

Aus dem Pathologischen Universitäts-Institut Leipzig  
(Direktor: Prof. Dr. med. H. BREDT)

## Vergleichende Untersuchungen der Kopfspeichel- und Tränendrüsen zur Pathogenese des Sjögren-Syndroms und der Mikulicz-Krankheit

Von

GERHARD SEIFERT und GOTTFRIED GEILER

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 7. März 1957)

### I. Einleitung

Bei der diagnostischen Abgrenzung eines Krankheitsbildes kann eine Organveränderung — je nach dem methodischen Vorgehen der einzelnen Untersucher — eine unterschiedliche Bewertung erfahren. Dies gilt für jene Gruppe von *Krankheitssyndromen*, wo aus einer Vielzahl von Symptomen oder Organbefunden eine Gruppendiagnose gestellt und damit oft auch eine bestimmte ätiologische Deutung verbunden wird. Ein solcher Sachverhalt liegt bei der Zuordnung des *Sjögren-* und *Mikulicz-Syndroms* vor. Für den Morphologen ergibt sich als möglicher Ausweg aus diesem Dilemma die Forderung, die bei diesen Syndromen zu beobachtenden *geweblichen Reaktionen* im Hinblick auf ihre *Spezifität*, *Pathogenese* und *Differentialdiagnose* zu analysieren.

Besonders schwierig ist immer eine Entscheidung darüber, ob der bei einer kasuistischen Einzelbeobachtung gefundenen Gewebsveränderung eine absolute diagnostische Beweiskraft zukommt oder ob sie nur eine relative Bedeutung hinsichtlich der Häufigkeit und Stärke ihres Auftretens bei diesem Syndrom besitzt. Es soll daher in der vorliegenden Arbeit der Versuch gemacht werden, durch vergleichende pathohistologische Untersuchungen der großen Kopfspeichel- und Tränendrüsen eines Sektionsgutes von über 900 Fällen zu 3 Fragen Stellung zu nehmen:

1. Gibt es eine für den *Rheumatismus charakteristische gewebliche Reaktionsform* in den Kopfspeichel- und Tränendrüsen?

2. Welche Deutungen ergeben sich für die *formale und kausale Pathogenese* dieses Gewebsbildes?

3. Welche Kriterien berechtigen zu einer *differentialdiagnostischen Abgrenzung* des beim Rheumatismus gefundenen Gewebsbildes?

Zuvor sei jedoch ein kurzer *Überblick* über die bisher zum Sjögren- und Mikulicz-Syndrom vertretenen Auffassungen gegeben:

a) *Mikulicz-Syndrom*. Es kommt MIKULICZ das Verdienst zu, 1892 eine „eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen“ beschrieben zu haben. Allerdings ist die Schilderung dieser Beobachtung nicht ausreichend, um eine klare diagnostische Abgrenzung vornehmen zu können. Es verbergen sich dahinter eine Vielzahl von Krankheitsgruppen, die mit Schwellungen dieser Drüsenregionen einhergehen können (Leukämie, Retikuloze, Tuberkulose, Lymphogranulomatose, Lues, Tumoren u. a.).

b) *Sjögren-Syndrom*. 1933 beschrieb SJÖGREN einen Symptomenkomplex, der bevorzugt bei Frauen im Klimakterium auftritt und zu dessen Vollbild chronische Schleimhautentzündungen (Keratoconjunctivitis sicca, Rhinopharyngitis sicca, Laryngotracheobronchitis sicca), Xerostomie (Sicca-Syndrom), rezidivierende Parotisschwellungen und Polyarthrit (Rheumatoid-Arthritis) gehören. Allerdings können auch einzelne dieser Symptome fehlen oder andere akzessorische hinzutreten, z. B. Achlorhydrie, Anämie, Sklerodermie, Alopecie, Splenomegalie, maligne Nephrosklerose, Periarteriitis nodosa oder nekrotisierende Arteriitis (HAAS 1951, CARDELL und GURLING 1954, BEIGLBÖCK und HOFF 1952, LYON 1956). Bereits vor SJÖGREN hatten GOUGEROT (1925), HOUWER (1927) und ISAKOWITZ (1928) auf die Koinzidenz der aufgeführten Symptome hingewiesen. SJÖGREN führt die Veränderungen in den einzelnen Organen auf eine generalisierte chronische, durch endokrine Faktoren gestaltete Infektion zurück und sieht die in etwa 50–60% der Fälle vorhandenen Gelenkveränderungen vorwiegend als Ausdruck einer primär-chronischen Arthritis an. Die Einordnung des Sjögren-Syndroms in den rheumatischen bzw. allergisch-hyperergischen Formenkreis wurde durch eine Reihe weiterer Befunde bewirkt: 1. Zusammentreffen mit einer generalisierten, z. T. nekrotisierenden Arteriitis (BÖHM 1950, HAAS 1951, CARDELL und GURLING 1954, BEIGLBÖCK und HOFF 1952, LYON 1956), 2. Syntropie mit einer Purpura rheumatica (BÖHM 1950, HAAS 1951), 3. Auftreten einer rheumatischen reaktiven Retikuloze mit Hyper- und Paraproteinämie sowie Hepato- und Splenomegalie (ESSER und SCHMENGLER 1951, LYON 1956), 4. Gemeinsames Vorkommen von Felty- und Sjögren-Syndrom (FRIESE und LINKE 1950). Sektionsergebnisse über das Sjögren-Syndrom stammen von SJÖGREN (1933), BRUCE (1941), HOLM (1949), ELLMAN und Mitarbeiter (1951), HAAS (1951), READER und Mitarbeiter (1951), MORGAN und RAVEN (1952), WIGLEY und EGAN (1955) sowie CARDELL und GURLING (1954). Darin sowie in weiteren, an biotischem Material gewonnenen Ergebnissen (TOURRAINE 1950, MORGAN und CASTLEMAN 1953, MORGAN 1954, EHRLICH und GREENBERG 1954, GURLING und Mitarbeiter 1954) werden die Veränderungen an den Tränen- und Mundspeicheldrüsen als chronische Entzündung mit Atrophie des Parenchyms und Sklerosierung charakterisiert. In neuerer Zeit wird dabei besonders auf die sog. myoepithelialen Zellinseln (MORGAN 1954, LANGER 1954 u. a.) hingewiesen, ein Befund, der auf eine intracanalikuläre Proliferation der Myoepithelien zurückzuführen und mitunter fälschlich als Plattenepithelmetaplasie oder epitheloides Knötchen beschrieben ist. Differentialdiagnostisch wurde das Sjögren-Syndrom von der Purpura hyperglobulinämica Waldenström, von Plummer-Vinson-Syndrom, der perniziösen Anämie, Hypovitaminosen, dem Heerfordt-Syndrom (Febris uveo-parotidea chronica) und der Reiterschen Krankheit abgegrenzt.

c) *Mikulicz-Krankheit*. LEUCUTIA und PRICE (1930) unterschieden erstmalig zwischen Mikulicz-Syndrom und Mikulicz-Krankheit und verstanden unter Mikulicz-Krankheit die im Rahmen des Sjögren-Syndroms auftretende rezidivierende, mit Xerostomie einhergehende Speicheldrüsenschwellung. MORGAN und CASTLEMAN (1953) führten eine vergleichende Analyse zwischen Sjögren-Syndrom und Mikulicz-Krankheit durch und gelangten zu der Feststellung folgender gemeinsamer

Merkmale: bevorzugtes Auftreten beim weiblichen Geschlecht in mittleren und höheren Altersklassen, rezidivierende Schwellung — häufiger einseitig als doppelseitig — vorwiegend der Speicheldrüsen und weniger oft der Tränendrüsen, identische histologische Veränderungen in dieser Drüsenregion (chronische Entzündung mit myoepithelialen Inseln), gemeinsames Vorkommen mit Xerostomie, Keratoconjunctivitis, Polyarthrit und generalisierter Arteriitis (ZIEGLER 1949). SJÖGREN (1951) wendet sich allerdings gegen die von MORGAN und CASTLEMAN sowie anderen Autoren (CRUICKSHANK 1952, NEUSS 1955) vertretene Ansicht, daß die Mikulicz-Krankheit nur ein Teilbild des übergeordneten generalisierten Symptomenkomplexes des Sjögren-Syndroms sei, und verfiert eine scharfe Trennung beider Syndrome.

d) *Benign lymphoepithelial lesion* (GODWIN). 1952 veröffentlichte GODWIN unter der angeführten beschreibenden Diagnose ein Krankheitsbild, welches zu einer tumorartigen Veränderung besonders der Parotis führt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der histologische Befund (interstitielle Zellinfiltration, myoepitheliale Inseln) sind jedoch identisch mit dem Sjögren-Syndrom und der Mikulicz-Krankheit.

## II. Untersuchungsgut und methodisches Vorgehen

Bei 928 Sektionsfällen aller Altersklassen (Frühgeborene, Säuglinge, Kinder sowie Erwachsene bis zum 80. Lebensjahr) wurden auf beiden Seiten sowohl die großen Kopfspeicheldrüsen (Glandula parotis, Glandula submandibularis, Glandula sublingualis) als auch die Tränendrüsen herauspräpariert, letztere von der vorderen Schädelbasis her nach vorsichtiger Aufmeißelung des Orbitaldaches und Mobilisierung des Bulbus. Von allen Drüsen wurden nach Fixierung in Formalin, Helly oder Bouin Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt und zahlreiche Färbungen durchgeführt (H.-E., van Gieson, Sudan, Goldner, Mucicarmin, PAS, Methylviolet, Gallocyaninchromalaun, Feyrter-Einschlußfärbung, Hämalaun-Erythrosin-Safranin nach MASSON u. a.). Im eigenen Untersuchungsgut befinden sich alle wesentlichen Krankheitsgruppen, die für die Beantwortung der eingangs aufgeworfenen 3 Fragen bedeutungsvoll und zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wichtig sind. Da es uns darauf ankam, die formale Pathogenese aus den im Lebensablauf sich wandelnden Reaktionsformen des Speicheldrüsengewebes abzuleiten, gelangte eine große Zahl kindlicher Drüsen zur Untersuchung. Soweit die dabei erhobenen Befunde für die spezielle Pathologie des Kindesalters charakteristisch sind, wurden sie bereits in einer früheren Arbeit (SEIFERT und GEILER 1956) dargestellt, auf die an dieser Stelle verwiesen sei.

Um zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen, wurden bei jedem Fall nach einem *einheitlichen Befundschema* folgende Veränderungen — für jede Drüse gesondert — registriert: *Veränderungen des Gangsystems* (Entzündung, Dyschylie, Cysten, myoepitheliale Inseln), der *Drüsenstücke* (Dyschylie, Atrophie, Nekrose), des *Interstitiums* (Entzündung, Fibrose, Ödem, Lipomatose, Gefäßveränderungen, Lymphknotenbildung, Blutungen) und *Sonderbefunde*. Danach wurde eine *systematische Ordnung* nach dreierlei Gesichtspunkten durchgeführt: 1. Es wurden die *einzelnen Gewebsreaktionen* (z. B. Gangentzündung, Parenchymatrophie) nach dem unterschiedlichen Vorkommen in den Drüsen, nach Stärkegrad, Altersverteilung und der Häufigkeit des Auftretens bei den einzelnen Grundkrankheiten aufgegliedert. 2. Es wurden alle Einzelformen der Gewebsreaktion zusammengestellt und untersucht, ob bei bestimmten Krankheitsgruppen *typische Merkmalskombinationen* gehäuft auftreten. 3. Die bei einer solchen nosologischen Ordnung der Befunde beobachteten *Merkmalskombinationen* wurden auf ihre *diagnostische Bedeutung und Spezifität* für die jeweilige Grundkrankheit geprüft. Von einer ausführlichen Er-

örterung soll hier Abstand genommen werden<sup>1</sup>. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen werden vielmehr nur insoweit dargestellt, als es für die Thematik „Speicheldrüsen und Rheumatismus“ notwendig erscheint.

### III. Gewebliche Reaktionsformen in den Kopfspeichel- und Tränendrüsen bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises

Bei dem im vorigen Kapitel geschilderten methodischen Vorgehen ergab sich in 4 Sektionsfällen ein *Gewebsbild* von so großer *Eigenart* hinsichtlich der Ausprägung, des Stärkegrades und des systematischen Vorkommens in den untersuchten Speicheldrüsen, daß eine Abgrenzung von allen übrigen erhobenen Befunden allein auf Grund der histologischen Struktur und ohne Kenntnis der Grundkrankheit möglich war. Bei einer Kontrolle des bioptischen Einsendungsmaterials konnten im gleichen Zeitraum zwei weitere Fälle mit identischen Veränderungen erfaßt werden. Zur Charakterisierung der Besonderheiten dieser 6 Beobachtungen sei eine kurze *kasuistische Darstellung* der klinischen Symptomatologie<sup>2</sup> und morphologischen Befunde eingeschaltet.

**Fall 1** (Sekt.-Nr. 900/55): 14 Jahre altes Mädchen.

*Vorgeschichte.* Erstmalige stationäre Behandlung mit 13 Jahren wegen eines Blutungsübels; erneute stationäre Aufnahme 9 Monate vor dem Tode wegen erneuter Blutungen (sekundäre Anämie, Thrombopenie, verlängerte Blutungs- und Gerinnungszeit, Linksverschiebung im Knochenmark); in der Folgezeit anhaltendes Fieber, stark beschleunigte Blutsenkungsreaktion, ansteigender Antistreptolysintiter, rezidivierende doppelseitige Parotisschwellungen, Blutungen in den Magen-Darmkanal und Herzgeräusche über der Pulmonalklappe. Nach Pyramidon- und ACTH-Behandlung vorübergehende objektive Besserung, jedoch 14 Tage vor dem Tode erneut unbeeinflussbare hämolytische Krisen mit hochgradiger Anämie.

*Klinische Diagnose:* Subsepsis hyperergica. Erworbene hämolytische Anämie mit Thrombopenie.

*Gekürzte Sektionsdiagnose:* Chronische Polyserositis (chronische Pleuritis; chronische Peri- und Epikarditis mit Concretio pericardii; chronische Perihepatitis und Perisplenitis). Chronische hyperplastische Splenitis (260 g) mit reaktiver Retikuloze. Chronische interstitielle Hepatitis mit Hepatomegalie (1410 g). Chronische Peribronchitis. Zeichen der hämorrhagischen Diathese (subpleurale, subepicardiale und subendocardiale Blutungen; Blutungen im Myokard, Pharynx, Magen, Colon, Harnblase und Haut; Teerstuhl). Schwere allgemeine Anämie. Regenerationsmark in den Röhrenknochen.

*Histologische Befunde der untersuchten Drüsen* (Abb. 1): Starke lymphoidzellige und plasmacelluläre interstitielle Zellinfiltrate vorwiegend pericanaliculär, geringer auch intra- und interlobulär; weitgehende Atrophie der Drüsenendstücke; Cystenbildungen und dyschyliche Sekreteindickung in einzelnen Ausführungsgängen; Verdickung des Gitterfasergerüsts mit Kollagenisierung und Sklerosierung des Drüsengewebes; polsterartige Proliferation der Myoepithelien in den größeren Aus-

<sup>1</sup> Das ausführliche Beweismaterial kann im Pathologischen Institut eingesehen werden.

<sup>2</sup> Für die freundliche Überlassung der klinischen Daten danken wir Herrn Professor Dr. BÜRGER (Direktor der Medizinischen Universitätsklinik) und Herrn Professor Dr. PEPER (Direktor der Universitäts-Kinderklinik) herzlich.

führungsgängen; myoepitheliale Inseln in den kleinen Gängen bis zum Verschluß der Lichtung mit Verstärkung der elastischen und Gitterfasern in diesem Bereich. Stärkste Ausprägung der Veränderungen in der Parotis und Submandibularis.

*Epikrise.* Erkrankung des rheumatischen Formenkreises (visceraler Rheumatismus) mit Polyserositis, Milzhyperplasie, erhöhtem Antistreptolysintiter und Blutungsübel nach Art der anaphylaktoiden Purpura Schönlein-Henloch.

**Fall 2** (Sekt.-Nr. 2301/55): 46 Jahre alte Frau.

*Vorgeschichte.* Zwei Jahre vor dem Tode akuter fieberhafter Gelenkrheumatismus mit Endokarditis; wiederholte Klinikbehandlung wegen rezidivierender

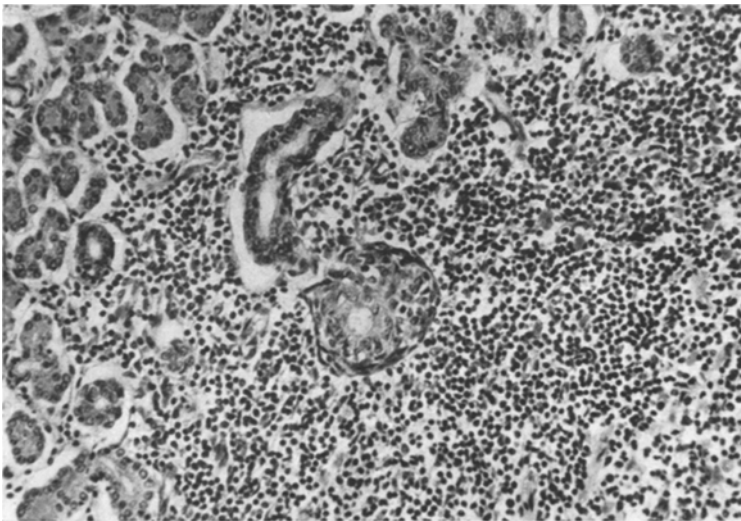


Abb. 1. 14 Jahre altes Mädchen (Fall 1). Parotis bei visceralem Rheumatismus mit lymphoidzelliger Infiltration und einer myoepithelialen Zellinsel. H.-E. Vergr. 60fach

Endocarditis; Komplikation durch eine exsudativ-kavernöse Lungentuberkulose. Gute therapeutische Beeinflussung der Tuberkulose, jedoch fortschreitende Endokarditis und Hinzutreten einer Perikarditis, Ausbildung sklerodermieartiger Hautveränderungen und Auftreten einer Leukopenie; zeitweilig Verdacht auf einen encephalitischen Prozeß im Sinne einer Chorea minor.

*Klinische Diagnose:* Sekundär-chronische Polyarthrit mit rekurrierender Endokarditis, Mitralvitium und Perikarditis.

*Gekürzte Sektionsdiagnose:* Chronische Tonsillitis. Chronische Polyarthrit. Chronische Perikarditis mit Concretio pericardii. Interstitielle Fibrose des Herzmuskels (abgelaufene Myokarditis). Abgelaufene Mitralendokarditis. Chronische Pleuritis. Herdförmige Perihepatitis. Chronische hyperplastische Splenitis mit Splenomegalie (560 g; bakteriologischer Nachweis hämolysierender Streptokokken in Milz, Gallenblase und Herz). Hyperplasie der abdominalen Lymphknoten. Sklerodermie.

*Histologische Befunde der untersuchten Drüsen* (Abb. 2—4): Starke lymphoide interstitielle (vorwiegend pericanaliculäre) Zellinfiltration; Atrophie der Drüsenendstücke und Sklerosierung des Drüsengewebes; einzelne Gangcysten sowie onkocytäre Zellverbände und dyschylisches Gangsekret in größeren Ausführungs-

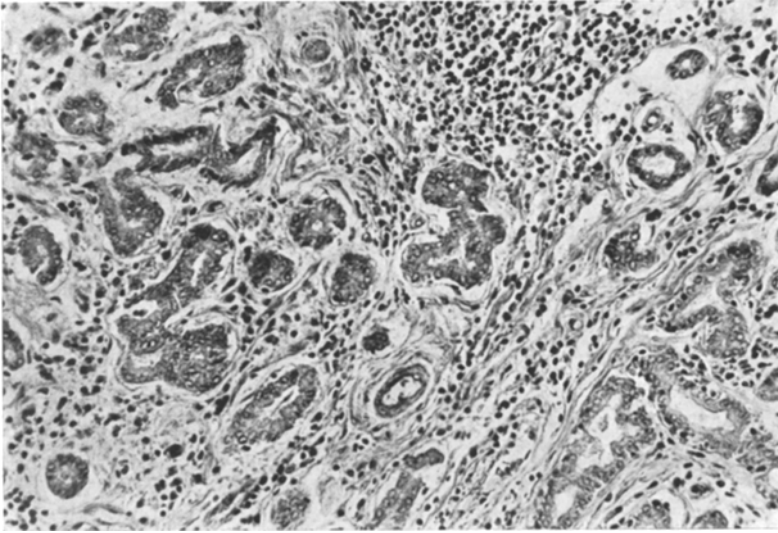


Abb. 2. 46 Jahre alte Frau (Fall 2). Ausschnitt aus der Tränendrüse mit chronischer sklerosierender Entzündung bei peripherem und visceralem Rheumatismus mit Feltz-Syndrom. H-E. Vergr. 60fach

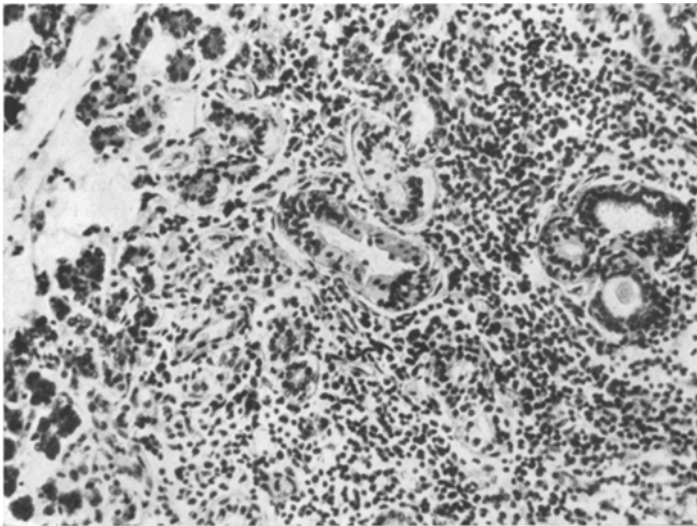


Abb. 3. Fall 2. Parotis mit chronischer lymphoidzelliger Sialadenitis und Parenchymatrophie. In einzelnen Gängen onkocytäre Umwandlungen der Gangepithelien. H-E. Vergr. 60fach

gängen, myoepitheliale Zellinseln in kleineren Gängen mit Verschuß derselben. Stärkste Ausprägung der Befunde in der Parotis, geringster Stärkegrad in der Tränendrüse.

**Epikrise:** Erkrankung des rheumatischen Formenkreises mit Polyarthritis, visceralem Rheumatismus und Felty-Syndrom (Nachweis hämolysierender Streptokokken).

**Fall 3** (Sekt.-Nr. 1340/56): 15 Monate altes männliches Kleinkind.

**Vorgeschichte.** Erstmalige Klinikaufnahme im 7. Lebensmonat wegen schlechten Gedeihens und Verdachtes auf Herzfehler; elektrophoretisch Gesamteiweißgehalt von 7,9% mit Erhöhung der  $\gamma$ -Globuline; remittierende Temperaturen bis 40° sowie zeitweise starke Dyspnoe und Cyanose. Zunehmende Verschlechterung des Zustandes, hohes Fieber, klonisch-tonische Krämpfe, Milz- und Leberschwellung sowie Durchfälle.

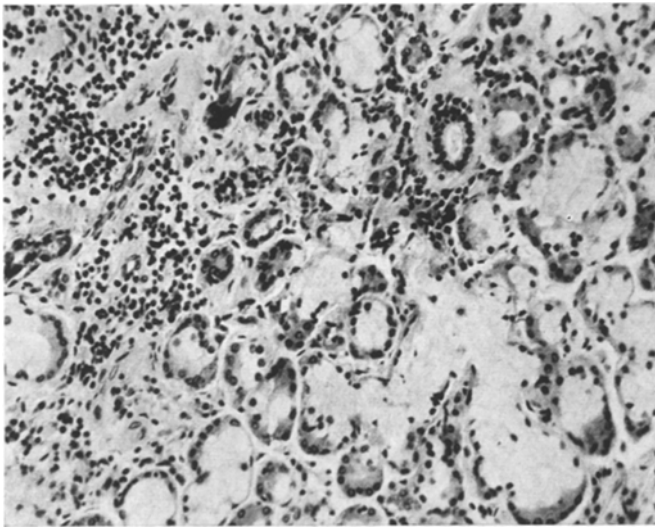


Abb. 4. Fall 2. Geringe chronische interstitielle Sialadenitis der Sublingualis mit dyschylischer Verschleimung und herdförmiger Sklerosierung. H-E. Vergr. 60fach

**Klinische Diagnose:** Status infectiosus. Hyperpyrexie. Toxische Ernährungsstörung.

**Gekürzte Sektionsdiagnose:** Weitgehend abgelaufene Epi- und Endokarditis mit Endo- und Epikardfibrose sowie Concretio pericardii. Abgelaufene Perisplenitis. Interstitielle narbenbildende Hepatitis. Chronische hyperplastische Splenitis. Hyperplasie der bifurkalen Lymphknoten. Interstitielle Fibrose des Pankreas. Allgemeine Dystrophie.

**Histologische Befunde der untersuchten Drüsen:** Dichte interstitielle, vorwiegend pericanaliculäre Rundzellinfiltrate mit Einschluß myoepithelialer Zellinseln; herdförmige Atrophie der Endstücke, mäßige Sklerosierung des Drüsengewebes; Gangcysten und dyschylische Sekretveränderungen.

**Epikrise:** Erkrankung des rheumatischen Formenkreises nach Art eines visceralen Rheumatismus mit allgemeiner Dystrophie.

**Fall 4** (Sekt.-Nr. K 8/57): 11<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Jahre altes Mädchen.

**Vorgeschichte.** Krankheitsbeginn etwa 9 Monate vor dem Tode mit Fieber, Gelenkschmerzen und Hautausschlag an den Unterschenkeln (Erythema nodosum).

Klinikaufnahme mit starker Anämie, maximal beschleunigter Blutsenkungsreaktion, Temperaturen über 39° und schmerzhaften Gelenkschwellungen; Erhöhung des Antistreptolysintiters auf 6400. Unter der Therapie (Penicillin, Pyramidon, Cortison) Auftreten eines Erythema exsudativum multiforme. Nach wechselndem Krankheitsverlauf terminal Durchfälle und Erbrechen.

*Klinische Diagnose:* Rheumatisches Fieber (Subsepsis hyperergica).

*Gekürzte Sektionsdiagnose:* Verrukös-rekurrierende Endokarditis mitralis et parietalis. Geringe interstitielle Myokarditis. Fibrinöse Perikarditis. Chronische Pleuritis. Abgelaufene Perisplenitis und Perihepatitis. Chronische Synovitis der Kniegelenke. Hyperplasie der Milz (110 g) sowie der mediastinalen und iliacalen Lymphknoten. Hypoplasie des Uterus und der Ovarien. Atrophie und Lipoidschwund der Nebennierenrinde.

*Histologische Befunde der untersuchten Drüsen.* Interstitielle lymphoidzellige vorwiegend pericanaliculäre Zellinfiltration; geringe Atrophie der Drüsenendstücke mit beginnender Gerüstsklerose; myoepitheliale Zellinseln in den kleinen Gängen (ohne völligen Verschluß der Ganglichtung).

*Epikrise:* Rheumatische Polyarthrits sowie visceraler Rheumatismus mit Milzhypertrophie, stark erhöhtem Antistreptolysintiter. Hypoplasie der Genitalorgane.

**Fall 5** (J.-Nr. 12009/56): 57 Jahre alte Frau.

*Vorgeschichte.* Seit Jahren Trockenheit im Munde und rezidivierende Conjunctivitis; seitdem auch allmähliche schmerzlose Anschwellung der rechten Parotis, seit 4 Monaten auch der linken Parotis. Daher operative Entfernung eines haselnußgroßen Geschwulstknotens aus der rechten Parotisseite.

*Histologische Untersuchung der Parotis:* Hochgradige lymphoidzellige interstitielle Infiltration mit fast völliger Atrophie der Endstücke und deutlicher Sklerosierung des Drüsengewebes; inmitten der stärksten Zellinfiltration zahlreiche myoepitheliale Zellinseln mit Verschluß der Ganglichtung.

**Fall 6** (Ch. Kl., Nr. 3345/56): 47 Jahre alte Frau.

*Vorgeschichte.* Seit Beginn der Menopause vor 2 Jahren zunehmende Anschwellung am rechten Kieferwinkel; nach vorübergehendem spontanem Rückgang erneute Anschwellung am rechten Kieferwinkel, seit 2 Monaten auch deutliche schmerzlose Schwellung vor dem linken Ohr im Gebiet der Parotis. Ein Sialogramm ergab auf der rechten Seite eine cystische Gangerweiterung der Submandibularis. Operative Entfernung einer kleinhühnereigroßen Geschwulst aus der rechten Kieferwinkelregion; beim Einschneiden Entleerung speichelartiger Flüssigkeit aus kleinen Cysten.

*Histologischer Befund des Operationsmaterials:* Stärkste lymphoidzellige Infiltration des Gewebes mit Einschluß zahlreicher von Lymphocyten durchsetzter myoepithelialer Inseln, hyaline Umwandlung einzelner myoepithelialer Zellgruppen; völliger Schwund des sonstigen Drüsengewebes (daher Zuordnung des Befundes zu einer bestimmten Speicheldrüse histologisch nicht mehr möglich); interstitielle Gerüstsklerose.

Die sechs geschilderten Beobachtungen stimmen in zwei wesentlichen Punkten überein: in der Zuordnung zum rheumatischen Formenkreis bzw. zum Sjögren-Syndrom und im Gewebsbild, welches durch eine *Befundtrias* von *interstitieller Rundzellinfiltration*, *Gerüstsklerose* und *Parenchymalteration* (Atrophie der Endstücke, Gangdyschylie, myoepitheliale Inseln) gekennzeichnet ist.



### *Qualitative Spezifität der Einzelmerkmale*

Analysiert man die geweblichen Reaktionsformen in den untersuchten Drüsen im Hinblick auf mögliche spezifische Einzelmerkmale für den Rheumatismus, so muß zunächst festgestellt werden, daß in keinem der Fälle rheumatische Granulome, fibrinoide Quellungsnekrosen oder rheumatoide Gefäßveränderungen innerhalb des Drüsengewebes gefunden werden konnten.

Die *interstitiellen Zellinfiltrate* bestehen vorwiegend aus lymphoiden Rundzellen und sind am stärksten pericanaliculär angeordnet. Es entspricht dies der Eigenart des Drüsengewebes, daß entzündliche Infiltrate die Nachbarschaft des Gangsystems bevorzugen und erst bei stärkerer Intensität in die Drüsenläppchen eindringen. Auf die Abgrenzung zwischen Entzündung einerseits und orthologischer, im Lebensablauf sich wandelnder Rundzellinfiltration andererseits wird bei der Differentialdiagnose eingegangen werden (s. auch SEIFERT und GEILER 1956). Dieser Rundzeldurchsetzung kommt als *Einzelmerkmal keine qualitative Spezifität* für den Rheumatismus zu, zeichnet sich jedoch durch die *Quantität von Gewebsreaktionen anderer Pathogenese* ab, ein Verhalten, das bereits von BOLCK und ARNDT (1953/54) bei rheumatischen Erkrankungen anderer Gewebssorte (Rachenschleimhaut, Gaumentonille u. a.) statistisch untermauert werden konnte.

Die *Gerüstsklerose* beruht auf einer Zunahme argyrophiler, kollagener und auch elastischer Faserzüge, die sowohl pericanaliculär als auch intralobulär angeordnet sind. Derartige Narbenbildungen sind zwar im Endstadium eines rheumatischen Gewebsschadens immer anzutreffen, als Einzelmerkmal jedoch völlig uncharakteristisch. BOLCK und ARNDT (1953/54) sahen auf Grund ihrer Befunde die Sklerosierung bei rheumatischen Gewebsalterationen als Folge einer serofibrinösen Bindegewebsdurchtränkung an und konnten diese Annahme durch das häufige Zusammentreffen beider Reaktionsformen im Entzündungsgebiet sichern. Ob der gleiche Entstehungsmechanismus für die Gerüstsklerose in den Speicheldrüsen zutrifft, muß vorerst offenbleiben, da eine serofibrinöse Exsudation nicht — oder möglicherweise auf Grund der Chronizität des Prozesses nicht mehr — nachweisbar war.

Unter der *Parenchymalteration* als dritten integrierenden Bestandteil tritt die *Atrophie der Endstücke* infolge der damit verbundenen herabgesetzten Sekretproduktion in der klinischen Symptomatologie besonders in Erscheinung (Sicca-Syndrom mit Xerostomie) und erreicht einen Stärkegrad, der bei anderen Krankheiten der Speicheldrüsen nur selten zu beobachten ist. Die Gangdyschylie (Cysten, Veränderungen des Sekretes u. a.) besitzt keine besondere Spezifität für den Rheumatismus.

Pathognomonisch sind dagegen die *myoepithelialen Inseln*. Darunter wird jene Wucherung myoepithelialer Zellelemente in den kleinen und

mittleren Ausführungsgängen verstanden, die im Endstadium zu einem völligen Verschluß der Ganglichtung führen kann und immer von einer starken pericanaliculären Rundzellinfiltration begleitet ist. Die Basalmembran der Gänge bleibt dabei erhalten und ist oft kollagen umgewandelt. Mitunter dringen auch einzelne Gitterfasern ins Innere der Zellinseln (Abb. 5) ein. Diese Zellproliferationen dürfen nicht mit ubiquitären Plattenepithelmetaplasien unterschiedlicher Pathogenese oder mit Talgdrüsenherden im Gangsystem kindlicher Speicheldrüsen

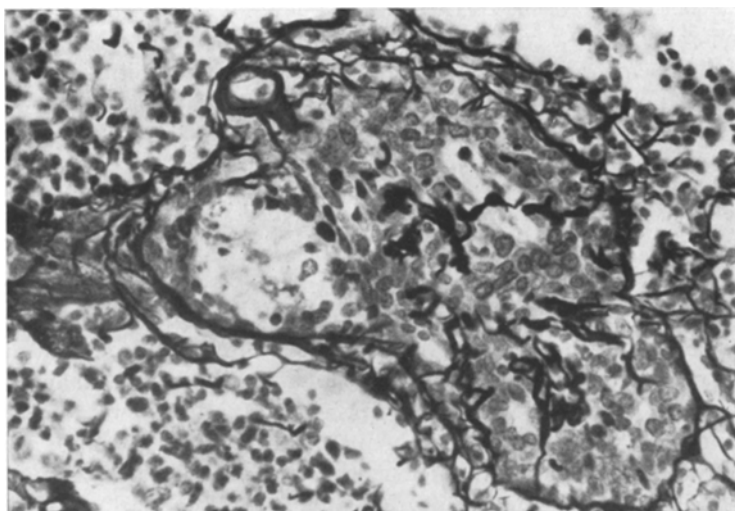


Abb. 5. 15 Monate alter Knabe (Fall 3). Myoepitheliale Zellinsel mit verdickter Basalmembran und Einsprossen von Gitterfasern ins Innere. Pap-Färbung. Vergr. 125fach

verwechselt werden und stellen einen *Befund* dar, den wir in den über 900 untersuchten Speicheldrüsen *nur* in 6 Beobachtungen bei *Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises* angetroffen haben.

Die *Morphologie und Funktion* der myoepithelialen Zellen wurden von ZIMMERMANN (1927) und HAMPERL (1940) ausführlich dargestellt und neuerdings von GLIMSTEDT (1942) bei Ratten studiert. Bei Parasympathicusreizung kommt es durch Kontraktion dieser Zellelemente zu einer Erweiterung des Gangsystems und einer Art Melkbewegung auf die Epithelien. Im Hinblick auf die Frage einer endokrinen Parotidfunktion waren die Myoepithelien mehrfach Gegenstand der Untersuchung. SABUSSOW (1927) unterband den Ausführungsgang der Kaninchen-Parotis und fand danach eine Proliferation der Myoepithelien in den interlobulären Gängen, meist verbunden mit einer tubulären Umwandlung der Drüse, Parenchymatrophie, Zunahme des interstitiellen Bindegewebes, interstitiellen Zellinfiltraten und Gangcysten. Er lehnt allerdings eine endokrine Bedeutung dieses Vorganges ab, wie sie zuvor von GOLJANITZKI (1924) bei gleicher, jedoch unzureichend beschriebener Versuchsanordnung behauptet worden war. DIETZ (1955) wiederholte in jüngster Zeit die Versuche an der Parotis und Submandibularis des Kaninchens und beobachtete Wucherungen am Epithel der Streifenstücke, die gestaltlich große

Ähnlichkeit (s. Abb. 1 von DIETZ) mit den myoepithelialen Zellinseln besitzen. Die gleiche eigenartige Parallele ergibt sich zwischen dem Gewebsbild nach solchen Gangunterbindungen (interstitielle Zellinfiltration, Gerüstsklerose, Parenchymalteration) und den eigenen Fällen. Allerdings wird die mögliche endokrine Bedeutung dieses Vorganges von DIETZ und auch von FEYRTER (1953) sehr zurückhaltend beurteilt und darin lediglich die Auswirkung einer hormonalen Beeinflussung gesehen.

Sieht man von diesen experimentellen Ergebnissen ab, so liegt offensichtlich in dem Auftreten *myoepithelialer Inseln* im Speicheldrüsengewebe bei rheumatischen Erkrankungen ein *pathognomonisches Zeichen* besonderer Eigenart vor. Eine spezifische Bedeutung erlangt dieser Befund jedoch dann, wenn man ihn im Zusammenhang mit dem übrigen Gewebsbild, dem Stärkegrad der Veränderungen und dem systemartigen Vorkommen in den Speicheldrüsen sieht. Davon soll jetzt die Rede sein.

#### *Qualitative und quantitative Spezifität des Gewebsbildes durch Merkmalskombinationen*

Aus der isolierten Betrachtung der einzelnen Gewebsveränderungen (lymphoide Infiltration, Gerüstsklerose, Parenchymatrophie, Gangdyschylie, myoepitheliale Inseln) ergeben sich durch den Stärkegrad der Ausprägung nur Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer rheumatischen Erkrankung, ausgenommen die myoepithelialen Inseln, die wir bei keiner anderen Krankheit beobachten konnten. Die Synthese aller histologischer Einzelbefunde zu einem morphologischen Gesamtstatus gibt uns jedoch die Berechtigung zu der *These*, daß eine Merkmalskombination dieser Eigenart, dieses Stärkegrades und dieser Systematisierung bisher *nur* bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises aufgedeckt werden konnte und daher von einer Spezifität der Befunde für die Diagnosestellung gesprochen werden muß. Wir glauben zur Aufstellung dieser These deshalb berechtigt zu sein, weil bei dem großen Untersuchungsgut von über 900 Fällen ein zufälliges Zusammentreffen dieses charakteristischen Gewebsbildes mit dem Rheumatismus auszuschließen ist.

Gegen diese These könnte eingewandt werden, daß die von uns geschilderte Reaktionsform des Speicheldrüsengewebes zwar bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beobachtet wurde, damit aber ihre Gültigkeit im Hinblick auf die Zuordnung des Sjögren-Syndroms, der Mikulicz-Krankheit und der „benign lymphoepithelial lesion“ (GODWIN) noch nicht erwiesen sei. Wir möchten zur Stützung unserer Anschauung folgende weitere Befunde anführen:

1. Das in den *eigenen Fällen* in den Speicheldrüsen beim *Rheumatismus* angetroffene *Gewebsbild* ist mit dem beim *Sjögren-Syndrom*, bei der *Mikulicz-Krankheit* und der „benign lymphoepithelial lesion“ völlig identisch.

2. Für die *gleichartige rheumatische Ätiologie* der eigenen Fälle sowie die aufgeführten Syndrome sprechen zahlreiche Tatsachen: gemeinsames Vorkommen mit Polyarthrit, visceralem Rheumatismus, Purpura rheumatica u. a.; Nachweis hämolysierender Streptokokken; erhöhter Antistreptolysintiter; Kombination mit dem Felty-Syndrom.

3. Die *scheinbare Unterschiedlichkeit* einzelner Fälle beruht lediglich auf dem differenten Auftreten und der stärkeren Ausprägung einzelner klinischer Symptome (Schwellungszustand der Drüsen u. a.) bei gleichartigem morphologischen Befund.

4. Die *Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes und bestimmter Altersklassen* in der unter 1. aufgeführten Krankheitsgruppe könnte dadurch eine Erklärung finden, daß bei gleicher rheumatischer Ätiologie die unterschiedliche Manifestation des Rheumatismus in einzelnen Organen durch weitere ätiologische Faktoren gesteuert wird. Daher soll jetzt zur formalen und kausalen Pathogenese der Speicheldrüsenkrankung beim Rheumatismus Stellung genommen werden.

#### IV. Formale und kausale Pathogenese des Gewebbildes

**Formale Pathogenese.** Die Umgestaltung der Speicheldrüsen beim Rheumatismus stellt das Endstadium einer Gewebsreaktion dar, die als unspezifische Entzündung beginnen kann und durch Steigerung des Stärkegrades bestimmte Entwicklungsstufen durchläuft. Die unterschiedliche Ausprägung einzelner Gewebsmerkmale in den untersuchten Drüsen beruht auf örtlichen Abwandlungen des Bauprinzipes und der divergenten Orthologie dieses Drüsengewebes im Lebensablauf.

Im *Anfangsstadium* der geweblichen Veränderungen steht eine pericanaliculäre lymphoidzellige Infiltration, verbunden mit mäßiger Gangdyschylie, Parenchymatrophie und beginnender Sklerosierung (Abb. 6). Die Lokalisation der entzündlichen Zellansammlung um das Gangsystem entspricht dem orthologischen Auftreten lymphoider Zellen, die ihr stärkstes Ausmaß in der Parotis von Kindern und Jugendlichen findet, so daß man hier funktionell die Parotis den lymphoepithelialen Organen zurechnen kann (SEIFERT und GEILER 1956) und mitunter auf Schwierigkeiten bei der Abgrenzung von ortsständigem physiologischen lymphoiden Gewebe und entzündlicher Zellinfiltration stößt. Parotis und Tränendrüse zeigen dabei ein gegensinniges Verhalten insofern, als sich in der Parotis die Menge des lymphoiden Gewebes mit steigendem Lebensalter verringert, in der Tränendrüse dagegen zunimmt. Hinsichtlich der Intensität der Zellulation steht die Parotis an der Spitze, gefolgt von der Submandibularis und Tränendrüse, während die gangarme und vorwiegend muköse Sublingualis die schwächste Ausprägung dieses Vorganges aufweist.

Bei *längerer Dauer der Erkrankung* verstärkt sich nicht nur die pericanaliculäre Zellinfiltration, sondern es kommt auch zu einer intralobulären Ausbreitung der lymphoiden Zellen mit Zunahme der Parenchymatrophie und der Gerüstsklerose. Der fortschreitende Schwund der Endstücke findet seine Parallele in der orthologischen Veränderung

intraglandulärer Lymphknoten mit Parenchyminklusion, wo auch das sezernierende Parenchym vor den Gangeinschlüssen zugrunde geht. Die

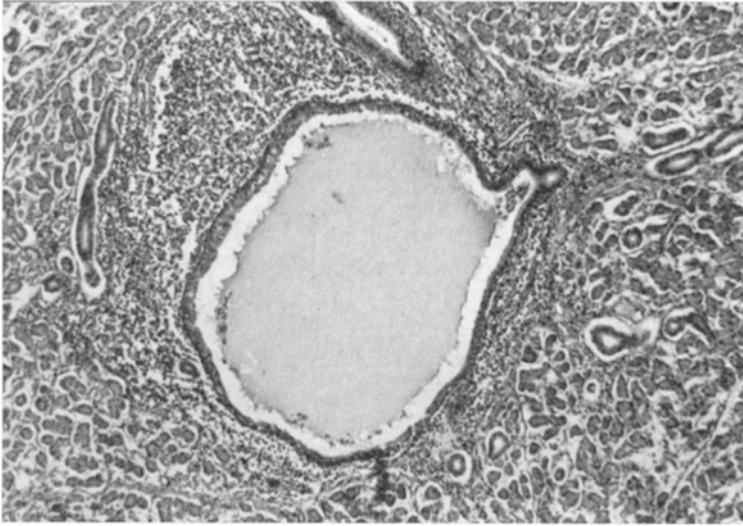


Abb. 6. Fall 1. Parotis bei chronischer lymphoide zelliger myoepithelialer Sialadenitis mit Gangdyschylie und Cystenbildung einzelner größerer Ausführungsgänge. H-E. Vergr. 20fach

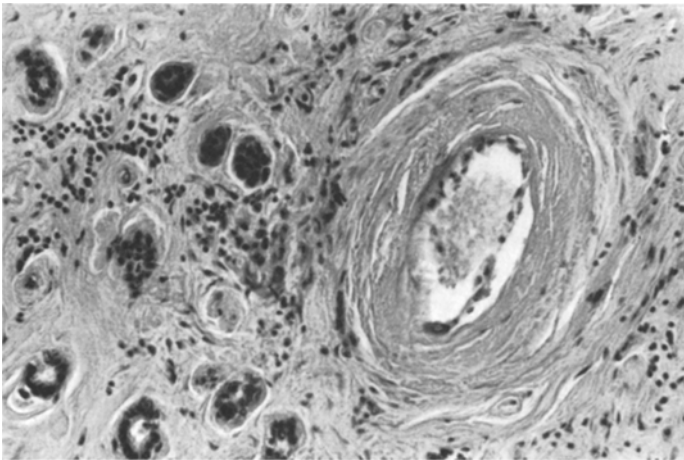


Abb. 7. 68 Jahre alte Diabetikerin. Tränendrüse mit fibröser Atrophie; Arteriosklerose kleinerer Gefäße. H-E. Vergr. 60fach

Parenchymatrophie erreicht ihr schwerstes Ausmaß in der Parotis und Tränendrüse, während in der Sublingualis oft nur herdförmige Bezirke ergriffen sind und die Submandibularis eine Mittelstellung einnimmt. Das

gleiche Verhalten gilt für die Gerüstsklerose, die besonders in der Tränendrüse mit erheblicher Hyalinisierung des Narbengewebes verbunden ist und an Schwere die Parotisveränderung übertreffen kann. Allerdings muß dabei in der Tränendrüse auch der Faktor der physiologischen Altersinvolution berücksichtigt werden, der in einer fibrösen Atrophie (Abb. 7) besteht (RADNÓT 1939), während in der Parotis mehr eine lipomatöse Atrophie vorherrscht. Mit der Steigerung des Entzündungs-

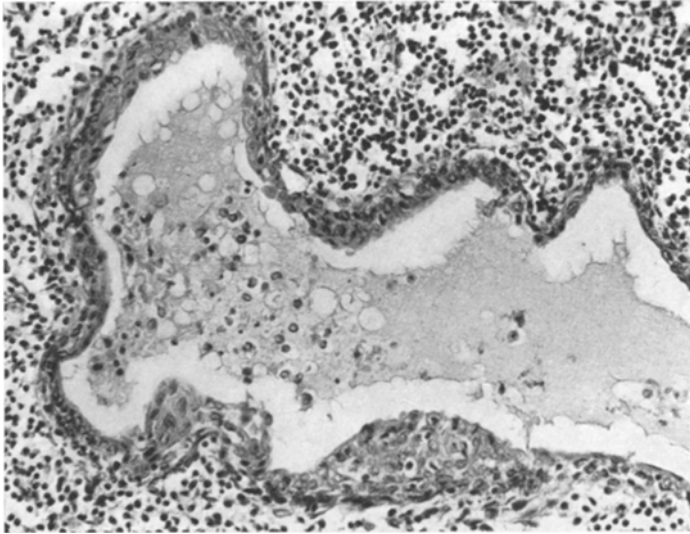


Abb. 8. Fall 1. Knopfförmige myoepitheliale Zellpolster in einem erweiterten Ausführungsgang mit perikanalikulärer Rundzellinfiltration. H-E. Vergr. 60fach

grades sind *Veränderungen am Gangsystem* verbunden. Dazu gehören cystische Umwandlungen und Dyschylien des Gangsekretes (Eindickung, Metachromasie, Schollenbildung) und Proliferationen der Myoepithelien kleiner und mittlerer Gänge (Abb. 8). Diese Zellpolster springen zunächst knospenartig in die Ganglichtung vor und führen schließlich zur Einengung des Ganglumens bis auf einen schmalen rundlich-ovalen Spaltraum (Abb. 9).

Der Vergleich mit dem bei experimenteller Gangunterbindung geschilderten Befund liegt auf der Hand. Es ergibt sich von da aus die Deutungsmöglichkeit, daß die entzündliche pericanaliculäre Zellinfiltration und die Gangdyschylie dann einer mechanischen Unterbindung gleichkommen, wenn sie über eine längere Zeit bestehen und als Passagehindernis wirken. Da gleichzeitig durch die Parenchymatrophie die vis a tergo des Sekretdruckes abnimmt, könnte in der Proliferation der Myoepithelien eine vorübergehende Anpassungshyperplasie gesehen werden mit dem Ziel, die Barriere im Gangsystem zu überwinden. Auffällig ist auch die Analogie des Gewebsbildes nach Gangunterbindung und beim Rheumatismus,

nämlich das gemeinsame Vorkommen myoepithelialer Inseln bei Parenchymatrophie, interstitieller Zellinfiltration und Gerüstsklerose. Auf die mögliche potenzierende Rolle hormonaler Faktoren wird noch einzugehen sein.

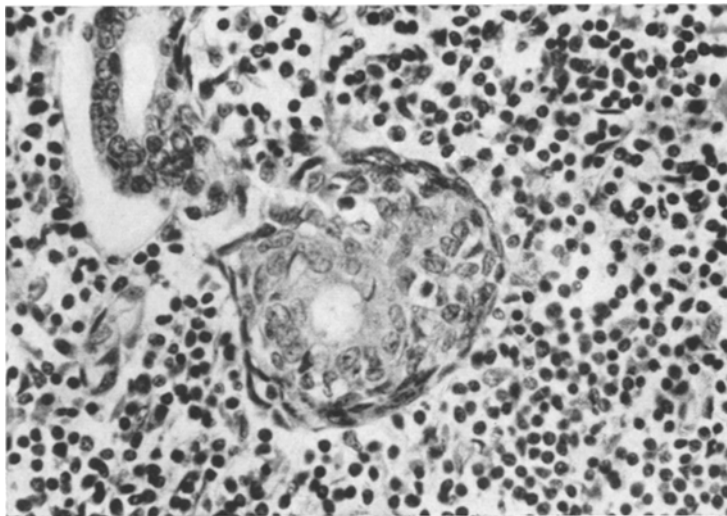


Abb. 9. Fall 1. Myoepitheliale Zellinsel eines kleineren Parotisdanges mit weitgehendem Verschuß der Lichtung. H-E. Vergr. 125fach

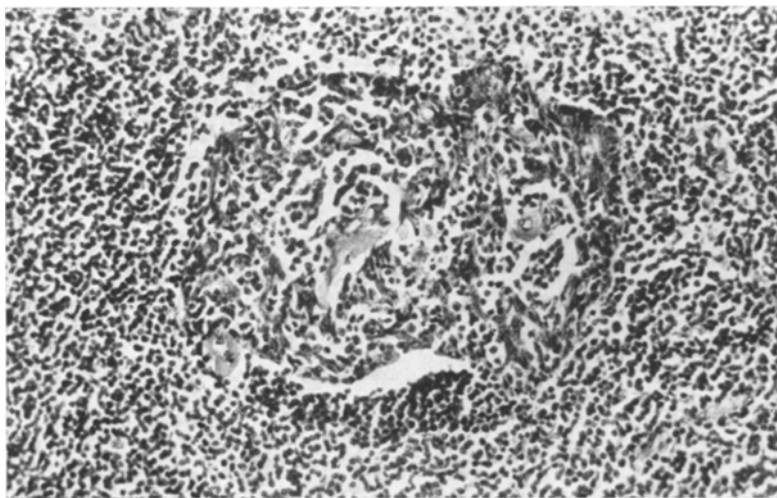


Abb. 10. 47 Jahre alte Frau (Fall 6). Solide myoepitheliale Zellinsel mit starker lymphocytärer Infiltration und beginnender hyaliner Umwandlung. H-E. Vergr. 125fach

Im *Endstadium* der rheumatischen Entzündung findet sich ein *völliger Untergang des sezernierenden Parenchyms*, eine *starke Gerüstsklerose* und ein *verstärktes Auftreten myoepithelialer Inseln*. Auch diese

Inseln machen eine weitere *Pathomorphose* durch, indem sie schließlich solide Zellkomplexe mit völligem Gangverschluß darstellen, von Lymphocyten durchwandert werden und eine Hyalinisierung erfahren (Abb. 10). Aus der unterschiedlichen Ausprägung des Gangsystems erklärt sich die Tatsache, daß wir myoepitheliale Inseln nur in der Parotis und Submandibularis als den gangreichsten Drüsen, einmal auch in der Sublingualis (Fall 4), nachweisen konnten. Die Grenze zum Tumor ist in manchen Fällen schwierig zu ziehen und nur unter Berücksichtigung aller Gestaltmerkmale möglich (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. *Ausprägung der einzelnen Gestaltmerkmale beim Rheumatismus der Speichel- und Tränendrüsen*

Drüsenregion	Zell-infiltration	Gerüst-sklerose	Parenchym-atrophie	Gang-dyschylie	Myoepitheliale Inseln
Parotis . . . . .	+++	++	+++	+	+++
Submandibularis .	+++	++	++	++	++
Sublingualis . . .	+	+	+	++	(+)
Tränendrüse . . .	++	++	+++	—	—

Unter Berücksichtigung der geschilderten formalen Pathogenese sehen wir als wesentliche Veränderung der Speicheldrüsen beim Rheumatismus eine Entzündung besonderer Eigenart, die durch Chronizität, lymphoidzellige Hyperplasie und myoepitheliale Inseln ausgezeichnet ist, und schlagen zur Abgrenzung von anderen Formen der Speicheldrüsenentzündung die deskriptive Bezeichnung „*chronische lymphoidzellige myoepitheliale Sialadenitis*“ vor.

**Ätiologische Faktoren.** Trotz der Schwierigkeit, aus dem Gewebsbild Rückschlüsse auf die Ätiologie zu ziehen, soll der Versuch gemacht werden, zu 2 Fragen Stellung zu nehmen:

1. Der *rheumatische Gewebsschaden* ist nach BÖHMIG und KLEIN (1953) von Produkten der *A-Streptokokken* abhängig und durch histiocytäre Zellproliferation charakterisiert. Die Bildung von Autoantikörpern — faßbar im Antistreptolysin-titer — führt zur Eiweißhyperergie und zur Auslösung einer allergisch-hyperergischen Gewebsreaktion mit Dysorie (SCHÜRMANN 1933), Dyshydrose (BOLCK und ARNDT 1953/54) und fortschreitenden Gewebsauflösung, bedingt durch eine Depolymerisierung der Grundsubstanz mit Anhäufung saurer Mucopolysaccharide infolge einer erhöhten Hyaluronidaseproduktion. In einigen der daraufhin untersuchten eigenen Fälle hatte entweder ein erhöhter Antistreptolysintiter bestanden oder waren hämolysierende Streptokokken nachweisbar gewesen. Die mesenchymale Zellproliferation in den Speicheldrüsen, die Gerüstsklerose sowie die Parenchymauflösung entsprechen den Grundzügen eines rheumatischen Gewebsschadens und sind lediglich durch örtliche Bauprinzipien abgewandelt. Verwiesen sei an dieser Stelle auch auf die Ähnlichkeit der Reaktionsform bei der chronisch-rezidivierenden Parotitis des Kindesalters (JONES 1953, FLORMAN 1955, PARODI und CAPPELLINI 1954, PATEY und THACKRAY 1955, NISSEN 1955), wo ursächlich eine chronische Streptokokkeninfektion und allergische Faktoren angeschuldigt werden, sowie beim Felty-Syndrom (chronische hyperplastische Splenitis mit Gerüstsklerose).



2. Die häufige *Manifestation* des Rheumatismus in den Speicheldrüsen *beim weiblichen Geschlecht* ist so signifikant, daß die Frage nach der *weiteren Einwirkung hormonaler Faktoren* berechtigt ist. Es kann an dieser Stelle nicht der umfangreiche Fragenkomplex über eine Wechselwirkung der Speicheldrüsen zu innersekretorischen Krankheiten aufgeführt werden (Diabetes mellitus; Krankheiten der Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse und Keimdrüsen), doch sei auf die Untersuchungen japanischer Autoren (TAKAOKA und Mitarbeiter 1954, TAKIZAWA 1954, IWASAKI 1938, OGATA 1955) verwiesen, die enge Beziehungen zwischen Speicheldrüsen und der Tätigkeit des RES annehmen und den endokrinen Faktor in den Streifenstücken suchen. Wir möchten einer endokrinen Funktion nicht das Wort reden, da eigene Untersuchungen beim Diabetes mellitus dafür keinen Hinweis boten (UIBE 1954), halten es aber ebenso wie DIETZ (1955) für möglich, daß hormonale Einflüsse an der typischen Ansprägung des Gewebsbildes mitwirken. Dafür scheint uns die Tatsache zu sprechen, daß die rheumatischen Speicheldrüsenerkrankungen zu einem *Zeitpunkt hormonaler Umstellungen* (Menarche, Menopause und Klimakterium) auftreten und auch im eigenen Untersuchungsgut 5 Fälle beim weiblichen Geschlecht zu beobachten waren, davon 3 zur Zeit des Klimakteriums bzw. der Menopause (Fall 2, 5, 6) und 2 in der Entwicklungsphase der Menarche (Fall 1 und 4; bei Fall 4 Hypoplasie der Ovarien und des Uterus). Eigenartig ist auch die gleichartige Alters- und Geschlechtsdisposition beim Felty-Syndrom sowie die eigene Beobachtung, daß in sämtlichen 4 Sektionsfällen eine Milzhypertrophie wie beim Felty-Syndrom vorlag und einmal sogar die *Kombination mit einem Felty-Syndrom* (Fall 2), ein Befund, der bisher nur einmal von FRIESE und LINKE (1950) beschrieben wurde. Wir halten es daher für möglich, daß bei *vorbestehender allergisch-hyperergischer Reaktionslage* auf dem Boden einer chronischen *Streptokokkeninfektion* die *hormonale Umstellung* bzw. ovarielle Insuffizienz an der *Gestaltung des Gewebsbildes zu diesem Zeitpunkt* potenzierend beteiligt ist. Eine ähnliche Auffassung wurde auch von HAAS (1951) und LYON (1956) vertreten.

## V. Differentialdiagnose

Die Definition „chronische lymphoidzellige myoepitheliale Sialadenitis“ sollte die Hauptmerkmale dieser Entzündung betonen, die zugleich für die Differentialdiagnose wichtige Kriterien darstellen. Besondere Bedeutung kommt dabei der *Eigenart des lymphoiden Gewebes in den Speicheldrüsen* zu, bei zahlreichen Krankheiten unterschiedlicher Genese in Reaktion zu treten. Da bei den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eine sehr starke Mesenchymaktivierung vorhanden ist, muß der Ausdrucksreichtum des lymphoiden Gewebes bei der Differentialdiagnose genügend berücksichtigt werden (s. Tabelle 2).

Eine wichtige Rolle spielt weiterhin der *Altersfaktor*. Auf Grund der *physiologischen Hyperplasie* des lymphoiden Gewebes im Fetal-, Säuglings- und Kindesalter kann die Grenzziehung zur Entzündung im Einzelfalle auf Schwierigkeiten stoßen (SEIFERT und GEILER 1956). Aus der kräftigen Entwicklung des lymphoiden Gewebes resultiert die häufige *Mitreaktion* der Speicheldrüsen bei *Allgemeinkrankheiten* (Gefäß-, Nieren-, Infektions- und Magen-Darmkrankheiten; Erkrankungen des Zentralnervensystems; Diabetes mellitus). Die dabei auftretende

Tabelle 2. *Reaktionsformen des lymphoiden Gewebes in den großen Mundspeicheldrüsen*

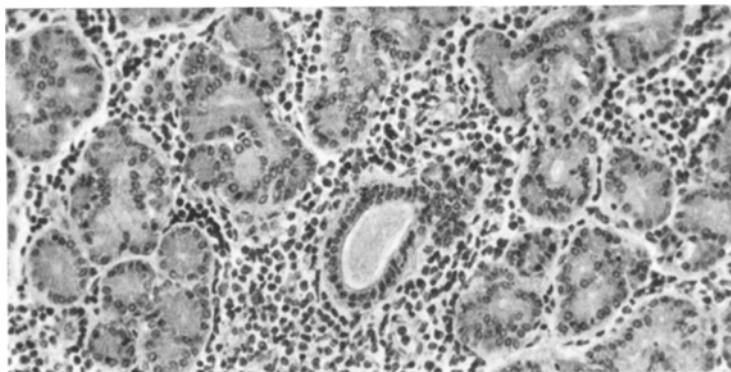
Physiologische Hyperplasie im Fetal-, Säuglings- und Kindesalter	Unspezifische Entzündungen	Virus-krankheiten	System-krankheiten	Tumoren	Syndrome
Extramedulläre Blutbildung Parotis als lymphoepitheliales Organ Bildung intraglandulärer Lymphknoten mit Parenchymentschlüssen (Parotis, Submandibularis)	Chronische interstitielle Sialadenitis Chronisch-rezidivierende Parotitis	Cytomegalie Parotitis epidemica Mononucleosis infectiosa	Retikulo-se Leukämien Status lymphaticus	Lymphom Adenolymphom Lymphoepitheliom Sarkom (Lympho- und Retothelsarkom)	1. Formenkreis des Morbus Boeck: Heerfordt-Syndrom 2. Formenkreis des Rheumatismus: Sjögren-Syndrom, Mikulicz-Krankheit, Benign lymphoepithelial lesion (GODWIN) 3. Polyätiologie: Mikulicz-Syndrom

*chronische interstitielle Entzündung* unterscheidet sich jedoch histologisch deutlich von der chronischen lymphoidzelligen myoepithelialen Sialadenitis durch 3 Merkmale: geringere Intensität der Zellinfiltrate und des Parenchymschwundes, Fehlen der myoepithelialen Inseln sowie starke Ausprägung einer Sialangitis. Eine Ausnahme von dieser Regel macht lediglich die chronisch-rezidivierende Parotitis insofern, als hier eine stärkere zellige Infiltration vorhanden sein kann. Allerdings zeigt diese Sonderform der Sialadenitis Eigenheiten, die sie von der rheumatischen Sialadenitis unterscheiden: bevorzugtes Auftreten im Kindesalter, isolierte Lokalisation in der Parotis und häufigere Gangektasien.

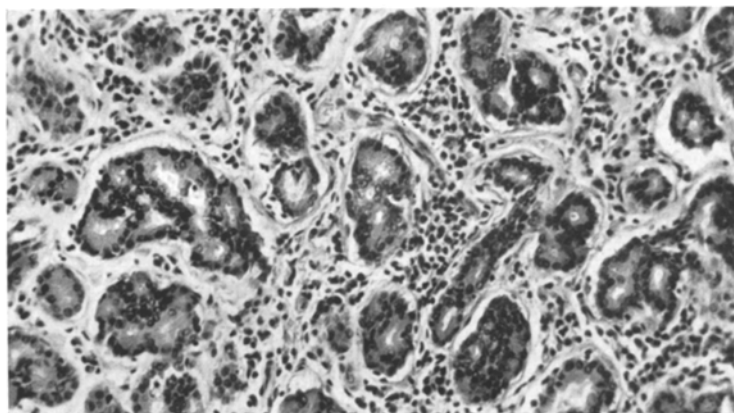
Die sehr seltenen *spezifischen Entzündungen* bei Tuberkulose oder Lues lassen sich durch den Nachweis von Tuberkeln, Gummen oder Gefäßveränderungen abgrenzen.

Gleiches gilt für die Mitreaktion des Speicheldrüsengewebes bei einzelnen *Viruskrankheiten*. Bei der Cytomegalie sind die charakteristischen Riesenzellen im Gangsystem pathognomonisch, bei der Parotitis epidemica das zellarme und stark seröse Exsudat, bei der Mononucleosis infectiosa die lympho- und monocytäre interstitielle Zellinfiltration. Für die 3 Virusinfektionen gelten als weitere differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale das Fehlen myoepithelialer Inseln, die fehlende oder nur sehr geringe Parenchymatrophie, das Ausbleiben einer Gerüstsklerose sowie ihr bevorzugtes Auftreten im Säuglings- und Kindesalter.

Bei einzelnen *Systemkrankheiten* kann das Speicheldrüsenmesenchym in beträchtlichem Ausmaß mitreagieren — besonders bei den unreifzelligen kindlichen Leukämien und Retikulosen — doch sind auch hier eindeutige differentialdiagnostische Kriterien gegenüber dem Gewebs-



a



b

Abb. 11 a u. b. Vergleich des histologischen Bildes in der Tränendrüse bei Leukämie (obere Bildhälfte; 5 Jahre altes Mädchen mit unreifzelliger Leukämie) und beim Rheumatismus (untere Bildhälfte; Fall 2). Beachte die Sklerosierung und Parenchymalteration beim Rheumatismus. H-E. Vergr. 60fach

bild beim Rheumatismus gegeben, nämlich die Geringfügigkeit des nur durch Druckatrophie bedingten Parenchymschwundes sowie das Fehlen von myoepithelialen Inseln und Gerüstsklerosen (Abb. 11).

Schwierig kann die Abgrenzung gegenüber einzelnen *Speicheldrüsentumoren* werden, besonders dann, wenn Probeexcisionen aus dem Randgebiet vorliegen. Das seltene *Lymphom* (SKORPIL 1942) unterscheidet sich nicht nur durch die isolierte Lokalisation in einer Speicheldrüse,

sondern auch durch die andersartige Merkmalskombination (Hyperplasie intraglandulärer Lymphknoten, keine wesentliche Parenchymalteration und Gerüstsklerose, keine myoepithelialen Inseln). Das *Adenolymphom* kann in mehreren Spielarten auftreten (GEILER 1957), wobei für unsere jetzige Erörterung nicht das klassische Cystadenolymphom von Bedeutung ist, sondern das solide Adenolymphom (v. ALBERTINI 1955), welches durch folgende Merkmale definiert wird: reichlich entwickeltes lymphoides Gewebe, Einschluß solider Gangnester, keine Gerüstsklerose. Es unterscheidet sich von der rheumatischen Sialadenitis weiterhin durch die Monotonie der Zellinfiltrate, die organoide Verbindung von Mesenchym und Parenchym — im Gegensatz zum Drüsenumbau beim Rheumatismus — und nicht zuletzt durch Lokalisation (fast immer Parotis), Alters- und Geschlechtsverteilung (vorwiegend Männer im 6. Lebensjahrzehnt) und andersartige Symptomatik. Bei dem *Lymphoepitheliom* (SCHMINCKE-REGAUD) handelt es sich um eine besondere Carcinomform auf Grund der morphologischen Eigentümlichkeiten des lymphoepithelialen Rachenringes (DOERR 1956). Die wenigen in den Speicheldrüsen beschriebenen Fälle sind wahrscheinlich keine echten Lymphoepitheliome, sondern solide Adenolymphome. Die im Speicheldrüsen Gewebe sich ausbreitenden *Lympho- und Retothel-Sarkome* führen zu einer Destruktion des Drüsengewebes ohne die beim Rheumatismus genannte Befundtrias.

Das Heerfordt-Syndrom läßt sich durch das Vorhandensein epitheloid-zelliger Knötchen mit Riesenzellen sowie die Verbindung mit einer fieberhaften Uveitis vom rheumatischen Formenkreis abgrenzen und wird heute allgemein dem *Formenkreis des Morbus Boeck* zugerechnet. Auf die Polyätiologie des *Mikulicz-Syndroms* wurde bereits in der Einleitung hingewiesen.

### Zusammenfassung

An über 900 Sektionsfällen wurde eine vergleichende pathohistologische Untersuchung der großen Kopfspeicheldrüsen (Parotis, Submandibularis, Sublingualis) und Tränendrüsen im Hinblick auf die Frage vorgenommen, ob es eine charakteristische gewebliche Reaktionsform in dieser Drüsenregion beim Rheumatismus gibt. Unter den nach einem einheitlichen Befundschema beurteilten Beobachtungen fanden sich 6 Fälle, die ein Gewebsbild besonderer Eigenart mit folgender Befundtrias boten: starke interstitielle lymphoide Zellinfiltration, deutliche Gerüstsklerose und Parenchymalteration (Atrophie der Endstücke, Gangdyschylie, myoepitheliale Inseln). Es handelte sich dabei um Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, die teilweise auch die klinischen Symptome eines Sjögren-Syndroms gezeigt hatten. Die Gewebsveränderungen wurden zunächst nach der qualitativen Spezifität der

Einzelmerkmale analysiert und dabei festgestellt, daß den myoepithelialen Inseln besondere diagnostische Beweiskraft zukommt.

Anschließend wurde die These aufgestellt, daß in der Merkmalskombination, im Stärkegrad und in der Systematisierung innerhalb der Speicheldrüsen ein Gewebsbild vorliegt, das für den rheumatischen Formenkreis spezifisch ist, und die deskriptive Bezeichnung „chronische lymphoidzellige myoepitheliale Sialadenitis“ vorgeschlagen.

Ätiologisch wurde neben einer chronischen Streptokokkeninfektion die potenzierende Rolle hormonaler Faktoren, insbesondere die hormonale Umstellung zum Zeitpunkt der Menarche und Menopause, diskutiert, auf die Parallelen zum Feltz-Syndrom hingewiesen und damit die Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes erklärt.

Bei der Differentialdiagnose muß der Ausdrucksreichtum des lymphoiden Gewebes in den Speicheldrüsen und der Altersfaktor besonders berücksichtigt werden.

Es wird der Standpunkt vertreten, daß eine völlige Gleichartigkeit des Gewebsbildes in den Speicheldrüsen bei den eigenen Beobachtungen, beim Sjögren-Syndrom, bei der Mikulicz-Krankheit und der „benign lymphoepithelial lesion“ (GODWIN) besteht und in allen aufgeführten Krankheiten die morphologische Manifestation eines Rheumatismus in den Speicheldrüsen zu erblicken ist.

### Literatur

- ALBERTINI, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — BEIGLBÖCK, W., u. H. HOFF: Über das Sjögrensche Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 1952, 7, 42. — BÖHM, A.: Über den Sjögrenschen Symptomenkomplex. Münch. med. Wschr. 1950, 955. — BÖHMIG, R., u. P. KLEIN: Die Ätiologie und Pathogenese des akuten Rheumatismus nach dem heutigen Stand des Wissens. Medizinische 1953, 1413. — BOLCK, F., u. J. ARNDT: Über die serofibrinöse Durchtränkung des Bindegewebes. Virchows Arch. 324, 629 (1954). — Die Bedeutung der entzündeten Rachenschleimhaut für die Pathogenese rheumatischer Krankheiten. Virchows Arch. 325, 407 (1954). — Über die morphologischen Grundlagen der tonsillo-genen Herdinfektion. Virchows Arch. 325, 552 (1954). — BRUCE, G. M.: Keratoconjunctivitis sicca. Arch. of Ophthalm. 26, 945 (1941). — CARDELL, B. S., and K. J. GURLING: Observations on the pathology of Sjögrens Syndrome. J. of Path. 68, 137 (1954). — CRUICKSHANK, B.: Mikulicz' disease: Report of a case of one week's duration. J. of Path. 64, 207 (1952). — DIETZ, H.: Das Verhalten der großen Kopfspeicheldrüsen des Kaninchens nach Unterbindung ihres Ausführungsganges und nach Transplantation. Frankf. Z. Path. 66, 416 (1955). — Zur Frage der Endokrinie der Mundspeicheldrüsen. Wien. med. Wschr. 1955, 420. — DOERR, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. Ärztl. Wschr. 1956, 169. — EHRLICH, C. J., and D. GREENBERG: Sicca Syndrome — Gougerot-Sjögren-Disease. Arch. Int. Med. 93, 731 (1954). — ELLMAN, P., F. P. WEBER and T. E. W. GOODIER: The pathology of Sjögrens disease. Quart. J. Med. 20, 33 (1951). — ESSER, H., u. F. E. SCHMENGLER: Sjögrensches Syndrom und reaktive Retikulose. Ärztl. Forsch. 5, 313 (1951). — FEYRTER, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien u. Düsseldorf:

Wilhelm Maudrich 1953. — FLORMAN, A. L.: Recurrent bacterial parotitis. *J. of Pediatr.* **46**, 682 (1955). — FRIESE, G., u. A. LINKE: Beitrag zur Ätiologie des Sjögrenschen Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 980. — GEILER, G.: Zur Pathogenese der Adenolymphome. *Virchows Arch.* **330**, 172 (1957). — GLIMSTEDT, G.: Morphologie und Funktion der basalen Zellen in den Ausführungsgängen der Glandula submandibularis bei der Ratte. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **52**, 329 (1942). — GODWIN, J. T.: Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland. *Cancer (N.Y.)* **5**, 1089 (1952). — GOLJANITZKI, J. A.: Zur Frage des Ersatzes der endokrinen Drüsen. (Die innere Sekretion der Speicheldrüsen.) *Arch. klin. Chir.* **130**, 763 (1924). — GOUGEROT, M.: Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche des conjunctives (et parfois des muqueuses, nasale, laryngée, vulvaire). *Bull. Soc. franç. Dermat.* **32**, 376 (1925). — GURLING, K. J., R. S. BRUCE-PEARSON and M. H. POND: Sjögren's syndrome treated with ACTH. *Brit. J. Ophthalm.* **38**, 619 (1954). — HAAS, E.: Über die rheumatische Genese einer generalisierten Gefäßerkrankung mit Sjögren'schem Syndrom. (Dacro-sialoadenopathia atrophicans.) *Virchows Arch.* **320**, 264 (1951). — HAMPERL, H.: Über die Myothelien (myoepithelialen Elemente) der Brustdrüse. *Virchows Arch.* **305**, 171 (1940). — HOLM, Sr.: Keratoconjunctivitis sicca and the Sicca Syndrome. *Acta ophthalm.* (Københ.) **33**, 1 (1949). — HOUWER, M.: Keratitis filamentosa and chronic arthritis. *Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd.* **47**, 88 (1927). — ISAKOWITZ, J.: Die endokrine Periarthritis (UMBER) und Keratitis filamentosa. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **81**, 85 (1928). — ITO, Y.: Biochemical studies on salivary gland hormone. *Endocrin. jap.* **1**, 1 (1954). — IWASAKI, T.: Über die sekretorische Funktion der Streifenstückepithelien der Mundspeicheldrüsen. *Trans. jap. path. Soc.* **28**, 451 (1938). — JONES, H. E.: Recurrent parotitis in children. *Arch. Dis. Childh.* **28**, 182 (1953). — LANGER, E.: Zur Pathologie der Parotis. *Zbl. Path.* **91**, 504 (1954). — LEUCUTIA, T., and A. E. PRICE: Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome. *Amer. J. Roentgenol.* **25**, 491 (1930). — LYON, E.: Das Sjögren-Syndrom. *Med. Klin.* **1956**, 133. — MIKULICZ, J.: Eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. *Beitr. Chir. (Festschr. für Th. BILLROTH)* **1892**, 610. — MORGAN, A. D., and R. W. RAVEN: Sjögren's Syndrome: A general disease. *Brit. J. Surg.* **40**, 154 (1952). — MORGAN, S. W., and B. CASTLEMAN: Clinicopathologic study of Mikulicz disease. *Amer. J. Path.* **29**, 471 (1953). — MORGAN, W. S.: The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. *New England J. Med.* **251**, 5 (1954). — NEUSS, O.: Die Mikulicz'sche Krankheit und die „allergische Parotitis“ sowie ihre möglichen Beziehungen zu Systemerkrankungen. *Z. Laryng. usw.* **34**, 307 (1955). — NISSEN, H. H.: Rekurrierende Parotitis im Kindesalter. *Ärztl. Wschr.* **1955**, 1110. — OGATA, T.: The internal secretion of salivary gland. *Endocrin. jap.* **2**, 247 (1955). — PARODI, L., e E. CAPPELLINI: Contributo allo studio delle parotiti croniche. *Rass. ital. Chir. e Med.* **3**, 295 (1954). — PATEY, D. H., and A. C. TACKRAY: Chronic „sialectatic“ parotitis in the light of pathological studies on parotidectomy material. *Brit. J. Surg.* **43**, 43 (1955). — RADNÓT, M.: Die pathologische Histologie der Tränendrüse. *Bibl. ophthalm.* (Basel) **28** (1939). — RAEDER, S. R., H. M. WHYTE and P. C. ELMES: Sjögren's disease and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.* **10**, 288 (1951). — SABUSSOW, G. H.: Zur Frage der Strukturveränderungen in der Ohrspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **9**, 385 (1927). — SCHÜRMANN, P., u. H. E. MAC MAHON: Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke. *Virchows Arch.* **291**, 47 (1933). — SEIFERT, G., u. G. GEILER: Zur Pathologie der kindlichen Kopfspeicheldrüsen. *Beitr. path. Anat.* **116**, 1 (1956). — SJÖGREN, H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta ophthalm.* (Københ.) **11**, 1 (1933). — Some problems concerning keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome. *Acta*

ophthalm. (Københ.) **29**, 33 (1951). — SKORPIL, F.: Über das benigne Lymphom der Ohrspeicheldrüse. Frankf. Z. Path. **56**, 514 (1942). — TAKAOKA, Y., T. YAMAGUCHI, N. YAMADA u. K. KOSAKA: Der hormonale Einfluß der Parotisdrüsen auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel. Klin. Wschr. **1954**, 369. — TAKIZAWA, N.: A pathological research on the internal secretion of the salivary glands. Acta path. jap. **4**, 229 (1954). — TOURAINE, A.: La Xérodermostéose. Presse méd. **1950**, 405. — UIBE, V.: Über histologische Veränderungen der Parotis beim Diabetes mellitus. Diss. Leipzig 1954. — WIGLEY, S. C., and J. B. EGAN: Pulmonary infection in Sjögren's disease (Keratoconjunctivitis sicca): a report of a fetal case. Med. J. Austral. **1955**, 371. — ZIEGLER, A.: Beitrag zum Fragenkomplex des Mikuliczschen Syndroms. Wien. klin. Wschr. **1949**, 722. — ZIMMERMANN, K. W.: Die Speicheldrüsen der Mundhöhle. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von MÖLLENDORFF, Bd. V/1. Berlin 1927.

Doz. Dr. med. G. SEIFERT, Prosektor am Pathologischen Institut  
der Universität, Leipzig, Liebigstr. 26

---