenetischen Zysten** sind unterschiedlich groß. Ihre Bildung ist auf eine frühe Störung in der Ramifikation und Kanalisation des primitiven Gangsystems zurückzuführen. Sie sind von Schalt- und Streifenstückepithelien ausgekleidet und enthalten Einschlüsse von Sphärolithen und Mikrolithen. Zwischen den Zysten befinden sich Reste des azinären Drüsengewebes.

2.6.6.3 Idiopathische Sialoadenosis

Beim Menschen ist die Sialoadenosis eine sekretorische und metabolische Störung des Drüsenparenchyms und ist charakterisiert durch eine Hypertrophie (und wahrscheinlich auch Hyperplasie) des Drüsenparenchyms.

Die Ursachen sind von neurogener, dystrophischer oder metabolischer bzw. hormoneller Art. Eine Dysfunktion der Innervation könnte ein gemeinsamer Faktor bei all diesen Ursachen sein.

Bei Tieren ist Sialoadenosis meist bei Labortieren beobachtet worden. Ursachen waren Medikamentenapplikation, hormonelle Veränderungen, Resektion der Speicheldrüse oder Zahnextraktionen (BUCHNER und SREEBNY, 1972).

Eine Sialoadenosis ist bei Hunden sehr selten. BEDFORD (1980) berichtet von einem Fall bei einer Dachshündin. Bei diesem Hund war eine Vergrößerung der Speicheldrüsen, verbunden mit einer exzessiven Speichelsekretion, gefunden worden. Histologisch war allerdings keine Abnormität zu beobachten.

SOZMEN et al. (2000) untersuchten 13 Hunde, die wegen Schwellung der Gl. mandibularis vorgestellt wurden. Die meisten, palpierbaren Veränderungen waren unilateral. Histologisch

lagen keine Anzeichen einer Entzündung oder eines Tumors vor. Es wurden keine histologischen Veränderungen festgestellt. Die Ursache für die klinisch manifeste Vergrößerung der Speicheldrüsen blieb damit unklar.

2.6.6.4 Lipomatose

Lipomatose ist das Auftreten von Fettzellen im Interstitium von Organen. Solche Ansammlungen können auch Knoten ausbilden und damit makroskopisch wie Tumoren erscheinen.

Es existieren nur wenige Berichte beim Hund. In allen Fällen war die Speicheldrüse vergrößert. Histologisch war das Drüsenparenchym durch Fettzellen ersetzt. Es wurde eine Atrophie der Azini, aber keine Anzeichen einer Entzündung oder Fibrose beobachtet (BROWN et al., 1997; SPANGLER und CULBERTSON, 1991).

2.6.7 Tumoren

Nach der histologischen WHO-Klassifizierung der Tumoren der Haustiere werden die Speicheldrüsentumoren in fünf Kategorien eingeteilt (HEAD et al., 2003):

Epitheliale Tumoren

Benigne:	Pleomorphes Adenom
	Onkozytom
	Kanalikuläres Adenom
	Talgdrüsenadenom
	Papillom der Ausführungsgänge
	Zystadenom
Maligne:	Drüsenzellkarzinom
	Mukoepidermoidkarzinom
	Zystadenokarzinom
	Adenokarzinom
	Myoepitheliales Karzinom
	Maligner Misch tumor
Plattenepithelkarzinom	

	Undifferenziertes Karzinom
Nichtepitheliale Tumoren	Malignes Lymphom
	Mastzelltumor
	Melanozytentumor
Sekundäre Tumoren	
Unklassifizierte Tumoren	
Tumorähnliche Erkrankungen	

CARBERRY et al. (1988) beschrieben 138 Fälle von Tumoren (81 Hunde, 57 Katzen) aus den Jahren 1975-1988. Es zeigte sich, dass Speicheldrüsentumoren bei Hund und Katze selten sind. Die Inzidenz lag bei 0,17 %. Die Mehrzahl der Speicheldrüsentumoren war maligne und epithelialer Herkunft (84,1 %).

Von den 81 Fällen mit Speicheldrüsentumoren wurden folgende identifiziert:

Adenokarzinome (48), Karzinome (13), Plattenepithelkarzinome (2), Mischtumoren (8), Fibrosarkome (1), Mastzelltumoren (1), Adenome (5), Nicht einzuordnende Tumoren (3).

In einer weiteren Studie, bei der 35.451 kanine Neoplasien untersucht wurden, wurden folgende Speicheldrüsentumoren diagnostiziert: Adenome (4), Mischtumoren (4), Adenokarzinome (26) und ein Karzinom (BASTIANELLO, 1983).

Beim Hund waren bezüglich der Speicheldrüsentumoren die Gl. mandibularis am häufigsten, dann die Gl. parotis und schließlich am wenigsten die kleinen Speicheldrüsen betroffen. Bezüglich Alter, Geschlecht und Rassen wurden keine Unterschiede festgestellt (HEAD und ELSE, 2002). Die Tiere mit Speicheldrüsentumoren waren in der Regel 10 Jahre und älter. Die mittlere Überlebenszeit der Hunde bei Tumorerkrankungen der Speicheldrüsen lag bei 550 Tagen (HAMMER et al., 2001).

2.6.7.1 Adenokarzinome

Die Adenokarzinome entstammen dem Drüsengewebe und sind die häufigsten unter den Speicheldrüsentumoren bei Hund und Katze (CARBERRY et al., 1988).

Ein Speicheldrüsen-Basalzellenadenokarzinom ist bei einer Katze und zwei Hunden beschrieben (SOZMEN et al., 2003). Das Tumorgewebe war durch Ketten und Inseln von epithelialen Zellen charakterisiert. Innerhalb der epithelialen Zellaggregate waren gangähnliche Strukturen erkennbar.

Von 24 Hunden und 30 Katzen mit histopathologisch nachgewiesenen Speicheldrüsenneoplasien war der häufigste histopathologische Typ das Adenokarzinom (HAMMER et al., 2001).

Beim Menschen verhalten sie sich hoch maligne und metastasieren hauptsächlich in die regionären Lymphknoten und in die Lunge. Es lassen sich drei Subtypen unterscheiden: das solide, tubuläre und papilläre Adenokarzinom. Der solide Typ ist histologisch durch ein mäßig differenziertes Drüsengewebe von trabekulärer oder tubulärer Struktur charakterisiert. Beim tubulären Typ ähneln die tubulären Strukturen primitiven Gangstrukturen. Die Tubuli können zu kleinen Bläschen, die mukös sezernieren, erweitert sein. Im Gegensatz zu den anderen Subtypen befällt der papilläre Typ hauptsächlich die kleinen Speicheldrüsen. Typisch ist die Bildung von sauren Mucopolysacchariden (SEIFERT et al., 1986).

2.6.7.2 Azinuszellenkarzinom

Neben dem Adenokarzinom ist das Azinuszellenkarzinom der häufigste Tumor beim Hund (HEAD und ELSE, 2002), welches allerdings nicht in der aktuellen histologischen WHO-Klassifizierung der Tumoren der Haussäugetiere aufgelistet ist.

Dieser Tumor besitzt eine Kapsel, die histologisch unvollständig sein kann. Metastasen sind selten und erscheinen erst spät im Verlauf der Krankheit. Man unterscheidet fünf Zelltypen bei diesem Tumor:

1. Azinuszellen: Diese Zellen sind groß und rund bis polygonal. Das Zytoplasma ist bei der HE-Färbung basophil. Die Granula sind PAS-positiv. Dies ist der häufigste Zelltyp beim Azinuszellentumor.
2. Schaltstückähnliche Zellen: Diese Zellen sind kleiner als die Azinuszellen, Das Zytoplasma verhält sich azidophil in der HE-Färbung.

3. Vakuolisierte Zellen: Diese Zellen ähneln den Azinuszellen, enthalten aber im Zytoplasma eine oder mehrere Vakuolen.
4. Klarzellen: Diese Zellen haben die Morphologie einer Drüsenzelle, lassen sich aber nicht mit HE anfärben.
5. Nichtspezifische Drüsenzellen: Diese Zellen haben keine definierte Zellwand.

Das Drüsenzellkarzinom hat vier verschiedene Wuchsformen: solid, mikrozystisch, papillär-zystisch und follikulär.

Beim Hund wurden die Klarzellenvariante des Azinuszellenkarzinoms bei den kleinen Speicheldrüsen beobachtet (BRUNNERT und ALTMANN, 1990).

2.6.7.3 Plattenepithelkarzinome

Der Tumor nimmt seinen Ursprung von den größeren Gängen, wie der hohe Glykosaminoglykangehalt des Plattenepithelkarzinoms als ein weiterer Hinweis zeigt (SEIFERT et al., 1986).

Das histologische Spektrum reicht von hochkeratinisierten, gutdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen bis zu mäßig oder gering differenzierten Karzinomen ohne Keratinisierung.

Darüber hinaus können Plattenepithelkarzinome auch von der Haut in die Speicheldrüsen übergreifen oder in die Speicheldrüsen metastasieren.

2.6.7.4 Malignes Lymphom

Unter dem malignen Lymphom werden systemische, neoplastische Proliferationen von in einem bestimmten Differenzierungszustand blockierten lymphatischen Zellen verstanden.

In der Veterinärmedizin werden prinzipiell alle in der Humanmedizin relevanten Klassifikationen angewandt:

1. Rappaport-Klassifikation: Es handelt sich um ein Klassifikationsschema, das ausschließlich auf der Histologie und Zytologie der Tumoren basiert
2. Lukes & Collins-Klassifikation: Diese Klassifikation berücksichtigt erstmals die B- und T-Zellnatur der beteiligten neoplastischen Lymphozyten
3. „Working Formulation“: Diese Studie soll zwischen den damals gebräuchlichen Lymphom-Klassifikationen vermitteln und eine bessere Verständigung zwischen Klinikern und Pathologen erreichen. Die „Working formulation“ lehnt sich stark an die Lukes & Collins-Klassifikation an, unterscheidet aber nicht zwischen B- und T-Zellcharakter.
4. Kiel-Klassifikation: Diese Klassifikation basiert im wesentlichen auf der Zytologie der Tumorzellen im Vergleich zu morphologisch und funktionell definierten Zelläquivalenten in normalem und oder reaktiv verändertem lymphatischem Gewebe.
5. REAL-Klassifikation (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) Die REAL-Klassifikation wurde 1993 in Berlin von einer internationalen Gruppe von Hämatopathologen eingeführt. Das Grundprinzip dieser Klassifikation ist die Einteilung in drei Gruppen der 1. B-Zell-Tumoren, 2. der T-Zell-Tumoren und 3. der Hodgkin-Lymphome.

Nach VALLI (2007) sind die REAL-Klassifikation und die sehr ähnliche WHO-Klassifizierung (VALLI, 2002) für die Klassifizierung der hämatopoetischen Neoplasien beim Tier geeignet.

Die jährliche Inzidenz maligner Lymphome bei Hunden ist in der Literatur mit zwischen 13 und 30/100 000 angegeben (BÄCKGREN; 1965).

2.6.7.5 Mischtumoren

Mischtumoren wachsen mehr expansiv als infiltrativ .

PEREZ-MARTINEZ et al. (2000) beschrieben auf Grund der histologischen Merkmale ein sogenanntes malignes fibrinöses Histiozytom zusammen mit einem bösartigen Mischtumor in der Gl. mandibularis eines 12-jährigen, männlichen Boxers. Histologisch waren neoplastische epitheliale und mesenchymale Anteile zu beobachten. Die mesenchymale Komponente bestand aus neoplastischen mononukleären Zellen mit wenigen Osteoiden und mit zahlreichen

osteoklastenähnlichen Riesenzellen. Daneben fanden sich Lagen von spindelförmigen Zellen, untermischt mit neoplastischen epithelialen Zellen und gut ausgebildeten Knochenbälkchen abgegrenzt von Osteoblasten und wenigen osteoklastenähnlichen Riesenzellen.

2.6.7.6 Extraskellettales Osteosarkom

Ein Osteosarkom wurde von THOMSEN und MYERS (1999) bei einem 14-Jahre alten, weiblichen Shepherd/Collie in der Gl. mandibularis beschrieben. Histologisch war der Tumor zusammengesetzt aus einer Vielzahl an vielkernigen Riesenzellen und großen pleomorphen Zellen, die Osteoid produzierten.

2.6.7.7 Lipome

Bei „infiltrativen Lipomen“ handelt es sich um eine besondere Tumorform beim Hund, die durch Einwanderung von hochdifferenzierten Fettzellen in die Weichteile, vereinzelt auch in die Muskeln, Faszien und Nerven, gekennzeichnet ist (MC CHESNEY et al., 1980).

BROWN et al. (1997) konnten bei 83 Speicheldrüsenerkrankungen beim Hund insgesamt sieben Lipome bei Hunden feststellen. In allen Fällen war die Speicheldrüse vergrößert. Histologisch war in allen Fällen das Drüsenparenchym durch Fettzellen ersetzt. Es wurde eine Atrophie der Azini beobachtet, aber keine Anzeichen einer Entzündung oder Fibrose gefunden.

2.6.7.8 Adenome

Es handelt sich beim Menschen und beim Tier um epitheliale, gutartige Tumoren. Sie treten selten auf und werden in azinöse und kanalikuläre Adenome unterteilt.

Die *azinösen Adenome* sind läppchenförmig aufgebaut und von einer Kapsel begrenzt. Die Zellen sehen wie normale Parenchymzellen der Gl. parotis aus. Im Gegensatz dazu bestehen die *kanalikulären Adenome* aus zystisch erweiterten Drüsenschläuchen, die mit kubischen bis zylindrischen Zellen ausgekleidet sind. Umgeben sind sie von derbem bindegewebigen Stroma. Es kommen auch solide, kleine Bereiche mit plattenepithelähnlichen Zellen vor.

In der Humanmedizin zählt das *Zystadenolymphom* zu den monomorphen Adenomen, das wiederum in vier Subtypen unterteilt werden kann. Die Einteilung ist vom Verhältnis der epithelialen Tumorkomponente zum lymphozytären Infiltrat abhängig (SEIFERT et al., 1980). *Pleomorphe Adenome* werden beim Menschen in 4 Typen unterteilt (SEIFERT et al., 1986). Sie unterscheiden sich durch ihre unterschiedliche Differenzierung und in der Menge bzw. Eigenschaft des Stromas. Typ I ist der klassische Tumortyp. Der Anteil des Stromas an der Tumormasse beträgt 30-50 %. Das Epithel enthält Zellen unterschiedlicher Differenzierung (Gangepithelien, Myoepithelzellen, Epidermoidzellen und andere Zellformen). Das Epithel und das Stroma sind nicht scharf voneinander abgegrenzt. Beim Typ II beträgt der Anteil des Stromas am Tumor ca. 80 %. Das Stroma ist von mukoider seltener von chondroider oder knöcherner Struktur. Die epitheliale Differenzierung entspricht dem des Typs I. Typ III ist zellreich und enthält wenig Stroma (ca. 20 % Anteil am Tumor). Die Differenzierung des Epithels und des Stromas ähnelt der des Typs II. Typ IV ist ebenfalls ein Adenom, reich an epithelialen Zellen und arm an Stroma. Die epitheliale Komponente ist jedoch einheitlicher differenziert als beim Typ III. Typ IV ähnelt einem monomorphen Adenom.

In der Tiermedizin werden *pleomorphe* und *monomorphe Adenome* unterschieden (POHLENZ, 1991). Monomorphe Adenome haben ein drüsiges Erscheinungsbild ohne Wucherung von Myoepithelzellen oder von Grundsubstanz. Pleomorphe Adenome können gangartige Strukturen, Verbände keratinisierter Zellen oder polygonale Myoepithelialzellen enthalten. Bei dem *mukoepidermoiden Adenom* bilden schleimbildende Zellen zystische Strukturen. Dieser Tumortyp kann lokal invasiv sein und metastasieren.

2.6.7.9 Mikulicz-Symptomenkomplex

Mit dieser Krankheit wird eine symmetrische Tränen- und Speicheldrüsenschwellung beim Menschen bezeichnet. Die Krankheit ist benigne und chronisch. Die lobuläre Architektur der Speicheldrüsen bleibt erhalten. Histologisch ist die Veränderung durch den Ersatz von azinärem Parenchym durch Lymphozyten und eine intraduktale Proliferation von epithelialen und myoepithelialen Zellen unter Bildung von epimyoeithelialen Inseln charakterisiert (MORGAN und CASTLEMAN, 1953).

Die Mikulicz-Krankheit kann als solitäre Lymphomatose der Speichel- und Tränendrüsen oder unter der Bezeichnung Mikulicz'scher Symptomenkomplex im Verlauf eines generalisierten Malignen Lymphoms auftreten.

Das Wesen der Mikulicz-Krankheit ist noch unklar. Die histologischen Veränderungen in Form von Fibrose, lymphozytärer Infiltration um die Ausführungsgänge und Atrophie der Drüsenzini lassen sich als Zeichen einer chronischen Reizung interpretieren.

In der Literatur (KAST, 1957) wird über einen Fall von der sog. Mikulicz-Krankheit bei einem zwei-jährigen Schäferhundrüden berichtet. Die Speicheldrüsen, einschließlich der Gl. mandibularis, waren vergrößert. Ein Verlust der Läppchenstruktur war zu beobachten. Histologisch sah man eine lymphoblastäre Infiltration zwischen den Endstücken und Ausführungsgängen. Das Sektionsbild entsprach der einer „generalisierten Lymphosarkomatose“ mit Lokalisation in sämtlichen Körperlymphknoten, im Knochenmark und in der Milz.

2.6.7.10 Tumoren mit Onkozytenbeteiligung

Das Vorkommen der Onkozyten in Tumoren ist beim Menschen schon länger bekannt (HAMPERL, 1936). Zu den Tumoren, die fast ausschließlich aus Onkozyten aufgebaut sind, gehören die Zystadenolymphome und Onkozytome. Bei anderen Speicheldrüsentumoren (Speichelgangadenome, pleomorphe Adenome, Adenokarzinome) können einzelne Tumorherde aus Onkozyten bestehen.

Onkozyten treten in Speicheldrüsentumoren unter folgenden Umständen auf:

- Einzelne Tumorzellen können sich wie normale Zellen zu Onkozyten umwandeln und liegen dann verstreut in einem ansonsten anders differenzierten Tumorgewebe.
- Da die Onkozyten vermehrungsfähig sind, können sich Onkozyten in einem anders differenzierten Tumor geschwulstartig vermehren, so dass Onkozyten als vereinzelte Herde in einem Tumor vorkommen.
- Ein Tumor kann nur aus Onkozyten bestehen (HAMPERL, 1962).

Darüber hinaus wird über die diffuse Onkozytose berichtet, die eine extrem seltene, nicht-tumoröse Parotisveränderung darstellt und auf einer onkozytären Metaplasie der Gang- und Azinusepithelien beruht (BECKER et al., 1982).

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsmaterial und Erfassungszeitraum

In der Zeit vom April 2005 bis November 2005 wurden die Speicheldrüsen von 91 Hunden verschiedener Altersstufen und Rassen entnommen. Zur Abrundung des pathomorphologischen Bildes wurden die Speicheldrüsenproben weiterer drei Hunde, die im Juli 2003, im November 2003 und im Januar 2004 eingesandt wurden, untersucht. Die Proben stammen von Tieren, die zur Sektion in das Institut für Tierpathologie der LMU München geschickt wurden. Es wurden nur Organproben ohne autolytische Schäden in die Arbeit aufgenommen.

Für jedes Tier wurden Sektionsnummer, Eingangsnummer, Alter, Gewicht, Geschlecht, Erhaltungszustand und pathologisch-anatomische Diagnosen in einem Sektionsprotokoll erfasst und in der Tabelle 9.1 im Anhang dokumentiert.

3.2 Probenentnahme und Fixierung

Die Gl. mandibularis wurde im Teilungswinkel der V. jugularis externa durch Palpation der Drüse lokalisiert. Die Drüse wurde mit Daumen und Zeigefinger gefasst und angehoben. Die über der Drüse gespannte Haut wurde in kraniokaudaler Richtung durchtrennt. Die in gleicher Richtung verlaufenden Fasern des Platysmas wurden stumpf auseinander präpariert, so dass die Drüsenkapsel der Gl. mandibularis frei lag und die Drüse herausgenommen werden konnte.

Unmittelbar nach Entnahme des linken und rechten Organs erfolgte die Fixierung in getrennten Behältnissen mit 4%-igem gepufferten Paraformaldehyd (siehe 9.1.1) und mit gepuffertem Formalin (siehe 9.1.2) bei 4 °C länger als 24 h auf einem Taumler (Modell 4010, Köttermann, Hänigsen). Der Einsatz von Paraformaldehyd hat den Vorteil einer geringeren Farbabweichung im Vergleich mit den unbehandelten Drüsen. Außerdem verbessert diese Fixation die Durchführung immuno- und enzymhistochemischer Verfahren.

3.3 Präparation und Messungen

Zunächst wurden das umgebende Fett- und Bindegewebe von den Drüsen entfernt und mittels einer Schieblehre die Länge, die Breite und die Höhe in cm sowie mit einer Waage (Analytic A 120 S, Sartorius, Göttingen) das Gewicht in g bestimmt.

Die makroskopischen Ergebnisse (Maße, Gewicht) sind in Tabelle 9.1 im Anhang erfasst.

3.4 Einbettungsvorbereitungen

Aus den Speicheldrüsen wurde jeweils in der Mitte des Organs eine ca. 1 mm dicke Scheibe geschnitten. Diese Scheibe wurde geviertelt und jeweils zwei Viertel für die Paraffineinbettung und zwei für die Kunststoffeinbettung in Kapseln verbracht. Aus den beiden Hälften der Speicheldrüse wurde jeweils wiederum in der Mitte eine senkrecht zu der ersten Scheibe ausgerichtete ca. 1 mm Scheibe geschnitten, die wiederum halbiert wurde. Die eine Hälfte wurde für die Paraffineinbettung, die andere für die Kunststoffeinbettung bereitgestellt.

3.5 Einbettungsverfahren

Die Proben wurden in Paraffin und Kunststoff eingebettet.

3.5.1 Paraffineinbettung

Entwässerung und Einbettung der Proben erfolgten im Autotechnikon (Histomaster Modell 2050/Di, Bavimed, Birkenau) entsprechend folgendem Arbeitsprozess:

- 30 min. Spülen mit Aqua dest.
- 2 x 1,5 h 70 %-iges Äthanol
- 2 x 1,5 h 96 %-iges Äthanol
- 2 x 1,5 h 100 %-iges Äthanol
- 2 x 30 min. Xylol (Isomerengemisch W. Graen GmbH & Co., München)
- 1,5 h Xylol

- 2 h Paraffin 60 °C (Sherwood Medical, St. Louis, USA)
- 3 h Paraffin 60°C

Die Proben wurden in Paraffinblöcke in der Ausgießstation (TBS 88 Paraffin Embedding, Medite Medizintechnik, Burgdorf) ausgegossen.

3.5.2 Kunststoffeinbettung

Die fixierten Proben wurden in eine Spülflüssigkeit (s. Kap. 9.2.1) gebracht und in einem Einbettungsautomaten (Citadel 1000, Shandon GmbH, Frankfurt) mit folgenden Arbeitsschritten entwässert:

- 2 x 1 h mit 30 %-igem Äthanol
- 2 x 1 h mit 50 %-igem Äthanol
- 2 x 2 h mit 70 %-igem Äthanol
- 1 x 2 h mit 96 %-igem Äthanol
- 2 x 3 h mit 96 %-igem Äthanol

Nach der Entwässerung wurden die Proben 24 Stunden bei 4 °C auf einem Taumler (Modell 4010, Köttermann, Häningsen) in ein 1:1 Kunststoffgemisch aus Methacrylsäure-2-hydroxyester (GMA, Fluka-Nr.: 64170) und Methacrylsäuremethylester (MMA, Fluka-Nr. 64200) gebracht. Danach wurden sie mindestens 4 Stunden bei Raumtemperatur in dem Einbettungsmedium (Lösung A, s. 9.2.2) inkubiert.

Für die Polymerisation wurden die Proben in Polyäthylen-Probenbehälter (LDPE mit Schnappdeckel, Diagonal, Münster) luftdicht verschlossen. Dem Einbettungsmedium (Lösung B, s. Kap. 9.2.3) wird N,N-Dimethylanilin (Merck, Darmstadt, Nr. 803060) als Starter zugefügt, durch den die Polymerisation des Mediums induziert wird.

3.6 Schnittherstellung und Färbetechnik

3.6.1 Schnittherstellung und Färbetechnik bei Paraffineinbettung

Von den abgekühlten Paraffinblöcken wurden mit einem Rotationsmikrotom (HM 315, Mikrom, Walldorf) 2-3 µm dicke Schnitte hergestellt. Bei 40 °C wurden sie auf einem Wasserbad (Daglef Patz, Wankendorf) gestreckt und auf Objektträger aufgezogen. Nach mindestens 24-stündiger Trocknung bei 40 °C im Trockenschrank (Memmert, Schwabach) wurden die Schnitte 20 Minuten in Xylol (Isomergemisch, SAV LP, Feldkirchen-Westerham) entparaffiniert und nach Durchlaufen der absteigenden Alkoholreihe (100 %, 96 %, 70 %) in Aqua dest. verbracht.

Nach der Entparaffinierung wurden die Schnitte mit Hämalaun-Eosin (HE) und nach Giemsa gefärbt. Des Weiteren wurde eine Alcianblau-Färbung bei pH 1,0 und pH 2,5, Kongorot, PAS-Reaktion sowie immun- und enzymhistochemische Methoden durchgeführt.

Alle Schnitte wurden nach der Färbung mit Coverquick (Labonord, Mönchengladbach) eingedeckt.

3.6.1.1 Hämalaun-Eosin-Färbung

Die Schnitte wurden wie folgt gefärbt:

- 5 min. Mayers Hämalaun (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr.: T8653)
- 4 min. wässern in fließendem Leitungswasser
- 3-5 x eintauchen in 1 %-ige Eosin-Lösung (je nach Frischezustand der Lösung)
- Spülen in Aqua dest.
- Mehrmals eintauchen in Küvetten mit aufsteigender Alkoholreihe (70 %, 96 %, 100 %), bis keine Schlierenbildung mehr vorhanden ist
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.1.2 Giemsa-Färbung

Bei der Giemsa-Färbung wurde wie folgt verfahren:

- 1 h in Giemsa-Gebrauchslösung (s. Kap. 9.3.2.1) im Wasserbad bei 65 °C
- Ca. 1 sec. differenzieren in 0,5 %-iger Essigsäure (s. 9.3.2.2) bis zum Farbumschlag von blau nach rot
- 2 sec. in 96 %-iges Äthanol
- 2 x 2 sec. in 100 %-iges Äthanol
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.1.3 PAS-Reaktion

Bei der PAS-Reaktion wurde wie folgt verfahren:

- 10 min. in Perjodsäure bei Raumtemperatur (Oxidation von 1,2 Glykolen durch Perjodsäure)
- 10 min. fließend wässern
- In Aqua dest. spülen
- 30 min. Schiffs Reagenz bei Zimmertemperatur im Dunkeln
- 5 min. fließend wässern, wobei die Rotfärbung intensiver wird
- 2 min. Kerne anfärben in Mayers Hämalaun
- In 0,5 % HCl-Alkohol kurz differenzieren
- 5 min. fließend wässern
- Mehrmals eintauchen in Küvetten mit aufsteigender Alkoholreihe (70 %, 96 %, 100 %), bis keine Schlierenbildung mehr vorhanden ist
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.1.4 Alcianblau-Färbungen

Die Alcianblau-Färbungen bei zwei verschiedenen pH-Werten mit jeweils zwei unterschiedlichen Gegenfärbungen wurden wie folgt durchgeführt:

Bei pH 2,5:

- 3 min. in 3 %-iger Essigsäure einstellen
- 30 min. in 1 % Alcianblau 8 GX in 3 % Essigsäure färben, der pH-Wert sollte bei 2,5 liegen
- In 3 % Essigsäure spülen
- Waschen in Aqua dest.
- 5 min. gegenfärben mit Kernechtrot
- Oder gegenfärben entsprechend der PAS-Reaktion (s. Kap. 3.6.1.3)
- Spülen in Aqua dest.
- Mehrmals eintauchen in Küvetten mit aufsteigender Alkoholreihe (70 %, 96 %, 100 %), bis keine Schlierenbildung mehr vorhanden ist
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

Bei pH 1,0:

- 3 min. in 0,1 N HCl einstellen
- 30 min. in 1 % Alcianblau 8 GX in 0,1 N HCL färben, der pH-Wert sollte bei 1,0 liegen
- In 0,1 N HCl spülen
- Waschen in Aqua dest.
- 5 min. gegenfärben mit Kernechtrot
- Oder gegenfärben entsprechend der PAS-Reaktion (s. 3.6.1.3)
- Spülen in Aqua dest.
- Mehrmals eintauchen in Küvetten mit aufsteigender Alkoholreihe (70 %, 96 %, 100 %), bis keine Schlierenbildung mehr vorhanden ist
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.1.5 Kongorot-Färbung

Die Schnitte wurden wie folgt gefärbt:

- 5 min. Mayers Häkalaun (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr.: T8653)
- 5 min. Wässern in fließendem Leitungswasser
- In HCl-Gebrauchslösung (siehe 9.3.5.5) differenzieren
- 5 min. Wässern in fließendem Leitungswasser
- 20 min. in Gebrauchslösung 1 (9.3.5.4) einstellen
- 50 min. in Gebrauchslösung 2 (9.3.5.4) einstellen
- Zweimal in 100 %-iges Äthanol differenzieren
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.2 Schnittherstellung und Färbetechnik bei der Kunststoffeinbettung

Abgekühlte Kunststoffblöcke wurden am Hartschnittmikrotom (HM 360, Mikrom, Walldorf) geschnitten. Danach wurden die Schnitte auf Objektträger aufgezo-gen und gefärbt. Die Schnitte wurden nach der Hämatoxylin-Eosin-Phloxin- und Giemsa-Methode gefärbt und die Alkalische Phosphatase enzymhistochemisch dargestellt.

3.6.2.1 Häkalaun-Eosin-Phloxin-Färbung

Die Schnitte wurden wie folgt gefärbt:

- 5 min. in Häkalaun sauer, nach Mayer (Merck, Darmstadt, Nr.: 1.09249)
- 10 min. wässern in fließendem Leitungswasser
- Kurzes Differenzieren in 1 %-igem HCl-Äthanol (s. 9.4.1.1)
- 10 min. wässern in fließendem Leitungswasser
- Trocknen der Schnitte auf der Heizplatte (OTS 40, Medite Medizintechnik, Burgdorf)
- 20 min. Färben der Schnitte in der Eosin-Phloxin-Gebrauchslösung (s. 9.4.1.3)
- Zweimaliges Spülen in Aqua dest.

- Trocknen der Schnitte auf der Heizplatte
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.2.2 Giemsa-Färbung

Bei der Giemsa-Färbung wurde wie folgt verfahren:

- 1,5 h in Giemsa-Gebrauchslösung (s. 9.4.2.2) im Wasserbad bei 65 °C
- Kurzes Spülen in Pufferlösung (s. 9.4.2.1)
- Zweimaliges Eintauchen in 5 %-ige Essigsäure (s. 9.4.2.3)
- Spülen in Aqua dest.
- Trocknen der Schnitte auf der Heizplatte bei 60 °C
- Verbringen in Xylol
- Eindecken

3.6.2.3 Alkalische Phosphatase

Bei der Darstellung der Alkalischen Phosphatase mittels simultaner Azokupplung wurde wie folgt verfahren:

- Zugabe von Lösung A (s. 9.4.3.1) zu Lösung B (s. 9.4.3.2) und pH-Wert mit 1 N NaOH auf 9,0 einstellen
- Inkubation in der klaren Lösung bei + 4 °C 24 Stunden
- Spülen in fließendem Leitungswasser für fünf bis zehn Minuten
- Gegenfärben in Hämalaun sauer nach Mayer (Merck, Darmstadt, Nr.: 1.09249) für fünf Minuten
- 5 min. in Leitungswasser bläuen und differenzieren
- Trocknen auf der Heizplatte bei 60 °C
- Eindecken

3.7 Immunhistochemie

Es wurden Zytokeratin, Vimentin, Desmin, Aktin, CD 3, CD 20, Hämoglobin und das S100-Protein immunhistochemisch dargestellt. Die Immunhistochemie wurde nach der indirekten Methode beim Nachweis von Vimentin, Zytokeratin, Desmin und Aktin sowie nach der ABC-Methode (Avidin-Biotin-Komplex) beim Nachweis des S 100-Proteins, des Hämoglobins, von CD 3 und von CD 20 durchgeführt. Nach folgendem, allgemeinen Schema wurde bei der Immunhistochemie verfahren:

- Trocknung der Schnitte im Trockenschrank (Memmert, Schwabach) bei 37 °C.
- Entparaffinieren der Schnitte in Xylol (Isomerengemisch, SAV LP, Feldkirchen-Westerham).
- Spülung der Schnitte in einer absteigenden Alkoholreihe (2 x 100 %, 2 x 96 %, 1 x 70 % Äthanol, 1 x Aqua dest.)
- Demaskieren (Mikrowelle, Proteinase K)
- Blockieren im Kühlschrank: 15 min in 1 % H₂O₂ (s. 9.3.6.2)
- 10 min. Spülen der Schnitte in Tris Buffer Saline (TBS), pH 7,6 (s. 9.3.6.1)
- 30 min. Inkubieren mit Normalserum
- Inkubieren mit 1. Antikörper
- Spülen der Schnitte in TBS, pH 7,6 Zeit 10 min.
- 1 h Inkubation mit 2. Antikörper
- Spülen mit TBS, pH 7,6 10 min.
- Inkubation mit Peroxidase markiertem Avidin-Biotin-Komplex (Vector: Pk-6.100)
- Zugabe des Chromogens DAB (3,3-Diaminobenzidintetrahydrochloriddihydrat, s. 9.3.6.3) mit H₂O₂ als Substrat bei 5 min.
- Stoppen der Reaktion durch Wässern in fließendem Leitungswasser (5 min.)
- Färben 1 min. in Hämalaun (Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Nr.: T8653)
- 5 min. bläuen in Leitungswasser
- Entwässerung durch aufsteigende Alkoholreihe (1 x 70 %, 2 x 96 %, 2 x 100 % Äthanol)
- Einstellen der Schnitte in Xylol
- Eindecken

3.7.1 Vimentin

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- Demaskieren in der Mikrowelle bei 750 Watt 2 x 10 min. in 0,01 M Tris-EDTA pH 7,6
- 30 min. Inkubation mit Normalserum Kaninchen, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Mäuse Anti-Vimentin (Dako, Hamburg, Code-Nr.: M0725), Verdünnung 1:300, bei Raumtemperatur
- 1 h Inkubation mit 2. Antikörper Kaninchen Anti-Maus Ig-Peroxidase (absorbiert mit 5 % Hundeserum), Verdünnung 1:100 bei Raumtemperatur

3.7.2 Zytokeratin

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- 10 min. demaskieren mit Proteinase-K (Dako, Hamburg, Code-Nr.: S 3020), ready to use in 0,05 M Tris-HCl, bei Raumtemperatur
- 1 h bei Raumtemperatur Inkubation mit 1. Antikörper Mäuse Anti-Zytokeratin (Dako, Hamburg, Code-Nr.: M3515), Verdünnung 1:100
- 1 h Inkubation mit 2. Antikörper Kaninchen Anti-Maus Ig-Peroxidase (absorbiert mit 5 % Hundeserum), Verdünnung 1:100
- Spülen mit TBS, pH 7,6 10 min.

3.7.3 S100-Protein

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- 30 min. Inkubation mit Normalserum Ziege, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Kaninchen Anti-S100-Protein (Dako, Hamburg, Code-Nr.: Z 0311), Verdünnung 1:100 bei Raumtemperatur

- 1 h Inkubation mit 2. Antikörper (biotinylierter Ziege Anti-Kaninchen IgG-Antikörper), Verdünnung 1:200 bei Raumtemperatur
- 30 min. Inkubation mit Peroxidase markiertem Avidin-Biotin-Komplex (ABC), Verdünnung 1:100

3.7.4 Aktin

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- 10 min. Demaskieren mit Proteinase-K (Dako, Hamburg, Code-Nr.: S 3020), ready to use in 0,05 M Tris-HCl, bei Raumtemperatur
- 30 min. Inkubation mit Normalserum Kaninchen, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Maus Anti-Aktin (Dako, Hamburg, Code-Nr.: MO 635), Verdünnung 1:50 bei Raumtemperatur
- 1 Stunde Inkubation mit 2. Antikörper Kaninchen Anti-Maus Ig-Peroxidase, Verdünnung 1:100

3.7.5 Desmin

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- Demaskieren in der Mikrowelle bei 750 Watt 2 x 10 min. in 0,01 M Tris-EDTA pH 7,6
- 30 min. Inkubieren mit Normalserum Kaninchen, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Maus Anti-Desmin (Dako, Hamburg, Code-Nr.: MO 724), Verdünnung 1:50 bei Raumtemperatur
- 1 Stunde Inkubation mit 2. Antikörper Kaninchen Anti-Maus Ig-Peroxidase, Verdünnung 1:100

3.7.6 CD 20

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- keine Vorbehandlung durch Demaskieren und Blockieren mit H₂O₂
- 30 min. Inkubieren mit Normalserum Ziege, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Kaninchen Anti-CD 20 (Dako, Hamburg, Code-Nr.: M 35 1501), Verdünnung 1:100 bei Raumtemperatur
- 1 Stunde Inkubation mit 2. Antikörper (biotinylierter Ziege Anti-Kaninchen IgG-Antikörper), (absorbiert mit 5 % Hundeserum), Verdünnung 1:200
- 30 min. Inkubation mit Peroxidase markiertem Avidin-Biotin-Komplex (ABC), Verdünnung 1:100

3.7.7 CD 3

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- 30 min. Inkubieren mit Normalserum Ziege, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Kaninchen Anti-CD 3 (Lab Vision: RB-9013-P), Verdünnung 1:80 bei Raumtemperatur
- 1 Stunde Inkubation mit 2. Antikörper (biotinylierter Ziege Anti-Kaninchen IgG-Antikörper), (absorbiert mit 5 % Hundeserum), Verdünnung 1:200
- 30 min. Inkubation mit Peroxidase markiertem Avidin-Biotin-Komplex (ABC), Verdünnung 1:100

3.7.8 Hämoglobin

Die Immunhistochemie wurde anhand des Schemas in Kapitel 3.7 mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

- keine Vorbehandlung durch Demaskieren
- 30 min. Inkubation mit Normalserum Ziege, Verdünnung 1:10
- 1 h Inkubation mit 1. Antikörper Kaninchen Anti-Hämoglobin (DAKO: A 0018), Verdünnung 1:100 bzw. 1:200 bei Raumtemperatur
- 1 Stunde Inkubation mit 2. Antikörper (biotinylierter Ziege Anti-Kaninchen IgG-Antikörper), Verdünnung 1:200
- 30 min. Inkubation mit Peroxidase markiertem Avidin-Biotin-Komplex (ABC), Verdünnung 1:100

3.8 Elektronenmikroskopie

3.8.1 Probenvorbereitung

Es wurden Proben der Gl. mandibularis von ca. $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ zugeschnitten und danach wie folgt vorbereitet:

- 2-4 h Fixation in 6,25 %-iger Glutaraldehydlösung (pH 7,4) mit Sörensen-Phosphatpuffer bei 4 °C
- Mehrmals waschen in Sörensen-Phosphatpuffer, angereichert mit Saccharose (6,84 %)
- 2 h Nachfixation in einem Gemisch (1:1) aus 2 %-iger Osmiumtetroxidlösung und Veronal-Acetat- Puffer bei Raumtemperatur
- Waschen der Proben in Sörensen-Phosphatpuffer
- Dehydrierung in einer aufsteigenden Acetonreihe (50 %, 2 x 70 %, 2 x 90 % (jeweils 10 min.), 3x100 % (jeweils 20 min.)
- 1 h 1:1 Mischung aus Epon und Aceton
- 2x0,5 h in Epon
- Einbettung in Epon 2 Tage bei 60 °C

3.8.2 Anfertigung und Färbung von Semidünnschnitten

Es erfolgte das Trimmen mit einer Trimmeinrichtung (Ultrartrim Reichert, Wien, Österreich), wobei eine rechteckige Anschnittfläche entsteht. Anschließend wurden die Semidünnschnitte mit Hilfe eines Diamantmessers am Ultramikrotom (Ultracut E, Reichert und Jung, Wien, Österreich) angefertigt. Die ca. 0,5 µm dicken Schnitte wurden auf unbeschichtete Objektträger mit einem kleinen Wassertropfen auf einer Heizplatte bei 60 °C angetrocknet, über der Flamme fixiert, mit Toluidinblau 45 sec. gefärbt und anschließend mit Aqua dest. gespült. Danach wurde mit Safranin 15 sec. gegengefärbt. Die gefärbten und getrockneten Schnitte wurden mit Epon eingedeckelt.

3.8.3 Anfertigung von Ultradünnschnitten und Kontrastierung

Nach nochmaligem Trimmen wurden die Ultradünnschnitte (ca. 70 nm) mit einem Diamantmesser (Diatome®, Bienne, Schweiz) am Ultramikrotom (Ultracut E, Reichert und Jung, Wien, Österreich) angefertigt. Die Schnitte wurden auf Kupfer-Ringe (Grids), die mit einer Formvar-Lösung befilmt sind, aufgezogen.

Danach fand 30 min. eine Kontrastierung der Schnitte mit 2 %-igem Uranylacetat statt. Nach dem Abspülen mit Aqua bidest. wurden die Grids getrocknet. Anschließend erfolgte zehn Minuten eine Bleicitrat-Kontrastierung (REYNOLDS, 1963) mit anschließendem Abspülen mit Aqua dest. und Trocknung.

Die kontrastierten Schnitte wurden an einem Elektronenmikroskop (Zeiss EM 10, Oberkochen) beurteilt und fotografiert.

3.9 Lichtmikroskopische Untersuchungen

Bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Präparate erfolgte die Beurteilung der linken und der rechten Gl. mandibularis jeweils in der HE- und Giemsa-Färbung und anhand der Paraffin- und Kunststoffschnitte. In Tabelle 9.2 des Anhangs wurde das Auftreten und die

Häufigkeit verschiedener Zellarten (Lymphozyten, Plasmazellen, PMN, Makrophagen, Fettzellen, Mastzellen) erfasst. Dabei wurde das Fehlen oder geringgradige Vorkommen mit 0, mittelgradiges bzw. hochgradiges Vorkommen mit den Zahlen 1 bzw. 2 bewertet. Die Spalte Diagnose gibt die histologischen Befunde wieder.

3.10 Statistische Auswertung

Die in der Tabelle 9.1 dargestellten Daten wurden mit Hilfe des Programms SPSS 15 statistisch ausgewertet. Für die Maße der Gl. mandibularis wurden Minimum, Maximum und Median sowie das 25. und 75. Perzentil bestimmt und anhand von Boxplots veranschaulicht. Für die Darstellung der Zusammenhänge wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet und Scatter-Plots (Streudiagramme) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Untersuchungsgutes

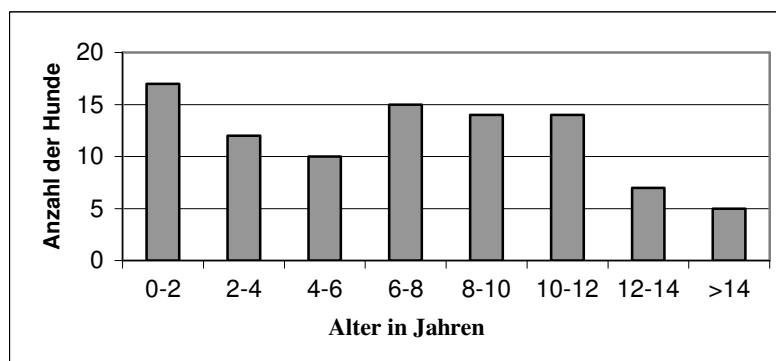
Es wurden 94 Hunde untersucht. Die Geschlechterverteilung ist in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde (n=94)

	Männlich			Weiblich		
	Männlich intakt	Kastriert	Summe	Weiblich intakt	Kastriert	Summe
Anzahl	37	17	54	26	14	40
Prozent	39,4	18,1	57,5	27,7	14,9	42,5

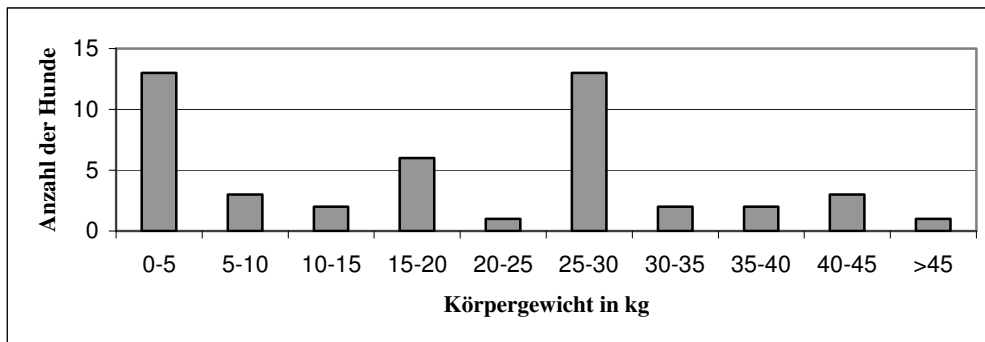
Das Alter wurde bei allen Hunden angegeben. Der jüngste Hund ist neugeboren, der älteste 16 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abbildung 4.1 dargestellt.

Abbildung 4.1: Altersverteilung der untersuchten Hunde



Das Körpergewicht wurde bei 46 Hunden bestimmt. Das Körpergewicht liegt zwischen 0,24 kg (neugeborener Appenzeller Sennenhund) und 52 kg (elf Jahre alter Mischlingshund). Die Körpergewichtsverteilung der untersuchten Hunde ist in Abbildung 4.2 abgebildet.

Abbildung 4.2: Körpergewichtsverteilung der untersuchten Hunde



4.2 Ergebnisse der makroskopischen Untersuchungen

4.2.1 Messergebnisse

Es wurden das Gewicht, die Länge, die Breite und die Höhe der Gl. mandibularis gemessen. Das relative Gewicht wurde rechnerisch ermittelt.

4.2.1.1 Gewicht

4.2.1.1.1 Absolutes Gewicht

Von 91 Hunden wurde das absolute Gewicht der Gl. mandibularis ermittelt.

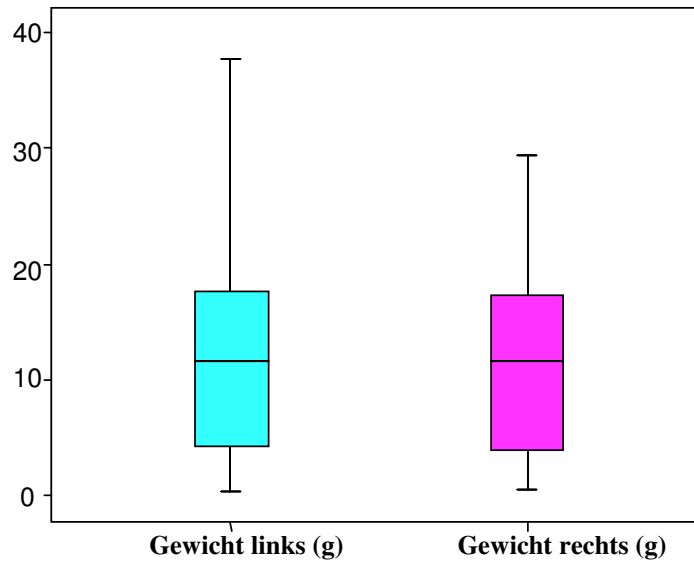
Tabelle 4.2 Absolutes Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis

	Minimum	Median	Maximum
Gewicht links (g)	0,2	11,7	37,6
Gewicht rechts (g)	0,4	11,5	29,3

Der geringste Wert der linken Gl. mandibularis von 0,2 g wird bei einem einen Tag alten Welpen, von dem keine Rassen- und Körpergewichtsangabe vorlagen, ermittelt. Das höchste absolute Gewicht der linken Gl. mandibularis von 37,6 g wird bei einem zehn Jahre alten, männlich intakten Neufundländer ermittelt. Der geringste Wert der rechten Drüse von 0,4 g wird bei einem fünf Tage alten Setterwelpen und bei einem sechs Wochen alten Chihuahua erhoben. Das höchste absolute Gewicht von 29,3 g der rechten Gl. mandibularis wird bei einer

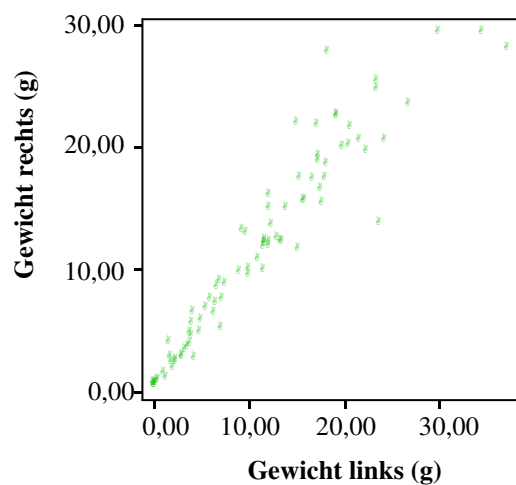
vier Jahre alten, männlich intakten Dogge festgestellt. Der Median liegt bei 11,7 g (links) und 11,5 g (rechts). Die geschilderten Werte sind in Abbildung 4.3 und in Tabelle 4.2 dargestellt.

Abbildung 4.3: Absolutes Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis

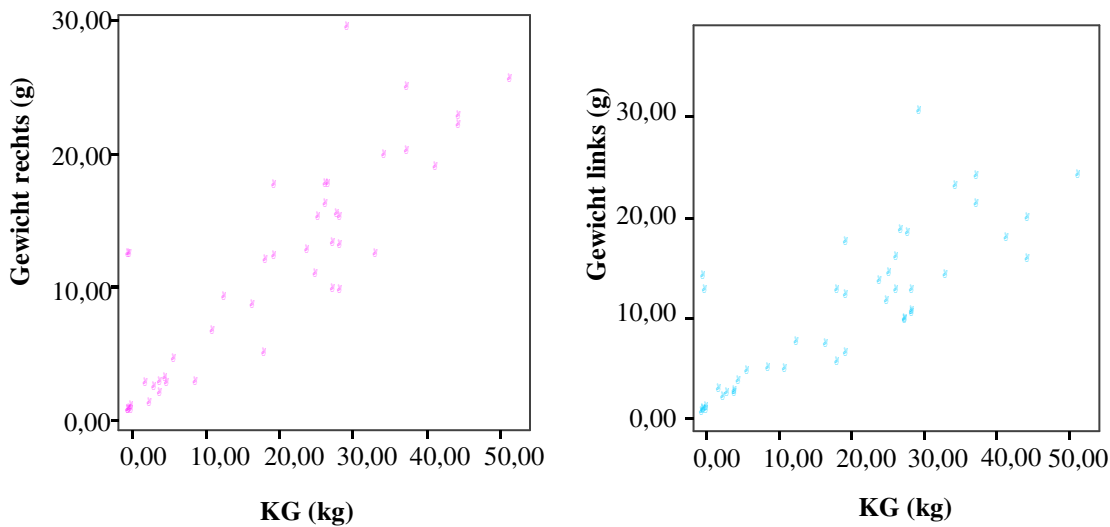


Zwischen dem Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis besteht eine Korrelation. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 4.4 verdeutlicht. Weiterhin ist mit steigendem Körpergewicht ein höheres Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis festzustellen (Abbildungen 4.5 und 4.6).

Abbildung 4.4: Zusammenhang zwischen dem absoluten Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis



Abbildungen 4.5 und 4.6: Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht (KG) und dem absoluten Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis



Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergibt eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Körpergewicht und den absoluten Gewichten der linken und rechten Gl. mandibularis. Die Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3: Korrelationskoeffizient von Körpergewicht (KG) und absolutem Gewicht (AG)

	KG	AG links	AG rechts
KG	1	0,810	0,865

Zwischen dem Alter und dem absoluten Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis ist hingegen kein Zusammenhang feststellbar (Abbildungen 4. 7 und 4.8). Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ergibt das gleiche Ergebnis (Tabelle 4.4)

Abbildungen 4.7 und 4.8: Zusammenhang zwischen dem Alter und dem absoluten Gewicht der rechten und linken Gl. mandibularis

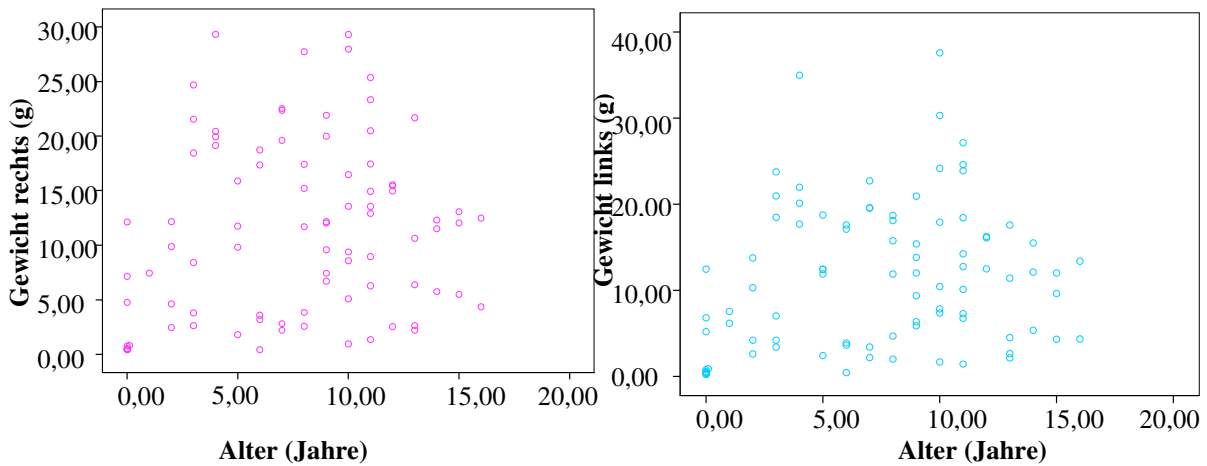


Tabelle 4.4: Korrelationskoeffizient von Alter und absolutem Gewicht (AG)

	Alter	AG links	AG rechts
Alter	1	0,194	0,190

4.2.1.1.2 Relatives Gewicht

Das relative Gewicht der Speicheldrüsen von 46 Hunden wurde aus dem Quotienten absolutes Gewicht in g und Körpergewicht in kg berechnet.

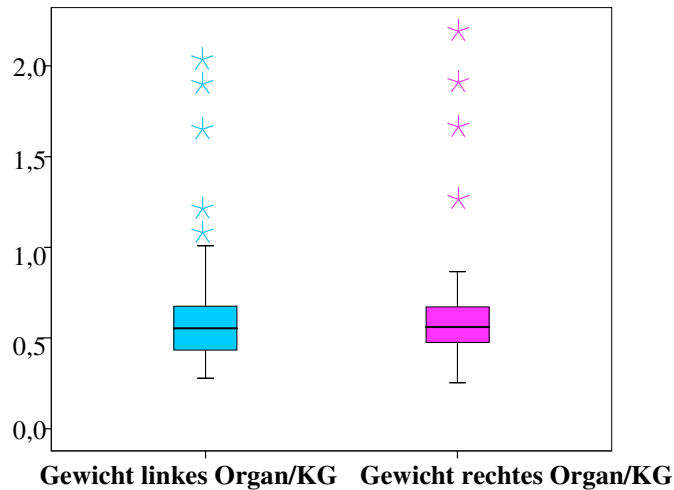
Tabelle 4.5 Relatives Gewicht (RG) der linken und rechten Gl. mandibularis

	Minimum	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Maximum
RG links (g/kg)	0,3	0,4	0,6	0,7	29,7
RG rechts (g/kg)	0,3	0,5	0,6	0,7	52,9

Das niedrigste relative Gewicht von 0,3 g/kg der linken Gl. mandibularis wird bei einem zehn Jahre alten, weiblich kastrierten Husky, das höchste von 29,7 g/kg bei einem vier Jahre alten, männlich intakten Sibirischen Husky berechnet. Das niedrigste relative Gewicht von 0,3 g/kg der rechten Gl. mandibularis wird bei einem zehn Jahre alten, weiblich kastrierten Husky, das höchste bei einem vier Jahre alten, männlichen intakten Sibirischen Husky ermittelt. Der Median liegt beidseits bei 0,6 g/kg. 50 % der Werte liegen zwischen 0,4 g/kg und 0,7 g/kg

(links) und zwischen 0,5 g/kg und 0,7 g/kg (rechts). Diese Daten sind in Abbildung 4.9 und in Tabelle 4.5 dargestellt.

Abbildung 4.9: Relatives Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis



4.2.1.1.3 Zusammenhang zwischen absolutem bzw. relativem Gewicht und Geschlecht

Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Hunde und dem absoluten bzw. relativen Gewicht der Gl. mandibularis untersucht. Es wurden das Minimum, das Maximum und der Median ermittelt.

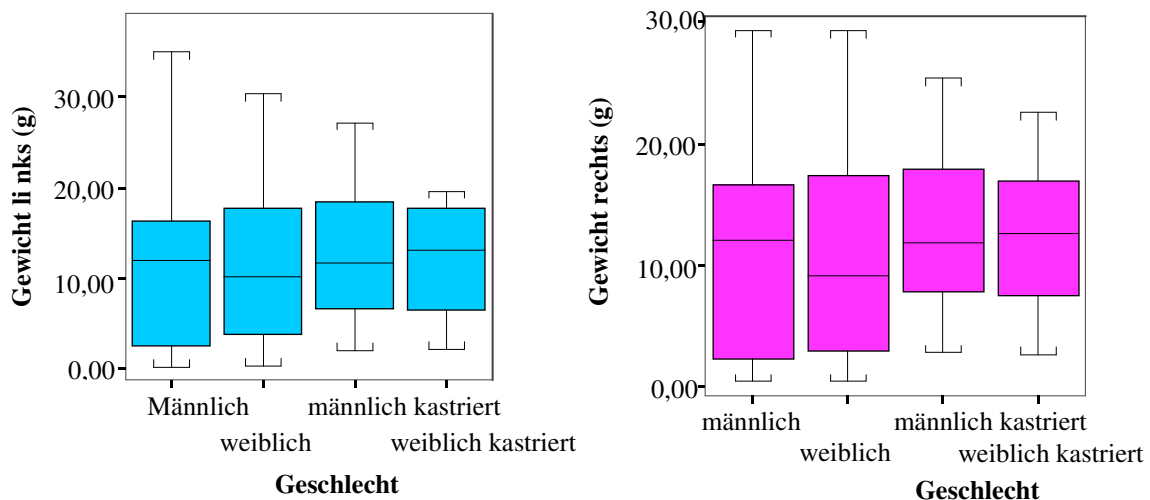
Tabelle 4.6: Absolutes Gewicht (AG) und Geschlechterverteilung

		Minimum	Median	Maximum
AG links (g)	Männlich intakt	0,2	12,0	37,6
	Männlich kastriert	27,1	11,7	2,0
	Weiblich intakt	0,4	10,1	30,3
	Weiblich kastriert	2,2	13,1	19,6
AG rechts (g)	Männlich intakt	0,4	12,0	29,3
	Männlich kastriert	2,8	11,9	25,4
	Weiblich intakt	0,4	9,1	29,3
	Weiblich kastriert	22,5	12,6	2,6

Der Median des absoluten Gewichts der Gl. mandibularis der männlich intakten Tiere liegt mit 12,0 g (links) und 12,0 g (rechts) nur undeutlich höher als bei den männlich kastrierten Tieren (links: 11,7 g; rechts: 11,9). Der Median ist sowohl links als auch rechts bei den männlich intakten Tieren höher als bei den weiblich intakten (links: 10,1 g; rechts: 9,1 g).

Der Median des absoluten Gewichts liegt bei den weiblich intakten Tieren sowohl links (10,1 g) als auch rechts höher als bei den weiblich kastrierten Tieren (links: 13,1 g; rechts: 12,6 g). Die einzelnen Werte sind in Tabelle 4.6 und in den Abbildungen 4.10 und 4.11 dargestellt.

Abbildungen 4.10 und 4.11: Absolutes Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis nach Geschlechtern gruppiert



Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man das relative Gewicht in Beziehung zu den Geschlechtern stellt.

Tabelle 4.7: Relatives Gewicht (RG) und Geschlechterverteilung

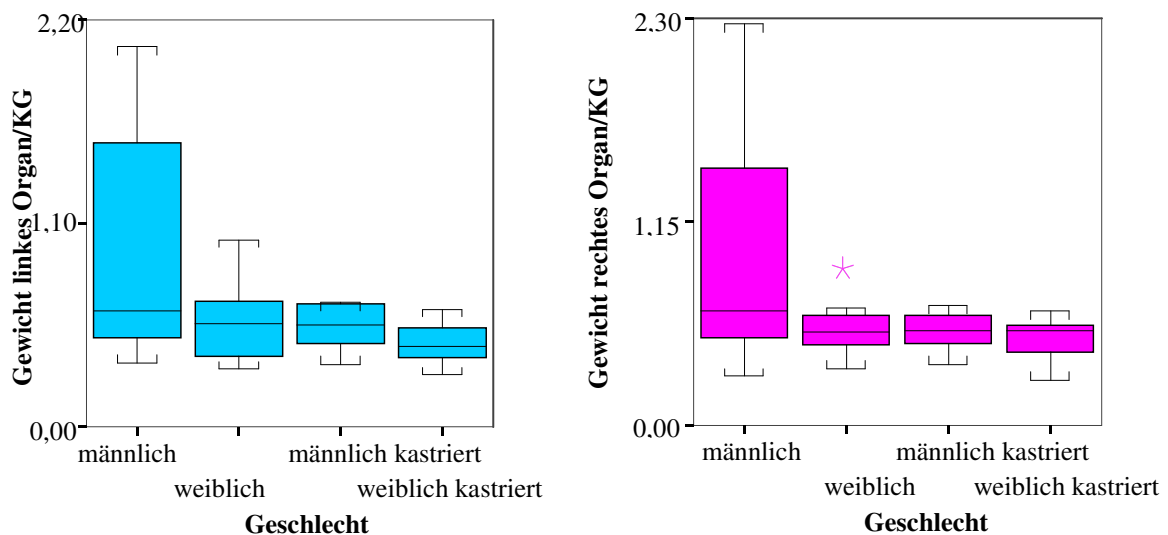
		Minimum	Median	Maximum
RG links (g/kg)	Männlich intakt	0,3	0,6	59,9
	Männlich kastriert	0,3	0,6	0,7
	Weiblich intakt	0,3	0,56	1,0
	Weiblich kastriert	0,3	0,4	0,6
RG rechts (g/kg)	Männlich intakt	0,3	0,7	52,9
	Männlich kastriert	0,3	0,5	0,7
	Weiblich intakt	0,3	0,5	1,0
	Weiblich kastriert	0,3	0,5	0,6

Der Median des relativen Gewichts der Gl. mandibularis der männlich intakten Tiere liegt mit 0,6 g/kg (links) und 0,7 g/kg (rechts) nur unwesentlich höher als bei den männlich kastrierten Tieren (links: 0,6 g/kg; rechts: 0,5g/kg). Der Median ist sowohl links als auch rechts bei den männlich intakten Tieren höher als bei den weiblich intakten (links: 0,6 g/kg; rechts: 0,5 g/kg).

Der Median des relativen Gewichts liegt bei den weiblich intakten Tieren links (0,6 g/kg) höher als bei den weiblich kastrierten Tieren (links: 0,4 g/kg). Der Wert für Median rechts ist gleich (0,5 g/kg).

Die einzelnen Werte sind in Tabelle 4.7 und in den Abbildungen 4.11 und 4.12 dargestellt.

Abbildung 4.11 und 4.12: Relatives Gewicht der linken und rechten Gl. mandibularis nach Geschlechtern (Geschl.) gruppiert



4.2.1.2 Maße

Es wurde die Länge, die Breite und die Höhe der linken und rechten Gl. mandibularis von 91 Hunden ermittelt.

Tabelle 4.8: Abmessungen der Gll. mandibulares

	Minimum	Median	Maximum	25. Perzentil	75. Perzentil
Länge (cm) links	0,90	3,80	5,70	2,60	4,20
Länge (cm) rechts	0,90	3,80	5,70	2,70	4,20
Breite (cm) links	0,80	2,80	4,80	1,90	3,00
Breite (cm) rechts	0,80	2,80	4,50	2,00	3,20
Höhe (cm) links	0,30	1,50	3,00	1,13	1,90
Höhe (cm) rechts	0,20	1,40	3,00	1,00	1,90

Das Minimum liegt bei 0,9 cm Länge und wird bei einem fünf Tage alten Setterrüden gemessen. Die längste Gl. mandibularis mißt 5,7 cm und wird bei einer vier Jahre alten, männlich intakten Dogge gefunden. Die breiteste Gl. mandibularis mit 4,8 cm wird bei einem zehn Jahre alten, männlich intakten Neufundländer ermittelt. Die höchste Gl. mandibularis liegt bei 3 cm und wird bei einem sieben Jahre alten, weiblich kastrierten Doggenmischling festgestellt.

Die Daten im Einzelnen sind in Tabelle 4.8 und in Abbildungen 4.13 bis 4.15 dargestellt.

Abbildung 4.13 und 4.14: Länge und Breite der linken und rechten Gl. mandibularis

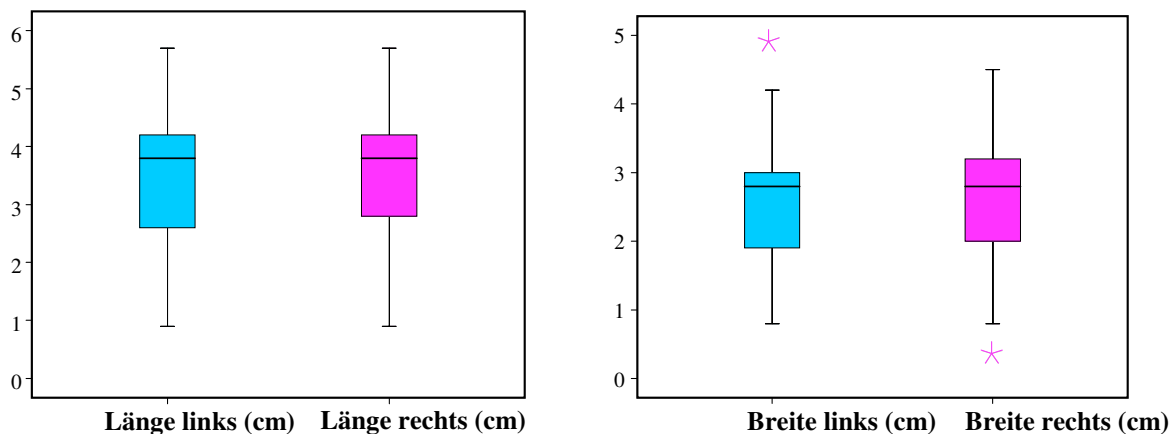
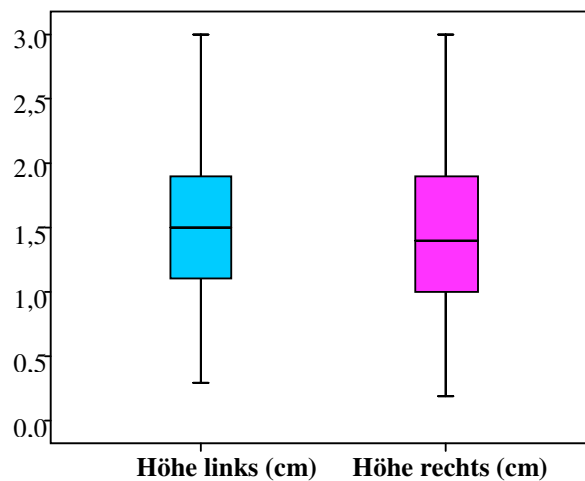


Abbildung 4.15: Höhe der linken und rechten Gl. mandibularis



Wie beim absoluten Gewicht der Gll. mandibulares ist auch bei der Länge, Breite und Höhe ein Zusammenhang zwischen linker und rechter Gl. mandibularis zu erkennen (Abbildungen 4.16 - 4.18).

Abbildungen 4.16 und 4.17: Zusammenhang von Länge der linken und rechten Gl. mandibularis sowie Breite der linken und rechten Gl. mandibularis

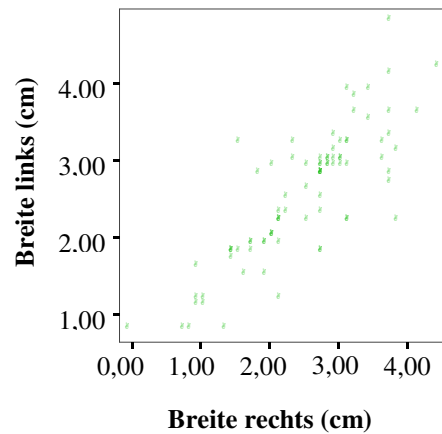
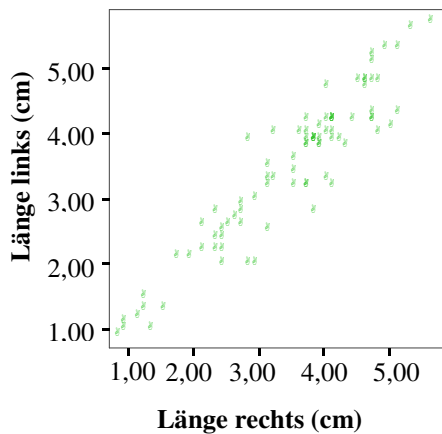
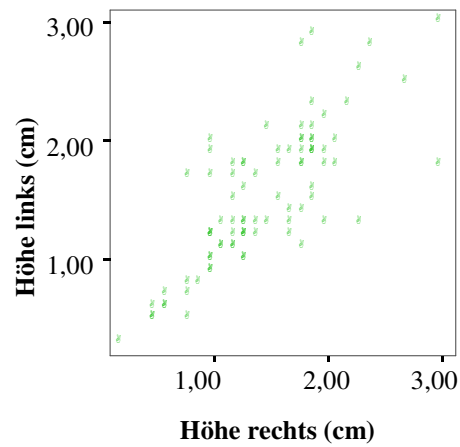


Abbildung 4.18: Zusammenhang von der Höhe der linken und rechten Gl. mandibularis



Durch die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson ist eine deutliche Korrelation von Länge, Breite und Höhe sowie Körpergewicht feststellbar (Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9: Korrelationskoeffizient von Körpergewicht (KG) und Abmessungen (Länge L, Breite B, Höhe H) der Gll. mandibulares

	KG	L links	L rechts	B links	B rechts	H links	H rechts
KG	1	0,814	0,868	0,805	0,786	0,808	0,837
L links	0,814	1	0,940	0,879	0,798	0,697	0,760
L rechts	0,868	0,940	1	0,863	0,836	0,761	0,771
B links	0,805	0,879	0,863	1	0,818	0,695	0,749
B rechts	0,786	0,798	0,836	0,818	1	0,722	0,785
H links	0,808	0,697	0,761	0,695	0,722	1	0,773
H rechts	0,837	0,760	0,771	0,749	0,785	0,773	1

4.3 Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen

4.3.1 Histologische Normalbefunde

Es wurden 94 Gll. mandibulares, wie unter 3.9 beschrieben, histologisch untersucht.

4.3.1.1 Endstücke

4.3.1.1.1 HE-Färbung

Die mukösen Azini der Gl. mandibularis des Hundes färben sich in der HE-Färbung schwach basophil, die sero-mukösen Halbmonde basophil (Abbildung 4.19).

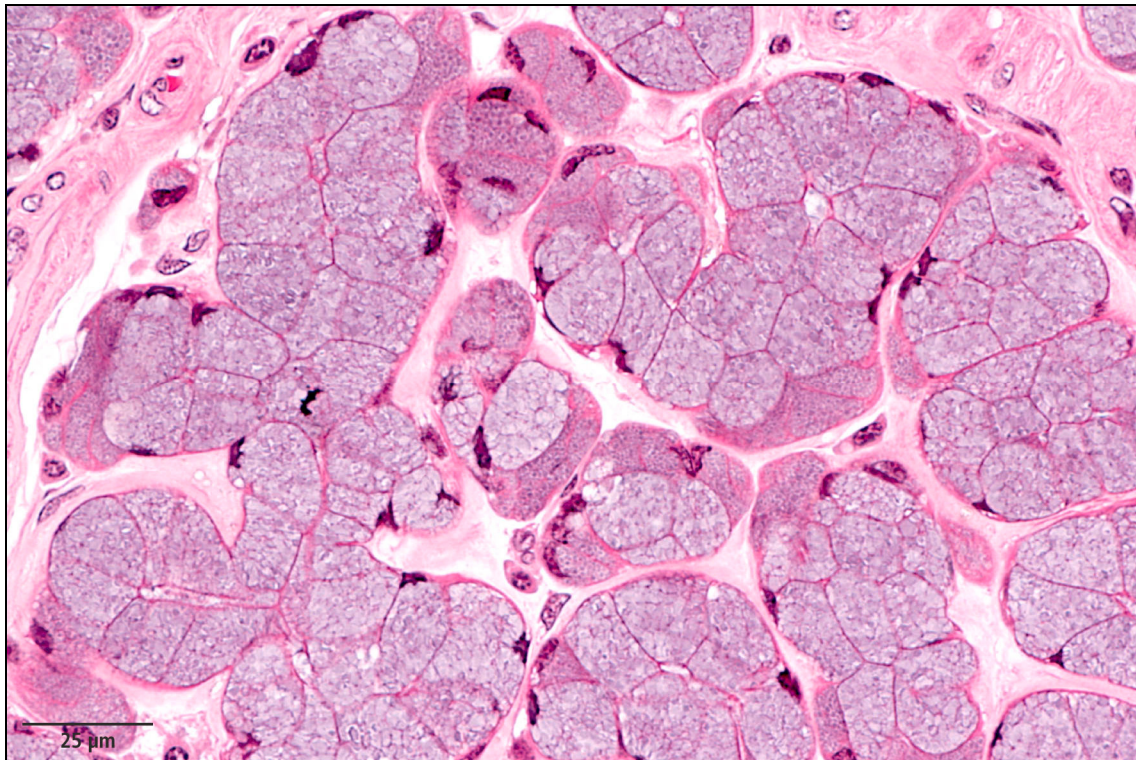


Abbildung 4.19: Azini (Drüsenendstücke) und Halbmonde der Gl. mandibularis, HE-Färbung; Kunststoff

4.3.1.1.2 Alcianblau-Färbungen

Die Alcianblaufärbung bei pH 2,5 ermöglicht den Nachweis saurer Mukosubstanzen ohne Unterscheidung von Karboxyl- und Sulfatgruppen. Saure Mukosubstanzen färben sich leuchtendblau. Die Kerne erscheinen hellrot. Bei der Alcianblaufärbung bei pH 1,0 werden nur die sulfatierten Mukosubstanzen (Sulfomuzine) leuchtendblau gefärbt. Beim Gegenfärben mit PAS werden neutrale Mukosubstanzen und Polysaccharide rot, PAS-negative-saure Mukosubstanzen leuchtendblau und PAS-positiv-saure Mukosubstanzen in den entsprechenden Mischfarben gefärbt.

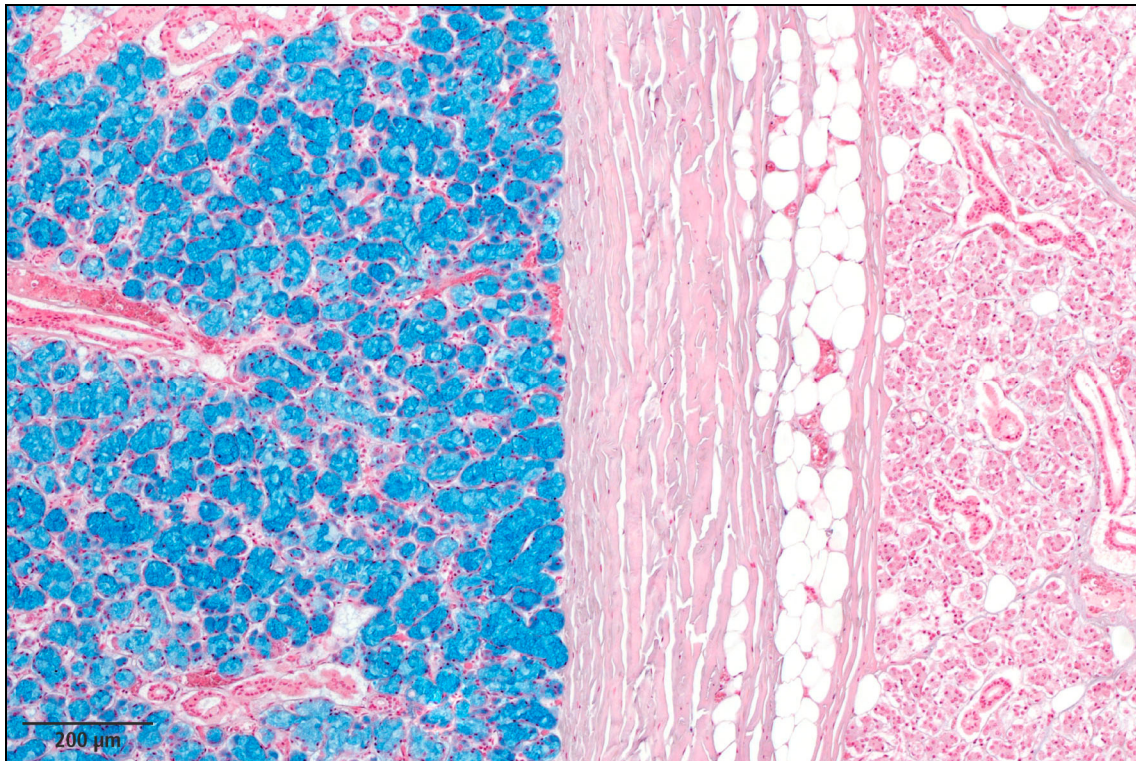


Abbildung 4.20: linker Teil der Abbildung muköse Azini und Gangsystem der Gl. mandibularis, rechter Teil seröse Azini der Gl. parotis, Alcianblaufärbung pH 2,5, Gegenfärbung mit Kernechtrot

Die mukösen Azini färben sich in der Alcianblaufärbung bei pH 1,0 und pH 2,5 leuchtendblau. Beim Gegenfärben mit PAS sind die Azinuszellen leuchtendblau und in den

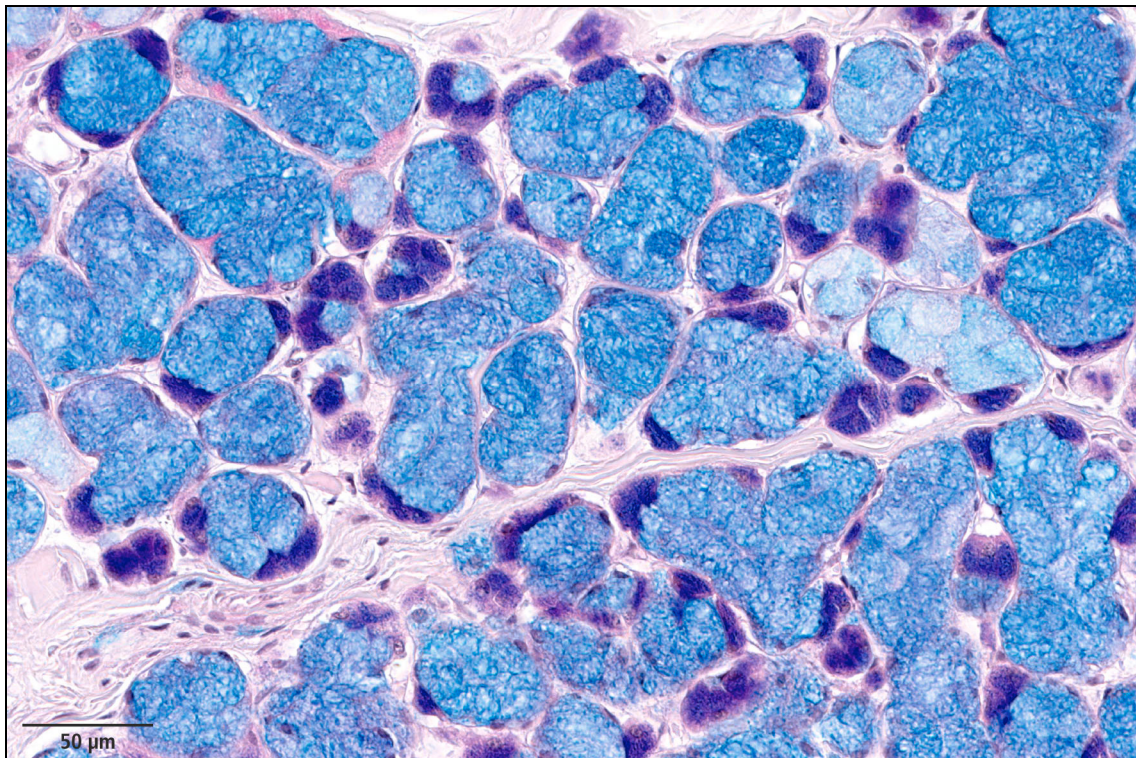


Abbildung 4.21: Darstellung der mukösen Azini mit den sero-mukösen Halbmonden, Kombination von Alcianblaufärbung (pH 1,0) mit PAS-Reaktion; Paraffin

Mischfarben zwischen rot und blau gefärbt. Die sero-mukösen Halbmonde sind in den Zwischenfarben gefärbt (Abbildung 4.21). Somit werden in den mukösen Zellen Sulfomuzine, Sialomuzine und neutrale Mukosubstanzen, in den sero-mukösen Halbmonden neutrale und nicht sulfatierte, saure Mukosubstanzen nachgewiesen.

4.3.1.1.3 PAS-Reaktion

PAS-positive Strukturen (Abbildung 4.22) färben sich je nach Menge der enthaltenen Substanzen rosa bis purpurrot. Neben Glykogen reagieren neutrale Mukosubstanzen sowie einige Sulfo- und Sialomuzine. Die neutralen Mukopolysaccharide der Azinuszellen der Gl. mandibularis färben sich purpurrot. In dem Gangsystem finden sich nur Spuren von PAS-positiven Substanzen.

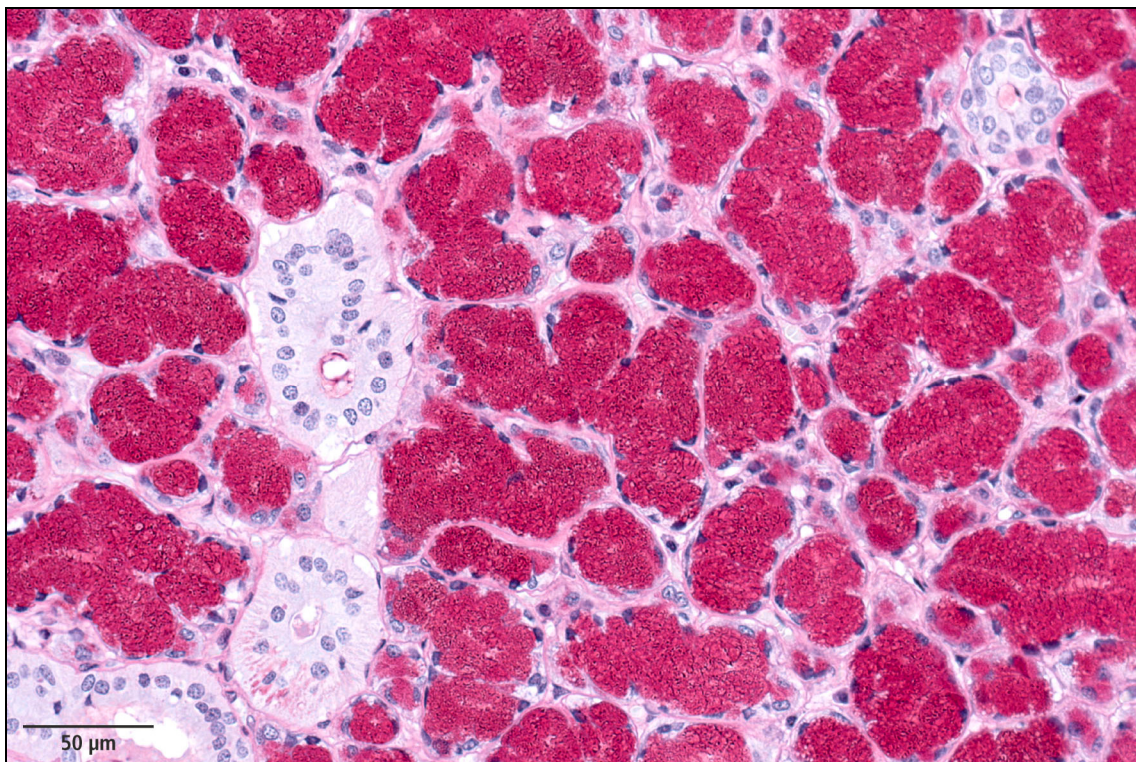


Abbildung 4.22: Muköse Azini und Streifenstücke der Gl. mandibularis, PAS-Reaktion, Kunststoff

4.3.1.1.4 Semidünnschnitte

In der Abbildung 4.23 wird die blaue bis metachromatisch rote Färbung der sauren Mukosubstanzen in den Azinuszellen dargestellt.

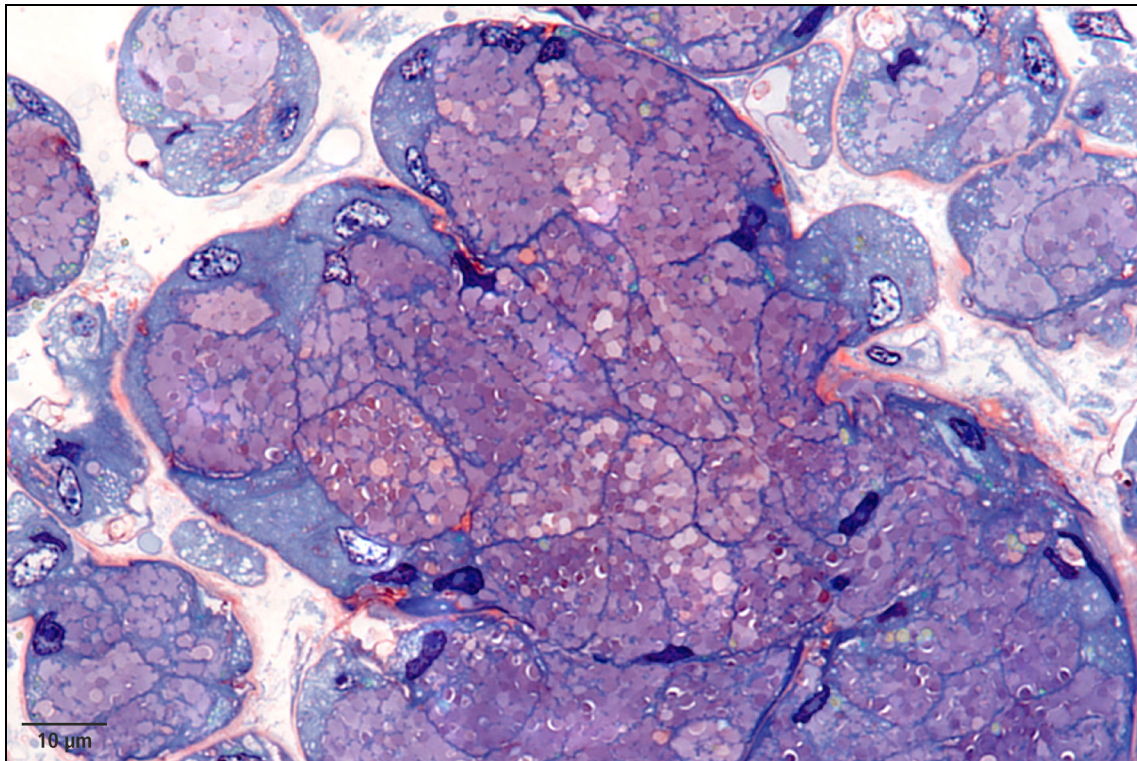


Abbildung 4.23: Semidünnschnitt der Gl. mandibularis mit mukösen Drüsenzellen und seromukösen Halbmonde, Toluidinfärbung, Gegenfärbung mit Safranin

4.3.1.1.5 Immunhistochemie

4.3.1.1.5.1 Vimentin

Vimentin ist das Zytoskelettprotein von mesenchymalen Zellen z. B von Endothelien. In den immunhistochemischen Präparaten wurden die endothelialen Strukturen der Gefäße dargestellt. Myoepithelzellen konnten nicht nachgewiesen werden.

4.3.1.1.5.2 S 100-Protein

S 100 stellt eine Gruppe von relativ kleinen Proteinen dar, die als gemeinsame Eigenschaft Kalzium-Ionen binden und dann in Abhängigkeit von der intrazellulären Kalzium-Konzentration andere Proteine (u.a. Proteinkinasen) aktivieren. Sie sind somit an der Transduktion von Kalzium-abhängigen Signalwegen beteiligt. Der Name dieser Proteinfamilie leitet sich von der Eigenschaft ab, dass diese Proteine in 100% gesättigter Ammoniumsulfat-Lösung löslich bleiben, während andere Proteine ausfallen. S100-Proteine findet sich v. a. in der Glia und in Ependymzellen des ZNS.

In den Präparaten zeigen die Myoepithelzellen keine Reaktion mit dem Antikörper gegen das S 100-Protein. Als endogene positive Kontrolle fungieren Nervenzellen in den Schnitten.

4.3.1.1.5.3 Aktin

Aktine sind Zytoskelettproteine, die in allen eukaryontischen Zellen vorkommen. Sie bilden neben den Mikrotubuli und den Intermediärfilamenten die dritte Gruppe von filamentären Zytoskelettproteinen. Aktinfilamente sind in der Evolution hoch konserviert. Die Aktinfilamente werden aus helikal angeordneten, globulären Aktin-Proteinen mit jeweils 375 Aminosäuren gebildet. Zusammen mit anderen Proteinen (u.a. Myosin) vermitteln die Aktinfilamente Bewegungen.

Aktin wird in allen Muskelzellen gefunden. Quergestreifte Muskulatur, Herzmuskulatur und glatte Muskulatur sind Aktin-positiv. Myoepithelzellen in der Gl. mandibularis zeigten eine Expression von Aktin (Abbildung 4.24).

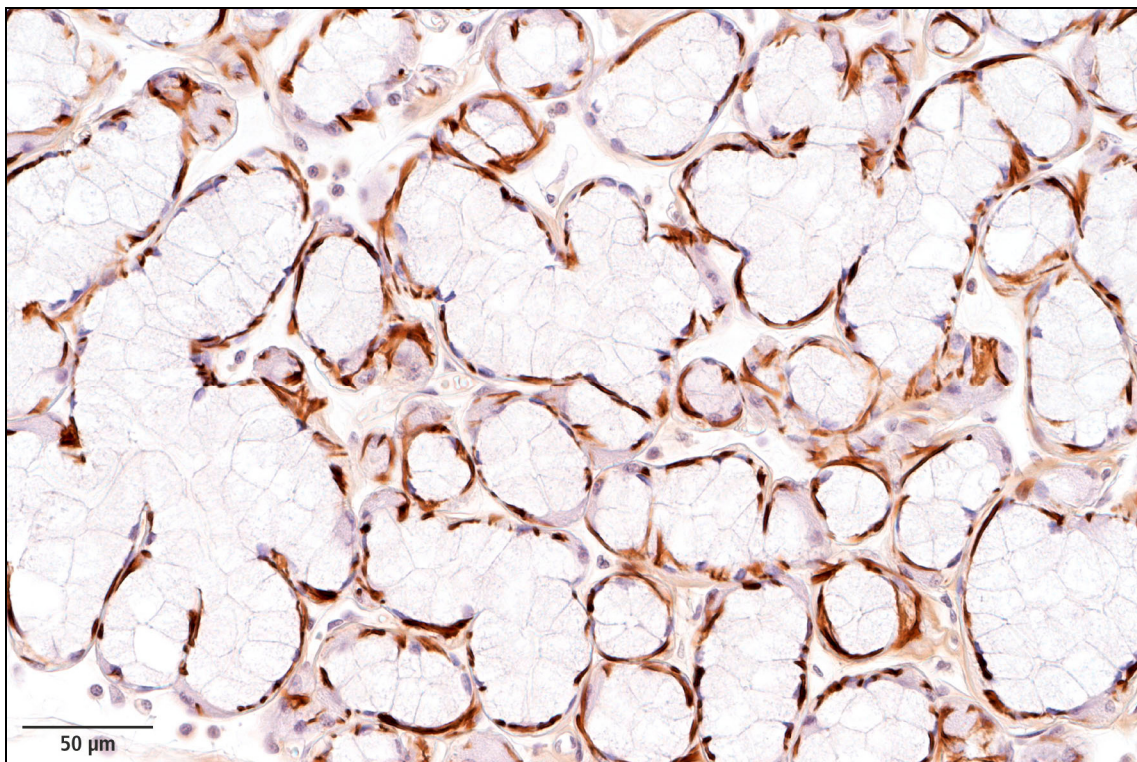


Abbildung 4.24: Myoepithelzellen in der Gl. mandibularis des Hundes, positive Reaktion (Braunfärbung) der kontraktile Elemente der Myoepithelzellen; Immunperoxidase Anti-Aktin, Gegenfärbung mit Hämalaun

4.3.1.1.5.4 Desmin

Desmin ist ein Intermediärfilament, das sowohl in glatter als auch quergestreifter Muskulatur zu finden ist. Eine Expression von Desmin zeigte die Tunica muscularis der Gefäße. Myoepithelzellen konnten nicht nachgewiesen werden.

4.3.1.1.6 Elektronenmikroskopie

Die Azinuszellen der Endstücke sind von pyramidaler Form. Die Basalmembran ist nur wenig gefaltet. Zwischen den Zellen der Endstücke sind „tight junctions“ zu beobachten. Die basale und laterale Plasmamembran bilden Desmosomen aus. Die Position des Kerns ist abhängig von der Anzahl an sekretorischen Granula. Der Golgi-Apparat befindet sich meist im supranukleären Areal. Die Mitochondrien sind überwiegend länglich. Die Mitochondrien sind über das ganze Zytoplasma verteilt. Die kontraktile Elemente der Myoepithelzellen können elektronenmikroskopisch dargestellt werden. (Abbildung 4.25). Der Kern der Myoepithelzelle ist abgeflacht. In der Myoepithelzelle sind Mitochondrien und das raue ER nur spärlich vorhanden.

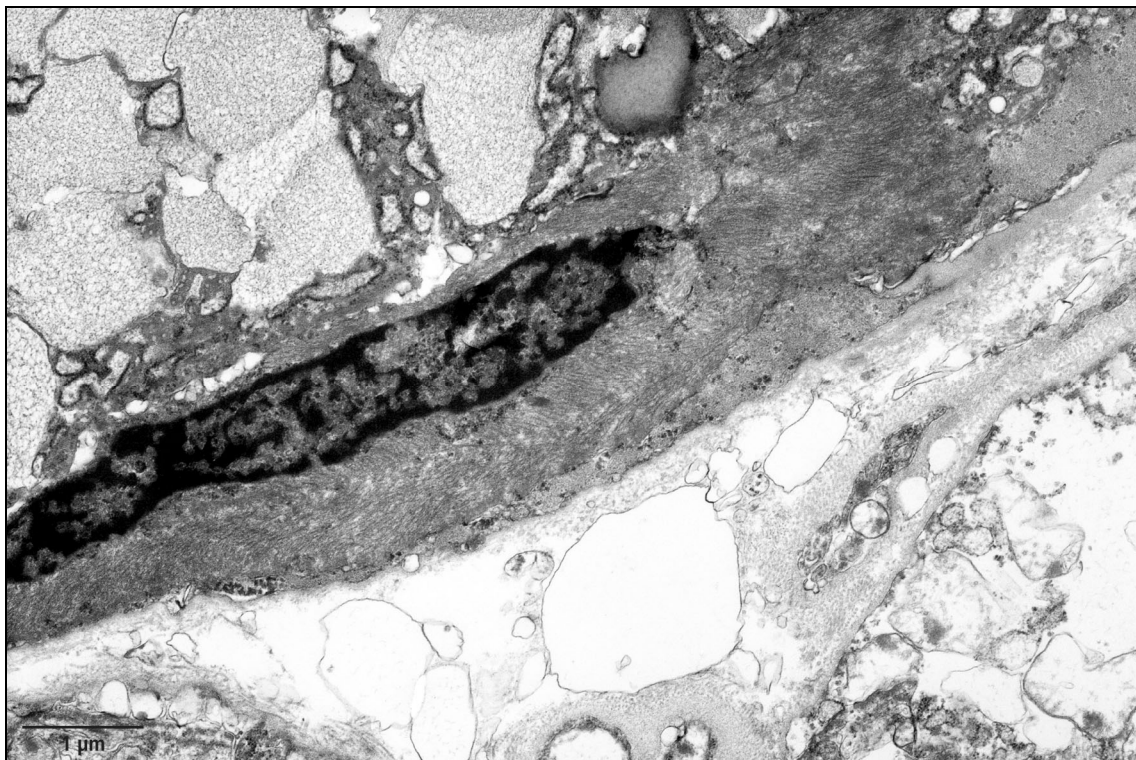


Abbildung 4.25: Myoepithelzelle mit Darstellung der kontraktile Elemente in der Gl. mandibularis eines 12 Jahre alten weiblich kastrierten Hovawarts, elektronenmikroskopische Aufnahme

4.3.1.2 Gangsystem

4.3.1.2.1 Immunhistochemie

4.3.1.2.1.1 Zytokeratin

Zytokeratine werden von epithelialen Zellen gebildet und repräsentieren als Intermediärfilamente den wichtigsten Teil des Zytoskeletts. Sie sind zytoplasmatisch lokalisiert.

Die epithelialen Strukturen der Schaltstücke, Streifenstücke und Ausführungsgänge wurden mit Hilfe der Immunhistochemie in der Gl. mandibularis nachgewiesen (Abbildung 4.26). Positive Reaktionen zeigen die epithelialen Strukturen des Ausführungsganges, des Schalt- und des Streifenstückes.

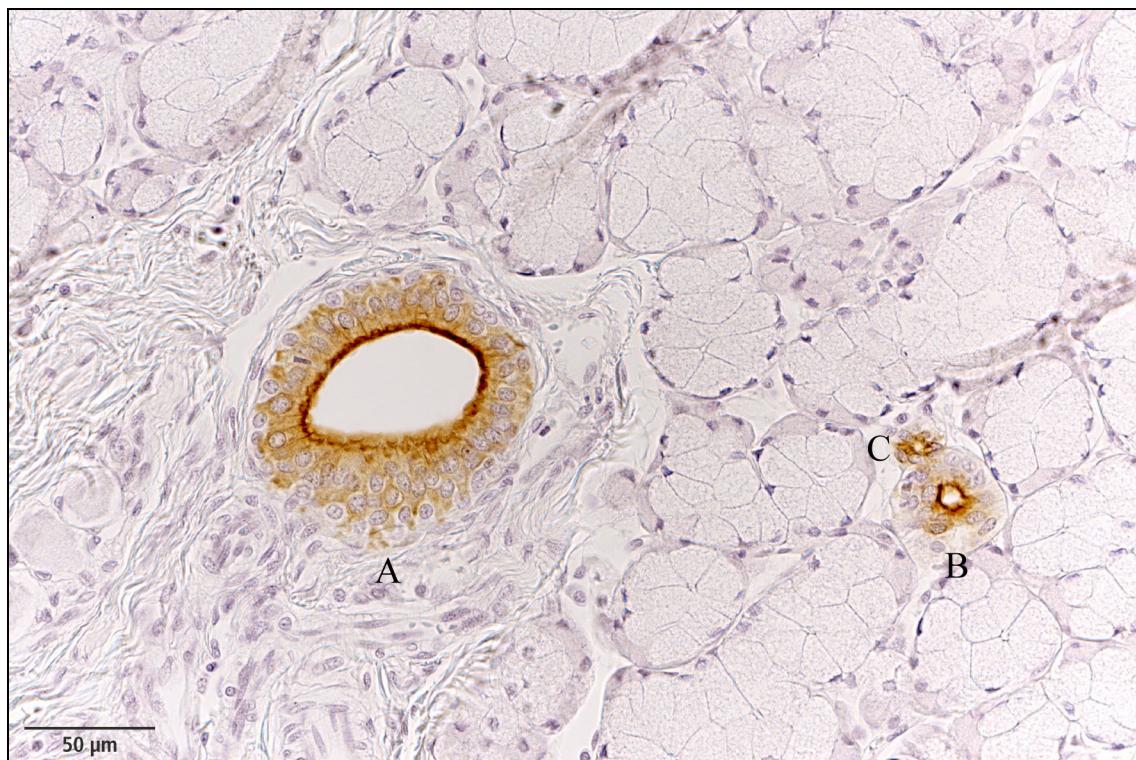


Abbildung 4.26: Ausführungsgang (A), Streifenstück (B), Schaltstück (C) in der Gl. mandibularis, positive Reaktion (Braunfärbung) der epithelialen Strukturen, Immunperoxidase anti-Zytokeratin

4.3.1.3 Gefäßstrukturen

In den Kapillaren können die Endothelzellen durch den enzymhistochemischen Nachweis der Alkalischen Phosphatase (Rotfärbung) nachgewiesen werden (Abbildung 4.27).

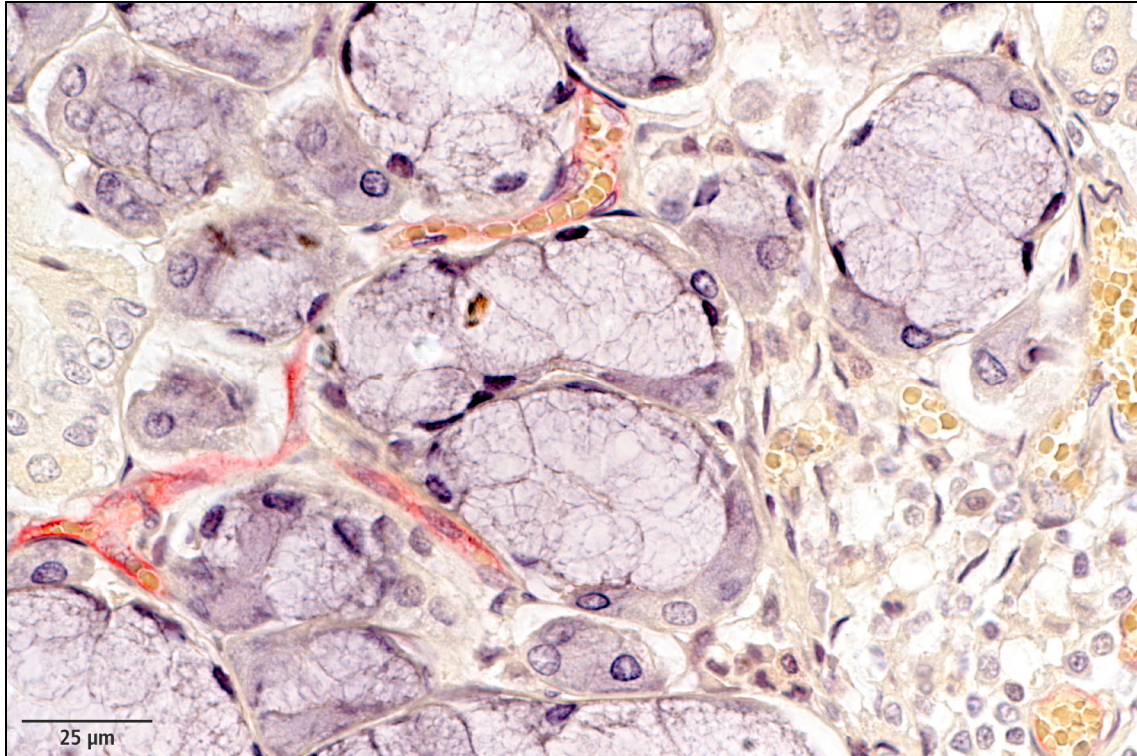


Abbildung 4.27: Nachweis der Alkalischen Phosphatase (Rotfärbung) in den Endothelzellen, Kunststoff

4.3.1.4 Auftreten verschiedener Zellen in der Gl. mandibularis

In der Gl. mandibularis können bei älteren Tieren regelmäßig Onkozyten, verschiedene Entzündungszellen und Fettzellen nachgewiesen werden. Die Häufigkeiten des gering-, mittel- und hochgradigen Auftretens bzw. Fehlens der Onkozyten, Mastzellen, Plasmazellen/Lymphozyten, Makrophagen, der hochvakuolisierten Zellen und Fettzellen werden in Tabelle 4.10 dargestellt.

Tabelle 4.10: Grad des Auftretens verschiedener Zellarten in der Gl. mandibularis

	fehlend/ geringgradig	mittelgradig	hochgradig	Gesamt
Onkozyten	46	41	7	94
Mastzellen	93	1	0	94
Plasmazellen Lymphozyten	54	36	4	94
Neutrophile Granulozyten	80	14	0	94
Makrophagen	90	4	0	94
Hochvakuolisierte Zellen	92	2	0	94
Fettzellen	89	5	0	94

Zusammenfassend lässt sich die zelluläre Zusammensetzung wie folgt darstellen:

1. Ein mittelgradiges und zum geringen Teil hochgradiges Auftreten von Onkozyten in der Gl. mandibularis wird bei 51,1 % der untersuchten Speicheldrüsen (48 Fälle) gefunden. Die Tiere mit Onkozyten in der Gl. mandibularis sind zwischen 8 und 16 Jahre alt. Der Median liegt bei elf Jahren, das 25. Perzentil bei neun Jahren und das 75. Perzentil bei 12,5 Jahren.
2. Unter 94 Hunden finden sich bei 40 Tieren erhöhte Anzahl von Lymphozyten bzw. Plasmazellen. Sie treten mit Ausnahme von vier Fällen in mittelgradigem Ausmaß auf. Viermal ist das Auftreten der Entzündungszellen hochgradig. In 16 der Fälle sind die Entzündungszellen um die Ausführungsgänge gelegen, 21 im Interstitium verteilt und in drei Fällen ist ein klarer Bezug zum Bindegewebe zu erkennen. Plasmazellen sind immer geringgradig vorhanden. Bei Neugeborenen sind in vier Fällen lymphozytenähnliche Zellen vorhanden. Die genaue Zuordnung dieser Zellen ist allerdings nicht möglich.
3. Neutrophile Granulozyten werden bei 14 Hunden beobachtet. Das Auftreten war immer mittelgradig.
4. Fettzellen werden bei fünf Hunden gefunden. Dabei handelt es sich um mittelgradige Befunde.
5. Eine Ansammlung von Makrophagen werden in vier Fällen festgestellt.
6. Bei zwei Hunden sind hochvakuolisierte Zellen mit mittelgradigem Auftreten gefunden.
7. In der Regel sind in der Gl. mandibularis die Mastzellen geringgradig vorhanden. In einem Fall sind die Mastzellen mittelgradig vorhanden.

4.3.1.5 Onkozyten

Innerhalb des epithelialen Zellverbandes des Gangsystems können einzelne oder mehrere Zellen beobachtet werden, deren Zellform lichtmikroskopisch aufgebläht und in der HE-Färbung azidophil ist. Das Zytoplasma ist granuliert. Diese Zellen werden als Onkozyten angesprochen.

Die Mitochondrienanzahl der Onkozyten und der Zellen des Gangsystems ist im elektronenmikroskopischen Bild sehr hoch (Abbildung 4.28). Die Mitochondrien sind nicht pleomorph. Die Onkozyten haben einen eingekerbten Zellkern, der einen Nukleolus beinhaltet. Intramitochondriale Einschlüsse sind feststellbar.

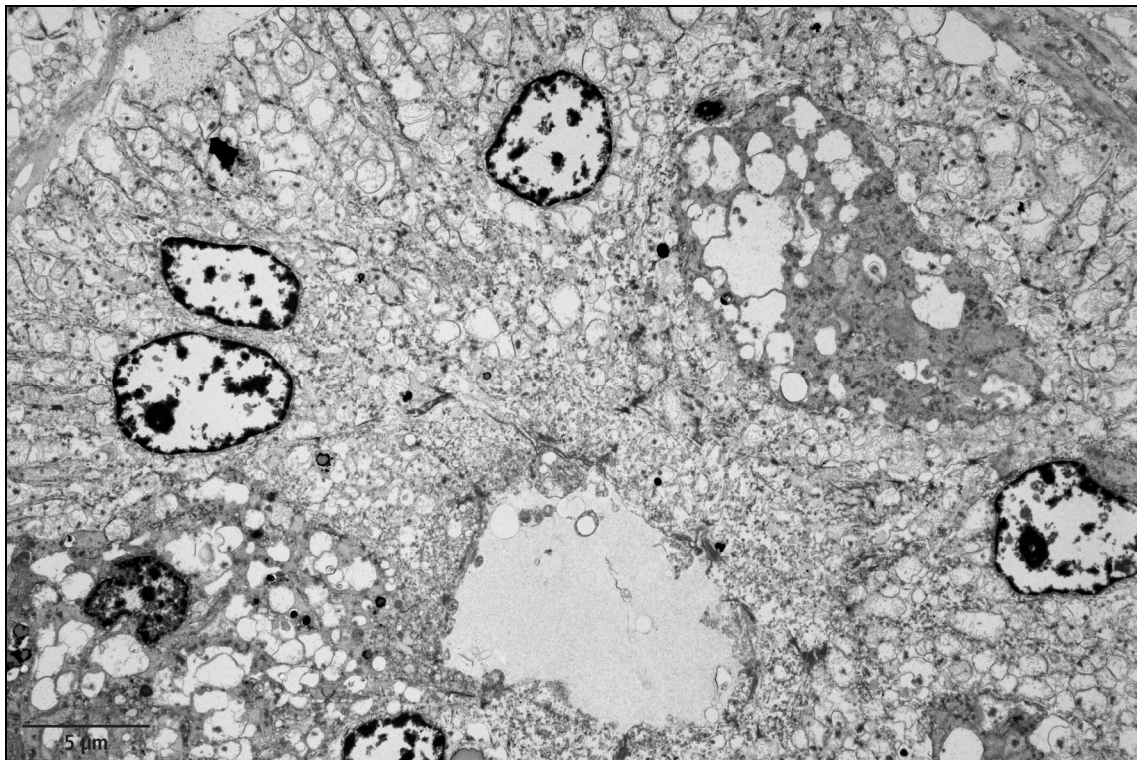


Abbildung 4.28: Streifenstück mit mitochondrienreichen Zellen in der Gl. mandibularis eines 12 Jahre alten weiblich kastrierten Hovawarts, elektronenmikroskopische Aufnahme

4.3.2 Pathohistologische Befunde

4.3.2.1 Sialoadenitis

Bei 36 Hunden kann ein mittelgradiges Auftreten von Lymphozyten bzw. Plasmazellen festgestellt werden. Die Altersaufteilung der Hunde mit Entzündungszellen ist in Tabelle 4.11 dargestellt.

Tabelle 4.11: Alter der Hunde mit mittelgradigem Auftreten von Lymphozyten/Plasmazellen in der Gl. mandibularis

	Minimum	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Maximum
Alter	2	8,5	11	12,5	15

Das Minimum der Hunde mit mittelgradigem Auftreten von Lymphozyten bzw. Plasmazellen liegt bei zwei Jahren (männlich intakte Englische Bulldogge), das Maximum bei 15 Jahre (männlich-kastrierter Colli-Mischling). Der Median liegt bei elf Jahren. Von den Tieren mit Entzündungszellen sind 50 % zwischen 8,5 und 12,5 Jahren, 25 % sind unter 8,5 Jahren.

Bei vier Hunden kann ein hochgradiges Auftreten von Entzündungszellen festgestellt werden. Bei diesen vier Hunden handelt es sich um einen drei Jahre alten, weiblich intakten King Charles Spaniel, einem fünf Jahre alten weiblich intakten Hovawart, einen drei Jahre alten, männlich kastrierten Mischlingshund und einen vierzehn Jahre alten, weiblich intakten Riesenschnauzer.

Bei einer Sialoadenitis sind oft Veränderungen des Gangsystems zu beobachten. Das Lumen der Schalt- und Streifenstücke sowie der Ausführungsgänge ist erweitert und enthält schleimiges, verdicktes Sekret. Nur vereinzelt sind Entzündungszellen im Lumen zu finden. Die Gänge sind im fortgeschrittenen Stadium der Sialoadenitis proliferiert. Es sind Onkozyten in einem fibrosierten Drüsenareal mit einer chronischen lymphoplasmazellulären Entzündung in der Umgebung erkennbar (Abbildung 4.29).

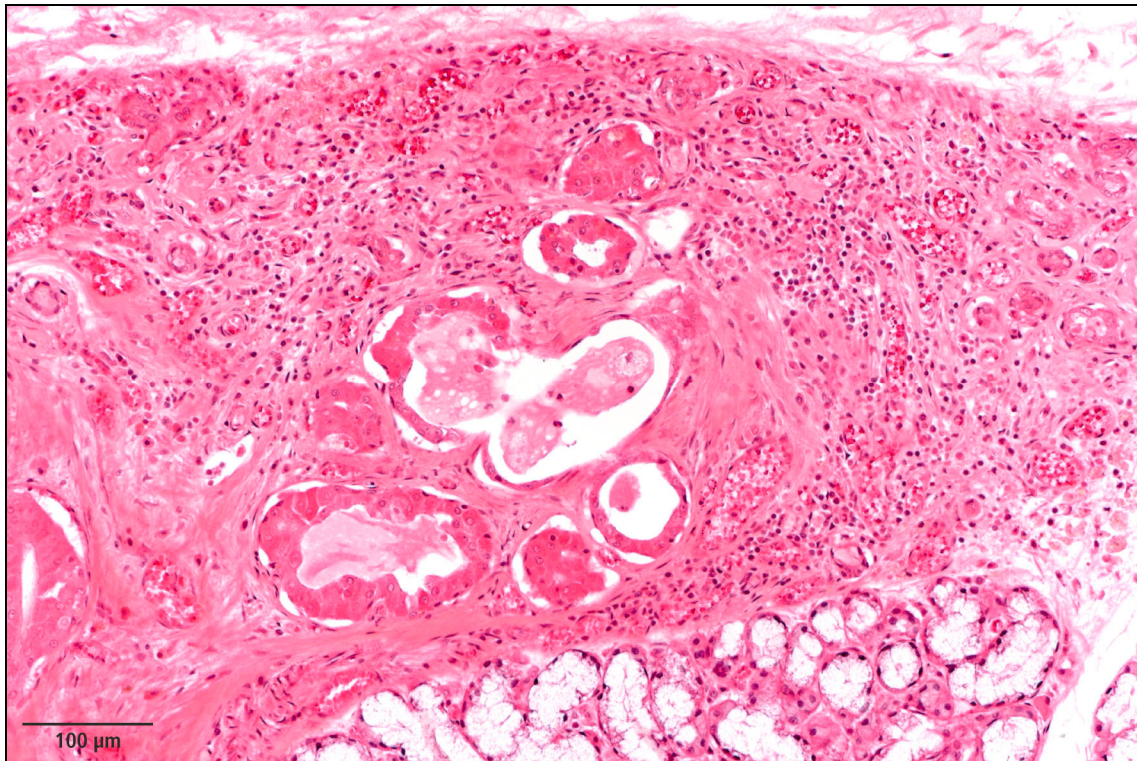


Abbildung 4.29: Entzündungszellen um Ausführungsgänge mit schleimigem Sekret eines 15 Jahre alten, männlich kastrierten Mischlingshundes, HE-Färbung, Kunststoff

Vereinzelt kommt es auch zum Austritt von Speichel in das Drüseninterstitium. Um die Ausführungsgänge sind vereinzelte Lymphozyten oder lymphozytäre Infiltrate zu beobachten. Des weiteren sind multifokale, lymphozytäre, z. T. ausgedehnte Infiltrate im Interstitium vorhanden. In Abbildung 4.30 ist eine interstitielle, akute eitrig-fibrinöse Entzündung zu sehen. In einzelnen Fällen kann eine eitrige Entzündung, teils mit Übergreifen auf das umgebende Gewebe beobachtet werden. Lymphozyten und Plasmazellen sind oft in Verbindung mit Mikrolithen zu beobachten.

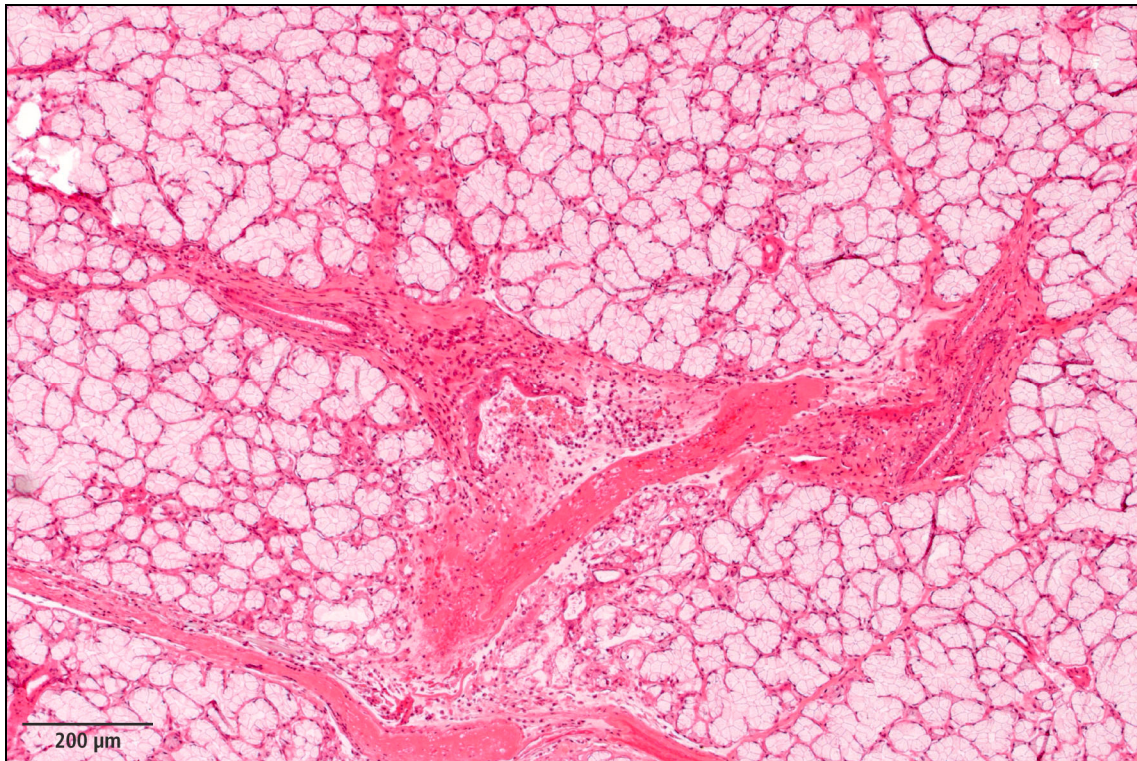


Abbildung 4.30: Entzündungszellen (u. a. PMN) um Ausführungsgänge und im Interstitium in der Gl. mandibularis eines zehn Jahre alten weiblich Rottweilers, HE-Färbung, Kunststoff

Bei vier Hunden (neugeborene Welpen) können lymphozytenähnliche Zellen beobachtet werden, die aber als Lymphozyten nicht eindeutig im HE- und Giemsa-Präparat (Abbildung 4.31) identifiziert werden können. Diese Zellen zeigen keine positive Reaktion mit B-Zellmarker (CD 20) und mit T-Zellmarker (CD 3). Die lymphozytenähnliche Zellen reagieren positiv mit dem Anti-Hämoglobin-Antikörper (Abbildung 4.32). Demnach könnte es sich um Zellen der Hämatopoese handeln.

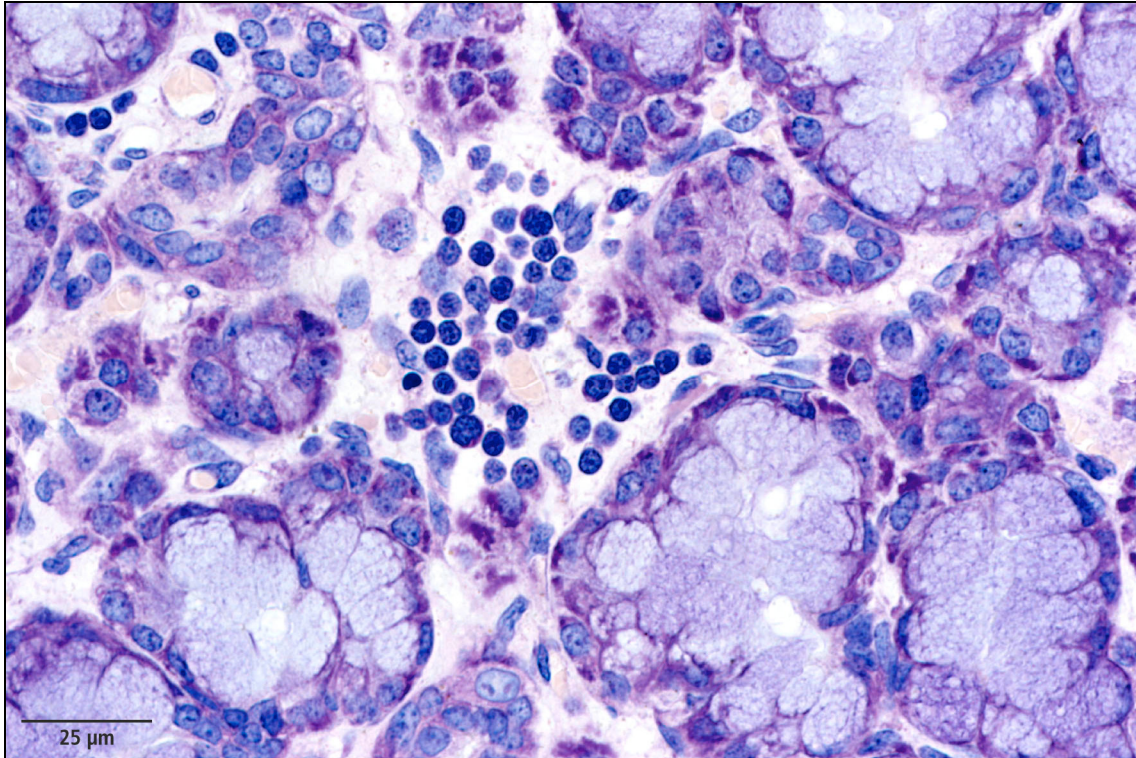


Abbildung 4.31: Vorläuferzellen der Blutbildung in der Gl. mandibularis eines neugeborenen Welpen, Giemsa-Präparat, Kunststoff

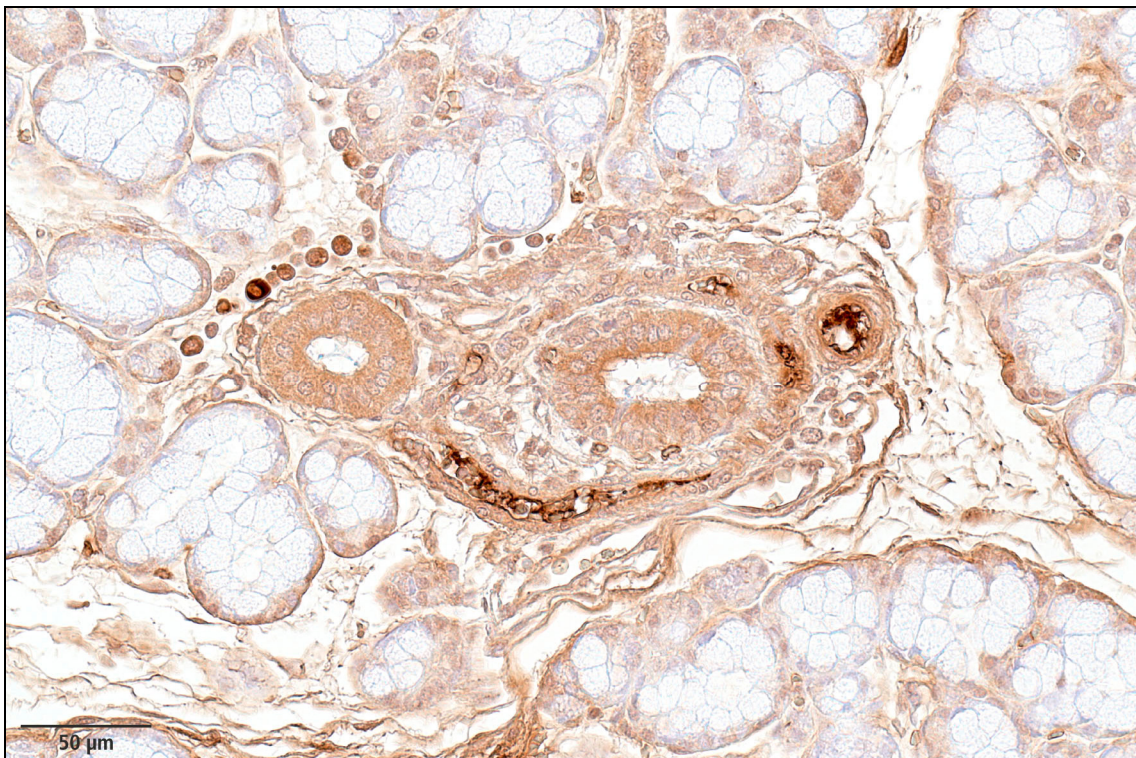


Abbildung 4.32: Nachweis des Hämoglobins in den Vorläuferzellen der Blutbildung in der Gl. mandibularis eines neugeborenen Welpen (Braunfärbung), Immunperoxidase anti-Hämoglobin

4.3.2.2 Lipomatose

In fünf Fällen ist die Gl. mandibularis von zahlreichen Fettzellen durchsetzt. Diese finden sich sowohl im Randbereich als auch im Interstitium bzw. im Bindegewebe disseminiert verteilt. Häufig liegen sie in Form von kleinen Aggregaten vor (vgl. Abbildung 4.33).

Zwei Hunde sind neun, ein Hund sechs und die anderen zwei Hunde zehn und fünfzehn Jahre alt.

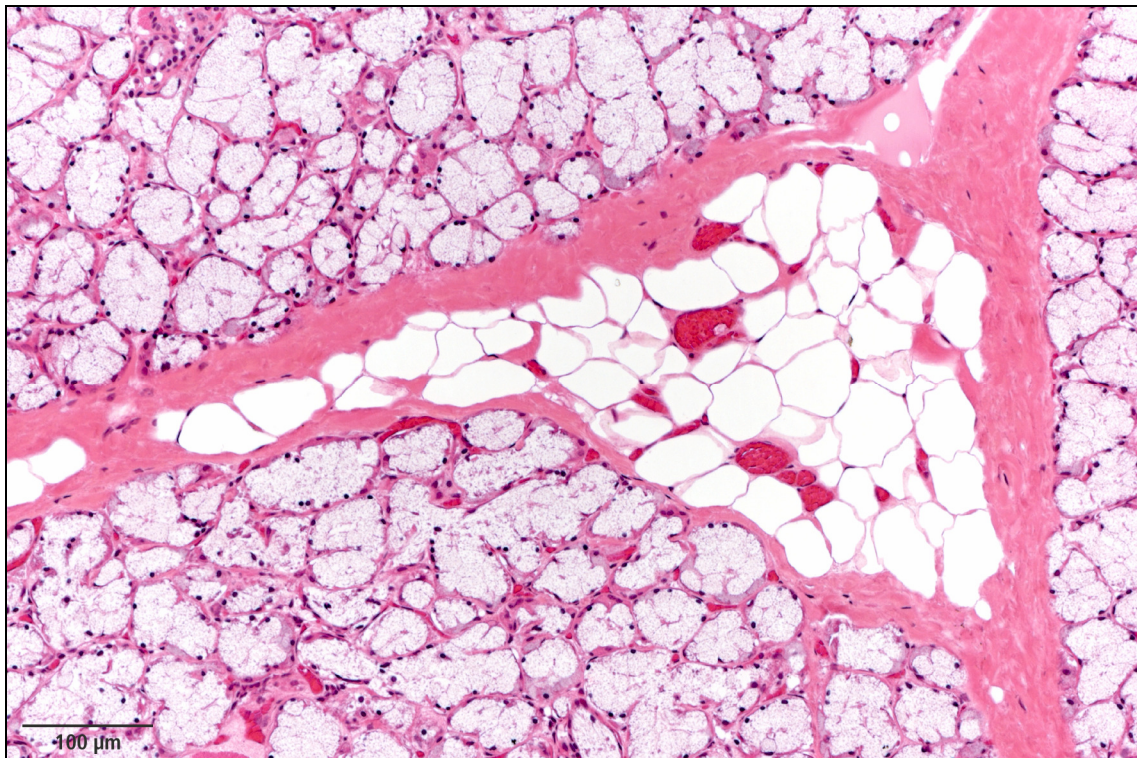


Abbildung 4.33: Lipomatose in der Gl. mandibularis eines sechsjährigen, männlich intakten Rottweilers; HE-Färbung, Kunststoff

4.3.2.3 Fibrose

Bei zehn Hunden kann eine mittelgradige Fibrose der Speicheldrüse festgestellt werden. Diese Tiere sind in einem Alter zwischen drei und elf Jahren. Eine Altersabhängigkeit kann nicht beobachtet werden.

Mittelgradige Vermehrungen des interstitiellen Bindegewebes lassen sich als Fibrose klassifizieren. Die Bindegewebsentwicklung beginnt meist periduktulär und kann im weiteren Verlauf auch periazinär vorhanden sein, wie es in Abbildung 4.34 dargestellt ist..

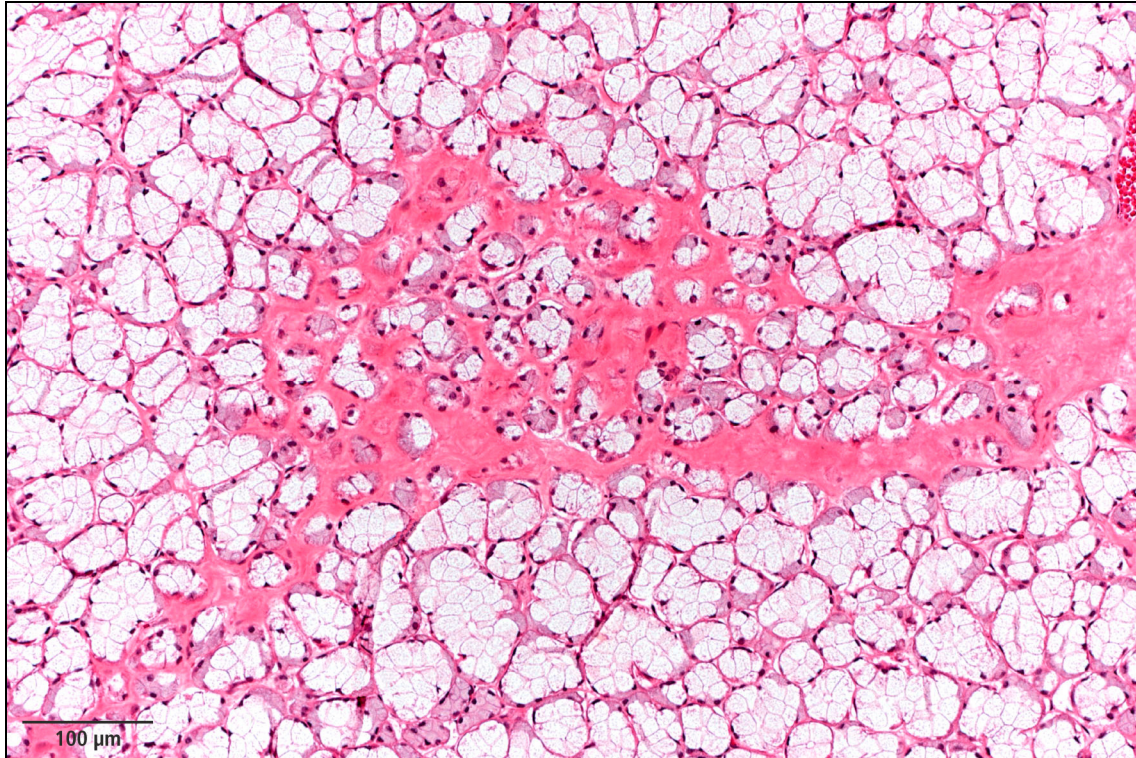


Abbildung 4.34: Herdförmige Fibrose in der Gl. mandibularis eines dreijährigen, weiblich intakten Labradors, HE-Färbung, Kunststoff

4.3.2.4 Nekrose

Bei drei Hunden kann eine Nekrose festgestellt werden. In Abbildung 4.35 ist eine herdförmige Nekrose des Drüsenparenchyms in der Gl. mandibularis eines vierjährigen männlich intakten Schäferhundes dargestellt.

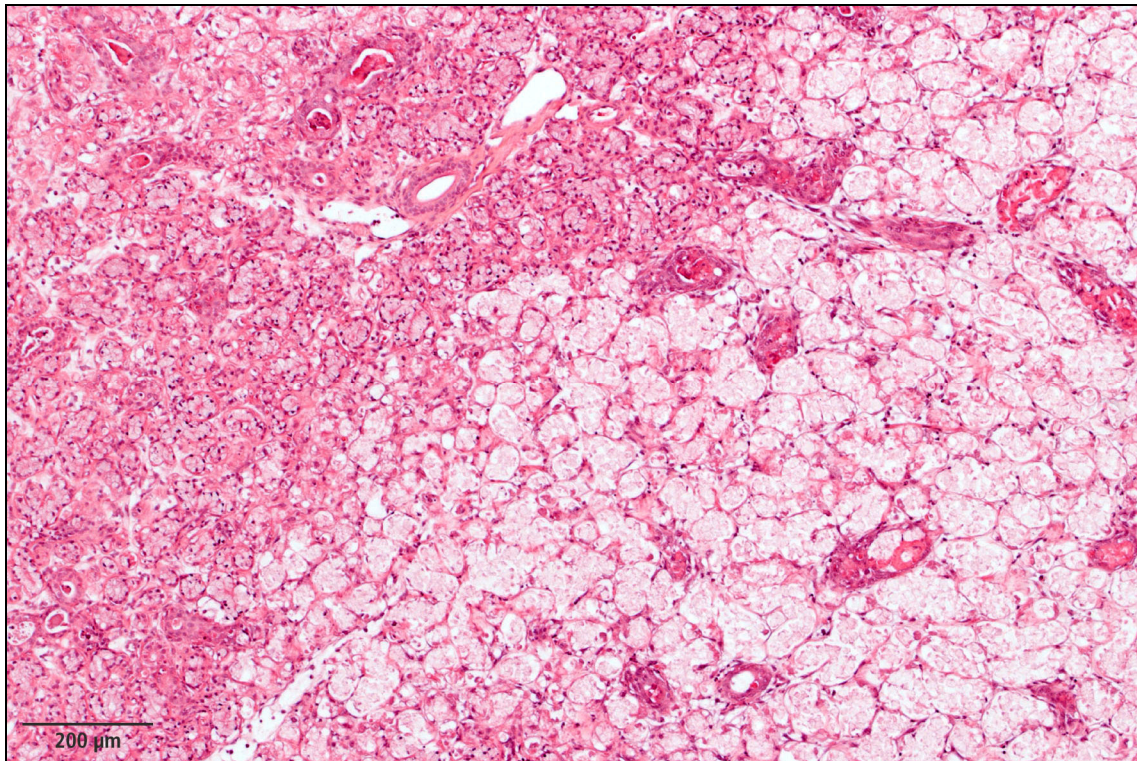


Abbildung 4.35: Nekrose in der Gl. mandibularis (linker Bildteil), HE-Färbung, Kunststoff

4.3.2.5 Mikrolithiasis

Mikrolithiasis kann bei elf Hunden beobachtet werden. Die Altersaufteilung der Hunde mit Mikrolithiasis ist in Tabelle 4.12 dargestellt.

Tabelle 4.12: Alter der Hunde mit mittelgradigem Auftreten von Mikrolithiasis in der Gl. mandibularis

	Minimum	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Maximum
Alter	(2)	10,5	11	14	16

Das Alter der Tiere mit Mikrolithiasis liegt mit Ausnahme eines Tieres (zwei Jahre) zwischen neun und 16 Jahren. Der Median liegt bei elf Jahren. Von den Tieren mit Mikrolithiasis sind 50 % zwischen 10,5 und 14 Jahren.

In den meisten Fällen wird die Mikrolithiasis von einer chronischen, lymphoplasmazellulären Sialoadenitis begleitet.

Es werden Sialolithen (Abbildung 4.36) mit kreisrunder Schichtung im Gangsystem beobachtet. Im Zentrum befindet sich eine blass angefärbte Matrix, während die peripheren

Anteile eine konzentrische, zwiebelschalenartige Schichtung aufweisen. Der Gang ist erweitert. Im benachbarten Drüsengewebe sind keine Entzündungszellen zu beobachten.

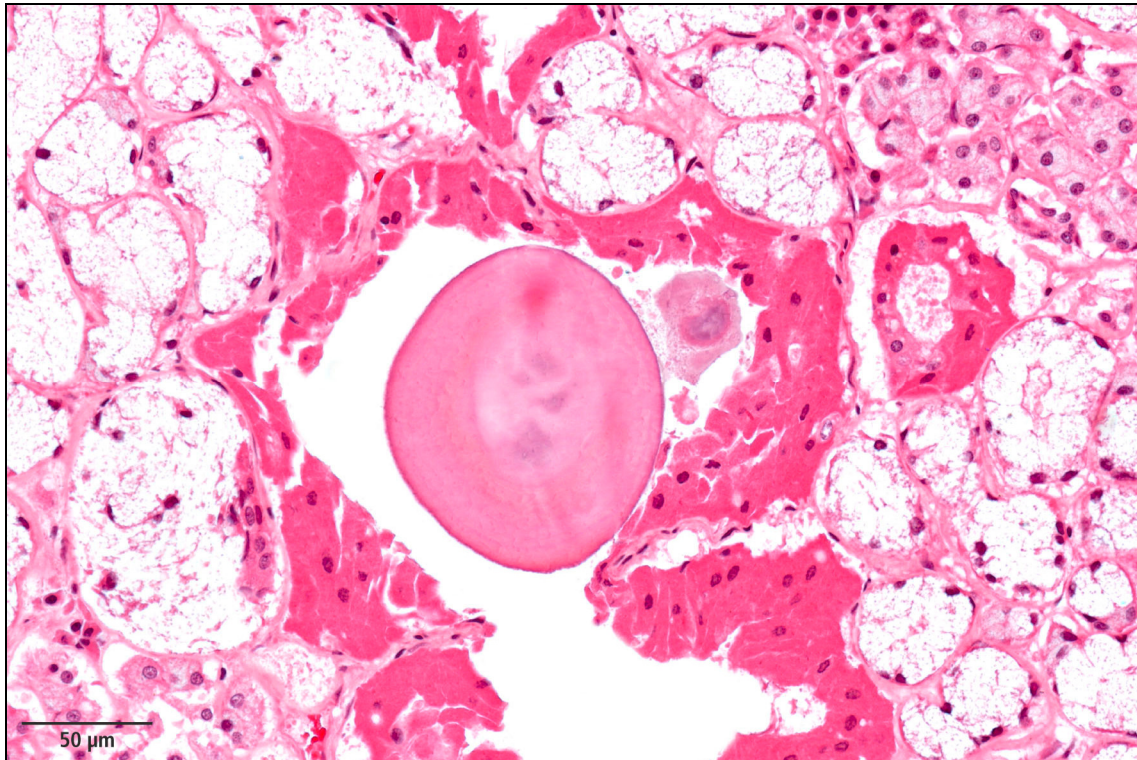


Abbildung 4.36: Darstellung eines Sialolithen in einem Ausführungsgang der Gl. mandibularis eines neunjährigen Hundes, HE-Färbung; Kunststoff

4.3.2.6 Amyloidose

Bei zwei Hunden wurden Amyloidablagerungen festgestellt. Es handelt sich bei den beiden Tieren um einen männlich intakten und weiblich kastrierten Hund der Rasse Shar Pei im Alter von fünf und sieben Jahre. In Abbildung 4.37 (HE-Färbung) und in Abbildung 4.38 (Kongorot-Färbung) sind Amyloidablagerungen am Beispiel der rechten Gl. mandibularis eines sieben Jahre alten Shar Peis dargestellt. Die Amyloidablagerungen sind meist um die Speichelgänge und auch um die Drüsenendstücke zu beobachten.

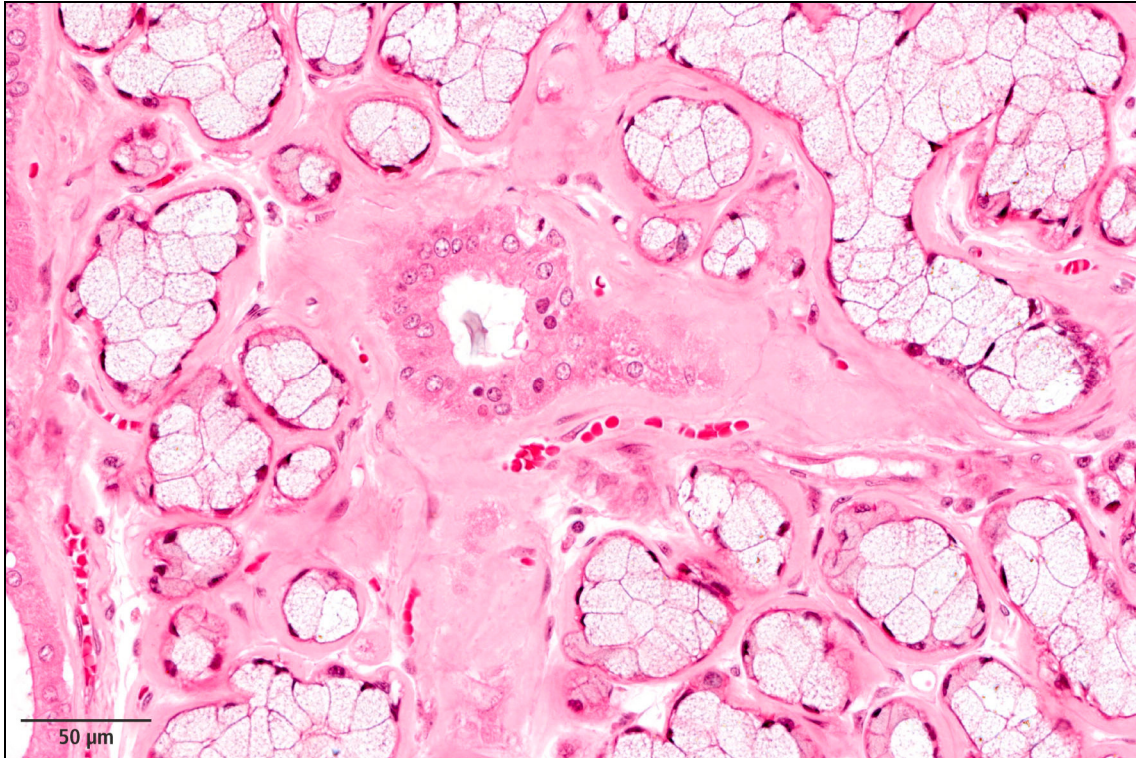


Abbildung 4.37: Amyloidablagerungen in der Gl. mandibularis eines sieben Jahre alten, männlich intakten Shar Peis, HE-Färbung; Kunststoff

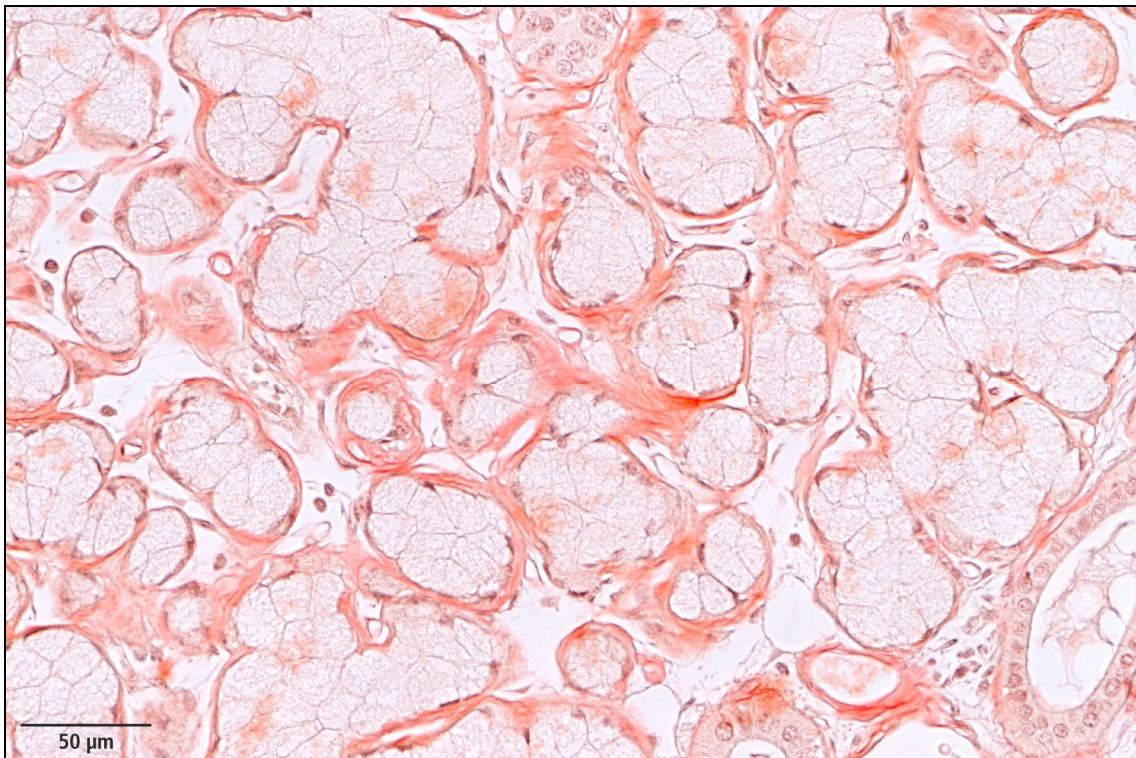


Abbildung 4.38: Amyloidablagerungen (rot gefärbt) in der Gl. mandibularis eines sieben Jahre alten, männlich intakten Shar Peis, Kongorot-Färbung, Paraffin

4.3.2.7 Lipofuszin

Bei einem fünfzehn Jahre alten, männlich kastrierten Hund kann lichtmikroskopisch Lipofuszin in Zellen der Streifenstücke und der Ausführungsgänge festgestellt werden. Bei einem 12 Jahre alten, weiblich kastrierten Hovawarts kann elektronenmikroskopisch Lipofuszin in den Azinuszellen und in den Streifenstückzellen beobachtet werden.

4.3.2.8 Heterotopie

Unter Heterotopie versteht man die Verlagerung von Organen oder Geweben an einen anderen Ort. Die Entstehung von Geweben an unüblichem Ort kann als Keimversprengung (Chorestie) oder als andersartige Differenzierung (Heteroplasie) bezeichnet werden. In einem Fall wurde die Verlagerung von Gewebe der Gl. parotis in die Gl. mandibularis beobachtet (Abbildung 4.39).

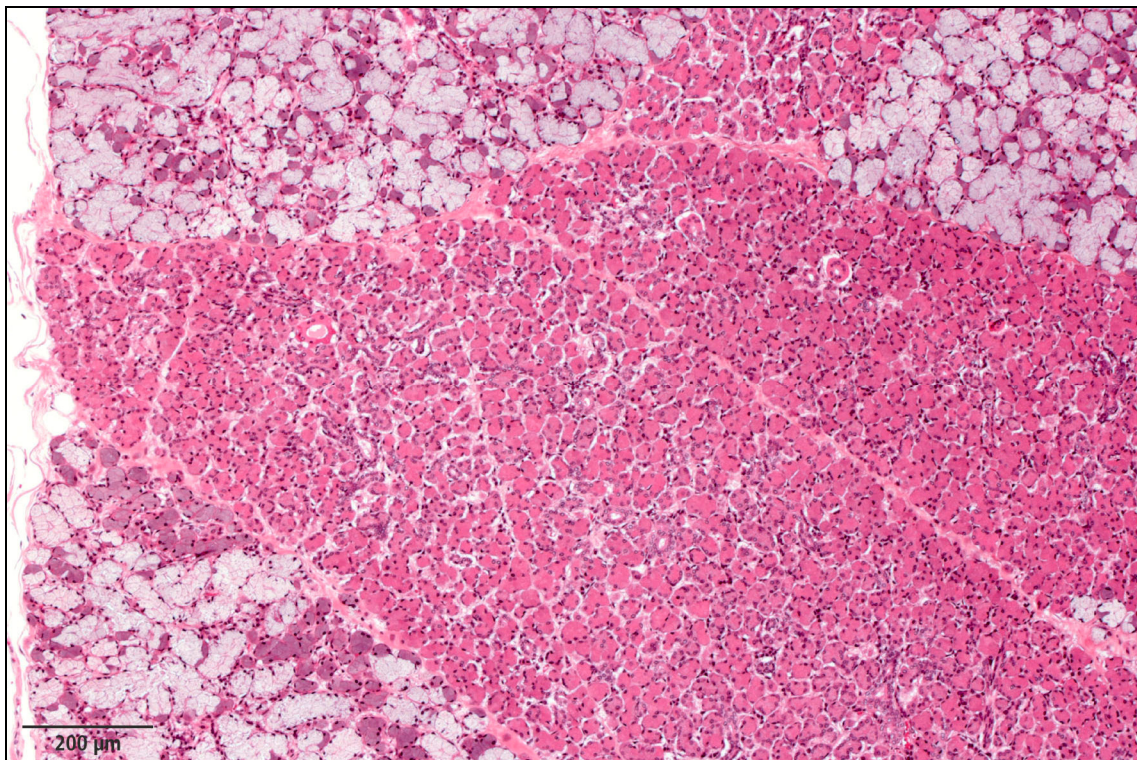


Abbildung 4.39: Verlagerung der serösen Gl. parotis in die Gl. mandibularis eines acht Jahre alten, weiblich intakten Irish Setters, HE-Färbung; Kunststoff

4.3.2.9 Adenokarzinom

Bei einem acht Jahre alten, weiblichen Irish Setter wurde ein Adenokarzinom in der Speicheldrüse pathohistologisch diagnostiziert. In diesem Fall bildet die Tumorzellpopulation tubuläre Strukturen, die von Bindegewebe durchsetzt sind. Herdförmig ist im Tumorgewebe eine Nekrose feststellbar (Abbildung 4.40).

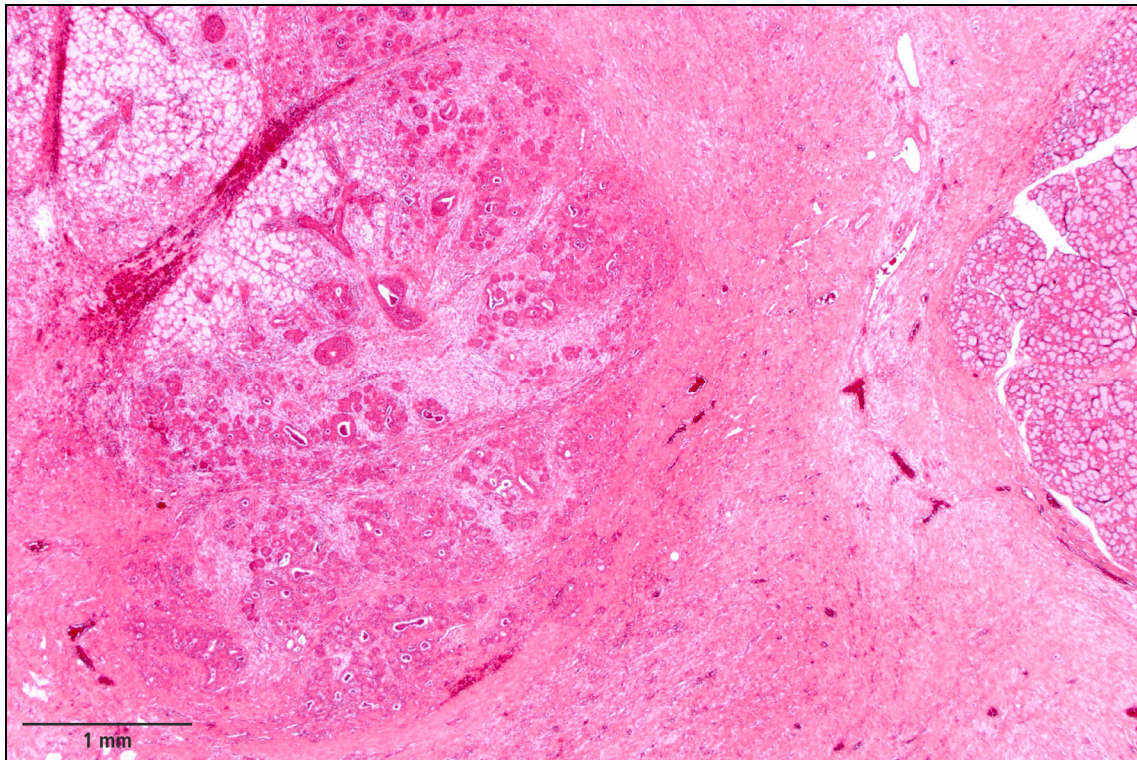


Abbildung 4.40: linker Bildteil: Adenokarzinom in der Gl. mandibularis, rechter Bildteil: normale Azini, HE-Färbung; Paraffin

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die makroskopischen und histologischen Veränderungen der Gl. mandibularis des Hundes zu beschreiben. In Übereinstimmung mit der Literatur war festzustellen, dass dieses Organ ein sehr enges Spektrum an makroskopischen oder histologischen Veränderungen aufweist. Die Mehrzahl der wenigen histopathologischen Befunde war eindeutig identifizierbar (Lipomatose, Amyloidose, Fibrose, Lipofuszin, Heterotropie, Mikrolithiasis, Nekrose, Adenokarzinom).

In der Literatur werden die Zusammenhänge von Alter und bestimmten Veränderungen in der Gl. mandibularis diskutiert. Diese Zusammenhänge werden in Kapitel 5.1 dargelegt.

Des Weiteren wurden bei älteren Tieren bestimmte Zelltypen beobachtet, die in der Literatur als Onkozyten bezeichnet werden. Die lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Ergebnisse in dieser Arbeit ergaben im Vergleich zu Literaturdaten ein widersprüchliches Bild und werden in Kapitel 5.2 diskutiert.

In der Gl. mandibularis neugeborener Hunde wurden lymphozytenähnliche Zellen beobachtet, die nicht eindeutig zuzuordnen waren. Es wird in Kapitel 5.3 diskutiert, ob sie lymphozytären Ursprungs- oder Vorläuferzellen von Blutzellen bzw. von Zellen der Azini oder des Gangsystems darstellen.

Des Weiteren wird in Kapitel 5.4 das Erscheinen von Entzündungszellen in Zusammenhang mit dem Alter oder mit leukotischen Geschehen diskutiert.

5.1 Alterserscheinungen

Während des Alterungsprozesses kommt es in der Gl. mandibularis zu mikroskopisch sichtbaren Veränderungen. Diese Veränderungen gehen sehr wahrscheinlich mit einem Verlust an optimaler Funktion der Speicheldrüsen einher. Die Zellen der Streifenstücke verlieren mit dem Alter die basale Streifung (GOODPASTURE, 1918). Die Anzahl der Streifenstücke nimmt ab (SCOTT, 1977). Des Weiteren ist eine Abnahme der mitotischen Aktivität der Speicheldrüsenzellen zu beobachten, was eine Reduktion des Volumens von

funktionellen Azinus- und Gangzellen bewirkt (WATERHOUSE et al., 1973). Die Gl. parotis und die Gl. mandibularis unterliegen einer altersbedingten Lipomatose (früher gelegentlich auch Fettdegeneration bezeichnet). In der menschlichen Gl. parotis wird das Parenchym durch Fettzellen und Bindegewebe durchschnittlich zu 25 %, z. T. zu 50 % ersetzt. Nach Beobachtungen von ANDREW (1952) zeigt hingegen die Gl. mandibularis des Menschen und der Ratte keine Fett- oder Bindegewebeinfiltration.

In der Gl. mandibularis des Hundes konnten in der vorliegenden Arbeit bei fünf Hunden vermehrt Fettzellen beobachtet werden (vgl. Kapitel 4.3.2.2). Die Hunde waren zwischen sechs und fünfzehn Jahre alt, so dass trotz der geringen Anzahl an Lipomatosen von einer Altersabhängigkeit gesprochen werden kann.

Intrazellulär ist eine Akkumulation an Granula, speziell Lipofusazineinlagerungen, zu beobachten (BOGART; 1970). Lipofuszin ist üblicherweise in Nervenzellen, Myokardzellen und Hepatozyten sowie u. a. in den Nieren, den Hoden, der Prostata, dem Uterus, den Schweißdrüsen und der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts zu finden. Lipofuszin wurde auch in den Azini und Gängen der Gl. parotis der Ratte und in den Schaltstücken der Gl. mandibularis des Menschen nachgewiesen (KURTZ; 1961). BUCHNER und SREEBNY (1978) fanden Lipofuszin in der Gl. parotis, der Gl. mandibularis und den kleinen Speicheldrüsen des Menschen. Die Pigmenteinlagerungen waren hauptsächlich in den Epithelzellen der intralobulären Gängen der Speicheldrüsen zu finden. Diese Beobachtungen standen im Gegensatz zu den Beschreibungen von HAMPERL (1970), wonach Lipofusazineinlagerungen auf Myoepithelzellen beschränkt sind.

In der vorliegenden Arbeit konnte lichtmikroskopisch bei einem 15 Jahre alten Hund und elektronenmikroskopisch bei einem 12 Jahre alten Hund Lipofuszin beobachtet werden (siehe Kapitel 4.3.2.7). Eine Altersabhängigkeit kann bei dieser geringen Anzahl an Fällen nicht abgeleitet werden. Weiteren Aufschluss über das Vorhandensein von Lipofuszingranula könnten elektronenmikroskopische Untersuchungen ergeben.

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 36 Hunden ein mittelgradiges, eindeutiges Auftreten von Lymphozyten/Plasmazellen in den histologischen Präparaten festgestellt werden. Der Median lag bei elf Jahren. Von den Tieren mit Lymphozyten/Plasmazellen war die Hälfte zwischen 8,5 und 12,5 Jahren. Ein Viertel der Hunde war unter 8,5 Jahren. Somit ist ein

Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Entzündungszellen und dem Alter der Tiere zu erkennen.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Mikrolithiasis und dem Alter kann in der vorliegenden Arbeit ebenfalls hergestellt werden. Bei elf Hunden konnte histologisch Mikrolithiasis nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 4.3.2.5). Das Alter der Tiere mit Mikrolithiasis lag mit einer Ausnahme zwischen neun und 16 Jahren.

Ein Zusammenhang zwischen vermehrtem Bindegewebe und dem Alter konnte nicht festgestellt werden.

Eine weitere Alterserscheinung ist das Auftreten von Onkozyten. Auf diese wird in Kapitel 5.2 näher eingegangen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können durch die Angaben aus der Literatur größtenteils bestätigt werden.

5.2 Onkozyten

Onkozyten, epitheliale Zellen mit ausgeprägter Azidophilie und Granularität, werden in verschiedenen Organen angetroffen. Die Onkozyten erscheinen als einzelne Zellen oder in kleinen Zellaggregaten. Vermehrt werden sie auch in vielen Tumoren (Onkozytom, Warthins Tumor) gefunden, die primär hauptsächlich aus Onkozyten bestehen. In den Speicheldrüsen des Menschen finden sich Onkozyten sowohl in den Azini als auch in geringerem Ausmaß in den Ausführungsgängen. Sie besitzen ein eosinophiles, granuliertes Zytoplasma und sind wahrscheinlich Abkömmlinge normaler Drüsenzellen, aus denen sie sich über mehrere Zwischenstufen entwickeln. Die Frühformen zeigen eine starke Zunahme der Zahl an Mitochondrien, die für den granulären und azidophilen Charakter dieser Zellen verantwortlich sind. Die Spätformen zeigen vergrößerte Mitochondrien und eine hohe Anzahl an mitochondrialen Cristae (TANDLER, 1966).

Wie unter Kapitel 4.3.1.5 beschrieben, konnten lichtmikroskopisch Onkozyten aufgrund ihrer Zellform, ihres Färbeverhaltens und der Beschaffenheit des Zytoplasmas in Speicheldrüsen von Hunden nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch waren Onkozyten von den

Zellen der Schalt- und Streifenstücke sowie von den Zellen der Ausführungsgänge nicht eindeutig differenzierbar. Der Unterschied in der Mitochondrienanzahl in den Onkozyten und in den anderen Zellen war nicht signifikant. Die Mitochondrien der Onkozyten konnten aufgrund ihrer Morphologie nicht in Gruppen nach TANDLER et al. (1970b) eingeteilt werden (siehe Kapitel 2.4.2.4). Eine Identifizierung der Onkozyten anhand der Zellkernform oder des Nukleolus konnte nicht erfolgen. Ein weiteres Kriterium zur Unterscheidung von Onkozyten und Zellen des Gangsystems ist das Fehlen intramitochondrialer Granula bei den Onkozyten. Bei den Einschlüssen, die in den Mitochondrien zu beobachten waren, handelte es sich nach GHADIALLY (1988) aufgrund ihrer Größe, Lage und Form (siehe Kapitel 2.4.2.4) nicht um intramitochondriale Granula, sondern um elektronendichte Ablagerungen („woollen densities“). Um die intramitochondrialen Granula, die entscheidend für die elektronenmikroskopische Identifizierung der Onkozyten sind, darstellen zu können, müsste für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen perfusionsfixiertes Untersuchungsmaterial herangezogen werden.

Bei älteren Individuen enthalten die Speicheldrüsen zahlreiche Onkozyten. Die Onkozyten sind große azidophile Zellen, deren Zytoplasma nahezu komplett mit Mitochondrien ausgefüllt ist. Die Onkozyten resultieren aus einer Mitochondriopathie. Der Feedback-Mechanismus, der die Mitochondrienanzahl, -morphologie und -funktion kontrolliert, ist in diesen Zellen beeinträchtigt. Die Onkozyten sind von geringer funktioneller Bedeutung für die Speicheldrüsen. Sie sind jedoch ein Indikator für den Alterungsprozess (TANDLER, 1966).

Dass es sich bei dem vermehrten Auftreten von Onkozyten um eine Alterserscheinung handelt, wird durch die eigenen Ergebnisse bestätigt. Bei 48 Hunden konnte mittelgradiges bis hochgradiges Auftreten von Onkozyten zwischen den Epithelzellen des Gangsystems beobachtet werden. Das Alter der Tiere mit Onkozyten lag zwischen 8 und 16 Jahre. Von den Hunden mit Onkozyten waren die Hälfte zwischen 9 und 12,5 Jahre. Nur 25 % waren jünger als neun Jahre (vgl. Kapitel 4.3.1.4).

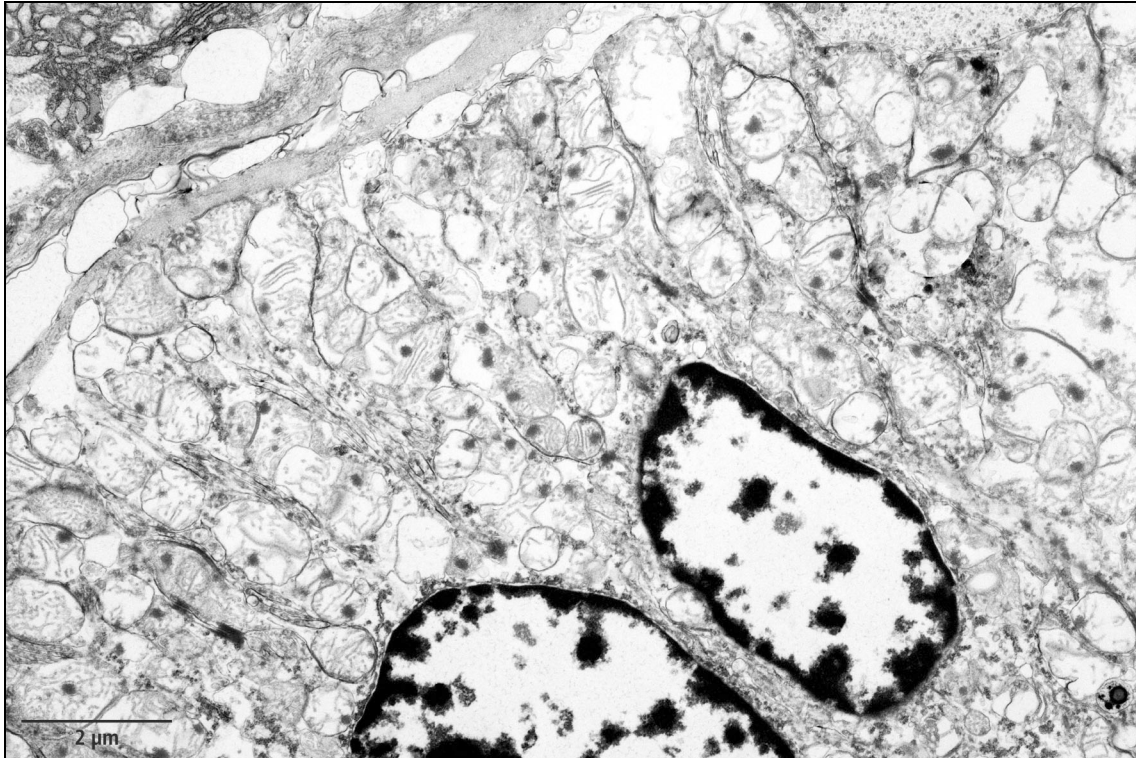


Abbildung 5.1: Streifenstückzellen mit zahlreichen Mitochondrien und intramitochondriale Einschlüsse („woollen densities“) in der Gl. mandibularis eines 12 Jahre alten, weiblich-kastrierten Hovawarts; elektronenmikroskopische Aufnahme

5.3 Extramedulläre Hämatopoese in der Gl. mandibularis

Unter der extramedullären Hämatopoese versteht man die Bildung von Blutzellen außerhalb des Knochenmarks. Sie ist während der Embryonalzeit physiologisch. Das extramedulläre Auftreten hämatopoetischer Zellen jenseits der Neugeborenenperiode wird meistens als krankhaftes Ereignis (extramedulläre Hämatopoese) interpretiert. Die extramedulläre Hämatopoese kann sich in verschiedenen Organen abspielen, unter anderem in der Leber, der Niere, der Milz und der Haut.

Die fetale Hämatopoese beginnt zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Gravidität im sogenannten Dottersack. Von hier werden nacheinander die Leber, die Milz und schließlich das Knochenmark besiedelt. Während der fetalen Phase findet die Hämatopoese zunehmend im Knochenmark statt. Im Knochenmark entwickeln sich aus den pluripotenten Stammzellen die sogenannten Vorläuferzellen (Progenitorzellen), die nicht von kleinen Lymphozyten unterschieden werden können. Sie entwickeln sich zu morphologisch differenzierbaren Zellen der Blutbildung (Proerythroblast, Myeloblast, Megakaryoblast und die sich daran anschließenden reiferen Zellstadien der einzelnen Reihen). In der Milz des Hundes findet

physiologischerweise extramedulläre Hämatopoese statt. Enzym- und immunhistochemische Untersuchungen konnten belegen, dass in der Milz des Hundes das Vorkommen von Megakarzozyten normal ist und in der Milz eine Differenzierung der Megakaryozyten stattfindet (COLBATZKY und HERMANNNS, 1989).

In der vorliegenden Arbeit konnte in der Gl. mandibularis des Hundes bei vier Neugeborenen lymphozytenähnliche Zellen beobachtet werden (vgl. Kap. 4.3.2.1). In der Giemsa-Färbung waren diese Zellen nicht eindeutig einzuordnen. Es wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, um zu klären, ob es sich um Lymphozyten oder um Vorläuferzellen der Blutbildung handelt. Die lymphozytenähnlichen Zellen zeigten keine Reaktion mit dem B-Zellmarker (CD 20) und mit dem T-Zellmarker (CD 3). Sie reagierten jedoch positiv mit dem anti-Hämoglobin-Antikörper. Somit gab es keinen Hinweis, dass es sich bei diesen Zellen um Lymphozyten handelte. Die positive Reaktion ist ein Hinweis darauf, dass es sich um Vorläuferzellen der roten Reihe handelt. Somit könnte die Speicheldrüse unter bestimmten Bedingungen Ort der fetalen Hämatopoese sein.

5.4 Entzündungen

Eine Entzündung der Speicheldrüsen kann sich über den kanalikulär-azendierenden, hämatogenen oder lymphogenen Weg ausbreiten. Der kanalikuläre Entstehungsweg kann meist bei bakteriellen Entzündungen beobachtet werden. Manchmal bleibt der Entzündungsprozess auf das Gangsystem beschränkt. Meist greift jedoch der Infektionsprozess auf das Drüseninterstitium und auf das perikanalikuläre Bindegewebe über. Der hämatogene Weg ist seltener. Er findet hauptsächlich bei septischen und pyämischen Allgemeininfektionen statt. Am seltensten ist der lymphogene Weg. Die Infektion greift von den benachbarten Organen auf das Speicheldrüsengewebe über. So sind Speicheldrüsenentzündungen oft bei Otitis, dentogenen Eiterungen oder Tonsillitis zu beobachten (SEIFERT, 1966).

Wie in Kapitel 4.3.1.4 beschrieben, waren in der Gl. mandibularis des Hundes Lymphozyten in 40 % der Fälle um die Ausführungsgänge, in 52,5 % im Interstitium und in 7,5 % im Bindegewebe nachweisbar. Diese Befunde sprechen für einen kanalikulären-azendierenden Infektionsweg mit unterschiedlichem Fortschreiten der Entzündung. Die von der Maulhöhle in das Gangsystem (Ductus mandibularis-Ausführungsgang-Streifenstück-Schaltstück)

eingedrungene Keime führen zunächst zu einer Entzündung der Gänge. Die Keime dringen nach Durchwanderung oder Auflösung des Gangepithels in das lockere Bindegewebe. Von hier breitet sich die Entzündung in das lockere Bindegewebe der Drüsenläppchen weiter aus. Eine Verbreitung der Erreger über den hämatogenen oder lymphogenen Weg ist eher unwahrscheinlich, da bei den Fällen mit mittelgradiger Entzündung keine septische oder pyämische Erkrankung bzw. keine Erkrankung benachbarter Organe vorlag.

Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere und dem Auftreten von Entzündungszellen (vgl. Kapitel 5.1) sowie zwischen einer Mikrolithiasis und einer Sialoadenitis (siehe Kapitel 4.3.2.5) ist gegeben.

In vier Fällen ist ein hochgradiges Auftreten von Lymphozyten histologisch nachgewiesen worden. Um zu klären, ob es sich bei diesen Fällen um ein malignes Lymphom handelt, müssen die makroskopischen Untersuchungen und das histologische Bild herangezogen werden.

Beim malignen Lymphom sind bevorzugt Lymphknoten, Milz, Thymus, Knochenmark und Leber betroffen. Prinzipiell kann aber auch jedes andere Organ erkranken. Des Weiteren können viele oder nur einzelne Organe verändert sein. Histologisch sind in den Organen monomorphe Tumorzellenpopulationen anzutreffen. Je nach Differenzierungsgrad haben die Tumorzellen ein lymphozytoides oder lymphoblastäres Erscheinungsbild. Die Tumorzellen können solitär, in Aggregaten oder in größeren Verbänden vorliegen.

Bei folgenden Hunden wurde ein hochgradiges Auftreten von Entzündungszellen festgestellt:

- Bei dem Hund mit der Nummer 648/05 wurde in der makroskopischen Untersuchung ein lymphoblastisches malignes Lymphom diagnostiziert. Es lag eine hochgradige Vergrößerung der Tonsillen, Pharyngeal- und Mandibularlymphknoten vor. Histologisch wurde eine nahezu monomorphe Tumorzellenpopulation beobachtet. Neben einer großen Anzahl von Lymphozyten wurden nur vereinzelt PMN angetroffen. Es ist somit ein leukotisches Geschehen nicht auszuschließen.
- Bei dem Hund mit der Nummer 711/05 wurde ein Herz-Kreislaufversagen festgestellt. Es gab keine makroskopischen Hinweise auf ein malignes Lymphom (vergrößerte Lymphknoten etc.). In der Histologie wurden zahlreiche, multifokale, lymphozytäre

Infiltrate im Interstitium und im Bindegewebe zwischen der Gl. parotis und der Gl. mandibularis festgestellt. Somit handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine hochgradige Sialoadenitis, die eventuell aus der Umgebung der Gl. mandibularis stammt.

- Bei dem Hund mit der Nummer 714/05 sind in der makroskopischen Untersuchung keine Hinweise auf ein malignes Lymphom gefunden worden. Histologisch wurden zahlreiche multifokale, abgegrenzte lymphozytäre Infiltrate im Interstitium und ein mittelgradiges Auftreten von PMN diagnostiziert (vgl. Abb. 5.2). Es ist somit von einer hochgradigen Sialoadenitis auszugehen.
- Bei dem Hund mit der Nummer 767/05 stand bei der makroskopischen Untersuchung die Magendrehung und ein metastatisch-neoplastisches Geschehen, ausgehend von der Mamma, im Vordergrund. Histologisch wurden zahlreiche lymphozytäre Infiltrate und PMN beobachtet. Somit sind keine Hinweise auf ein malignes Lymphom gegeben.

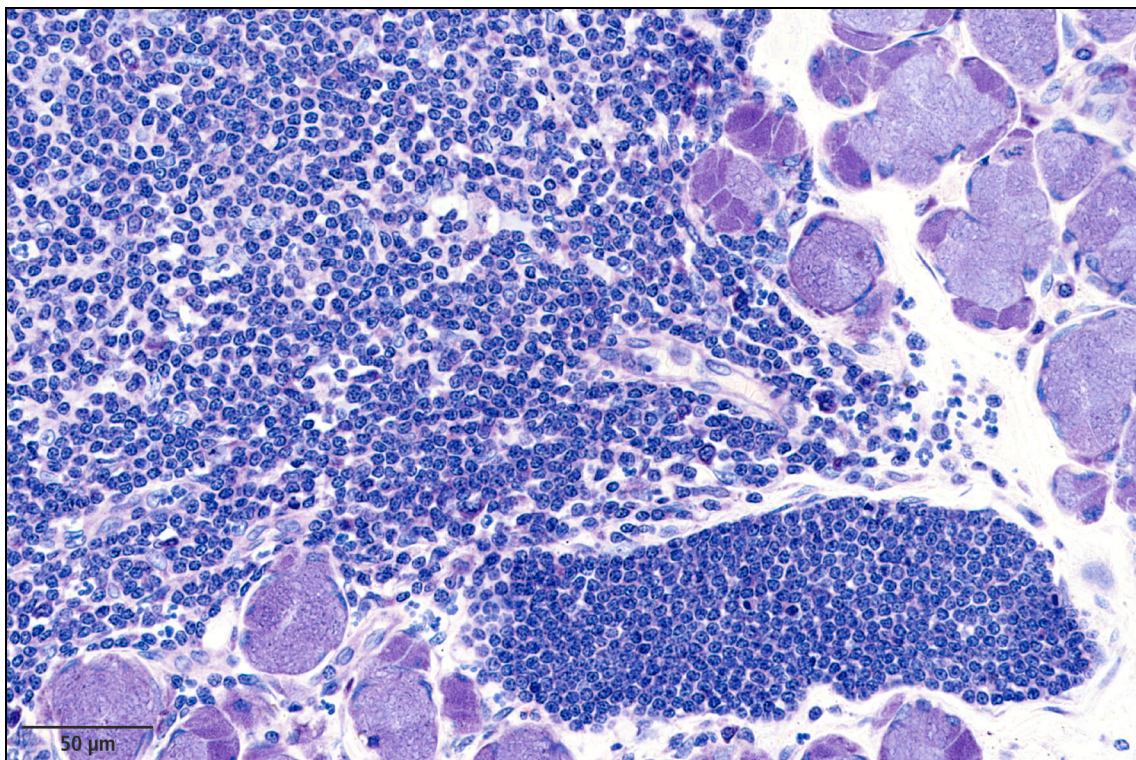


Abbildung 5.2: Hochgradige Sialoadenitis in der Gl. mandibularis eines drei Jahre alten, männlich-kastrierten Mischlings; Giemsa-Präparat, Kunststoff

Insgesamt kann nur in einem Fall von einem leukotischen Geschehen ausgegangen werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die pathomorphologischen Veränderungen der Unterkieferdrüse (*Gandula mandibularis*) des Hundes zu geben. Wie schon die Literaturrecherche ergab, ist das Spektrum der pathologischen Veränderungen dieses Organs sehr eng.

Dies wurde durch die eigenen Untersuchungen an den Speicheldrüsen von 94 Hunden aus dem Sektionsgut des Instituts für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München bestätigt.

Folgende makroskopische Eigenschaften wurden untersucht: Gewicht, Länge, Breite und Höhe sowie Gewicht der untersuchten Speicheldrüsen. Das relative Gewicht wurde aus dem Quotienten des Gewichts der Speicheldrüse und dem Körpergewicht des entsprechenden Hundes berechnet. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet und in Zusammenhang mit dem Alter, dem Geschlecht und dem Körpergewicht der untersuchten Hunde gebracht. Es konnte eine Korrelation zwischen den absoluten Gewichten der linken und rechten Gl. mandibularis und dem Körpergewicht, jedoch keinen Zusammenhang mit dem Alter festgestellt werden.

Mit Hilfe unterschiedlicher Färbetechniken und den anschließenden histologischen Untersuchungen wurden die verschiedenen Zelltypen der Endstücke und des Gangsystems sowie deren Sekretstoffe analysiert. Immunhistochemisch konnten die Myoepithelzellen durch den Nachweis von Aktin und die epithelialen Anteile des Gangsystems durch den Nachweis von Zytokeratin dargestellt werden. Durch die alkalische Phosphatase-Reaktion konnten die endothelialen Strukturen der Blutgefäße dargestellt werden.

Auf der ultrastrukturellen Ebene wurden die kontraktile Elemente der Myoepithelzellen nachgewiesen.

Folgende pathologische Befunde konnten festgestellt werden: Sialoadenitis (n=40), Fibrose (n=10), Lipomatose (n=5), Amyloidose (n=2), Mikrolithiasis (n=11), Heterotopie (n=1), Adenokarzinom (n=1) und Nekrosen (n=3).

Zusammenfassend können in der Gl. mandibularis des Hundes folgende Alterserscheinungen festgestellt werden: vermehrtes Auftreten von Onkozyten, Ersatz von Drüsengewebe durch Fettzellen, vermehrte Anzahl von Lymphozyten/Plasmazellen und Mikrolithiasis.

Lichtmikroskopisch konnten die Eigenschaften von Onkozyten (Azidophilie, aufgeblähte Zellform, granuliertes Zytoplasma) aufgezeigt werden. Elektronenmikroskopisch konnten die Onkozyten nicht deutlich von Zellen des Gangsystems abgegrenzt werden. In der Gl. mandibularis findet eventuell bei neugeborenen Hunden extramedulläre Hämatopoese statt. In einem Fall konnte ein Zusammenhang zwischen dem hochgradigen Auftreten von lymphozytären Infiltraten und einem malignen Lymphom hergestellt werden.

7 Summary

Researches on the pathomorphology of the submandibular gland (Gl. mandibularis) of the dog

The aim of this dissertation was to give an overview of the pathomorphological changes of the submandibular gland of the dog. Just looking at the literature research the spectrum of the histological changes is very narrow.

This is confirmed by the own examinations of the submandibular glands of 94 dogs taken from the necropsy material of the Institute of Veterinary Pathology of the Ludwig-Maximilians-Universität in Munich.

The following macroscopic properties were examined: weight, length, width and height of the submandibular glands. The relative weight of submandibular gland was calculated from the quotient of the absolute weight of the submandibular gland and the body weight of the dogs. The results were statistically analysed and correlated with age, sex and body weights of the dogs. A correlation could be observed between the absolute weights of the left and right submandibular glands and the body weight, but no relationship with the age.

Via different staining methods and the following histological examinations the various cell types of the acini, the duct system and their secretory substances were analysed.

Immunohistochemically the myoepithelial cells could be illustrated by the positive detection of actin and the epithelial parts of the ductal system by the positive detection of cytokeratin. By the alkaline phosphatase-reaction the endothelial structures of the blood vessels could be detected.

On the ultrastructural level the contractile elements of the myoepithelial cells were demonstrated.

The following pathological findings could be proven: sialoadenitis (n=40), fibrosis (n=10), lipomatosis (n=5), amyloidosis (n=2), microlithiasis (n=11), heterotopy (n=1), adenocarcinoma (n=1) und necrosis (n=3).

The submandibular glands of the dog exhibited following age-correlated alterations: increased incidence of oncocytes, replacement of parenchym tissue by fat cells, increased number of lymphocytes/plasma cells and microlithiasis.

By light microscopy the characteristics of oncocytes (acidophilia, swollen cell form, granulated cytoplasm) could be disclosed. By electron microscopy the oncocytes could not be clearly distinguished from the other cells of ductal system. In the submandibular glands extramedullar haematopoiesis might take place in newborne animals. In one case the highgrade occurrence of lymphocytic infiltrates could be associated with malignant lymphoma.

8 Literaturverzeichnis

Adrian, A., Eckhard, C. (1860).

Anatomische-physiologische Untersuchungen über die Speichelnerven und die Speichelsecretion der Glandula submaxillaris beim Hunde.

Eckhard`s Beiträge zur Anatomie und Physiologie **2**, 81-98.

Albegger, K. W., Müller, O. (1973).

Der tagesrhythmische Sekretionszyklus der Glandula submandibularis der Ratte.

Archiv für klinische und experimentelle Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde **204**, 27-56.

Albegger, K. W., Müller, O., Albegger, C. (1977).

Morphometrische Untersuchungen des physiologischen Sekretionszyklus der Glandula parotis der Ratte.

Mikroskopie **33**, 142-147.

Amsterdam, A., Ohad, I., Schramm, M. (1969).

Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during the secretory cycle.

Journal of Cell Biology **41**, 753-773.

Andrew, W. A. (1952).

A comparison of age changes in salivary glands of man and of the rat.

Journal of Gerontology **7**, 178-190.

Anrep, G. V. (1922).

The metabolism of the salivary glands.

IV. The metabolism of the reducing substance of the submaxillary gland.

The Journal of Physiology **57**, 7-13.

Anrep, G. V., Cannan, R. K. (1922).

The metabolism of the salivary glands.

III. The blood sugar metabolism of the submaxillary gland.

The Journal of Physiology **57**, 1-6.

Archer, F. L., Kao, V. C. Y. (1968).

Immunohistochemical identification of actomyosin in myoepithelium of human tissues.

Laboratory Investigation **18**, 669-674.

Attardi, D. G., Levi-Montalcini, R., Wenger, B. S., Angeletti, P. U. (1965).

Submaxillary gland of mouse: Effects of a fraction on tissues of mesodermal origin in vitro.

Science **150**, 1307-1309.

Bacha Jr. W., Bacha MS, L., (2000).

Veterinary Histology. Second Edition.

Lippincott Williams & Wilkins

- Bäckgren, A. W. (1965).
Lymphatic leukosis in dogs: an epizootiological clinical and haematological study.
Acta Veterinaria Scandinavica **6**, Suppl. 1, 1-80.
- Bardeleben v., K. (1907).
Glandula submaxillaris oder submandibularis oder mandibularis?
Anatomischer Anzeiger **31**, 320.
- Bastianello, S. S: (1983).
A survey on neoplasia in domestic species over a 40 year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa.
Onderstepoort Journal of Veterinary Research **50**, 105-110.
- Becker, K., Donath, K., Seifert, G. (1982).
Die diffuse Onkozytose der Parotis.
Laryngologie, Rhinologie, Otologie **61**, 691-701.
- Bedford, P. G. C. (1980).
Unilateral parotid hypersialism in a dachshund.
Veterinary Record **107**, 557-558.
- Berge (1928).
Vergleichende Betrachtung der Speicheldrüsenerkrankung bei Pferd, Rind und Hund.
Tierärztliche Rundschau **34**, 926
- Bhoola, K. D. (1968).
Intracellular distribution of submaxillary kallikrein.
Journal of Physiology (London) **196**, 431-445
- Bhoola, K. D. (1969).
Comparative study of the subcellular distribution of submaxillary kallikrein.
Biochemical Pharmacology **18**, 1252-1253.
- Bhoola, K. D., Dorey, G. (1971).
Kallikrein, trypsin-like proteases and amylase in mammalian submaxillary glands.
British Journal of Pharmacology **43**, 784-793.
- Bignardi, C., Aureli, G., Balduini, C., Castellani, A. A. (1964).
Sulfosialopolysaccharide-peptide from dog submaxillary gland.
Biochemical and Biophysical Research Communications **17**, 310-312.
- Bimes, C., Barthe, D., David, J. F. (1975).
Les cellules interstitielles plasmocytaires des glandes sous-maxillaires.
Bulletin de l' Association des Anatomistes **59**, 333-343.
- Blood, L. A., Kennerson, A. R., van Lennep, E. W. (1977).
Morphology and histochemistry of the mandibular gland of the Australian brush-tail possum *Trichosurus vulpecula* (Marsupialia).
The Anatomical Record **188**, 489-508.

- Bloom, G. D., Carlsöö, B., Kumlien, A. (1970).
Cytochemical localization of peroxidase activity in the submandibular salivary gland of the hamster.
Histochemie **22**, 294-301.
- Bogart, B. I. (1970).
The effect of aging on the rat submandibular gland: an ultrastructural, cytochemical and biochemical study.
Journal of Morphology **130**, 337-352.
- Brandtzaeg, P. (1974).
Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components: differential localization of free and bound sc in secretory epithelial cells.
The Journal of Immunology **112**, 1553-1559.
- Brooks, D. G., Hottinger, H. A., Dunstan, R. W. (1995).
Canine necrotizing sialometaplasia: A case report and review of the literature.
Journal of the American Animal Hospital Association **31**, 21-25.
- Brown, P. J., Lucke, V. M., Sozmen, M., Whitbread, T. J., Wyatt, J. M. (1997).
Lipomatous infiltration of the canine salivary gland.
Journal of Small Animal Practice **38**, 234-236.
- Brown, C. C., Baker, D. C., Barker, I. K. (2007).
Salivary glands. In: Grant Maxie, M. (ed.): Jubb, Kennedy and Palmer`s Pathology of Domestic Animals. Elsevier Saunders Edingburgh London New York Oxford Philadelphia Sydney Toronto, 5th ed., Vol. 232-35.
- Brunnert, S. R., Altman, N. H. (1990).
Canine lingual acinic cell carcinoma (clear cell variant) of minor salivary gland.
Veterinary Pathology **27**, 203-205.
- Buchner, A., Sreebny, L. (1972).
Enlargement of salivary glands.
Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology **34**, 209-222.
- Buchner, A., David, R. (1978).
Lipofuscin in salivary glands in health and disease.
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology **46**, 79-86.
- Burgen, A. S. V. (1955).
The osmotic work of the salivary secretion of the dog.
Journal of Cellular and Comparative Physiology **45**, 465-477.
- Burgen, A. S. V., Emmelin, N. G. (1961).
Physiology of the salivary glands.
Edward Arnold LTD London.
- Burgen, A. S. V., Seeman, P. (1957).
The secretion of iodide in saliva.
Canadian Journal of Biochemistry and Physiology **35**, 481-489.

- Burstone, M.S. (1956).
Esterase of the salivary glands.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry **4**, 130-139.
- Carberry, C. A., Flanders, J., Harvey, H. J., Ryan, A. M. (1988).
Salivary gland tumors in dogs and cats: a literature and case review.
Journal of the American Animal Hospital Association **24**, 561-567.
- Carlson, A. J., Greer, J. R., Becht, F. C. (1907).
The relation between the blood supply to the submaxillary gland and the character of the chorda and the sympathetic saliva in the dog and the cat.
American Journal of Physiology **20**, 180-205.
- Carlsöö, B., Kumlen, A., Bloom, G. D. (1971).
A comparative histochemical study of peroxidase activity in the submandibular glands of five mammalian species including man.
Histochemie **26**, 80-88.
- Case, R. M. (1978).
Synthesis, intracellular transport and discharge of exportable proteins in the pancreatic acinar cells and other cells.
Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society **53**, 211-354.
- Chandler, E. A. (1975).
Mumps in the dog.
The Veterinary Record **96**, 365-366.
- Chang, W. W. L. (1974).
Cell population changes during acinus formation in the postnatal rat submandibular gland.
The Anatomical Record **178**, 187-202.
- Chauncey, H. H., Quintarelli, G. (1961).
Localization of acid phosphatase, nonspecific esterases and β -D-galactosidase in parotid and submaxillary glands of domestic and laboratory animals.
The American Journal of Anatomy **108**, 263-272.
- Chievitz, J. H. (1885).
Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Speicheldrüsen.
Archiv für Anatomie und Physiologie 401-436.
- Christoph, H. J. (1956).
Zur Erkrankung der Speicheldrüsen und deren Ausführungsgänge beim Hund.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift. **69**, 227-231.
- Cohen, B. J., Myant, N. B. (1959).
Concentration of salivary iodidin: a comparative study.
Journal of Physiology **145**, 595-610.
- Cohen, S. (1959).
Purification and metabolic effects of a nerve growth-promoting protein from snake venom.
Journal of Biological Chemistry **234**, 1129-1137.

- Cohen, S. (1960).
Purification of a nerve growth factor-promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA **46**, 302-311.
- Cohen, S., Elliot, G. A. (1963).
The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse.
The Journal of Investigative Dermatology **40**, 1-6.
- Colbatzky, F., Hermanns, W. (1989)
Beitrag der Milz zur Hämatopoese beim Hund.
Tierärztliche Praxis Suppl. **5**, 62-65.
- Cole R., Kuttner, A. G. (1926).
A filterable virus present in the submaxillary glands of guinea pigs.
The Journal of Experimental Medicine **44**, 855-873.
- Cooke, M. M., Guilford, W. G. (1992).
Salivary gland necrosis in a wire-haired fox terrier.
New Zealand Veterinary Journal **40**, 69-72.
- Covell, W. P. (1932).
Inclusions in monkeys unaccompanied by specific signs of disease.
The American Journal of Pathology **8**, 151-157.
- Cutler, L. S., Chaudhry, A. P. (1973a).
Differentiation of the myoepithelial cells of the rat submandibular gland in vivo and in vitro: an ultrastructural study.
Journal of Morphology **140**, 343-354.
- Cutler, L. S., Chaudhry, A. P. (1973b).
Intercellular contacts at the epithelial-mesenchymal interface during the prenatal development of the rat submandibular gland.
Developmental Biology **33**, 229-240.
- Cutler, L. S., Chaudhry, A. P. (1973c).
Release and restoration of the secretory granules in the convoluted granular tubules of the rat submandibular gland.
The Anatomical Record **176**, 405-420.
- Cutler, L. S., Chaudhry, A. P. (1974).
Cytodifferentiation of the acinar cells of the rat submandibular gland.
Developmental Biology **41**, 31-41.
- Cutler, L. S., Chaudhry, A. P. (1975).
Cytodifferentiation of striated duct cells and secretory cells of the convoluted granular tubules of the rat submandibular gland.
The American Journal of Anatomy **143**, 201-218.

Dardick, I., Naiberg, J., Leung, R., Ramjohn, S., Christensen, H., Burford-Mason, A., Henderson, W. D., Ripstein, P. (1990).

Ultrastructural study of acinar and intercalated duct organization of submandibular and parotid salivary gland.

Laboratory Investigation **63**, 395-404.

Darke, A. C., Smaje, L. H. (1971).

Myoepithelial cell activation in the submaxillary salivary gland.

Journal of Physiology **219**, 89-102

Dawes, C. (1978).

The chemistry and physiology of saliva. In: Shaw, J. H., Sweeney, E. A., Cappuccino, C. C., Meller, S. M.: Textbook of oral biology. W. B. Saunders Company Philadelphia London Toronto, 547-592.

Doerr, W., Seifert, G., (1998).

Spezielle pathologische Anatomie. Oralpathologie I, Pathologie der Speicheldrüsen. Springer Verlag Berlin, 2. Auflage

Dorey, G., Bhoola, K. D. (1972a).

I. Ultrastructure of acinar cell granules in mammalian submaxillary glands.

Zeitung für Zellforschung **126**, 320-334.

Dorey, G., Bhoola, K. D. (1972b).

II. Ultrastructure of duct cell granules in mammalian submaxillary glands.

Zeitung für Zellforschung **126**, 335-347.

Dornesco, G. T., Andrei, D. (1966).

Les glandes buccales (salivaires) des Sauriens.

Anatomischer Anzeiger **118**, 7-26.

Dumpis, J., Feldmane, L. (2001).

Experimental microsurgery of salivary ducts in dogs.

Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery **29**, 56-62.

Eckhard, C. (1867).

Beiträge zur Lehre von der Speichelsecretion.

Zeitschrift für Rationelle Medicin **29**, 74-97.

Edwards, G. M. H., Atkins, A. M., Schofield, G. C. (1971).

Studies on „argentaffin“ inclusions in the submandibular gland of the dog.

Journal of Anatomy **110**, 494.

Emmelin, N. (1968).

Degeneration activity after sympathetic denervation of the submaxillary gland and the eyes.

Experientia **24**, 44-45.

Emmelin, N., Garrett, J. R., Ohlin, P. (1968).

Neural control of salivary myoepithelial cells.

The Journal of Physiology **196**, 381-396.

- Emmelin, N., Garret, J. R., Ohlin, P. (1969).
Motor nerves of salivary myoepithelial cells in dogs.
The Journal of Physiology **200**, 539-545.
- Emmelin, N., Gjørstrup, P. (1972).
On the function of salivary myoepithelial cells.
The Journal of Physiology **225**, 25-26P.
- Emmelin, N., Gjørstrup, P. (1973).
On the function of myoepithelial cells in salivary glands.
The Journal of Physiology **230**, 185 –198
- Emmelin, N., Holmberg, J. (1967).
The presence of beta-receptors in the submaxillary gland of the dog.
British Journal of Pharmacology and Chemotherapy **30**, 371-378.
- Eversole, L. R. (1972a).
The mucoprotein histochemistry of human mucous acinar cell containing salivary glands:
submandibular and sublingual glands.
Archives of Oral Biology **17**, 43-54.
- Eversole, L. R. (1972b).
The histochemistry of mucosubstances in human minor salivary glands.
Archives of Oral Biology **17**, 1225-1239.
- Farner, D. S. (1960).
Digestion and the digestive system. In: Marschall, A. J.: Biology and comparative physiology
of birds. Academic Press, New York, London, Vol. 1, 412-416.
- Fishelson, L. (1974).
Histology and ultrastructure of the recently found buccal toxic gland in the fish *Meiacanthus
nigrolineatus* (Blenniidae).
Copeia, 386-392.
- Fraser, P. A., Smaje, L. H. (1976).
Parallel circuits in the salivary microcirculation.
The Journal of Physiology **256**, 90P-91P.
- Fukuda M. (1967).
Histochemical studies on the rat submaxillary gland during post-natal development.
Histochemie **8**, 342-354.
- Garett, J. R. (1963).
The ultrastructure of intracellular fat in the parenchyma of human submandibular salivary
glands.
Archives of Oral Biology **8**, 729-734.

- Garett, J. R. (1965).
Electron microscopical evaluation of the osmic-acid-sodium iodid nerve staining technique on salivary tissue.
Acta Anatomica **62**, 325-333.
- Garett, J. R. (1966).
The innervation of salivary glands. I. Cholinesterase positive nerves in normal glands of the cat.
Journal of the Royal Microscopical Society **85**, 135-148.
- Gautvik, K. M., Kriz, M., Lund-Larsen, K., Nustad, K. (1974).
Control of kallikrein secretion from salivary glands.
In: Thorn, N.A., Petersen, O. H.: Secretory mechanisms of exocrine glands. Munksgaard, Copenhagen, 168-182.
- Ghadially, F. N. (1988).
Ultrastructural pathology of the cell and matrix.
Butterworths London Boston Singapore Sydney Toronto Wellington, Third Edition, 254- 264.
- Godlowski, Z. Z., Calandra, J. C. (1960).
Salivary glands as endocrine organs.
Journal of Applied Physiology **15**, 101-105.
- Godlowsky, Z. Z., Calandra, J. C. (1961).
Argentaffine Cells in the submaxillary glands of dogs.
The Anatomical Record **140**, 45-47.
- Gomori, G. (1954).
The histochemistry of mucopolysaccharides.
The British Journal of Experimental Pathology **35**, 377-380.
- Goodpasture, E. W. (1918).
An anatomical study of senescence in dogs with special reference to the relation of cellular changes of age to tumors.
Journal of Medical Research **38**, 127-190.
- Gorlin, R. J., Barron, C. N., Chaudhry, A. P., Clark, J. J. (1959).
The oral and pharyngeal pathology of domestic animals a study of 487 cases.
American Journal of Veterinary Research **20**, 1032-1061.
- Gottschalk, A. (1972).
Definition of glycoproteins and the delineation from other carbohydrates-protein complexes.
In: Gottschalk, A.: Glykoproteins, their composition, structure and function. Elsevier Amsterdam, 2nd ed., 24-30.
- Gregersen, M. I., Ingalls, E. N. (1931).
The influence of rate of secretion on the concentrations of potassium and sodium in dog`s submaxillary saliva.
American Journal of Physiology **98**, 441-446.

Hammer, A., Getzy, D., Oglivie, G., Upton, M., Klausner, J., Kissberth, W. C. (2001). Salivary gland neoplasia in the dog and cat: survival times and prognostic factors. *Journal of the American Animal Hospital Association* **37**, 478-482.

Hamperl, H. (1931a).
Onkozyten und Geschwülste der Speicheldrüse.
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin **282**, 724-736.

Hamperl, H. (1931b).
Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie menschlicher Speicheldrüsen.
Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung **27**, 1.

Hamperl, H. (1933).
Über besondere Zellen in alternden Mundspeicheldrüsen (Onkozyten) und ihre Beziehungen zu den Adenolymphomen und Adenomen.
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin **291**, 704-705.

Hamperl, H. (1936).
Über das Vorkommen von Onkozyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten.
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie **298**, 327-375.

Hamperl, H. (1962).
Das Onkozytom der Speicheldrüse.
Zeitschrift für Krebsforschung **64**, 427-440.

Hamperl, H. (1970).
The Myoethelia (Myoepithelial cells).
Current Topics in Pathology **53**, 161-220.

Hand, A. R. (1972).
The effects of acute starvation on parotid acinar cells. Ultrastructural and cytochemical observations on ad libitum-fed and starved rats.
The American Journal of Anatomy **135**, 71-79.

Harrison, J. D. (1974).
Salivary glands of the cat: a histochemical study.
The Histochemical Journal **6**, 649-664.

Head, K. W., Cullen, J. M., Dubielzig, R. R., Else, R. W., Misdorp, W., Patnaik, A. K., Tateyama, S., van der Gaag, I. (2003).
Histological classification of tumors of salivary gland tumors of domestic animals.
In: Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology Washington, DC Second series, Volume X, 58-72.

Head, K. W., Else, R. W. (2002).
Tumors of the salivary glands. In: Meuten, D. J.: Tumors in domestic animals Iowa State Press Fourth Edition, 410-420.

- Heidenhain, M. (1920).
Neue Grundlegungen zur Morphologie der Speicheldrüsen.
Anatomischer Anzeiger **52**, 305-331.
- Heidenhain, R. (1878).
Über secretorische und trophische Drüsennerven.
Pflüger's Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere **17**, 1-67.
- Heidenhain, R. (1883).
Die Speicheldrüsen und die verwandten Drüsen der Schleimhäute. In: Hermann, L.:
Handbuch der Physiologie, Vogel, Leipzig Band 5, Theil 1, 14-90.
- Hildes, J. A. (1955).
Glandula secretion of electrolytes.
Canadian Journal of Biochemistry and Physiology **33**, 481-490.
- Hildes, J. A., Ferguson, M. H. (1955).
The concentration of electrolytes in normal human saliva.
Canadian Journal of Biochemistry and Physiology **33**, 217-225.
- Hill, C. R., Bourne, G. H. (1954).
The histochemistry and cytology of the salivary gland duct cells.
Acta Anatomica **20**, 116-128.
- Ippen, R., Kast, A. (1959).
Metastasierender Speicheldrüsenmischttumor mit Riesenzellbildung beim Hunde.
Zentralblatt für Allgemeine Pathologie **99**, 377-382.
- Jacoby, F., Leeson, C. R. (1959).
The post-natal development of the rat submaxillary gland.
Journal of Anatomy **93**, 201-215.
- Japelli, G. (1906).
Über die physiko-chemische Bedingungen der Speichelabsonderung.
Zeitung für Biologie **48**, 398-432.
- Jeffreys, D. A., Stasiw, A., Dennis, R. (1996).
Parotid sialolithiasis in a dog.
The Journal of Small Animal Practice **37**, 296-297.
- Jones, C. J., Mann, G. E. (1976).
Involvement of cyclic AMP in nerve-mediated vasodilatation in cat submandibular gland.
The Journal of Physiology **256**, 92P-93P.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (1996).
Große Mundspeicheldrüsen. In: Junqueira, L. C., Carneiro, J.: Histologie. Springer,
4. Auflage, 515-521.
- Karbe, E., Nielsen, S. W. (1966).
Canine ranulas, salivary mucoceles and branchial cysts.
Journal of Small Animal Practice **7**, 625-630.

- Kast, A. (1957).
Mikuliczscher Symptomenkomplex beim Hund.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift **70**, 510-511.
- Kawakatsu, K., Mori, M., Fujita, K., Fukuda, M., Kawagoe, T. (1956).
Histochemical studies of normal salivary glands II. Distribution and localization of alkaline phosphatase in the salivary glands of experimental animals.
Journal of Osaka University Dental Society **4**, 455-470.
- Kayanja, F. I. B., Scholz, P. (1974).
The ultrastructure of the parotid gland of some east african wild ungulates.
Anatomischer Anzeiger **135**, 382-397.
- Kelly, D. F., Lucke, V. M., Denny, H. R., Lane, J. G. (1979a).
Histology of salivary gland infarction in the dog.
Veterinary Pathology **16**, 438-443.
- Kelly, D. F., Lucke, V. M., Lane, J. G., Denny, H. R. (1979b).
Salivary gland necrosis in dogs.
The Veterinary Record **104**, 268.
- Kesztyüs, Z., Martin, J. (1937).
Über den Einfluß von Chorda- und Sympathicusreizung auf die Zusammensetzung des Submaxillarspeichels.
Pflüger's Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere **223**, 408-418.
- Kim, S.-K. (1976).
The cytochemical localization of adenylat cyclase activity in mucous and serous cells of the salivary gland.
Journal of Supramolecular Structure **4**, 185-197.
- König, B., Kühnel, W. (1986).
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Glandula parotis und der Glandula submandibularis der Hauskatze.
Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung **100**, 469-483.
- König, H. E., Sautet, J., Liebich, H.-G. (2005).
Anhangsdrüsen der Mundhöhle: Speicheldrüsen (Glandulae salivariae). In: König, H. E., Liebich, H.-G.: Anatomie der Haussäugetiere. Verlag Schattauer, 3. Auflage, 308-310.
- Kontaxis, A., Zanarotti, U., Kainz, J., Beham, A. (2004).
Die diffuse Onkozytose der Glandula parotidea.
Laryngo-Rhino-Otologie **83**, 185-188.
- Krölling, O., Grau, H. (1960).
Lehrbuch der Histologie und vergleichender mikroskopischer Anatomie der Haustiere.
Paul Parey in Berlin und Hamburg
- Küchenmeister, H. (1895).
Über die Bedeutung der Gianuzzi'schen Halbmonde.
Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte **46**, 621-631.

- Kurtz, S. M. (1954).
Cytologic studies of the salivary glands of the rat in reference to the aging process.
Journal of Gerontology **9**, 421-428.
- Kurtz, S. M. (1961).
Aging changes in the salivary glands and pancreas. In: Bourne, G. H. (ed.): Structural aspects of aging. Hafner Publishing Company, New York, 75-83.
- Langstroth, G. O., McRae, D. R., Stavrakys, G. W. (1938).
The secretion of protein material in the parasympathic submaxillary saliva.
Proceedings of the Royal Society of London **125**, 335-347.
- Leeson, C. R., Jacoby, F. (1959).
An electron microscopic of the rat submaxillary gland during its post-natal development and in the adult.
Journal of Anatomy **93**, 287-295.
- Leeson, T.S., Leeson, C. R. (1971).
Myoepithelial cells in the exorbital lacrimal and parotid glands of the rat in frozen-etched replicas.
The American Journal of Anatomy **132**, 133-146.
- Leppi, J. (1967).
Correlated histochemical staining and S³⁵O₄-labeling of salivary gland mucosubstances.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry **15**, 745-751.
- Levi-Montalcini, R. (1951).
Growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic system of chick embryo.
The Anatomical Record **109**, 59-60.
- Levi-Montalcini, R., Angeletti, P. U. (1968).
Nerve growth factor.
Physiological Reviews **48**, 534-569.
- Lundberg, A. (1957).
The mechanism of establishment of secretory potentials in sublingual glands.
Acta Physiologica Scandinavica **40**, 35-38.
- Mawby, D. I., Bauer, M. S., Lloyd-Bauer, P. M., Clark, E. G. (1991).
Vasculitis and necrosis of the mandibular salivary glands and chronic vomiting in a dog.
The Canadian Veterinary Journal **32**, 562-564.
- McChesney, A. E., Stephens, L. C., Lebel, J., Snyder, S., Ferguson, H. R. (1980).
Infiltrative Lipoma in dogs.
Veterinary Pathology **17**, 316-322.
- Mia, A., Sis, R. F. (1970).
The arterial supply to the salivary glands of the cat.
Archives of Oral Biology **15**, 1-10.

- Michel, G. (1960).
 Beitrag zur Topographie der Ausführungsgänge der Gl. mandibularis und der Gl. sublingualis major des Hundes.
Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift. **132**, 132-134.
- Moral, H. (1913).
 Über die ersten Entwicklungsstadien der Glandula submaxillaris.
Anatomische Hefte, **47**, 19-382.
- Moral, H. (1916).
 Zur Kenntnis von der Speicheldrüsenentwicklung der Maus.
Anatomische Hefte **53**, 351-679.
- Mosimann, W., Kohler, T. (1990).
 Speicheldrüsen. In: Mosimann, W., Kohler, T.: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere. Verlag Paul Parey Berlin und Hamburg, 158-161.
- Munger, B. L. (1964).
 Histochemical studies on seromucous- and mucous- secreting cells of human salivary glands.
The American Journal of Anatomy **115**, 411-417.
- Nagasawa, J. (1977).
 Exocytosis: The common release mechanism of secretory granules in glandular cells, neurosecretory cells, neurons and paraneurons.
Archivum Histologicum Japonicum **40**, (Suppl.), 31-47.
- Naughton, M. A., Koch, J., Hofman, H., Bender, V., Hagopian, H., Hamilton, E. (1969).
 Isolation and activity of a thymocyte-transforming factor from the mouse submaxillary gland.
Experimental Cell Research **57**, 95-103.
- Nickel, R. Schummer, A., Seiferle, E. (1999).
 Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II Eingeweide
 Parey Buchverlag Berlin 8. Auflage, 61-62.
- Nickel, R., Schwarz, R. (1963).
 Vergleichende Betrachtung der Kopfarterien der Haussäugetiere (Katze, Hund, Schwein, Rind, Schaf, Ziege, Pferd).
Zentralblatt für Veterinärmedizin **10**, 89-120.
- Nieberle und Cohrs (1970).
 Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie I. Band, 2. Hälfte
 Walter de Gruyter & Co., Berlin, 323-325.
- Novikoff, A. B. (1964).
 GERL, its form and function in neurons of rat spinal ganglia.
The Biological Bulletin **127**, 358.
- Ogawa, Y. (2003).
 Immunocytochemistry of myoepithelial cells in the salivary glands.
Progress in Histochemistry and Cytochemistry **38 (4)**, 343-426.

- Orstavik, T. B., Brandtzaeg, P., Nustad, K., Halvorsen, K. M. (1975).
Cellular localization of kallikreins in rat submandibular and sublingual salivary glands.
Acta Histochemica **54**, 183-192.
- Padykula, H. A. (1952).
The localization of the succinic dehydrogenase in tissue sections of the rat.
The American Journal of Anatomy **91**, 107-145.
- Palade, G. (1975).
Intracellular aspects of the process of protein synthesis.
Science **189**, 347-358.
- Papp, M., Fodor, I. (1958).
A study of the lymphatic system of the canine salivary gland.
Acta Morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae **8**, 145-149.
- Pearson, E. F. (1930).
Cytoplasmic inclusions produced by submaxillary virus.
The American Journal of Pathology **6**, 261-274.
- Perez-Martinez C., Garcia-Fernandez R. A., Reyes Avila L. E., Gonzalez, N., Garcia-Iglesias, M. J. (2000).
Malignant fibrous histiocytoma (Giant Cell Type) associated with a malignant mixed tumor in the salivary gland of a dog.
Veterinary Pathology **37**, 350 –353.
- Pflüger, E. F. W. (1871).
Die Speicheldrüsen. In: Stricker, S., Arnold, J.: Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere. Engelmann Leipzig, Vol. 1, 306-322.
- Pinkstaff, C. A. (1980).
The cytology of salivary glands.
International Review of Cytology **63**, 141-261.
- Pischinger, A. (1924).
Beiträge zur Kenntnis der Speicheldrüsen, besonders der Glandula sublingualis und submaxillaris des Menschen.
Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung **1**, 437-489.
- Pohlenz, J. (1991).
Verdauungsapparat. In: Schulz, L.-C.: Pathologie der Haustiere, Teil I, Organveränderungen. Gustav Fischer Verlag, Jena, 214-344.
- Poulsen, J. H., Bundgaard, M., Moller, M. (1974).
Localization of (Na⁺-K⁺)-activated ATPase in „forward“ and „backward“ epithelia in salivary glands.
The Physiologist **17**, 356.
- Quintarely, G., Chauncey, H. H. (1960).
Metachromatic reactivity of mammalian submaxillary glands.
Archives of Oral Biology **2**, 162-166.

- Rector, E. J., Rector, L. E. (1934).
Intranuclear inclusions in the salivary glands of moles.
The American Journal of Pathology **10**, 629-636.
- Reifel, C. W., Travill, A. A. (1972).
Structure and Carbohydrate Histochemistry of Postnatal Canine Salivary Glands.
The American Journal of Anatomy **134**, 377-394.
- Reynolds, E. S. (1963).
The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque staining in electron microscopy.
Journal of Cell Biology **17**, 208-212.
- Riva, A., Riva-Testa, F. (1973).
Fine structure of acinar cells of human parotid gland.
The Anatomical Record **176**, 149-165.
- Rosenbusch, C. T., Lucas, A. M. (1939).
Studies on the pathogenicity and cytological reactions of the submaxillary gland virus of the guinea pig.
The American Journal of Anatomy **15**, 303.
- Ross, M. H., Kaye, G. I., Pawlina, W. (2003)
Salivary glands. In: Ross, M. H., Kaye, G. I., Pawlina, W.: *Histology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Fourth Edition, 454-461.
- Schachter, M., Peret, M. W., Moriwaki, C., Rodrigues, J., A. A. (1980).
Localization of kallikrein in submandibular gland of cat, guinea pig, dog and man by the immunoperoxidase method.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry **28**, 1295-1300.
- Schaffer, J. (1897).
Beiträge zur Histologie menschlicher Organe. IV. Zunge. V. Mundhöhle. VI. Oesophagus. VII. Cardia.
Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Classe. Abteilung III **106**, 353-455.
- Schaffer, J. (1927).
Das Epithelgewebe. In: Möllendorf von, W.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Springer, Berlin Vol. 2, Part 1, 1-231.
- Schätzle, W. (1962).
Histochemie der Speicheldrüsen.
Acta Histochemica **13**, 62-112.
- Scheunert, A., Krzywanek, F. W. (1930a).
Zum Studium der Speichelsekretion V. Mitteilung: Der Einfluß verschiedener Reize auf die Sekretion der Parotis des Schafes.
Pflüger's Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere **223**, 462-471.

- Scheunert, A., Krzywanek, F. W. (1930b).
Zum Studium der Speichelsekretion VI. Mitteilung: Über die an der Dauersekretion beteiligten Drüsen und die Zusammensetzung des von ihnen gelieferten Speichels.
Pflüger's Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere **223**, 472-476.
- Schmidt-Nielsen, B. (1946).
The pH in parotid and mandibular saliva .
Acta Physiologica Scandinavica **11**, 97-107.
- Schnorr, B. (2006).
Embryologie der Haustiere
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 5. Auflage, 156.
- Schroeder, H., Berry, W. L. (1998).
Salivary gland necrosis in dogs: a retrospective study of 19 cases.
Journal of Small Animal Practice **39**, 121-125.
- Schwab, M. E., Stöckel, K., Thoenen, H. (1976).
Immunocytochemical localization of Nerve growth factor (NGF) in the submandibular gland of adult mice by light- and electron microscopy.
Cell and Tissue Research **169**, 289-299.
- Scott, J. A. (1977).
A morphometric study of age changes in the histiology of the ducts of human submandibular salivary glands.
Archives of Oral Biology **22**, 243-249.
- Scott, J. E., Dorling, J. (1965).
Differential staining of acid glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) by alcian blue salt solutions.
Histochemie **5**, 221-233.
- Seifert G. (1966).
Mundspeicheldrüsen. In: Dörr, W., Uehlinger, E.: Spezielle pathologische Anatomie.
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Band 1, 161-270.
- Seifert, G. (1996).
Oralpathologie I. In: Dörr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.: Spezielle pathologische Anatomie.
Springer Verlag Berlin.
- Seifert, G., Bull, H. G., Donath, K. (1980).
Histologic subclassification of the cystadenolymphoma of the parotid gland.
Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology **388**, 13-38.
- Seifert, G., Miehle, A., Haubrich, J., Chilla, R. (1986).
Diseases of salivary glands.
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
- Shackleford, J. M., Klapper, C. E. (1962).
Structure and carbohydrate histochemistry of mammalian salivary glands.
The American Journal of Anatomy **111**, 25-48.

- Shackleford, J. M., Wilborn, W. H. (1968).
Structural and histochemical diversity in mammalian salivary glands.
The Alabama Journal of Medical Sciences **5**, 180-203.
- Shackleford, J. M., Wilborn, W. H. (1969).
Ultrastructural of bovine parotid glands.
Journal of Morphology **127**, 453-474.
- Shackleford, J. M., Wilborn, W. H. (1970).
Ultrastructural aspects of cat submandibular glands.
Journal of Morphology **131**, 253-276.
- Sharaway, M., Schuster, G., Pashley, D., Palmer, P. (1978).
Association of mitochondria with the plasma membrane of the acinar cells of the mouse submaxillary glands.
Acta Anatomica **101**, 440-446.
- Shaw, J. H., Sweeney, E. A., Capuccino, C. C., Meller, S. M. (1978).
Textbook of oral biology.
W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto
- Shimanato, K., Inoue, K. (1958).
Mode of the sympathetic innervation of the salivary glands in dog.
The Japanese Journal of Pharmacology **7**, 78-93.
- Simison, W. G. (1993).
Sialadenitis associated with periorbital disease in a dog.
Journal of the Veterinary Medical Association **206**, 1983-1985.
- Sinowatz, F. (1998).
Speicheldrüsen. In: Rüsse, I., Sinowatz, F.: Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. Parey Buchverlag Berlin, 2. Auflage, 345.
- Smith, M., Velios, F. (1950)
Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection.
Archives of Pathology **50**, 862-884.
- Sozmen, M., Brown, P. J., Cripps, P. J. (1996).
IgA, IgG and IgM immunohistochemical staining in normal dog salivary glands in cases of chronic sialadenitis.
Veterinary Research **27**, 285-294.
- Sozmen, M., Brown, P. J., Eveson, J. W. (2003).
Salivary gland basal cell adenocarcinoma: a report of cases in a cat and two dogs.
Journal of Veterinary Medicine A **50**, 399-401.
- Sozmen, M., Brown, P. J., Whitbread, T. J. (2000).
Idiopathic salivary gland enlargement (sialadenosis) in dogs: a microscopic study.
Journal of Small Animal Practice. **41**, 243-247.

- Spangler, W. L., Culbertson, M. R. (1991).
Salivary gland disease in dogs and cats: 245 cases (1985-1988).
Journal of the American Veterinary Medical Association **198**, 465-469.
- Spanner, R. (1937).
Gefäßsystem und Blutkreislauf der Glandula submaxillaris.
Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft **44**, 29-33.
- Spanner, R. (1942).
Besonderheiten an der Gefäßwand der großen Mundspeicheldrüsen, sowie der
Bauchspeicheldrüse.
Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch **87**, 193-215.
- Spicer, S. S., Duvenci, J. (1964).
Histochemical characteristics of mucopolysaccharides in salivary and exorbital lacrimal
glands.
The Anatomical Record **149**, 333-350.
- Spicer, S. S., Warren, L. (1960).
The histochemistry of sialic acid containing mucoproteins.
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry **8**, 135-137.
- Stormont, D. L. (1932).
The salivary glands. In: Cowdry, E. V. (ed.): Special cytology. Hoeber, New York,
2nd edition, Vol. I, 152-196.
- Strum, J. M., Karnovsky, M. J. (1970).
Ultrastructural localization of peroxidase in submaxillary acinar cells.
Journal of Ultrastructure Research **31**, 323-336.
- Takano, K. (1976).
Shift of secretory granules in the striated duct cell of the rat submandibular gland.
Journal of Electronmicroscopy **25**, 151-154.
- Tamarin, A. (1966).
Myoepithelium of the rat submaxillary gland.
Journal of Ultrastructure Research **16**, 320-338.
- Tamarin, A., Sreebny, L. M. (1965).
The rat submaxillary salivary gland.
Journal of Morphology **117**, 295-352.
- Tandler, B. (1966).
Fine structure of oncotytes in human salivary glands.
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin **341**,
317-326.
- Tandler, B. (1978).
Salivary glands and the secretory process. In: Shaw, J. H., Sweeney, E. A., Cappuccino, C. C.,
Meller, S. M.: Textbook of oral Biology. W. B. Saunders Company Philadelphia London
Toronto, 547-592.

- Tandler, B., Denning, C. R., Mandel, I. D., Kutscher, A. H. (1969).
Ultrastructure of human labial salivary glands I. Acinar secretory cells.
Journal of Morphology **127**, 383-408.
- Tandler, B., Denning, C. R., Mandel, I. D., Kutscher, A. H. (1970a).
Ultrastructure of human labial salivary glands III. Myoepithelium and ducts.
Journal of Morphology **130**, 227-246.
- Tandler, B., Hutter, R. V. P., Erlandson, R. A. (1970b).
Ultrastructure of oncocytoma of the parotid gland.
Labaratory Investigation **23**, 567-580.
- Tandler, B., Erlandson, R. A. (1972).
Ultrastructure of the human submaxillary gland IV. Serous granules.
The American Journal of Anatomy **135**, 419-423.
- Tandler, B., Poulsen, J. H. (1977).
Ultrastructure of the cat sublingual gland.
The Anatomical Record **187**, 153-172.
- Taub, A. M. (1966).
Ophidian cephalic glands.
Journal of Morphology **118**, 529-542.
- Testa-Riva, F. (1977).
Ultrastructure of human submandibular gland.
Journal of Submicroscopic Cytology **9**, 251-266.
- Thaysen, J. H., Niels, A. T., Schwartz, I. L. (1954).
Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide in human parotid saliva.
American Journal of Physiology **177**, 155-159.
- Thompson, J. (1934).
Inclusion bodies in the salivary glands and liver in mice and rats..
The American Journal of Pathology **10**, 151-158.
- Thompson, J. (1936).
Salivary gland diseases of mice.
Journal of Infectious Diseases **58**, 59-63.
- Thomsen, B. V., Myers, R. K. (1999).
Extrasceletal osteosarcoma of the mandibular salivary gland in a dog.
Veterinary Pathology **36**, 71-73.
- Tucker, R. (1958).
Taxonomy of the salivary glands of vertebrates.
Systematic Zoology **7**, 74-83.

Valli, V. E., Jacobs, R. M., Parodi, A. L., Vernau, W., Moore, P. E. (2002).
Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals. Armed Forces
Institute of Pathology, American Registry of Pathology, World Health Organization
Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology. Washington, DC
Second series, Volume VIII, 1-190.

Valli, V. E (2007).
Hematopoietic system
In: Grant Maxie, M. (ed.): Jubb, Kennedy and Palmer`s Pathology of Domestic Animals.
Elsevier Saunders Edingburgh London New York Oxford Philadelphia Sydney Toronto,
5th ed., Vol. 3, 150-152.

Waterhouse, J. P., Chisholm, D. M., Winter, R. B., Patel, M., Yale, R. S. (1973).
Replacement of functional parenchymal cells by fat and connective tissue in human
submandibular salivary glands: an age related change.
Journal of Oral Pathology **2**, 16-27.

Weimar, V. L., Haraguchi, K. H. (1975).
A potent new mesodermal growth factor from mouse submaxillary gland. A quantitative,
comparative study with previously described submaxillary gland growth factors.
Physiological Chemistry and Physics **7**, 7-21.

Weiss, E. (2007).
Speicheldrüsen. In: Dahme, E., Weiss, E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie
der Haussäugetiere. Enke Verlag Stuttgart 6. Auflage, 106-107.

Weiss, L. (1983).
Major salivary glands. In: Weiss, L.: Histology. The Macmillan Press, 765-773.

Welsch (2003).
Große Speicheldrüsen. In: Welsch.: Lehrbuch der Histologie. Urban & Fischer, München
Jena, 317-321.

Wenzel, J. (1967).
Untersuchungen über das innere Lymphgefäßsystem der Speicheldrüsen beim Kaninchen.
Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung **76**, 226-243.

Werle, E., Roden von, P.(1939).
Über das Vorkommen von Kallikrein in den Speicheldrüsen und im Mundspeichel und über
eine blutdrucksteigernde Substanz in der Submaxillarisdrüse des Hundes.
Biochemische Zeitschrift **301**, 328-337.

Werther, M. (1886).
Einige Beobachtungen über die Absonderung der Salze im Speichel.
Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere **38**, 293-311.

Wiedersheim, R. (1882).
Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere. 1. Theil., 387.
Gustav Fischer Verlag, Jena.

Yohro, T. (1970).

Development of secretory units of mouse submandibular gland.

Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie **110**, 173-184.

Yohro, T. (1971).

Nerve terminals and cellular junctions in young and adult mouse submandibular glands.

Journal of Anatomy (London) **108**, 409-417.

Young, J. A., van Lennep, E. W. (1978).

The morphology of salivary glands.

Academic press London.

Zakrzewski, W. (1970).

Mund- und Rachenhöhle mit Speicheldrüsen. In: Joest, E.: Handbuch der speziellen Anatomie der Haussäugetiere. V. Digestionsapparat, I. Teil. Verlag Paul Parey in Berlin und Hamburg, 70-77.

Zimmermann, K. W. (1927).

Die Speicheldrüsen der Mundhöhle und die Bauchspeicheldrüse. In: Möllendorf von, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Springer, Berlin Band 6, Teil 1, 61-244.

9 Anhang

Die zur Fixation, Einbettung und Färbung der Proben verwendeten Lösungen sind im Folgenden aufgeführt.

9.1 Fixationsmedien

9.1.1 Gepuffertes Paraformaldehyd

Zuerst wird der Cacodylatpuffer hergestellt:

- 10,7 g Dimethylarsinsäure-Natriumsalz-Trihydrat (Applichem, Darmstadt, Nr.: A2140)
- 500 ml Aqua dest.
- 4,15 ml 1 N Salzsäure (Applichem, Darmstadt, Nr.: A 1434)

Der pH-Wert wird auf einen Wert von 7,2 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109063) bzw. mit 0,1 N NaOH (Applichem, Darmstadt, Nr.: 109141) eingestellt. 500 ml Aqua dest. (80 °C) werden zum Cacodylatpuffer zugegeben.

Danach werden hinzugefügt:

- 40 g Paraformaldehyd (Merck, Darmstadt, Nr.: 104005)
- 0,735 g Kalziumchlorid-Dihydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 102382)

Der Ansatz wird auf einem Magnetrührer auf 70 °C erwärmt und es wird solange 1 N NaOH zugegeben, bis der Ansatz klar wird. Danach wird abgekühlt und der pH-Wert auf 7,2 eingestellt. Das gepufferte Paraformaldehyd wird bei 4 °C aufbewahrt.

9.1.2 Gepuffertes Formalin

Es wird ein gebrauchsfertiges neutral gepuffertes Formalin (4 %) (SAV, Flintsbach, Nr.: FN 10 000-4-1) verwendet.

9.2 Lösungen für die Herstellung der Kunststoffschritte

9.2.1 Autotechnikenspüllösung für die Kunststoffeinbettung

Zuerst wird der Cacodylatpuffer (0,1 M) hergestellt:

- 16,5 g Dimethylarsinsäure-Natriumsalz-Trihydrat (Applichem, Darmstadt, Nr.: A2140)
- 6,23 ml 1 N Salzsäure (Applichem, Darmstadt, Nr.: A 1434)
- 1.500 ml Aqua dest. (80 °C) wird zugegeben.

Der pH-Wert wird auf einen Wert von 7,2 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109060) bzw. mit 0,1 N NaOH (Applichem, Darmstadt, Nr.: 109141) eingestellt.

Danach werden

105 g Saccharose (Applichem, Darmstadt, Nr.: A 1125)

1,105 g Kalziumchlorid-Dihydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 102383)

beigegeben.

Nach gründlicher Durchmischung wird der pH-Wert auf 7,2 eingestellt.

9.2.2 Lösung A

- 60 ml Methacrylsäure-2-hydroxyethylester (GMA, Fluka, Buchs, Schweiz, Nr.: 64170)
- 20 ml Methacrylsäuremethylester (MMA, Fluka, Buchs, Schweiz, Nr.: 64200)
- 16 ml Ethylenglykolmonobutylether (Merck, Darmstadt, Nr.: 801558)
- 2 ml Polyethylenglykol 400 (Merck, Darmstadt, Nr.: 807485)
- 338 mg Benzoylperoxid (Merck, Darmstadt, Nr.: 801641)

9.2.3 Lösung B

Zu 40 ml Lösung A werden 60 µl N-N-Dimethylanilin (Merck, Darmstadt, Nr.: 803060) frisch dazugegeben.

9.3 Lösungen für die Färbung der Paraffinschnitte

9.3.1 Hämalaun-Eosin (HE)-Färbung

Für die HE-Färbung wird eine Eosin-Lösung und eine Hämalaun-Lösung gebraucht.

9.3.1.1 Eosin-Lösung

10 g Eosin gelblich (Appllichem, Darmstadt, Nr.: A 0822) werden in heißem Aqua dest. gelöst. Die Lösung wird abgekühlt und filtriert. 1,5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt, Nr.: 10063) wird in die filtrierte Lösung zugegeben.

9.3.1.2 Hämalaun-Lösung

Es wird die Hämalaun-Lösung sauer nach Mayer (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Nr.: T8653) verwendet.

9.3.2 Giemsa-Färbung

9.3.2.1 Giemsa-Gebrauchslösung

Für die Giemsa-Färbung werden eine Giemsa-Gebrauchslösung und eine 5 %-ige Essigsäure gebraucht.

- 97,5 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat 13,61 g/l (Merck, Darmstadt, Nr.: 105104)
- 2,5 ml Di-Natriumhydrogenphosphat-dihydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 106580)
- 7 ml Giemsa-Stammlösung (Merck, Darmstadt, Nr.: 109204)

Der pH-Wert der Lösung wird auf einen Wert von 5,0 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109060) oder mit 0,1 N NaOH (Merck, Darmstadt, Nr.: 109141) eingestellt.

9.3.2.2 Essigsäure (5 %)

5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt, Nr.: 10063) werden in 1000 ml Aqua dest. gelöst.

9.3.3 PAS (Periodic acid Schiff's-reagent)-Färbung

Es wurden 1 %-ige Perjodsäure, Schiff's Reagenz, HCl-Alkohol-Stammlösung und HCl-Alkohol-Gebrauchslösung verwendet.

9.3.3.1 Perjodsäure (1 %)

- 10 g Perjodsäure (Sigma Chemical Co., St. Louis, Nr.: P 7875) in 1000 ml Aqua dest. lösen
- 1,6 g Natriumacetat (Merck, Darmstadt, Nr.: 6268) in 100 ml Aqua dest. lösen

Die Lösungen werden getrennt angesetzt, dann gemischt und im Kühlschrank aufbewahrt.

9.3.3.2 Schiff'sches Reagenz

Dieses Reagenz wird gebrauchsfertig verwendet (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Nr.: X900.2)

9.3.3.3 HCl-Alkohol-Stammlösung

- 96 %-iges Äthanol 7000 ml
- Aqua dest. 2500 ml
- 25 %-ige Salzsäure 100 ml

9.3.3.4 HCl-Gebrauchslösung

- HCl-Alkohol-Stammlösung 100 ml
- 70 %-iges Äthanol 100 ml

9.3.4 Alcianblau-Färbungen

Für die Alcianblau-Färbungen wurde eine 1 %-ige Alcianblau 8GX in 3 % Essigsäure, bzw. in 0,1 N HCl verwendet.

9.3.4.1 Alcianblau (1 %, pH 2,5)

- Alcianblau (8 GSX) (Sigma Chemical, St. Louis, USA, Nr.: A 5268) 1 g
- Aqua dest. 97 ml
- Essigsäure (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Nr.: 3788.4) 3 ml

Das Alcianblau-Pulver wird zunächst in Aqua dest. gelöst, dann wird Essigsäure zugefügt. Der pH-Wert wird auf 2,5 eingestellt

9.3.4.2 Alcianblau (1 %, pH 1,0)

- Alcianblau (8 GSX) (Sigma Chemical, St. Louis, USA, Nr.: A 5268) 1 g
- Aqua dest. 90 ml
- 1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109060) 10 ml

Das Alcianblau-Pulver wird zunächst in Aqua dest. gelöst, dann wird 0,1 N HCl zugefügt. Der pH-Wert wird auf 1,0 eingestellt.

9.3.4.3 Kernechtrot

Für die Gegenfärbung wird die Kernechtrot-Reaktion angewandt.

- Aluminiumsulfat-18-hydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 1102) 50 g
- Aqua dest. 1000 ml
- Kernechtrot (Merck, Heidelberg, Nr.: 5189) 1 g

Die Substanzen werden heiß gelöst und nach dem Erkalten filtriert.

9.3.5 Kongorot-Färbung

Für die Kongorot-Färbung werden die S1-Stammlösung und die S2-Stammlösung, zwei Gebrauchslösungen, 1 %-ige NaOH-Lösung und eine 0,5 %-ige HCl-Gebrauchslösung benötigt:

9.3.5.1 Stammlösung 1 (S1)

- Natriumchlorid (neoLab Migge, Heidelberg, Art.-Nr.: 1.230.1000) ca. 30 g
- 96 %-iges Äthanol 800 ml
- Aqua dest. 200 ml

9.3.5.2 Stammlösung 2 (S2)

- Natriumchlorid (neoLab Migge, Heidelberg, Art.-Nr.: 1.230.1000) ca. 30 g
- 96 %-iges Äthanol 800 ml
- Aqua dest. 200 ml
- Kongorot (Merck; Darmstadt; Nr. : 1.01340) sättigen ca. 5 g
- Filtrieren

9.3.5.3 1 % NaOH-Lösung

- Natriumhydroxid-Plätzchen (Merck; Darmstadt; Nr.: 6495) 1 g
- Aqua dest. 100 ml

9.3.5.4 Gebrauchslösungen

- Gebrauchslösung 1: 100 ml S1 und 1 ml 1 % NaOH
- Gebrauchslösung 2: 100 ml S2 und 1 ml 1 % NaOH
- Stets frisch ansetzen

9.3.5.5 0,5 % HCl-Alkohol-Gebrauchslösung

- HCl-Stammlösung (siehe 9.3.3.3) 100 ml
- 70 %-iges Äthanol 100 ml

9.3.6 Immunhistochemie

9.3.6.1 0,05 M TBS (Tris Buffer Saline), pH 7,6

- 60,5 g Tris-Hydroxymethylaminomethan (neoLab, Heidelberg Nr.: 5675) werden in 700 ml Aqua dest. gelöst.
- Der Puffer wird mit 2 N HCl auf pH 7,6 eingestellt.
- Es wird mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt und der pH überprüft.
- Es werden 90 g NaCl gelöst und der pH überprüft.
- Diese Lösung für die Herstellung der Gebrauchslösung wird mit Aqua dest. 1:10 verdünnt und der pH überprüft.

9.3.6.2 H₂O₂ (1 %)

6 ml 30 %-ige H₂O₂- (neoLab, Heidelberg, Nr.: 1185) Lösung wird mit 180 ml Aqua dest. aufgefüllt.

9.3.6.3 Diaminobenzidintetrahydrochlorid (DAB) Chromogen

Eine 10 mg Tablette mit DAB (Kem-En-Tec Diagnostics A/S, Kopenhagen, Dänemark, Nr.: 4170) wird in 10 ml Aqua dest. im Dunkeln gelöst und anschließend filtriert. Unmittelbar vor

dem Auftragen auf die Schnitte wird pro 1 ml DAB-Lösung jeweils 1 µl H₂O₂-Lösung als Substrat zugegeben.

9.4 Lösungen für die Färbung der Kunststoffsnitte

9.4.1 Hämatoxylin-Eosin-Phloxin-Färbung

Für diese Färbung werden eine HCl-Äthanol (1 %)-Lösung und eine Gebrauchslösung mit verschiedenen Stammlösungen verwendet.

9.4.1.1 HCl-Äthanol (1 %)

- 10 ml 25 %-ige Salzsäure (Applichem, Darmstadt, Nr.: A 0658)
- 700 ml 96 %-iges Äthanol
- 250 ml Aqua dest.

9.4.1.2 Stammlösungen

9.4.1.2.1 Stammlösung Eosin (SE)

- 1,0 g Eosin gelblich (Applichem, Darmstadt, Nr.: A 0822)
- 1000 ml Aqua dest.

9.4.1.2.2 Stammlösung Phloxin (SP)

- 1,0 g Phloxin (Merck, Darmstadt, Nr.: 15926)
- 1000 ml Aqua dest.

9.4.1.3 Gebrauchslösung

- 468 ml 96 %-iges Äthanol
- 30 ml SE

- 3 ml SP
- 2,4 ml 96 %-ige Essigsäure

9.4.2 Giemsa-Färbung

Für diese Färbung werden ein Phosphat-Puffer, eine Giemsa-Gebrauchslösung und eine 5 %-ige Essigsäure verwendet.

9.4.2.1 Phosphat-Puffer (0,067 M)

- 200 ml Di-Kaliumhydrogenphosphat 9,12 g/l (Merck, Darmstadt, Nr.: 105104)
- 160 ml Di-Natriumhydrogenphosphatdihydrat 11,93 g/l (Merck, Darmstadt, Nr.: 109141)

Die Lösung wird auf pH 6,7 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109060) bzw. mit 0,1 N NaOH (Merck, Darmstadt, Nr.: 109141) eingestellt.

9.4.2.2 Giemsa-Gebrauchslösung

- 200 ml Phosphat-Puffer (s. 9.3.3.1)
- 14 ml Giemsa-Stammlösung (Merck, Darmstadt, Nr.: 109204)

Die Lösung wird auf pH 6,7 mit 0,1 N HCl (Merck, Darmstadt, Nr.: 109060) bzw. mit 0,1 N NaOH (Merck, Darmstadt, Nr.: 109141) eingestellt.

9.4.2.3 Essigsäure (5 %)

- 1000 ml Aqua dest.
- 5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt, Nr.: 10063)

9.4.3 Alkalische Phosphatase

Für diesen Nachweis wird die Lösung A und Lösung B verwendet.

9.4.3.1 Lösung A

- 20 mg Echtrotsalz TR (Serva Nr. : 21 317)
- 80 ml Veronal-Acetat-Puffer (pH 7,6)

9.4.3.2 Lösung B

- 100 mg Naphthol-AS-MX-Phosphat-di-Natrium-Salz (Sigma, Buchs, Schweiz, Nr.: 5000)
- 1 ml N,N-Dimethylformamid (Serva, Heidelberg, Nr.: 20 270)

9.5 Lösungen für die Elektronenmikroskopie

Für die Elektronenmikroskopie wurden folgende Lösungen gebraucht:

9.5.1 Probenvorbereitung

9.5.1.1 Epon-Glycidether-Mischung

- | | | | |
|----|---------|-------------------------------------|-------|
| a) | 38,32 g | Propantriolglycidether | weich |
| | 45,30 g | 2-Dodecenylnbernsteinsäureanhydrid | |
| b) | 61,80 g | Propantriolglycidether | hart |
| | 56,34 g | Methylnorbomendicarbonsäureanhydrid | |

Mischungsverhältnis:

- a) 4,12 g + b) 7,5 g + 0,15 ml DMP 30 (2,4,6-Tris (Dimethylaminomethylphenol))
a) 41,20 g + b) 75,0 g + 1,5 ml DMP 30 (ergibt ca. 100 ml)

9.5.1.2 Glutaraldehyd (6,25 %)

25 ml einer 25%igen Glutaraldehydlösung (Serva-Nr. 23115) wird mit Sörensen-Phosphatpuffer auf 100 ml aufgefüllt.

9.5.1.3 Sörensen-Phosphatpuffer

- Lösung A.: 9,078 g Kaliumdihydrogenphosphat (Merck, Darmstadt, Nr.: 120340250) in 1 l Aqua dest.
- Lösung B: 11,876 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 105099.1000) in 1 l Aqua dest.
- 80,8 ml der Lösung B mit Lösung A auf 100 ml auffüllen (pH 7,4)

9.5.1.4 Waschlösung

- 100 ml Sörensen-Phosphat-Puffer + 6,84 g D (+)-Saccharose

9.5.1.5 Osmiumtetroxid-Lösung (2 ‰)

- 1,0 g Osmiumtetroxid (chempur: Nr. 006051) in 50 ml Aqua bidest. lösen

9.5.1.6 Veronal-Acetat-Puffer (pH 10,3)

- 1,47 g Diethylbarbitursäure-Natriumsalz (Merck, Darmstadt, Nr. : 6318)
- 0,97 g Natriumacetat (Merck, Darmstadt, Nr. : 6267)
- 50 ml Aqua bidest.

9.5.2 Färbung von Semidünnschnitten

9.5.2.1 Toluidinblaulösung

- 1 g Toluidinblau O Salz (Serva Nr.: 36693)
- 1 g di-Natriumtetraborat (Merck, Darmstadt, Nr.: 6306)
- 100 ml Aqua dest.

9.5.2.2 Safranin O-Lösung

- 1 g di-Natriumtetraborat (Merck, Darmstadt, Nr.: 6306)
- 1 g Safranin O (Chrom IB 463)
- 40 g Saccharose (Merck, Darmstadt, Nr.: 7563)
- 2-3 Tropfen konzentriertes Formalin
- 100 ml Aqua dest.

9.5.3 Kontrastierung von Ultradünnschnitten

9.5.3.1 Uranylacetat-Lösung (2 %)

- 1 g Uranylacetat (Merck, Darmstadt, Nr.: 8473) in 50 ml Aqua bidest. lösen

9.5.3.2 Bleicitrat-Kontrastierung

- 1,655 g Bleinitrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 7398) + 5 ml Aqua bidest.
- 2,94 g Natriumcitrat (Merck, Darmstadt, Nr.: 6448) + 10 ml Aqua bidest.
- 1,0 g NaOH-Plätzchen (Merck, Darmstadt, Nr.: 6498) + 25 ml Aqua bidest.
- 32 ml Aqua bidest.
- 6 ml Natriumcitrat unter Rühren zugeben
- 4 ml Bleinitrat tropfenweise zugeben
- 8 ml NaOH
- Filtrieren mit Hartfilter (H602)

9.6 Tabellen

Verwendete Abkürzungen:

w: weiblich
m: männlich
mk: männlich kastriert
wk: weiblich kastriert

L: Länge
B: Breite
H: Höhe

PZ: Plasmazellen
LZ: Lymphozyten
kg: Kilogramm
g: Gramm
cm: Zentimeter

d: Woche
m: Monat

Frischezustand

fr: frisch
gfr: gefroren
A: autolytisch
1: ca.1 Tag nach Tod
2: ca.2 Tage nach Tod etc.

Tabelle 9.1: Tierprotokoll; Ergebnisse der makroskopischen Untersuchungen

Tiernummer	Alter	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Gewicht linke Drüse (g)	Gewicht rechte Drüse (g)	L, B, H linke Drüse (cm)	L, B, H rechte Drüse (cm)	Autolysegrad	Diagnosen
398/05	3	w	17,1	7,05	8,41	3,9x2,8x1,1	3,8x 1,9x1,2	1-A	Interstitielle Nephritis, Myokardnekrosen,
413/05	10	w	3	1,7	0,96	2,6x1,6x0,7	2,6x1,0x0,6	fr	Adenokarzinom der Mamma
415/05	7	mk	5,2	3,43	2,81	2,2x1,7x1,0	2,5x1,5x1,0	2-3	Hypertrophische Kardiomyopathie
445/05	11	m	-	1,45	1,35	2,0x1,8x0,9	2,5x1,5x1,0	1-A	Hyperämie (Lunge, Niere, Leber), Hypertrophie des linken Ventrikels
446/05	9	m	-	12,02	12,04	3,2x1,8x1,2	3,8x2,8x1,7	fr	Adenokarzinom der Prostata, Zystadenome der Leber
454/05	15	mk	20	12,02	12,04	3,2x1,8x1,2	3,8x2,8x1,2	2-A	Diffuses fibrilläres Astrozytom
458/05	9	wk	27,5						Metastasierendes Hämangiosarkom
466/05	2	m		4,21	4,62	2,7x1,5x1,0	2,7x1,7x1,3	2-3	Dilatative Kardiomyopathie
473/05	8	m							Hämolytische Anämie
480/05	5	wk	18,8	12,46	11,74	3,9x2,8x1,5	3,9x2,8x1,6	1-2	Generalisierte Amyloidose
482/05	5	mk		18,75		4,5x3,2x2,2			Enteritis (Corona-Virus), Torsio ventriculi
484/05	11	mk	26	14,25	14,93	4,2x2,2x1,5	4,2x3,2x1,9	2-A	Neurologischer Befund
488/05	12	m	29	12,48	14,97	3,2x2,2x1,9	3,2x3,9x1,9	1-A	Interstitielle Nephritis, Mitralfibrose
499/05	8	w		18,69	27,74	4,3x3,3x1,8	5,2x3,8x1,3	fr	Osteosarkom
500/05	0	m		6,83	7,15	3,3x2,2x1,3	3,2x2,2x2,3	3-A	Peritonitis
516/05	11	mk	13,2	7,3	8,96	3,2x2,2x1,2	3,6x2,2x1,3	2-A	Kardiomyopathie, Nephropathie, Aortenthrombose
519/05	12	wk		16,08	15,43	4,0x2,9x1,9	4,2x3,0x1,9	gfr	Multimorbidität
543/05	16	m	24,5	13,38	12,48	4,2x2,9x1,8	3,8x2,8x1,6	1-A	Hämangiosarkom, Leydigzellentumor, chronische Glomerulonephritis
547/05	7	m	3,6	2,2	2,2	2,2x1,9x1,7	2,2x2,0x1,0	2-3	Malignes Lymphom
559/05	15	mk		4,34	5,49	2,8x1,8x1,5	3,9x1,8x1,2	2-A	Pankreaskarzinom
566/05	4	m		20,12	19,94	4,7x2,9x2,3	4,7x2,9x1,9	1/2	Hämorrhagische Enteritis
580/05	6	m	42	17,60	18,73	4,0x3,9x1,9	4,9x3,2x1,7	2/3	Herz-/Kreislaufveragen
585/05	3	w		3,43	2,63	2,4x1,8x1,0	2,5x1,5x1,3	fr	Katarrhalisch-eitrige Pneumonie
590/05	13	w		2,64	2,22	2,5x1,8x0,8	2,5x1,6x0,8	2-3	Malignes Lymphom
593/05	1	m		7,58	7,45	3,5x2,5x1,8	3,2x2,8x1,2	fr	Dysplasie (Niere)

Tabelle 9.1: Tierprotokoll; Ergebnisse der makroskopischen Untersuchungen

Tiernummer	Alter	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Gewicht linke Drüse (g)	Gewicht rechte Drüse (g)	L, B, H linke Drüse (cm)	L, B, H rechte Drüse (cm)	Frischezustand	Diagnose
595/05	13	wk	4,5	2,16	2,64	2,6x1,2x0,9	2,2x2,2x1,0	1-2	Endokardiose, chronische Stauungslunge
600/05	14	mk		12,11	12,30	3,8x2,2x2,0	3,8x2,2x1,8	fr	Niereninsuffizienz, Hepatopathie
606/05	10	w	30	30,3	29,3	5,3x4,1x1,8	5,0x3,8x1,8	2-A	Phäochromozytom, Magenfremdkörper, Peritonitis
607/05	0	wk	18,7	5,2	4,76	3,9x2,5x1,3	3,9x2,3x1,3	2-A	Adenokarzinom in Mediastinallymphknoten
611/05	10	m		24,16	13,57	4,7x3,2x1,9	4,1x3,1x1,8	2-A	Prostatitis, Orchitis, Epididymitis
620/05	8	mk		2,02	3,84	2,0x1,5x1,1	2,9x2,0x1,1	2-A	Nekrotisierende Pankreatitis
639/05	0	m	0,42	12,47	12,12	4,2x2,9x1,3	4,1x2,8x1,4	2-3	Eimerien-Infektion
641/05	12	w		16,25	15,55	5,1x3,2x1,2	4,8x3,2x1,3	3-A	Metastasierendes adrenales Karzinom
648/05	5	w		11,9	9,81	3,6x3,2x1,2	3,6x3,2x1,0	fr	Malignes Lymphom mit Knochenmarkbeteiligung
664/05	2	wk		10,32	9,88	4,1x2,8x1,2	4,0x2,8x1,0	2-A	Herzversagen
673/05	1	w	20	6,18		3,1x1,9x2,2		fr	Trauma, Zystitis, Peritonitis
711/05	3	w		4,23	3,8	3,0x2,0x1,2	3,0x2,1x1,0	fr	Herz-/Kreislaufversagen
714/05	3	mk		18,49	18,45	3,9x2,2x2,1	4,0x3,2x1,9	fr	Chronische Stauungshyperämie
729/05	4	m		21,97	20,42	4,2x3,6x1,6	4,2x4,2x1,9	fr	Hämatom im Abdomen
730/05	0	m		0,24	0,48	1,0x0,8x0,5	1,4x1,4x0,8	fr	Palatoschisis
731/05	0	w		0,37	0,45	1,0x0,8x0,5	1,0x0,9x0,5	fr	Palatoschisis
734/05	6	w		3,64	3,18	2,2x1,9x1,1	2,4x1,8x1,1	2-3	Malignes Lymphom
735/05	9	m		6,35	7,42	3,4x3,2x1,1	3,6x1,6x1,2	2-A	Endokardiose
736/05	3	w		20,96	21,54	4,3x2,7x2,8	4,8x3,8x1,8	1/2	Maligne Histiocyotose
737/05	10	m		37,59	27,98	4,8x4,8x2,8	4,8x3,8x2,4	fr	Lungenkarzinom
741/05	10	wk		7,85	8,58	4,0x2,3x1,2	3,3x2,8x1,4	2-3	Rupturiertes Hämangiosarkom
747/05	4	m		34,95	29,32	5,7x3,5x2,5	5,7x3,5x2,7	3-A	Milttorsion
759/05	7	m		19,56	22,37	4,2x2,8x2,2	4,8x3,8x2,0	fr	Amyloidose
763/05	10	w		7,38	5,09	3,9x2,9x1,3	2,9x2,1x1,2	fr	Magenverlagerung
765/05	5	m	4,5	2,44	1,8	2,1x1,8x1,0	1,8x1,5x1,0	2-A	Mitralfibrose
767/05	14	w		15,51	11,51	3,8x2,8x1,6	3,8x2,8x1,3	3-A	Torsio ventriculi, Mammatumor
799/05	6	w	0,63	0,45	0,42	1,1x0,8x0,3	1,0x0,8x0,2	fr	Hypoglykämie-Fettleber-Syndrom
828/05	5 d	m	0,185	0,38	0,42	0,9x0,8x0,5	0,9x0,9x0,5	1-A	Multifokale akute eitrige Bronchopneumonie
836/05	0	m	0,595	0,78	0,76	1,3x1,1x0,6	1,6x1,1x0,6	gfr	Asphyxie
838/05	4	w		17,68	19,14	3,9x3,0x1,8	4,3x3,0x1,3	1-A	Membranöse Glomerulonephritis

Tabelle 9.1: Tierprotokoll; Ergebnisse der makroskopischen Untersuchungen

Tiernummer	Alter	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Gewicht linke Drüse (g)	Gewicht rechte Drüse (g)	L, B, H linke Drüse (cm)	L, B, H rechte Drüse (cm)	Frischezustand	Diagnose
847/05	10	wk		17,91	16,46	3,9x2,9x1,8	4,2x3,2x1,8	2-A	Metastasierendes Osteosarkom
848/05	8	w		11,9	11,7	4,0x2,6x1,3	3,8x2,6x1,5	fr	Leiomyom, eitrige Nierenentzündung
864/05	9	mk		5,91	6,7	2,5x2,2x1,7	3,2x2,6x1,2	2-A	Hepatozelluläres Adenom, akuter Niereninfarkt
866/05	11	m		12,78	13,55	4,2x3,0x1,9	4,2x2,8x1,6	3-A	Osteosarkom
870/05	2	m		13,77	12,16	4,2x3,0x2,1	4,2x2,4x1,5	1/2	Epilepsie
882/05	14	w		5,38	5,75	2,4x2,0x1,7	2,4x2,1x0,8	2-A	Cushing-Syndrom
915/05	0	m	0,32	0,56	0,52	1,3x1,2x0,6	1,3x1,1x0,6	2-A	Intrauteriner Fruchttod
918/05	0	m	0,24	0,48	0,47	1,2x1,1x0,7	1,2x1,0x0,8	fr	Atresia coli, Mekoniumverhalten
920/05	11	m		6,77	6,28	2,9x2,0x1,7	2,8x2,1x1,4	fr	Adenokarzinom
926/05	11	w	29	10,12	12,91	3,3x3,0x1,4	4,1x2,9x1,8	1-A	Hämangiosarkom
940/05	3	m	38	23,77	24,67	4,8x3,6x2,3	4,9x3,3x2,2	2-A	Glomerulonephritis
977/05	8	m	9,28	4,68	2,57	2,6x2,3x1,1	2,8x2,2x1,8	gfr	Kardiomyopathie
980/05	9	m	45	15,39	21,90	4,1x3,0x2,0	5,1x3,7x2,1	1-A	Primäres Lungenkarzinom
982/05	7	w	35	22,71	19,61	5,2x3,3x1,3	4,8x3,0x2,0	1-A	Akute Rechtsherzdilatation
1034/05	13	mk	25,56	11,41	10,64	3,3x2,8x1,3	3,3x2,8x1,1	1-2	Pyelonephritis, Zystitis
1041/05	9	m	33,8	13,85	12,15	4,0x2,9x2,0	3,7x2,9x1,9	1-2	Kardiomyopathie
1042/05	11	mk	27,4	18,42	17,45	4,8x3,9x1,9	4,6x3,5x2,0	2-A	Trauma
1052/05	13	wk	11,6	4,52	6,37	2,8x2,3x1,3	2,8x2,3x1,3	2-A	Pyelonephritis
1053/05	16	m	6,4	4,35	4,36	2,8x1,9x1,2	2,4x2,2x1,3	2-A	Metastasierendes Adenokarzinom
1054/05	12	w	5,4		2,53		2,2x1,9x1,4	fr	Glomerulonephritis
1072/05	5w	m		0,92	0,82	1,5x1,2x0,6	1,3x1,0x0,5	1-a	Hypoglykämie-Fettleber-Syndrom
1085/05	11	mk	52	23,88	25,37	5,6x3,0x2,6	5,4x2,9x2,3	fl	Gelenkerkrankungen
1089/05	6	w		3,9	3,58	2,0x1,9x2,0	3,0x1,8x1,0	1-A	Hyperämie (Lunge), intraalveoläre hyaline Membranen, Lungenödem
1096/05	8	wk	27	15,76	17,41	4,2x3,2x1,3	4,8x3,7x1,7	fr	Multifokale Magenulzera, Gallenganghyperplasie
1106/05	5	m	27	12,44	15,89	4,0x2,9x1,9	4,1x3,1x1,0	1-A	Bandscheibenprotrusion
1118/05	8	wk	28,5	18,1	15,21	4,2x3,0x1,8	4,5x3,1x2,0	1-A	Malignes Lymphom
1125/05	6	m	20	17,11	17,35	3,8x3,0x2,0	4,0x3,1x1,8	fr	Leberzirrhose
1131/05	13	wk		17,57	21,68	3,9x3,1x1,9	3,9x3,0x1,9	1-2	Hämangiosarkom, Zystadenom der Mamma
1149/05	9	mk	28	9,38	9,58	3,2x2,8x2,9	4,2x2,8x1,9	1-2	Morbus Cushing
1150/05	11	w		24,61	20,49	4,8x3,8x2,0	4,7x3,3x1,9	1-A	Torsio ventriculi
1151/05	2	m	2,45	2,62	2,46	2,1x1,9x0,8	2,0x2,0x0,9	1-A	Katarrhalische Enteritis, Hydroperitoneum
1158/05	10	wk	29	10,44	9,39	3,9x2,9x1,4	3,9x2,6x1,7	2-3	Hämangiosarkom der Leber

Tabelle 9.1: Tierprotokoll; Ergebnisse der makroskopischen Untersuchungen

Tiernummer	Alter	Geschlecht	Körpergewicht (kg)	Gewicht linke Drüse (g)	Gewicht rechte Drüse (g)	L, B, H linke Drüse (cm)	L, B, H rechte Drüse (cm)	Frischezustand	Diagnose
1160/05	9	mk	38	20,93	19,98	5,3x3,2x2,1	5,2x2,4x1,8	2-A	Metastasierendes Adenokarzinom, wahrscheinlich von Prostata ausgehend
1179/05	7	wk	45	19,58	22,53	3,8x3,6x3,0	4,0x3,8x3,0	1-A	Trauma
1180/05	11	mk		27,14	23,34	4,8x4,2x1,8	4,7x4,5x3,0	1/2	Hämangiom, Lungenadenokarzinom
1184/05	15	mk	28	9,64	13,07	3,8x3,1x1,8	4,4x3,9x2,1	1-2	Interstitielle Nephritis
E1593/03	0	w							Sialoadenitis, Lymphadenitis
E2537/03	4	m							Nekrotisierende Sialoadenitis
E139/04	8	w							Adenokarzinom

Tabelle 9.2: Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen

Verwendete Abkürzungen:

liM links medial
 reM rechts medial
 liL links lateral
 reL rechts medial

Beurteilungsmaßstab:
 0 gering oder fehlend
 1 mittelgradig
 2 stark erhöht

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolisierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnosen
398/05																	Fibrose, Sialoadenitis, Nekrose
liM	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
413/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
415/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
445/05																	Fibrose, Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
446/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
454/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reL	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
458/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
466/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
473/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
480/05																	Amyloidose
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
482/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
484/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
488/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
499/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
500/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
516/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
519/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
543/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
547/05																	Sialoadenitis
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolisierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
559/05																	Lipomatose, Lipofuszin
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
566/05																	Sialoadenitis mit Fibrose
liM	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
reM	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
580/05																	Lipomatose
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
585/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
590/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
593/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
595/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
600/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
606/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
607/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
611/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
620/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
639/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
641/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
648/05																	Sialoadenitis
liM	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
664/05																	Hyperämie
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
673/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
711/05																	Sialoadenitis
liM	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
714/05																	Sialoadenitis
liM	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
729/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
730/05																	
liM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
731/05																	
liM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
734/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
735/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
736/05																	Fibrose
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
737/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
liL	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
741/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
747/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
759/05																	Amyloidose
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
763/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
765/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
767/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
liL	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reL	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
799/05																	Fibrose
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
828/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
836/05																	
liM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
838/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
847/05																	Sialoadenitis, Lipomatose
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
848/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
864/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
866/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
870/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
882/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
915/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
918/05																	
liM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
920/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
926/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
940/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
977/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
980/05																	Lipomatose
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
982/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
1034/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1041/05																	Sialoadenitis, Lipomatose
liM	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
liL	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
reM	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
reL	1	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
1042/05																	Sialoadenitis, Fibrose
liM	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1052/05																	Sialoadenitis, Mikrolithiasis
liM	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
reM	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1053/05																	Sialoadenitis
liM	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
1054/05																	
liM	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1072/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1085/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1089/05																	Sialoadenitis, Fibrose
liM	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1096/05																	
liM	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
1106/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1118/05																	Sialoadenitis
liM	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1125/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1131/05																	Sialoadenitis, Fibrose
liM	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1149/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
1150/05																	Sialoadenitis, Fibrose, Mikrolithiasis
liM	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
liL	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1151/05																	
liM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1158/05																	Sialoadenitis
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1160/05																	
liM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1179/05																	
reM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1180/05																	Fibrose
liM	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tiernummer	PZ/LZ	PMN	Mastzellen	Onkozyten	Makrophagen	Vakuolierte Zellen	Fibrose	Ödem	Hyperämie	Lipomatose	Amyloidose	Mikrolithiasis/ Koazervate	Nekrose	Zysten	Lipofuszin	Tumoren	Diagnose
1184/05																	Sialoadenitis
liM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
liL	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reM	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
reL	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
E1593/03																	Sialoadenitis
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
E2537/03																	Sialoadenitis, Nekrose
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
E139/04																	Adenokarzinom
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	

10 Danksagungen

Herrn Prof. Dr. W. Hermanns danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit sowie bei der Anfertigung des Bildmaterials.

Frau B. Schmidt danke ich für die Mithilfe bei der Präparation der Organe, Frau H. Sperling bei der Herstellung der Kunststoffpräparate, Frau E. Kemper für die immunhistochemischen Untersuchungen. Vielen Dank auch Herrn Dr. Majzoub, Frau S. Daum, Frau M. Nützel und insbesondere Frau M. O´Gorman sowie allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeiter des Instituts für Tierpathologie für die bereitwillige Hilfe in unterschiedlichen Bereichen, die Beantwortung unzähliger Fragen und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. W. Breuer für die Mithilfe bei der Erstellung der elektronenmikroskopischen Bilder und Frau A. Siebert für die Herstellung der Präparate für die Elektronenmikroskopie.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. T. Staßen und Frau M. Leipzig für die kritische Durchsicht des Manuskripts dieser Arbeit bedanken.

Des weiteren bedanke ich mich beim Institut für Statistik, LMU München, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff für die Beratung in statistischen Fragestellungen.

Meiner Freundin Karin danke ich für die Unterstützung und die Geduld, die sie mir stets entgegenbrachte.