

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalt Köln-Merheim rrh.
(Direktor: Prof. Dr. med. H. GUILLERY).

Über die rheumatische Genese einer generalisierten Gefäßerkrankung mit Sjögren'schem Syndrom (Dacrio-sialo-adenopathia atrophicans).

Von

ERNST HAAS.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Februar 1951.)

HENRIK SJÖGREN hat in 4 Veröffentlichungen als „Dacrio-sialo-adenopathia atrophicans“ ein Krankheitsbild beschrieben, das heute unter dem Namen des SJÖGREN'schen Symptomenkomplexes bekannt ist.

Nach ihm ist die Erkrankung, die eigenartigerweise nur ältere Frauen betrifft, durch eine Herabsetzung der Sekretion der großen und kleinen Tränen- und Speicheldrüsen des Kopfes infolge einer Entzündung und einer fibrösen Umwandlung des Drüsenparenchys und durch Allgemeinerscheinungen, die die Merkmale eines typischen chronischen Infektes tragen, gekennzeichnet. Als wesentlicher Hinweis auf das chronisch-infektiöse Moment wird die fast stets erhöhte Senkung und das Auftreten rheumatischer Gelenkerscheinungen gewertet, die bei 13 der von SJÖGREN im Jahre 1933 veröffentlichten 19 Fälle vorhanden waren. Bezeichnend war auch der chronische Verlauf mit Remissionen. In dieser Arbeit werden vor allem die Veränderungen an den Tränendrüsen, die hydropische Quellung der Conjunctiven und die Keratitis filiformis beschrieben. Da die Erkrankung der Bindehäute und der Hornhaut nur die Folge des Versiegens der Tränensekretion ist, sollen diese hier unberücksichtigt bleiben. An den Tränendrüsen, der Parotis und den andern großen und kleinen Speicheldrüsen des Kopfbereiches bis hinab zum Kehlkopf werden runderzellige Infiltration, Atrophie und bindegewebige Umwandlung gefunden. Die größeren Gefäße zeigen häufig eine Verdickung und Hyalinisierung der Adventitia. Es werden auch Herde von Epitheloidzellen in den Tränendrüsen und in der Sublingualis abgebildet. Bei Fall 8 fand SJÖGREN außerdem an der Außenseite des Unterarmes in Ellenbogennähe unter der Epidermis eine Anzahl hyaliner Knöpfchen, deren Zentrum aus regressiv verändertem, ödematos aufgeweichtem, teilweise verkalktem Bindegewebe bestand. Die Gefäße an der Peripherie zeigten perivaskuläre Rundzelleninfiltration. In der im Jahre 1937/38 erschienenen Veröffentlichung erklärt SJÖGREN die Drüsenveränderung als eine Desorganisation des Drüsenepithels, die mit einem Zerfall der Drüsentubuli beginne. Im anscheinend gesunden Drüsengewebe finde man nämlich kleine Herde, die bei schwacher Vergrößerung den Eindruck von Rundzellanhäufungen machen. Bei stärkerer Vergrößerung zeige sich jedoch, daß es Parenchymzellen seien, was auch daraus hervorginge, daß man den Zerfall Schritt für Schritt verfolgen könne. (Freiwerden der Parenchymzellen, Zellprotoplasma oft körnig, verwaschen, also die Zeichen der Degeneration.)

Im Jahre 1940 schreibt SJÖGREN über Lymphknotenbeteiligung: „Lymphdrüsenschwellungen waren bei vielen daraufhin untersuchten Fällen nicht vorhanden. Daß solche in einzelnen Fällen beobachtet worden sind, berechtigt jedoch

nicht dazu, eine Lymphdrüsenaaffektion in das Krankheitsbild einzubeziehen. BEETHAM hat in 2 Fällen diese Drüsen mikroskopisch untersucht. Die unvollständige Angabe sagt nur chronisch-entzündlicher Reaktionstyp.“

LERICHE berichtet über einen Fall, den er mit einer Durchtrennung der Nn. vertebrales, die vom Ganglion cervicale superius kommen und zu den Carotiden laufen, behandelte. Subjektiv trat eine Besserung ein, der Patient konnte wieder weinen, starb aber 28 Monate später an einer akuten Purpura haemorrhagica, was LERICHE veranlaßte, die Krankheit doch als eine Allgemeinerkrankung des vegetativen Nervensystems aufzufassen.

GRÖSZ berichtet über 4 Fälle, von denen 2 die typischen Zeichen einer perniziösen Anämie aufwiesen. Er hält nicht die Infektion, sondern die Erkrankung des blutbildenden Apparates für das Wesentliche und denkt bei den Drüsenvoränderungen an ein Analogon zur HUNTERSchen Glossitis.

Außerdem werden noch neurotrophische Störungen, Infektion und hormonale Störungen als Ursache angegeben.

SJÖGREN äußert sich in seiner 2. Arbeit über die Ätiologie. Ob danach direkte Ansiedlung von Bakterien in den Drüsen und Gelenken, toxische Wirkungen oder auch allergisch-anaphylaktische Vorgänge von seiten der Drüsen und Gelenke am Zustandekommen dieses klinischen Krankheitsbildes beteiligt seien und inwieweit die nicht selten vorkommenden fokalen Infektionsherde von ätiologischer Bedeutung seien, solle nicht näher erörtert werden, zumal man nichts Sichereres darüber wisse. In welchem Ausmaße endokrine Störungen vorlägen und zur Entstehung des Krankheitsbildes beitragen könnten, ließe sich gegenwärtig nicht entscheiden.

In der uns zugänglichen Literatur berichtet nur SJÖGREN über histologische Untersuchungen, dabei befindet sich nur ein autotisch untersuchter Fall, bei dem außer den bereits erwähnten Befunden an den Tränen- und Speicheldrüsen keine weiteren Veränderungen beobachtet wurden. Es wurden untersucht: Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas und Hypophyse. Sonst liegen den SJÖGRENschen Arbeiten nur Ergebnisse von Probeexcisionen zugrunde.

Die beträchtlichen Unklarheiten in Hinsicht auf Ätiologie und Pathogenese und die so geringe Zahl pathologisch-anatomisch untersuchter Fälle geben die Berechtigung für die folgende Mitteilung eines obduzierten Falles von SJÖGRENschem Symptomenkomplex und seiner histologischen Befunde.

Es handelt sich um eine jetzt 60jährige Frau, die seit 1945 in der Behandlung der hiesigen Medizinischen Klinik stand¹. Anamnestisch ergab sich, daß Berta H. seit 1940 über allmählich zunehmende Trockenheit im Munde und an der Zunge klagte. 1924 nach einem normalen Partus Venenthrombose und Lungenembolie. In der Folgezeit häufige Venenthrombosen. Periode 28/8. Menopause 1935 mit 47 Jahren. 1945 Gelenkrheumatismus, seither rheumatische Beschwerden. 1945 wurde erstmals eine hämorrhagische Diathese festgestellt, die nach einem halben Jahr wieder verschwand. 1946 Lungen-, Rippenfell- und Venenentzündung. 1946 linksseitige Parotitis. Darauf stärker werdende Trockenheit im Munde. Vom gleichen Jahr ab Brennen in den Augen. 1948 wurde eine Lungentuberkulose festgestellt. 1948 nach Anlegen eines Zinkleimverbandes am Bein wegen Ulcus cruris erneutes Auftreten der hämorrhagischen Diathese mit positivem Rumpel-Leede, die bis zum Tode bestehen blieb. Blutsenkungsreaktionen liegen seit 1948 vor und ergaben Werte um 70/90 nach WESTERGREN. Blutdruckanstieg von 120/80 am 9. 7. 48 auf 140/60

¹ Einen Auszug aus der Krankengeschichte hat Herr Professor Dr. H. SCHULTEN in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Von seiten der Klinik hat inzwischen Herr Dr. BÖHM einen genauen klinischen Bericht veröffentlicht.

am 21. 3. 49 und zuletzt auf 230/130. Anfang Mai 1949 im Urin Eiweiß +, Esbach 1,3%_{oo}, ohne wesentlichen Sedimentbefund. Augenhintergrund o. B. Ödeme an Armen und Beinen. 24. 5. 49 blutiger Stuhl und Bluthusten. Abfall des Hb auf 57 %. 5. 6. 49 Lungenödem und Tod.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Äußere Besichtigung. 60jährige, mittelgroße, mittelkräftig gebaute Frau in gutem Ernährungszustand. Überall in der Haut verstreut kleine, blaurötliche, nicht wegdrückbare, punktförmige Flecke. Haut des linken Unterschenkels im distalen Drittel braun pigmentiert und in Handflächengröße verdünnt und glänzend. Striae der Bauchhaut. Sonst äußerlich nichts Auffälliges.

Innere Besichtigung. Hals, Brust-Bauchhöhle: Das parietale Bauchfell weist vereinzelte, bis einpfennigstückgroße, subseröse Blutungen auf. Bauchfell sonst überall spiegelnd und glatt. Brusthöhle: Lungen sinken wenig zurück. Die linke Lunge ist in den oberen Abschnitten locker und in den unteren fest mit der Brustwand und dem Zwerchfell verwachsen. Rechte Lunge völlig adhärent.

Herz. 11,5:12:4,5 cm. Herz mehr der Kugelform genähert. Klappen schlüssig, Innenhaut zart und glatt. Weite sämtlicher Herzabschnitte innerhalb der Norm. Kammermuskulatur rechts 0,5, links 1,8 cm. Kranzschlagadern hochgradig eingeengt durch zum Teil ausgedehnte, derbharte, weißgelbliche, hochgradig verdickende Intimaeinlagerungen. Im Herzmuskel zahlreiche, kleinfleckige, grauweiße, sehnig glänzende Herde.

Lungen. Oberfläche mit Ausnahme der Verwachsungsstellen glatt, zart und spiegelnd. Frei von Verdichtungsherden, blut- und flüssigkeitsreich.

Milz. Größe: 12:7:3,5 cm. In der sonst regelrechten Kapsel findet sich auf der Facies diaphragmatica gegenüber dem Hilus eine etwa zehnpfennigstückgroße Einziehung. Konsistenz an der eingezogenen Stelle hart, sonst weich. An der Einziehungsstelle liegt, sich keilförmig nach dem Hilus verjüngend, ein graurotes, dichtes Gewebe. Das übrige Milzgewebe fließt aus (kadaveröse Veränderung).

Nebennieren. Regelrecht.

Nieren. Gut abziehbare Faserkapsel. Größe der linken 12:6,5:4 cm, der rechten 11,5:7:4 cm. Mittelfeste Konsistenz. Oberfläche glatt mit sehr zahlreichen punkt- bis stecknadelkopfgroßen, blauroten Flecken auf gelbrottem Grunde. Auf der insgesamt gelbroten Schnittfläche leicht verbreiterte, gut gegen das Mark abgrenzbare Rinde, in der sich dieselben Flecke wie an der Oberfläche befinden. Nierenbecken und Harnleiter weisen keine Besonderheiten auf.

Magen und Zwölffingerdarm. Regelrechte Schleimhaut.

Pankreas. Regelrechte, grobe Lappung.

Leber. Größe: 24:20:7 cm. Auf der Konvexität nahe dem vorderen unteren Rande zahlreiche, bis einpfennigstückgroße, subseröse Blutungen. Deutliche Läppchenzeichnung. In der Gallenblase neben regelrechter Galle etwa 20 kleine Konkremente. Schleimhaut an einzelnen Stellen weiß und glatt, sonst regelrecht.

Hals-Rachen-Organe. Zunge vor allem am Zungengrund von sehr flachem Relief. Papillae circumvallatae wenig vorspringend. Tonsillen beiderseits klein und flach. Schleimhaut von Kehlkopf, Speise- und Luftröhre regelrecht. Regelrecht große Schilddrüse, überall gleichmäßig feingekörnt und glasig. Mund- und Rachenschleimhaut auffallend glatt und spiegelnd. Tränen- und große Speicheldrüsen makroskopisch ohne auffälligen Befund. Halslymphknoten bis haselnußgroß. Schnittfläche grauweiß mit einigen kleinfleckigen Blutungen.

Aorta. Zahlreiche, nach caudal zunehmende, gelbliche, verdickende Intimaeinlagerungen.

Beckenorgane. Uterus klein, dünne Schleimhaut mit einigen Blutungen.

Darm. Außer ähnlichen subserösen Blutungen wie an der Leber keine bemerkenswerten Befunde.

Schädelhöhle. Gehirn: Regelrechte Verteilung von Windungen und Furchen. Mittelfeste Konsistenz. Regelrechte Hirnkammern und Aderhautgeflechte. Auch an Kleinhirn, Brücke und verlängertem Mark nichts Auffälliges.

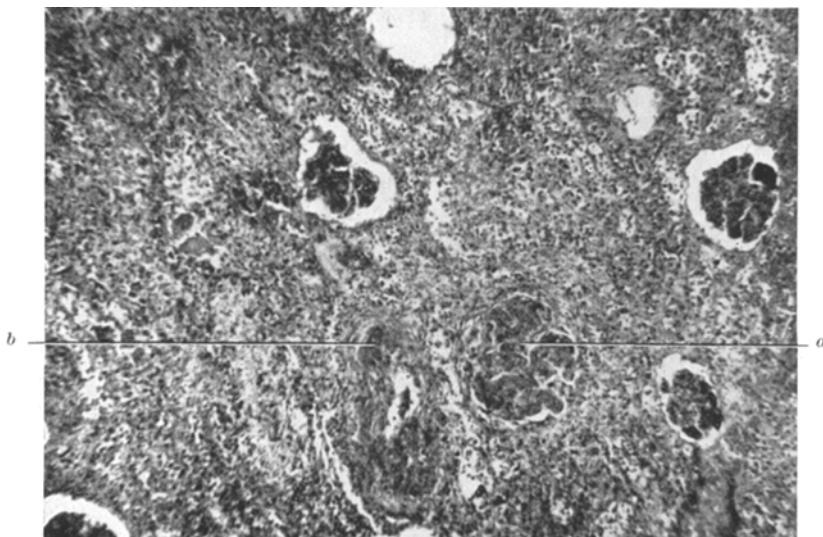


Abb. 1. Gefäß- und Glomerulusbefund bei maligner Nephrosklerose. *a* Vergrößerter, nekrotischer und mit Erythrocyten angefüllter Glomerulus. *b* Wandnekrose mit fast völligem Verschluß einer A. interlobularis. H.E.-Färbung.

Mikroskopische Untersuchungen.

Nur die Organe werden beschrieben, deren Befunde für die hier interessierenden Fragen bedeutungsvoll zu sein scheinen. Es wurden Paraffin- und Gefrierschnitte verwendet. Bei Lymphknoten, Nieren und Parotis kamen Schnittserien zur Untersuchung. Die Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Azan, Weigerts Elastica und Sudan III gefärbt.

Nieren (Abb. 1). An den größeren Gefäßen außer einer wechselnden, im ganzen sehr geringen hyperplastischen Intimaverdickung keine nennenswerten Veränderungen. An den Aa. interlobulares zum Teil eine relativ zellreiche Endarteriitis productiva, zum überwiegenden Teile völlige Wandnekrose mit Zerstörung des elastischen Fasersystems. Am stärksten von der Nekrose befallen sind die Abgangsstellen der Vasa afferentia, an denen man nur Wandnekrose sieht. Die Nekrosen sind bei H.E.-Färbung blaßrot, feinschollig, kernarm bis kernlos und enthalten stellenweise Erythrocyten oder Erythrocytenschatten. Sie färben sich nicht mit Sudan III. Bei Azanfärbung sind diese Nekrosen meist außen blau, innen violett mit roten Flecken. Stellenweise, besonders bei größeren Gefäßen, ist auch nur ein Sektor violett oder rot, das Übrige blau. An andern Gefäßen überwiegt die violette oder rote Farbe. Durch solche nekrotischen Massen sind die Gefäße meist völlig verschlossen. In der Nähe einiger sehr schwer geschädigter Gefäße geringe Rundzelleninfiltrate, zumeist aber keine zellige Reaktion um die Arterien und im

Parenchym. Die Glomeruli sind zum Teil normal groß, haben jedoch einen etwas größeren Zellgehalt als gewöhnlich. Einige wenige lassen die Schlingen nicht mehr erkennen, die wie miteinander verbacken aussehen. Stellenweise hat die Arterionekrose auch auf die Glomerulusschlingen übergegriffen. Außer diesen, etwa normal großen Glomeruli kommen aber auch deutlich vergrößerte vor, die strotzend mit Erythrocyten gefüllt sind. Häufig sind die roten Blutkörperchen auch in den freien Kapselraum und in die Harnkanälchen übergetreten. An zahlreichen dieser blutgefüllten

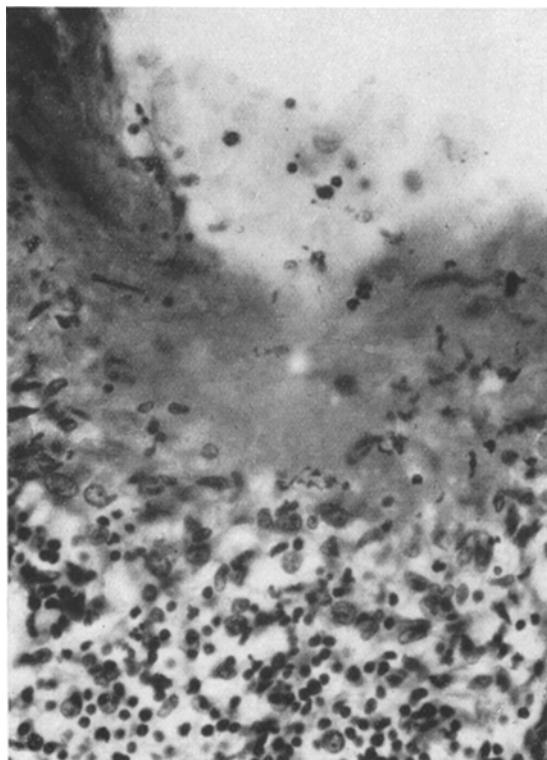


Abb. 2. Wandnekrose (Ausschnitt) einer größeren Arterie der Parotis. H.E.-Färbung.

Glomeruli sind die Schlingen völlig kernlos oder enthalten nur wenige Kerne. Sie stellen bei H.E.-Färbung eine blaßblau und mit Azan eine leuchtend rot gefärbte, feinkörnige und von Vakuolen durchsetzte Masse dar. An einzelnen dieser großen Glomeruli beobachtet man eine geringe Wucherung der Kapselepithelien. An den Harnkanälchen sind bei offenbar schon vorgeschrittenen autolytischen Veränderungen die Epithelbefunde nicht mehr eindeutig. Die Epithelien sind von der Wand abgelöst, das Protoplasma feinkörnig, die Kerne schwach oder gar nicht mehr dargestellt. Das zwischen den einzelnen Harnkanälchen gelegene Bindegewebe ist durch stärkeren Flüssigkeitsgehalt und Quellung der Fasern weitgehend homogenisiert. Es färbt sich mit Azan blau und lässt nur noch schwach die fibrilläre Struktur erkennen. Die Harnkanälchen und die Capillaren sind dadurch weit auseinandergedrängt. In geringem Maße findet man diese seröse Durchtränkung und

diese Auseinanderdrängung der Gewebelemente auch in der Rinde. Zahlreiche Erythrocyten-, hyaline und granulierte Zylinder in den Harnkanälchen. Geringe, feintropfige Verfettung der Sammelröhrenepithelien.

Es ist hervorzuheben, daß auf zahlreichen Schnitten aus den verschiedensten Stellen und auch an Serienschnitten kein einziger atrophischer oder hyalinisierter Glomerulus gefunden werden konnte, ebenso wie kein Gefäß Wandverfettung aufwies.

Parotis. Schwerste Arteriokrose (Abb. 2) an einzelnen Abschnitten der größeren Arterien mit völliger Zerstörung der Intima und der elastischen Fasern; in der Media körnig-scholliger Zerfall, Vakuolenbildung, und an einzelnen, noch erhaltenen Zellen regressive Veränderungen; in der Adventitia ein lockeres Granulationsgewebe, an das sich ein stark rundzellig infiltrierter Bezirk anschließt. Hochgradige, chronische Entzündung des Speicheldrüsengewebes mit starkem Rundzellengehalt und weitgehendem Parenchymchwund.

Submandibularis, Sublingualis und die Tränendrüsen zeigen die gleichen, schweren Parenchymveränderungen wie die Parotis, die Gefäße jedoch nur eine hochgradige Endarteriitis productiva.

Die kleinen Speichel- und Schleimdrüsen der Zunge, der Wangenschleimhaut, der Tonsillargegend und der Epiglottis lassen mittelgradige Entparenchymisierung, ein älteres Granulationsgewebe mit geringem Rundzellengehalt und zahlreiche Drüsenausführungsgänge ohne Drüsenaecini und mit Endarteriitis productiva erkennen.

An der Nase und den Nasennebenhöhlen besteht eine ausgesprochene Drüsenumarmt und Fibrose der Schleimhaut.

Epiglottis. Außer dem bereits geschilderten Befunde an den Drüsen sieht man in Knorpelnähe neben einem Arterienästchen ein kleines Granulom aus groß- und blaßkernigen Zellen und aus kleinen, dunkel gefärbten Rundzellen.

Uterus. Atrophische Uterusschleimhaut mit faserreichem Stroma und ausgedehnten Blutungen. Regelrechtes Myometrium. An einem tiefer gelegenen Arterienästchen eine frische Endarteriitis.

Halslymphknoten. Die Struktur der Sinus und Follikel ist leicht verwischt durch Auflockerung, stärkeren Blutgehalt der Gefäße und Blutaustritte. Im Kapselgewebe, in den Trabekeln und in der lymphoiden Substanz ist stellenweise das Gewebe durch eine homogene Masse auseinandergedrängt (Abb. 3). Das Reticulum der Lymphfollikel und die kollagenen Fibrillen im adventitiellen Gewebe der Gefäße, in den Trabekeln und in der Lymphknotenkapsel sind an einigen Stellen aufgequollen, auseinandergedrängt und gehen in die genannten homogenen Ablagerungen über. Diese Ablagerungen färben sich am Rande und in der Nähe der Zellkerne mit H.E. röthlich, sonst blaßblau, mit Azan violett, stellenweise auch rot. Am Rande dieser homogenen Massen finden sich einige wenige, groß- und blaßkernige und runde, klein- und dunkelkernige Zellen, auch große Zellen mit dunklem Protoplasma und dunklem Kern. Einige der letztgenannten weisen Kernwandhyperchromatose, Pyknose und Karyorhexis auf. An anderen Stellen tritt die homogene Substanz mehr oder ganz zurück, dafür ist der Gehalt an den eben beschriebenen Zellen größer, wobei in den Herden in der lymphoiden Substanz die groß- und blaßkernigen Zellformen überwiegen. Aus Serienschnitten geht die knötchenförmige Anordnung dieser Bildungen hervor. Ferner findet man perivasculäre Granulome (Abb. 4), die teils zellreich, groß- und blaßkernig, teils zellärmer und faserreicher sind. An den größeren und kleineren Arterienästen sieht man ausgedehnte Gefäßwandnekrosen mit perivasculären Blutungen und Endarteriitis productiva bis zur voll ausgebildeten Sklerose und Hyalinose.

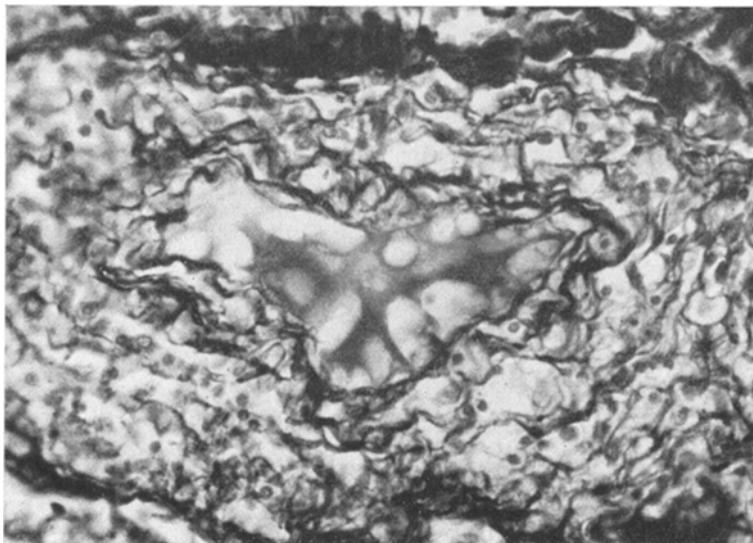


Abb. 3. Fibrinoider Verquellungsherd in einem Lymphknotentrabekel. Azan.

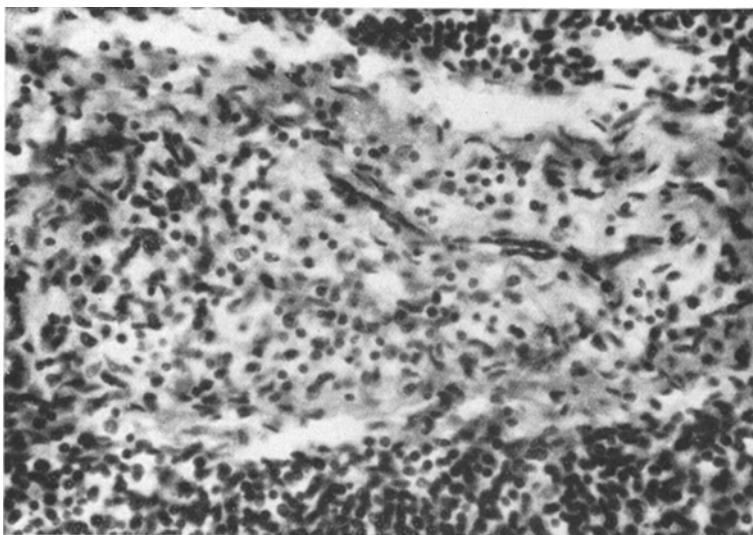


Abb. 4. Lymphknoten mit älterem, perivasculärem Granulom. H.E.-Färbung.

Anatomische Diagnose.

Weitgehend generalisierte, nekrotisierende und proliferierende Arteriitis mit schwerer maligner Nephrosklerose beider Nieren, sowie Beteiligung der kleinen und mittelgroßen Arterien in der Haut, im Bauchfell, in den cervicalen Lymphknoten, den Speichel-, Schleim- und Tränendrüsen und in der Uterusschleimhaut. Chronische

Entzündung und Atrophie der großen und kleinen Speichel- und Schleimdrüsen des Kopfbereiches und der Tränendrüsen. Hornhautdegeneration beider Augen.

Hochgradige Coronarsklerose mit zahlreichen Herzmuskelschwülen und geringer, konzentrischer Herzhypertrophie. Mittelgradige Arteriosklerose der Aorta. Geringes Lungenödem. Pleuraadhäsionen beiderseits. Alter Milzinfarkt. Anämie mit rotem, regeneratorischem Knochenmark. Alte, abgeheilte Ulcera cruris links. Cholelithiasis. Striae.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich also um eine 60jährige Frau, die nach einer vor 5 Jahren erstmalig durchgemachten rheumatischen Erkrankung an maligner Nephrosklerose mit Urämie starb. Diese Nephrosklerose und die zu Lebzeiten beobachteten Zeichen des Sjögrenschen Symptomenkomplexes lassen sich auf Gefäßveränderungen zurückführen, die im einzelnen erst bei der histologischen Untersuchung deutlich wurden. In den Tränen-, Speichel- und Schleimdrüsen des Kopfbereiches, den Nieren und cervicalen Lymphknoten zeigen die größeren Arterien, die Arteriolen und Capillaren teils frische Wandnekrose, teils beginnende Granulome, teils eine Endarteriitis productiva und endlich Granulome im perivasculären Gewebe. Diese Gefäßwandprozesse sind in den genannten Drüsen von den Zeichen der älteren und frischen Entparenchymisierung, sowie von chronisch-entzündlichen Veränderungen des Stromas begleitet. An den Nieren finden sich neben den Gefäßveränderungen alle für die maligne Nephrosklerose charakteristischen Befunde.

Bei dem Versuch, unsere Befunde bekannten Krankheitsbildern einzurichten, ist zunächst unverkennbar, daß die vorgefundenen histologischen Gewebsveränderungen teils an Periarteriitis nodosa und teils an rheumatisch-entzündliche Prozesse erinnern. Es wird sich erübrigen, im einzelnen zu begründen, daß die allgemeinen morphologischen Merkmale der allergisch-hyperergischen Entzündung und daß auch die besonderen Gewebsveränderungen der rheumatischen Erkrankung vorliegen. Zwischen Periarteriitis nodosa, Herdinfekt mit Gefäßentzündungen und rheumatischen Gefäßentzündungen bestehen offenbar keine scharfen Grenzen. Wenn wir unseren Fall nicht einer bestimmten Krankheit, sondern dieser Gruppe von Krankheiten zuordnen, so dürfen wir uns dabei auf Arbeiten von DIETRICH, GRUBER, KLINGE, KLINGER und RÖSSELE berufen. Auch an eine von BERBLINGER stammende Untersuchung bei Serumanaphylaxie, deren Gewebsbilder mancherlei Ähnlichkeit mit unseren Befunden haben, sei hingewiesen. Unsere Befunde erinnern ferner an Veränderungen, die HANSEN an den Arteriolen des Auges gesehen und LÖHLEIN mitunter bei der Glomerulonephritis beobachtet hat. Auch FROBOESES Auffassung der Glomerulonephritis als einer arteriellen Gefäßerkrankung, die mit der malignen Nephrosklerose und der Periarteriitis nodosa eng verwandt ist, sei in diesem Zusammenhang genannt.

SJÖGREN selbst hat seine entsprechenden Befunde als Ausdruck eines chronisch-infektiösen Prozesses gedeutet und dabei schon die Frage erörtert, welche Beziehungen zu den allergisch-hyperergischen und den rheumatischen Erkrankungen bestehen könnten. BYWATERS (zitiert nach SCHULER) scheint die Auffassung vertreten zu haben, daß es sich beim SJÖGRENSchen Symptomenkomplex offenbar um Teilbefunde des primär-chronischen Gelenkrheumatismus handelt. Fragen wir also nach denjenigen Merkmalen, durch welche die rheumatischen Erkrankungen gekennzeichnet sind, so handelt es sich nach RÖSSLE um eine mesenchymale Erkrankung, die das Bindegewebe und die Gefäße in wechselnder Stärke und Ausdehnung befällt und deren bemerkenswerteste Befunde das rheumatische Frühfiltrat (KLINGE) und das ASCHOFFSche Knötchen sind. Eine Vielzahl von Bildern und Verlaufsformen ergibt sich dabei vor allem dadurch, daß nicht jeder rheumatische mesenchymale Bindegewebsschaden als Endstufe ein Granulom entstehen lassen muß, daß es jedoch ausgeprägte granulomatöse Verlaufsformen gibt, insbesondere die Arteritis nódosa.

Vorgeschichte, Verlauf und histologische Befunde unseres Falles zeigen nun, daß Frau Berta H. mit 56 Jahren erstmals eine als Polyarthritis bezeichnete Krankheit durchmachte, daß in den folgenden 5 Jahren rheumatische Beschwerden bestanden, daß die Erkrankung mit Remissionen und mit schwankendem mittlerem Fieber verlief, daß die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ständig erhöht war und daß schließlich eine zur Urämie führende Nierenerkrankung hinzukam. Diese klinischen Befunde entsprechen völlig denjenigen, die RÖSSLE als charakteristisch für die rheumatische Erkrankung bezeichnet hat. Sie sind begleitet von der sog. Dacrio-sialo-adenopathia atrophicans und legen die Frage sehr nahe, ob nicht die rheumatische Komponente für sämtliche Krankheitsscheinungen von erheblicher Bedeutung war.

Zu dem ohnehin schon charakteristischen klinischen Verlauf kommen nun noch die verschiedenen histologischen Befunde, von denen die Nierenveränderungen oben an gestellt seien. Die nachgewiesene maligne Nephrosklerose erweist sich histologisch als ein Prozeß, der mit schweren Gefäßwandschäden verlaufen und der insbesondere durch Arterio-nekrose ausgezeichnet ist. Nach dem färberischen Verhalten müssen die nekrotischen Herde als Reste untergegangener Gefäßwandsubstanz, untermischt mit Blutplasma und Resten roter Blutkörperchen, aufgefaßt werden. Diese Angaben entsprechen daher weitgehend den Angaben von FAHR und insbesondere dem, was SCHÜRMANN im Zusammenhang mit der Entwicklung der Dyshorielehre bei der malignen Nephrosklerose beschrieben hat. Offenbar ist die Nierenerkrankung unseres Falles ganz akut verlaufen, denn abgesehen von den arterio-nekrotischen Veränderungen fanden sich nur geringe Wucherungen von

Kapselepithelien und am Parenchym frische, degenerative Vorgänge. Jegliche regenerativen Prozesse fehlten. Im Zusammenhang mit den Befunden an anderen Organen sehen wir daher im Sinne von v. MEYENBURG in der nachgewiesenen malignen Nephrosklerose eine Erkrankung allergisch-hyperergischer Genese. In Übereinstimmung mit den Nierenbefunden zeigen auch die größeren Äste der Parotis schwere, akute Gefäßveränderungen. Den mehr chronischen Verlauf lassen die übrigen Tränen- und Speicheldrüsen mit zum Teil schwerer Umwandlung im Sinne einer Endarteritis productiva erkennen. Diese Prozesse sind begleitet von der weiter oben im einzelnen beschriebenen Entparenchymisierung.

Die Lymphknotenbefunde bedürfen noch einer besonderen Betrachtung. Nachdem SJÖGREN die in seinen Fällen gefundenen Lymphknotenveränderungen ausdrücklich als nicht dazugehörend und uncharakteristisch bezeichnet hat, widersprechen dem offensichtlich unsere Untersuchungsergebnisse, bei denen die Lymphknoten teils die gleichen entzündlichen Gefäßveränderungen wie die übrigen Organe und teils Granulome an den Gefäßen, im Kapselbindegewebe, in den Trabekeln und im lymphatischen Gewebe zeigen. Wir meinen gerade aus diesen Lymphknotenbefunden wesentliche Einzelheiten von der entzündlichen Exsudation bis zur Granulombildung ablesen zu können. Die Fibrillen und Reticulumzellen werden durch ein seröses entzündliches Exsudat auseinandergedrängt. Dabei zeigen sich die Merkmale der fibrinoiden Verquellung, sowie diejenigen Zellformen, die zur Bildung der charakteristischen Granulome führen. Es ergibt sich also, daß im Gegensatz zu der Auffassung SJÖGREN, der in der Lymphknotenveränderung eine unspezifische, begleitende Entzündung regionärer Lymphdrüsen vor sich zu haben glaubte, der Lymphknotenprozeß vielmehr als Teilbefund der generalisierten rheumatischen Erkrankung anzusehen ist.

Der klinische Verlauf und die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen besagen demnach wohl eindeutig, daß allergisch-hyperergische entzündliche Prozesse mit weitgehender Generalisation vorgelegen haben, daß davon die verschiedensten Organe betroffen wurden und darunter auch diejenigen Drüsen und Schleimhäute, deren Erkrankung zur Bildung des SJÖGREN'schen Symptomenkomplexes gehört. Ebenso halten wir es für eindeutig, daß die nachgewiesenen Gewebsveränderungen als rheumatische Prozesse aufgefaßt werden müssen.

Unsere Befundanalyse soll noch durch eine kurze Betrachtung der Besonderheiten des zeitlichen Krankheitsablaufes ergänzt werden. Die Schleimhäute der Nase und ihrer Nebenhöhlen können als diejenigen Stellen bezeichnet werden, an denen der Parenchymverlust der Drüsen und die bindegewebige sklerosierende Verödung vorherrschen. Es besteht

hier das Bild eines weitgehend abgeschlossenen Geschehens. Die Speichel- und Tränendrüsen des Kopfes und teilweise auch die Lymphknoten zeigen histologische Veränderungen, die einem frischeren Vorgang mit noch nicht abgeschlossener geweblicher Reaktion entsprechen. Endlich zeigen am ausgeprägtesten die Nieren, teilweise auch die Parotis, die Haut und die serösen Häute überwiegend den frischen Gewebsschaden. Man muß fragen, ob sich aus diesen Unterschieden vielleicht das Alter der Prozesse an den einzelnen Stellen ablesen läßt. Dabei wäre daran zu denken, daß die Nekrose auf einen plötzlichen und starken Schaden und daß die Hyalinisierung auf die langsamere und schwächer wirkende Schädigung hinweist (HUECK). Soll ferner die unterschiedliche Intensität der in einzelnen Schüben erfolgenden Schädigung und die zunehmende Intensität dieser Schädigung erklärt werden, so ist insbesondere an die zunehmende Sensibilisierung bei diesen offenbar allergisch-hyperergischen Prozessen zu denken. Diese Überlegungen würden also die Annahme nahelegen, daß unsere Befunde den zeitlichen Ablauf erkennen lassen, daß also beispielsweise die Nasenschleimhaut zu den am frühesten erkrankten Geweben gehört und daß die Nieren erst zuletzt betroffen wurden. Dabei muß allerdings einschränkend berücksichtigt werden, daß die örtlichen Besonderheiten der einzelnen Gewebe eine wesentliche und nicht genau bestimmbarer Bedeutung für den Krankheitsablauf gehabt haben werden. Dadurch wird es nur mit einigen Vorbehalten möglich sein, die Reihenfolge und das Alter der einzelnen Schübe zu bestimmen.

Bei dem Vergleich unserer Auffassung des Krankheitsbildes mit der Deutung, die SJÖGREN seinen Beobachtungen gegeben hat, zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der Beurteilung. Die von SJÖGREN beschriebenen subcutanen Knötchen mit perivasculären Rundzellinfiltraten, die Ansammlung von Epitheloidzellen in Parotis und Sublingualis, der Parenchymuntergang in diesen Drüsen und schließlich auch die Hyalinisierung des verdickten adventitiellen Gewebes größerer Arterien — alle diese Einzelheiten aus den SJÖGRENschen Befunden stimmen mit unseren Angaben weitgehend überein. Wenn wir in unseren jetzt vorgelegten Untersuchungen über eindeutige rheumatische Befunde auch in den Tränen- und Speicheldrüsen und Schleimhäuten berichten könnten, wird man rückblickend hinzufügen müssen, daß auch die SJÖGRENschen Befunde als Ausdruck rheumatischer Prozesse gedeutet werden können. Die größere Ergiebigkeit unserer Untersuchungen erklärt sich zum Teil rein methodisch dadurch, daß von SJÖGREN lediglich Probeexcisionen und von uns Leichenorgane untersucht wurden.

Weitere, besondere Erörterungen differentialdiagnostischer Fragen dürften sich erübrigen. Beiläufig sei vermerkt, daß uns mit anderen

Untersuchern die Abgrenzung gegen die MIKULICZsche Krankheit (LANG) keinerlei Schwierigkeiten zu enthalten scheint. Auch die in anderen Veröffentlichungen enthaltenen Erörterungen ätiologischer Faktoren erledigen sich für uns größtenteils dadurch, daß wir die Erkrankung dem Bereich der rheumatischen Prozesse zuordnen. So scheint uns beispielsweise nichts dafür zu sprechen, daß Vitaminmangel für die Entstehung der Gewebsveränderungen bedeutungsvoll sein sollte (MULLOCK, HOUWER, DE HAAS, STAHEL), was übrigens durch das Versagen einer Vitamintherapie bestätigt wird. Auch die von LERICHE erörterte besondere Bedeutung des vegetativen Nervensystems zeigt wohl keinen Weg zur weiteren Klärung der offen gebliebenen ätiologischen und pathogenetischen Fragen. Eine besondere Bedeutung scheint indessen der Hinweis auf die Beziehungen zwischen Ovarialfunktion und rheumatischer Erkrankung (SCHITTENHELM) zu haben. Es ist bemerkenswert, daß bei den so zahlreichen rheumatischen Erkrankungen der Sjögren'sche Symptomenkomplex nur so selten beobachtet wird. Auch unsere Untersuchungen haben darauf keine Antwort gegeben. Sicherlich dürfte es der weiteren Beobachtung wert sein, daß bisher das Sjögren'sche Syndrom nur bei älteren Frauen oder solchen mit hormonalen ovariellen Störungen gefunden wurde. Es ist vielleicht ein Hinweis auf die aus anderen Zusammenhängen bekannten Beziehungen zwischen Kopfspeicheldrüsen und Keimdrüsen erlaubt. Dahin gehört die bei der Parotitis epidemica auftretende Hodenschwellung und das Auftreten einer Parotitis nach Ovarioktomie (KAUFMANN). HOLOS (zitiert nach GRÖSZ) hat nach der Entfernung der Tränendrüsen beim Kaninchen eine Keratitis filiformis nur dann entstehen sehen, wenn er die Ovarien entfernte. Solche Beobachtungen und vielleicht auch die besondere Disposition älterer Frauen für rheumatische Erkrankungen lassen an hormonale ovarielle Einflüsse beim Zustandekommen des Sjögren'schen Symptomenkomplexes denken, ohne daß vorläufig genaue Hinweise auf die Art dieser Beziehungen zu finden sind.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Sjögren'schem Symptomenkomplex berichtet, der mit verminderter Sekretion der Tränen-, Speichel- und Schleimdrüsen des Kopfes, mit Haut- und Schleimhautblutungen und rheumatischen Beschwerden einhergegangen war und bei welchem eine maligne Nephrosklerose mit Urämie zum Tode geführt hat. Als Ursache wurde ein generalisierter Rheumatismus mit teils nekrotisierender, teils proliferierender Arteriitis in den genannten Organen gefunden. Auch die cervicalen Lymphknoten waren mit fibrinoiden Verquellungsherden und Granulomen an dem Prozeß beteiligt.

Literatur.

BERBLINGER: *Virchows Arch.* **318**, 155 (1950). — BÖHM: *Münch. med. Wschr.* **1950**, 955. — BYWATERS: Zit. nach SCHULER, *Z. klin. Med.* **147**, 1 (1950). — DIETRICH: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1925**, 180. — FAHR: Aus HENKE-LUBARSCH, *Handbuch der speziellen Pathologie*, Bd. VI/1, S. 405. — FROBOESE: *Virchows Arch.* **317**, 430 (1949). — GRÈSZ: *Klin. Mbl. Augenheilk.* **97**, 472 (1936). — GRUBER: *Zbl. Herzkrkh.* **18**, 145 (1926). — DE HAAS: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **86**, 1479 (1942). — HOUWER, MULOCK: *Klin. Mbl. Augenheilk.* **80**, 10 (1928). — HUECK: *Morphologische Pathologie*, 2. Aufl., S. 525. Leipzig: Georg Thieme 1948. — KAUFMANN: *Spezielle Pathologie*, 7. u. 8. Aufl., S. 463 u. 470. Berlin: de Gruyter & Co. 1928. — KLINGER: *Erg. Path.* **27** (1933). — KLINGER: *Frankf. Z. Path.* **42**, 455 (1931). — LANG: Aus HENKE-LUBARSCH, *Handbuch der speziellen Pathologie*, Bd. V/2, S. 95. — LERICHE: *Presse méd.* **77**, 7 (1947). Zit. nach Dtsch. med. Wschr. **1948**, 29. — MEYENBURG, v.: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 677. — RÖSSLE: *Virchows Arch.* **288**, 780 (1933). — Klin. Wschr. **1936**, 809. — SCHITTENHELM: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **49**, 3 (1937). — SCHÜRMANN: *Virchows Arch.* **291**, 47 (1933). — SJÖGREN: *Acta ophthalm. (Københ.)* **11**, Suppl. 2 (1933); **13**, 1 (1935); **16**, 70 (1937/38); **18**, 369 (1940). — STAHEL: *Klin. Wschr.* **1938**, 1692.

Dr. med. ERNST HAAS, Köln-Merheim,
Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalt.