

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Professor Dr. *W. Hueck*].)

Die Beteiligung des Wurmfortsatzes bei Allgemeininfektionen.

Von

Dr. phil. **Walter Goeters.**

Mit 21 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 9. Oktober 1933.)

Inhaltsübersicht.

- A. Einleitung (S. 886).
- B. Fragestellung (S. 887).
- C. Methodik (S. 888).
- D. Untersuchungsergebnisse am menschlichen Leichenmaterial (S. 889).
- E. Tierversuche (S. 896).
 - 1. Die enterogene Bakterienwirkung auf die Schleimhaut des Wurmfortsatzes (S. 898).
 - 2. Die histologischen Veränderungen in der Schleimhaut des Wurmfortsatzes nach Einspritzen von Keimen in die Lymphbahnen (S. 899).
 - 3. Die histologischen Veränderungen in der Appendixwand nach Einspritzen von Keimen in die Blutbahn (S. 900).
 - a) Das histologische Bild der Appendix bei hämatogener Staphylokokkeninfektion (S. 901).
 - b) Das histologische Bild der Appendixinfektion nach hämatogener Zufuhr von Streptokokken (S. 904).
- F. Befunde am Operationsmaterial (S. 905).
- G. Allgemeine Besprechung der Ergebnisse (S. 908).
- H. Zusammenfassung (S. 910).
- Schrifttum (S. 911).

A. Einleitung.

Bei der Entstehung der Blinddarmentzündung spielt nach allgemeiner Ansicht die bakterielle Infektion eine überragende Rolle. Zweifelhaft erscheint es dagegen, ob diese Infektion von sich aus das Krankheitsbild auslöst, oder ob nicht andere Vorgänge, wie sie etwa in der Gefäßkrampftheorie von *Ricker*²⁷ oder in der Intoxikationstheorie von *Heile*¹⁴ geschildert werden, als auslösende Ursachen wirksam werden. Umstritten ist auch heutigen Tages noch die Frage, welche Keime die Appendicitis bewirken und auf welchem Wege die Ansteckung erfolgt. Im wesentlichen geht der Streit dabei um die Fragen, ob es sich um ortsansässige Spaltpilze handelt oder um ortsfremde, die etwa durch Verschlucken aus der Mundhöhle oder auf dem Blutwege von anderen Entzündungsherden aus dem Körper in die Appendix hineinkommen und hier ihre Tätigkeit entfalten.

Durch die bekannten Arbeiten von *Aschoff*³ und seiner Schule ist zwar, besonders in letzter Zeit durch *Gundel*¹³ und seine Mitarbeiter, sichergestellt, daß ein großer

Teil der Entzündungen des Wurmfortsatzes vom Darminhalt her, also enterogen zustande kommt, aber immer wieder wird im Schrifttum die Frage miterörtert, ob nicht doch in manchen Fällen auch eine Ansteckung auf dem Blutwege eine Rolle spielen könnte. Bekannt sind die Auseinandersetzungen zwischen *Aschoff*³ und *Kretz*²⁰, in denen der letztere immer wieder auf die Möglichkeit einer hämatogenen Appendicitis aufmerksam gemacht hat. Allerdings stellte es sich sehr bald heraus, daß die Untersuchungen von *Adrian*¹, der als erster diese Fragen durch Tierexperimente zu lösen versuchte, auf falschen Deutungen beruhten. Insbesondere zeigten *Ghon* und *Namba*¹¹, daß die von *Adrian* beschriebenen Veränderungen im allgemeinen auf Spontanerkrankungen der Kaninchen zurückzuführen sind. Alle späteren Autoren haben vergeblich versucht, durch Bakterieneinspritzung in die Blutbahn eine ausgedehnte Blinddarmentzündung zu erzielen. Ebenso wenig gelang der häufige Nachweis von pyämischen Metastasen in den Leichen von Leuten, die an septischen Krankheiten gelitten hatten. *Oberndorfer*²⁴, der sich besonders mit der zuletzt erwähnten Frage beschäftigt hat, wies darauf hin, daß in diesen Fällen sehr viel öfter Metastasen in der übrigen Darmschleimhaut gefunden werden können als gerade im Blinddarm. Vor allem wird die Anschauung bekämpft, daß im Wurmfortsatz entzündliche Veränderungen innerhalb der Follikel, die auf dem Blutwege entstanden sind, eine irgendwie hervorragende Rolle spielen. Der Durchbruch vereiterter Follikel wird von vielen Forschern für ein Kunstprodukt gehalten. Hierher gehört auch der Kampf um die Beziehungen zwischen Angina und Blinddarmentzündung, der in letzter Zeit von *Hilgermann* und *Pohl*¹⁶, angeregt durch *Aschoff* und seine Schule, in dem Sinne entschieden zu sein scheint, daß Bakterien aus der Mundhöhle auf dem Wege durch den Darm auch in den Wurmfortsatz gelangen können, daß dagegen die Keimverschleppung auf dem Blutwege wahrscheinlich gar nicht in Frage kommt und daß es sich bei Angina und Blinddarm-entzündung wahrscheinlich um zwei ganz verschiedene Erkrankungen handelt.

Trotzdem schien uns die Annahme, daß eine Ansteckung der Appendix auf dem Blutwege abzulehnen sei, aus verschiedenen Gründen zum mindesten nicht ausreichend bewiesen. So haben Untersuchungen von *Krauspe*¹⁹ und Mitarbeitern in der letzten Zeit gezeigt, daß auch bei den Tonsillen innigere Beziehungen zu Stoffen und besonders zu Bakterien bestehen, die in der Blutbahn kreisen und daß diese Blutbestandteile sogar in den Mandeln ausgeschieden werden können. Es erschien daher wertvoll die Abwehrvorgänge des Blinddarmgewebes gegen hämatogene Schädigungen noch einmal genauer zu untersuchen, um eine klare Antwort auf die genannten Fragen zu erhalten*.

B. Fragestellung.

Es versteht sich von selbst, daß die Frage nach der Keimabwehr im Blinddarmgewebe nur mit Hilfe von bakteriologischen und anatomischen Methoden angegriffen werden konnte. Das gelingt in idealer Weise wohl allein im Tierversuch, und der ist leider nur sehr bedingt zu verwerten, da es bisher wohl kaum gelungen sein dürfte an einem Objekt, das sich mit den anatomischen Verhältnissen des Menschen vollkommen vergleichen läßt, eine Erkrankung zu erzeugen, deren Verlauf wirklich, auch

* Die Untersuchungen erfolgten auf Veranlassung und unter Aufsicht von Herrn Professor Dr. *Krauspe*.

klinisch, einer menschlichen Appendicitis entspricht. Fast unmöglich erscheint es, wie wir später noch genauer ausführen werden, nur an Hand von Operationsmaterial eine Klärung dieser Dinge auffinden zu wollen. Ein Beispiel dafür bietet unserer Ansicht nach der Fall von Pneumokokken-appendicitis, den *Gundel* und *Süßbrich*¹³ mitgeteilt haben. Diese Autoren nahmen zuerst eine hämatogene Entstehung der Blinddarmentzündung an, während *Gundel* jetzt den Fall durch Verschlucken von Keimen und enterogene Ansteckung erklären zu müssen glaubt. Man könnte schließlich auch noch eine dritte Möglichkeit erörtern und annehmen, daß die Keime hämatogen in die Gallenblase gelangen und durch die Gallenblase in den Darm und schließlich aus diesem in die Appendix. Überdies wissen wir aus Tierexperimenten und von der menschlichen Pneumonie, daß gerade die Pneumokokken sehr bald im Blut auftauchen können. Andererseits ist wohl selbst gegen die sehr gründlichen Untersuchungen von *Gundel* und seinen Mitarbeitern auch jetzt noch der Einwand erlaubt, daß der Nachweis von Darmkeimen in der Wand eines entzündeten Wurmes auch im Tierexperiment nur beweist, daß diese Keime eben vom Darm her in die Appendix eingewandert sind, und es ist damit ungeachtet der wichtigen Rolle, die diesen Bakterien zukommt, noch keinesfalls bewiesen, daß die Erkrankung auch allein auf diese Invasion zurückzuführen ist und nicht eben nur eine sekundäre Besiedlung darstellt. Diese Gedankengänge werden ja auch von den genannten Autoren erwogen. Es handelte sich demnach bei unseren Untersuchungen darum, den Versuch zu machen, das Bild einer hämatogenen und enterogenen Infektion des Blinddarmgewebes miteinander zu vergleichen und die bereits am Gewebe der Gaumenmandeln nachgeprüfte Frage zu entscheiden, ob es möglich ist, anatomisch sichere Anhaltspunkte für den Ansteckungsweg durch die Blutbahn festzulegen. Das war einmal im Tierexperiment möglich. Dieses war aber nur dann von Wert, wenn irgendwelche ähnliche Beobachtungen menschlicher Erkrankungen mit herangezogen werden konnten. Dahin gehört z. B. die Untersuchung des Blinddarmgewebes bei Leichen, die an Allgemeininfektion gestorben waren. Derartige allerdings spärliche Befunde liegen nur in den Beobachtungen von *Oberndorfer*²⁴, *Kretz*²⁸, *Ghon* und *Namba*¹¹ vor. Diese waren also nachzuprüfen und schließlich durch Vergleich mit geeigneten Fällen aus dem Operationsmaterial mit dem Krankheitsbild der typischen Blinddarmentzündung in Beziehung zu setzen.

C. Methodik.

Aus dem sehr großen Material des Leipziger Pathologischen Instituts wurden 120 Wurmfortsätze einer sehr gründlichen mikroskopischen und teilweise auch bakteriologischen Untersuchung unterzogen. Das Material verteilt sich wie folgt:

Gesamtzahl der untersuchten Wurmfortsätze	120
Davon stammten aus Leichenöffnungen	60
Organe Erwachsener	31
Organe von Kindern	29
Es stammten von Operationen	60
darunter Organe Erwachsener	25
Organe von Kindern	35

Größte Schwierigkeiten bot die Untersuchung der Organe aus den Leichen erwachsener Personen, da es nicht möglich war, diese wie die entsprechenden Leichen kindlicher Personen gleich nach dem Tode ausreichend zu fixieren. Auf diese Weise kam es meist zu schweren kavernösen Veränderungen, besonders zu einer Einwanderung von Darmkeimen, die eine genaue Nachprüfung unserer Fragen fast unmöglich machte.

Bei der Untersuchung des Operationsmaterials waren die Schwierigkeiten fast noch größer, da ja nur die Prüfung von Anfangszuständen der Entzündung, nicht aber, wie das eben meist der Fall war, das ausgebildete Krankheitsbild uns genügend Auskunft bieten konnte. Bei den Tierversuchen handelte es sich schließlich um einfache und wiederholte Infektionen der Kaninchen mit hämolytischen und Mundstreptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und Colibakterien. Vorbehandlung und Art der Infektion wurde in der verschiedenartigsten Weise vorgenommen, um möglichst viele Bedingungen der Ansteckung nachprüfen zu können. Über alle wichtigen Einzelheiten wird unten genauer berichtet werden. Sämtliche Wurmfortsätze wurden nach mehrtägiger gründlicher Fixierung in 10%iger Formalinlösung in möglichst kleine Querscheiben zerlegt und in der üblichen Weise in Paraffinserien geschnitten. Bei der Überprüfung der Schnitte wurden die verschiedenartigsten Bakterienfärbungen mit herangezogen.

D. Untersuchungsergebnisse am menschlichen Leichenmaterial.

Trotz des verhältnismäßig großen Materials von insgesamt 60 Organen waren ausgedehntere anatomische Veränderungen nur in 6 Fällen feststellbar. Das erscheint nicht einmal wenig, wenn man sich überlegt, daß es sich bei der Appendix im Verhältnis zu dem übrigen Darm um ein sehr kleines Organ handelt. Allerdings ist die Zahl sehr viel niedriger als bei den Tonsillen.

Das untersuchte Material geht aus der folgenden Übersicht genauer hervor.

Wurmfortsätze aus Leichen mit Allgemeininfekten:

A. Gesamtzahl der Erwachsenen	31
a) Ausgedehnte Veränderungen fehlten	in 30 Fällen
Diese zerfallen in:	
Staphylokokkensepsis	11 Fälle
Streptokokkensepsis	11 „

Pneumokokkensepsis	3 Fälle
Peritonitis	2 „
Colisepsis, Gasbrand, Parotitis streptococcica . . . je	1 Fall
b) Anatomisch deutliche Veränderungen: 1 Fall von	
Staphylokokkensepsis.	
B. Gesamtzahl der Kinder	29
a) Ohne verwertbare Befunde	24 Fälle
Davon:	
Staphylokokkensepsis	9 „
Streptokokkensepsis	4 „
Pneumokokkensepsis	2 „
Peritonitis	6 „
Angina, Paratyphus B, Osteomyelitis je	1 Fall
b) Mit ausgedehnten Veränderungen	5 Fälle
Davon:	
Streptokokkensepsis	3 „
Staphylokokkensepsis	1 Fall
Diphtherie	1 „

Von einer genauen Zusammenstellung der wichtigen Fälle mit anatomisch ausgedehnten Veränderungen wird aus äußeren Gründen Abstand genommen.

Ehe wir uns diesem eigentlichen Untersuchungsmaterial zuwandten, haben wir versucht, noch andere Krankheitsvorgänge unserer Fragestellung dienstbar zu machen. So war vor kurzem von *Otto*²⁵ die Behauptung unter Beweis gestellt worden, daß bei der kindlichen Tuberkulose die Gaumenmandeln verhältnismäßig sehr häufig durch Ansteckung auf dem Blutwege miterkranken. Dabei hatte sich für die Anfangsstadien eine verhältnismäßig charakteristische Beteiligung der Lymphfollikel nachweisen lassen. Es war zu fragen, ob nicht bei der Untersuchung des Wurmfortsatzes im Verlauf einer Tuberkulose ganz ähnliche Krankheitsbilder gefunden werden konnten. Es würde nun viel zu weit führen, die entsprechend nachgeprüften Fälle in allen Einzelheiten mitteilen zu wollen. Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß auch die Appendix in Fällen von kindlicher Tuberkulose mit hämatogener Aussaat in ganz ähnlicher Weise miterkrankt, wie *Otto* das für die Gaumenmandeln bereits geschildert hat. Natürlich kann in diesen Fällen die Ansteckung auf dem Blutwege nur mit einer gewissen Sicherheit behauptet werden, da Ausscheidung von Bacillen an anderen Stellen der Darmschleimhaut und durch die Gallenblase immer noch stattgefunden haben kann, obwohl die Krankheitsveränderungen in den inneren Organen und der übrigen Darmschleimhaut etwa eben so alt geschätzt werden mußten wie die fraglichen Tuberkel in der Appendixschleimhaut. Die Anordnung der Tuberkel läßt sich am besten durch eine schematische Zeichnung wiedergeben (vgl. Abb. 1).

Aus der Zeichnung liest man ohne weiteres ab, daß der Wurm bei hämatogener Tuberkulose tatsächlich in ganz ähnlicher Weise beteiligt sein kann wie das Mandelgewebe. Aber auch hier zeigen sich in fort-

geschrittenen Zustandsbildern dieselben Schwierigkeiten, sobald man es unternimmt, bestimmte Richtlinien aufzusuchen, nach denen sich hämatogen und enterogen entstandene Tuberkel im Appendixgewebe voneinander unterscheiden lassen.

Die Tuberkel liegen nämlich besonders gern im Bereich der peripheren und der ein- und austretenden kleinen Follikelcapillaren. Diese wiederum besitzen — wie besonders neuere, an anderer Stelle erscheinende Versuchsergebnisse von *Krauspe* gezeigt haben — sehr innige Beziehungen zu den großen perifollikulären Lymphräumen, die andererseits aber auch eine Haupttappe beim Eindringen von Keimen durch die Darmwand darstellen. Sowohl beim hämatogenen wie beim enterogenen Infekt können also Gefäßwandzellen im Bereich der Lymphräume Tuberkel bilden. Eine sichere Klärung der Pathogenese wird auf diese Weise ungeheuer erschwert. Anders ist es zunächst mit der Zellwucherung an kleinen postarteriellen Follikelcapillaren. Liegen die so entstandenen Tuberkel, was durchaus nicht immer der Fall ist, im Inneren der Lymphknoten, so kann man mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit eine hämatogene Genese annehmen. Unmöglich aber ist jede Differenzierung, sobald es sich um Erkrankungen des subepithelialen Capillarnetzes handelt. Bekanntlich können Tuberkelbacillen nach Durchdringung des scheinbar unverletzten Epithels erst in den darunter liegenden Bindegewebsschichten Tuberkel erzeugen, deren Entstehungsweise dann, wie aus dem Gesagten hervorgeht, einfach nicht mehr geklärt werden kann. Die Untersuchung der Tuberkulose liefert uns also auch für das Appendixgewebe den Beweis, daß wirklich hämatogene Erkrankungen der Appendixschleimhaut vorkommen und daß diese eine so große Ähnlichkeit mit enterogenen Herden besitzen können, daß besonders in vorgerückten Stadien eine Abtrennung nicht mehr möglich erscheint.

So ermutigend diese Feststellungen für die Frage nach der Beteiligung des Wurmes bei Blutinfektionen erschienen, um so enttäuschender war zunächst der Eindruck, den wir aus den Bildern gewannen, wie sie sich bei anderen Allgemeininfektionen darboten.

Gewiß, es war bei gründlicher Durchmusterung verhältnismäßig häufig möglich, die betreffenden Erreger innerhalb von Gefäßen und Lymphspalten gerade auch in den tieferen Gewebsschichten des Wurmes nachzuweisen, aber es fehlte in den meisten Fällen die entzündliche Reaktion des umliegenden Gewebes. Dabei drängt sich natürlich die Erwägung auf, ob nicht in der Mehrzahl dieser Fälle eine erst nach dem

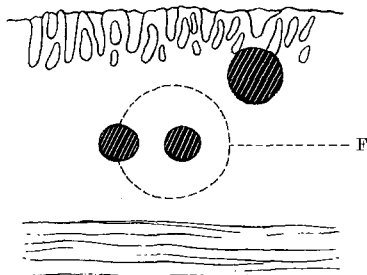


Abb. 1.
F Follikel; gestrichelt Tuberkel.

Tode eingetretene Koloniebildung in der Wand der Appendix vorliegt. Aber schließlich ließen sich doch alle Übergänge von einer einfachen

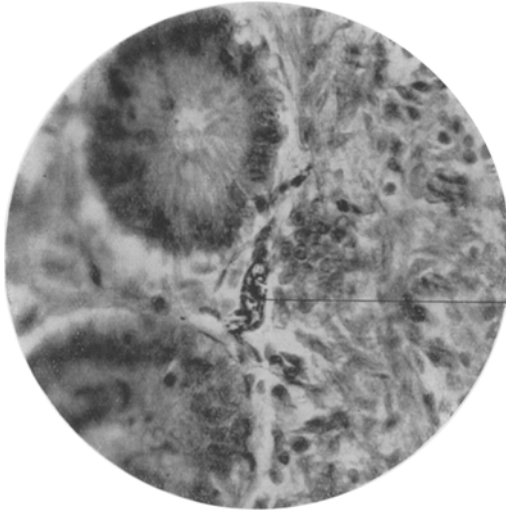


Abb. 2. Streptokokkensepsis. Kokkenhaufen in einem Gefäß der Appendixschleimhaut bei x, 11 Tage, ♂.

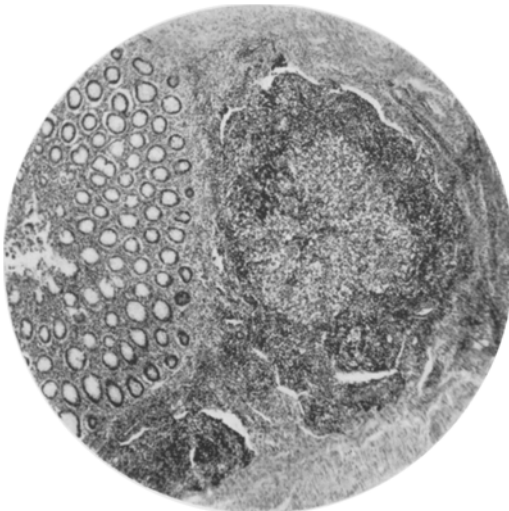


Abb. 3. Streptokokkensepsis. Metastatische Entzündung der Lymphfollikel in der Appendix 8 Monate, ♀.

Phagocytose durch Gefäßwandzellen bis zu offensichtlich entzündlichen Zellwucherungen und Exsudatbildung nachweisen. Das soll im folgenden etwas genauer geschildert werden.

So fanden sich z. B. in einem Fall von Streptokokkensepsis allenthalben im Bereich der Blutgefäßcapillaren Bakterienansiedlungen in der Gefäßwand. Die Keime lagen teils frei zwischen den Zellen, teils waren sie phagozytiert. Als hauptsächlichste Ansiedlungsorte waren die peripheren Follikelgefäße, aber auch die subepithelialen Blutgefäßschlingen zu vermerken. Die Beziehungen zu den oberflächlichen Schleimhautgefäßen zeigt z. B. Abb. 2. Oderes fanden sich Herde innerhalb der Follikel, wie sie besonders schön die Abb. 3 aufweist. Man sieht innerhalb der Follikel rosettenförmig um Capillarschlingen angeordnete Herde. Sie enthalten die Streptokokken größtenteils im phagozytierten Zustand. Anatomisch handelt es sich

um eine Auflockerung des Gefüges der Gefäßwand mit Zellwucherungen, Austritt von seröser Flüssigkeit in die Umgebung, Leukocyteninfiltration mäßigen Grades und Anhäufung von Kernschutt innerhalb der Follikel.

Diese entzündlichen Prozesse sind nun durchaus nicht immer der Ausdruck einer unmittelbaren Bakterienwirkung. In einem Fall von Diphtherie konnten z. B. ebenfalls nach 14tägigem Verlauf der Erkrankung noch sehr viel ausgedehntere Entzündungserscheinungen beobachtet werden. Teils bestanden diese in merkwürdigen Wucherungen der Blutgefäße in unmittelbarer Nachbarschaft der Follikel (vgl. Abb. 4), teils nahmen aber auch die Follikel selbst in ausgedehntem Maße an den Veränderungen teil (vgl. Abb. 5). Man sieht dann innerhalb der Lymphknötchen einen starken Zellerfall mit Wucherung der Stromazellen und Riesenzellbildung. Die Follikelgefäße sind bei der Ausbildung dieser Wucherungen in erster Linie beteiligt. Diese Beobachtung ist nicht so neuartig, da ja ganz ähnliche degenerative Prozesse innerhalb der Follikel bei Diphtherie bereits von anderen Organen, z. B. von der Milz her bekannt sind.

Auf Grund der mitgeteilten Befunde dürfte also der Schluß berechtigt sein, daß das Gewebe des Wurmfortsatzes in der Tat an der allgemeinen Keimabwehr bei hämatogenen Infekten teilnehmen kann. Der Ort des Kampfes zwischen Erreger und Gewebe wäre etwa an denselben Stellen zu suchen,



Abb. 4. Entzündliche Wucherung der Gefäßwandzellen im lymphatischen Gewebe der Appendix bei Diphtherie (x), 5⁹/₁₂ Jahre, ♀.

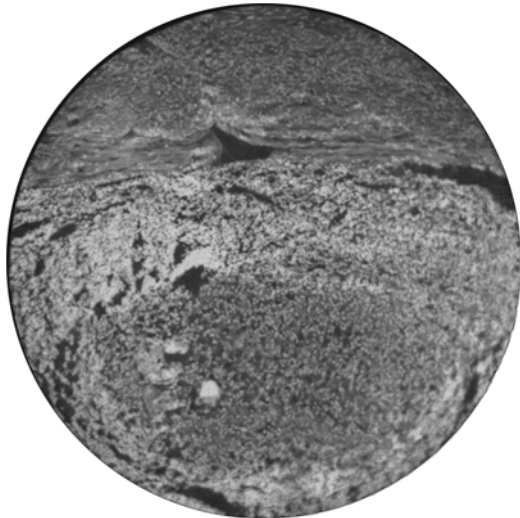


Abb. 5. Eigenartige Entzündung der Follikel in der Appendix mit Riesenzellbildung bei septischer Diphtherie, 5⁹/₁₂ Jahre, ♀.

wie sie oben für das Auftreten von Tuberkeln genauer geschildert worden sind. Allerdings war in keinem dieser Fälle der Nachweis möglich, daß aus diesen Herden heraus sich tatsächlich ein Krankheitsbild entwickeln kann, das wirklich mit der eigentlichen Blinddarmentzündung in Beziehung gebracht werden konnte. Besonders deutlich wird die ungeheure Mannigfaltigkeit der hier auftretenden Fragen bei ausgesprochen herdförmig verlaufenden Blutinfektionen, wie sie etwa durch Staphylokokkenpyämie zustande kommen. Es zeigte sich nämlich im Laufe unserer Untersuchungen, daß diese Keime, obwohl sie nach der allgemein herrschenden Ansicht bei der menschlichen Appendicitis kaum eine Rolle spielen

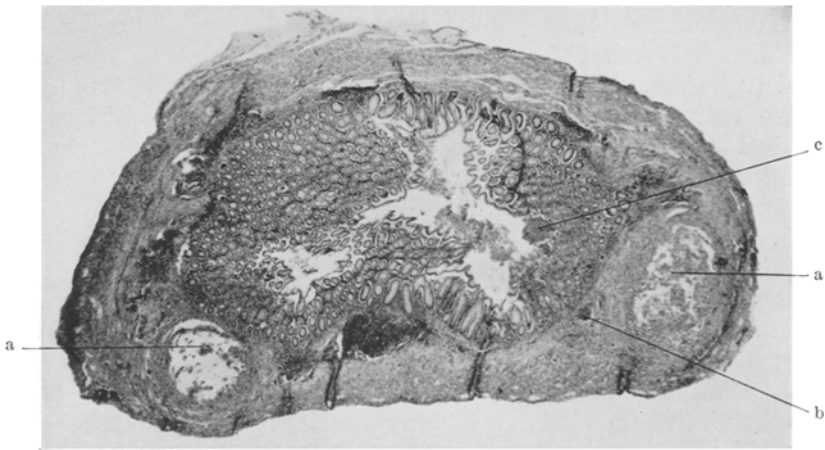


Abb. 6. Pyämische Appendicitis bei Staphylokokkensepsis, 3 Monate, ♀. a Abscedierter Follikel; b entzündetes Gefäß; c oberflächliche Schleimhautnekrose über dem stark veränderten Follikel nach Art eines Primärinfektes.

sollen, gerade geeignet sind, die Bedeutung hämatogener Ansteckung auch für das Appendixgewebe in die rechte Beleuchtung zu rücken. Gerade durch Staphylokokken können in der Appendix auf dem Blutwege ganz schwere entzündliche Prozesse hervorgebracht werden, deren Entstehungsweise für das Studium unserer Fragen von Bedeutung wird, ganz abgesehen davon, daß in ihnen ein bisher stark umstrittenes Krankheitsbild, nämlich die sogenannte entzündliche Exfoliation der Follikel eindeutig nachgewiesen werden kann. In dem einen Fall handelt es sich um ein 3 Monate altes Kind mit Pyodermie und pyämischen Metastasen in den Lungen und in der Appendix, in dem zweiten ganz ähnlichen Fall um eine 23jährige Frau, die im Anschluß an einen Abort erkrankte. Die anatomischen Veränderungen am Wurmfortsatz lassen sich gemeinsam schildern.

Im wesentlichen stehen die Veränderungen an den Follikeln derartig im Vordergrund der Entzündung, daß man von einer eitrigen metasta-

tischen Follikelentzündung sprechen kann (vgl. Abb. 6). Die Veränderungen sind verschieden alt. Zum Teil sieht man eine Auflockerung der Follikelgefäße, wie sie oben bei Streptokokkensepsis geschildert werden konnte (vgl. Abb. 3). In anderen Herden sind die Leukocyten in größerer Zahl ausgewandert. Es finden sich zahlreiche, zum Teil phagozytierte Kokken. Das Gewebe über den erkrankten Follikeln ist teils frei von entzündlichen Veränderungen, teils finden sich geringfügige Zellinfiltrate unter der Schleimhautoberfläche. Diese können auch an Stellen ohne lymphatisches Gewebe im Bereich von Kokkenembolien nachgewiesen werden. Andere Follikel sind bereits durch eitrige

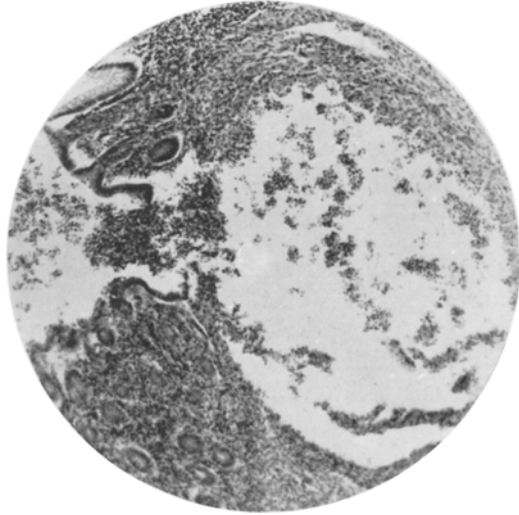


Abb. 7. Appendix bei Staphylokokkensepsis. Geplatzter Follikelabsceß, 3 Monate, ♀.

Entzündungsvorgänge eingeschmolzen, das darüber gelagerte Gewebe nimmt an diesen Veränderungen immer stärkeren Anteil, die dünne Deckschicht wird schließlich zerstört und der Follikel entleert seinen Inhalt in das Appendixlumen. Gleichzeitig findet eine Invasion von Darmkeimen, besonders von zarten positiven Stäbchen und Kokken in die Darmwand statt (vgl. Abb. 7).

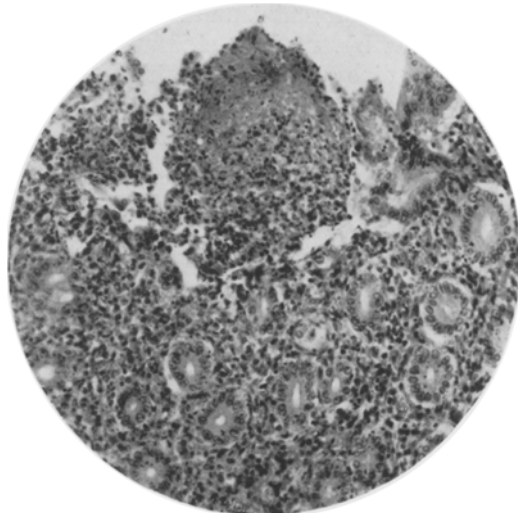


Abb. 8. Appendix bei Staphylokokkensepsis. Oberflächliche Schleimhautnekrose nach Art eines Primärinfektes über einem metastatischen Follikel, 3 Monate, ♀.

Diese Besiedlung der Schleimhaut in den oberflächlichen Schichten, die also gleichzeitig hämatogen aus der Tiefe und von dem Darmlumen

her in das geschädigte Gebiet hinein erfolgt, hat die Entstehung von Oberflächenherden zur Folge, die ganz außerordentlich an die bekannten Primärinfekte von *Aschoff* erinnern (vgl. Abb. 8).

Die systematische Untersuchung von Wurmfortsätzen bei Allgemeininfektionen lehrt also eindeutig, daß die Schleimhaut der Appendix an den Abwehrvorgängen bei Blutinfektionen mit teilnehmen kann. Dabei sind in erster Linie die Follikel mit ihren Capillarnetzen beteiligt. Es kann auf diese Weise das Bild der eitrigen Follikelentzündung mit Durchbruch in das Innere des Darmes zustandekommen. Daneben können aber auch im perifollikulären und subepithelialen Gewebe Erstansiedlungen von Bakterien entzündliche Reaktionen hervorrufen. Es kommt sehr bald zur Einwanderung von Keimen aus dem Darmlumen her, so daß praktisch metastatische Entzündungen der Appendix kaum ohne Mitwirkung der Darmkeime ablaufen dürften. Das klinische und anatomische Bild der typischen Appendicitis mit ihren Anfällen konnte in den mitgeteilten Fällen nicht beobachtet werden.

E. Tierversuche.

Wie bereits kurz ausgeführt wurde, waren Tierversuche zur Feststellung von Unterschieden zwischen hämatogener und enterogener Infektion des Wurmfortsatzgewebes unerlässlich. Obwohl es bereits oft unternommen wurde, die Bedeutung der hämatogenen Ansteckung für die Entstehung entzündlicher Veränderungen im Wurm nachzuweisen, so war doch bislang kein eindeutiges Ergebnis gewonnen worden und es herrscht eine gewisse Unklarheit darüber, inwieweit eine hämatogene Infektion der Appendix im Tierversuch überhaupt gelingt. Besondere Schwierigkeiten sind vor allem auch durch die verhältnismäßig häufigen Spontanerkrankungen des Kaninchenwurmes gegeben, wie wir sie aus den Untersuchungen von *Ribbert* ²⁶, *Bizzozero* ⁵, *Mori* ²², *Charin* ⁹, *Ghon* und *Namba* ¹¹ und anderen kennen. Auch wir konnten uns davon überzeugen, daß eine Erkrankung der Appendixschleimhaut durch Einwanderung besonders von grampositiven Stäbchen sehr häufig beobachtet werden kann, ohne daß die Tiere einen kranken Eindruck machen. Es wurden aber auch gerade im Verlauf der Experimente schwerere herdförmig nekrotisierende Entzündungen durch grampositive Stäbchen beobachtet, die sicher als Spontanerkrankungen gedeutet werden mußten und welche die Auswertung der Versuchsergebnisse erheblich störten. Dabei fanden sich meist sehr ausgedehnte nekrotisierend-eitrige Follikelentzündungen (vgl. Abb. 9). Stellenweise standen die Erkrankungsherde mit dem Darmlumen in Verbindung. Bedeutsam für die Abgrenzung dieser Erkrankungen war der Umstand, daß in diesen ausgesprochenen Fällen niemals nur allein die Appendix erkrankt war, sondern daß die Veränderungen sich in derselben schweren Form auch auf den Sacculus rotundus und größere Abschnitte des Dün- und Dickdarmes ausdehnten.

Es bestanden deutliche Beziehungen zum Krankheitsbild der sogenannten Pseudotuberkulose. Störend war ferner die seit langem bekannte Tatsache, daß beim Kaninchen gerade einzelne Follikel der Appendix durch Einwanderung grampositiver Bacillen vom Darm her erkranken können. Eine stärkere entzündliche Reaktion der peripheren Follikelgefäße fehlt allerdings in diesen Fällen.

Aber auch andere Allgemeinschäden führen beim Kaninchen regressive Follikelveränderungen herbei, deren Folgen man sehr häufig in Gestalt von geschichteten Detritusmassen, die zum Teil verkalkt sein können, innerhalb der Follikel vorfindet.

Aus den vorstehenden Ausführungen geht also hervor, daß Spontanveränderungen an den lymphatischen Apparaten der Appendix beim Kaninchen außerordentlich häufig beobachtet werden und daß die Beurteilung von Infektionsversuchen daher eine gründliche Kenntnis dieser Erkrankungen erfordert.

Es war selbstverständlich, daß wir uns bei den nun zu beschreibenden Versuchen nicht auf die einfache Bakterienwirkung verlassen haben, obwohl diese natürlich besonders gründlich beobachtet werden mußte. Wir haben uns darüber hinaus bemüht, den Einfluß von Fremdkörpern oder einer operativen Verengerung des Appendixabganges aus dem Darm mit zu untersuchen und vor allen Dingen waren wir auch bestrebt, die Reaktionslage der Gewebe durch wiederholte subcutane und intraperitoneale Injektion bis zur Hautüberempfindlichkeit zu ändern, um die Bedeutung einer solchen teilweisen Immunisierung zu studieren. Wie schon gesagt, mußte das Studium der einfachen Bakterienwirkung die Grundlage für unsere Betrachtungen abgeben. Die Grundversuche sollten ja gerade feststellen, inwieweit enterogene oder hämatogene Keimwirkung verschiedene, also morphologisch unterscheidbare Krankheitsbilder entstehen lassen.

Leider müssen wir aus räumlichen Gründen von einer genauen Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle Abstand nehmen, sind aber jederzeit gerne bereit, darüber im einzelnen Aufschluß zu geben.

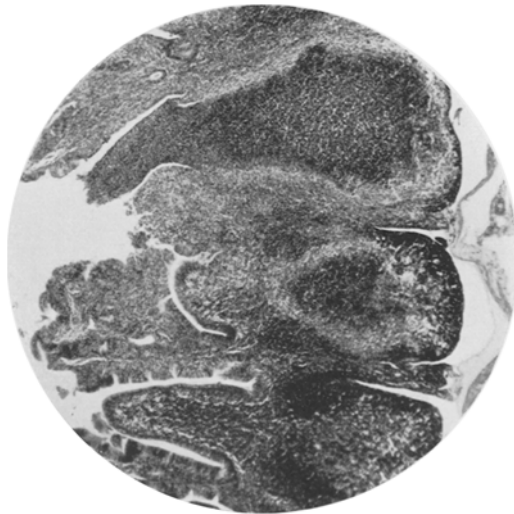


Abb. 9. Kaninchen 15. Pseudotuberkulose der Appendix.

1. Die enterogene Bakterienwirkung auf die Schleimhaut
des Wurmfortsatzes.

Es ist schon mehrfach festgestellt worden, daß nach Einbringen größerer Mengen von virulenten Keimen in die Lichtung des Wurmes an der Oberfläche der Appendixschleimhaut ganz ähnliche Bilder entstehen, wie sie von *Aschoff* als Primärfekt und seine Folgen beschrieben sind. Auch uns ist es möglich, diese Beobachtungen zu bestätigen. Allerdings kann man sagen, daß die Bakterien nun keinesfalls immer aus dem Darm

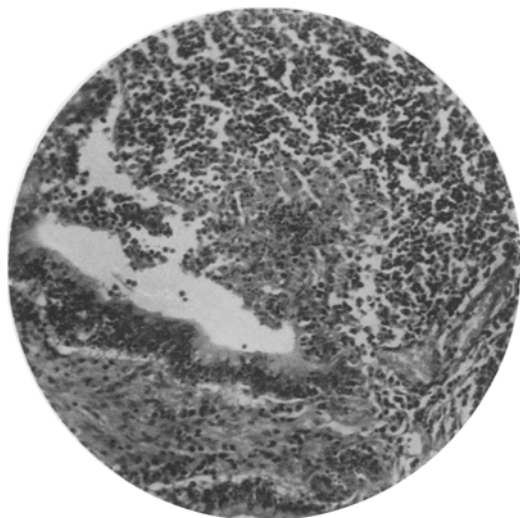


Abb. 10. Kaninchen 38. Enterogener Primärfekt der Appendixschleimhaut nach Einspritzen von Streptokokken in die Appendixwand und Durchbruch der Entzündung in das Lumen.

stammen müssen. In unseren Versuchen traten nämlich nicht nur nach direkter Einführung der Bakterien in das Innere des Wurmes, sondern auch in allen den Fällen, in denen Streptokokken, z. B. nach subseröser Einspritzung, aus der Darmwand in das Innere gelangen konnten, derartige enterogene Primärfekte auf (vgl. Abb. 10). Das heißt: Der enterogene Primärfekt allein sagt nichts über die wirkliche Herkunft der Erreger aus. Die Streptokokken — es handelte sich nicht nur um hämolytische,

sondern auch um pleomorphe Stämme nach der *Gundelschen* Einteilung — siedelten sich direkt in den Schleimhautnischen an, erzeugten die Primärfekte und im Anschluß daran ausgedehnte nekrotisierend-eitrige Entzündungen des oberflächlichen Schleimhautgewebes. Eine Perforation des entzündeten Wurmes konnten wir niemals beobachten. Die Ausbreitung des Infektes erfolgte im wesentlichen phlegmonös auf den beim Kaninchen sehr großen perifollikulären Lymphstraßen, über deren Bedeutung noch weiter zu reden sein wird. In den Spätstadien entstanden Peritonitiden. Die mitgeteilten Ergebnisse lassen also den Schluß zu, daß die enterogene Ansteckung des Wurmfortsatzes gelingt und daß dabei tatsächlich Veränderungen gefunden werden, die den von *Aschoff* beschriebenen Primärfekten entsprechen. Um ein schweres, tödliches Krankheitsbild herbeizuführen, mußten die Streptokokken allerdings in größerer Zahl in die peripheren Lymphräume gelangen. Diese spielen also bei jeder Infektion der Appendix eine überragende Rolle,

und es schien uns zur Klärung unserer Fragestellung nötig, die Bedeutung dieses perifollikulären Grundgewebes für die Keimabwehr noch etwas genauer zu verfolgen. Vornehmlich interessierte die Rolle der großen Lymphräume. Das gelang am besten durch direkte Injektion von Keimen in die Lymphbahnen, wie sie gerade beim Kaninchen außerordentlich leicht möglich ist.

2. Die histologischen Veränderungen in der Schleimhaut des Wurmes nach Einspritzen von Keimen in die Lymphbahnen.

Obwohl die direkte Einspritzung von Bakterien in die Wand des Wurmes zweifellos theoretisch am meisten Erfolg haben müßte, ist es

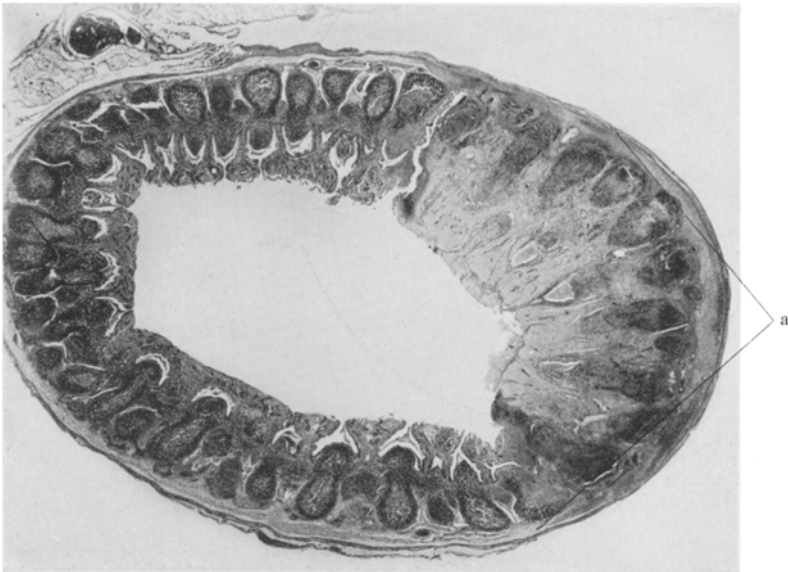


Abb. 11. Kaninchen 38. Appendix. Entzündung nach Einspritzen von Streptokokken in die Wand des Wurmes. Abschnitt a Stelle der Einspritzung mit hochgradig entzündlichem Ödem des befallenen Wandabschnittes.

sehr auffallend, daß derartige Infektionen durchaus nicht immer schwer entzündliche Veränderungen herbeiführen. Diese Beobachtung spricht durchaus dafür, daß die ungeschädigte Appendix im Bereich ihrer Lymphräume über sehr gut entwickelte Abwehrvorrichtungen verfügt. Im allgemeinen werden diese in der reichlichen Lymphe selbst enthalten sein. Die Keime werden überdies sehr bald durch größere Lymphbahnen abgeführt und in den regionären Lymphknoten gänzlich vernichtet. Es bedarf im Tierversuch im allgemeinen größerer Mengen von Keimen oder besonders virulenter Bakterien, um schwere entzündliche Veränderungen herbeizuführen. Ganz besonders ungeeignet erwiesen sich Colibakterien,

am ehesten Streptokokken, wie wir sie oben bereits genauer geschildert haben. Kommt es aber z. B. durch Infektion mit etwa 0,2 ccm einer Streptokokkenbouillonkultur nach Einspritzen unter die Serosa zu einem Haften der Keime in den perifollikulären Lymphstraßen, so erkranken diese in Gestalt von nekrotisierend eitrigen Lymphangitiden (vgl. Abb. 11). Dadurch wird der Abfluß gehemmt und es treten jetzt Stauungserscheinungen auf, die ihren Ausdruck z. B. in einem Übergreifen der Entzündung auf die Follikel finden (vgl. Abb. 12). Es kann demnach auch

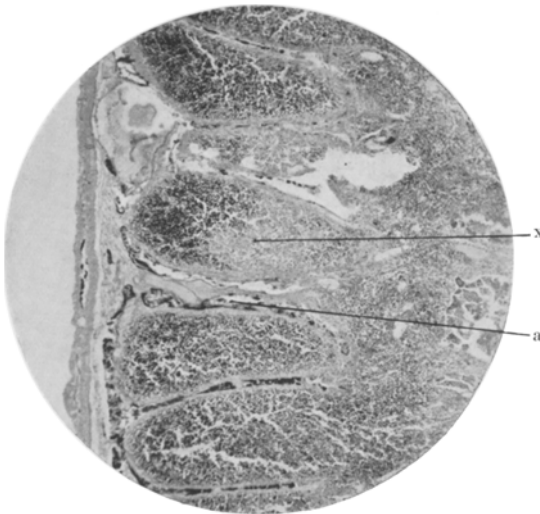


Abb. 12. Kaninchen 39. Subseröse Impfung der Appendix mit Streptokokken. Ausbreitung der Keime in den großen perifollikulären Lymphräumen, z. B. bei a. Übergreifen auf die Follikel selbst, z. B. bei x mit nekrotisierender Follikelentzündung.

der Follikel selbst durch Einwanderung von Keimen aus den perifollikulären Lymphbahnen erkranken. Anatomisch hat man den Eindruck, daß dabei allerdings eine sehr ausgedehnte

Erkrankung dieser Lymphbahnen gefordert werden muß, oder eine Lymphstauung aus anderen Ursachen. Die Ausbreitung der Nekrose erfolgt nach unseren Versuchen dann mehr diffus, eben in den Lymphspalten des Follikels, während bei metastatischen Ansteckungen, wie wir sie oben bei Allgemeininfektionen

des Menschen schildern konnten, in den Frühstadien eine starke Beziehung zu den kleinen Blutgefäßen, eine mehr rosettenförmige Anordnung der Herde, nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß eine lymphogene Infektion der Wurmfortsatzwand zunächst eine schwere nekrotisierend eitrige Lymphangitis herbeiführt. Diese Entzündung bleibt nicht auf die Lymphbahnen allein beschränkt, sondern greift, besonders bei Störung des Lymphabflusses, auf die Follikel über. Das anatomische Bild dieser nekrotisierend eitrigen Follikelinfektion ist beherrscht durch die diffuse Ausbreitung in den Gewebsmaschen des Grundgerüsts der Follikel.

3. Die histologischen Veränderungen in der Appendixwand nach Einspritzen von Keimen in die Blutbahn.

Versuche durch hämatogene Infektion mit Colibakterien, Erkrankungen der Appendix herbeizuführen, verliefen völlig ergebnislos. Wir

beschränken uns daher auf die Mitteilung unserer Versuche mit Streptokokken (hämolytische Stämme aus Erysipel z. B. und vergrünend wachsende pleomorphe Streptokokken verschiedener Herkunft) und mit Staphylokokken. Die letzteren haben nur theoretischen Wert, da nach unserer Kenntnis diese Keime bei der Pathogenese der typischen Appendicitis kaum eine hervortretende Rolle spielen. Die Einspritzung der Keime erfolgte teils in die Ohrvene, teils herzwärts in die peripher unterbundene linke Carotis, beide Verfahren gaben denselben Anschlag.

In großen Gruppen können wir unsere Versuche etwa wie folgt unterordnen:

1. Einfache oder mehrfache Einspritzung der Keime in die Blutbahn.
2. Einfache oder mehrmalige Blutinfektion nach vorhergehender Vorbehandlung der Tiere mit toten oder lebenden Bakterien (Versuche am subcutan oder subserös sensibilisierten Tier).
3. Einfache oder mehrmalige Blutinfektion nach Einführung von Fremdkörpern in die Appendix oder nach operativer Verengung des Appendixausganges.

a) Das histologische Bild der Appendix bei hämatogener Staphylokokkeninfektion.

Im allgemeinen kann über den Einfluß einer einmaligen oder mehrfachen Einspritzung von Keimen in die Blutbahn folgendes gesagt werden. Die histologischen Veränderungen sind naturgemäß von der Virulenz und Menge der verwendeten Keime abhängig, besonders aber von der Dauer der Zufuhr. Es ist nur zu selbstverständlich, daß bei einem an sich gesunden Tier, dem wahrscheinlich alle Vorbedingungen, die bei der menschlichen Wurmfortsatzentzündung eine Rolle spielen, fehlen, durch einfache Blutinfektion kaum nennenswerte histologische Veränderungen zu erwarten sind. Diese werden sich frühestens zeigen, wenn bei dem Tier der Zustand einer echten Blutvergiftung mit Bakterien, also einer Pyämie erreicht ist. Diese Zustände sind aber im allgemeinen, besonders wenn es sich um isolierte Organerkrankungen handelt, bereits der Ausdruck eines gewissen Immunisierungsprozesses, und wir werden sie daher am ehesten nach mehrfacher Zufuhr kleiner Bakterienmengen auftreten sehen. So haben wir in der Tat die eindeutigsten und ausgedehntesten Veränderungen der Appendix in unseren Versuchen immer dann gefunden, wenn es sich entweder um Tiere handelte, die mit toten Keimen vorbehandelt waren oder wenn eine mehrfache Bakterienzufuhr stattgefunden hatte. Dauerten derartige Infekte über längere Zeit an, so fanden sich, wie das ja auch schon von anderen Infektionsversuchen her bekannt ist, in der Appendix mehr chronische entzündliche Prozesse mit Wucherung der Histocyten und ihrer Abkömmlinge, während in den akuten Fällen mehr die exsudativen Veränderungen, nekrotische und leukocytenreiche Entzündungen beobachtet werden konnten. Uns

interessiert hier in erster Linie das Aussehen und vor allem die Anordnung der beobachteten Metastasen. Die Herde entstanden im wesentlichen

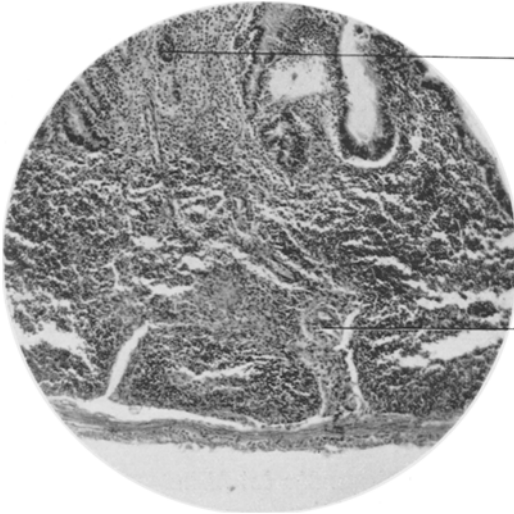


Abb. 13. Kaninchen 9. Entzündung der peripheren Follikelgefäße bei a und der Schleimhautgefäße bei b. Nach Einspritzung von Staphylokokken in die Blutbahn.

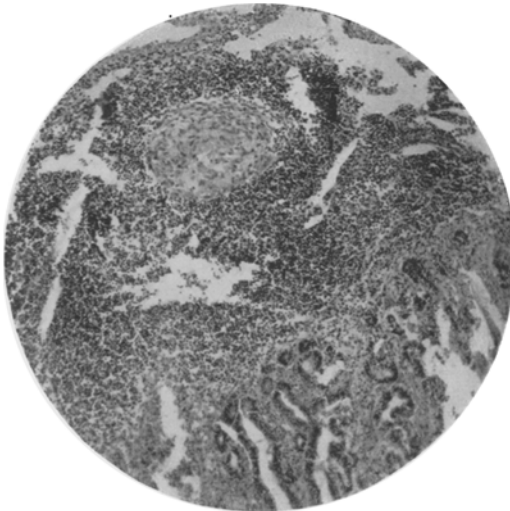


Abb. 14. Kaninchen 4. Epitheloidzellige Umwandlung der Appendixfollikel nach mehrfacher Einspritzung von Staphylokokken in die Blutbahn.

in genau denselben Gegenden des Wurmfortsatzgewebes, wie das oben bereits für die Metastasen beim Menschen geschildert werden konnte. Es kam oft vor, daß nach Einspritzung selbst größerer Bakterienmengen Veränderungen im Wurm überhaupt nicht vorhanden waren. Eben- sowenig waren die Meta- stasen immer nur auf die Appendix beschränkt. Im Gegenteil handelte es sich in einem größeren Teil der Fälle um eine mehr oder weniger große Be- teiligung auch der übrigen Darmschleimhaut, besonders des Sacculus rotundus. Bemerkens- werterweise trat auch in diesen Versuchen eine verhältnismäßig häufige Beteiligung der Follikel hervor. Diese erkrank- ten in Frühstadien, also etwa 10 Stunden nach der Staphylokokkenein- spritzung mit Auflocke- rung der Follikelgefäße, Ödem des Follikelgewe- bes und Austritt von Leukocyten und Erythro- cyten. Bei längerer Dauer der Erkrankung zeigten sich mehr nekrotisierende Entzündungen mit Wu-

cherung der Mesenchymzellen, in chronischen Fällen hatte man direkt den Eindruck von tuberkelähnlichen Bildungen (vgl. Abb. 13 u. 14).

Teilweise lagen die eben gekennzeichneten Herde mehr in der Peripherie der Lymphknötchen eben im Bereich der Follikelcapillaren. Aber auch die größeren Gefäße des Grundgewebes mit den großen Lymphräumen im Grundgewebe und unter der Serosa konnten zum Ausgangspunkt nekrotisierend eitriger und mehr chronisch produktiver Entzündungen werden (vgl. Abb. 15). Schließlich war auch eine Infektion des subepithelialen Gewebes möglich, die Veränderungen nach Art der *Aschoffs*chen

Primärherde erzeugte (vgl. Abb. 16). Allerdings waren diese dadurch von den genannten Bildungen abzugrenzen, daß sich in ihnen durchweg reichlich kleine Bakterienembolien als Ursache der Entzündung auffinden ließen. Überhaupt gelang bei diesen Infektionsversuchen, soweit es sich um akute Veränderungen handelte, der Bakterienachweis im Schnitt leicht. Die Kokken lagen teils frei, teils in Makrophagen phagozytiert im Gewebe. Sehr große Schwierigkeiten machte das Auffinden der Er-

reger in den chronischen Fällen, in denen selbst langes Suchen häufig erfolglos war.

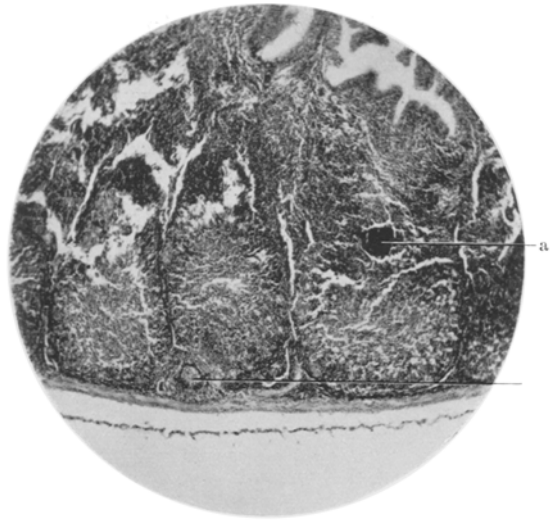


Abb. 15. Kaninchen 758. Appendix. Bei a Kalkkonkrement, bei b subseröser Absceß in den Lymphspalten nach Staphylokokkeneinspritzung in die Blutbahn.

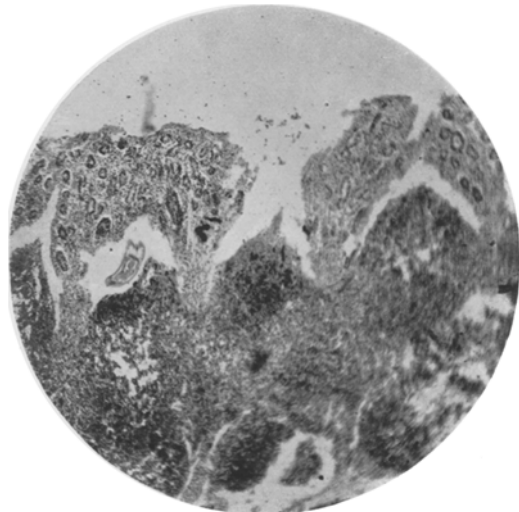


Abb. 16. Kaninchen 4. Bakterienembolien in den oberflächlichen Schleimhautgefäßen der Appendix mit Ausbildung oberflächlicher Entzündungsherde nach mehrfacher Einspritzung von Staphylokokken in die Blutbahn.

b) Das histologische Bild der Appendixinfektion nach hämatogener Zufuhr von Streptokokken.

Bei Streptokokkenzufuhr waren entzündliche Veränderungen der Wurmfortsatzschleimhaut im allgemeinen noch seltener zu erzielen. Schwere Prozesse im Bereich der subepithelialen Schichten und innerhalb der großen Gefäße fehlten überhaupt, dagegen traten auch hier innerhalb der Follikel und besonders gern im Bereich der peripheren Follikelcapillaren bei wiederholter Keimzufuhr vereinzelte und zum Teil auch

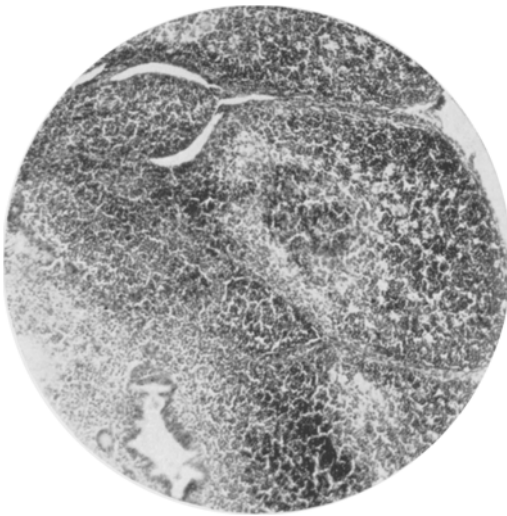


Abb. 17. Kaninchen 14. Follikelveränderungen nach Einspritzung von Streptokokken in die Blutbahn.

in größerer Zahl entzündliche Herde auf. Das Krankheitsbild wechselte zwischen akut entzündlicher Auflockerung des Gefäße mit Exsudatbildung bis zu nekrotisierenden Entzündungen mit Beteiligung eosinophiler und mesenchymaler Zellen. Stets waren in den ausgeprägten Fällen die Kokken, zum Teil phagozytiert, nachzuweisen (vgl. Abb. 17 u. 18).

Außerordentlich enttäuschend war das Ergebnis der mechanischen Wirkung eingenähter Bleikugeln oder der Verengerung

des Appendixausganges. Nach Blutinfektion waren kaum irgendwie schwerere Erkrankungen der Appendix festzustellen. Wir hatten nicht einmal den Eindruck, daß nach unseren Maßnahmen eine erhöhte Infektionsbereitschaft des Gewebes für eine Ansteckung von Keimen aus der Blutbahn geschaffen wurde.

Ergebnislos verlief auch eine Nachprüfung der Ergebnisse von japanischen Autoren¹⁸, nach deren Angabe eine wiederholte Einverleibung fremder Eiweißstoffe ebenfalls hämatogene Entzündungen der Appendix verursachen soll. Zwar haben auch wir nach wiederholter Injektion von Pferdeserum Follikelnekrosen in der Appendix beobachten können. Diese hielten sich aber durchaus im Rahmen der erwähnten Spontanerkrankungen, zumal da sich auch eine Einwanderung von positiven Stäbchen aus dem Darm nachweisen ließ. Wir müssen also annehmen, daß hier durch die Allgemeinschädigung des Gesamtkörpers eine Spontanerkrankung des Wurmes besonders begünstigt wurde.

Zusammenfassung. Die hämatogene Zufuhr von Bakterien, im besonderen von Streptokokken ist im Gegensatz zu den Erfahrungen anderer Forscher durchaus imstande, das Bild einer metastatischen Appendicitis im Tierversuch herbeizuführen. Charakteristisch ist dabei die starke Beteiligung der Follikel, im besonderen der Follikelgefäße. Die Übereinstimmung mit den oben geschilderten Veränderungen bei Allgemeininfektionen des Menschen ist eine sehr große. Im Tierversuch trat allerdings niemals die Erkrankung der Appendix so in den Vordergrund, daß man von einer klinischen Wurmfortsatz-erkrankung sprechen konnte.

F. Befunde am Operationsmaterial.

Alle bisher mitgeteilten Beobachtungen konnten nur dann einen Wert besitzen, wenn es uns gelang, wenigstens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Nachweis zu führen, daß beim Menschen in bestimmten Fällen das klinische Krankheitsbild der Appendicitis auf Veränderungen zurückgeführt werden kann, die den von uns

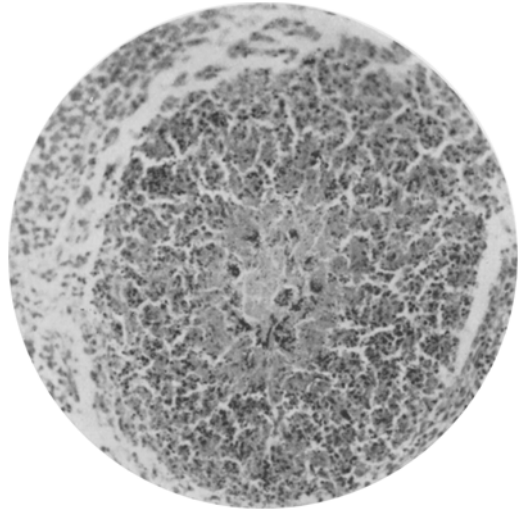


Abb. 18. Kaninchen 997. Metastatische Entzündung eines Follikels nach mehrfacher Einspritzung von Streptokokken in die Blutbahn.

geschilderten hämatogenen Erkrankungsformen entsprechen. Ein solcher Nachweis erscheint naturgemäß außerordentlich schwierig. Die von uns untersuchten, bei der Operation entfernten Wurmfortsätze konnten im allgemeinen für unsere Fragestellung nicht dienen, da es sich meist um viel zu weit vorgeschrittene Fälle oder um gesunde „gestohlene“ Organe handelte. Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß beim Forschen nach hämatogenen Veränderungen des Wurmes in der Tat, wie das bereits von Kretz²⁰ gefordert wurde, das Hauptaugenmerk den Follikelveränderungen zugewendet werden mußte, da die oberflächlichen Primärinfekte, die ja, wie wir eindeutig zeigen konnten, auch nach sekundärer Einwanderung von Keimen aus der Wand in die Lichtung beobachtet werden können, über die wahre Herkunft der Keime nichts Sicheres aussagen. Sie sind eben nur im rein anatomischen Sinne Erstinfekte der oberflächlichen Schleimhaut. Nun findet man bei einer gründlichen Durchmusterung von Appendicitispräparaten verhältnismäßig häufig Veränderungen an den Follikeln, aber es sind dann meist auch

Schleimhautveränderungen im Sinne der Primärinfekte nachweisbar, und die Fälle sind somit für unsere Fragestellung fast wertlos. Man sieht in solchen Fällen eine entzündliche Auflockerung im Bereich der peripheren Follikelcapillaren (vgl. Abb. 19), die durchaus dem entspricht, was wir bei hämatogenen Erkrankungen beschrieben haben. Trotz anfänglicher Mißerfolge hatten wir zum Teil auch in diesen Fällen an dünnen Schnitten Bakterien, und zwar positive Kokken auffinden können. Es ist aber durchaus möglich, daß Bakterien in solchen Herden überhaupt fehlen können, und daß diese auf andere Weise als durch Bak-



Abb. 19. 60 Jahre, ♀. Follikelveränderung in der Nähe eines Primärinfektes.

terieneinwirkung zustande kommen. Selbstverständlich meinen wir damit nicht die wohl jedem bekannten, durch Zirkulationsstörungen bei der Operation entstandenen Blutungen und Ödeme, die wir auch im Verlauf der Tierexperimente sehr genau beobachteten.

Durchaus im Sinne von *Aschoff* ließ sich allerdings bei gründlicher Durchmusterung auf Serienschnitten im allgemeinen in der Nähe dieser Follikelherde meist ein typischer Schleimhautinfekt nachweisen. Oft handelt es

sich dazu noch um Kotsteine, und man sieht andere Follikel im entzündlichen Gewebszerfall, über denen das Epithel völlig zerstört ist. Kurz diese Fälle scheinen zwar zunächst zum Beweis einer Ersterkrankung der Follikel sehr geeignet, sind aber doch mindestens ebenso gut enterogen zu erklären.

Schließlich bescherte uns der Zufall die Beobachtung eines Falles, der sich anatomisch so eigenartig verhielt, daß wir hier wohl doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine metastatische Erkrankung des Wurmes annehmen können. Es handelte sich um einen 7³/₄ Jahre alten Knaben, der nach einem grippalen Allgemeininfekt mit abdominalen Erscheinungen erkrankte, die von dem behandelnden Arzt für eine Appendicitis gehalten wurden. Bei der Operation fand sich eine etwas verdickte Appendix mit einer herdförmigen Hyperämie der Serosa.

Die Untersuchung auf vollständigen Schnittserien ergab in der Wand des Wurmes an den verdickten Stellen eigenartige Erkrankungen der

Follikel, die man im Vergleich mit den vorstehenden, von uns mitgeteilten Beobachtungen sehr wohl für metastatische Herde halten kann. Ein *Aschoffscher* Primärinfekt fehlt völlig. Die Schleimhaut zeigt in ihren oberflächlichen Schichten nirgends stärkere Leukocyteninfiltrate. Dagegen sieht man in der Muscularis in der Nähe der beiden Herde Infiltrate aus zum Teil eosinophilen Leukocyten. Die Herde selbst (vgl. Abb. 20 u. 21) zeigen eine nekrotisierend-eitrige Entzündung mit Wucherung von mesenchymalen Zellen in der Umgebung des Herdes. Der Herd liegt genau an der Stelle, an der ein Follikel zu erwarten ist. Ein zweiter Herd findet sich in den peripheren Zonen eines Follikels. Er geht von einem entzündlich gewucherten Gefäß aus, besteht im wesentlichen aus gewucherten Mesenchymzellen und zum Teil aus Leukocyten. Wahrscheinlich sind beide Herde als gleich alt anzusehen. Sie weisen beide engste Beziehungen zum Gefäßsystem der Follikel auf und erinnern in nichts an alte Abscesse nach enterogener Appendicitis. Als Erreger fanden sich grampositive Kokken, allerdings erst nach sehr langem Suchen und in Leukocyten phagozytiert. Gewiß ein absolut sicherer Beweis ist durch unsere Beobachtung keineswegs geliefert, andererseits ist die

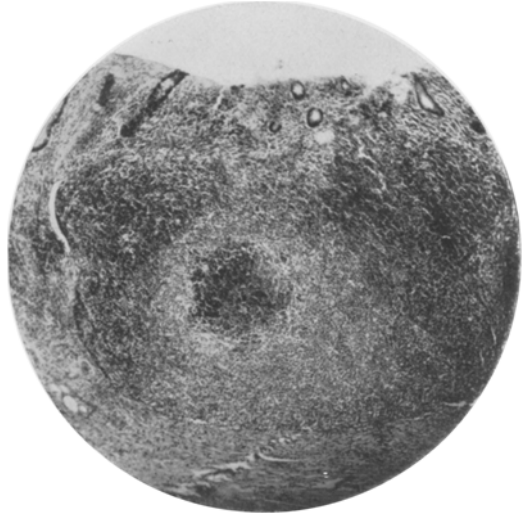


Abb. 20. Nekrotisierend eitrige Follikelentzündung nach Grippe bei klinischer Appendicitis 7 $\frac{3}{4}$ Jahre, ♂.

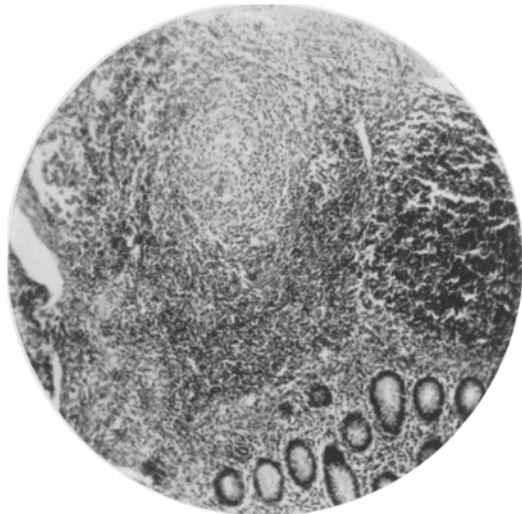


Abb. 21. Perifollikulärer Entzündungsherd bei klinischer Appendicitis nach grippalem Infekt, 7 $\frac{3}{4}$ Jahre, ♂.

Annahme einer hämatogenen Erkrankung in diesem Falle im Vergleich mit den gemachten Ausführungen doch sehr wahrscheinlich.

G. Allgemeine Besprechung der Ergebnisse.

Wir hatten es uns zum Ziele gesetzt, die Keimabwehr innerhalb des Wurmfortsatzgewebes bei Blutinfektionen zu studieren. Es wäre also zunächst die Frage zu beantworten, ob die Appendix tatsächlich in gewissen Fällen durch Ansteckung auf dem Blutwege entzündliche Veränderungen durchmacht und ob diese so ausgeprägt sein können, daß man von einer hämatogenen Appendicitis sprechen kann. In der Literatur ist die Frage — wie eingangs erläutert wurde — scheinbar völlig zugunsten der von *Aschoff* vertretenen Anschauung entschieden. Während bisher der Gedanke an eine Ansteckung auf dem Blutwege wenigstens noch erörtert wurde, wird er in neueren Arbeiten — wie z. B. von *Gundel*¹³ auf Grund vorwiegend bakteriologischer Feststellungen — fast völlig abgelehnt. Wir haben in unseren Beobachtungen im Gegensatz dazu, wie wir glauben, ein Material geliefert, das imstande ist, die allgemeine Gültigkeit der Lehre von der enterogenen Keimbeseidlung des Wurmes zum mindesten wieder in Frage zu stellen. Zunächst gelang der Nachweis, daß im Verlauf von Allgemeininfektionen nicht nur geringfügige Bakterienansammlungen, sondern ganz ausgeprägte metastatische Entzündungen des Wurmes vorkommen können. Das heißt, Bakterien können sehr wohl auf dem Blutwege in der Appendix zur Haftung kommen. Damit ist natürlich noch nichts Sicheres über die hämatogene Entstehung einer klinisch typischen Appendicitis gesagt. Selbst in so ausgesprochenen Fällen wie bei der Staphylokokkenpyämie gelingt zwar der Beweis, daß schwere metastatische Entzündungen des Wurmes vorkommen und daß auch das oft umkämpfte Krankheitsbild der eitrigen Follikelentzündung mit Einbruch des Eiterherdes in den Darm durchaus nicht der Sage angehört, sondern wirklich beobachtet werden kann, aber es handelt sich dann eben nicht um das bekannte und am meisten interessierende klinische Bild der Appendicitis. Das wird aber auch durch die von *Aschoff*³ und von *Gundel*¹³ in letzter Zeit vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen keineswegs in jeder Hinsicht eindeutig geklärt. Die Entstehung einer Wurmfortsatzentzündung ist unserer Meinung nach kaum durch den Nachweis von Bakterien allein sichergestellt. Wir befinden uns da durchaus im Einverständnis mit *Aschoff*, *Gundel* und vor allem auch mit *Böhne*⁶. Es ist gar nicht zu bezweifeln, daß die Flora der Appendix in vielen Fällen beim Zustandekommen des Krankheitsbildes eine große Rolle spielt, aber andererseits besteht eben doch die Möglichkeit, daß Bakterien auch hämatogen in der Appendix zum Haften kommen, es gibt nach unseren Erfahrungen sicherlich Fälle, in denen die Infektion diese Bahn gegangen ist. Das ist nicht nur theoretisch nicht zu bezweifeln. Der praktische Beweis allerdings unterliegt

ungeheuren Schwierigkeiten, auf die wir im Verlauf unserer Ausführungen immer wieder hingewiesen haben und die wir hier nicht noch einmal zu erläutern brauchen. Dabei bietet die gründliche anatomische Untersuchung vielleicht doch gewisse Unterlagen, und wir hätten daher noch die Frage aufzurollen, wie man eine derartige hämatogene Appendicitis von der enterogenen anatomisch abgrenzen könnte. Auch da bestehen, wie wir gesehen haben, bei vorgeschrittenen Fällen sehr große Schwierigkeiten. Aber unsere Ergebnisse ermutigen andererseits doch, gewissen Frühfällen eine besondere Beachtung zu widmen. Man wird zunächst in der Anamnese eine fieberhafte Allgemeinerkrankung fordern müssen. Bei der mikroskopischen Untersuchung scheiden dann alle Fälle aus, bei denen entzündliche Veränderungen der Schleimhautoberfläche das Bild beherrschen. Schon Primärinfekte *Aschoffs* sind für die Deutung des Falles hinderlich, da sie eine Beteiligung der Darmflora sicherstellen, ganz gleichgültig, ob diese nun wirklich zuerst am Platze war oder ob es sich um die von uns beschriebene Sekundärbesiedlung nach Einwanderung aus der Wand des Wurmes oder in hämatogen geschädigte Bezirke handelt. Hat sich doch überhaupt in unseren Versuchen und Beobachtungen am Leichenmaterial die Feststellung ergeben, daß eine Sekundäreinwanderung vom Darm her bei jeder Schädigung des Wurmes eine sehr große Rolle spielt. Überdies wird sie durch jedes Operieren am Wurm auch noch nach Entfernung aus dem Körper, z. B. allein durch das Aufschneiden weitgehend gefördert. Es ist erstaunlich, in wie kurzer Zeit eine geringe Verletzung der Lymphbahnen zur Ausbreitung oberflächlich gelagerter Stoffe in das Innere des Wurmes führt. Nun haben wir aber zeigen können, daß bei allen hämatogenen Infekten, wie das ja auch bisher immer angenommen wurde, Erkrankungen der Follikel im Vordergrund stehen. Allerdings gelten auch hier Einschränkungen. Auch Infekte der Lymphräume führen zu Follikelerkrankungen, besonders bei Stauungszuständen. Allerdings ergibt sich dann anatomisch eine mehr diffuse Durchtränkung des Follikels in den Lymphspalten, während bei hämatogener Schädigung besonders in den Frühstadien eine starke Beteiligung der Follikelgefäße entweder innerhalb der Knötchen, z. B. in Rosettenform oder besonders gern auch in der Peripherie der Follikel als Follikelrandherde gefunden wird. Es lassen sich also in der Tat gewisse anatomische Kennzeichen für eine hämatogene Appendixschädigung nachweisen. Nun ist es uns aber gelungen, in einem Fall von klinischer Appendicitis nach grippalem Allgemeininfekt Herde zu entdecken, die den eben ausgeführten Kriterien so weitgehend entsprechen, daß sie unserer Ansicht nach nur durch eine hämatogene Ansteckung erklärt werden können. Es handelt sich dabei um reine Follikelerkrankungen. Damit ergibt sich für uns der Schluß, daß auch bei der klinischen Appendicitis des Menschen tatsächlich einmal eine hämatogene Zufuhr von Bakterien eine Rolle spielen kann. Allerdings war es uns aus äußeren Gründen nicht möglich, in diesem Fall den Zusammenhang auch bakterio-

logisch einwandfrei sicherzustellen. Die Keime könnten natürlich auch durch Verschlucken in den Darm gelangt sein. Aber alle diese Erwägungen sind eben letzten Endes lückenhaft. Wie oft versagt z. B. bakteriologisch der Nachweis von Keimen im Blut auch in den allergeübtesten Händen, während wir dann später bei der Obduktion z. B. ausgedehnte Endocarditiden mit massenhaften Streptokokkenansiedlungen feststellen. Wir können unsere Ausführungen daher nur mit der Feststellung schließen, daß wohl sicherlich im Krankheitsbild der Appendicitis Bakterien eine große Rolle spielen. Es ist auch anzunehmen, daß es sich dabei in einer großen Anzahl von Fällen um Einwanderung aus dem Darm handelt, aber wie wir gezeigt zu haben glauben, können auch auf dem Blutwege Keime in den Wurm gelangen und hier zur Ansiedlung kommen, und es scheint uns auf Grund einer Beobachtung sogar ziemlich sicher, daß auf diese Weise nicht nur einfache metastatische Stauungsherde, sondern auch schwere Krankheitsbilder entstehen, die klinisch unter dem Bild einer Appendicitis verlaufen können. Ob solche hämatogene Erkrankungen oft vorkommen, wäre allerdings eine zweite Frage. Es scheint nach unseren Versuchen so, als ob besonders wiederholte Keimausschwemmungen in die Blutbahn zur Erzeugung des Krankheitsbildes notwendig wären. Dabei interessiert natürlich die Frage der örtlichen Gewebssensibilisierung. Wir haben in unseren Versuchen keine klare Antwort darauf bekommen können und sind damit beschäftigt, diesen Dingen noch weiter nachzugehen. Sicher ist wohl anzunehmen, daß nach einer gewissen Immunisierung die Neigung besteht, Allgemeininfekte in einzelnen Organen zu lokalisieren. Diese Feststellung glauben wir auch durch unsere Versuche über wiederholte Zufuhr von Streptokokken stützen zu können.

H. Zusammenfassung.

Das Wurmfortsatzgewebe beteiligt sich bei hämatogenen Infekten in Gestalt herdförmiger Entzündungen, die sich besonders am Blutgefäßapparat der Lymphfollikel nachweisen lassen.

Das Bild dieser Veränderungen ergab sich auf Grund der folgenden Beobachtungen:

I. Durch Untersuchung der Wurmfortsätze von 60 Leichen, die an Allgemeininfektionen gestorben waren.

Dabei fanden sich zwar im allgemeinen sehr geringfügige Befunde, jedoch waren in einigen Fällen von Streptokokken-, Diphtherie- und Staphylokokkenerkrankung ausgedehnte entzündliche Veränderungen, besonders an den Follikeln nachweisbar, deren Merkmale genau beschrieben werden.

II. Tierversuche am Kaninchen erlaubten den Vergleich entzündlicher Veränderungen nach lymphogener, enterogener und hämatogener Ansteckung des Wurmes. Als Erreger dienten in erster Linie Staphylokokken und Streptokokken, Colibakterien waren nicht geeignet.

1. Auch in diesen Versuchen trat bei hämatogener Ansteckung eine besondere Beteiligung der Follikel hervor.

2. Die Unterschiede der Veränderungen im Vergleich mit Spontanerkrankungen des Kaninchens werden erläutert.

3. Die Entstehung hämatogener Entzündungsherde gelang nicht in allen Fällen, am ehesten nach wiederholter Impfung.

4. Auch bei lymphogener Ansteckung entstehen Follikelherde, die in den Anfangsstadien gewisse Besonderheiten besitzen.

5. Der Einfluß von Hilfsfaktoren — wie Einnähen von Fremdkörpern, Verengerung der Lichtung und Sensibilisierung — trat in den Versuchen nicht klar zu tage.

III. Ausgedehnte Untersuchungen an 60 operativ gewonnenen Wurmfortsätzen führte zur Entdeckung eines Falles, in dem oberflächliche Schleimhautveränderungen fehlten, der dagegen einzelne Follikelerkrankungen aufwies, die nach ihrem Aussehen im Vergleich mit den vorstehenden Befunden als hämatogene Appendicitis gedeutet werden können.

Die hämatogene Appendicitis stellt danach zwar ein wahrscheinlich nicht sehr häufiges Vorkommnis dar, mit ihrem Auftreten muß aber auf Grund der mitgeteilten Beobachtungen doch gerechnet werden.

Schrifttum.

- ¹ *Adrian, C.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **7**, 407 (1901). — ² *Anghel*: Etude sur la Pathogénie de l'appendicite. Thèse de Paris 1897. — ³ *Aschoff, L.*: Die Wurmfortsatzentzündung. Jena 1908. — Erg. inn. Med. **9**, 1 (1912). — Der appendicitische Anfall. Berlin u. Wien 1930. — Beitr. path. Anat. **87**, 481 (1931). — ⁴ *Beaussanat*: Experimentelle Untersuchungen über Appendicitis. Thèse Fac. Méd. Paris (1897). — ⁵ *Bizzozero*: Zb. med. Wiss. **45**, 801 (1885). — ⁶ *Böhne, C.*: Arch. klin. Chir. **171** (1932). — ⁷ *Boit u. Heyde*: Bruns' Beitr. **79**, 271 (1912). — ⁸ *Canon*: Dtsch. Z. Chir. **95**, 21 (1908). — ⁹ *Charin*: C. r. Soc. Biol. Paris **4**, 280 (1897). — ¹⁰ *Dieulafoy*: Sémaine méd. **16**, 62 (1896). — ¹¹ *Ghon u. Namba*: Beitr. path. Anat. **52**, 130 (1911). — ¹² *Gouget*: C. r. Soc. Biol. Paris **51**, 631 (1893). — ¹³ *Gundel, M. u. F. Süssbrich*: Münch. med. Wschr. **1931**, 2180. — Arch. klin. Chir. **172**, 597. — *Pagel, W. u. F. Süssbrich*: Beitr. path. Anat. **91** 399. — ¹⁴ *Heile, W.*: Dtsch. Z. Chir. **226**, 309 (1930). — ¹⁵ *Henke*: Verh. Ges. dtsch. Naturf. Königsberg **1910**, 166. — ¹⁶ *Hilgermann, R. u. W. Pohl*: Arch. klin. Chir. **154**, 248 (1929). — Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1161. — ¹⁷ *Josné, R.*: C. r. Soc. Biol. Paris **4**, 280 (1897). — ¹⁸ *Kiyoda, I.*: Trans. jap. path. Soc. **12**, 31, 77 (1922). — ¹⁹ *Krauspe, C.*: Virchows Arch. **285**, 400 (1932). — ²⁰ *Kretz, R.*: Verh. dtsch. path. Ges. **10**, 229 (1906). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **17**, 1 (1907). — Z. Heilk., Abt. path. Anat. **28**, 296 (1907). — Verh. dtsch. Ges. **14**, 159 (1910). — ²¹ *Löhr, W. u. L. Rassfeld*: Die Bakteriologie der Wurmfortsatzentzündung und der appendiculären Peritonitis. Leipzig 1931. — ²² *Mori, G.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12**, 640 (1903). — ²³ *Mühsam*: Dtsch. Z. Chir. **55**, 143 (1900). — ²⁴ *Oberndorfer, S.*: Verh. dtsch. path. Ges. **10**, 229 (1906). — Erg. path. Anat. **13** I, 527 (1909). — Frankf. Z. Path. **2**, 356 (1909). — Verh. dtsch. path. Ges. **14**, 159 (1910). — ²⁵ *Otto*: Beitr. klin. Tbk. **79**, 187 (1932). — ²⁶ *Ribbert, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1885**, 197. — ²⁷ *Ricker, G.*: Dtsch. Z. Chir. **202**, (1927). — ²⁸ *Schmorl*: Münch. med. Wschr. **1910**, 926. — ²⁹ *Sperk*: Wien. klin. Wschr. **1933**, 322. — ³⁰ *Thiessbürger*: Z. Hals- usw. Heilk. **28**, 5 (1931).