

(Aus dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses in Kopenhagen.
Chef: Dr. Lauritz Melchior.)

Ein Beitrag zur Beleuchtung des Mikulicz'schen Symptomenkomplexes.

Von

W. Munck

(s. Z. Assistent am pathol. Inst. des städtischen Krankenhauses).

(*Eingegangen am 19. Dezember 1924.*)

Zur Beleuchtung der vielfach umstrittenen Stellung, die die Mikulicz'sche Krankheit in der Pathologie einnimmt, möchte ich folgenden Fall vorlegen:

Es handelt sich um einen 35jährigen Mann, der bis zum Frühling 1919 immer gesund war; um diese Zeit bekam er ein Ulcus indurat. auf der Glans penis, weshalb er mit Salvarsan und Stichkuren behandelt wurde.

Im Jahre 1920 und im Frühling 1921 lag er an einer Dermatitis leidend in Rudolf Bergs Krankenhaus, und im November 1921 wurde er hier wieder aufgenommen. Bei der Aufnahme klagte er bereits über eine eigentümliche Trockenheit der Mundschleimhaut, und man fand eine deutliche Schwellung der Parotis und der Gll. submaxillaris. Der Zustand war sehr schmerhaft und der Pat. konnte nur flüssige Nahrung verschlucken.

Am 8. XII. 1921 stellten sich Zeichen einer rechtsseitigen Pneumonie ein, weshalb der Pat. zur 2. Abteilung des städtischen Krankenhauses überführt wurde.

Die objektive Untersuchung hier ergab folgendes:

Der Pat. ist bei der Aufnahme sehr schwach, kurzatmig und cyanotisch. Die Gll. parotis und submaxillaris sind sehr geschwollen. Die Zunge dunkel verfärbt und trocken, die Lippen trocken. Ausgesprochene Dämpfung über dem oberen Lappen der rechten Lunge. Haut ist überall trocken, infiltriert und schuppig. Wassermann-Reaktion $\frac{+}{-}$.

Ausstrichpräparate vom Blute: Leichte Eosinophilie, das Blutbild im übrigen normal.

Augenuntersuchung: Der palpebrale Teil der Tränendrüse wird leicht zum Vorfallen gebracht, ist aber scheinbar von normaler Größe. Die orbitale Drüse ist nicht geschwollen; jedoch hatte der Patient früher eine vorübergehende Schwellung der Tränendrüse bemerkt.

Urin ohne abnorme Bestandteile.

Der Pat. wird immer hinfälliger und stirbt am 14. XII. 1921.

Die Sektion am 16. XII. gab folgenden Befund:

Doppelseitige Schwellung der Gll. parotis, submaxill. und subling.; die Drüsen sind fast von der doppelten normalen Größe. Sie werden hart, knotig und fetzartig gefühlt. Wie schon erwähnt, keine Schwellung der Tränendrüsen. Gl. thy-

reoida und die Tonsillen natürlich. Die Lungen sind groß. An der linken Seite eine frische fibrinöse Pleuritis. Der rechte Oberlappen ist ungefähr in seiner ganzen Ausdehnung von einem weißgelblichen fischfleischartigen luftleeren Gewebe infiltriert, nur oben gegen die Pleura hinaus befinden sich zahlreiche kleine runde Infiltrate, welche doch nirgends der miliären Tuberkulose ähnlich sind; auch findet man keinen bedeutenden Zerfall des Gewebes. Aus der zentralen graulichen Partie lassen sich dicke fibrinöse Pfröpfe auspressen. Der ganze mittlere Lappen ist von einer croupösen Pneumonie befallen. Der Unterlappen ist zum Teil luft leer, besonders gegen die Pleura hinaus von zahlreichen von hirsekorn- bis erbsengroßen weißgelben, harten, scharf abgegrenzten Partien durchsetzt. Die linke etwas hyperämische Lunge ist von einer eitrigen Bronchitis ergriffen; nach unten verstreute Bronchopneumonien. Außerdem findet man aber teils in der Basis, teils im Oberlappen gegen den Hilus hinein weißgelbe bis walnußgroße Abschnitte von derselben Art wie in der rechten Lunge. Die Hiluslymphknoten sind etwas vergrößert und antraktisch; man sieht nirgends käsigen Zerfall oder Verkalkung der Drüsen.

Pankreas ist groß, hart und knotig. Im Kopf ein dattelgroßer Tumor, und im Körper und im Schwanz sieht man zahlreiche kleine harte Knoten im Drüsengewebe eingebettet.

Nieren sehr groß; beide von gleichem Aussehen und gleicher Größe. In der Rinde und in den Pyramiden findet man überall zahlreiche von hirsekorn- bis erbsengroße grauliche Knoten verstreut.

Leber bietet nichts makroskopisch Abnormes.

Milz etwas vergrößert; man sieht zahlreiche kleine weiße Knoten, an geschwollene Lymphknötchen erinnernd.

Die übrigen Organe bieten nichts Abnormes.

Die *mikroskopische* Untersuchung der Organe ergab folgendes:

Gll. submaxillaris.

Das interstitielle Gewebe zeigt sich als ziemlich dicke Streifen von fibrillären Bindegewebefasern und normal aussehenden Bindegewebeszellen. Die Gefäße zahlreich, blutgefüllt. Hier und da im Bindegewebe einige Gruppen von Zellen, teils solche, die wie gewöhnliche Lymphocyten aussehen, teils andere mit rundem Kern und etwas breiterem Protoplasma, teils eosinophile Zellen und einzelne Plasmazellen.

In den Lobuli eine geringe Vermehrung des Bindegewebes und eine bedeutende Infiltration, besonders in der Mitte der Läppchen. Die Zellen sind vom selben Aussehen wie oben beschrieben. Die eosinophilen Zellen sind jedoch nur recht spärlich. Mitten in diesen Zellenhaufen sieht man an einigen Stellen Zellen, die wie junge Bindegewebeszellen aussehen, aber nirgends Keimzentren.

Das eigentliche Drüsengewebe ist am besten am Rande der Lobuli erhalten, ist aber sowohl hier als auch gegen die Mitte der Lobuli von dem zellenreichen Zwischengewebe zertrennt. Die Drüsenzellen scheinen häufig etwas trübe (kadaröse Veränderung), indem man nur schwerlich die Zellengrenzen erkennen kann.

An einzelnen Stellen sieht man Riesenzellen mit randgestellten Kernen; sie liegen in dem obenbeschriebenen zellenreichen Gewebe, ohne aber, daß sich Nekrose oder Zellen von der Gestalt der epitheloiden Zellen in der Nähe derselben befinden.

Parotis.

Hier sieht man Veränderungen von derselben Art wie in der Gl. submaxillaris: die recht dicken Bindegewebssepta, die Verzweigungen in den Lobuli hineinsenden, die starke Infiltration derselben mit Zellen, teils Lymphocyten, teils eosinophilen

Zellen, die an vielen Stellen sehr zahlreich sind, teils auch mit Plasmazellen. Man findet hier mehrere Riesenzellen von sehr verschiedener Größe. An vielen Stellen ist es beinahe unmöglich, die eigentliche Drüsensubstanz noch zu erkennen.

Gl. sublingualis.

Diese zeigt ganz ähnliche Verhältnisse, nur sind die Veränderungen hier noch stärker ausgesprochen. Besonders ist die Zahl der Riesenzellen größer; sie kommen in höchst verschiedener Größe vor und sind am zahlreichsten da, wo die Zelleninfiltration am stärksten hervortritt und das Drüsengewebe beinahe verschwunden ist.

Pankreas.

In diesem sieht man auch eine recht ausgedehnte Infiltration mit ähnlichen Zellen wie in den Speicheldrüsen. Die Infiltration ist am stärksten im interstitiellen Gewebe, aber auch viele Drüsengruppen sind infiltriert.

An einer einzelnen Stelle sieht man eine Partie, in der man große Ähnlichkeit mit miliarer Tuberkulose findet.

Die Lungen.

In der rechten Lunge sieht man teils das Bild einer gewöhnlichen croupösen Pneumonie, teils findet man in den Septa eine mehr oder weniger gewaltige Lymphocytinfiltration, die an manchen Stellen in kleinen Zellengruppen auftritt.

Die linke Lunge zeigt ähnliche Infiltration.

Die Nieren.

Den makroskopischen gräulichen Knoten und Streifen entsprechend findet man mikroskopisch eine sehr starke Lymphocytinfiltration des Gewebes. Zahlreiche große blutgefüllte Gefäße und Blutungen.

Man sieht einzelne Riesenzellen, aber nichts an Tuberkulose erinnerndes, besonders keine epitheloiden Zellen und keinen Zerfall des Gewebes.

Diese Untersuchungen wurden noch in folgender Weise ergänzt:

Von allen erwähnten Organen sind Schnittpräparate für Tuberkelbacillen und für Spirochaeta pallida gefärbt worden, ohne daß man jedoch solche irgendwo fand.

Von den Lungen, dem Pankreas und der Parotis wurden Gewebsstücke in Meerschweinchen eingeimpft; diese wurden nach Verlauf von 7 Wochen getötet und boten da keine Zeichen von Tuberkulose dar.

Ehe ich mich näher über meine Auffassung des vorliegenden Falls ausspreche, werde ich die verschiedenen Meinungen, die man im Laufe der Zeit von der Krankheit gehabt hat, kurz zusammenfassen.

Mikulicz, der 1892 als Erster eine geschlossene Beschreibung der Krankheit gab, faßte sie als ein lokales Leiden auf, eine Lymphomatose in den angegriffenen Drüsen, welche auf der Basis eines infektiösen, von dem Ausführungsgang emporsteigenden Prozesses entstanden sei. *Hirsch* war der Ansicht, daß es sich um einen cirrhosisähnlichen Prozeß handelte.

Viele Fälle sind als eine eigenartige Form von Tuberkulose gedeutet worden. *Tietze*, *Pick* und *Fleischer* beschrieben Fälle mit gleichzeitiger Lungentuberkulose, *Meller* solche mit gleichzeitigem Lupus, aber nur in wenigen dieser Fälle wurden die Drüsen mikroskopiert.

Bei Syphilis, sowohl im sekundären als auch im tertiären Stadium, hat man mehrere Fälle mit symmetrischer Schwellung der Speicheldrüsen beschrieben.

Neumann beschreibt 5 Fälle, die eine ziemlich akute Entstehung und Verlauf hatten und unter dem Einfluß einer antiluischen Behandlung schwanden. Eine histologische Untersuchung der Drüsen bei Syphilis liegt mir bekannt nicht vor.

Minelli, Häckel u. a. haben auf die gleichzeitigen Veränderungen pseudo-leukämischer Natur aufmerksam gemacht, und sie faßten die Mikuliczsche Krankheit als ein Glied in einer Krankheit im lymphatischen System auf. Eine ähnliche Auffassung hat *Fridericia*.

Auch bei Leukämie und Granulomatose kann zuweilen symmetrische Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen vorkommen.

Die gewöhnliche Auffassung heutzutage ist daher (s. u. a. *Heinecke*), daß die „Mikuliczsche Krankheit“ keine eigentliche Krankheit ist, sondern ein Symptomenkomplex, der als ein Glied in einer Reihe von verschiedenen Leiden im lymphatischen System auftritt, bald von leukämischer oder pseudoleukämischer Natur, bald infektiöser Art. Für das histologische Bild der Drüsen ist das Charakteristicum die gewaltige Infiltration, die die Drüsencini oft ganz zersplittet und auseinanderdrängt und so den ursprünglichen Bau der Drüse ganz verwischt. Die infiltrierten Zellen sind in der Regel wie Lymphocyten gebaut, zuweilen von mehr polymorphem Aussehen; häufig werden Riesenzellen von sehr verschiedener Größe mit randgestellten Kernen samt Infiltration mit eosinophilen Zellen und Plasmazellen beschrieben.

Daß die Infiltration der Drüsen von dem in der Drüse normal vorhandenen lymphatischen Gewebe ausgeht, ist jedenfalls anzunehmen; dasselbe drängt vom Hilus der Drüsencini in die Drüsen hinein und zersplittet das Drüsengewebe (*Thaysen*). Bei den Leukämien hat man z. B. einen allmählichen Übergang von einer recht bedeutenden Zelleninfiltration der Drüsen ohne klinisch nachweisbare Schwellung derselben bis zum völlig entwickelten Bild der Mikuliczschen Krankheit nachweisen können, was ich selbst durch die Untersuchung einer kleinen Reihe von Leukämiefällen bestätigen konnte. Dies weist auf eine recht nahe Verwandtschaft der Speicheldrüsen mit dem lymphatischen System hin und wird auch durch die zwischen der Speicheldrüsenanlage und der Anlage des lymphatischen Gewebes während der Embryonalentwicklung bestehende Verwandtschaft (*Chiewitz*) bestärkt.

Im vorliegenden Fall habe ich mich besonders darum bemüht, klarzumachen, inwiefern es sich um eine eigenartige Form von Tuberkulose handelt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe wurde doch nirgends die Bildung typischer miliarer Tuberkeln gefunden, einzelne Stellen im Pankreas vielleicht ausgenommen; bei der Untersuchung von zahlreichen Schnittpräparaten verschiedener Organe wurden nirgends Tuberkelbazillen gefunden, und die Impfung von Meerschweinchen hatte ein negatives Ergebnis, so daß Tuberkulose wahrscheinlich ausgeschlossen werden kann. Syphilis als unmittelbare Ursache dieses Symptomenkomplexes läßt sich trotz fehlender Wassermann-

Reaktion und negativem Ausfall der Untersuchung von *Spirochaeta pallida* in den Organen, schwieriger ausschließen, da der Patient früher Syphilis gehabt hatte, ist jedoch wegen der Veränderungen, die man in den übrigen Organen, besonders in den Lungen und den Nieren fand, unwahrscheinlich. So ausgesprochene Veränderungen, wie in diesen Organen, wird man wahrscheinlich auch nicht bei Granulomatose finden. Diese Veränderungen gleichen dagegen in höherem Maße jenen, die wir bei Leukose und aleukämischer Leukose finden, und da das Blut in diesem Fall keine Leukämie zeigte, liegt es meiner Meinung nach nahe, anzunehmen, daß das Hauptleiden eine aleukämische Leukose — vielleicht auf syphilitischer Grundlage¹⁾ — ist, in welcher die „Mikuliczsche Krankheit“ als Symptomenkomplex auftritt.

Schließlich bringe ich meinem ehemaligen Chef, Prosektor Herrn Dr. Lauritz Melchior, meinen besten Dank für die Erlaubnis zur Veröffentlichung des Falles und für seine wertvolle Hilfe während der Ausarbeitung.

¹⁾ Entsprechend den von *Melchior* beschriebenen Fällen von Granulomatose bei Syphilitikern.

Literaturverzeichnis.

- Chiewitz*, Fosterets Udvikling. 1892. — *Fleischer*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **48**, 259. — *Fridericia*, Bibl. f. Laeger 1917, S. 26. — *Häckel*, Arch. f. klin. Chirurg. **69**, 191. — *Heineke*, Dtsch. Chirurg. **33**. 1913. — *Hess-Thaysen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **201**. — *Hess-Thaysen*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**, 487. — *Hirsch*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **3**, 3 u. 4, S. 381. — *Melchior*, Ugeskr. f. Laeger 1917, Nr. 52. — *Meller*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **44**, 177. — *Mikulicz*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. 1892, S. 610. — *Minelli*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **185**. — *Tietze*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **16**, 816. — *Wallenfang*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**, 90.
-