

Aus dem Pathologischen Universitätsinstitut Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. H. BREDT).

Die Bedeutung der entzündeten Rachenschleimhaut für die Pathogenese rheumatischer Krankheiten.

Von

F. BOLCK und J. ARNDT.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. Februar 1954.)

Einleitung.

Es ist bekannt, daß die Schleimhäute des Rachenraumes seit langem mit den Krankheiten des rheumatischen Formenkreises in ursächliche Beziehung gebracht werden, indem hier die Eintrittspforte des krankmachenden Agens gesucht wird. Nachdem man lange Zeit nur in den Gaumentonsillen die eigentlichen Schuldigen erblickt hatte, begann sich mehr und mehr die Anschauung zu verbreiten, daß die tonsillären Organe nur besonders gestaltete Teilstücke der Rachenschleimhaut darstellen und daher ihre isolierte Betrachtung zu fehlerhaften und unbefriedigenden Ergebnissen führen muß. Insbesondere SCHLEMMER hat diese Anschauung auf der Tagung der Hals-Nasen-Ohrenärzte 1923 vertreten. Jeder, der sich mit der Bedeutung der Rachenschleimhaut und ihrer tonsillären Organe für die Genese rheumatischer Krankheiten beschäftigt, muß diesen Gesichtspunkt berücksichtigen, obwohl er für den Morphologen die erhebliche Mühe der histologischen Untersuchung ausgedehnter Schleimhauptpartien mit sich bringt. Es bedarf mithin — soll der erwähnten Frage nach der Eintrittspforte mit einiger Aussicht auf wirklich begründbare Ergebnisse nachgegangen werden — umfangreicher Voruntersuchungen der Schleimhäute des Rachenraumes, bevor man sich der Untersuchung der Gaumen- und Rachentonsillen zuwendet. Diesen Voruntersuchungen gilt die vorliegende Arbeit. Ihr liegt demnach die Frage zugrunde: Welche morphologischen Befunde sind bei „Rheumatikern“ an den Schleimhäuten des Rachenraumes — zunächst unter Auslassung der Gaumen- und Rachentonsillen — zu erheben? In dem uns zugänglichen Schrifttum haben wir keine systematische morphologische Bearbeitung dieses Fragenkreises gefunden. Die Bearbeitung der Gaumentonsillen wird in einer besonderen Mitteilung erfolgen. Aus der genannten Fragestellung ergibt sich die einzuschlagende Methode.

Material und Methode.

Unseren Untersuchungen liegen 300 Fälle zugrunde, unter denen sich 84 Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises befinden. Nur diese wurden aus dem Sektionsgut gesammelt, während das übrige Material unausgewählt ist. Mit Ausnahme von 89 Fällen, die außerhalb des Institutes seziert wurden, haben wir die große Sektion der Halsorgane nach GRÄFF angewendet. Folgende Stellen wurden von sämtlichen Fällen histologisch untersucht:

1. Zungengrund in Höhe des Foramen coecum in ganzer Ausdehnung,
2. die seitlichen Abschnitte der Zunge beiderseits, etwa 2 cm zungenspitzenwärts des Foramen coecum,
3. Epiglottis mit hinteren Teilen des Zungengrundes,
4. Rachenschleimhaut in der unmittelbaren Umgebung beider Gaumentonillen,
5. Rachenschleimhaut der Hinterwand des Mesopharynx,
6. Rachenschleimhaut im Bereich und in der Umgebung der Tuba Eustachii beiderseits,
7. Weicher Gaumen (orale und nasale Fläche),
8. Uvula,
9. Glandula sublingualis.

Bei den nicht nach der GRÄFFSchen Methode sezierten Fällen fehlt nur die Rachenschleimhaut in der Umgebung der Tuben. Sie wurde daher nur in 211 Fällen untersucht. Die Glandula sublingualis stand aus äußereren Gründen in 37 Fällen nicht zur Verfügung.

Folgende Färbemethoden wurden in sämtlichen Fällen durchgeführt:

Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, van Gieson-Elastica und in der Hälfte der Fälle zusätzlich Azanfärbung, Färbung nach GOLDNER und Silberimprägnation nach PAP. Die zuletzt genannten Methoden kamen bei sämtlichen Rheumafällen zur Anwendung.

Befunde und Ergebnisse.

Nach vollzogener systematischer histologischer Befunderhebung erfolgte auf Grund der Befunde folgende Einteilung in 5 Gruppen:

1. Gruppe: Rheumatischer Formenkreis — 84 Fälle. Unser Material umfaßt 80 Fälle von visceralem Rheumatismus (rheumatische Herz- und Gefäßkrankheiten) und 1 Fall von primär-chronischem Gelenkrheumatismus. Zum Vergleich wurden 3 Fälle von Endocarditis lenta in diese Gruppe aufgenommen.

Naturgemäß ist es notwendig, diesen Fällen eine Gruppe von „Nicht-rheumatikern“ gegenüberzustellen. Dieses geschieht in der 2 Gruppe: 71 uncharakteristische Vergleichsfälle. Diese Gruppe setzt sich aus Fällen zusammen, bei denen an den Schleimhäuten des Rachenraumes keine ungewöhnlichen Befunde zu erwarten waren. Es handelt sich zur Hälfte um bösartige Geschwulstkrankheiten, der Rest entfällt auf Myelose, Lymphogranulomatose, Asthma bronchiale u. a.

Im Laufe unserer Untersuchungen hat es sich als notwendig erwiesen, eine weitere nosologische Vergleichsgruppe zu bilden:

3. Gruppe: Infekte — 94 Fälle. Sie umfaßt a) örtliche akute Infekte des Rachenraumes (Grippe und andere akute Infekte der oberen und

tiefen Luftwege mit oder ohne Pneumonie), b) Infekte anderer Lokalisation (Entzündungen des Peritoneums, des Gehirns und seiner H äute, Tuberkulose).

Beim Vergleich mit dieser Gruppe soll die Frage gekl ärt werden, ob m öglicherweise bei „Rheumatikern“ anzutreffende gewebliche Umgestaltungen an den Rachenschleimh äuten von denen unterscheidbar sind, die bei anderen Infekten vorkommen.

Da unsere 84 „Rheumatiker“ entweder unter den Zeichen der chronischen Herzinsuffizienz (67 F älle) oder einer Urämie (14 F älle) verstorben sind, mu ßten noch 2 weitere Vergleichsgruppen gebildet werden, mit dem Ziel, Veränderungen der Rachenschleimh äute nicht dem Rheumatismus zuzuordnen, die m öglicherweise Folgen einer Urämie oder eines Herzversagens darstellen.

4. Gruppe: Sie umfa ßt 20 F älle, die durch mehrzeitige Myokardinfarkte auf dem Boden einer stenosierenden Coronarsklerose, d. h. unter den Zeichen chronischer Herzinsuffizienz verstorben sind.

5. Gruppe: Sie enthält 23 F älle mit einer Urämie oder extrarenalen Azotämie als Todesursache.

Drei unter den Zeichen des zentralen Todes (Apoplexie) Verstorbene der Rheumagruppe erfordern keine besondere Aufstellung einer weiteren Vergleichsreihe, zumal der Versuch, Erscheinungen in der Rachenschleimhaut auf den Mechanismus des zentralen Todes zu beziehen, in unserem Material fehlgeschlagen ist und somit offenbar keine regelm ä ßigen Befunde zu erheben sind. Eine Ausnahme bildet lediglich die Uvula, über die in einer fr üheren Arbeit von uns berichtet wurde.

Au ßer den genannten Gruppen befinden sich unter unseren Fällen noch 8 Neugeborene, bei denen wir keine krankhaften Veränderungen gefunden haben.

Für unsere Fragestellung haben sich bei der Befunderhebung 3 gewebliche Merkmale als wesentlich erwiesen:

1. Die serofibrinöse Durchtränkung des Bindegewebes.
2. Narben im Bereich der Submucosa und in der angrenzenden Skelettmuskulatur.

3. Lymphocytäre und plasmocytäre Infiltrate unter dem Epithel, in den Schleimdrüsen und um ihre Ausführungsgänge. Die rundzelligen Infiltrate, die in diffuser Anordnung unter dem Oberflächenepithel und in der Umgebung der Mündungsstellen der Drüsenausführungsgänge angetroffen werden, haben in unseren Gruppen kein unterschiedliches Verhalten gezeigt und werden daher bei den weiteren Erörterungen aus der Betrachtung ausgeschieden. Unterschiedliche Befunde haben sich lediglich bei den Infiltraten innerhalb der Schleimdrüsen selbst ergeben.

I. Wir besprechen zun ä chst das Merkmal der *serofibrinösen Bindegewebsdurchtränkung* innerhalb der einzelnen Gruppen.

Den Fragenkreis der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung haben wir in einer früheren Arbeit behandelt, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen sei, so daß sich eine Erörterung der damit zusammenhängenden allgemein-pathologischen Fragen hier erübrigt.

1. Gruppe: Rheumatischer Formenkreis.

Eine deutliche serofibrinöse Bindegewebssdurchtränkung haben wir in 76 von unseren 84 Fällen gefunden, d. h. in 90% (Mutungsbereich 97—76%).

Die Errechnung des Mutungsbereiches ist nach den Angaben von R. PRIGGE erfolgt. Zur einfacheren Gewinnung der Werte haben wir uns der statistischen Tafeln von S. KOLLER bedient. Dabei ergeben sich zwar abgerundete Prozentsätze, die jedoch für unsere Zwecke vollständig genügende Genauigkeit besitzen. Der Mutungsbereich sagt mit 99,7%iger Sicherheit aus, daß — am Beispiel obiger Zahlen erläutert — bei jedem entsprechenden Untersuchungsgut mindestens 76%, höchstens 97% das Merkmal besitzen müssen.

Die 76 merkmaltragenden Fälle konnten nach 2 weiteren Gesichtspunkten geordnet werden. Einmal wurde eine Einteilung der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung in 3 Stärkegrade vorgenommen. 21 Fälle entfallen auf den relativ geringsten, 35 Fälle auf einen mittleren und 20 auf einen außergewöhnlichen Stärkegrad. Der 2. Gesichtspunkt betrifft die Feststellung des Ortes der jeweils stärksten serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung im Einzelfall. Folgende Gewebsorte zeigten die jeweils stärkste Durchtränkung:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	37 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	14 Fälle
Mesopharynx	9 Fälle
Tuben und Umgebung	8 Fälle
Uvula	8 Fälle

Es ergibt sich daraus mit der Hälfte aller Fälle eine Bevorzugung der Schleimhautabschnitte in der Umgebung der Gaumenmandeln, die sich bei unseren weiteren Erörterungen noch als wesentlich herausstellen wird.

2. Gruppe: Uncharakteristische Vergleichsfälle.

In 20 von unseren 71 Fällen, das sind 28% (Mutungsbereich 45 bis 17%), wurde eine deutliche serofibrinöse Bindegewebssdurchtränkung gefunden. Aus einem Vergleich der Mutungsbereiche der 1. und 2. Gruppe ergibt sich, daß ein statistisch gesicherter Unterschied besteht, da sich die Mutungsbereiche nicht überschneiden.

Bei Einteilung des Materials in Stärkegrade entfallen 6 Fälle auf den geringen, 13 auf den mittleren und nur 1 Fall auf den stärksten Grad. Trotz der kleinen Gesamtzahl kann auf den bedeutsamen Unterschied gegenüber der Rheumagruppe hingewiesen werden (stärkster Grad bei 20 Fällen), wo die Verteilung auf die Stärkegrade etwa gleichmäßig —

unter einiger Bevorzugung des mittleren Grades — ist. Die am stärksten befallenen Gewebsorte in den einzelnen Fällen sind folgende:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	4 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	0 Fälle
Mesopharynx	1 Fall
Tuben und Umgebung	5 Fälle
Uvula	10 Fälle

Mit Rücksicht auf die verhältnismäßig kleinen Zahlen verzichten wir auf prozentuale Angaben, jedoch auch der Vergleich der absoluten Zahlen zwischen Gruppe 1 und 2 läßt den Unterschied erkennen. Er besteht darin, daß in der Gruppe 1 die Uvula relativ am schwächsten, in der Gruppe 2 relativ am stärksten befallen ist, daß ferner die Schleimhaut in der Umgebung der Tonsillen in der Gruppe 1 an erster Stelle und in Gruppe 2 an untergeordneter Stelle steht.

Von den 20 Fällen mit sero-fibrinöser Bindegewebssdurchtränkung, die wir in der Vergleichsgruppe angetroffen haben, entfällt die Hälfte auf Hirntumoren und Myelosen, während sich der Rest auf uncharakteristische Einzelfälle verteilt.

3. Gruppe: Infekte.

Von den zugrunde liegenden 94 Fällen zeigten 37, d. h. 39% (Mutungsbereich 56—24%) eine deutliche serofibrinöse Bindegewebssdurchtränkung. Auch hier besteht demnach ein statistisch gesicherter Unterschied gegenüber der Gruppe des rheumatischen Formenkreises, da sich die Mutungsbereiche nicht überschneiden. Auf den geringsten Stärkegrad entfallen 10, auf den mittleren 17 und auf den höchsten 10 Fälle. Insofern verhält sich diese Gruppe wie die Rheumagruppe. Dagegen ergibt sich ein wichtiger Unterschied hinsichtlich der Lokalisation des stärksten Befalls. In dieser Gruppe entfallen auf

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	6 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	0 Fälle
Mesopharynx	5 Fälle
Tuben und Umgebung	7 Fälle
Uvula	19 Fälle

Daraus kann man entnehmen, daß im Gegensatz zur 1. Gruppe wiederum die Uvula an der Spitze steht, während alle übrigen Lokalisationen — darunter auch die Umgebung der Gaumenmandeln — weit zurücktreten.

4. Gruppe: Chronische Herzinsuffizienz.

Wir haben in 7 von 20 Fällen, d. h. in 35% (Mutungsbereich 70 bis 8%) das Merkmal der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung gefunden. Der große Mutungsbereich ist durch die kleine Zahl bedingt. Trotzdem erreicht er nicht die untere Grenze des Mutungsbereiches der Rheumagruppe, so daß auch hier eine statistische Sicherung vorliegt.

Hinsichtlich der stärksten Lokalisation steht auch in dieser Gruppe die Uvula an der Spitze.

5. Gruppe: Urämie.

In dieser Gruppe haben wir das Merkmal bei 18 von 23 Fällen, d. h. 83% (Mutungsbereich 98—45%) angetroffen. Bemerkenswert ist, daß ein geringer Stärkegrad der serofibrinösen Bindegewebsdurchtränkung hier überhaupt nicht vorkommt, sondern sämtliche Fälle sich auf den mittleren und stärksten Grad verteilen. Hierin besteht eine gewisse Gegensätzlichkeit zur Gruppe der Rheumatiker, bei der die geringeren Stärkegrade zahlreich vertreten sind. Folgende Lokalisationen zeigen den jeweils stärksten Befall:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	2 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	0 Fälle
Mesopharynx	3 Fälle
Tuben und Umgebung	2 Fälle
Uvula	11 Fälle

In dieser Verteilung kommt ein gegensätzliches Verhältnis zur Rheumagruppe zum Ausdruck, indem die Uvula bei den Urämiern an der Spitze, bei den „Rheumatikern“ an letzter Stelle steht. Die Gründe für dieses unterschiedliche Verhalten werden noch zu erörtern sein. Es kommt auch zum Ausdruck, wenn man die 14 Fälle des rheumatischen Formenkreises, die unter den Zeichen der Azotämie gestorben sind, hinsichtlich der stärksten Lokalisation der serofibrinösen Bindegewebsdurchtränkung überprüft. Hierbei ergibt sich folgendes:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	8 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	2 Fälle
Mesopharynx	1 Fall
Tuben und Umgebung	0 Fälle
Uvula	3 Fälle

Es ist ersichtlich, daß hier das Verteilungsschema des rheumatischen Formenkreises eingehalten wird.

II. Als 2. Merkmal wird nunmehr in den einzelnen Gruppen die *Narbenbildung* zu untersuchen sein. Wir verstehen darunter deutlich sichtbare narbige Sklerosen der Submucosa und der benachbarten Skeletmuskulatur. Zweifelhafte Befunde wurden nicht berücksichtigt.

1. Gruppe: Rheumatischer Formenkreis.

Narben im oben angegebenen Sinne haben wir in 60 von unseren 84 Fällen gefunden, d. h. in 71% (Mutungsbereich 85—54%). Auch hier haben wir entsprechend unserem Vorgehen bei der serofibrinösen Bindegewebsdurchtränkung die Orte der stärksten Ausprägung in den einzelnen Fällen festgelegt und dabei folgendes gefunden:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	30 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	4 Fälle
Mesopharynx	7 Fälle
Tuben und Umgebung	1 Fall
Uvula	18 Fälle

Es stellt sich also ein der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung analoges Zahlenverhältnis heraus. Dieses Ergebnis ist Ausdruck der Tatsache, daß die serofibrinöse Bindegewebssdurchtränkung mit Bildung narbiger Sklerose ausheilen kann.

Betrachtet man nun nicht nur den Ort der stärksten Lokalisation in jedem Einzelfall, sondern zählt sämtliche bedeutenden Narben zusammen, so haben wir insgesamt 148 Narbenbezirke bei unseren 60 narbentragenden Rheumafällen gefunden. Diese 148 Narbenbezirke verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Lokalisationen:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	69 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	15 Fälle
Mesopharynx	16 Fälle
Tuben und Umgebung	16 Fälle
Uvula	32 Fälle

Hieraus ist ersichtlich, daß die Tonsillenumgebung weitaus an erster Stelle steht, während die Uvula erst im weiten Abstand folgt und die übrigen Lokalisationen ganz zurücktreten, d. h. daß unsere bisher gewonnenen Ergebnisse auch bei dieser Betrachtungsweise bestätigt werden.

2. Gruppe: Uncharakteristische Vergleichsfälle.

Narbenbildung wurde in 33 von insgesamt 71 Fällen angetroffen, das sind 47 % (Mutungsbereich 65—21 %). Die Lokalisation der stärksten Narbenbezirke in den einzelnen Fällen ergibt für die

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	8 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	2 Fälle
Mesopharynx	0 Fälle
Tuben und Umgebung	12 Fälle
Uvula	11 Fälle

Es ist ersichtlich, daß im Gegensatz zur Gruppe des rheumatischen Formenkreises die Tonsillenumgebung ihre führende Stellung eingebüßt hat.

In den 33 positiven Fällen hatten wir insgesamt 59 Narbenbezirke feststellen können. Diese verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Lokalisationen:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	22 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	2 Fälle
Mesopharynx	2 Fälle
Tuben und Umgebung	15 Fälle
Uvula	18 Fälle

Das Verhältnis der Lokalisationen bestätigt die bisherigen Befunde und stimmt mit den Verhältnissen der serofibrinösen Durchtränkung überein. Der relativ hohe Befall der Tonsillenumgebung in dieser Art der Zusammenstellung ist bei der Häufigkeit abgelaufener Entzündungen an dieser Stelle nicht überraschend. Das wesentliche ist die Festlegung des Ortes der *stärksten* Lokalisation im Einzelfall (s. oben) und hier tritt die Schleimhaut in der Umgebung der Tonsillen wieder deutlich zurück.

3. Gruppe: Infekte.

Von insgesamt 94 Fällen zeigen 21 deutliche Narben, das sind 22% (Mutungsbereich 38—11%). Die Verteilung des stärksten Befalls in den Einzelfällen ist folgende:

Schleimhaut in Umgebung der Gaumentonsillen	5 Fälle
Zungenwurzel und Epiglottis	1 Fall
Mesopharynx	1 Fall
Tuben und Umgebung	14 Fälle
Uvula	0 Fälle

Die Verteilung sämtlicher beobachteter Narbenzüge auf die einzelnen Gewebsorte bestätigt diesen Befund und soll nicht im einzelnen wiedergegeben werden.

Ebenso haben wir in den Gruppen 4 (chronische Herzinsuffizienz) und 5 (Urämie) die gleichen zahlenmäßigen Verteilungsregeln gefunden. Wegen der geringen Zahl der Fälle soll von einer Wiedergabe im einzelnen Abstand genommen werden.

III. Wir wenden uns jetzt der Betrachtung des 3. Merkmals, der *Infiltration der Schleimdrüsen mit Rundzellen* (Plasmazellen und Lymphocyten) zu. Die zahlenmäßigen Ergebnisse der Verteilung auf die einzelnen Gruppen sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. *Verteilung der Rundzellinfiltrate innerhalb der Schleimdrüsen und Glandula sublingualis.*

		Gesamtfallzahl	Starke, hervortretende Infiltrate	Geringe Infiltrate	Fehlende Infiltrate
I.	Formenkreis des Rheumatismus	84	51 Fälle (60%) (Mb. 76—44%)	30 Fälle	3 Fälle
II.	Uncharakteristische Vergleichsfälle	71	25 Fälle (35%) (Mb. 53—19%)	27 Fälle	19 Fälle
III.	Infekte	94	27 Fälle (28%) (Mb. 44—16%)	37 Fälle	30 Fälle

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Gruppe des rheumatischen Formenkreises mit 60% an der Spitze steht. Ferner sehen wir, daß in

dieser Gruppe Infiltrate nur äußerst selten völlig vermißt werden, während sie in den übrigen Gruppen doch in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle fehlen können. Aus den Zahlen geht hervor, daß Rundzellinfiltrate in den Gruppen 2 und 3 etwa gleich häufig stark vorhanden sein wie völlig fehlen können. Daraus möchten wir entnehmen, daß das Merkmal für die Gruppen 2 und 3 keine charakteristische Bedeutung im Sinne einer Gruppen-eigenschaft besitzt. Bei den Vergleichsgruppen der chronischen Herz-insuffizienz und Urämie sind die Zahlen zu gering und deshalb nicht in die Tabelle aufgenommen worden. Sie entsprechen in ihrem gegen-seitigen Verhältnis der Gruppe des rheumatischen Formenkreises.

Eine erhebliche Differenz zwischen „Rheumatikern“ und allen übrigen Gruppen findet sich in der topographischen Verteilung der stärksten Rundzellinfiltrate. Diese ist in der Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2. *Lokalisation der stärksten Rundzellinfiltrate in den Schleimdrüsen und in der Glandula sublingualis.*

		Schleim-haut in Um-gabe-ung der Ton-sillen	Zungen-wurzel und Epi-glottis	Meso-pharynx	Tuben und Um-gebung	Uvula	Glandula sub-lingualis
I.	Formenkreis des Rheumatismus	7 Fälle	3 Fälle	3 Fälle	8 Fälle	16 Fälle	14 Fälle
II.	Uncharakteristische Vergleichsfälle	12 Fälle	1 Fall	1 Fall	5 Fälle	4 Fälle	2 Fälle
III.	Infekte	12 Fälle	2 Fälle	2 Fälle	6 Fälle	4 Fälle	1 Fall

Aus der Tabelle ist folgendes zu entnehmen: In der Rheumagruppe ist das Zahlenverhältnis von Tonsillarumgebung zur Summe der übrigen Lokalisationen etwa 1:6. In den beiden anderen Gruppen ist das gleiche Verhältnis etwa 1:1. Die Vergleichsgruppen der chronischen Herz-insuffizienz und Urämie sind wegen der geringen Zahl nicht mit niedergeschrieben. Das ins Auge gefaßte Verhältnis beträgt in beiden etwa 1:2. Diese Feststellungen sollen lediglich dem Nachweis dienen, daß die Gruppe des rheumatischen Formenkreises sich deutlich gegen die anderen Gruppen abhebt. Auffallend ist nur, daß bei dem Merkmal der rundzelligen Infiltration die topographische Verteilung sich gerade entgegen gesetzt verhält wie bei der serofibrinösen Durchtränkung und den Narben, wo die Gegend um die Gaumentonsillen stets an erster Stelle stand.

Diesem Verhalten haben wir besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Am Beispiel der 84 Fälle des rheumatischen Formenkreises läßt sich das antagonistische Verhalten zwischen serofibrinöser Bindegewebssdurchtränkung und Rundzellinfiltraten in den Drüsen gut darstellen und

beleuchten. Zur Klärung dieses auffallenden Befundes erschien unsere Gruppe 1 deswegen besonders geeignet, weil hier beide Merkmale sowohl qualitativ als auch quantitativ am stärksten vertreten sind. Es stellt sich nun bei der Durchmusterung des Materials nach diesem Gesichtspunkt folgendes Ordnungsprinzip heraus: Es ergeben sich 3 Typen.

Typ 1. Hier beherrscht die serofibrinöse Bindegewebss durchtränkung völlig das Bild. Dieses Überwiegen kann nach 2 topographischen Gesetzmäßigkeiten geschehen. Einmal ist geradezu eine Überschwemmung des submucösen Gewebes und oft auch der anliegenden Muskelbezirke in den meisten unserer untersuchten Schleimhautregionen eingetreten. Zum anderen tritt nur in den Schleimhautbezirken in der Umgebung beider Tonsillen eine maximale serofibrinöse Durchtränkung auf, während in den anderen Gewebsbezirken eine quantitativ viel geringere zu verzeichnen ist. Alle hier einzuordnenden Fälle (12 von 84) zeigten auffallend wenige Rundzellinfiltrate in den Drüsen. Bei den diffus über schwemmt Bezirken konnten sie überall vereinzelt innerhalb der Drüsenläppchen gefunden werden. In der anderen Gruppe liegen sie dagegen besonders selten in der Nähe der Tonsillen. Eine stärkere Lokalisation kann in der Uvula verzeichnet werden.

Typ 2. Hierher gehören jene 25 Fälle aus dem Formenkreis des Rheumatismus, bei denen die Rundzellinfiltrate in den Drüsen stark überwiegen. Dem topographischen Verhalten der serofibrinösen Durchtränkung entsprechend gibt es auch hier 2 Möglichkeiten. Entweder wir finden in den meisten untersuchten Gewebsbezirken vermehrte Rundzellinfiltrate in den Drüsen, oder sie sind nur an einer Stelle gewaltig vermehrt, und zwar meist in der Uvula. Alle Fälle zeigen nur eine geringe serofibrinöse Durchtränkung. Im Gegensatz zum Typ 1 liegen überall in der Submucosa und in der anliegenden Muskulatur ausgedehnte Narbenbezirke. Auch bei der Beachtung dieses Merkmals zeigt die Uvula eine topographische Bevorzugung.

Typ 3. In dieser Gruppe sind alle Fälle zusammengefaßt, bei denen beide Merkmale in gleicher Verteilung und Menge vorkommen.

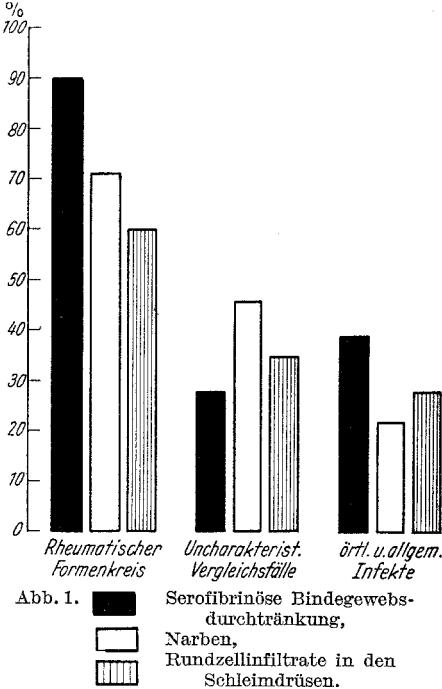
Wir stellen zusammenfassend fest, daß in den meisten Fällen die serofibrinöse Durchtränkung, die rundzellige Infiltration und die Narbenbildung zu gleichen Teilen gemischt vorkommen. Daneben überwiegt in einer kleinen Zahl der Fälle entweder die serofibrinöse Durchtränkung bei fast vollständigem Fehlen der Rundzellinfiltrate und Zurücktreten der Narben, oder es überwiegen die Rundzellinfiltrate und Narben bei Zurücktreten der serofibrinösen Durchtränkung. Wir sehen uns daher zu der Deutung berechtigt, hierin den Ausdruck einer unterschiedlichen zeitlichen Phase im Ablauf der Entzündung zu sehen: Das alleinige Überwiegen der serofibrinösen Durchtränkung zeigt das frischere Stadium, das Überwiegen der Rundzellinfiltrate und Narben das ältere

an. Es ist auch durchaus verständlich, daß die größte Zahl der Fälle zeitlich in der Mitte zwischen beiden Extremen liegt.

Wenn wir nunmehr unter diesem Gesichtspunkt das oben festgestellte Mengenverhältnis zwischen serofibrinöser Durchtränkung und Rundzellinfiltraten in der Umgebung der Gaumentonsillen betrachten, sehen wir uns berechtigt, auch hierin nur den Ausdruck dafür zu sehen, daß ein grundsätzlich gleicher Entzündungsvorgang in verschiedenen Phasen seines zeitlichen Ablaufes angetroffen wurde.

Besprechung der Ergebnisse.

Bei den vergleichenden Untersuchungen der Rachenschleimhaut haben sich uns die 3 wesentlichen Merkmale — serofibrinöse Bindegewebsdurchtränkung, Vorkommen von Narbenbezirken und die Rundzellinfiltrate in den Schleimdrüsen und den Glandulae sublinguales — zur Klärung unserer Fragestellung angeboten. Bei der kritischen Auswertung der gewonnenen Ergebnisse müssen folgende Deutungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden:



1. Es könnte sich um eine zufällige Erscheinung handeln.
2. Die Häufung der Merkmale könnte an einen bestimmten Todesmechanismus gebunden sein. Da die „Rheumatiker“ vorwiegend unter gleichen Todesmechanismen sterben, könnte die Häufung der Merkmale dadurch bedingt sein.
3. Es könnte sich um eine für den rheumatischen Formenkreis wesentliche und mit Gesetzmäßigkeit zugeordnete Erscheinung handeln, wobei 2 Möglichkeiten zu unterscheiden sind:
 - a) die erhobenen Befunde sind Ausdruck der allgemeinen rheumatischen Infektion,
 - b) die erhobenen Befunde spielen eine Rolle für die Pathogenese des Rheumatismus.

Die 1. Frage ist leicht zu beantworten. Wir haben, wie die Abb. 1 zeigt, das numerische Vorkommen unserer 3 betrachteten Merkmale —

serofibrinöse Bindegewebssdurchtränkung, Narbenbildung und Rundzellinfiltrate in den Drüsen — in den 3 Hauptgruppen — Formenkreis des Rheumatismus, uncharakteristische Vergleichsfälle und Infekte — schematisch nebeneinandergestellt. Die erste Säulengruppe umfaßt den rheumatischen Formenkreis, die zweite die Vergleichsfälle und die dritte die örtlichen und allgemeinen Infekte. In jeder Gruppe sind die 3 Merkmale durch einzelne Säulen dargestellt. Aus einer vergleichenden Betrachtung der Abb. 1 wird ersichtlich, daß die Gruppe der „Rheumatiker“ in allen 3 Merkmalen weitaus am häufigsten befallen ist. Aus Gründen der übersichtlichen Darstellung sind die Mutungsbereiche fortgelassen worden. Wie die Einzelbefunderhebung jedoch gezeigt hat, besteht auch hier in fast allen Fällen ein statistisch gesicherter Unterschied. Das heißt, das gehäufte Vorkommen einer serofibrinösen Durchtränkung, die Bildung vermehrter Narbenbezirke und die reichlichen Rundzellinfiltrate in den Schleimdrüsen und den Glandulae sublinguales sind der rheumatischen Infektion zugeordnet.

Damit reicht unsere Feststellung bereits in die Beantwortung der dritten von uns gestellten Frage. Ehe jedoch der weiteren Deutung in dieser Richtung Raum gegeben werden kann, muß die Abhängigkeit der einzelnen Merkmale von den verschiedenen Todesmechanismen geklärt werden. Aus diesem Grunde waren die Vergleichsgruppen der chronischen Herzinsuffizienz und der Urämie gebildet worden.

Die erste dieser beiden Gruppen kann durch den numerischen Vergleich unserer beiden ersten Merkmale vom Rheumatismus sicher abgegrenzt werden. Das Vorkommen der serofibrinösen Durchtränkung (35 %) und der Narbenbezirke (50 %) zeigen den deutlichen Unterschied an. Eine ebenso klare Differenz ergibt die Gegenüberstellung des Merkmalbefalls in der Einteilung in 3 Stärkegrade. Die Fälle der chronischen Herzinsuffizienz weisen vorwiegend den ersten (schwachen) Grad, die des Formenkreises des Rheumatismus den zweiten und dritten Grad auf.

Die numerische Auswertung der Merkmalshäufigkeit stellt jedoch keinen Unterschied zur Gruppe der Urämien her.

Wir sind deshalb einer weiteren kritischen Sichtung unserer Merkmale nachgegangen. Es wurde in jedem unserer 300 Fälle der Ort der Rachenschleimhaut in den 13 zur Beobachtung gekommenen histotopographischen Bezirke festgelegt, der den *stärksten Befall* mit jeweils einem unserer 3 Merkmale zeigte. Hier trat so deutlich der Unterschied zwischen dem Formenkreis des Rheumatismus und der Urämie, die sich bei dieser Auswertung der Merkmale in der Beurteilung aller 3 Möglichkeiten antagonistisch verhalten, hervor, daß eine Abhängigkeit der Erscheinungen beim „Rheumatismus“ von unmittelbar vor dem Tode eingetretenem Merkmalsbefall verneint werden kann. Damit sind die ersten beiden Deutungsmöglichkeiten ausgeschlossen worden.

Durch die weitere Auswertung unserer Befunde wird die Sonderstellung der Gruppe des rheumatischen Formenkreises bewiesen. Der Antagonismus in der Auswahl des stärksten Befalles eines bestimmten Schleimhautbezirkes besteht darin, daß die Fälle des rheumatischen Formenkreises eine eindeutige und nicht übersehbare Beziehung zu der Schleimhaut in der Umgebung der Gaumentonsillen haben. Serofibrinöse Durchtränkung und Narbenfelder treten an diesem Ort auffallend häufig und auch im Einzelfall besonders stark auf. Die Rundzellinfiltrate sind hier dagegen seltener als in allen anderen Vergleichsgruppen.

Dieser Antagonismus der *Lokalisation des stärksten Befalles* und das *numerische*, statistisch gesicherte vermehrte Vorkommen der Merkmale beweisen die Gesetzmäßigkeit der Zuordnung der Erscheinungen zum Formenkreis des Rheumatismus.

Es bleibt nun noch zu entscheiden, ob unsere Befunde nur ein besonderer örtlicher Ausdruck im Rahmen einer allgemeinen rheumatischen Infektion darstellen, oder ob sie eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielen.

Bei der Gruppe des rheumatischen Formenkreises ist die Umgebung der Gaumentonsillen sowohl im Einzelfall als auch in der Gesamtgruppe weitaus am stärksten von der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung befallen. Diese Lokalisationsregel bietet eine wichtige Handhabe zur Entscheidung der soeben gestellten Frage. Die Auffassung, es handele sich um ein Teilsymptom der allgemeinen rheumatischen Infektion ist nicht in der Lage, die Lokalisationsregel zu erklären. Wir vermögen nicht einzusehen, warum eine allgemeine infektiös-toxische Wirkung vorwiegend in der Nähe eines umschriebenen Schleimhautbezirkes (Gaumentonsille) zum Ausdruck kommt. Vielmehr scheint uns mit der Lokalisationsregel ein wesentlicher Hinweis gegeben zu sein, daß dem Tonsillar- und Peritonsillargebiet im Bilde des Rheumatismus eine pathogenetische Bedeutung zukommt. Naturgemäß bedarf es zur Erhärtung dieser Auffassung einer ergänzenden Untersuchung der Gaumentonsillen selbst, die von uns in einer weiteren Mitteilung gegeben wird. Wir möchten jedoch in diesem Zusammenhang daran erinnern, daß von klinischer Seite mit Recht darauf hingewiesen wurde, daß die Bedeutung der Gaumentonsille für den Rheumatismus nur im Zusammenhang mit der gesamten Rachenschleimhaut gewürdigt werden kann. Für jeden, der bedingungslos an das Dogma der tonsillogenen Fokalinfektion glaubt, werden unsere mühselig gewonnenen Ergebnisse sicher keine Überraschung bedeuten. Wir sind jedoch der Ansicht, daß bislang keine irgendwie gearteten stichhaltigen Beweise für diese viel zitierte Lehre existieren. So betonen REIMANN und HAVENS, daß die Fokalinfektion keineswegs stichhaltig bewiesen, daß vielmehr ein Zusammenhang von

Allgemeinkrankheiten mit Infekten der Zähne und Mandeln unwahrscheinlich sei.

Um der angeschnittenen Frage nach der Bedeutung der Schleimhäute des Rachenraumes für die rheumatische Infektion weiter nachzugehen, ist es erforderlich, unser Material einer neuen vergleichenden Betrachtung zu unterziehen, und zwar unter Weglassung jener Schleimhautabschnitte, die in unmittelbarer Nähe der Gaumentonsille liegen.

Wir stellen also die Frage: Wie verhalten sich innerhalb unserer Vergleichsgruppen die Schleimhäute des Rachenraumes mit *Ausnahme* der Gebiete um die Gaumentonsillen? Quantitativ steht auch dann die rheumatische Krankheitsgruppe an erster Stelle. Die 3 Merkmale werden bei der Gruppe des rheumatischen Formenkreises an sämtlichen untersuchten Lokalisationen (die Gaumentonsillen sind nunmehr ausgeschieden) in annähernd gleicher Stärke und Häufigkeit beobachtet. Bei den übrigen Gruppen sieht man eng umschriebene bevorzugte Lokalisationen des Merkmals, wobei das Gebiet der Uvula weitaus an erster Stelle steht. Erwähnenswert erscheint uns in diesem Zusammenhang, daß in zweiter Linie die Gegend der Tubeneingänge hervorragend betroffen ist. Offenbar erfolgt hierbei der Infekt von der Nasenhöhle aus.

Die Erklärung der eigenartigen Bevorzugung des Zäpfchens hinsichtlich Stärke und Häufigkeit aller 3 Merkmale sehen wir in der besonderen Angioarchitektonik dieses Gebietes (BOLCK und ARNDT). Daraus können wir schließen, daß die Rachenschleimhautveränderungen beim „Rheumatismus“ nicht im *gleichen Maße* von der örtlichen Struktur des Gefäßsystems, d. h. von einem endogenen Faktor, abhängig sind wie bei den anderen Gruppen.

Dagegen deutet der bevorzugte Befall der Tonsillarumgebung bei den Rheumaerkrankungen nachdrücklich auf eine exogene Komponente. Die schlüssige Beweisführung erfordert die ergänzende Untersuchung der Gaumentonsillen und ihrer näheren und weiteren Umgebung. — Eines jedoch kann bereits mit Sicherheit gesagt werden: Wir sind auf Grund unserer Ergebnisse berechtigt, den Schleimhäuten des Rachenraumes — auch nach Außerachtlassung der Gaumentonsillen — eine besondere pathogenetische Beziehung zum Rheumatismus zuzuschreiben. Prägnant ausgedrückt heißt das, daß die Gegend der Gaumentonsille offenbar *nur die Hauptrolle* im Rahmen der gesamten Rachenschleimhaut für die Pathogenese rheumatischer Erkrankungen spielt.

Darin sehen wir ferner den Beweis für die „Zugehörigkeit“ (SCHLEMMER) der Tonsillarregion zur Gesamtheit der Rachenschleimhaut auch unter krankhaften Bedingungen, wobei bemerkenswert ist, daß gewisse Gebiete (Uvula, Gaumentonsillen) eine Sonderstellung in quantitativer Hinsicht beanspruchen.

Zusammenfassung.

Die Rachenschleimhaut mit Ausnahme der Gaumentonsillen wird bei 300 Fällen an jeweils 9 verschiedenen Lokalisationen histologisch unter folgender Fragestellung untersucht: Welche morphologischen Befunde sind bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises an den Schleimhäuten des Rachenraumes zu erheben und welche Bedeutung besitzen sie für die rheumatische Infektion?

1. Die 3 Merkmale der serofibrinösen Bindegewebssdurchtränkung der Narbenbildung und der lympho-plasmocytären Infiltration („rundzellige“ Infiltration) werden auf ihr numerisch-statistisches und histotopographisches Vorkommen geprüft. Dabei wurden als Ergebnisse festgestellt:

2. Die Gruppe des rheumatischen Formenkreises steht in bezug auf alle 3 Merkmale zahlenmäßig weitaus an erster Stelle.

3. In bezug auf die Histotopographie der Merkmale haben sich folgende Lokalisationsregeln ergeben:

Bei den Krankheiten des rheumatischen Formenkreises steht in der Befallsstärke die Schleimhaut in der Umgebung der Gaumentonsillen bei allen anderen Fällen die Uvula an erster Stelle.

Auf die besondere Angioarchitektonik des Zäpfchens als Ursache dieser Lokalisationsregel wird hingewiesen.

Aus dem histotopographischen Vergleich der nosologischen Gruppen wird die pathogenetische Bedeutung der gesamten Rachenschleimhaut für die Krankheiten des rheumatischen Formenkreises abgeleitet, wobei der Tonsillarumgebung die Hauptrolle zuzuweisen ist. Ergänzende Untersuchungen der Gaumentonsillen sind erforderlich.

Literatur.

- BOLCK, F., u. J. ARNDT: Virchows Arch. **324**, 629 (1954), **325**, 131 (1954). — GRÄFF, S.: Zbl. Path. **53**, 369 (1931/32). — KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff. — PRIGGE, R.: Naturwiss. **25**, 169 (1937). — REIMANN, ST. P., u. W. P. HAVENS: Zit. bei H. HEINLEIN, Arch. Ohr- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk. **156**, 155 (1949). — SCHLEMMER, F.: Verh. Ges. Dtsch. Hals-Nasen- u. Ohrenärzte 1923. — Z. Hals- usw. Heilk. **6**, 1, 405 (1923).

Prof. Dr. F. BOLCK,
Pathologisches Institut Leipzig, Liebigstr. 26.