

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
[Vorsteher: Prof. Dr. med. Werner Gerlach].)

Riesenzzellbefunde bei akuter Wurmfortsatzentzündung.

Ein Beitrag zur Histopathologie der Veränderungen des
Wurmfortsatzes im Maserninkubationsstadium.

Von

Dr. W. Finkeldey,

z. Zt. Pathologe an der Deutschen Medizinschule Shanghai.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Januar 1932.)

Die pathologisch-anatomischen Kenntnisse morphologisch erfaßbarer Veränderungen des Körpers als Ausdruck zelliger Abwehrvorgänge im Verlaufe akuter Infektionskrankheiten beschränken sich vorwiegend auf Befunde, die zeitlich genommen eine Erschöpfung der Abwehrreaktionen (Anergie) und damit eine Entscheidung des Reaktionsablaufs zwischen Organismus und Erreger zuungunsten jenes darstellen.

Für das Verständnis der Entstehung des Krankheitsablaufes aber und der Wechselwirkung zwischen Körper und Erregern sind diejenigen Untersuchungen von besonderem Wert, die uns das Verhalten der Abwehrinrichtungen in der *Inkubationszeit* und im Vorläuferstadium zeigen. Sie vermitteln uns Einblicke in das immunbiologische Geschehen und tragen gleichzeitig zur Klärung klinisch-serologischer Erscheinungen bei. Es liegt auf der Hand, daß solche Befunde nur Zufallsbefunde sein können, die an operativ gewonnenem Material solcher Fälle erhoben werden, bei denen man den Ausbruch und den Verlauf einer akuten Infektionskrankheit verfolgen kann. Dabei sind die Infektionskrankheiten mit genau bekannter Inkubationszeit am wertvollsten, bei denen die Operation am Ende der Inkubationszeit und im Beginn der Prodromi liegt, so daß von vornherein der Einwand, die Operation habe den Ausbruch der Infektionskrankheit beschleunigt, zurückzuweisen ist.

In dem mir zur Verfügung stehenden Schrifttum habe ich Angaben, die diesen Voraussetzungen gerecht werden, nicht gefunden. In Virchows Arch. 281, H. 2 (1931) konnte ich erstmalig pathologisch-anatomische Befunde an den Gaumenmandeln beschreiben, die am Ende

des Maserninkubations- und zu Beginn des Vorläuferstadiums operativ entfernt worden waren¹.

Hier sei kurz das Wesentliche meiner damaligen Untersuchungen, soweit es für die Beurteilung des folgenden notwendig ist, wiederholt. Es handelte sich um einen 7jährigen Knaben, der wegen starker Vergrößerung der Mandeln mit katarrhalischen Erscheinungen und Beschwerden beim Schlucken tonsillektomiert wurde. 3 Tage nach der Operation traten typische Masern auf, deren Verlauf ein völlig normaler und komplikationsloser war.

Die histologischen Befunde zeigten einen ungewöhnlichen Reaktionszustand der Mandeln, der sich einmal äußerte in einer katarrhalischen Entzündung, besonders in den Krypten, als Reaktion auf exogene Reize und andererseits in Rückbildungsvorgängen am lymphatischen Gewebe, Wucherungsvorgängen an den Keimzentren und eigenartiger Riesenzellbildung retikularer bzw. endothelialer Zellen, sowie phagozytierer Tätigkeit der gleichen Zellen, als Antwort auf höchstwahrscheinlich endogene Reize.

Ich habe diese Befunde als den Ausdruck einer allergischen Reaktion aufgefaßt. Inwieweit die beobachtete Riesenzellbildung aber eine allergische Reaktion des Organismus überhaupt oder im vorliegenden Falle eine individuelle gewesen ist, ließ sich nicht entscheiden, da entsprechende Vergleichsfälle bisher nicht beschrieben sind.

Der notwendige Zufall hat mir nun erneut Gelegenheit gegeben, eine weitere Beobachtung zu machen, die einmal eine Bestätigung meiner ersten Befunde gibt und darüber hinaus gewisse weitere Schlußfolgerungen zuläßt, natürlich unter dem für alle biologischen Reaktionen geltenden Vorbehalt. Es handelte sich diesmal nicht um Befunde an den Mandeln, sondern am Wurmfortsatz.

8jähriger Knabe, plötzlich unter den Anzeichen einer akuten Wurmfortsatzentzündung erkrankt, wurde in der Universitätskinderklinik Basel operiert.

¹ In der Zwischenzeit wurde im Z. f. Pathol. 53, 1 (1931) eine Arbeit von Warthin referiert, die bei 4 Kindern im Maserninkubationsstadium die gleichen Riesenzellhäufungen in den Tonsillen sah.



Abb. 1.

Histologischer Befund der aus verschiedenen Abschnitten des Wurmfortsatzes entnommenen Stücke: Typische ulcerös-phlegmonöse auf Subserosa und Gekröse übergreifende, von den tiefen Buchten ausgehende Entzündung; auf den Faltenhöhen Epithel und Drüsen noch erkennbar. Keine Abweichungen von den üblichen Befunden. Auffällig reichlich vorhandene eosinophile Leukocyten in Submucosa und Muscularis.

Viel wesentlicher die Befunde am lymphatischen Apparat, soweit er nicht in die eitrige Einschmelzung einbegriffen ist. Auffallend die großen hellen, zum Teil bis an das Epithel heranreichenden und von einem schmalen nach dem Lumen zu meist halbmond förmig verdichteten Lymphzellsaum umgebenen Keimzentren (Abb. 1, Übersichtsbild).

Lymphzellen vor allem am Rand der Keimzentren in vermehrtem Untergang; Reticulumzellen gewuchert, Lymphoblasten nicht erkennbar. Das ganze Sekundärknötchen aufgelockert, besteht aus großen Zellen mit blassen Kernen und wabigem Leib mit feiner sudanophiler Bestäubung. Zwischen den Reticulumzellen und zum Teil von diesen aufgenommen massenhaft Kerntrümmer zugrundegegangener Lymphzellen. Die gleichen großen, in ihrer Gestalt auf eine sehr lebhafte Tätigkeit hindeutenden Zellen auch außerhalb der Keimzentren in der Tunica propria bis an den Epithelsaum hin.

Abb. 2.

in den Keimzentren schon bei schwacher Vergrößerung sichtbare in großer Zahl vorhandene *Riesenzellen*. Sie fallen durch ihre großen Kernzahlen auf und zeigen mannigfache Formen (Abb. 2).

Diese Riesenzellbefunde und das übrige histologische Bild stimmten so weitgehend mit den an der Gaumenmandel beschriebenen Veränderungen überein, daß ich sofort den Verdacht aussprach, es müsse sich bei der Ähnlichkeit der Befunde um gleiche reaktive Vorgänge gegen gleichartige Schädlichkeit handeln. Eine Anfrage bei der Klinik ergab, daß 2 Tage nach der Operation typische Masern aufgetreten waren, die auch in diesem Falle weiterhin normal verliefen.

Es zeigen diese Ergebnisse also übereinstimmende Befunde an Gaumenmandeln und Wurmfortsatz, die als Reaktionszustand auf das



Masernvirus und seine Toxine aufzufassen sind. Rein zeitlich sind diese Veränderungen auf den Anfang des Vorläuferstadiums und das Ende des Inkubationsstadiums zu beziehen. In beiden Fällen handelt es sich um eigenartige Reaktionen an einem lymphoepithelialen Organ mit katarrhalischen bzw. schon fortgeschrittenen entzündlichen Veränderungen des Epithels und reaktiven Vorgängen am lymphatischen Apparat, die durch Zerfallsvorgänge an den Lymphzellen einerseits und durch Wucherungen am retikulären Zellsystem, Bildung eigenartiger Riesenzellen, andererseits gekennzeichnet sind.

Es liegt auf der Hand, hier an innere Zusammenhänge zu denken, die sich aus der Einwirkung des mutmaßlichen Erregers (Masernvirus) und seines Toxins auf den Gesamtorganismus ergeben, und ich bezeichne diese Veränderungen vorläufig als das *für die Masernallergie eigenartige (spezifische) Reaktionsbild*.

Die neueren durch *v. Pirquet* begründeten Anschauungen über die Entstehung der Masern gehen dahin, daß diese als eine spezifische Reaktionskrankheit aufgefaßt werden. Man bezeichnet sie als eine Art anaphylaktischer Reaktion, wonach der Organismus erst „durch die Einwirkung seiner spezifischen Reaktionsprodukte auf die pathogene Substanz“, nämlich den Erreger oder das artfremde Antigen erkrankt. Nach *v. Pfaundler* kommt es nach erfolgter Infektion zu einer Vermehrung der Erreger, die sich sehr bald im Blut nachweisen lassen, und deren Zahl am 6. Inkubationstag die Schwelle der Abdrosselungsmöglichkeit durch Rekonvaleszentenserum überschreitet. Vor dem Ausbruch der Vorläufererscheinungen, etwa am 10. Tag wird spezifisches, vom Körper gebildetes Lysin in immer steigender Menge vom Organismus abgestoßen und durch Bakteriolyse das Maserntoxin frei. Erst vom 16. Tag ab ist die Lysusbildung soweit gediehen, daß alle Erreger vernichtet sind. In dem gleichen Maße nun, wie das Toxin frei wird, setzt im Organismus die Antitoxinbildung ein. Auch dieses Antitoxin wird zunächst völlig durch das Toxin neutralisiert; diese an die Tätigkeit bestimmter Zellkomplexe gebundene Giftabwehr fällt zusammen mit einer anergischen Phase, in welcher der Körper seine Reaktionsfähigkeit anderen Angriffen gegenüber einbüßt.

Mir scheint, als böten meine Befunde den histologischen Beweis dieser aus klinischen Beobachtungen sich ergebenden Annahme. Der Körper befindet sich im Zustande der Gesundheit in einer abgestimmten Immunitätslage, d. h. es werden von dem dazu befähigten Zellsystem dauernd spaltpilztötende Schutzstoffe gebildet, die den auf den Oberflächen der Schleimhäute sich befindenden krankmachenden Keimen ein Eindringen in den Körper an irgendeiner Stelle unmöglich machen und gleichzeitig ein ungehemmtes Wachstum derselben verhindern. Die Erreger spielen also in diesem Falle mehr die Rolle eines fakultativen Saprophyten. Dieser normale Abwehrzustand ist weitgehendst

durch äußere Umstände beeinflußbar, die wesentliche Voraussetzung ist eine normale physiologische Zelltätigkeit.

Die Art der gebildeten Schutzstoffe ist eine spezifische bzw. gruppen-spezifische, d. h. sie sind abgestimmt auf die Erreger, die der Organismus auf seinen Oberflächen beherbergt. Dieser Normalzustand ändert sich in dem Augenblick, wo die abgestimmte Reizschwelle über- oder unterschritten wird. Es ändert sich dieser normale Reaktionszustand, wenn sich ein Erreger ansiedelt, gegen den der Organismus bisher nicht sensibilisiert ist, wenn ich es so bezeichnen darf. Wir wissen, daß krankmachende Keime eine normale Schleimhaut durchwandern können, ohne an der Eintrittsstelle sichtbare Veränderungen zu hinterlassen. Eine Reaktion setzt eben nicht ein, weil Reaktionsprodukte vonseiten des Körpers (Lysine, Antitoxine usw.) bisher nicht gebildet sind.

Die Erreger, die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie keine oder nur wenig Ektotoxine bilden, sondern vorwiegend Endotoxine, können sich nun, ohne daß auch nur irgendwelche Reaktionserscheinungen örtlicher oder allgemeiner Natur einsetzen, im Organismus vermehren und in steigendem Maße die Lysinbildung und durch das frei werdende Toxin die Antitoxinbildung anregen. Zu dieser Erregergruppe gehört das uns hier beschäftigende Masernvirus.

Bei der sich steigernden Lysin- und Antitoxinbildung werden die im Verlauf der Inkubationszeit gegen das Masernvirus und seine Toxine hochgradig sensibilisierten schutzstoffbildenden Zellen und Zellsysteme soweit von ihrer bisherigen immunisatorischen Tätigkeit abgelenkt, daß es zu Beginn der Vorläufer zur Entstehung einer anergischen Phase kommt. Hierdurch können die vorher gebannten Erreger am Orte ihrer Ansiedlung krankmachende Erscheinungen erzeugen und nun selbst in das Gewebe eindringen. Es erklären sich hieraus auch die Ansichten, nach denen z. B. Streptokokken als wirkliche Erreger angesprochen werden; mir scheint es sicher, daß in alle diesen Fällen die Streptokokken und sonstige Erreger sekundär infolge eben der anergischen Phase hinzgetreten sind.

In unseren Fällen zeigen die geweblichen Bilder der Gaumenmandeln und des Wurmfortsatzes einmal den allergischen spezifischen Reaktionszustand auf das Masernvirus und zugleich die Auswirkung der anergischen Phase zu Beginn der Vorläufer, das Virulentwerden der bis dahin vom Organismus beherrschten Erreger. In beiden Fällen ergab die bakterioskopische Untersuchung in den Entzündungsherden kettenartig gelagerte Kokken, deren nähere Bestimmung nicht gemacht werden konnte, da das Material formolfixiert eingesandt worden war.

Wir können also die katarrhalisch entzündlichen Veränderungen der Mandeln auffassen als die Wirkung der in den Krypten angereicherten Erreger, die einmal das Masernvirus selbst, andererseits die nachweisbaren Streptokokken sowie andere dort vorkommende krankmachende Keime

sind. Die auslösende Ursache dieser Entzündung ist aber das endogene Moment, der allergische Reaktionszustand des mit der Abwehr dem Masernvirus gegenüber betrauten Zellsystems.

Die gleichen Verhältnisse finden sich auch am Wurmfortsatz. Auch hier sieht man eine Entzündung der Schleimhaut, die von den Krypten ihren Ausgang genommen hat, wo Erreger einen günstigen Schlupfwinkel finden. Ich möchte nach dem morphologischen Aussehen glauben, daß es sich bei den vorgefundenen Erregern um solche handelt, die zu der Gruppe der Enterokokken gehören. Die auslösende Ursache für das Virulentwerden ist auch hier die anergische Phase, die durch die ungewöhnlich hohe Beanspruchung des retikulären Zellsystems durch die Masernlysin- und Antitoxinbildung entstanden ist.

Die Gleichartigkeit der geweblichen Bilder ist wohl kaum zu bezweifeln. Ich glaube nicht, daß man das Vorhandensein des Masernvirus auf der Wurmfortsatzschleimhaut annehmen muß, um ihre Entzündung zu erklären, wie auch der Einwand völlig unberechtigt ist, daß hier zufällig eine Appendicitis verwickelnd hinzutreten sei.

Es ist überflüssig, die Theorien über die Entstehung der Wurmfortsatzentzündung bekanntzugeben. In diesem Falle, Appendicitis im Inkubationsstadium der Masern, ist die Entzündung von der Darmlichtung her entstanden unter Bildung eines typischen Aschoffschen Primärinfektes. Die Hilfsursache aber, die man bisher immer nahm, steht in diesem Falle fest, und darin liegt die Bedeutung dieser Befunde auch für unsere Ansichten über die Entstehung der Wurmfortsatzentzündung. Sie ist histologisch gekennzeichnet durch Zerfalls- und Wucherungsvorgänge an Lymphzellen bzw. dem reticuloendothelialen Zellapparat, die ich mit den eigenartigen Riesenzellbildungen zunächst als spezifische allergische Reaktion bei Masern bezeichnen möchte.

Eugen Albrecht hat einen ähnlichen allgemeineren Standpunkt hinsichtlich des Wurmfortsatzes eingenommen. Er bezeichnet ihn als eine Immunisierungsstätte für Spaltpilze mittels des Lymphzellenlagers, welches Antikörper liefere.

Klemm spricht von einem labilen Gleichgewicht zwischen Infektion und Immunität und zieht als Beweis dieser Ansicht die Beobachtung heran, daß ein dauernder zur Lichtung gerichteter Leukocytenstrom dem Eindringen von Spaltpilzen entgegenwirkt.

Renn hat die Meinung vertreten, daß sich am Eingang wichtiger Abschnitte des Verdauungsschlauches (Wurmfortsatz und Gaumenmandeln) lymphatisches Gewebe anhäufe, wo „es bei notorischer Anreicherung der Bakterienflora nur durch histologisch verschiedenes, aber physiologisch wohl gleichwertiges Deckepithel gegen die Invasion dieser oft aktiv virulenten oder jedenfalls stets latent pathogenen Bakterienflora geschützt ist“.

Die meiste Beachtung verdient entschieden die Ansicht *E. Albrechts*, ja ich glaube, daß meine Befunde einen Beweis für seine Anschauung bieten. Die Bedeutung des lymphatischen Gewebes für das immun-

biologische Geschehen ist aber nicht an Gaumenmandel und Wurmfortsatz gebunden, sondern ist allgemein. Sie läßt sich jedoch an den Lymphocytenlagern histologisch am sichersten nachweisen, weil wir hier an den sehr reichlich vorhandenen Reticulumzellen den Reaktionszustand besser ablesen können. Aus dieser Allgemeinreaktion erklären sich auch die weiteren klinischen Erscheinungen. Es ist bekannt, daß Enterocolitiden eine häufige Erscheinung bei Masernepidemien sind. Auch hier ist die unmittelbare Ursache in der Virulenz erhöhung und vermehrter Toxinbildung der Darmspaltpilze zu suchen, die mittelbare Ursache aber ist die Abschwächung der spaltpilztötenden Schutzstoffbildung.

Die Bedeutung des lymphatischen Apparates bei infektiös-toxischen Vorgängen haben wir durch die Untersuchungen bei der Diphtherie (*Oertel, Bulloch und Schmorl, Waschkeowitz, Councilman, Mallory und Pearce, Welch und Flexner*), für die Dysenterie durch *Ssyssojew*, für den Typhus und Typhusvaccine durch *Matko, Askanazy u. a.* und vor allem in jüngerer Zeit durch die Untersuchungen *Wätjens* über die toxischen Schädigungen des lymphatischen Gewebes durch Arsen kennen gelernt. Alle diese Beobachtungen finden auch in meinen Fällen eine Bestätigung.

Der Unterschied gegenüber den bisherigen Befunden an den Keimzentren sind die Riesenzellbildungen, die zeitlich scheinbar auf das Inkubationsstadium und die Vorläufer beschränkt sind, d. h. auf die Zeitspanne, in der die Sensibilisierung dem Maserntoxin gegenüber erfolgt. Daraus ergibt sich auch die Berechtigung, sie als *spezifische allergische Reaktionsprodukte* zu bezeichnen.

Es ist selbstverständlich, daß diese beiden Fälle nicht genügen, um daraus allgemeingültige Schlußfolgerungen zu ziehen, es müssen schon mehrere gleichartige Beobachtungen vorliegen. Vor allem aber bei der Wurmfortsatzentzündung ergeben sich verschiedene Fragen, die einer Lösung harren. Es wird im Appendicitisschrifttum immer wieder auf das gehäufte Auftreten von Fällen bei Anginen, Grippe usw. beschrieben. Sollten dort nicht ähnliche auslösende endogene Einflüsse nachweisbar sein? Stellen nicht die bei den Fällen akuter Wurmfortsatzentzündung immer wieder zu findenden großen hellen Keimzentren mit ihrem gewucherten Reticulum, mit dem Lymphzellenuntergang und den reichen Phagocytosen den Ausdruck einer ungewöhnlichen Reaktion dar, die eher zurückzuführen ist auf einen den Organismus allgemein treffenden endogenen Reiz als auf eine durch die örtliche Entzündung bedingte erhöhte Aufsaugungstätigkeit? Lassen sich nicht doch an die Stelle gewisser Hilfsursachen, deren Bestimmung bisher immer noch aussteht, morphologisch feststellbare Zellvorgänge als Ausdruck biologischer Reaktionen setzen? Auch hier genügt dieser eine Fall nicht, um alle Fragen endgültig zu beantworten. Er bietet aber eine Menge Anhaltspunkte für die Wege, die wir zur Beantwortung einschlagen können.

Schrifttum.

Albrecht, Eugen: Die Bedeutung des Wurmfortsatzes und des lymphatischen Apparates des Darmtractus. *Msch. Geburtsh.* **23** (1906). — *Aschoff, L.:* Die Wurmfortsatzentzündung. Jena 1908. — *Askanazy:* Münch. med. Wschr. **1**, 23, 34/35. — *Bullock u. Schmorl:* Beitr. path. Anat. **16** (1894). — *Councilman, Mallory and Pearce:* J. Boston Soc. med. Sci. **1901**. — *Christeller, Erwin u. Edmund Mayer:* Wurmfortsatzentzündung. Handbuch der spez. pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. IV, 3. — *Finkeldey, W.:* Über Riesenzellbefunde an den Gaumenmandeln, zugleich ein Beitrag zur Histopathologie der Mandelveränderungen im Maserninkubationsstadium. *Virchows Arch.* **281** (1931). — *Klemm, P.:* Dtsch. Z. Chir. **81** (1906). — *Matko:* Z. f. exper. Path. **19** (1918). — *Renn, P.:* Frankf. Z. Path. **19** (1916). — *de Rudder, B.:* Die Masern. Erg. Med. **14** (1930). — *Ssyssojew:* *Virchows Arch.* **250** (1924). — *Waschkewitz:* *Virchows Arch.* **159** (1900). — *Wätjen J.:* *Virchows Arch.* **256** (1925). — *Welch u. Flexner:* Bull. Hopkins Hosp. **2** (1891).
