

# Die Strahlen-Sialadenitis

## Stadieneinteilung und Immunhistologie

J.-O. Dreyer, Y. Sakuma\* und G. Seifert\*\*

Institut für Pathologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

**Zusammenfassung.** Der Ablauf der strahleninduzierten Sialadenitis wurde an 58 Fällen des Speicheldrüsen-Registers (Institut für Pathologie der Universität Hamburg 1965-1987) pathohistologisch und immunhistochemisch analysiert. Die pathohistologischen Veränderungen lassen sich nach dem Schweregrad in drei Stadien einteilen. Das Stadium I ist durch geringe entzündliche interstitielle Veränderungen und eine mäßige Atrophie einzelner Drüsenazini gekennzeichnet. Im Stadium II kommt es zu einer Zunahme des entzündlichen Infiltrates in Verbindung mit fibrotischen Alterationen des Interstitiums und Epithelmetaplasien des Gangsystems. Im Stadium III findet sich ein zirrhotischer Parenchymumbau mit einer deutlichen entzündlichen Aktivität und einer fast vollständigen Parenchymatrophie. Immunhistochemisch zeigen die Marker für die sekretorische Drüsenfunktion (Immunglobulin A, sekretorische Komponente, Lysozym, Laktoferrin) im Gangsystem eine verstärkte Reaktion in den Stadien II und III, während die Amylase-Reaktion entsprechend der zunehmenden Parenchymatrophie abnimmt bzw. negativ ausfällt.

**Schlüsselwörter:** Strahlen-Sialadenitis - Stadieneinteilung - Immunhistologie

Die Speicheldrüsen liegen bei Bestrahlungen von Tumoren des Kopf-Halsbereiches häufig direkt im Strahlenfeld oder in dessen Randbereich. Als Folge derartiger Strahlenexpositionen treten Veränderungen auf, deren klinisches und morphologisches Bild

unter dem Begriff der Strahlen-Sialadenitis zusammengefaßt wird [13].

Akute klinische Symptome der Strahlen-Sialadenitis treten innerhalb von Minuten bis zu wenigen Stunden nach Bestrahlungsende auf. Die Patienten klagen über Schmerzen in den betroffenen Speicheldrüsen, Schwellungen und eine allgemeine Mundtrockenheit [9, 11]. Diese Beschwerden können sich zurückbilden oder in Form von Schluckbeschwerden, Geschmacksverlust und Xerostomie fortbestehen [7, 14]. Darüber hinaus ist ein vermehrtes Auftreten von Zahnkaries nach strahleninduzierten Speicheldrüsenbeschäden bekannt [1, 8, 16, 17].

Sowohl die Menge als auch die Zusammensetzung des sezernierten Speichels ändern sich unter der Strahleneinwirkung. Ein akuter starker Rückgang des Speichelflusses der Parotis findet sich bei Bestrahlungsgesamtdosen zwischen 9 Gy und 80 Gy [7, 11, 14, 16], wobei während einer Strahlentherapie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Verminderung des Speichelflusses besteht. Eine anhaltende Reduktion des Speichelflusses tritt nach Gesamtdosen von 50-60 Gy auf. Bei Strahlendosen von 20-30 Gy ist eine Erholung der Drüsensekretion

**Tabelle 1.** Lokalisation von 58 Fällen mit Strahlen-Sialadenitis (Speicheldrüsen-Register 1965-1987)

Lokalisation	n <sup>a</sup>	%
Submandibularis (Sm)	41	64,5
Parotis (Pa)	11	17
Sublingualis (Sl)	4	6,5
Gaumendrüsen	2	3
Zungendrüsen	2	3
Wangendrüsen	1	1
Lippendrüsen	1	1
Sonstige Lokalisationen	2	3

<sup>a</sup> 6 × zusätzliche Lokalisation Pa und Sm, 3 × Sm und Sl, je 1 × Sm und Mundboden bzw. Gaumen- und Zungendrüsen

\* Gastassistentin (Department of Oral Surgery, Asahi University School of Dentistry, Gifu, Japan)

\*\* Mit Unterstützung der Hamburger Krebsgesellschaft

**Tabelle 2.** Grunderkrankungen bei 58 Fällen mit Strahlen-Sialadenitis

Grunderkrankung	n
Plattenepithelkarzinome der Kopf-Halsregion	
- Mundboden	15
- Zunge	15
- Gesichtshaut und Ohrmuschel	4
- Unterlippe	3
- Gehörgang	2
- Tonsille	2
- Nasopharynx	2
- Oropharynx	2
- Parotis	1
- Larynx	1
Sonstige Karzinome	
- Adenokarzinom Sm	1
- Adenoid-zystisches Karzinom Pa	1
- Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1
- Bronchialkarzinom	1
- Mammakarzinom	1
Sonstige Tumoren	
- Melanom	1
- Invasives Fibrom	1
- Lymphogranulomatose	1
- Weichteilsarkom	1
Keine näheren Angaben	2

**Tabelle 3.** Stadieneinteilung der Strahlen-Sialadenitis

Pathohistologische Merkmale	Stadium		
	I	II	III
Drüsenazini			
- Schwellung	+	(+)	-
- Vakuolisierung	+	(+)	-
- Atrophie	(+)	+	+++
Speichelgangsystem			
- Ektasien	(+)	+	++
- Plattenepithel-Metaplasien	-	+	++
- Becherzell-Metaplasien	(+)	+	++
- Duktuläre Proliferationen	-	+	++
Drüseninterstitium			
- Periduktale Fibrose	(+)	+	++
- Periduktale Sklerose	-	-	++
- Periduktale lymphozytäre Infiltration	(+)	+	++
- Periduktale Schleimaustritte	-	(+)	+
- Schleimgranulome	-	(+)	+
- Lipomatose	(+)	+	+
Gefäßsystem			
- Sklerosen	-	+	++
- Stenosen	-	(+)	+
Läppchenumbau (Speicheldrüsenzirrhose)	-	(+)	++

möglich [16]. Radiogen geschädigte Speicheldrüsen sezernieren einen Speichel mit erhöhter Konzentration von Natrium, Chlorid, Kalzium und Protein [5]. Die  $\beta$ -adrenerg stimulierte Amylasesekretion seröser

Zellen in vitro ist bereits nach 20 Gy vorübergehend vermindert [1].

In dieser Arbeit sollen 58 Fälle einer strahlen-induzierten Sialadenitis (Speicheldrüsen-Register am Institut für Pathologie der Universität Hamburg 1965-1987) pathohistologisch und immunhistochemisch analysiert und anhand der erhobenen Befunde eine Stadieneinteilung der Speicheldrüsenveränderungen nach Schweregraden vorgenommen werden.

## Material und Methode

Die Lokalisation der untersuchten 58 Fälle von Strahlen-Sialadenitis geht aus Tabelle 1 hervor. Die Grunderkrankungen, die zu einer Strahlentherapie geführt haben, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Nach Formalinfixation wurden Paraffinschnitte angefertigt und folgende Färbungen durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion, Astrablau, Elastika-van Gieson. Am gleichen Material wurde mittels der PAP-Methode der Nachweis folgender Sekretionsprodukte vorgenommen: Immunglobulin A, G und M (IgA, IgG, IgM), sekretorische Komponente, Lysozym, Laktoperin, S-100-Protein (alle rabbit, Fa. DAKO) und Amylase (rabbit, Fa. SIGMA). Das Ausmaß der geweblichen Veränderungen wurde mit einer semiquantitativen Skala (-, (+), +, ++, +++) bewertet. In gleicher Weise wurde die Expression der oben aufgeführten Sekretionsprodukte registriert.

## Ergebnisse

Die pathohistologischen Veränderungen der bestrahlten Speicheldrüsen lassen sich in drei Stadien einteilen (Tabelle 3).

Das Stadium I ist durch eine deutliche Schwellung und Vakuolisierung der serösen Drüsenazini charakterisiert. In einigen Arealen findet sich eine mäßige Atrophie einzelner Drüsenazini. Das periduktale Gewebe wird von einem geringen lymphozytären Infiltrat durchsetzt und weist eine mäßige Fibrose auf.

Im Stadium II (Abb. 1) besteht eine deutliche Parenchymreduktion durch eine Atrophie von Drüsenazini. Neben Ektasien der Ausführungsgänge finden sich mäßige duktuläre Proliferationen. Die erweiterten Ganglumina sind mit Sekret gefüllt. Periduktal sieht man eine mäßige Fibrose und eine deutliche lymphozytäre Infiltration. Stellenweise kommt es zu einer interstitiellen Lipomatose. Die Blutgefäße zeigen nur geringe sklerotische Veränderungen.

Das Stadium III (Abb. 2, 3, 4) ist durch eine hochgradige Parenchymreduktion gekennzeichnet. Das periduktale Gewebe weist ausgedehnte lymphozytäre Infiltrate auf. Neben Gangektasien sind jetzt zahlreiche duktuläre Proliferationen nachweisbar. Im Verband des Gangepithels kommt es zu Becherzell- und Plattenepithelmetaplasien. Zusätzlich zu einer

rgehend

hlen-in-  
ster am  
amburg  
istoche-  
Befunde  
verände-  
werden.

ahlen-Sial-  
ungen, die  
le 2 aufge-

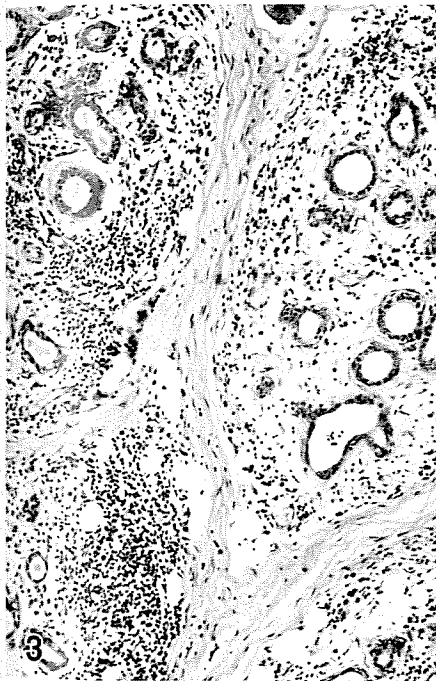
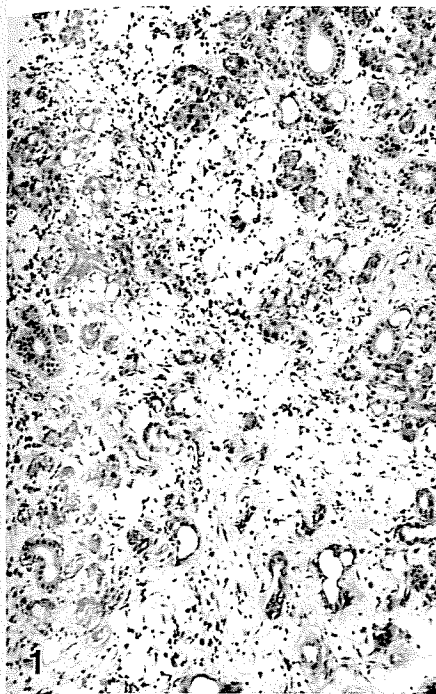
angefertigt  
ylin-Eosin,  
sichen Ma-  
folgender  
, G und M  
, Laktofer-  
ase (rabbit,  
nderungen  
+, ++,  
ession der

der be-  
i Stadien

Schwel-  
isenazini  
sich eine  
Das peri-  
mphozy-  
: mäßige

liche Par-  
t Drüsen-  
ge finden  
erweiter-  
periduktal  
deutliche  
nmt es zu  
lutgefäße  
gen.

eine hoch-  
met. Das  
nphozytä-  
jetzt zahl-  
isbar. Im  
eherzell-  
zu einer



**Abb. 1.** Strahlen-Sialadenitis der Parotis (Stadium II): Fokale Reduktion des Drüsenparenchyms; mäßige interstitielle Fibrose und Lipomatose; geringe lymphozytäre interstitielle Infiltration. HE.  $\times 85$

**Abb. 2.** Strahlen-Sialadenitis der Submandibularis (Stadium III): Vollständige Reduktion des Drüsenparenchyms; ausgeprägte interstitielle, vorwiegend periduktale Sklerose; Gangektasien sowie fokale lymphozytäre Infiltration. HE.  $\times 85$

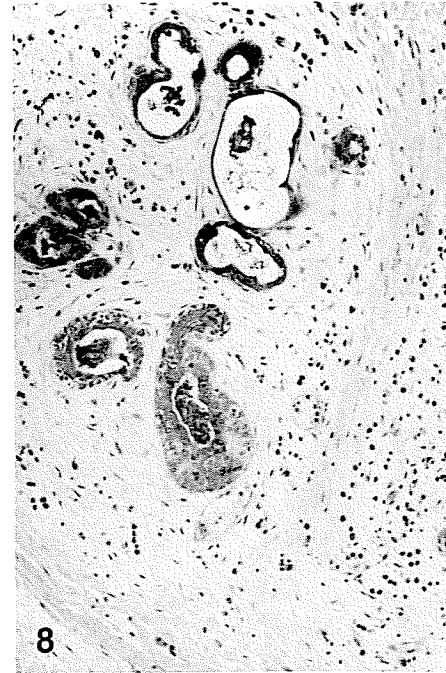
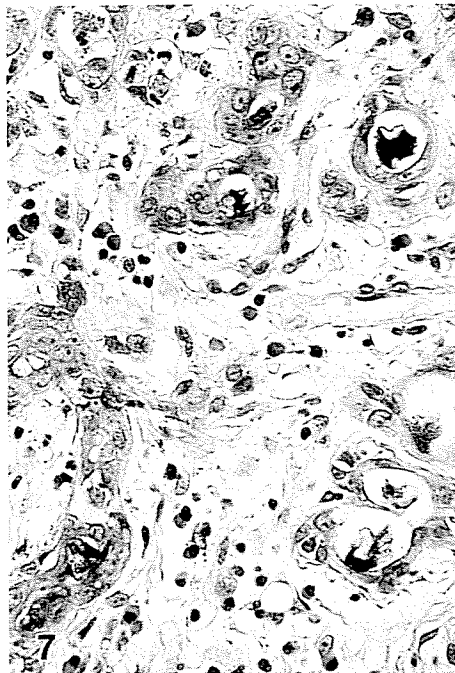
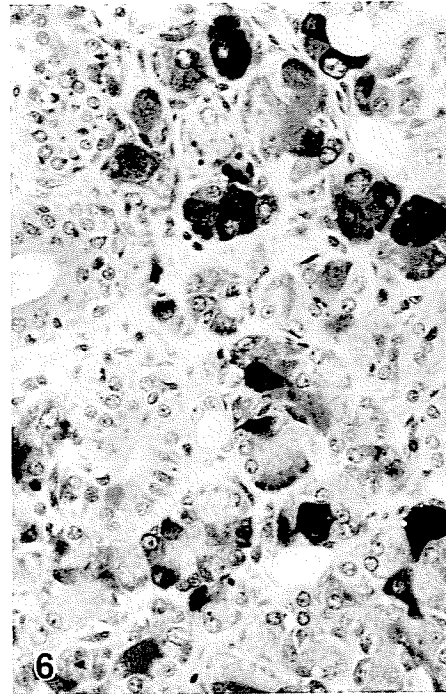
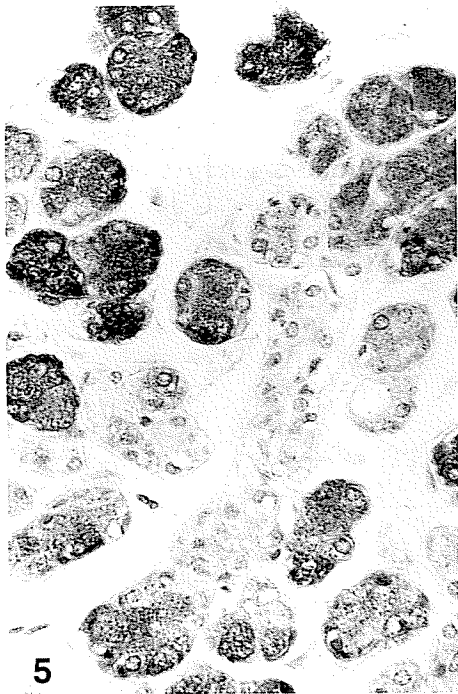
**Abb. 3.** Strahlen-Sialadenitis der Submandibularis (Stadium III): Duktuläre Proliferationen mit mäßigen Gangektasien; ausgeprägte interstitielle Sklerose und lymphozytäre Infiltration. HE.  $\times 85$

**Abb. 4.** Strahlen-Sialadenitis der Submandibularis (Stadium III): Ausgeprägte Gangektasien mit Epithelmetaplasien; periduktale Sklerose und lymphozytäre Infiltration. HE.  $\times 85$

intraluminalen Sekretanreicherung lassen sich einzelne periduktale Schleimaustritte mit Übergang in Schleimgranulome beobachten. Die Drüsenläppchen weisen eine interstitielle Sklerose auf. Durch eine weitere Zunahme des interstitiellen Bindegewebes resultiert das Bild eines Drüsenumbaus vom Typus der Speicheldrüsenzirrhose. An den Gefäßen findet sich eine deutliche Intimaproliferation mit Ausbildung von Gefäßstenosen.

Parallel zum Schweregrad der Veränderungen lassen sich charakteristische immunhistochemische Reaktionen nachweisen.

Im Stadium I (Abb. 5) ist das Expressionsmuster der untersuchten Sekretionsprodukte gegenüber unbestrahlten Speicheldrüsen weitgehend unverändert. IgA und die sekretorische Komponente sind vorwiegend in den Schalt- und Streifenstücken lokalisiert. IgM konnte in keinem der untersuchten Fälle nach-



**Abb. 5.** Strahlen-Sialadenitis der Parotis (Stadium I): Deutlicher Nachweis von Amylase in den Drüsenazini; Mäßige Vakuolisierung des Gangepithels. PAP-Technik.  $\times 210$

**Abb. 6.** Strahlen-Sialadenitis der Submandibularis (Stadium II): Fokalbetonter Nachweis von Lysozym. PAP-Technik.  $\times 210$

**Abb. 7.** Strahlen-Sialadenitis der Parotis (Stadium III): Nachweis der sekretorischen Komponente in den erweiterten Ganglichtungen und in den Gangepithelien. PAP-Technik.  $\times 210$

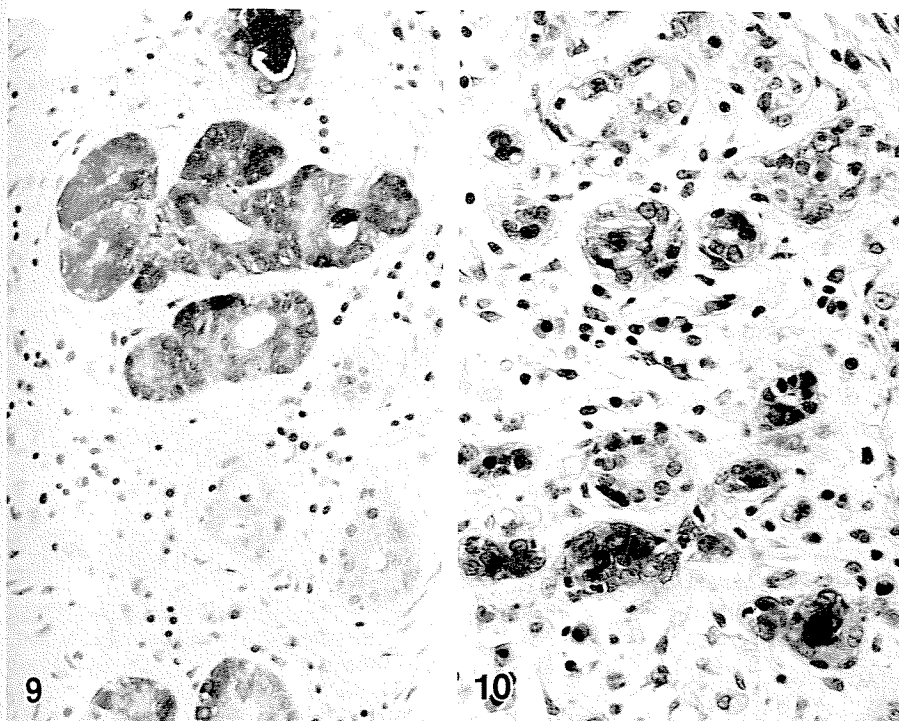
**Abb. 8.** Strahlen-Sialadenitis der Submandibularis (Stadium III): Verstärkter Nachweis der sekretorischen Komponente sowohl in den erweiterten Ganglichtungen als auch in den teilweise metaplastischen Gangepithelien. PAP-Technik.  $\times 85$

gewiesen werden. Die Expression von Amylase, Lysozym oder Laktoferrin war weitgehend normal. S-100-Protein war in den Myoepithelzellen an der Außenseite der Drüsenazini und Schaltstücke exprimiert.

Im Stadium II (Abb. 6, 7) findet sich eine verstärkte immunzytochemische Reaktion für IgA, IgG, sekretorische Komponente, Laktoferrin und Lysozym in den Schalt- und Streifenstückepithelien. Zusätzlich

lassen sich diese Sekretionsprodukte auch in den Lumina der Speichelgänge nachweisen. Der Amylasegehalt in den Drüsenazini war dagegen reduziert, insbesondere in den atrophischen Drüsenazini.

Im Stadium III (Abb. 8, 9, 10) wird besonders die sekretorische Komponente, Lysozym und Laktoferrin verstärkt in den Schalt- und Streifenstückepithelien exprimiert. Dagegen fielen die Reaktionen für Amylase und S-100-Protein negativ aus.



**Abb. 9.** Strahlen-Sialadenitis der Parotis (Stadium III): Deutlicher Nachweis von Lactoferrin in den duktilären Formationen. PAP-Technik.  $\times 210$

**Abb. 10.** Strahlen-Sialadenitis der Parotis (Stadium III): Duktiläre Proliferationen mit Nachweis von Lactoferrin auch in den Gangluma. PAP-Technik.  $\times 210$

Die immunhistochemischen Befunde sind in Tabelle 4 zusammengefaßt, die Stadienverteilung in den verschiedenen Speicheldrüsen in Tabelle 5. Die Häufigkeitsverteilung, insbesondere die erhöhte Lokalisation in der Submandibularis beruht darauf, daß das Speicheldrüsengewebe bevorzugt von Neck-dissection-Operationen stammt, in denen die Submandibularis fast immer enthalten ist.

**Diskussion**

Die seröse Parotis ist erheblich strahlensensibler als die gemischt sero-mukös aufgebaute Submandibularis oder die rein muköse Sublingualis [1, 4, 6, 11, 15]. Dies gilt auch für die Speicheldrüsen der Nagetiere [2, 4, 6, 15]. Zusätzlich spielt der Enzymgehalt der Azinuszellen zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine erhebliche Rolle für das Ausmaß der Strahlenschädigung. So weisen seröse Azinuszellen der Ratten-Submandibularis mit reichlichem Gehalt an Enzymgranula nach Bestrahlung mit 50 Gy deutliche Strahlenschäden auf, nicht dagegen granulaarme seröse Drüsenzellen. Bei serösen Drüsenzellen kommt es nach Bestrahlung zu einem sog. Interphase-Zelltod [17]. In der Pathogenese des Strahlenschadens wird diskutiert, daß Schwermetalle (Zink, Mangan, Eisen) in den Sekretgranula über ein Redoxsystem eine Membranlipid-Peroxydation bewirken und damit einen Membranschaden induzie-

**Tabelle 4.** Immunhistochemische Befunde in den drei Stadien der Strahlen-Sialadenitis

Sekretionsprodukte	Stadium		
	I	II	III
IgA	+	++	+
IgG	(+)	+	(+)
IgM	-	-	-
Sekretorische Komponente	+	++	++
Amylase	++	+	-
Lysozym	++	+++	+++
Lactoferrin	+	+++	+++
S-100-Protein	+	(+)	-

**Tabelle 5.** Stadienverteilung der Strahlen-Sialadenitis in den verschiedenen Lokalisationen

Stadium	Parotis	Submandibularis	Sublingualis	Kleine Speicheldrüsen
I	5	14	2	2
II	6	14	2	4
III	-	13	-	2

ren, der im weiteren Verlauf zu einer Freisetzung lytischer Enzyme und zu einer Autolyse der Azinuszellen führt. Zusätzlich kommt es durch den Membranschaden zu einem vermehrten Kalziumeinstrom in die Azinuszellen [1, 6]. Der vermehrte Kalziuminflus speziell in die Mitochondrien blockiert die Zellatmung und beschleunigt den Zelltod. Elektronenmikroskopisch finden sich als weitere Veränderungen

Schädigungen der Nervenendigungen mit Schwellung der Axone, Lyse der Neurofilamente und Verminderung der synaptischen Vesikel. Daraus resultiert eine neurosekretorische Dysfunktion mit einer Sekretionsstörung der Drüsenzini [4]. Eine primär vaskuläre Ursache des strahlen-induzierten Parenchymschadens wird dagegen gering eingeschätzt [12, 18].

Nach dem Schweregrad läßt sich der strahlen-induzierte Parenchymschaden in drei Stadien einteilen. Das Stadium I entspricht einem akuten, wenige Tage bestehendem Folgezustand nach Bestrahlung mit relativ geringen Strahlendosen von 20–30 Gy, wie er von anderen Autoren beim Menschen [14, 16], beim Rhesusaffen [17] und bei der Ratte [4] beschrieben worden ist. Die weitgehend regulären Expressionsmuster für die Sekretionsprodukte [10] im Stadium 1 unseres Untersuchungsmaterials weisen ebenfalls auf eine nur geringe Schädigung des Drüsengewebes hin. Hieraus resultiert, daß eine Restitution des Drüsengewebes dann stattfinden kann, wenn die Strahlendosis niedrig und die Parenchymschädigung geringgradig ist. Das Stadium II entspricht experimentellen Veränderungen nach höheren Strahlendosen bis zu 75 Gy [17, 18]. Die vermehrte Expression der Sekretionsprodukte IgA, sekretorische Komponente, Laktoterrin und Lysozym geht parallel zu der verstärkten entzündlichen Aktivität, wie sie auch bei anderen Formen der chronischen Sialadenitis beschrieben worden ist [3]. Die entstandenen Veränderungen sind nicht mehr voll reversibel, sondern hinterlassen Funktionsausfälle des Drüsengewebes [16, 17, 18]. Im Stadium III liegt eine, durch hohe Bestrahlungsdosen verursachte schwere chronisch-sklerosierende Entzündung vor, die zu einer Speicheldrüsenzirrhose als Endstadium eines Strahlenschadens führt. Derartige Veränderungen werden speziell nach mehr als drei Monaten und nach hohen Bestrahlungsdosen beobachtet [16, 17]. Entsprechend der Atrophie des serösen Drüsengewebes fällt die Amylasereaktion weitgehend negativ aus. Die entstandenen Veränderungen sind absolut irreversibel und hinterlassen einen Dauerschaden mit deutlich eingeschränkter sekretorischer Drüsensfunktion.

Die von uns vorgenommene Stadieneinteilung nach Schweregraden des Entzündungsprozesses und der damit verbundenen Zerstörung der Drüsenstruktur steht in guter Korrelation zu den klinischen Symptomen des Strahlenschadens der Speicheldrüsen und der prognostischen Beurteilung von strahlen-induzierten Spätfolgen des Drüsengewebes.

## Literatur

1. Abok K, Brunk U, Jung B, Ericsson J (1984) Morphologic and histochemical studies on the differing radio-sensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland. *Virchows Arch B (Cell Pathol)* 45: 443–460
2. Bodner L, Kuyatt BL, Hand AR, Baum BJ (1984) Rat parotid cell function in vitro following X irradiation in vivo. *Radiat Res* 97: 386–395
3. Caselitz J, Jaup T, Seifert G (1981) Lactoferrin and lysozyme in carcinomas of the parotid gland. *Virchows Arch A (Pathol Anat)* 394: 61–73
4. Chomette G, Auriol M, Vaillant JM, Bertrand JCh., Chénal Ch (1981) Effects of irradiation on the submandibular gland of the rat. *Virchows Arch A (Pathol Anat)* 391: 291–299
5. Drezon S, Brown LR, Handler S, Levy BM (1976) Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 38: 273–278
6. El Mofty SK, Kahn AJ (1981) Early membrane injury in lethally irradiated salivary gland cells. *Int J Radiat Biol* 39: 55–62
7. Enroth C-M, Henrikson CO, Jakobsson P (1972) Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 30: 1147–1153
8. Frank RM, Herdly J, Philippe E (1965) Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *J Am Dent Ass* 70: 868–883
9. Kashima HK, Kirkham WR, Andres JR (1965) Post-irradiation sialadenitis. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 94: 271–291
10. Korsrud FR, Brandzaeg P (1982) Characterization of epithelial elements in human major salivary glands by functional markers. *J Histochem Cytochem* 30: 657–666
11. Mossman K, Shatzman A, Chencharik J (1983) Quantitative radiation dose-response relationships of the salivary glands during radiotherapy. *Radiat Res* 95: 392–398
12. Narayan K, Cliff WJ (1982) Morphology of irradiated microvasculature. *Am J Pathol* 106: 47–62
13. Seifert G, Miehle A, Haubrich J, Chilla R (1986) Diseases of the Salivary Glands. Pathology-Diagnosis-Treatment-Facial Nerve Surgery. Thieme, Stuttgart New York
14. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN (1978) Radiosensitivity of the human parotid gland. *Proc Soc Exp Biol Med* 157: 50–53
15. Sholley MM, Sodicoff M, Pratt NE (1974) Early radiation injury in the rat parotid gland. *Lab Invest* 31: 340–354
16. Simoric S, Sprem N, Voskresensky I, Racic G (1987) Die Wirkung der Radiotherapie auf die Funktion der Ohrspeicheldrüse. *Laryng Rhinol Otol* 66: 503–506
17. Stephens LC, King GK, Peters LJ, Ang KK, Schultheiss TM, Jardine JH (1986) Acute and late radiation injury in rhesus monkey parotid glands. Evidence of interphase cell death. *Am J Pathol* 124: 469–478
18. Stephens LC, King GK, Peters LJ, Ang KK, Schultheiss TM, Jardine JH (1986) Unique radiosensitivity of serous cells in rhesus monkey submandibular glands. *Am J Pathol* 124: 479–487

Prof. Dr. G. Seifert  
 Institut für Pathologie  
 Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 D-2000 Hamburg 20