

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch)

und der

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. M. Girndt)
Arbeitsbereich Rheumatologie (Leiter: Prof. Dr. med. habil. G. Keyßer)

Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Paul Wolfram Sterz
geboren am 25. Juni 1989 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch

Eröffnungsdatum: 07.07.2015

Verteidigungsdatum: 18.12.2015

Gutachter: 1. Prof. Dr. Wolfgang Marsch (Halle)
2. Prof. Dr. Detlef Zillikens (Lübeck)
3. Prof. Dr. Christian Sander (Hamburg)

Meiner Familie in Liebe gewidmet.

Referat

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms (SS). Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung, die auch als Sicca-Syndrom bezeichnet wird. Das funktionelle Versagen der Speichel- und Tränendrüsen ist charakteristisch, wobei als pathomorphologisches Korrelat entzündliche Infiltrate, aber auch Veränderungen der azinären und duktaalen Strukturen sowie des umliegenden Gewebes zu finden sind. Daraus resultiert der klassische Symptomkomplex von Xerophthalmie (trockene Augen) und Xerostomie (trockener Mund), häufig begleitet von Organmanifestationen oder assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen als sekundäres Sjögren-Syndrom. Es gibt kein diagnostisches Einzelkriterium, um ein Sjögren-Syndrom zu bestätigen oder auszuschließen. Die aktuellen Klassifikationskriterien der großen Fachgesellschaften beinhalten histologische Auffälligkeiten der Speicheldrüsenbiopsate gleichberechtigt neben positiven Autoantikörpern und okulären Befunden, zuletzt 2012 aktualisiert.

Die im Zeitraum zwischen 1998 und 2014 in der Universitätshautklinik Halle entnommenen 133 kleinen Speicheldrüsenbiopsien (KSDB) wurden einer retrospektiven Analyse in Zusammenschau mit weiteren klinischen und serologischen Befunden unterzogen und auf 109 homologe Datensätze reduziert. Die Trefferquote für repräsentatives Speicheldrüsengewebe lag bei 96,3 %, so dass bei 105 Patienten die Wertigkeit der Diagnosekriterien untersucht werden konnte. Insgesamt wurde bei 66 Patienten ein Sjögren-Syndrom bestätigt. Bemerkenswert ist, dass für die Diagnosesicherung klinische Tests wie Schirmer-Test, Speichelflussuntersuchungen, Sialographie oder Ultraschalluntersuchungen nahezu unbedeutend waren. Als Maß für die Wertigkeit eines Diagnosekriteriums werden dessen Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp) angesehen. Mit Ausnahme der Histologie (100 % Se und 89,7 % Sp) hatte kein anderer Parameter gleichzeitig eine hohe Se und Sp.

Die besondere Wertigkeit der KSDB als „Goldstandard“ in der Diagnostik eines Sjögren-Syndroms konnte hiermit belegt werden. Die Verwendung mehrerer histologischer Färbungen und die Bewertung durch erfahrene Histologen ermöglichen weitreichende Aussagen über strukturelle und funktionelle Veränderungen dieser exokrinen Drüsen.

Sterz, Paul Wolfram: „Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms“. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 49 Seiten, 2015

INHALTSVERZEICHNIS

	Referat	I
	Inhaltsverzeichnis	II
	Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	IV
1	Einleitung	1
1.1	Definition Sjögren-Syndrom	1
1.2	Klinik des Sjögren-Syndroms	1
1.3	Diagnostik	3
2	Ziele	4
3	Material und Methoden	6
3.1	Histologische Präparate von Lippenbiopsien	6
3.1.1	Herkunft der Daten und Zeitraum der Recherche	6
3.1.2	Geräte und Chemikalien	6
3.1.3	Gewinnung der Lippendrüsenbiopsien	6
3.1.4	Herstellung der histologischen Präparate	7
3.1.5	Histologische Befundung	8
3.2	Klinische und serologische Befunde	9
3.2.1	Herkunft der Befunde	9
3.2.2	Erfasste Daten	10
3.3	Mathematische und statistische Bearbeitung	10
3.3.1	Datenerfassung	10
3.3.2	Mathematische Bearbeitung	11
3.3.3	Statistische Bearbeitung	11
4	Ergebnisse	12
4.1	Charakteristik des Patientengutes	12
4.1.1	Anzahl der Patienten	12
4.1.2	Alters- und Geschlechtsstruktur	12
4.1.3	Herkunft der Patienten	12
4.2	Auswertung histologischer Befunde	13
4.2.1	Verwertbare Speicheldrüsenbiopsien	13
4.2.2	Bildmaterial histologischer Befunde nach KSDB	13
4.3	Auswertung homologer Daten	22
4.3.1	Zuordnung von serologischen und klinischen Daten	22
4.3.2	Alters- und Geschlechtsstruktur der Patientenfälle	22
4.3.3	Histologische Ergebnisse	23

4.3.4	Serologische Befunde.....	23
4.3.5	Klinische Befunde.....	24
4.3.6	Diagnostiziertes Sjögren-Syndrom.....	25
4.4	Bewertung der Diagnosekriterien für das Sjögren-Syndrom.....	25
4.4.1	Diagnosekriterien in Bezug zur Diagnose	25
4.4.2	Sensitivität und Spezifität der Diagnosekriterien	27
4.5	Statistische Bewertung von Histologiegraden	27
4.5.1	Abhängigkeit histologischer Grade und Serologie-Befunde	27
4.5.2	Abhängigkeit der Diagnose vom Histologiegrad.....	29
5	Diskussion	30
5.1	Wie viele Verdachtsfälle von Sjögren-Syndrom konnten durch die histo- logische Befundung kleiner Speicheldrüsen wirklich bestätigt werden?	30
5.2	Welchen diagnostischen Stellenwert hat die kleine Speicheldrüsenbiopsie im Vergleich mit serologischen und klinischen Befunden?	31
5.2.1	Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie.....	31
5.2.2	Wertigkeit der Serologie	33
5.2.3	Wertigkeit klinischer Befunde.....	35
5.3	Bietet die Histologie der kleinen Speicheldrüsen Hinweise auf frühe und späte morphologische Veränderungen? Korrelieren diese mit dem Antikörper-Profil?.....	36
5.4	Wie ist das Verhältnis von primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom? In welchem Umfang treten andere Autoimmunerkrankungen im Patientengut auf?	37
5.5	Welche Empfehlungen für das diagnostische Procedere bei Sjögren- Syndrom-Verdacht sind für die Zukunft ableitbar?	37
5.6	Stärken und Limitationen der Arbeit.....	39
5.6.1	Datenerhebung.....	39
5.6.2	Fallzahl	39
5.6.3	Diagnosesicherung eines Sjögren-Syndroms	40
5.6.4	Erfassung serologischer Parameter	41
5.6.5	Überbewertung und Verzerrung von Diagnosekriterien.....	41
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	42
7	Literaturverzeichnis.....	44
	Thesen.....	49
	Anhang	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung	Bedeutung
a	Jahre
Abb.	Abbildung
abs.	absoluter Wert
ACR	American College of Rheumatology
AECG	American-European Consensus Group
ANA	Antinukleäre Antikörper
AK	Antikörper
AUGE	Augenlinik
BG	Bindegewebe
EULAR	European League Against Rheumatism
evtl.	eventuell
FS	Focus Score
HAUT	Hautklinik
IU	International Units
Kap	Kapitel
KIM	Klinik für Innere Medizin
KSDB	Kleine Speicheldrüsen-Biopsie
La	Sjögren-Syndrom assoziierte Kern-Antigen SS-B
LE	Lupus erythematoses
Lsg.	Lösung
Lyz.	Lymphozyten
max.	maximal
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
min.	minimal
mittl.	mittlere(r)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NEUR	Klinik für Neurologie
OP	Operationssaal
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
pSS	Primäres Sjögren-Syndrom
PZ	Plasmazellen
rel.	relativer Wert in Prozent
RF	Rheumafaktor
Ro	Sjögren-Syndrom assoziierte Kern-Antigen SS-A

s	Standardabweichung
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität
SS	Sjögren-Syndrom
sSS	Sekundäres Sjögren-Syndrom
Tab.	Tabelle
UKH	Universitätsklinikum Halle
URO	Klinik für Urologie
z	Zentralwert (Median)
ZZMK	Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

1 EINLEITUNG

1.1 Definition Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung („autoimmune Exokrinopathie“), die auch als Sicca-Syndrom bezeichnet wird. Für die Erkrankung ist das funktionelle Versagen der Speichel- und Tränendrüsen charakteristisch. Als pathomorphologisches Korrelat finden sich sowohl eine chronische T- und B-Zell-Infiltration, als auch Veränderungen der azinären und duktaalen Strukturen sowie des umliegenden Gewebes [15, 29]. Daraus resultiert der klassische Symptomkomplex von Xerophthalmie (trockene Augen) und Xerostomie (trockener Mund) [46]. Dieser wird häufig auch von einem breiten Spektrum extraglandulärer Manifestationen begleitet, wie rheumatoider Polyarthrit, peripherer Neuropathie, Erkrankungen des Bindegewebes, der Atemwege und des Verdauungstraktes [16, 18, 30].

Das Sjögren-Syndrom kann eine schwerwiegende Erkrankung darstellen, die mit einer durch hämatologische Krebserkrankungen (z.B. maligne Lymphome) bedingten übermäßig hohen Mortalität einhergeht [39, 48].

Die Ursache des Sjögren-Syndroms ist unbekannt. Man vermutet aber, dass ätiologisch sowohl genetische und virale als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen [30, 31, 46].

Die Prävalenz des Sjögren-Syndrom in der Bevölkerung wird auf 0,5-1% geschätzt, wobei das Geschlechtsverhältnis von männlich zu weiblich 1:9 beträgt [5]. Von der Erkrankung sind überwiegend Frauen mittleren Alters betroffen. Sie kann aber auch bei Kindern, Männern und älteren Menschen vorkommen [31].

Man unterscheidet das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) vom sekundären (sSS). Als pSS wird definiert, wenn bei einer zuvor gesunden Person Sicca-Symptome auftreten. Ist das Sjögren-Syndrom mit einer anderen zugrunde liegenden Autoimmunkrankheit wie dem systemischen Lupus erythematodes, der rheumatoiden Arthritis oder Sklerodermie vergesellschaftet, spricht man von einem sekundären oder auch von einem assoziierten Sjögren-Syndrom [31].

1.2 Klinik des Sjögren-Syndroms

Bei mehr als 95% der Patienten treten ein subjektives Gefühl von Mund- (Xerostomie) und Augentrockenheit (Xerophthalmie) auf. Weitere orale Symptome beinhalten Wundsein, Haftenbleiben von Nahrung an der Mundschleimhaut sowie Dysphagie. Folgen des verminderten Speichelflusses sind Probleme beim Sprechen oder Essen und die Begünstigung von lokalen Infektionen, Karies und parodontalen Erkrankungen [25]. Weitere orale Zeichen können eine gelappte oder glatte rote Zunge sowie eine

Cheilitis angularis sein. Die Xerophthalmie macht sich durch Juckreiz und ein Fremdkörpergefühl bemerkbar und kann mit Wundsein, Lichtempfindlichkeit, Augenmüdigkeit und verminderter Sehschärfe einhergehen. Die verminderte Tränensekretion bewirkt eine chronische Reizung und Zerstörung des Bindehautepithels (Keratokonjunktivitis sicca) mit einer erhöhten Anfälligkeit für Augeninfektionen. Weitere Sicca-Symptome sind Heiserkeit, unproduktiver Husten und Hauttrockenheit. Etwa 30% der Patienten weisen eine entzündliche Schwellung der großen Speicheldrüsen (Glandula parotidea und Glandula submandibularis) auf [30, 31].

Haut:	<ul style="list-style-type: none"> • Purpura (10 – 15 %), häufig in Verbindung mit einer Kryoglobulinämie • Erythema anulare (5 – 10 %)
Gelenke:	<ul style="list-style-type: none"> • Nichterosive symmetrische Arthritis (15 – 30 %)
Lunge:	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (10 %) • Bronchiektasen (8 %) • Interstitielle Lungenerkrankung (5 %)
Herz-Kreislauf-System:	<ul style="list-style-type: none"> • Raynaud-Phänomen (18 – 37 %) • Perikarditis (< 5 %) • Symptome einer autonomen Dysfunktion
Leber:	<ul style="list-style-type: none"> • Primär biliäre Zirrhose (3 – 8 %) • Autoimmunhepatitis (< 5 %) • Fetaler kongenitaler Herzblock bei Säuglingen von Müttern mit anti-Ro-Autoantikörpern
Pankreas:	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende Pankreatitis (< 5 %)
Nieren und Harnwege:	<ul style="list-style-type: none"> • Renale tubuläre Azidose (11 %) • Glomerulonephritis (< 5 %) • Interstitielle Zystitis (< 5 %) • Rezidivierende Nierenkoliken infolge von Nierensteinen (< 5 %)
Peripheres Nervensystem:	<ul style="list-style-type: none"> • Gemischte Polyneuropathie (5 – 10 %) • Rein sensible Neuronopathie (5 %) • Mononeuritis multiplex (5 %) • Kleinfaserige Neuropathie (< 5 %)*
Zentrales Nervensystem:	<ul style="list-style-type: none"> • Läsionen der weissen Hirnsubstanz (eine der multiplen Sklerose ähnliche Erkrankung) (< 5 %) • Hirnnervenbeteiligung (V, VIII und VII) (7 %) • Myelitis (< 5 %)
Schilddrüse:	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunthyreoiditis (14 – 33 %)
Blut:	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunhämolytische Anämie (< 5 %) • Schwere Thrombozytopenie $< 10 \times 10^6/l$ (< 5 %) • B-Zell-Lymphom (5 – 10 %)
<p>* Patienten mit kleinfaseriger Neuropathie werden häufig mit schmerzhaft brennenden Dysästhesien der distalen Gliedmaßen vorstellig. Da die elektromyographischen Untersuchungen unauffällig sein können, kann man die Diagnose oftmals durch eine Hautbiopsie bestätigen.</p>	

Tab. 1: Wichtige systemische Manifestationen des Sjögren-Syndroms (Prozentzahl der Fälle in größeren Fallserien aus Quelle [31] Seite 1567)

Unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Depression gehören zum primären Sjögren-Syndrom, ebenso chronische Schmerzen, Polyarthralgien und Myalgien [30, 31].

Bei den Patienten kann früher oder später eine Organbeteiligung auftreten, deren Schwere die Sicca-Symptomatik überlagert.

1.3 Diagnostik

Die Diagnose des Sjögren-Syndrom ist komplex und stützt sich auf subjektive Symptome sowie klinische, serologische und histologische Befunde. Die Schwierigkeit besteht darin, dass es kein sicheres diagnostisches Einzelkriterium gibt, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung. Die Vielzahl der in die Betreuung involvierten Fachdisziplinen und das Fehlen eines diagnostischen Algorithmus bei unklarer Symptomlage bedingen häufig eine jahrelange Verzögerung der Diagnostik. Ursächlich hierfür ist die fachübergreifende Symptomatik, die die Patienten zu Behandlern führt, die nicht mit der Erkrankung vertraut sind. Folge davon sind oft Unter- oder Fehldiagnostik [31]. Jedoch auch Spezialisten sind auf interdisziplinäre Zusammenarbeit angewiesen. Bei Vorliegen eines klinischen Verdachts muss neben den serologischen und funktionellen Tests eine Lippenbiopsie veranlasst werden. Deren Durchführung gehört in die Hand eines geübten Operateurs, da die feingewebliche Erfassung einer Speicheldrüse auf der präbiptischen gezielten visuellen Identifikation drüsenhaltiger Schleimhautareale auf der Innenseite der Lippen-Schleimhaut beruht. Aufarbeitung und Beurteilung des Befundes erfordern einen erfahrenen Histopathologen, der die Vielfalt pathologischer Veränderungen der Mundschleimhaut und entzündlicher Prozesse klinisch und mikroanatomisch kennt. Hierzu gehören Variationen zellulärer Infiltrate, Veränderungen an den Drüsen- und Gangstrukturen, dem interstitiellen Gewebe sowie Zeichen von Atrophie und Fibrosierung unter Verwendung verschiedener Färbetechniken. Die biptische Untersuchung dient weiterhin zur Diagnostik von extraglandulären Manifestationen und zum Ausschluss anderer nichtimmunologischer Sialadenitiden (nekrotisierende oder epitheloidzellige Formen bei Sarkoidose, extranodale Marginalzonenlymphome) [22]. Somit sind bei klinischem Verdacht auf Sjögren-Syndrom folgende diagnostische Maßnahmen erforderlich:

1. Stanz- oder Messerbiopsie aus der Unterlippenschleimhaut mit histopathologischer Bewertung
2. Kontrolle der Immunserologie (ANA, Ro-/La-AK)
3. Funktionstest der Speichel- und/oder Tränendrüsen (z.B. Schirmer-Test, Speicheldrüsenszintigraphie)

2 ZIELE

Bei den aktuellen Diagnosekriterien gemäß American-European Consensus Group (AECG) und American College of Rheumatology (ACR) ist die Speicheldrüsenbiopsie aufgelistet, jedoch ohne Hinweise auf deren diagnostische Gewichtung. Wegen potenzieller Nebenwirkungen der Lippenbiopsie (z.B. Parästhesien) wird gar zunächst eine nicht-invasive Diagnostik (Schirmer-Test) gefordert [39].

In jüngster Zeit konnte nachgewiesen werden, dass die Speicheldrüsenbiopsie einen höheren diagnostischen Wert als die serologischen und klinischen Befunde hat. Durch den histologischen Nachweis von Immunzellinfiltraten in den Speicheldrüsen war es selbst bei sonst negativer Immunserologie möglich, ein richtungsweisendes Indiz für die Diagnose des Sjögren-Syndroms zu liefern [15, 29].

Eine große Studie von 2013 hat eine Vielzahl von Publikationen über das Sjögren-Syndrom dahingehend ausgewertet, welchen diagnostischen Wert die Speicheldrüsenbiopsie besitzt [15]. Diese betont, dass die Stanzbiopsie der Lippenschleimhaut ein einfaches, sicheres und verlässliches Hilfsmittel in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms ist. Sensitivität und Spezifität rangierten zwischen 63,5 % und 93,7 % bzw. zwischen 61,2 % und 100 %. Dabei variierte die Spezifität mehr als die Sensitivität [15].

Trotzdem besteht immer noch ein Informationsdefizit über den diagnostischen Wert, den die kleine Speicheldrüsenbiopsie (fortan KSDB) bei vermutetem Sjögren-Syndrom wirklich hat. Es gibt nur wenige Studien, die die Bedeutung der KSDB für die Diagnosestellung des Sjögren-Syndroms explizit erörtern und gar die Notwendigkeit größerer Untersuchungen betonen [15, 29, 39].

Aus dieser Situation entstand die Idee, die eigenen histologischen Befunde der Universitätshautklinik Halle mit Bezug zum Sjögren-Syndrom aus den letzten Jahren retrospektiv auszuwerten und in Korrelation mit serologischen und klinischen Daten zu bringen. In Analogie zu den wenigen Studien mit gleicher Problemstellung soll die Wertigkeit der Unterlippenbiopsie zur Festigung der Diagnose eines Sjögren-Syndroms herausgearbeitet werden.

Wenn sich neue Erkenntnisse zur diagnostischen Wertigkeit der Lippendrüsenbiopsie ergäben, wäre eine Sensibilisierung aller Fachdisziplinen, die mit Sicca-Symptomatik konfrontiert werden (Innere Medizin, Rheumatologie, Immunologie, Dermatologie, Stomatologie, HNO und Augenheilkunde) anzustreben und eine effektivere interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit Sjögren-Syndrom möglich.

Dieser Studie werden folgende Fragen zugrunde gelegt:

1. Wie viele Verdachtsfälle von Sjögren-Syndrom konnten durch die histologische Befundung kleiner Speicheldrüsen (mittels Unterlippenbiopsie) wirklich bestätigt werden?
2. Welchen diagnostischen Stellenwert hat die kleine Speicheldrüsenbiopsie im Vergleich mit serologischen und klinischen Befunden?
3. Bietet die Histologie der kleinen Speicheldrüsen Hinweise auf frühe und späte morphologische Veränderungen? Korrelieren diese mit dem Antikörper-Profil?
4. Wie ist das Verhältnis von primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom? In welchem Umfang treten andere Autoimmunerkrankungen im Patientengut auf?
5. Welche Empfehlungen für das diagnostische Procedere bei Sjögren-Syndrom-Verdacht sind für die Zukunft ableitbar?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Histologische Präparate von Lippenbiopsien

3.1.1 Herkunft der Daten und Zeitraum der Recherche

Die Universitäts-Hautklinik Halle verfügt über einen reichen Fundus histologischer Präparate, wozu auch Biopsien der kleinen Speicheldrüsen aus der Unterlippe gehören. Diese Biopsien wurden alle in der hiesigen Hautklinik fachgerecht entnommen, zum Teil jedoch im Zuge der interdisziplinären Zusammenarbeit auch über andere Fachabteilungen veranlasst. Die vorliegende Arbeit bewertet alle histologischen Befunde von Speicheldrüsenbiopsien bei Verdacht auf Sjögren-Syndrom der Hautklinik von 1998 bis 2014 hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Diagnosestellung.

3.1.2 Geräte und Chemikalien

- Hautstanze 4-5 mm (Biopsy Punch, Stiefel®) oder Messerbiopsie
- Formalin (4 %iges neutral gepuffertes Formalin)
- Einbettautomat (Shandon, Histocentre 2) und Wachs (Paraplast Bulk Wachs)
- Mikrotom (Rotationsmikrotom, Leica) 5 µm
- Objektträger (Elka Assistent, 8 x 2,5 cm) und Deckglas (Menzel-Gläser)
- Färbvorschriften und Chemikalien für HE (Hämalaun-Eosin-Lsg., Merck; Eosin-Y-Lsg., Sigma), Giemsa (Giemsa-Lsg., Sigma), PAS (Period-Säure und Schiff's Reagenz, Sigma)
- Färbeautomat (TST 30, Medite)
- Eindeckautomat (RCM 7000, Medite) und Eindeckmittel (Pertex Eindeckmedium, Medite)
- Lichtmikroskop (Olympus BH-2)

3.1.3 Gewinnung der Lippendrüsenbiopsien

Den Patienten wird in der Abteilung für operative Dermatologie in Lokalanästhesie jeweils eine Probe Mundschleimhaut von der Innenseite der Unterlippe mittels kleiner Hautstanze (Ø 4-5 mm, Einwegmaterial der Firma Stiefel®) entnommen. Diese Region enthält eine Vielzahl kleiner Speicheldrüsen, ist leicht zugänglich und birgt im Gegensatz zur Biopsie großer Speicheldrüsen ein geringeres Risiko für Nerven- und Gefäßverletzungen. Geübte Operateure entnehmen auch eine spindelförmige Messerbiopsie mit noch größerer Treffsicherheit. Abbildung 1 zeigt mehrere kleine Speicheldrüsenausführungsgänge, die als glänzende, erhabene Knötchen erscheinen. Darunter liegt die dazugehörige Drüse, die mit der Biopsie entnommen wird.



Abb. 1: Präbioptische Auffindung kleiner Speicheldrüsen an der Unterlippe

Der Hautdefekt wird durch Einzelknopfnähte mit geeignetem Nahtmaterial verschlossen. Die Biopsie gelangt in einem Probengefäß, mit 4 %iger Formalin-Lösung fixiert, und zusammen mit dem Auftragschein für die histologische Untersuchung in das Histologie-Labor der Universitäts-Hautklinik.

3.1.4 Herstellung der histologischen Präparate

Nach Eingang der Probe im Histologie-Labor erfolgt nach etwa 24 Stunden die weitere Verarbeitung. Dazu wird die zylinderförmige Probe sagittal angeschnitten und auf dieser Schnittfläche in ein Spezialgefäß gelagert, welches in den Einbettautomaten zur Wachsfixierung für weitere 24 h überführt wird. Am Folgetag sind die gehärteten Proben für Mikrotomschnitte (Dicke 5 μm) vorbereitet. Jeweils 4 Schnitte werden auf einen Objektträger gezogen und nach Entfernung des Wachses entsprechend den Vorschriften für HE-, Giemsa- oder PAS-Färbung eingefärbt. Zum Schluss wird ein Deckglas mit Klebstoff blasenfrei auf die Präparate gebracht, die somit mikroskopierfertig sind. Abbildung 2 zeigt als Übersicht eine Stanzbiopsie in HE-Färbung. Im submukösen Gewebe liegt oberhalb der Muskulatur eine kleine Speicheldrüse.

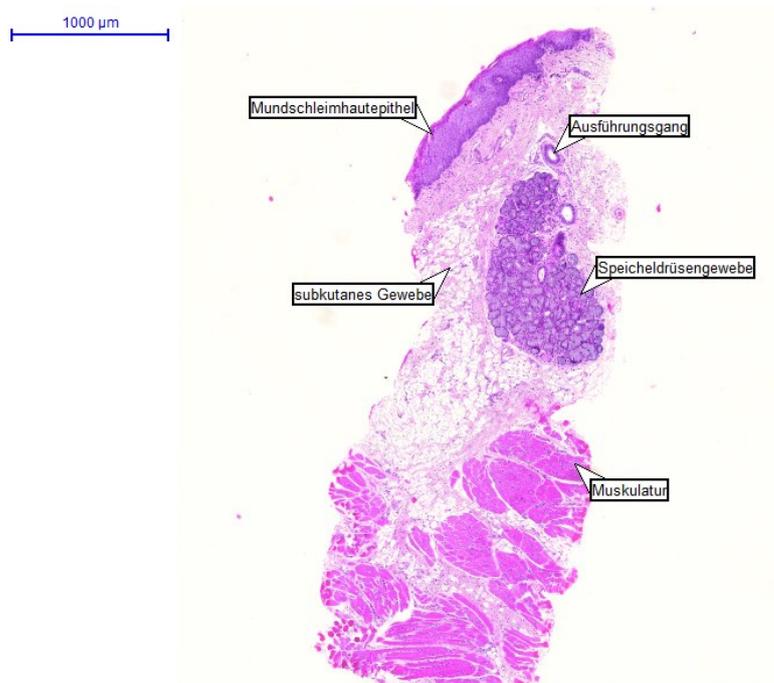


Abb. 2: Übersicht Stanzbiopsie der Unterlippe HE-Färbung

Die Ergebnisse der verwendeten Färbemethoden sind folgende:

Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE):

Zellkerne – blau

Zytoplasma, Muskulatur, BG - rot

Giemsa-Färbung:

Zellkerne, Zytoplasma – dunkelblau

Nukleolen – rot-violett

Mastzellgranula – purpur

PAS-Färbung:

Glykoproteine (Muzin) – rot

(= periodic-acid-schiff-reaction)

3.1.5 Histologische Befundung

Die lichtmikroskopische Beurteilung sämtlicher histologischer Präparate der Universitätshautklinik liegt in den Händen des Direktors Herrn Professor Dr. W. Ch. Marsch. Während seiner Abwesenheit übernimmt Herr Professor Dr. J. Wohlrab diese Aufgabe. Die histologischen Befunde der kleinen Speicheldrüsenbiopsien wurden zu etwa 75 % von Herrn Professor Dr. W. Ch. Marsch und zu 25 % von Herrn Professor Dr. J. Wohlrab erstellt. Im Zuge dieser Studie erfolgte retrospektiv nochmals eine Kontrolle aller Präparate durch Herrn Professor Dr. W. Ch. Marsch. Der hochwertige qualitative Standard der Lippenbiopsie kann somit vorausgesetzt werden.

In Abhängigkeit von der Färbemethode lassen sich Drüsenstrukturen, entzündliche Infiltrate, Fibrosierungen, Rarefizierung von Speicheldrüsengewebe bzw. dessen funktionelle Aktivität (Muzinproduktion) beschreiben.

Bei der Befundung von KSDB wurden die Präparate zuerst auf das Vorhandensein von Speicheldrüsengewebe untersucht, wobei eine histologische Beurteilung nur bei erfolgreicher Biopsie möglich ist.

Als Nächstes wurde der Fokus auf die Veränderungen im Drüsengewebe gerichtet:

- pathologische Veränderungen erkennbar oder nicht
- 2 Grade histologischer Veränderungen (initial, deutlich ausgeprägt)
- abschließende Bewertung (gut vereinbar bzw. kein Anhalt für Sjögren-Syndrom oder Autoimmunerkrankung)

Pathomorphologisch fanden sich folgende richtungsweisende Veränderungen:

- entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen sowie dessen Quantität
- strukturelle Veränderungen am sekretbildenden und -ableitenden Epithel (Acini und Sekretrohre)
- funktionelle Einbußen der Acini in Form von Exkretionsstörungen
- Dilatation und Sekretstau als Maß für funktionelle Einbußen
- interstitielle bzw. fokale Fibrosen
- Rarefizierung des sekretbildenden Epithels (Acini)

Die histologische Klassifikation eines Sjögren-Syndroms geschah unter folgenden Aspekten:

1. initial: entzündliches Infiltrat ohne strukturelle Veränderungen
2. deutlich: Entzündungsinfiltrat und deutliche Strukturveränderungen

3.2 Klinische und serologische Befunde

3.2.1 Herkunft der Befunde

Über die Histologie-Auftragsscheine waren Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Biopsie-Datum, Auftraggeber der Histologie und teilweise klinische Daten zu ermitteln. Weitere Daten, die im Rahmen dieser Studie zur Diagnostik des Sjögren-Syndrom wichtig sind, mussten sekundär aus den Patientenakten recherchiert werden. Die einzelnen Stationen und Ambulanzen verschiedener Kliniken arbeiten etwa ab 2004 bis 2007 mit elektronischen Akten, deren Einsicht über einen Orbis-Zugang vorübergehend für diese Studie gestattet wurde. Nicht elektronisch archivierte Akten konnten im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Halle angefordert und eingesehen werden. Somit war es möglich, viele klinische und serologische Befunde nachträglich zuzuordnen. Eine weitere Quelle für Daten war die Kartei des Arbeitsbereichs Rheumatologie der KIM von Herrn Professor Dr. G. Keyßer, aus der ein Großteil der Patienten stammte. Bei unklarer Sachlage war ein Konsens der Experten, zum Teil mit

zeitlichem Abstand und weiterer Kenntnis des Krankheitsverlaufs, für die Diagnosestellung erforderlich.

3.2.2 Erfasste Daten

Entsprechend der Definition eines Sjögren-Syndroms interessierten vor allem *das Vorliegen und die Dauer einer Sicca-Symptomatik, serologische Befunde (ANA-Titer, Ro-/La-AK, RF) und Schirmer-Test*. Außerdem wurden wichtige Daten zu weiteren Erkrankungen, insbesondere Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen, auffälligen Laborbefunden und immunsuppressiver Therapie erfasst. In einzelnen Fällen gelang aus der Retrospektive auch eine Aufbereitung des zeitlichen Verlaufs von Erkrankung und Therapie.

3.3 Mathematische und statistische Bearbeitung

3.3.1 Datenerfassung

Alle Befunde wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert und in eine mathematisch auswertbare Form überführt, indem qualitativen Daten ein Zahlenwert zugeordnet wurde. Als Beispiel seien die Befunde der histologischen Diagnostik aufgeführt:

0	kein Sjögren-Syndrom
1	initiale Veränderungen
2	deutliche Veränderungen

Auf diese Weise wurden folgende Daten in die Tabellen aufgenommen:

- Geschlecht
- Alter zum Zeitpunkt der Biopsie
- Veranlasser (Station/Ambulanz)
- Vorhandensein einer Sicca-Symptomatik, ggf. Dauer in Jahren
- Vorhandensein anderer Autoimmunerkrankungen, ggf. Dauer in Jahren
- Immunsuppressive Therapie, ggf. Dauer in Jahren
- Biopsie verwertbar (ja/nein) und pathologische Veränderung (ja/nein)
- Grad der histologisch erkennbaren Veränderung (initial, ausgeprägt)
- Serologische Befunde (ANA-Titer, Ro-/La-AK)
- Schirmer-Test (pos., neg., nicht bekannt)
- Diagnosestellung Sjögren-Syndrom (ja/nein/unklar)

3.3.2 Mathematische Bearbeitung

Die mathematische Bearbeitung der Daten erfolgt zunächst mit Hilfe des Excel-Programms, indem Häufigkeiten, Minimal- und Maximalwerte, Zentralwerte (Median) sowie Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet werden. Die Tabellen werden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Für den Vergleich mit Literaturdaten ist die Beurteilung von Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp) diagnostischer Kriterien von Interesse. Dabei beschreibt die Sensitivität eines diagnostischen Tests die Fähigkeit, Kranke als tatsächlich krank zu erkennen. Umgekehrt drückt die Spezifität aus, Gesunde als tatsächlich gesund zu identifizieren. Zur Berechnung werden folgende Formeln verwendet [4, 44]:

	tatsächlich krank (pos.)	tatsächlich gesund (neg.)
positiver Test	richtig positiv a	falsch positiv b
negativer Test	falsch negativ c	richtig negativ d

Tab. 2: Grundlage der Berechnung von Se und Sp

$$Se = \frac{a}{a+c}$$

$$Sp = \frac{d}{b+d}$$

3.3.3 Statistische Bearbeitung

Für statistische Berechnungen werden die zu untersuchenden Daten in Kreuztabellen transferiert. Bedeutsam ist hierbei, dass keine absoluten Zahlenwerte zu vergleichen sind, sondern eine Gruppenbildung erforderlich gewesen ist, z.B. Histologiegrade, Serologiegruppen (negativ, 1 bis 3 – je nachdem, wie viele der erfassten Parameter positiv gewesen sind) oder die Diagnosestellung (Sjögren-Syndrom bestätigt, ausgeschlossen).

Mit Hilfe des Statistikprogramms STATGRAPHICS Centurion XVI (Version 16.1.07) können Zeilen- und Spaltenvariablen mit multivariaten Methoden in Beziehung gebracht werden. Hierbei spielt auch der Chi-Quadrat-Test eine Rolle.

Ein weiterer Parameter an jeder Tabellenposition ist der p-Wert für den Test auf statistische Signifikanz der geschätzten Korrelation. Ein p-Wert unter 0,05 bedeutet, dass der Korrelationskoeffizient statistisch signifikant von Null verschieden ist bei einem 95,0 %-Konfidenzniveau, d.h. für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % ($p < 0,05$) festgelegt [44].

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakteristik des Patientengutes

4.1.1 Anzahl der Patienten

Im Zeitraum zwischen 1998 und 2014 (17 Jahre) wurden in der Universitätshautklinik 133 Speicheldrüsenbiopsien im Zusammenhang mit Sicca-Symptomatik und Sjögren-Syndrom entnommen und histologisch befundet.

Die Gesamtzahl der Histologien wurde bereits vorab entsprechend der Patientenzahl um 5 Histologien reduziert. Dabei gelangten 2 Patienten im Abstand von 1 bzw. 12 Jahren jeweils zweimal zur histologischen Diagnostik. Diese Fälle werden später im Verlauf genauer diskutiert. Bei 3 Patienten wurde die Biopsie kurzfristig wiederholt, da in der Erstbiopsie kein Speicheldrüsengewebe enthalten war.

Somit wurden 133 Histologien aus dem Fundus der Universitätshautklinik 128 Patienten zugeordnet, die das Ausgangsmaterial der vorliegenden Studie bilden.

4.1.2 Alters- und Geschlechtsstruktur

Die Gesamtstudie begann mit 128 Histologien von 19 männlichen und 109 weiblichen Patienten. Das primäre Geschlechtsverhältnis lag somit bei 1:5,7. Das mittlere Alter aller Patienten betrug $54,96 \pm 14,60$.

	gesamt	weiblich	männlich
Anzahl	128	109	19
mittl. Alter	54,96	55,03	54,52
s	$\pm 14,60$	$\pm 14,69$	$\pm 14,07$
min. Alter	12,94	12,94	33,94
max. Alter	81,34	81,34	76,98

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten

4.1.3 Herkunft der Patienten

Unabhängig davon, ob es sich um ambulante oder stationäre Patienten handelte, wurden die überweisenden Kliniken aufgelistet. Der größte Anteil mit 52,3 % entstammte aus dem Arbeitsbereich Rheumatologie des Zentrums für Innere Medizin. Mit 41,4 % der Patienten lag die Universitäts-Hautklinik an zweiter Stelle. Andere

Kliniken (2x AUGE, 3x NEUR, 1xURO, 2x ZZMK) waren mit 6,3 % am geringsten beteiligt.

Klinik	Klinik für Innere Medizin	Hautklinik	andere Kliniken
Anzahl	67	53	8

Tab. 4: Zur Speicheldrüsenbiopsie überweisende Kliniken

4.2 Auswertung histologischer Befunde

4.2.1 Verwertbare Speicheldrüsenbiopsien

Retrospektiv existieren im betrachteten Zeitraum insgesamt 133 Biopsien von 128 Patienten. Dabei wurden 2 Patienten im Krankheitsverlauf doppelt biopsiert. 8 Proben enthielten kein repräsentatives Speicheldrüsengewebe, was einem Anteil von 6 % entspricht. Umgekehrt erlauben die 125 auswertbaren Biopsien (94 %) nach histologischer Befundung eine richtungsweisende Beurteilung, ob ein Sjögren-Syndrom vorliegt oder nicht.

Die Gesamtzahl der auswertbaren Biopsien konnte auf 128 erhöht werden, da 3 Patienten, bei denen in der Erstbiopsie keine Anschnitte von Speicheldrüsengewebe zu finden waren, rebiopsiert wurden.

4.2.2 Bildmaterial histologischer Befunde nach KSDB

Von allen Biopstaten werden mehrere Schnitte pro Objektträger und jeweils 3 verschiedene Färbungen angefertigt: HE, PAS und Giemsa.

Normales Speicheldrüsengewebe

Das Bildmaterial Abb. 3 bis 5 zeigt normales Speicheldrüsengewebe ohne pathologische Veränderungen.

Insbesondere fehlen entzündliche Infiltrate, das Speicheldrüsengewebe mit interstitiellem Gewebe erscheint normal. In Abhängigkeit von der Färbung sind Informationen zur Struktur und Funktion abzuleiten.

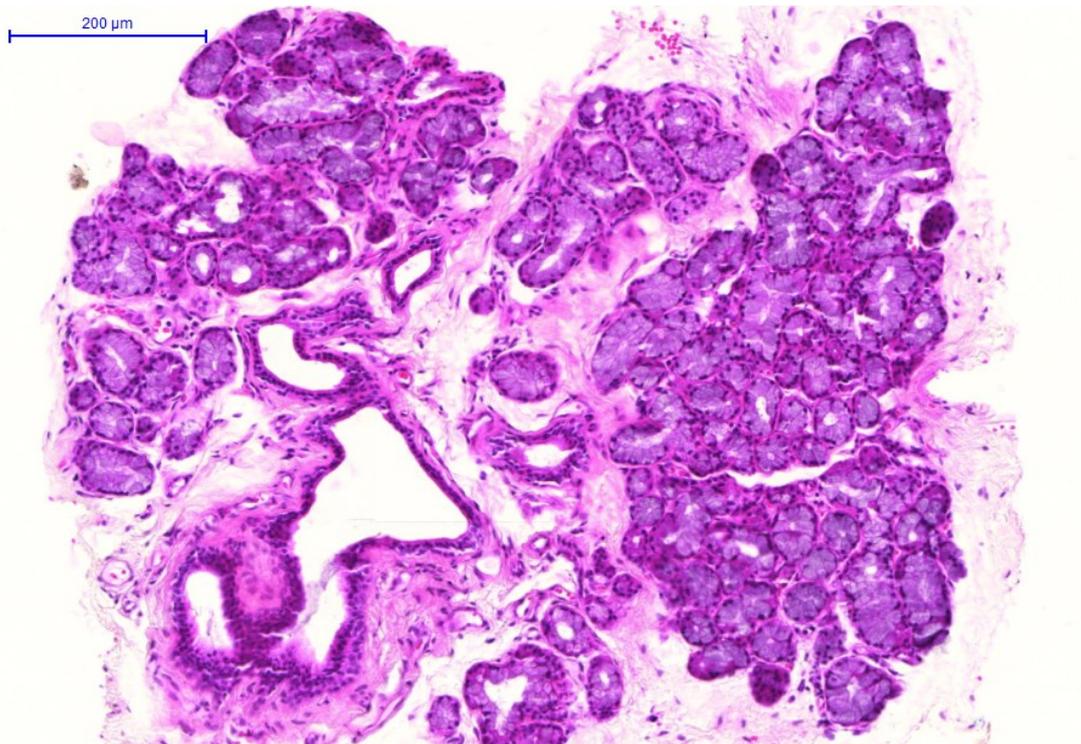


Abb. 3: Ausschnitt normales Speicheldrüsengewebe (HE)
 Es finden sich Acini, kleinere und größere Ausführungsgänge umgeben von Bindegewebe ohne eingewanderte Entzündungszellen.

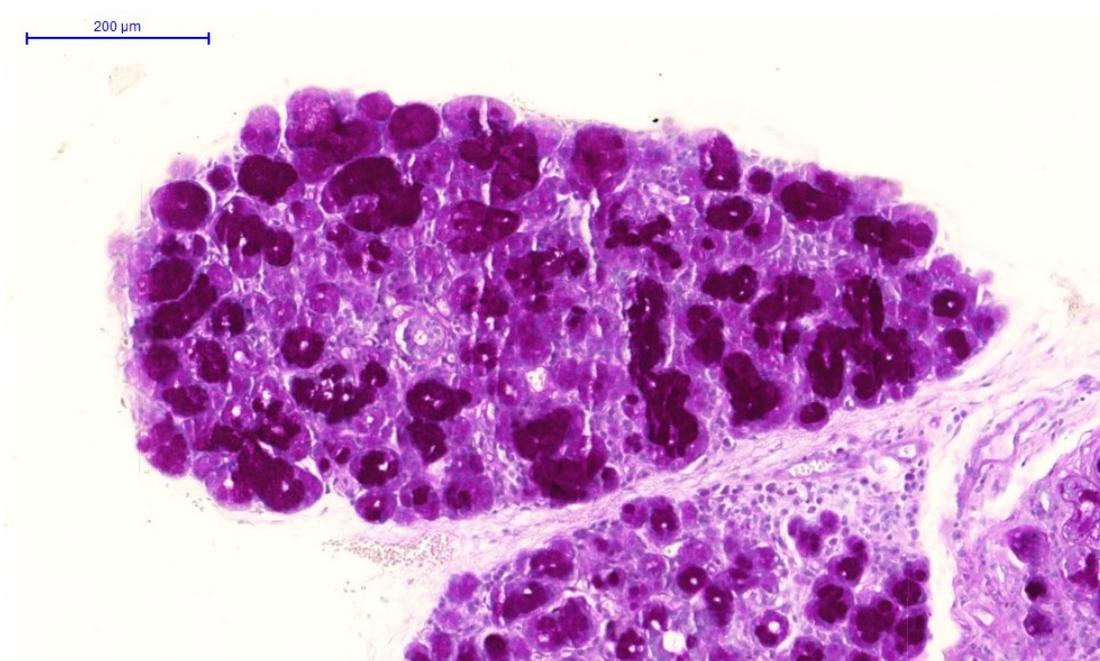


Abb. 4: Ausschnitt normales Speicheldrüsengewebe (PAS)
 Diese Färbung markiert dunkel Muzin, welches in allen Acini produziert wird und damit eine normale Exkretionsfunktion abbildet. Die Sekretrohre sind nicht vergrößert und Ausdruck einer ungestörten Sekretionsleistung.

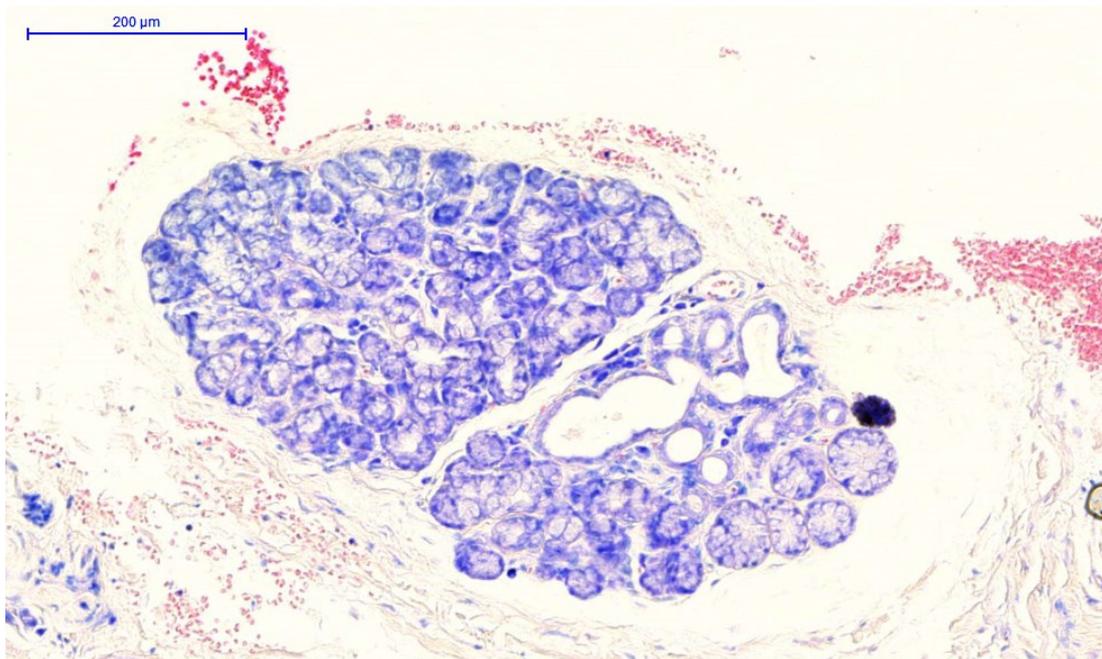


Abb. 5: Ausschnitt normales Speicheldrüsengewebe (Giemsa)
 Das abgebildete Speicheldrüsengewebe ist frei von Entzündungsinfiltraten und spricht für gesundes Gewebe.

Pathologische Veränderungen

Die nächste Bildserie (Abb. 6 bis 13) zeigt verschiedene Ausmaße von Immunzellinfiltraten, Rarefizierung des sekretbildenden Epithels und in Folge Fibrose.

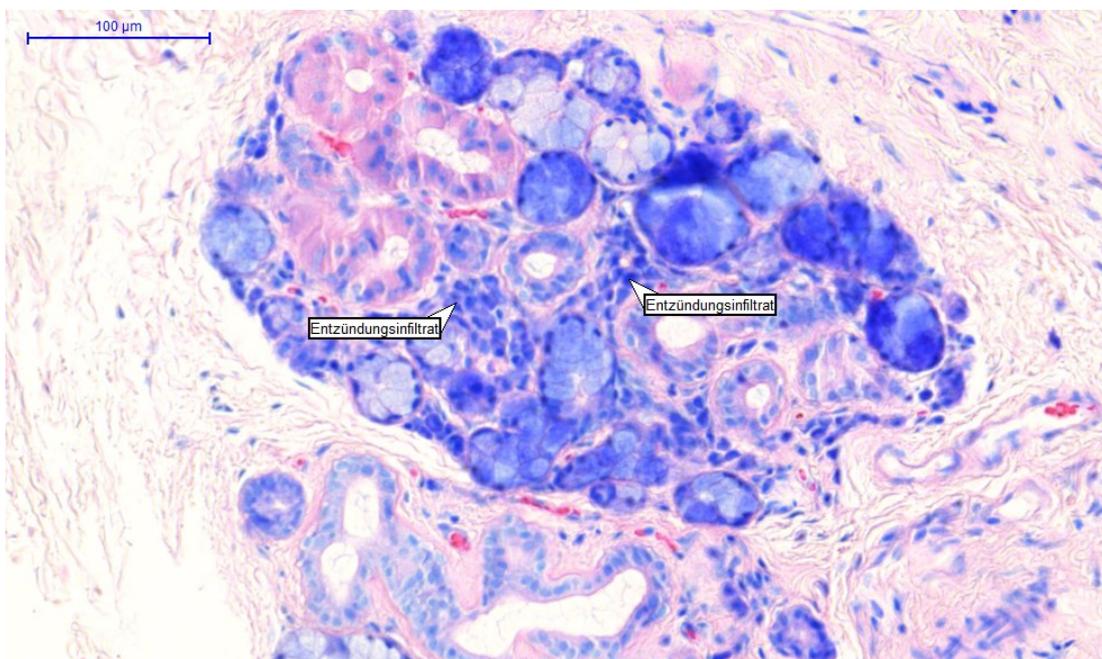


Abb. 6: Initiale morphologische Veränderungen (Giemsa)
 Interstitielle plasmazelluläre Infiltrate um ein noch nicht reduziertes azinäres Epithel. Der geringe Sekretstau spricht für eine initiale Manifestation einer autoimmunologischen Entzündung.

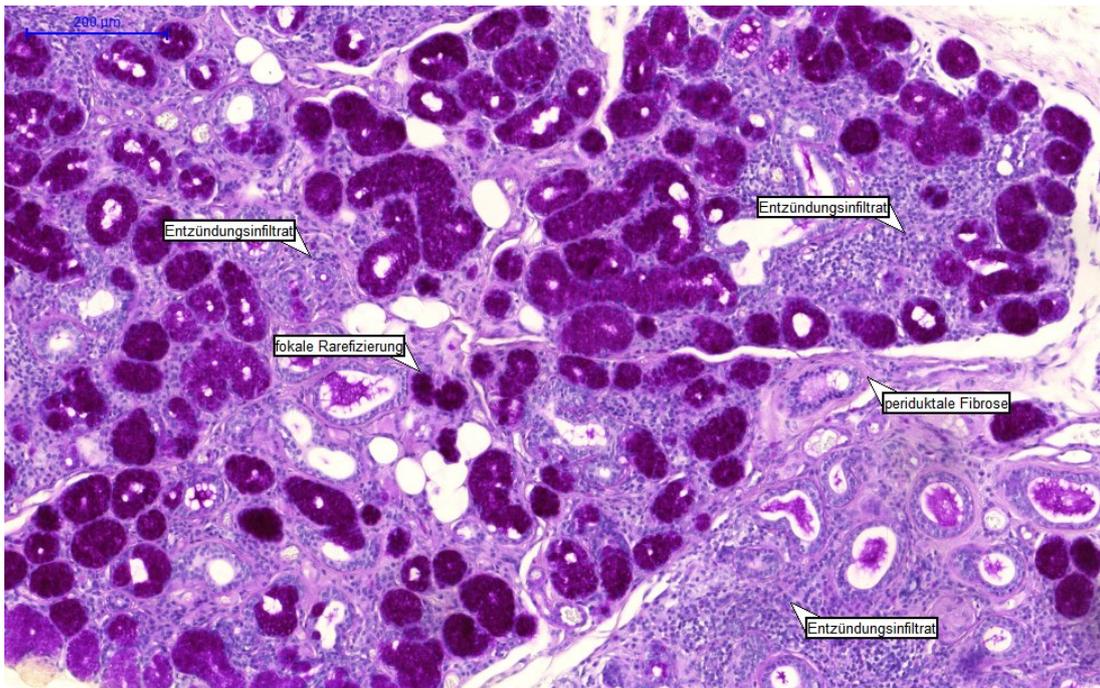


Abb. 7: Initiale aber deutliche Veränderungen (PAS)
 Im Drüsenparenchym finden sich multifokale dichte Entzündungsinfiltrate. Das sekretbildende Epithel ist fokale rarefiziert, dabei leichte periduktale Fibrosen.

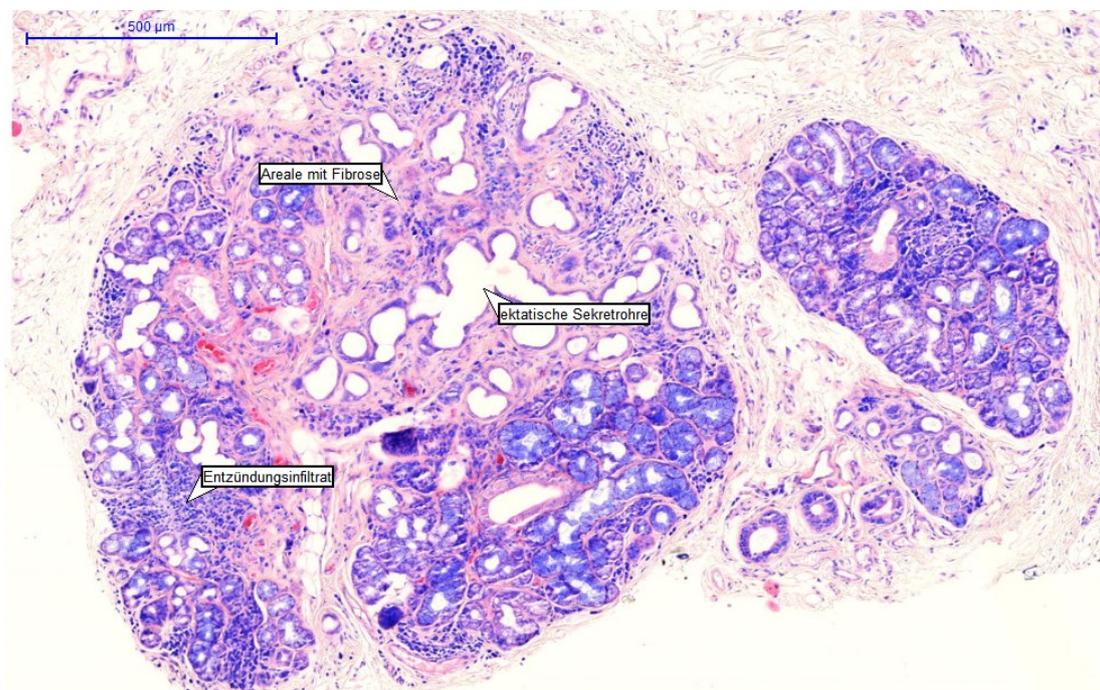


Abb. 8: Strukturelle Abnormitäten (Giemsa)
 Hier sind bereits ein deutlicher Umbau des drüsenbildenden Epithels sowie eine Erweiterung der Gangsysteme erkennbar. Im Parenchym findet sich ein kräftiges autoimmunologisches Entzündungsinfiltrat.

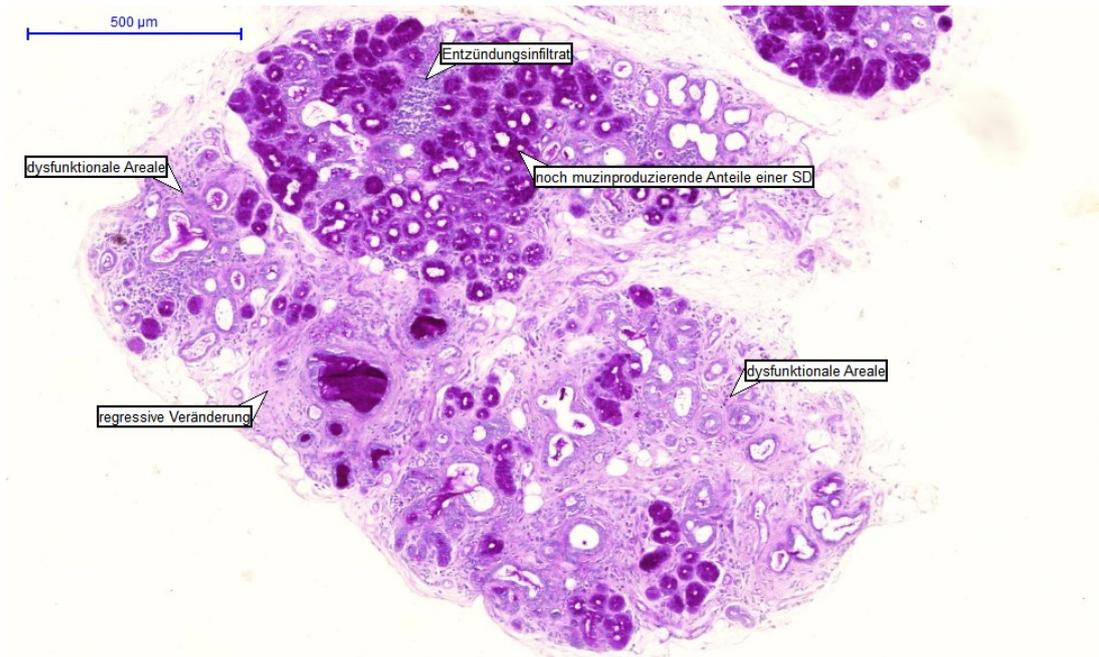


Abb. 9: Dysfunktionale Areale (PAS)

Während im oberen Bereich noch muzinproduzierende Anteile einer Speicheldrüse (SD) bestehen, sind unterhalb nur noch vereinzelte Areale (regressive Veränderung) verblieben.

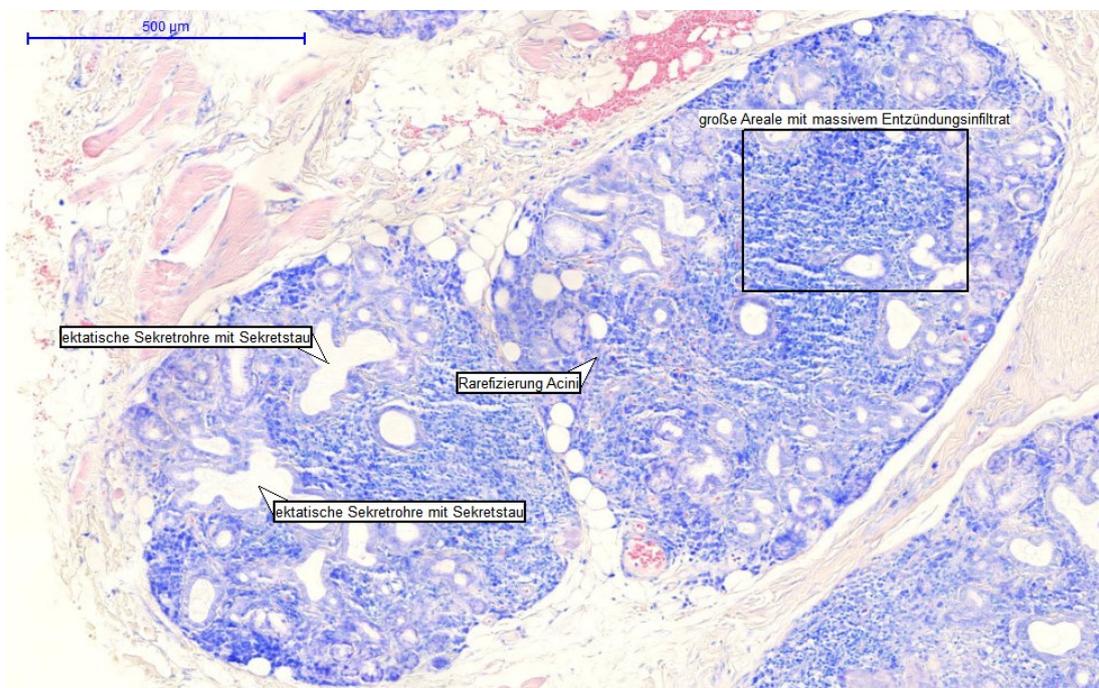


Abb. 10: Ektatische Sekretrohre und Sekretstau (Giemsa)

Viele erweiterte Sekretrohre lassen auf einen Sekretstau schließen. Das dichte entzündliche Infiltrat führte zur Rarefizierung sekretbildenden Epithels.

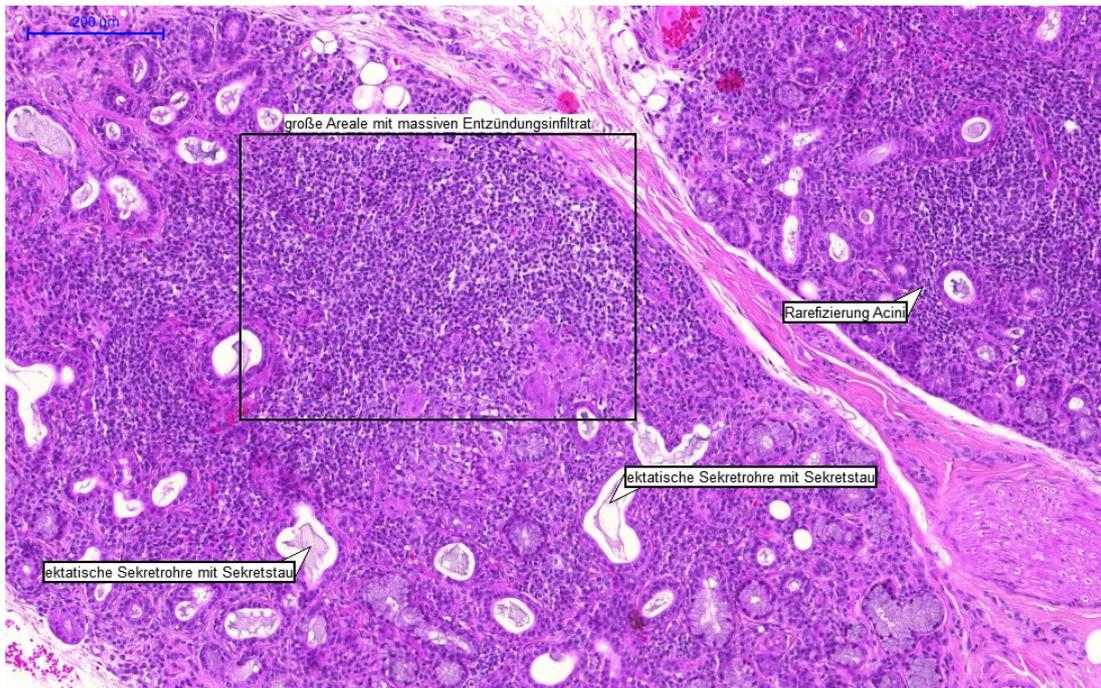


Abb. 11: Dichtes Entzündungsinfiltrat und ektatische Sekretrohre (HE)
 Ausgeprägte interstitielle Infiltration durch überwiegend Lymphozyten bei bereits eingetretener deutlicher Rarefizierung der sekretbildenden Epithelien ist Ausdruck einer autoimmunologischen Entzündung.

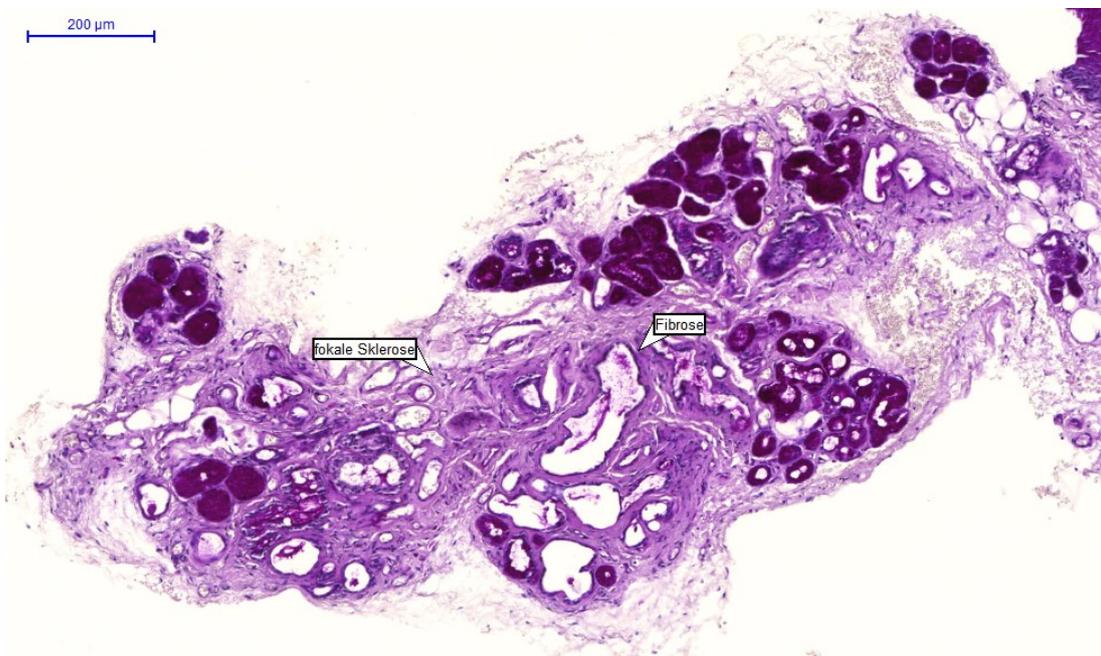


Abb. 12: Fokale Fibrose und Sklerose (PAS)
 Die Abbildung eines Bereichs mit deutlicher Fibrose, fokaler Sklerose und Sekretstau in den Sekretrohren bei fehlendem Entzündungsinfiltrat ist Ausdruck einer chronischen Erkrankung entweder in einer Phase der autoimmunologischen Remission oder immunsuppressiver Therapie.

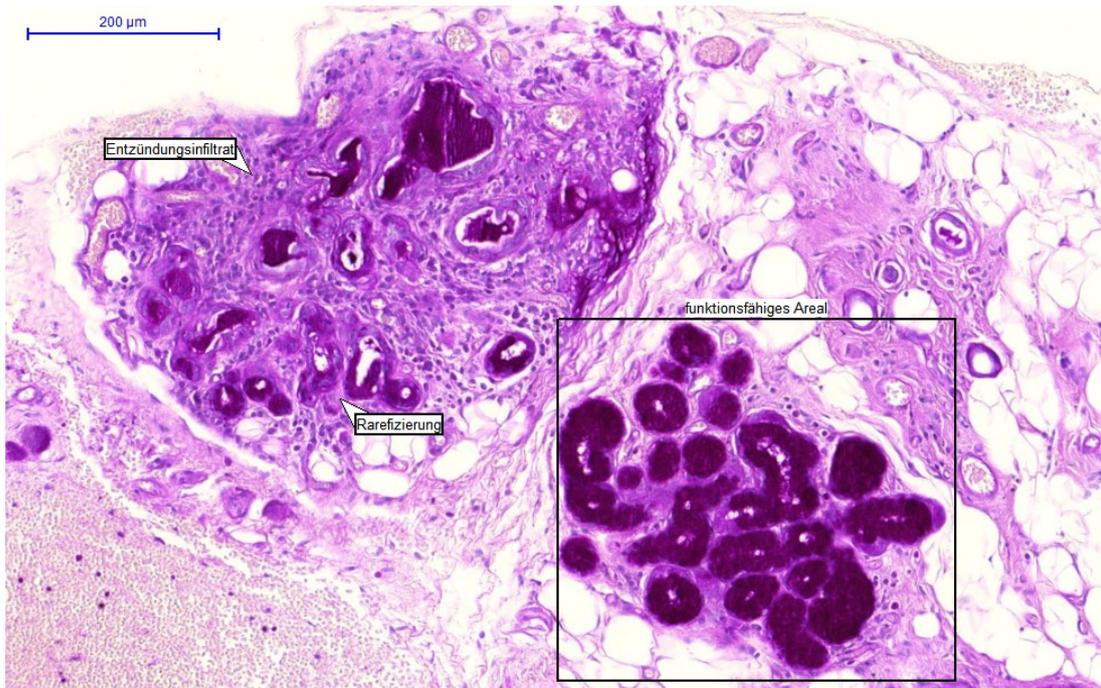


Abb. 13: Rarefizierung des sekretbildenden Epithels (PAS)
Neben einem nahezu funktionslosen Bereich (wenig Speicheldrüsen, Entzündungszellen und Fibrose) finden sich auch Anteile mit normaler Muzinproduktion.

Mikrospots

Selbst wenn im Biopstat nur wenig Speicheldrüsengewebe vorhanden ist, sind die Befunde auf alle Speicheldrüsen extrapolierbar

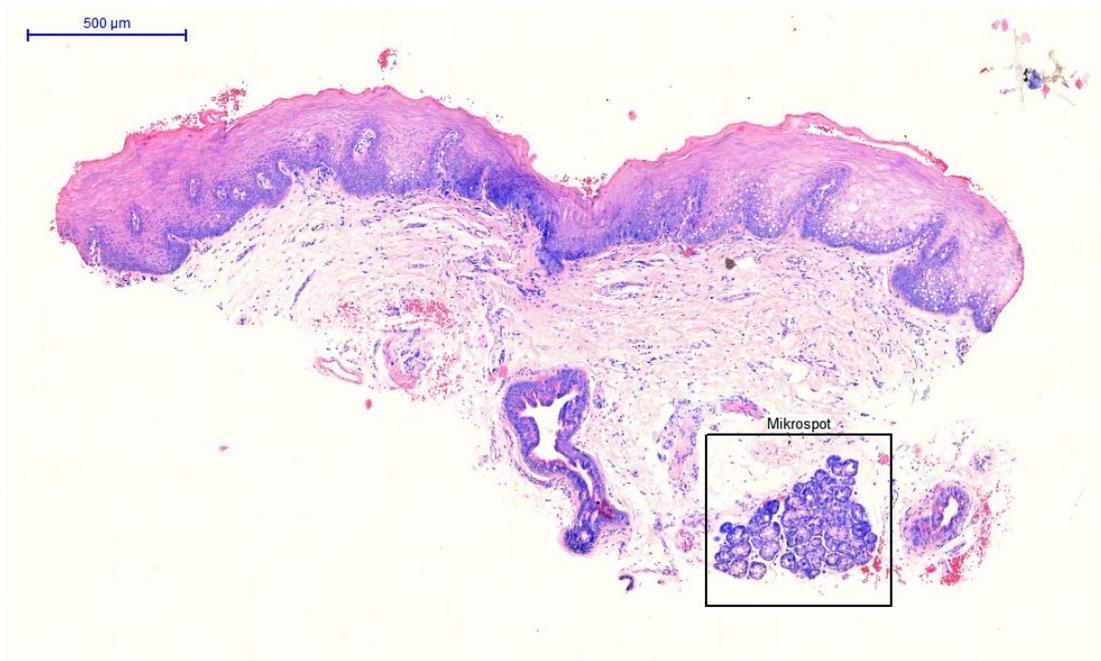


Abb. 14: Mikrospot normal (Giemsa)
Hier befindet sich ein kleiner Anschnitt unauffälligen Speicheldrüsengewebes in der Tiefe des Biopstats.

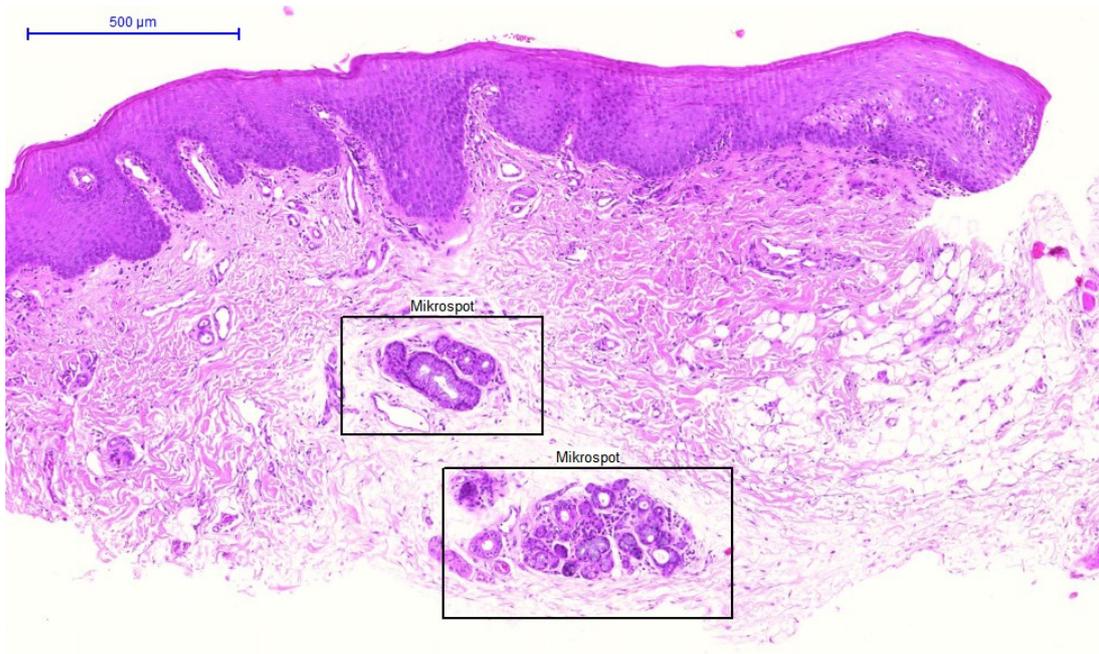


Abb. 15: Mikrospot mit pathologischen Veränderungen (HE)
 Der nur kleine Einblick in das wenige Speicheldrüsengewebe zeigt eine stärkere zelluläre Infiltration als im normalen Gewebe.

Drei verschiedene Färbungen in gleicher Schnittebene

Die Abbildungen geben Einblick in die gleiche Speicheldrüse mit jeweils verschiedener Färbetechnik. Alle zeigen autoimmunologische Zellinfiltrate im Parenchym ohne morphologische Veränderungen der sekretbildenden Acini. Das Entzündungsinfiltrat stellt sich am besten in der HE- und Giemsa-Färbung dar (Lymphozyten und Plasmazellen). Die funktionelle Beurteilung gelingt durch den Nachweis von Muzin am besten in der PAS-Färbung. Interstitielle Fibrosen sind noch nicht ableitbar, jedoch geringer Sekretstau in ektatischen Sekretrohren. Dadurch entsteht der hochgradige Verdacht auf eine frühe Manifestation eines Sjögren-Syndrom.

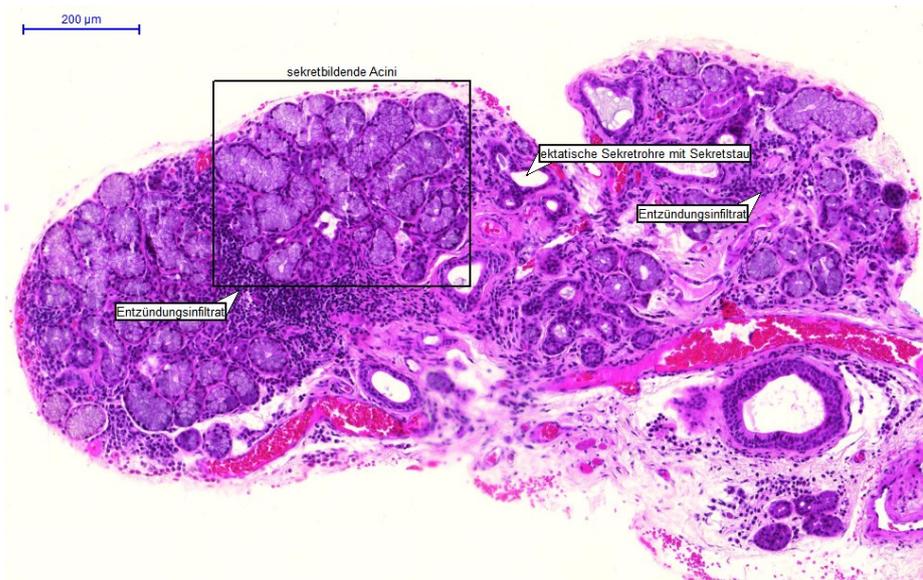


Abb. 16: Dreier-Set HE

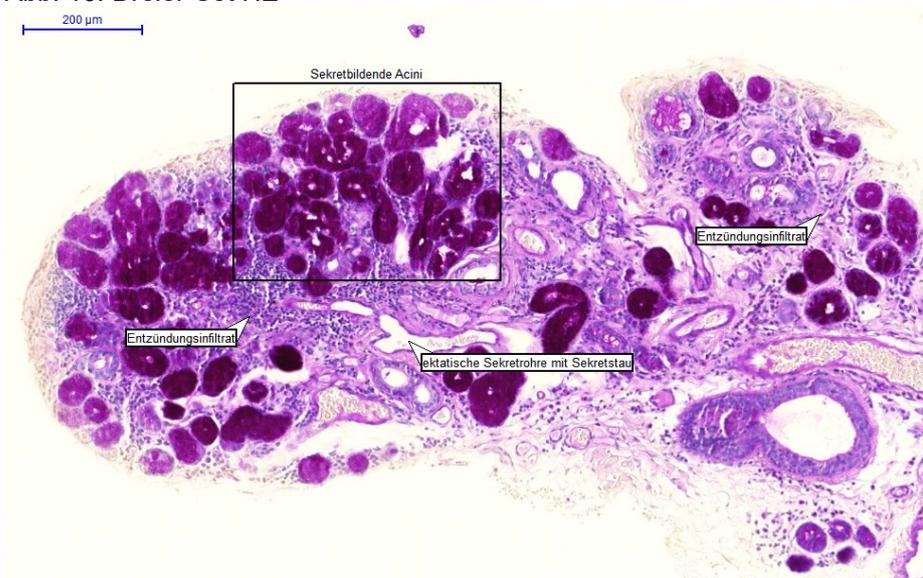


Abb. 17: Dreier-Set PAS

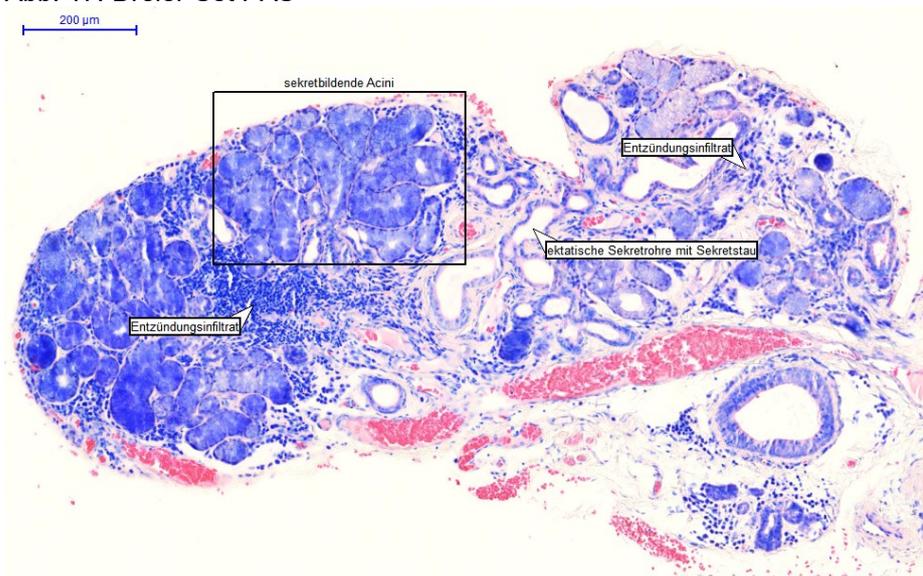


Abb. 18: Dreier-Set Giemsa

4.3 Auswertung homologer Daten

4.3.1 Zuordnung von serologischen und klinischen Daten

Die Recherche in den Krankenakten von 128 Patienten mit einer Speicheldrüsenbiopsie erbrachte bei 109 Patienten mindestens 2 weitere Parameter (serologische und klinische Befunde), die als Diagnosekriterium eines Sjögren-Syndroms dienen.

Bei 19 Fällen fehlten homologe Patientendaten.

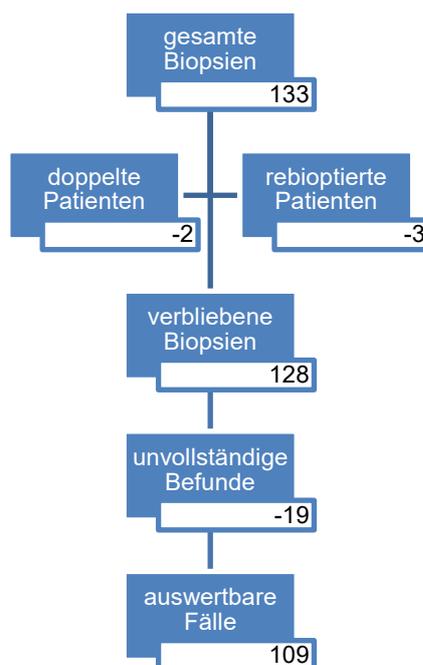


Abb. 19: Flowchart auswertbarer Patientenfälle

4.3.2 Alters- und Geschlechtsstruktur der Patientenfälle

Nach Abzug der 19 Patienten ohne Zusatzbefunde ergibt sich ein Geschlechterverhältnis von 1:5,4 (männlich zu weiblich), d.h. nur etwa jeder 5. Patient ist männlich. Somit sind Alters- und Geschlechtsstruktur im Vergleich mit der Gesamtbioptiererate (Kapitel 4.1.2) nahezu identisch.

	gesamt	weiblich	männlich
Anzahl	109	92	17
mittl. Alter	56,16	56,09	56,51
s	±14,17	±14,28	±13,53
min. Alter	12,95	12,95	33,95
max. Alter	78,93	78,93	76,99

Tab. 5: Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten mit vollständigen Daten

4.3.3 Histologische Ergebnisse

Nach Abzug von Patienten ohne homologe Befunde blieben 109 Fälle zur endgültigen Auswertung übrig. Dabei interessierte insbesondere die Wertigkeit der Speicheldrüsenbiopsie. Die Abbildung 20 veranschaulicht, dass nur 4 Biopsien (3,7 %) nicht bewertbar waren, weil das Biopstat keine Speicheldrüsen enthielt. Somit konnte bei 105 Patienten (96,3 % aller KSDB) eine richtungsweisende histologische Bewertung erfolgen. Diese 105 Fälle bilden die Datenbasis für die Bewertung der Diagnosekriterien eines Sjögren-Syndroms.

Im untersuchten Patientengut war der histologische Befund bei 70 Patienten (66,7 %) mit einem Sjögren-Syndrom zu vereinbaren. Die Klassifikation der pathomorphologischen Veränderungen ergab sich wie folgt:

- initial 42 (60 %)
- deutlich ausgeprägt 28 (40 %)

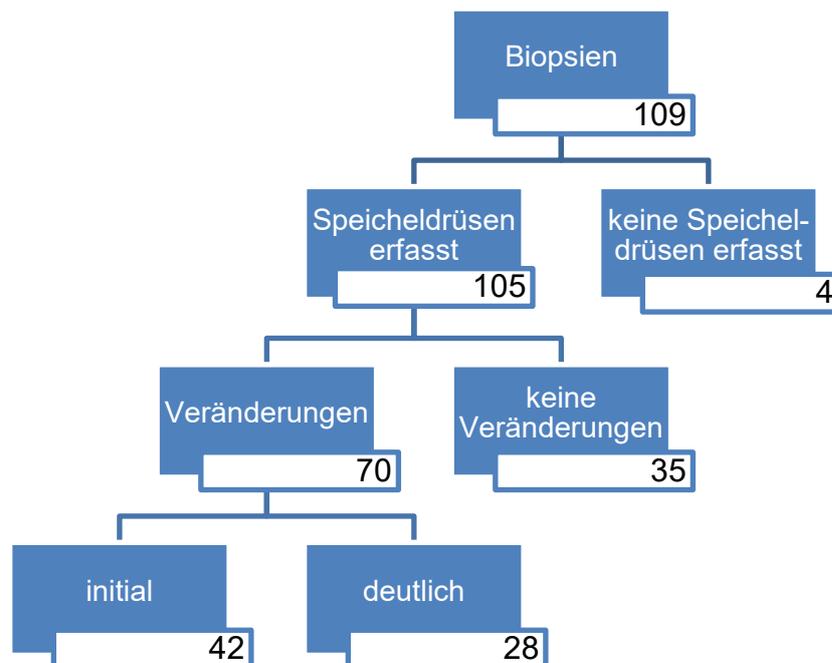


Abb. 20: Flowchart Speicheldrüsenbiopsien mit vollständigen Datensätzen

4.3.4 Serologische Befunde

Bei der Einsicht in die Krankenakten verschiedener Kliniken fiel auf, dass vielfältige paraklinische Befunde vorhanden, jedoch nicht einheitlich erfasst waren. Dazu gehörten im Rahmen der Autoantikörper-Diagnostik ANA-Titer, Ro- und La-AK. In wenigen Fällen war der Rheumafaktor dokumentiert (RF-Werte über 40 IU/ml), der

aber aufgrund der geringen Gesamtzahl nicht weiter auszuwerten war. Als auffällige serologische Befunde wurden alle Fälle bewertet, bei denen mindestens ein Parameter oberhalb der Norm lag. ANA-Titer ab 1:160 sowie das Vorhandensein von Ro- und/oder La-AK wurden als positiv bewertet, teilweise gab es halbquantitative Akteneinträge (+, ++ oder +++). Die Befunde der serologischen Diagnostik sind in Tabelle 10 dargestellt (Kap. 4.4.1)

4.3.5 Klinische Befunde

Als klinisches Symptom im Zusammenhang mit Sjögren-Syndrom interessierten vor allem Angaben zum Sicca-Syndrom. Von 109 Patienten gaben 85 (78 %) an, unter Xerostomie und/oder Xerophthalmie zu leiden. Die mittlere Beschwerdedauer lag bei $4,4 \pm 6$ Jahren, Medianwert 3 Jahre, wobei die Symptombdauer nur bei 29 Patienten angegeben war. Der kürzeste Beschwerdezeitraum vor Biopsie lag bei 6 Wochen. 4 Patienten hatten länger als 10 Jahre Sicca-Symptome, 1 Patient davon 25 Jahre.

Sicca-Syndrom	ja	nein	nicht bekannt
Klinik	85	17	7
keine	44	10	3
LE-Formen	15	5	1
Sklerodermie	5	-	-
Overlap-Syndrome	5	-	-
Arthritis/Myalgie	12	-	2
Hepatitis/PBC	2	2	-
Polyneuropathie	1	-	-
Raynaud	1	-	1

Tab. 6: Sicca-Syndrom in Bezug zu anderen Autoimmunerkrankungen und Symptomen

52 Patienten von 109 mit KSDB hatten Autoimmundiagnosen und assoziierte Symptome. Angaben über die Dauer dieser Erkrankungen wurden bei 25 Patienten erfasst. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Krankheitsdauer von $8,6 \pm 8,3$ Jahren, minimal seit 1 Jahr und maximal seit 40 Jahren, Medianwert 7 Jahre.

Als klinische Parameter für die Diagnose des Sjögren-Syndroms wurden auch funktionelle Tests aufgeführt. Im untersuchten Patientengut fanden sich keine Daten zu Speichel-drüsenszintigraphien. Ein Schirmer-Test erfolgte bei 15 Patienten und fiel in 8 Fällen pathologisch aus. Davon hatten auch 7 Patienten ein Sicca-Syndrom. Der positive Schirmer-Test wies somit in etwa der Hälfte der Fälle auf ein mögliches Sjögren-Syndrom hin.

Schirmer-Test	positiv	negativ
Sicca-Syndrom	8	7
ja	7	5
nein	1	1
nicht bekannt	-	1

Tab. 7: Auswertung erfasster Schirmer-Tests

4.3.6 Diagnostiziertes Sjögren-Syndrom

Von 109 Patienten mit parallel erfassten Diagnosekriterien war es retrospektiv bei 105 Patienten möglich, die Diagnose Sjögren-Syndrom aus den Akten zu bestätigen oder auszuschließen. Keine Diagnosestellung ergab sich nur bei 4 Patienten, weil kein Speicheldrüsengewebe im Biopat enthalten war.

Nach Auswertung der 105 Fälle mit Erfassung homologer Diagnosekriterien (Histologie, Serologie, klinische Befunde) ergab sich im untersuchten Patientengut eine Gesamtzahl von 66 bestätigten Diagnosen und 39 Fällen, bei denen kein Sjögren-Syndrom vorlag.

	SS bestätigt	kein SS
gesamt 105	66	39
weiblich 68	59	9
männlich 37	7	30

Tab. 8: Diagnosen und Geschlechtsverhältnis

Somit lag das Geschlechtsverhältnis beim diagnostizierten Sjögren-Syndrom dieser Studie bei 1:8,4 (männlich:weiblich), der Altersdurchschnitt bei w = 56,5 und m = 61,0 Jahren.

Bei 30 Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom ließen sich neben der Sicca-Symptomatik auch andere Autoimmunerkrankungen und extraglanduläre Symptome feststellen.

4.4 Bewertung der Diagnosekriterien für das Sjögren-Syndrom

4.4.1 Diagnosekriterien in Bezug zur Diagnose

Im Zentrum der Wertigkeitsbeurteilung verschiedener Diagnosekriterien stand die Histologie, weil dadurch eine morphologische Beschreibung der erkrankten Strukturen gelang. Für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität der Histologie dienten die in der Tab. 9 dargestellten Ergebnisse:

	SS bestätigt 66	kein SS 39
Histologie positiv	66	4
Histologie negativ	0	35

Tab. 9: Diagnostische Treffsicherheit der Histologie

Bei der retrospektiven Sicht auf alle Fälle zeigte sich, dass durch die KSDB mit histologischer Bewertung im vorliegenden Patientengut eine 100 %ige Trefferquote gelang. Die Histologie als Diagnosekriterium besaß somit eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 89,7 % (Berechnungsformel Kap. 3.3.2). Außerdem konnte nur mit Hilfe des histologischen Befundes ein Schweregrad der Erkrankung charakterisiert werden. In dieser Studie waren von den bestätigten Sjögren-Syndromen 42 Histologien entsprechend einer initialen Veränderung und 28 mit deutlich ausgeprägten Veränderungen. Von 35 Patienten, bei denen die Diagnose Sjögren-Syndrom letztlich nicht gestellt wurde, hatten 4 in der Histologie morphologische Auffälligkeiten.

Die Datenlage für die serologischen Befunde ist vielgestaltig. ANA-Titer und Ro-AK wurden bei allen homologen Patienten erfasst, La-AK-Befunde existieren nur von 91 Patienten. Deshalb wurde ein Punktescore entwickelt, indem für jeden erfassten Befund (ANA-, Ro-, La-Titer) bei positiver Datenlage 1 Punkt, bei Negativität oder Nichterfassung 0 Punkte zugeordnet wurden. Die Punkte wurden anschließend addiert, so dass minimal 0 und maximal 3 Punkte zu vergeben waren. Jeder Serologiescore von 0 wurde als negative Serologie gewertet, die Scores von 1-3 als positiv. Als Datenbasis für die Berechnung von Se und Sp der serologischen Befunde diente die Tab.10.

	SS bestätigt 66	kein SS 39
ANA positiv	63	32
ANA negativ	3	7
Ro positiv	53	12
Ro negativ	13	27
La positiv	20	2
La negativ	33	36
La nicht bekannt	13	1
Serologiescore positiv	65	32
Serologiescore negativ	1	7

Tab. 10: Diagnostische Treffsicherheit der Serologie

Die Erfassung klinischer Befunde (Sicca-Symptomatik oder Schirmer-Test) war geringer als die Gesamtzahl homologer Patienten. Tab. 11 zeigt die Befunde in Bezug zur Diagnose Sjögren-Syndrom.

	SS bestätigt 66	kein SS 39
Sicca positiv	57	25
Sicca negativ	4	12
Sicca nicht bekannt	5	2
Schirmer positiv	6	1
Schirmer negativ	3	4
Schirmer nicht bekannt	57	34

Tab. 11: Diagnostische Treffsicherheit der klinischen Befunde

4.4.2 Sensitivität und Spezifität der Diagnosekriterien

Die im Kap. 4.4.1 dargestellte Datenbasis diente der Berechnung von Sensitivität und Spezifität. Für Histologie, ANA-Titer und Ro-AK konnte das gesamte homologe Patientengut (n=105) beurteilt werden, für La-AK (n=91) und Sicca-Symptomatik (n=98) war die Gesamtzahl etwas niedriger. Wegen der geringen Anzahl durchgeführter Schirmer-Tests bei nur 14 Patienten erfolgte hier keine weitere Berechnung.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Histologie	100	89,7
ANA-Titer	95,4	18
Ro-AK	80,3	69,2
La-AK	37,7	94,7
Serologiescore	98,5	18
Sicca-Symptomatik	93,4	32,4

Tab. 12: Sensitivität und Spezifität der Diagnosekriterien

4.5 Statistische Bewertung von Histologiegraden

4.5.1 Abhängigkeit histologischer Grade und Serologie-Befunde

In diesem Verfahren wurde eine Kreuztabelle erstellt, welche die Häufigkeiten des Auftretens eindeutiger Beobachtungswertepaare von Histologiegrad (0, 1, 2) und Serologiescore (0, 1, 2, 3) anzeigt. Letzterer Punktescore entstand analog der Erklärung in Kap. 4.4.1, indem für jeden erfassten Befund (ANA-, Ro-, La-Titer) bei positiver Datenlage 1 Punkt, bei Negativität oder Nichterfassung 0 Punkte zugeordnet wurden. Die Punkte wurden anschließend addiert, so dass minimal 0 und maximal 3

Punkte zu vergeben waren. Für die Daten wurde eine Kontingenztafel erstellt, welche in Abbildung 21 visualisiert ist.

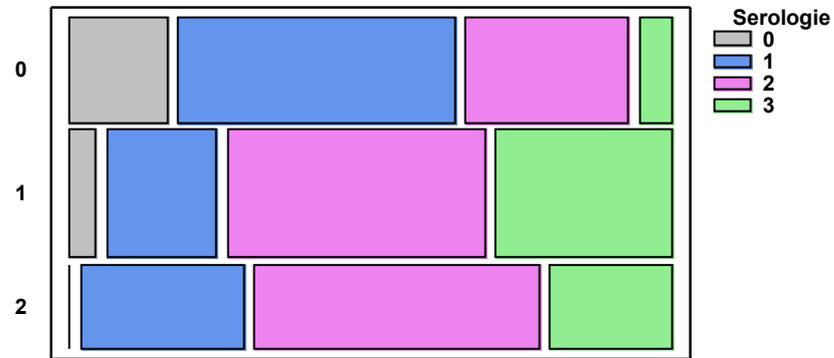


Abb. 21: Mosaikdiagramm für Histologiegrad nach Serologie

Tabelle 13 beinhaltet die ermittelten Serologiescores für die einzelnen Histologiegrade. Mit zunehmenden Histologiegrad stieg die Anzahl positiv bewerteter Serologien. Insofern korrelierten Histologiegrad und Serologie, wobei 14 Fälle ohne Angabe von La-AK waren. Bei unauffälliger Histologie Grad 0 waren immerhin 82,5 % der Fälle mit einem positiven Serologiebefund assoziiert. Das lag an dem hohen Anteil nachgewiesener ANA (n=95) als relativ unspezifischem Befund für Sjögren-Syndrom und dem niedrigen Schwellenwert (Tab. 10).

Serologiescore \ Histologie Grad	0	1	2	3	gesamt	pos. Serologie abs./rel.
0	6	17	10	2	35	29/82,9 %
1	2	8	19	13	42	40/95,2 %
2	0	8	14	6	28	28/100 %
Histologie gesamt	8	33	43	21	105	97/92,4 %

Tab. 13: Häufigkeitstabelle für Histologiegrad nach Serologiescore

Das Statistikprogramm (Chi-Quadrat-Test) ermittelte einen p-Wert von 0,0024, welcher deutlich unterhalb der Grenze für statistische Relevanz ($p \leq 0,05$) lag. Mit zunehmendem Histologiegrad waren ansteigende Serologiescores verbunden. Folglich waren beide Parameter voneinander abhängig [44].

4.5.2 Abhängigkeit der Diagnose vom Histologiegrad

Gemäß Tabelle 14 wurde eine Kreuztabelle erzeugt, welche die Häufigkeiten des Auftretens eindeutiger Beobachtungswertepaare von Histologiegrad und Diagnose Sjögren-Syndrom (0 negativ, 1 positiv) anzeigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 veranschaulicht.

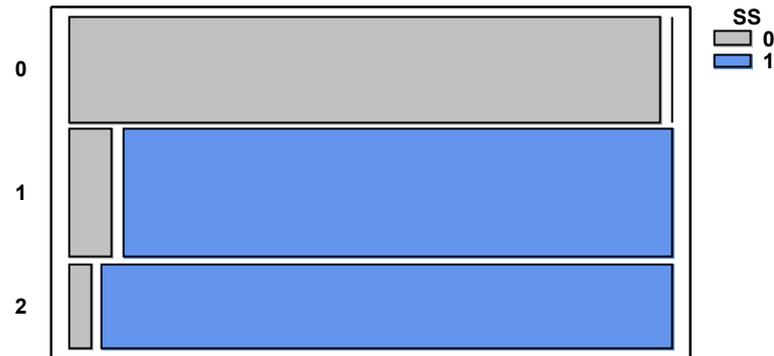


Abb. 22: Mosaikdiagramm für Histologiegrad nach Sjögren-Syndrom

Die Tabelle zeigt eine 100 %ige Korrelation zwischen unauffälligen Histologien und Ausschluss eines Sjögren-Syndroms. Wenigen positiven Histologiebefunden (3-mal Grad 1, 1-mal Grad 2) konnte retrospektiv nicht die Diagnose Sjögren-Syndrom zugeordnet werden. Alle 66 diagnostizierten Sjögren-Syndrome zeigten histologische Veränderungen nach Grad 1 (n=39) oder Grad 2 (n=27).

Grad Histologie	Diagnose SS		gesamt	Diagnosetreffer abs./rel.
	nein	ja		
0	35	0	35	35/100 %
1	3	39	42	39/92,9 %
2	1	27	28	27/96,4 %

Tab. 14: Häufigkeitstabelle für Histologiegrad nach Sjögren-Syndrom

Der Chi-Quadrat-Test erbrachte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0 %, d.h. es gibt eine hochgradige Abhängigkeit der Diagnose Sjögren-Syndrom von einem positiven Histologiegrad.

5 DISKUSSION

Beim Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom ist eine *frühe und sichere Diagnosestellung* zu fordern. Die Erkrankung ist zumeist durch einen schleichenden, *chronisch-progredienten Verlauf* geprägt, welcher eine die Lebensqualität deutlich einschränkende *Sicca-Symptomatik* zur Folge hat. Überdies hat die chronische B-Zell-Stimulation auch ein *erhöhtes Risiko der Entwicklung maligner B-Zell-Lymphome* [2, 39, 48].

Die umfängliche aktuelle Arbeit mit Metaanalyse-Charakter von Guellec et al. [15] dokumentiert eine *eher zurückhaltende Einschätzung des Wertes der Lippenbiopsie in der Diagnostik eines Sjögren-Syndroms*. Gründe dafür waren die bislang ermittelten Werte der Sensitivität und Spezifität, die eine herausgehobene Gewichtung dieser auf ein exokrines Zielorgan ausgerichteten und histologisch gestützten Diagnosemethode gegenüber serologischen Methoden nicht begründen konnten. So behaupteten nur wenige Studien einen höheren diagnostischen Stellenwert gegenüber anderen Diagnosekriterien [15, 29, 39]. Das *offenkundige Fehlen einer diagnostischen Palette*, die frühzeitig einen Morbus Sjögren erkennen lässt, fordert eine *Reevaluation langjährig erstellter Sammlungen* diesbezüglicher Biopsien kleiner Speicheldrüsen. Die *Vorteile unseres Untersuchungsguts* bieten für dieses Ziel eine gute Grundlage:

1. konsequente Sammlung und Erfassung über 17 Jahre
2. eine langfristige kooperative Zusammenarbeit zwischen zwei universitären Kliniken (mit kontinuierlicher ununterbrochener Tätigkeit dreier kooperierender Ärzte: Internist, operativ sowie histopathologisch tätiger Dermatologe)
3. konstant angewandte Biopsieentnahme im Bereich der operativen Dermatologie in Verantwortung *eines* Arztes
4. histologische Aufarbeitung und diagnostische Beurteilung durch *einen einzigen* Dermato-Histologen in der Hautklinik.

Dadurch war es möglich, die Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie (KSDB) anhand der eigenen histologischen Befundsammlung zu überprüfen.

5.1 **Wie viele Verdachtsfälle von Sjögren-Syndrom konnten durch die histologische Befundung kleiner Speicheldrüsen wirklich bestätigt werden?**

Zur endgültigen Auswertung gelangten 109 Fälle mit Erfassung homologer Datensätze. Nur bei 4 KSDB (3,7 %) waren keine Speicheldrüsen im Biopat enthalten. Dies belegt die hohe Trefferquote aller Biopsien und den hohen chirurgischen Standard im OP der dermatologischen Ambulanz. Gemäß Tabelle 8 konnte von den restlichen 105 verwertbaren Biopsien bei 66 Patienten (62,8 %) ein Sjögren-Syndrom diagnostiziert werden.

Zwei Kasuistiken doppelt bioprierter Patientinnen förderten Erkenntnisse, die die Frage berühren, ob in einer noch vermeintlich frühen Krankheitsphase eines Sjögren-Syndroms die bioprische Erfassung und Beurteilung einer einzigen kleinen Speicheldrüse eine Extrapolation auf die Gesamtmasse dieser speichelproduzierenden exokrinen Drüsenkategorie zulässt. Schon bei der Erstdiagnostik wurde in beiden Fällen ein Sjögren-Syndrom in der Histologie festgestellt. Dabei gelangte im ersten Fall eine 68-jährige Patientin innerhalb von 1 Jahr, im zweiten Fall eine 58-jährige seronegative Patientin nach 11 Jahren zur Zweitbiopsie. Trotz des großen zeitlichen Abstandes waren in beiden Histologien die morphologischen Veränderungen vergleichbar. Dies ist ein Indiz dafür, dass strukturelle Veränderungen persistieren bzw. das Erkrankungsstadium stationär sein kann. Offenbar wird ein Entzündungsmuster im Parenchym der kleinen Speicheldrüsen langfristig beibehalten, bevor es zu regressiven Veränderungen (Struktureinbußen mit reduzierter Sekretbildung an den Acini und Parenchymersatz durch Fibrose) kommt.

Die *a priori* äußerst hohe Sensitivität einer einzigen Lippenbiopsie (nur selten Rebiopsienotwendigkeit) und die sehr hohe Korrelation zwischen endgültiger Sjögren-Diagnose und histopathologischen Veränderungen sprechen für die histologisch erfassbare *entzündliche Synchronisation aller kleinen Speicheldrüsen*, vermutlich nicht nur der Mundschleimhaut der Unterlippe.

5.2 Welchen diagnostischen Stellenwert hat die kleine Speicheldrüsenbiopsie im Vergleich mit serologischen und klinischen Befunden?

5.2.1 Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie

Als Maß für die Wertigkeit eines Diagnosekriteriums werden dessen Sensitivität und Spezifität angesehen. Die vorliegende Studie erbrachte für die Histologie eine Sensitivität von 100 %, d.h. alle Patienten mit retrospektiv bestätigtem Sjögren-Syndrom zeigten histologische Auffälligkeiten. 66 von 105 analysierten Patienten hatten ein Sjögren-Syndrom und wurden durch KSDB identifiziert. Die Spezifität lag bei 89,7 %. Von 39 Patienten, die kein Sjögren-Syndrom hatten, waren 35 auch in der Histologie unauffällig. Von den restlichen 4 weiblichen Patienten mit Veränderungen in den histologisch erfassten Speicheldrüsen konnten dreimal (Alter 56, 66 und 77 Jahre) andere Autoimmunerkrankungen zugeordnet werden (z.B. Sklerodermie, PBC, Rheumatoide Arthritis). Das Vorkommen falsch-positiver Befunde der KSDB (Atrophien und fettige Degeneration) im höheren Alter spricht dafür, dass regressive strukturelle Veränderungen in den kleinen Speicheldrüsen auch altersabhängig eintreten können [12, 36]. Eine griechische Studie [12] ermittelte an älteren freiwilligen Personen ohne

subjektive Xerostomie, Xerophthalmie und ohne Vergrößerung der Parotiden eine kleine Gruppe mit histologisch auffälliger Lippenbiopsie. Diesen Probanden wurde bei Negativität im Antikörper-Profil aufgrund objektiver pathologischer Funktionstests die Diagnose subklinisches (benignes) Sjögren-Syndrom zugeordnet. Folglich können altersbedingte Veränderungen, andere Autoimmunerkrankungen mit sekundärer Sicca-Symptomatik und subklinische Sjögren-Syndrome (ohne klinische Sicca-Symptomatik und mit Negativität des immunserologischen Profils) die Spezifität der KSDB etwas mindern.

Lediglich eine 33-jährige Patientin ohne andere bekannte Autoimmunerkrankungen zeigte in der Biopsie initiale Veränderungen, über deren Ursache nur spekuliert werden kann.

Guellec et al. [15] publizierten 2013 eine Literaturrecherche zum diagnostischen Wert der KSDB. *Von insgesamt 238 Publikationen verblieben nur 9 Studien, die sowohl Sensitivität als auch Spezifität bewerteten.* Die Se variierte stark zwischen 63,5 % und 93,7 %. Die Sp rangierte zwischen 61,2 % und 100 %, wobei sie in 6 von 9 Studien über 89 % lag. Das Autorenkollektiv um van Stein-Callenfels ermittelte 2014 eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 91 % [39]. Somit liegen unsere Ergebnisse im oberen Bereich aller publizierten Daten bzw. übertreffen diese, zumal die Fallzahl ebenfalls den Vergleichsstudien entspricht. Das mag an der erweiterten Methodik der histologischen Befundung dieser Studie liegen.

So erfolgte in den erwähnten Studien die histologische Bewertung ausschließlich gemäß den Kriterien der AECG in Form des sogenannten „Focus Score“ (FS). Der FS beschreibt den Nachweis von chronisch entzündlichen Infiltraten pro 4 mm² Gewebe. Der morphologische Parameter eines lymphatischen Fokus ist der Nachweis von mehr als 50 Lymphozyten pro 4 mm² Gewebe im Speicheldrüsenbiopsat [20, 21, 41, 42].

Der FS wurde folgendermaßen klassifiziert:

FS = 0: keine Lymphozyteninfiltration;

FS = 1: weniger als 1 lymphatischer Fokus pro 4 mm² ($0 < FS < 1$) [1, 43];

FS = 2: weniger als 2 lymphatische Foci pro 4 mm² ($1 < FS < 2$);

FS = 3: zwei oder mehr lymphatische Foci pro 4 mm² ($FS > 2$) [26, 46].

Ein $FS \geq 3$ bei routinemäßig durchgeführten KSDB hat wichtigen prognostischen Wert, da Patienten mit einem höherem Lymphomrisiko identifiziert werden können [33].

Unsere Studie nutzte für die histologische Bewertung *wesentlich mehr Kriterien als nur die quantitative Beschreibung des Entzündungsinfiltrats*. Das parallele Vorliegen von 3 verschiedenen Färbemethoden erlaubte *die morphologische Beurteilung von Drüsen-, interstitiellem Gewebe und Funktionszustand*. Somit war es möglich, das entzündliche Infiltrat genauer zu charakterisieren (Lymphozyten und Plasmazellen in HE- und

Giemsa-Färbung), strukturelle Veränderungen am sekretbildenden und –ableitenden Epithel (Acini und Sekretrohre), Exkretionsstörungen der Acini (PAS-Färbung), Dilatation und Sekretstau als Maß für funktionelle Einbußen, interstitielle bzw. fokale Fibrosen und Rarefizierung des sekretbildenden Epithels (HE- und Giemsa-Färbung) zu erfassen. Dies ist insofern bedeutsam, weil es beim Sjögren-Syndrom auch Phasen der Remission und Stabilität geben kann bzw. eine immunsuppressive Therapie (wegen Sjögren-Syndroms oder anderer Autoimmunerkrankungen) das Entzündungsinfiltrat modifizieren kann [47]. Strukturelle Veränderungen sind jedoch irreversibel und beweisen auch beim FS = 0 unter Umständen ein Sjögren-Syndrom. Im Umkehrschluss *muss bezweifelt werden, dass der FS allein für die histologische Bewertung und Diagnosefindung ausreichend ist*. Somit könnten viele nützliche histopathologische Merkmale unberücksichtigt und die Wertigkeit der KSDB letztlich unterbewertet bleiben.

Carubbi et al. [7] empfehlen auch dann eine KSDB durchzuführen, wenn serologische Befunde und okuläre Tests schon hinreichend die Diagnose eines Sjögren-Syndroms sichern oder ausschließen. Nur durch die Histologie bestünde die Möglichkeit, unspezifische klinische Manifestationen abzuklären, extraglanduläre Manifestationen und Lymphome vorherzusagen sowie eine Erkrankung im Frühstadium oder bei Seronegativität zu diagnostizieren.

In der Literatur werden Varianzen in der histologischen Befundung und Bewertung bei den Pathologen bemängelt, obwohl jeder von diesen offensichtlich individuell reproduzierbare Befunde geliefert hatte. So stellte die KSDB den „Goldstandard“ bei der Diagnostik eines Sjögren-Syndroms dar. Trotzdem sollten standardisierte Protokolle zur histologischen Bewertung eingeführt werden, damit die Ergebnisse unter Pathologen vergleichbar werden [9, 14, 35].

Die Zusammenschau unserer Ergebnisse belegt einen höheren diagnostischen Wert der KSDB als die AECG-Klassifikation, wohl wegen der wertenden Berücksichtigung von erweiterten histologischen Kriterien, gestützt auf 3 Färbemethoden. Es konnte gezeigt werden, dass alle Patienten mit Sjögren-Syndrom allein durch die Histologie ermittelbar waren (Sensitivität 100 %).

5.2.2 Wertigkeit der Serologie

Beim Vergleich von Sensitivität und Spezifität serologischer Parameter (Tab. 12) war die Histologie mit Ausnahme der Spezifität der La-AK (Gesunde als gesund zu identifizieren) immer überlegen. Der stärkste Kontrast bei der Sensitivität (Kranke als krank zu identifizieren) wurde für La-AK (37,7 %) nachgewiesen, die Spezifität der ANA-Titer waren mit 18 % am niedrigsten.

Sjögren-Syndrom-spezifische Labormarker existieren nicht [13]. Antinukleäre Antikörper sind mit vielen Krankheiten assoziiert, insbesondere Autoimmunerkrankungen. Besonders häufig werden sie bei LE-Formen, Sharp-Syndrom (MCTD), Sklerodermie, CREST-Syndrom, Felty-Syndrom, Rheumatoider Arthritis oder Hepatitiden nachgewiesen [28, 37, 38]. Außerdem lag die Grenze dieser Studie für positive ANA bei 1:160. ANA ist in AECG-Kriterien nicht enthalten, ACR als jüngste Klassifikation von 2012 lässt Ro-/La-AK oder RF in Kombination mit ANA (Titer $\geq 1:320$) gelten [34, 40].

Es ist in der klinischen Routine üblich (weil weniger invasiv), dass bei der Diagnostik des Sjögren-Syndroms die Ermittlung von Autoantikörpern (z.B. Anti-Ro und Anti-La) *zeitlich vor einer KSDB* erfolgt [4, 7, 26].

Typische Autoantikörper wie ANA, Anti-Ro/Anti-La und Rheumafaktoren sind in Zusammenschau wichtig für die Diagnose bzw. die Charakterisierung der zu untersuchenden Patientenpopulation, jedoch können sie einzeln kein Sjögren-Syndrom beweisen [24]. Ihre Titer bzw. Serumkonzentrationen bleiben außerdem im Krankheitsverlauf typischerweise über Jahre konstant, d. h. sie korrelieren wenig mit der Krankheitsaktivität oder dem Krankheitsverlauf [13].

Bei Fokussierung auf Ro- oder La-AK ist der Anteil seronegativer Patienten mit Sjögren-Syndrom, insbesondere bei La-AK mit über 60 %, recht hoch (Tab. 10 und 12). Dies belegen auch Studien aus der Literatur. Pereira et al. [29] ermittelten über 50 % seronegative Patienten, von denen jedoch mehr als ein Drittel Auffälligkeiten in der Histologie zeigten. Somit blieben etwa 17 % der Patienten durch fehlende immunologische Kriterien unterdiagnostiziert. Ähnliche Resultate publizierten Langerman et al. [23], bei denen die Korrelation zwischen Serologie und Histologie bei 53 % lag. *Diese Ermittlungen stützen den bereits betonten herausragenden diagnostischen Wert der Lippenbiopsie bei Sjögren-Syndrom-Verdacht.*

Hierbei zeigt sich die Überlegenheit der Histologie, die morphologische Veränderungen, welche mit Sjögren-Syndrom zu vereinbaren wären, direkt am betroffenen Zielorgan nachweisen kann [10]. Daraus ergibt sich die Empfehlung, bei Patienten mit begründetem Verdacht auf Sjögren-Syndrom relativ zeitnah zur serologischen Diagnostik auch eine KSDB durchzuführen, selbst wenn Seronegativität festgestellt wurde.

5.2.3 Wertigkeit klinischer Befunde

Eine Sicca-Symptomatik wurde bei 93,4 % aller Patienten mit Sjögren-Syndrom erfasst (Tab. 11 und 12). In der Literatur wird eine hohe Übereinstimmung von phänotypischen Ausprägungen des Sicca-Syndroms (Xerostomie, Xerophthalmie) mit histologisch nachgewiesenem Sjögren-Syndrom ($FS \geq 1$) beschrieben [10]. Der Speichelfließ-Test (stimuliert und unstimuliert) ist in der Praxis eine nicht-invasive Methode bei der Diagnostik des Sjögren-Syndroms. Während 5 minütigen Kauens auf einem Paraffinpellet oder Kaugummi (Stimulation) wird der produzierte Speichel gesammelt. Normal sind Speichelmengen über 1 ml pro Minute [17]. Eine andere Methode besteht darin, den Speichel ohne Stimulation über 15 min zu sammeln, wobei Mengen unter 1,5 ml als pathologisch gelten [6]. Insbesondere korrelierte die Reduktion der stimulierten Fließrate mit histologischen Veränderungen wie Entzündungsinfiltrat und Fibrose. Diese Fließrate kann andererseits auch als nicht-invasiver Test für das Ansprechen von Therapiemaßnahmen bei Patienten mit Sjögren-Syndrom genutzt werden [6].

Weitere aussagefähige und vielversprechende diagnostische Hilfsmittel sind Sialographie und Ultraschalluntersuchungen der *großen* Speicheldrüsen [3, 8, 27]. Bei den Patienten dieser Studie wurden diesbezüglich keine Befunde erfasst.

Die wenigen okulären Tests bei 15 Patienten (Tab.7) betreffen ausschließlich den Schirmer-Test. Aufgrund der geringen Anzahl konnten somit ophthalmologische Befunde entgegen den Diagnostikkriterien AECG und ACR nicht für die Diagnosefindung bewertet werden.

Die Sicca-Symptomatik ist eine subjektive Empfindung, für die es auch andere Ursachen als ein Sjögren-Syndrom gibt, z.B. Medikamente (insbesondere Neuroleptika) [17, 31]. Die Ergebnisse dieser Studie belegen die hohe Verlässlichkeit der KSDB (Se und Sp). Daher ist beim Vorliegen von Xerostomie und/oder Xerophthalmie und daraus resultierendem klinischem Verdacht auf Sjögren-Syndrom die Durchführung einer Lippenbiopsie vor funktionellen und klinischen Tests gerechtfertigt.

5.3 Bietet die Histologie der kleinen Speicheldrüsen Hinweise auf frühe und späte morphologische Veränderungen? Korrelieren diese mit dem Antikörper-Profil?

Aufgrund der unterschiedlichen pathomorphologischen Veränderungen können verschiedene Krankheitsstadien differenziert werden:

Stadium 1

identifiziert hauptsächlich Entzündungsinfiltrate, die mit autoimmunologischer Aktivität assoziiert sind, jedoch noch keine strukturellen Einbußen verursacht haben, so dass die Erkrankung einer initialen Phase zugeordnet werden kann.

Stadium 2

entspricht ausgeprägten Veränderungen am Drüsenepithel. Das sind vor allem Rarefizierung der sekretbildenden Acini (weniger intrazelluläres Sekret in PAS-Färbung) und zunehmende interstitielle Fibrosen, welche mit irreversiblen, funktionellen Einbußen einhergehen und einer fortgeschrittenen Phase der Erkrankung entsprechen.

Histologiegrad 0 beschreibt alle Fälle ohne histologische Auffälligkeiten und somit Patienten ohne Hinweis auf autoimmunologische Aktivität.

Die Spezifität der Histologie lag bei 89,7 % (Tab. 12). Der Serologiescore zeigte bei 82,9 % auffällige Parameter und korrelierte nicht mit der Aussage der Histologie. Ein Serologiescore von 3 lag in 2 Fällen vor. Es wurde bereits diskutiert, dass der ANA-Titer, der mit niedrigem Schwellenwert eingeflossen war, als unspezifischer Parameter für viele Autoimmunerkrankungen gilt und das Ergebnis verzerrt haben dürfte. Die Spezifitäten von Ro- und La-AK alleine waren wesentlich höher (Tab. 12) und korrelierten somit besser mit dem Histologiegrad 0.

Im Stadium 1 und 2 (95,2 % und 100 %, Tab 13) ergaben sich hohe Übereinstimmungen zwischen Histologie und Serologiescore, allerdings nur, wenn eine Zusammenschau aus ANA-Titer, Ro- und La-AK („Serologiescore“) verwendet wurde. Die La-AK allein hatten die geringste Sensitivität (37,7 %, Tab. 12), was auch eine unzureichende Korrelation mit dem Erkrankungsstadium zwangsläufig nach sich zog.

In Bezug auf die Diagnose Sjögren-Syndrom bestätigten die Ergebnisse dieser Studie eine deutliche Überlegenheit der Histologie als Diagnostikkriterium im Vergleich mit der Serologie (sowohl Einzelparameter als auch Serologiescore).

5.4 Wie ist das Verhältnis von primärem und sekundärem Sjögren-Syndrom? In welchem Umfang treten andere Autoimmunerkrankungen im Patientengut auf?

Die 66 Patienten mit diagnostiziertem Sjögren-Syndrom hatten in 30 Fällen (45,5 %) in den Krankenakten weitere Autoimmunerkrankungen und assoziierte Symptome. Die Abgrenzung zwischen systemischen Manifestationen eines pSS und einem sSS war teilweise schwierig. So gab es 3 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der KSDB von einem pSS auszugehen war, denen aber im zeitlichen Verlauf andere Autoimmunerkrankungen zugeordnet wurden. Hierbei handelte es sich um LE-Formen und Sklerodermie. Dies kann als „*phänotypische Instabilität*“ gewertet werden, für Autoimmunkrankheiten *im individuellen Verlauf ein nicht seltenes klinisches Phänomen*. So wird die Diagnose einer Autoimmunerkrankung zu einem definitiven Zeitpunkt erschwert, zumal auch sogenannte Overlap-Syndrome (mehrere Autoimmunerkrankungen gleichzeitig mit verschiedenen Ausprägungsgraden) auftreten können [19].

Aus der Aktenrecherche war nicht sicher abzuleiten, ob verschiedene Autoimmunerkrankungen eventuell bereits zum Zeitpunkt der Diagnostik des Sjögren-Syndroms schon existierten. Eintragungen wie Arthritis, Myalgien, Raynaud oder Polyneuropathie können retrospektiv nicht sicher einer bestimmten Diagnose zugeordnet werden, sind unspezifisch und kommen auch im Rahmen eines systemischen pSS vor.

Bei 18 Patienten (27,3 %) fanden sich neben dem Sjögren-Syndrom zeitgleich in den Arztbriefen gesicherte andere Autoimmunerkrankungen. In diesen Fällen ist von einem sekundären Sjögren-Syndrom auszugehen.

Zukünftig sollten Erkrankungen mit autoimmunologischer Pathogenese im zeitlichen Krankheitsverlauf präziser erfasst und registriert werden.

5.5 Welche Empfehlungen für das diagnostische Procedere bei Sjögren-Syndrom-Verdacht sind für die Zukunft ableitbar?

Der Gebrauch eines *Datenerfassungsbogens auch zur Verlaufskontrolle erscheint unverzichtbar*. Um eine sichere, weil präzisere zustimmende oder ablehnende Entscheidung einer Sjögren-Syndrom-Diagnose zu ermöglichen, wird das folgende Angebot einer autoimmunologisch orientierten Spezialambulanz vorgeschlagen:

1. Betreuung über die rheumatologische oder dermatologische Ambulanz, am besten in einem „autoimmunologischen Kompetenzzentrum“ (Rheumazentrum Halle unter Leitung von Professor Dr. G. Keyßer) bzw. durch spezialisierte Ärztinnen und Ärzte mit entsprechender Fachausrichtung
2. Primäre Anamnese: Erfassung von Alter, Geschlecht, Beschwerden und Symptombdauer
3. Sekundäre Anamnese: Frage nach anderen Autoimmunerkrankungen, deren Dauer und eventueller Therapie
4. Erfassung von Ro-/La-AK und zusätzlich ANA-Titer, bei Overlap-Symptomatik auch spezifische Antikörper gemäß der vermuteten Autoimmunerkrankung
5. Veranlassung einer KSDB mit Angabe der Basisbefunde (Punkte 2 bis 4 auf dem Histologieanforderungsschein)
6. Diagnosestellung anhand aller Befunde und Einschätzung, ob aktuell ein pSS oder sSS wahrscheinlicher ist (bei Bedarf auch interdisziplinäres Konsil)
7. Bei positiver Diagnosestellung Festlegung des Kontrollschemas in einer autoimmunologisch orientierten Fachambulanz

Die Wertigkeit der KSDB als „Goldstandard“ in der Diagnostik eines Sjögren-Syndrom konnte belegt werden. Deshalb erstaunt die immer noch anhaltende, teils eher die Bedeutung der KSDB ablehnende Diskussion in der rezenten Literatur [15]. Mundschleimhautbiopsien haben bei sachgerechter Durchführung eine hohe Trefferquote für Speicheldrüsengewebe, sind risikoarm für die Patienten und bieten die Möglichkeit vielfältiger pathomorphologischer und funktioneller Rückschlüsse. Das Potenzial der histologischen Befundung wird bei den AECG- und ACR-Diagnostikkriterien mit alleiniger Orientierung am FS nicht ausgeschöpft. Ein Expertengremium sollte Standards festlegen, die für die KSDB folgendes beinhalten:

- mehrere Färbemethoden (HE, PAS, Giemsa)
- Menge und Art der Entzündungszellen
- Bewertung morphologischer Veränderungen
- Erkennung eines irreversiblen Verlusts von Speicheldrüsengewebe
- Einschätzung des Krankheitsstadiums

5.6 Stärken und Limitationen der Arbeit

5.6.1 Datenerhebung

Ausgangspunkt der retrospektiven Recherche waren die histologischen Befunde der Universitäts-Hautklinik aus insgesamt 17 Jahren. Es ist hervorzuheben, dass das histologische Labor eine kleine, gut strukturierte Einrichtung ist, alle Befunde im Computer erfasst sind und somit schriftliche Befunde und histologische Präparate einfach und schnell zugänglich waren.

Leider waren die Daten der histologischen Anforderung nicht einheitlich. Es gab über alle Kliniken hinweg ausführliche Befundbeschreibungen, die die Indikation zur KSDB mit Klinik, serologischen und weiteren Daten begründeten. Im Gegensatz dazu existieren viele Aufträge zur Biopsie mit nur minimalen Befundbeschreibungen. Deshalb war es notwendig, in klinischen Akten nach fehlenden Parametern zu suchen und die abschließende Diagnose zu ermitteln. Als besonderes Problem erwies sich hierbei, dass für jede Klinik und für ambulante und stationäre Akten jeweils gesondert zeitlich limitierte Genehmigungen einzuholen waren. Außerdem fiel in den langen Zeitraum die Umstrukturierung ausschließlich papierbezogener Akten auf Digitalisierung und Computerisierung, Verlegung und Zusammenschluss von Stationen und Ambulanzen und, typisch für universitäre Einrichtungen, ein stetiger Wechsel von Assistenzärzten in den klinischen Ambulanzen. Der Aufenthalt von Akten oder digitalisierten Befunden wechselte zwischen Stationen, Ambulanzen, Klinik- und Zentralarchiven, was den Zugang teilweise etwas erschwerte und Datenverluste bedingte.

5.6.2 Fallzahl

Im Fundus der Hautklinik waren ursprünglich 133 Histologien von 128 verschiedenen Patienten. Nach Abzug doppelter bzw. rebiopterter Fälle konnten aufgrund fehlender homologer Befunde 109 Datensätze (85 %) in diese Studie inkludiert werden (Abb. 19, Kap. 4.3.1). In Anbetracht des langen Zeitraumes der Studie von 17 Jahren und der erwähnten Umstrukturierungen ist die Ausbeute bezüglich des Sjögren-Syndroms doch beträchtlich und übertrifft die Bilanz zweier ähnlicher Studien in der Literatur von 2014:

1. Niederlande (Amsterdam) von 2000 bis 2010, insgesamt 139 Fälle erfasst, wobei wegen unvollständiger Datenlage 94 (67,6 %) verwertbar waren [39]
2. Brasilien (Rio de Janeiro) von 2006 bis 2009, insgesamt 77 Fälle erfasst, wobei wegen unvollständiger Datenlage 38 (49,4 %) verwertbar waren [29]

Das Informationsdefizit ließe sich zukünftig durch Einführung eines Registers für entsprechende Patienten mit prospektiver Datensammlung verbessern.

5.6.3 Diagnosesicherung eines Sjögren-Syndroms

Seit 1965 wurden 11 Klassifikationen oder Diagnosekriterien für das Sjögren-Syndrom veröffentlicht, die jedoch von den großen Fachgesellschaften ACR (American College of Rheumatology) und EULAR (European League Against Rheumatism) nicht unterstützt wurden. Das liegt am interdisziplinären Aspekt der Erkrankung, wechselnden Definitionen und Klassifikationskriterien. Es gibt keinen zuverlässigen Einzeltest für die Diagnostik oder die Verlaufskontrolle [34].

2002 wurden neue amerikanisch-europäische (AECG) Klassifikationskriterien für das Sjögren-Syndrom festgelegt [15, 31, 40]. ACR und EULAR überarbeiteten diese 2012 und reduzierten aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität die Diagnostik auf folgende 3 Kriterien [34]:

1. Positive Serum-Antikörper Ro und/oder La-AK oder [positiver RF und ANA-Titer $\geq 1:320$]
2. Augenbefunde (Schirmer- und Farbe-Test)
3. Histologische Auffälligkeiten der Speicheldrüsenbiopsie (FS ≥ 1)

Jüngere Studien konnten allerdings keinen signifikanten Unterschied des diagnostischen Werts zwischen den beiden Klassifikationen aufzeigen [32].

Schon aufgrund der zeitlichen Überlappung von Laufzeit dieser retrospektiven Recherche (ab 1998) und der Aktualisierung der Klassifikationen wird erklärbar, dass es im klinischen Alltag keine strenge Richtlinie zur Diagnosestellung gab. Dies betrifft vor allem die serologische Diagnostik und klinische Tests. Es ist festzustellen, dass in der vorliegenden Studie andere Diagnostikverfahren (okuläre Tests, Speicheldrüsenzintigraphie, Speichelflussmessungen, Biopsien großer Speicheldrüsen, Sialographie etc.) für die Diagnosesicherung nahezu unbedeutend waren. Wir vollzogen die histologische Bewertung aller Speicheldrüsenbiopsien ohne alleinige Orientierung am Focus Score (FS), also der numerischen ermittelten Dichte des zellulären Entzündungsinfiltrates. Somit wird deutlich, dass die Diagnosestellung eines Sjögren-Syndroms ohne Verwendung der AECG- oder ACR-Klassifikation zustande kam. Vielmehr ergab sich diese durch die Zusammenschau aller Befunde (Histologie, Serologie, Sicca-Symptomatik und weitere Anamnese) im Rahmen einer langjährigen intensiven ärztlichen Zusammenarbeit weniger und über den Zeitraum konstant tätiger Spezialisten.

Das Sjögren-Syndrom ist eine komplexe Erkrankung mit unbekannter Ätiologie [11]. Alle Versuche, die Diagnose durch objektive Einzelparameter zu stellen, sind nach den Erfahrungen dieser Studie unzureichend. Daher sind Klassifikationen mit Beschränkung auf wenige objektive Tests gegenüber der Expertise eines erfahrenen Kliniklers unterlegen. *Die Ergebnisse unserer Studie sprechen dafür, dass der*

histologische Befund (gewonnen durch eine Lippenbiopsie und erzielt mittels verschiedener Färbemethoden, der Charakterisierung des Entzündungsinfiltrats und der morphologischen Veränderung im Drüsenparenchym) *somit den höchsten Stellenwert für die Diagnostik eines Sjögren-Syndroms hat.*

5.6.4 Erfassung serologischer Parameter

Die meisten Patienten dieser Studie stammten aus der Rheumatologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin und der Hautklinik (Tab. 4). Da die Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms im zeitlichen Verlauf variierten und in den genannten Kliniken vielfältige Autoimmunerkrankungen, einschließlich Overlap-Syndrome, betreut werden, ist erklärbar, weshalb nicht bei allen Patienten eine identische Erfassung von Laborwerten durchgeführt wurde. So fehlten bei 14 Patienten Angaben zu La-AK. Weil aber in allen Fällen Ro-AK und ANA-Titer erfasst waren, gelang es, positive bzw. negative Serologien zu identifizieren. Eine weitere Reduktion der Fallzahl wurde dadurch vermieden. Die Grenze für positive ANA liegt gemäß Literatur zu Laborbefunden bei $\geq 1:160$ [37]. Dem entsprechend erfolgte auch die Einstufung der Befunde in dieser Studie. Die ACR-Klassifikation bevorzugt positive Ro- und/oder La-AK, lässt jedoch auch die Kombination von positiven RF und ANA-Titer $\geq 1:320$ gelten. Die hier gewählte niedrige Festlegung der ANA-Grenze erklärt die geringe Spezifität (18 %) der ermittelten Ergebnisse. Quantitative Aussagen (z.B. niedrige oder hohe Titer für ANA, Ro- und La-AK) wurden nur als qualitative Größe (positiv oder negativ) erfasst und zur Auswertung herangezogen. Abstufungen, vergleichbar mit den Stadien der Histologie, konnten dadurch nicht vorgenommen werden.

5.6.5 Überbewertung und Verzerrung von Diagnosekriterien

Werden Diagnosekriterien bewertet, die selber für die Diagnosesicherung benutzt wurden, kann es zur Überbewertung einzelner Parameter und Verzerrungen kommen [45]. Die Annahme oder Ablehnung der Diagnose Sjögren-Syndrom kann nicht unabhängig von den beschriebenen Diagnosekriterien erfolgen. Lediglich durch ein anderes Studiendesign (Verblindung, Kontrollgruppe und unabhängiges Kontrollgremium), welches jedoch im Vorfeld die konkrete Kenntnis der Diagnose - durch andere Parameter gesichert - voraussetzt, wäre eine unabhängige Bewertung der Diagnosekriterien denkbar. Es gibt als Alternative zu den Diagnosekriterien (AECG und ACR) kein unabhängiges System oder Einzelkriterium, welches ein Sjögren-Syndrom sichert oder ausschließt. Ein Indiz hierfür stellt die für die Histologie berechnete Sensitivität von 100 % dar.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Da es nur wenige Studien zu der Bedeutung und dem diagnostischen Wert der kleinen Speicheldrüsenbiopsie (KSDB) bei Verdacht auf Sjögren-Syndrom gibt, sollte unsere Arbeit zur Reevaluation dieser Sachfragen beitragen.

Über einen Zeitraum von 17 Jahren (1998 bis 2014) wurden an der Universitäts-Hautklinik Halle (Saale) kleine Speicheldrüsenbiopsien entnommen, im eigenen histologischen Labor aufbereitet und befundet. Die Herkunft der Patienten spiegelt die interdisziplinäre Zusammenarbeit wider: 52,3 % aus dem Arbeitsbereich Rheumatologie des Zentrums für Innere Medizin, 41,4 % aus der Universitäts-Hautklinik und 6,3 % aus anderen Bereichen des Universitätsklinikums (Ophthalmologie, Neurologie, Urologie und Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde). Für die Diagnostik eines Sjögren-Syndroms wurden klinische Befunde (Sicca-Symptomatik), serologische Parameter (Ro-/La-AK, ANA-Titer) und die histomorphologische Bewertung genutzt. 109 Patienten wurden in diese Studie einbezogen.

Die Trefferquote für repräsentatives Speicheldrüsengewebe lag bei 96,3 %, so dass die 105 patientenbezogenen histologischen Befunde mit immunserologischen und klinischen Daten abgeglichen werden konnten. 70 Patienten zeigten pathomorphologische Veränderungen in der Histologie. Dabei wurde qualitativ zwischen überwiegend initialen (60%) und seltener deutlich ausgeprägten (40 %) Befunden differenziert.

85 (78 %) Patienten gaben eine subjektive Sicca-Symptomatik wie Xerostomie und/oder Xerophthalmie an. Funktionelle Tests erfolgten nur in Form des Schirmer-Tests bei 15 Patienten und waren somit für die Diagnosestellung nebensächlich.

Als serologische Befunde lagen bei allen Patienten ANA-Titer und Ro-AK vor. La-AK fehlten in 14 Fällen. Als Grenze für positive ANA-Titer galt ein Wert ab 1:160. Für die Auswertung der Serologie wurde nur zwischen positiv und negativ unterschieden. Um die 3 erfassten Befunde (ANA-Titer, Ro-/La-AK) auch quantitativ zu bewerten und als Serologie insgesamt mit den anderen Diagnosekriterien in Beziehung setzen zu können, wurde ein „Serologiescore“ ermittelt.

Im Ergebnis wurde bei 66 Patienten (62,9 %) ein Sjögren-Syndrom bestätigt und bei 39 (37,1 %) ausgeschlossen. Als wichtigstes Diagnosekriterium erwies sich der histologische Befund mit sowohl hoher Sensitivität (100 %) als auch hoher Spezifität (89,7 %). Nur 4 Patienten ohne Sjögren-Syndrom zeigten histologische Auffälligkeiten in der KSDB, wobei 3 davon an einer anderen Autoimmunerkrankung litten. Bei Ro-AK lagen Sensitivität (80,3 %) und Spezifität (69,2 %) ebenfalls im oberen Bereich. Für die

anderen Parameter erreichten entweder nur Sensitivität oder nur Spezifität hohe Werte.

Für die Diagnosestellung hatte somit der histologische Befund den größten Stellenwert. Die Diskussionen in der Literatur um die Wertigkeit der Histologie sind auf die alleinige Orientierung am Focus Score (AECG- und ACR-Kriterien) zurückzuführen, der das Potenzial der mikroanatomischen Diagnostik nicht ausschöpft. Mehrere parallele Färbemethoden (HE, PAS, Giemsa) erlauben eine gezielte Bewertung sowohl morphologischer als auch funktioneller Veränderungen und sogar die Erfassung irreversibler Atrophien der Drüsenacini und interstitieller Fibrosen in den kleinen Speicheldrüsen.

Der Aufbau eines überörtlichen Registers für das Sjögren-Syndrom, in welchem alle relevanten Befunde gesammelt würden und auf welches alle betreuenden Fachdisziplinen Zugriff hätten, brächte auch die Möglichkeit eines langfristigen, individuell-chronologischen Monitorings.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME (2001) Reproducibility of biopsy grade in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 30(7):408–412. doi:10.1034/j.1600-0714.2001.300705.x
2. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, Berndt SI, Ricker W, Parsons R, Engels EA (2009) Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 125(2):398–405. doi:10.1002/ijc.24287
3. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, Caramella D, Bombardieri S (2015) Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 17(1):146. doi:10.1186/s13075-015-0657-7
4. Becker F-M (2003) Formelsammlung. Formeln, Tabellen, Daten, Mathematik, Physik, Astronomie, Chemie, Biologie, Informatik, 3.Aufl. Paetec, Berlin
5. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A (2007) Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol* 25(1):1–4
6. Bookman, AAM, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ (2011) Whole stimulated salivary flow: Correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis Rheum* 63(7):2014–2020
7. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, Priori R, Valesini G, de Vita S, Bombardieri S, Gerli R, Giacomelli R (2015) A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus* 24(3):315–320. doi:10.1177/0961203314554251
8. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers J, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, Nowak E, Youinou P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V (2013) Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 65(1):216–225. doi:10.1002/art.37698
9. Costa S, Quintin-Roue I, Lesourd A, Jousse-Joulin S, Berthelot J, Hachulla E, Hatron P, Goeb V, Vittecoq O, Pers JO, Marcorelles P, Nowak E, Saraux A, Devauchelle-Pensec V (2015) Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjögren's syndrome: a multicentre cohort study. *Rheumatology* 54(6):1056–1064. doi:10.1093/rheumatology/keu453

-
10. Daniels TE, Cox, D, Shiboski, C H, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, Umehara H, Zhao Y, Challacombe S, Ibsen P, Keszler A, Kurose N, Nojima T, Odell E, Criswell LA, Jordan R, Greenspan JS (2011) Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum* 63(7):2021–2030. doi:10.1002/art.30381
 11. Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R (2008) New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 34(4):833–845. doi:10.1016/j.rdc.2008.08.004
 12. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM (1988) Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 27(2):123–127. doi:10.1093/rheumatology/27.2.123
 13. Feist E, Hansen A (2010) Kritischer Überblick zu Outcome-Parametern bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol* 69(1):25–31. doi:10.1007/s00393-009-0516-5
 14. Fisher BA, Brown RM, Bowman SJ, Barone F (2015) A review of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome with a focus on its potential as a clinical trials biomarker. *Ann Rheum Dis* 0:1–6. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207499
 15. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V (2013) Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev* 12(3):416–420. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.001
 16. Guerrier T, Le Pottier L, Devauchelle V, Pers J, Jamin C, Youinou P (2012) Role of toll-like receptors in primary Sjögren's syndrome with a special emphasis on B-cell maturation within exocrine tissues. *J Autoimmun* 39(1-2):69–76. doi:10.1016/j.jaut.2012.01.016
 17. Hellwege K (2003) Die Praxis der zahnmedizinischen Prophylaxe. Ein Leitfaden für die Individualprophylaxe, Gruppenprophylaxe und initiale Parodontaltherapie, 6.Aufl. Thieme, Stuttgart
 18. Holzmann H, Altmeyer P, Marsch WC, Vogel HG (1987) Dermatologie und Rheuma. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, darin: Schmidt KL Rheumatologische Aspekte. S116-132
 19. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A (2013) Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 12(3):363–373. doi:10.1016/j.autrev.2012.06.004
-

-
20. Ilic S, Arsic L, Milosavljevic I, Strbac M, Tomasevic G (2002) [Biopsy of small salivary glands in the diagnosis of Mikulicz-Sjögren's syndrome.] Russisch. *Vojnosanitetski pregled* 59(6):615–620. doi:10.2298/VSP0206615I
 21. Kassan SS, Moutsopoulos HM (2004) Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 164(12):1275–1284. doi:10.1001/archinte.164.12.1275
 22. Krenn V, Jakobs M, Kriegsmann J, Krukemeyer MG, Rieger A (2010) Ist eine bioptische Sicherung beim Sjögren-Syndrom sinnvoll? *Z Rheumatol* 69(1):11–18. doi:10.1007/s00393-009-0514-7
 23. Langerman AJ, Blair EA, Sweiss NJ, Taxy JB (2007) Utility of lip biopsy in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Laryngoscope* 117(6):1004–1008. doi:10.1097/MLG.0b013e31804654f7
 24. Li X, Xu B, Ma Y, Cheng Q, Wang X, Wang G, Qian L, Wei L (2015) Clinical and laboratory profiles of primary Sjögren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis* 18(4):439–446. doi:10.1111/1756-185X.12583
 25. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G (2015) Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin* 1–8. doi:10.1016/j.reuma.2015.03.010
 26. Morbini P, Manzo A, Caporali R, Epis O, Villa C, Tinelli C, Solcia E, Montecucco C (2005) Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther* 7(2):343–348. doi:10.1186/ar1486
 27. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M (2010) A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(1):129–134. doi:10.1016/j.tripleo.2009.08.033
 28. Oliveira HF, Souza TR de, Carvalho CN, Duarte A, Carvalho AT, Leão JC, Gueiros LA (2015) Serologic profile and clinical markers of Sjögren syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 119(6):628–635. doi:10.1016/j.oooo.2015.02.479
 29. Pereira DL, Vilela VS, dos Santos T, Pires FR (2014) Clinical and laboratorial profile and histological features on minor salivary glands from patients under investigation for Sjögren's syndrome. *Med Oral* 19(3):237–241. doi:10.4317/medoral.19486
-

-
30. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y (2012) Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Prac Res Clin Rheum* 26(1):105–117. doi:10.1016/j.berh.2012.01.012
 31. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X (2012) Primäres Sjögren-Syndrom. *Praxis* 101(24):1565–1571. doi:10.1024/1661-8157/a001133
 32. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, Stone DU, Hefner KS, Anaya J, Rohrer M, Gopalakrishnan R, Houston GD, Lewis DM, Chodosh J, Harley JB, Hughes P, Maier-Moore JS, Montgomery CG, Rhodus NL, Farris AD, Segal BM, Jonsson R, Lessard CJ, Scofield RH, Sivils KLM. (2014) Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 73(1):31–38. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203845
 33. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber F, Bijlsma JW, van Roon JA (2014) The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 73(8):1537–1540. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204634
 34. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M (2012) American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 64(4):475–487
 35. Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, Islam NM, Ojha J, Reeves W (2008) Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 106(3):392–402. doi:10.1016/j.tripleo.2008.04.018
 36. Takeda Y, Kotnori A (1986) Focal lymphocytic infiltration in the human labial salivary glands: a postmortem study. *J Oral Pathol* 15(2):83–86. doi:10.1111/j.1600-0714.1986.tb00582.x
 37. Thomas L (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8.Aufl. TH-Books Verl.-Ges, Frankfurt/Main
 38. Tseng C, Yen J, Tsai W, Ou T, Wu C, Sung W, Hsieh M, Chang S (2015) Increased incidence of Sjögren's syndrome in systemic sclerosis: a nationwide population study. *Autoimmun* 1–7. doi:10.3109/08916934.2015.1045583
-

39. van Stein-Callenfels D, Tan J, Bloemena E, van Vugt R, Voskuyl A, Santana N, van der Waal, I. (2014) The role of a labial salivary gland biopsy in the diagnostic procedure for Sjögren's syndrome; a study of 94 cases. *Med Oral* 19(4):372–376. doi:10.4317/medoral.20010
40. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE (2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61(6):554–558
41. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, Kater L, Konttinen YT, Manthorpe R, Meyer O, Mosca M, Ostuni P, Pellerito RA, Pennec Y, Porter SR, Richards A, Sauvezie B, Schioldt M, Sciuto M, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Soromenho F, Tishler M, Wattiaux MJ (1996) Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 55(2):116–121. doi:10.1136/ard.55.2.116
42. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S (1994) The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53(10):637–647. doi:10.1136/ard.53.10.637
43. Vivino FB, Gala I, Hermann GA (2002) Change in final diagnosis on second evaluation of labial minor salivary gland biopsies. *J Rheumatol* 29(5):938–944
44. Weiß C (2005) *Basiswissen Medizinische Statistik*, 3.Aufl. SpringerLink: Springer e-Books. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin [u.a.]:118-122
45. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM, and the QUADAS-2 Group (2011) QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 155(8):529–536
46. Witte T (2010) Pathogenese und Diagnostik des Sjögren-Syndroms. *Z Rheumatol* 69(1):50–56. doi:10.1007/s00393-009-0519-2
47. Zandbelt MM, van den Hoogen FHJ, de Wilde PC, van den Berg PJS (2001) Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 60:511–513
48. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM (2005) The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 165(20):2337–2344

1. Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronische Autoimmunkrankheit mit den klinischen Symptomen der Mund- und Augentrockenheit (Sicca-Symptomatik). Die einfache Speicheldrüsenbiopsie mit histologischer Bewertung ist die wichtigste diagnosesichernde Methode.
2. Der Stellenwert der seit vielen Jahrzehnten genutzten morphologischen Diagnostik am Zielorgan kleiner Speicheldrüsen (Lippenbiopsie) ist in der Wertigkeit immer noch umstritten.
3. Die Diagnose der Krankheit kann sich ansonsten auf keinen einzelnen objektiven Parameter stützen.
4. Die Trefferquote für repräsentatives Speicheldrüsengewebe ist hoch (bei uns 96,3% von 109 Patienten).
5. Patienten mit Sicca-Symptomatik und auffälliger Speicheldrüsen-Histologie können auch andere definierte Autoimmunkrankheiten (als ein Sjögren-Syndrom) haben.
6. Die vergleichsweise geringe Sensitivität und Spezifität von Antikörpern gegen Ro-/La-Antigen hat in der individuellen Diagnosestellung eines Sjögren-Syndroms lediglich eine assistierende Rolle.
7. Bei zwei Dritteln aller Patienten mit Sicca-Symptomatik wird durch histologische Veränderungen in den kleinen Speicheldrüsen und durch unterstützende Wertung immunserologischer Befunde eindeutig die Diagnose Sjögren-Syndrom gestellt.
8. Der Einsatz der kleinen Speicheldrüsenbiopsie hat bei hoher Trefferquote und minimalen Komplikationen eine fundamentale Wertigkeit für die Sicherung oder den Ausschluss der Diagnose Sjögren-Syndrom und ist folglich unersetzlich.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Paul Wolfram Sterz (geb. Sauerbrey)

Geboren: 25.06.1989 in Halle (Saale)

Konfession: evangelisch

Anschrift: Waldstraße 36, 06120 Halle (Saale)

Familienstand: ledig

Schulbildung:

08/2000-06/2008 Elisabeth-Gymnasium Halle/Saale
04.07.2008 Reifezeugnis (Abitur)

Studium:

10/2009-10/2014 Zahnmedizin an der Universität Leipzig
Abschluss mit „sehr gut“

Berufliche Weiterbildung:

09/2008-06/2009 Zivildienst (Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau, Zentral-OP)

11/2014-09/2015 Promotionsstudent, seit 04/2015 an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg

07/2015 Approbation als Zahnarzt

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Paul Wolfram Sterz, erkläre an Eides statt, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Wertigkeit der kleinen Speicheldrüsenbiopsie in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Christian Marsch selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. med. habil. Wolfgang Christian Marsch, nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für seine kompetente Hilfestellung und fachliche Anleitung sowie seine wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit. Kurzfristige spontane Terminabsprachen, mich immer zielgerichtet am Thema führend und stetig motivierend, ermöglichten die Einhaltung des zeitlichen Rahmens.

Danken möchte ich ebenso Herrn Professor Dr. med. habil. Gernot Keyßer, Leiter des Arbeitsbereiches Rheumatologie der Klinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Halle, für die Möglichkeit der Datenrecherche in seiner Patientenkartei und die persönliche Einweisung.

Herrn Professor Dr. med. habil. Johannes Wohlrab, leitender Oberarzt der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, bin ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes zur Akteneinsicht in seinem Sekretariat bei Frau Stennett sowie die zügige Hilfe bei der Digitalisierung der histologischen Präparate zu großem Dank verpflichtet.

Herr Dr. med. Volker Stadie, leitender Oberarzt der dermatochirurgischen Abteilung der Universitätshautklinik, hat mir operationstechnische Details erläutert und die optimale Lokalisation einer Lippendrüsenbiopsie demonstriert, wofür ich ebenfalls herzlich danke.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Eckhard Fiedler aus der Universitätshautklinik der Martin-Luther-Universität Halle für die Anleitungen bezüglich der Datenverschlüsselung und -verarbeitung. Herrn Dr. Konrad Reuter, freischaffender Berater für Statistik in Leipzig, danke ich für die statistische Bearbeitung meiner Daten und die kurzfristige Terminvereinbarung.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Labors der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, für alle Unterstützung, Geduld und Liebe bedanken.
