

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster/Westfalen [Direktor: Prof. Dr. F. Klinge] und der Chirurgischen Universitätsklinik Münster/Westfalen [Direktor: Prof. Dr. H. Coenen].)

Die experimentelle lymphogene allergisch-hyperergische Appendicitis¹.

Von

E. Fischer und H. Kaiserling.

Mit 15 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1935.)

Bei den neuzeitlichen Forschungen zur Klarstellung der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktionen und ihrer Bedeutung für das Krankheitsgeschehen im Organismus ist bisher merkwürdigerweise das Lymphgefäßsystem nahezu unberücksichtigt geblieben. Bei dessen hervorragender biologischer Bedeutung für den Flüssigkeitsaustausch und die Regulierung des Säftestromes, für die Resorption und die Abwehrkräfte des Körpers scheint das besonders erstaunlich. Dieser offensichtliche Mangel mag zum Teil seine Erklärung darin finden, daß einerseits heute die normal-anatomischen Forschungen über die Morphologie und Topographie der Lymphgefäße noch allzusehr im Flusse sind, und daß es andererseits bisher im Tierexperimente an einer einfachen und zuverlässigen Methode fehlte, bei deren Anwendung die Lymphgefäße schon *in vivo* mit voller Sicherheit zur Darstellung gebracht werden können. Rössle hat als erster auf die Bedeutung allergisch-hyperergischer Reaktionen für das lymphatische System, insbesondere der Lymphgefäße hingewiesen. Am lymphatischen Apparat konnte Klinge nach Durchspülung der isolierten Kaninchenmilz mit spezifischem Serum nekroseartige Bilder der Follikel, Zerfall von Lymphocyten und Phagocytose der Kerntrümmer in den geschwollenen Reticulumzellen derselben erkennen. Diese Befunde wurden im Sinne einer cellulären Sensibilisierung gedeutet. Auf Veranlassung von Rössle stellte Grégoire Untersuchungen über die allergischen Veränderungen des lymphatischen Gewebes, besonders in den Lymphknoten, an. Er stellte fest, daß an mit Pferdeserum sensibilisierten Tieren eine allgemeine Größenzunahme der Lymphknoten auftritt. Überall, wo es zu einer direkten Berührung mit dem Antigen kam, trat eine bemerkenswerte Vergrößerung und Vermehrung der Keimzentren auf; wurde das Antigen an verschiedenen Stellen geimpft, so ließ sich diese Vergrößerung der Keim-

¹ Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft und dem Provinzialverband der Provinz Westfalen, mit deren Unterstützung unsere Untersuchungen durchgeführt wurden, sprechen wir unseren besonderen Dank aus.

zentren an allen regionären Lymphknoten feststellen. — Den vorliegenden Untersuchungen haben wir den exakten anatomischen Begriff des Lymphgefäßsystems zugrunde gelegt, der heute von den meisten Autoren angenommen ist. Danach gehören dem Lymphgefäßsystem nur solche röhrlige endothelauskleidete Bildungen an, die unmittelbar in Klappen führende Lymphgefäß und durch diese in das Venensystem einmünden (*Schaffer*). Sogenannte perivasculäre Lymphscheiden und die vielgenannten Gewebs- bzw. „Lymph“spalten haben mit dem Lymphgefäßsystem keinen unmittelbaren Zusammenhang. Zur Bearbeitung der Frage der allergisch-hyperergischen Reaktionen an den Lymphgefäß zeigen sich die Methode der parenchymatösen Luftinjektion (*E. Fischer*) als die geeignete, am lebenden Organ in vollkommener und schonender Weise die Gefäß in allen ihren Abschnitten sichtbar zu machen. Auf Grund früher gemachter Erfahrungen erschien uns als ein in dieser Hinsicht besonders günstiges, sowie pathologisch-anatomisch, physiologisch und klinisch wichtiges Beobachtungsobjekt der Darmtractus, insbesondere der Wurmfortsatz. Wir benutzten für die experimentellen Untersuchungszwecke Kaninchen, deren Appendix veriformis eine konstante, kräftige Ausbildung und vor allem einen mächtigen, übersichtlichen und leicht darstellbaren lymphatischen Apparat aufweist und daher besonders zum Studium der an Lymphgefäß und -plexus auftretenden allergisch-hyperergischen Schäden geeignet ist. In der Literatur liegen über diese Zusammenhänge unseres Wissens bisher keine Angaben von Untersuchungen vor. Es erschien uns insbesondere für die Pathogenese der Appendicitis erforderlich, „das ganze Leiden“ zu berücksichtigen, „einschließlich der Zustände, die dem hauptsächlich durch *Aschoffs* Arbeiten anatomisch durchforschten Anfall vorausgehen“ (*Rössle*).

I. Die allergisch-hyperergische Reaktion der Lymphgefäß des Wurmfortsatzes.

Exakte experimentelle Untersuchungen über pathologisch-anatomische Veränderungen der Lymphgefäß setzen eine genaue Kenntnis ihrer normalen Anatomie und Topographie voraus. Es werden deshalb im folgenden nach Wiedergabe der angewandten Technik zunächst die normalen Verhältnisse an der Appendix beschrieben, soweit sie für die vorliegenden Fragen von Bedeutung sind.

Versuchstechnik.

Die Methode der parenchymatösen Luftinjektion (*E. Fischer*) stellt nächst dem Perhydrolverfahren (*G. Magnus*), welches in der Hauptsache für dünne Membranen und oberflächliche Gefäßgebiete in Frage kommt, das einfachste Verfahren zur sicheren Darstellung der Lymphgefäß und -capillaren dar (z. B. am Darm, Magen, Hoden, Nebenhoden, Samenstrang, Penis, Zunge, Kehlkopf usw.). Die parenchymatöse Injektion von Luft hat vor den üblichen Injektionsverfahren mit

Farbstoffen und anderen Massen den großen Vorteil, daß das Lymphgefäßsystem einer nachträglichen genaueren histologischen Untersuchung leicht zugänglich bleibt; sie besitzt neben dem Vorzug der einfachen und sauberen Anwendungsweise den der geringsten Reizwirkung auf die Gewebe. Unser Vorgehen bei der Untersuchung der allergisch-hyperergischen Reaktionen der Lymphgefäß an der Appendix war folgendes: Es wurde mittelst einer Pravazspritze von 2 ccm Inhalt am

lebenden, hoch sensibilisierten Tiere zunächst eine Luftfüllung der submukösen, perifollikulären Lymphplexus vorgenommen, indem eine feine Stahlkanüle von der Spitze des Wurmfortsatzes aus in die Submucosa eingestochen und unter ganz gelindem Druck Bruchteile eines Kubikzentiometers atmosphärischer Luft injiziert wurden. Bei gelungener Injektion, die mit einiger Technik bei jüngeren Tieren fast stets gelingt, sieht man mit bloßem Auge, wie sich die submukösen Lymphplexus und ableitende Gefäße blitzschnell durch die einmalige Injektion von der Spitze des Wurmfortsatzes bis zur Basis desselben ganz gleichmäßig mit Luft füllen. Dabei leuchten die charakteristischen, netzförmigen, submukösen, perifollikulären Plexus im auffallenden Lichte infolge der starken Lichtrefraktion silberhell auf und sind durch die äußeren Wandschichten der Appendix makroskopisch leicht erkennbar (Abb. 3 und 4). Es tritt hierbei keine Erweiterung, sondern lediglich eine Entfaltung der Lymphbahnen durch die Luft ein, da sie sich als äußerst leicht bewegliche Injektionsmasse unter gleichmäßigen Druck ausbreitet. Wir haben

Abb. 1. Normaler Wurmfortsatz des Menschen. Parenchymatöse Luftinjektion der oberflächlichen Lymphgefäß, deren Sammelgefäß die Blutgefäß zumeist begleiten und in ableitende Gefäße des Mesenteriolums einmünden. Die Lymphgefäß leuchten infolge der Luftfüllung hell auf; sie besitzen zahlreiche Klappen. (Unteres Bild: derselbe Wurmfortsatz von der Rückseite, dort verläuft ein oberflächliches Lymphgefäß schräg und isoliert von Blutgefäßen zum Mesenteriolum.) Das mit ↓ ange deutete Blut- und Lymphgefäßpaar ist in der Abb. 2 bei starker Vergrößerung dargestellt. Natürliche Größe.

meist nur eine teilweise Luftfüllung vorgenommen und unmittelbar im Anschluß an diese die Serumerfolsgabe auf die gleiche Weise parenchymatos von der Spitze des Wurmfortsatzes aus in die submukösen Lymphplexus injiziert. Bei dieser Technik bleiben die Lymphplexus -gefäß auch am entzündlich veränderten Wurmfortsatz infolge der voraufgegangenen Luft- und Serumfüllung leichter erkennbar, ein Vorteil, den frühere Untersucher der menschlichen Appendicitis vermißten (H. Seng); eine Einspritzung und Entfaltung der entzündlich veränderten Lymphgefäß und -plexus war nachträglich nicht mehr möglich. Die obere Grenze der Menge unserer Injektionsgabe betrug im Höchtfalle 1 ccm nach vorangehender 4—5 maliger subcutaner Sensibilisierung der Tiere mit 3 ccm Schweineserum in Abständen von 5 Tagen. Es erfolgte bei unseren Versuchen stets nur eine einmalige Injektion der Spitze der



Appendix aus. Zum Vergleiche wurden auch nichtsensibilisierten Tieren die gleichen und höhere Serumgaben submukös in die Appendix verabfolgt. Diese der Luftinjektion folgende Einspritzung der Serumerfolgsgabe in die Plexus lässt sich nun an der bereits im Gefäßnetz enthaltenen Luft leicht kontrollieren, indem letztere

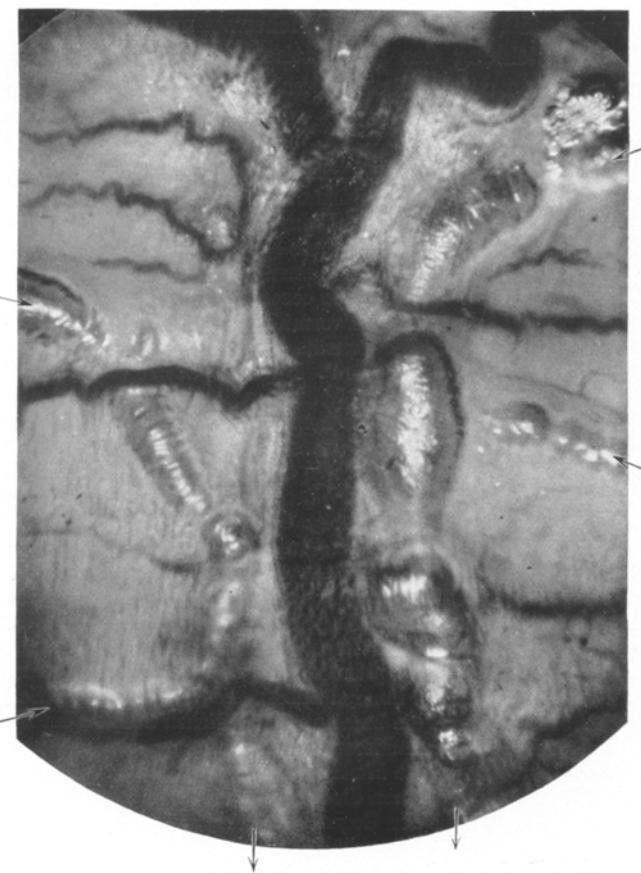


Abb. 2. Oberflächlicher, segmentär angeordneter Blut-Lymphgefäßstrang des menschlichen Wurmfortsatzes (die in Abb. 1 mit ↓ bezeichnete Stelle bei starker Vergrößerung). Parenchymatöse Luftinjektion. Ungefärbtes Totalpräparat unter Wasser im auffallenden Licht photographiert. (Auflichtmikroskop „Ultrapan“ der Leitzwerke.) Die Blutgefäße sind durch ihren natürlichen Blutgehalt sichtbar. Die luftgefüllten Lymphgefäße leuchten infolge der starken Lichtrefraktion hell auf. Die zahlreichen Einschnürungen entsprechen Klappenbildungen. Die Pfeile geben die Abflussrichtung der Lymphe an. Vergrößerung 39mal; Oc. 6mal; Ultrapan-Obj. 6,5mal. Aufsatzkamera: Makam.

bei gelungener Seruminktion nach und nach mit dem Vordringen der Flüssigkeit aus den Plexus herausgedrängt wird; der Vorgang lässt sich gut mit bloßem Auge verfolgen. Bei richtig angewandter Technik ist eine (unbeabsichtigte) Injektion in die Blutgefäße sehr gut zu vermeiden; andernfalls würde dieses makroskopisch sofort erkennbar sein. Die bereits bald nach der Seruminktion und später ein-tretenden makroskopisch erkennbaren Veränderungen am Wurmfortsatz werden

unten näher zu beschreiben sein. Nach der Gabe der Erfolgsdosis wurde die Bauchhöhle wieder in Etagen verschlossen, und der Wurmfortsatz nach verschiedenen Zeitabschnitten, von 1 Stunde bis zu 16 Tagen, extirpiert. Bei einem Teil der Tiere (es kamen insgesamt etwa 50 zur Untersuchung) wurde vor diesen geschilderten Injektionen das Ganglion coeliacum entfernt.

Das Lymphgefäßsystem des Kaninchenwurmfortsatzes, das infolge der reichen Entwicklung des lymphatischen Apparates eine mächtige Ausbildung zeigt, wird im folgenden nach kurzer Wiedergabe der vergleichenden Literatur beschrieben.

Nach *E. Muthmann*, der sich eingehend mit der vergleichenden Anatomie der lymphoiden Organe des Darmkanals beschäftigt hat, ist das Kaninchen in der Ileocöcalgegend mit ganz besonders differenzierten lymphoiden Organen ausgerüstet, wie er sie „in derselben regelmäßigen Ausbildung bei keinem anderen Tier“ gefunden hat. Deswegen gebraucht der Autor für diese lymphoiden Organe des Darmkanals, welche bei einer Tierart stets typisch an einer bestimmten Stelle zu finden sind, die Bezeichnung „Tonsille“. Die Tonsilla coecalis ist danach beim Kaninchen als 10 cm langer, dickwandiger Processus veriformis ausgebildet. *Muthmann* fand bei alten Tieren die Wand dieser Tonsilla iliaca und coecalis „bedeutend (fast um die Hälfte) dünner als bei jüngeren“. Diese Angaben können wir auf Grund unserer Untersuchungen bestätigen; die Wandverdünnung spielt eine gewisse Rolle bei der geschilderten Technik der parenchymatösen Injektionen der Lymphgefäß. Während nämlich bei jüngeren Tieren (etwa bis zum Alter von einem Jahre) die Injektion in die submukosen Plexus infolge der dickeren Wandung des Wurmfortsatzes und der stärkeren Ausbildung des lymphatischen Apparates leichter gelingt, muß man bei älteren Tieren infolge der Wandverdünnung die Injektionsnadel viel oberflächlicher einstechen; die Injektion ist hier etwas schwerer.

Die neuesten Untersuchungen der Appendixlymphgefäß (beim Menschen) wurden von *Seng* auf Veranlassung von *Aschoff* ausgeführt. *Seng* stützt nach *Aschoff* seine Darstellungen auf 4 gut gelungene Injektionspräparate an Quer- und Längsschnitten, die die wichtigen Verhältnisse in voller Klarheit herausbrachten. Eine vollständige Füllung des 1. Capillargebietes der Schleimhaut gelang *Seng* nie. Das 2. zarte Lymphgefäßnetz der inneren Submucosa, das sich an die Schleimhauptcapillaren anschließt, umspinnt die basalen und seitlichen Partien der Follikel und geht in das grobe Geflecht der sog. äußeren Schicht der Submucosa über, welches ziemlich hart an der Grenze gegen die Muskelschicht endet. Das submuköse Lymphgefäßnetz besitzt 2 Abflußwege, einen direkten, unmittelbar in die subserösen bzw. mesenterialen Lymphgefäß in der Gegend des Mesenteriolums ansatzes und einen indirekten, über engmaschige und verhältnismäßig spärliche Verbindungsbrücken in die 3. Gefäßschicht innerhalb der Muskulatur. Das Gefäßnetz der Muskulatur steht wieder in Verbindung mit einem 4. Gefäßnetz, dem der Serosa, das besonders in der Wand gegenüber dem Mesenteriolum angeordnet ist; diese Bahnen konvergieren nach dem Ansatz des Mesenterioms zu und fließen zu größeren Stämmen zusammen, aus denen dann wieder die Lymphgefäß des Mesenterioms ihren Ursprung nehmen. „Irgendeine Gesetzmäßigkeit ist aber nirgends festzustellen (*Seng*).“ Aus dem Netzwerk der subserösen Schicht nehmen nach *Seng* „wahllos die abführenden Lymphgefäß des Mesenterioms bald hier bald dort ihren Ursprung“. Nach unseren Untersuchungen verlaufen jedoch die oberflächlichen ableitenden Lymphgefäß beim Menschen nicht wahllos, sondern nahezu gesetzmäßig an einer oder beiden Seiten der zum Mesenteriolum ziehenden Blutgefäß (s. unten Abb. 1 und 2). Auch bezüglich der Ausbreitungsrichtung von Reizstoffen in den Lymphgefäß und -plexus sind wir z. T. anderer Auffassung als *Seng*.

Wir unterscheiden auf Grund unserer Untersuchungen am Kaninchenwurmfortsatz: 1. Ein Lympcapillargebiet der Schleimhaut, 2. die Lymphplexus der

Submucosa und 3. die oberflächlichen, zumeist interlaminär, d.h. zwischen den beiden Schichten der Muscularis gelegenen Lymphgefäß. Diese letzteren leiten ihre Lymphe über eigene Sammelgefäße zum Mesenteriolum oder auch über Anastomosen in die submukösen Plexus (Abb. 3). Die Abb. 3 zeigt neben den oberflächlichen interlaminären Lymphgefäßern auch die netzförmig um die dicht gestellten Follikel angeordneten (perifollikulären) Lymphplexus, die durch die äußeren

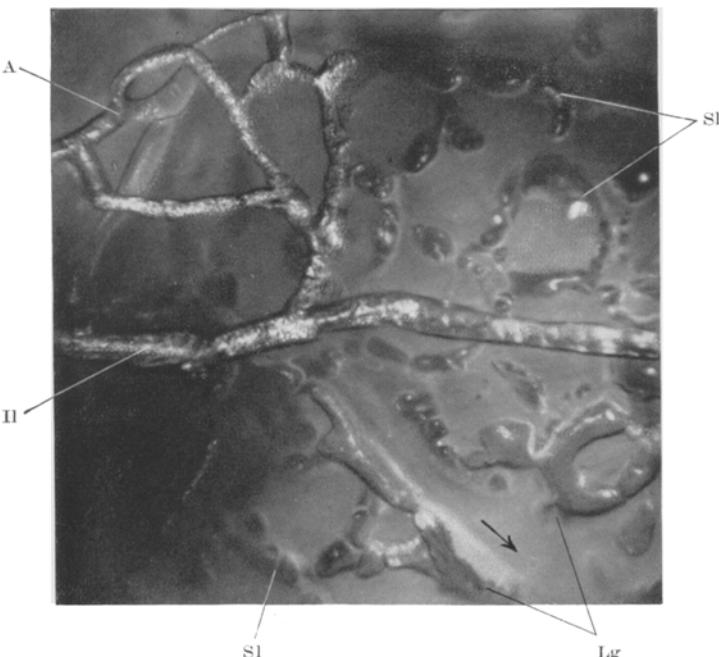


Abb. 3. Interlaminäre und submuköse, perifollikuläre Lymphgefäßnetze des Processus vermiformis (Kaninchen). Parenchymatöse Luftinjektion. Ungefärbtes Totalpräparat im auffallenden Licht unter Wasser photographiert. (Auflichtmikroskop: „Ultracap“-Leitz.) Sl tiefes, submuköse, perifollikuläre Lymphplexus in netzförmiger Anordnung um die dicht stehenden Follikel. II oberflächliche, interlaminäre (zwischen beiden Schichten der Muscularis gelegene) Lymphgefäßnetze. A Anastomose zwischen dem interlaminären und submukösen Lymphgefäßnetz mit der Abflussrichtung zu den tiefen Plexus. Lg ableitende, paarige Sammelgefäße des submukösen Plexus mit der Richtung zum Mesenteriolumsatz (↗); im Mesenteriolum verlaufen parallel zum Wurmfortsatz die ableitenden Lymphgefäß der Appendix. ↘ Stelle (der hier nicht sichtbaren) Blutgefäße, die von Lymphgefäß beiderseits begleitet werden. Die submukösen Plexus leuchten opak durch die durchscheinenden, äußeren Wandschichten der Appendix hindurch (die gleichen Plexus nach Aufhellung der äußeren Wandschichten durch Carbol-Xylol s. Abb. 4 bei stärkerer Vergrößerung). Oc. 6mal. Ultracap-Obj. 3,8mal; Vergr. 22,8mal.

Muskel- und Wandschichten opak hindurchscheinen, in der Abb. 4 jedoch nach Aufhellung der äußeren Wandschichten durch Carbol-Xylol bei stärkerer Vergrößerung klar zu erkennen sind (unretuschierte Mikrophotogramme im auffallenden Licht). — Was nun die Fortbewegungsrichtung irgendwelcher Stoffe innerhalb des Lymphgefäßsystems angeht, so läßt sich am Kaninchenwurmfortsatz experimentell leicht nachweisen, daß von der Appendixspitze aus in die submukösen Lymphplexus injizierte Luft sich in diesen longitudinal (apiko-basal) und transversal zum Mesenteriolum ausbreitet. Durch die einmalige Injektion ist also der

gesamte Plexus mit den ableitenden Gefäßen des Mesenteriolums mit Luft erfüllt. Beim Kaninchen läßt sich dies am lebenden Objekt infolge der dünnen, durchsichtigen äußeren Wandschichten mit bloßem Auge beobachten im Gegensatz zur menschlichen Appendix, wo immer erst nachträglich Schnitt- oder Aufhellungsverfahren angewendet werden müssen. Bei der genannten submukösen Injektion der Plexus kommt beim Kaninchen das oberflächliche, interlaminäre Lymphgefäßnetz überhaupt nicht zur Darstellung. Das deutet darauf hin, daß die interlaminären Gefäßnetze ihre Lymphe nicht aus den submukösen Plexus erhalten, sie

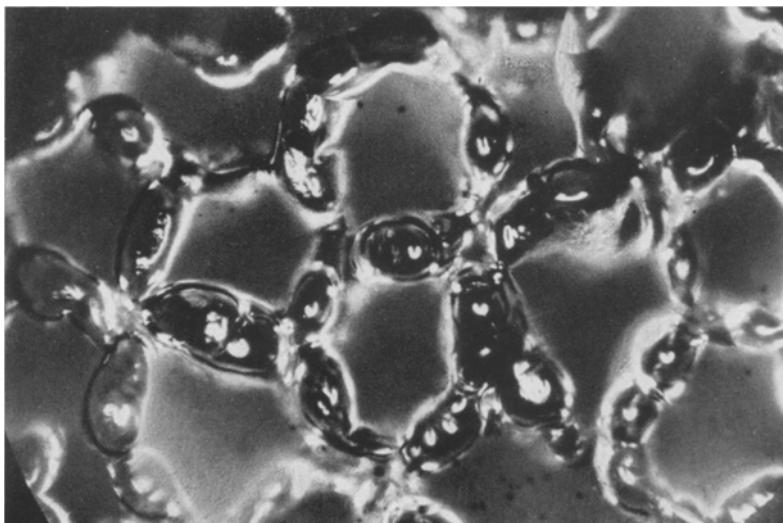


Abb. 4. Submuköse, perifollikuläre Lymphplexus des Wurmfortsatzes (Kaninchen). Parenchymatische Luftpumpektion. Die Wandschichten der Appendix sind durch Carbolxylol aufgehellt. Ungefärbtes Totalpräparat im auffallenden Licht unter Carbolxylol photographiert. Im Gegensatz zur Abb. 3 wird nach der Aufhellung der Wandschichten und infolge der stark brechenden Medien das Licht an den luftgefüllten, submukösen Plexus besonders stark refraktiert. Die Plexus umspannen netzförmig die basalen Abschnitte eines jeden der dicht und regelmäßig angeordneten Lymphfollikel. Die Stelle der Follikel erscheint infolge der Aufhellung schwarz (optisch leer). Ob hier die zahlreichen Einschnürungen jedesmal einer Klappe entsprechen, ist nicht ganz sicher. Oc. 6mal. Ultropak-Obj. 6,5mal, Vergrößerung 39mal. Auflichtmikroskop „Ultropak“-Leitz.

können sie wohl über die Anastomosen in die Submucosa ableiten. Die gewöhnlichen Abflußwege der Muskelschicht gehen über Sammelgefäße direkt zum Mesenterolum. Die Sichtbarmachung und Injektion der oberflächlichen, interlaminären Gefäßnetze ist erst dann möglich, wenn man *ganz dicht* unter die Oberfläche mit der Hohlnadel einsticht (in die interlaminäre Schicht der Muscularis, was noch größere Technik erfordert); am besten tropft man zur Darstellung dieser Lymphgefäße etwas 3% Wasserstoffperoxydösung auf den Wurmfortsatz, denn dann füllen sie sich von selbst.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß in die Schleimhaut und Submucosa eingedrungene Reizstoffe sich in letzterer auf dem Lymphwege longitudinal und transversal, sowie in den ableitenden Lymphgefäßern des Mesenteriolums ausbreiten. Dies geschieht in gleicher Weise in den

interlaminären Gefäßen, wenn die Stoffe in sie hineingelangen. Die interstitielle Ausbreitung, das heißt auf dem Wege der Gewebsspalten, erfolgt, wie unsere Versuche zeigten, ebenfalls longitudinal und transversal, entsprechend der Anordnung und Ausdehnung der lockeren, bindegewebigen Verschiebeschichten des Wurmfortsatzes, also zunächst submukös, interlaminär und subserös. Wichtig für die Ausbreitung toxischer und infektiöser Substanzen am entzündeten Wurmfortsatz auf dem Lymphwege ist die Thrombose der ableitenden Lymphgefäß innerhalb des Mesenteriums, die wir bei unseren experimentellen Versuchen am Kaninchen sowohl als auch bei der akuten Appendicitis des Menschen fanden (Abb. 9 bis 11). Nach Thrombosierung der ableitenden Lymphgefäß greift selbstverständlich der entzündliche Prozeß schnell auf alle Wandenschichten des Wurmfortsatzes über. Beim Menschen sind die zu Anfang geschilderten Ausbreitungsverhältnisse aus den genannten Gründen nicht so leicht zu erkennen, doch verhalten sie sich in allen Schichten wahrscheinlich ähnlich. Im Gegensatz zu den Angaben von Seng fanden wir beim Menschen zumeist eine typisch paarweise Anordnung der oberflächlichen, ableitenden Lymphgefäß neben den Blutgefäßen (s. Abb. 1 und 2), also auch eine segmentäre Anordnung der oberflächlichen, ableitenden Lymphgefäß.

Im folgenden gehen wir nun zur Beschreibung unserer experimentellen Befunde am Lymphgefäßapparat des Wurmfortsatzes des sensibilisierten Tieres über.

Schon unmittelbar nach der Injektion des Antigens in die submukösen perifollikulären Lymphplexus nach der oben geschilderten Technik lassen sich die ersten pathologischen Veränderungen nachweisen. Kurze Zeit nach der Serumerfolgsgabe tritt makroskopisch sichtbar eine zunehmende Hyperämie der Blutgefäß und eine leichte ödematöse Aufquellung der Wand ein, die in den nächsten Stunden ständig fortschreitet. Versuche, in diesen ganz frischen und den folgenden Stadien der Reaktion eine erneute Luftinjektion der Lymphgefäß vorzunehmen, mißlingen infolge der bereits eingetretenen Plasmagerinnungen. Zum genaueren Studium der allergisch-hyperergischen Reaktionen an den Lymphgefäß und -plexus kamen Stadien von 1, 2, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden, sowie solche von 3 und 16 Tagen nach erfolgter Antigengabe zur Untersuchung. Hierbei wurden besonders die Veränderungen der mukösen, submukösen, interlaminären, der ableitenden Gefäß des Mesenteriums, sowie die der regionären Lymphknoten beobachtet. Die primären Veränderungen spielten sich, gemäß der hauptsächlichsten Verbreitung des Antigens bei der Injektion, in den mächtigen, die Lymphfollikel umhüllenden submukösen Plexus ab, von denen aus sie sich auf die ableitenden, der Richtung des Lymphstromes folgenden Gefäß und auf die zugehörigen Lymphknoten fortleiteten und sekundär durch rückläufige Stauung und per continuitatem auf die Capillaren der Schleimhaut übergriffen. Mit dieser Verbreitung auf dem

Lymphwege (wir verweisen auf die oben angegebene genaue Begriffbestimmung der Lymphgefäß) tritt ein zunehmendes Fortschreiten des Prozesses auf die Nachbarschaft, die folliculären Apparate, Gewebspalten der Submucosa, auf die Schleimhaut und die übrigen Wand schichten des Wurmfortsatzes ein. *Bereits eine Stunde nach der Injektion*

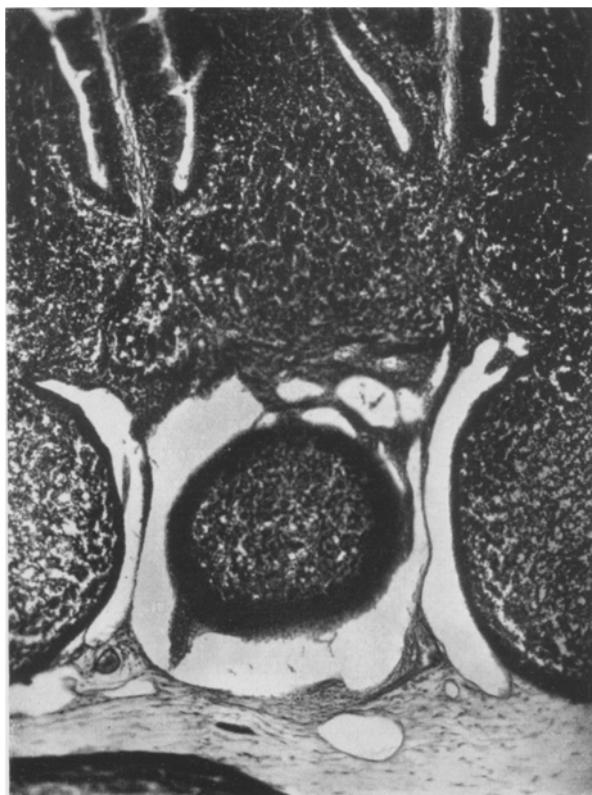


Abb. 5. Normale, perifollikuläre Lymphplexus. Querschnitt durch den normalen Wurmfortsatz (Kaninchen). Nach vorheriger parenchymatöser Luftinjektion sind die submukösen, perifollikulären Lymphplexus vollkommen entfaltet, und man erkennt, wie die basalen Abschnitte der Foliikel in die Lymphplexus gleichsam eintauchen. Zarteste Wandungen der Plexusräume. Hämatox.-Eos.-Färbung des Schnittpräparates. Vergrößerung 1:60.

finden wir die Hauptveränderungen im mächtigen submukösen Plexusapparat, in den die basalen Teile der Lymphfollikel eintauchen (s. Abb. 5), in der Form von netzförmig ausgespannten, geronnenen Eiweiß- und Fibrinmassen, die die Ursache sind für die oben erhobenen makroskopischen Befunde: Unmöglichkeit einer Nachinjektion atmosphärischer Luft. Es ist somit eine völlige Verlegung der Abflußwege des gesamten, die Schleimhaut beherrschenden Lymphbahnsystems eingetreten. Sie führt unter anderem

zu der noch zu schildernden völligen Zerstörung des gesamten folliculären Apparates mitsamt der Schleimhaut. In den anfänglichen Stadien finden wir, als Ausdruck der sich hier abspielenden Reaktionen, eine mächtige Hyperämie. Die Capillaren und Blutgefäße weisen eine

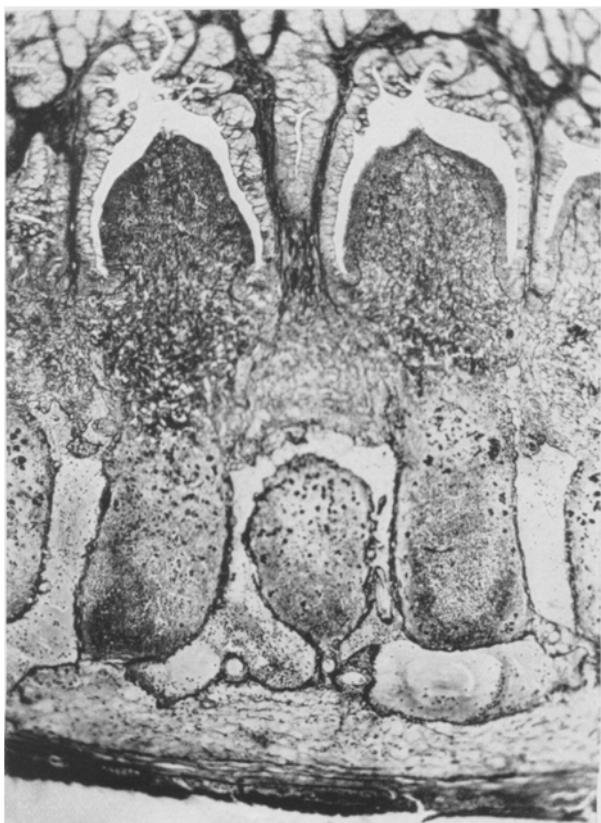


Abb. 6. Perifollikuläre Lymphplexus bei allergisch-hyperergischer Entzündung. Querschnitt durch den Wurmfortsatz (Kaninchen). 16 Stunden nach der Seruminkjektion in die submukösen Lymphplexus. Starke Entzündungsscheinungen innerhalb der Lymphplexus und Follikel; beginnende Infiltration der Wandschichten. Imprägnation nach *Bielschowskii* (Blockmethode). Vergrößerung 1:60.

starke Füllung und Stasenbildung innerhalb der Follikel und der perifollikulären Septen auf, die gleichzeitig die Wandung der Lymphplexus darstellen. Ferner besteht eine Hyperämie in der Schleimhaut und Subserosa. Im Anschluß an die Plasmagerinnung, das Auftreten der Hyperämie, Prästase und Stase beginnt eine zellige Reaktion und Emigration. Die genaueren Verhältnisse ergeben sich aus der Betrachtung der folgenden Mikrophotographien. Sie zeigen die ersten feineren, bisher wenig

erkannten Vorgänge innerhalb des kompliziert angeordneten Lymphgefäßapparates, die in späteren Stadien zu den hochgradigen Veränderungen des Wurmfortsatzes führen und für die Pathogenese der Appendicitis von großer Wichtigkeit zu sein scheinen. Die Abb. 6 veranschau-

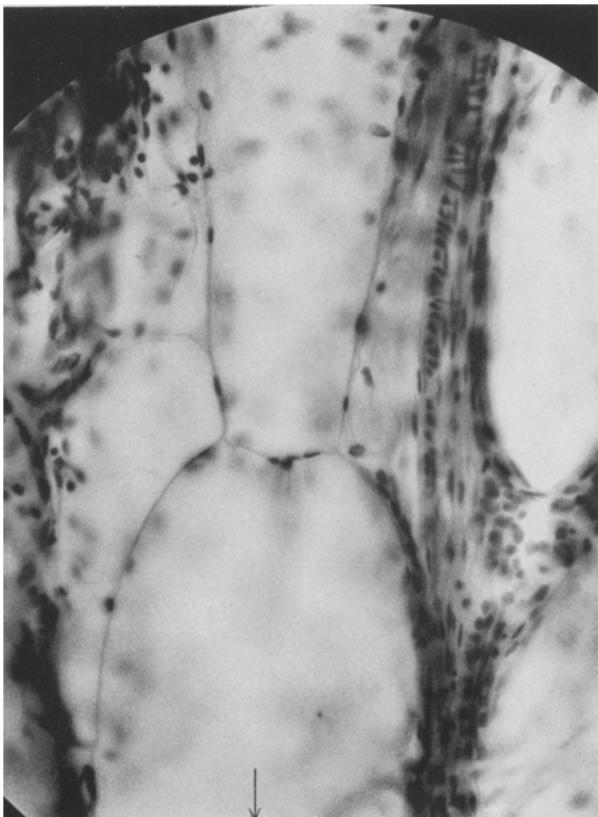


Abb. 7. Klappe und Wandung eines normalen, mittelgroßen Lymphgefäßes des großen Netzes (Kaninchen) nach Luftfüllung mittels der Perhydrol- und Wechselbadmethode (*Magnus, Becher-Fischer*). Kernfärbung mit Hämatox.-Eosin und im durchfallenden Licht photographiert. Das Lymphgefäß ist durch die Luft entfaltet, und die Luft durch Canada-balsam resorbiert worden. Rechts vom Lymphgefäß, das auch ohne die Entfaltung durch seine Größe gegenüber dem Blutgefäß auffällt, sind die kollabierte, blutleere Arterie und Vene des zarten Netzbalkchens sichtbar. ↓ Strömungsrichtung der Lymphe. Obj. 40mal. Okular 8mal. Vergrößerung 320mal. Vgl. Abb. 8.

licht die ersten Stadien der entzündlichen Reaktion mit beginnender Durchsetzung der Fibrinmassen mit lympho- und leukocytären Zell-elementen, sowie die hier noch deutlich erkennbaren Lumina der sub-mukosen Plexus. Ferner finden sich die Zeichen eines beginnenden Sinuskatarrhs mit Schwellung der Lymphfollikel und Abstoßung der Sinus-endothelien. Im Vergleich zu der normalen Abb. 5 weisen in diesem

Stadium Hämatoxylin-Eosin-Präparate eine fibrinoide Verquellung des zarten kollagenen Fasergerüstes dieser Lymphwandungen auf. In späteren Stadien (24—48 Stunden) sind diese Reaktionen sehr viel weiter fortgeschritten. Der gesamte submuköse Plexusapparat ist mitsamt den Lymphfollikeln fast völlig zerstört und teilweise nekrotisch. Es kommt

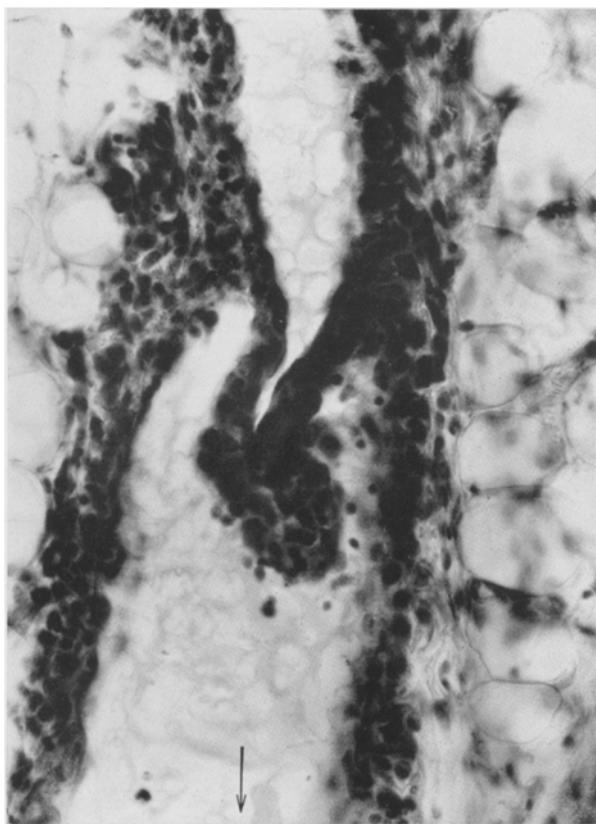


Abb. 8. Mittelgroßes Lymphgefäß aus dem Abflußgebiet des Wurmfortsatzes (Kaninchen) bei allergisch-hyperergischer Entzündung. Starke zellige Reaktionen am Lymphgefäßwand- und Klappenapparat (vgl. Text). 24—36 Stunden nach der Serumfolgsgabe. Hämatox.-Eos. Vergrößerung 1: 290. ↓ Abflußrichtung der Lymphe.

jetzt bereits zu einer Organisation innerhalb der von Fibrinmassen, Leukocyten und Rundzellen erfüllten, perifollikulären Lymphgefäßnetze. Dazu finden sich hier wie auch in den früheren Stadien innerhalb der Plexus zahlreiche Erythrocyten als Ausdruck einer gestörten Blutlymphschranke. Zu diesen entzündlichen Erscheinungen des umgebenden Gewebes tritt eine Reaktion in allen Wandschichten der Lymphgefäße auf, die sich in der Hauptsache in einer Verquellung und Abstoßung

der Endothelien, zelliger Infiltration der gesamten Wandung einschließlich des Klappenapparates zu erkennen gibt. Einen Einblick in den Ablauf dieser Reaktion erhält man beim Vergleich mit einem normalen, mittelgroßen Lymphgefäß aus dem großen Netz des Kaninchens, wie es die Abb. 7 im Flächentotalpräparate darstellt. Es zeigt in einer optischen

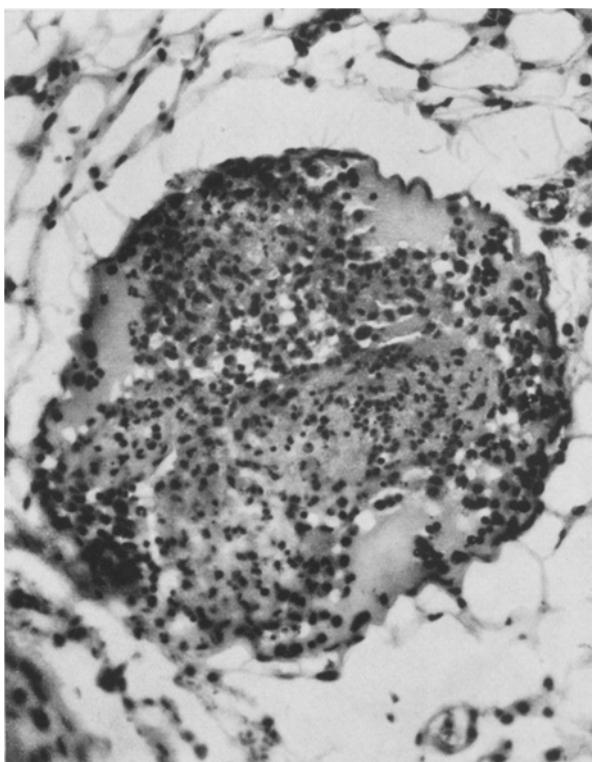


Abb. 9. Thrombose der ableitenden Lymphgefäße im Mesenteriolum des Wurmfortsatzes (Kaninchen) bei allergisch-hyperergischer Entzündung. 24 Stunden nach der Serum-erfolgsgabe in die submukösen Lymphplexus. Das ableitende Gefäß ist ganz mit geronnenen Fibrinmassen, massenhaften Leukocyten, Zelltrümmern und auch Erythrocyten ausgefüllt. Hämatox.-Eosinfärbung. Vergrößerung 1: 250.

Ebene die äußerst zarte, lediglich aus einer Endothelhülle und feinsten Stützfibrillen bestehende Wandung. Man erkennt die für das Lymphsystem äußerst charakteristische, perl schnurartige Anordnung der Gefäßbahn, bei der sich stets ein schmaler zuführender Halsteil mit dem ausgebuchteten Abschnitt des nächstfolgenden Gliedes der Gefäßkette verbindet. An der Übergangsstelle befindet sich die zarte Endothelduplikatur in Form der Klappeneinrichtung (der Pfeil gibt die Richtung des Lymphstromes an). Gegenüber diesen zarten Strukturen des normalen Lymph-

gefäßes werden bei der Betrachtung der Abb. 8 die allergisch-hyperergischen Reaktionen besonders deutlich. Die gesamte Lymph-Gefäßwandung ist stark verdickt, die fibrilläre Stützsubstanz fibrinoid verquollen. Die Kerne der Endothelien sind vergrößert und blasig aufgetrieben. Der Protoplasmaleib der Zellen erscheint ebenfalls vergrößert. Eine hochgradige zellige Infiltration wird besonders an der unförmig gestalteten Gefäßklappe unschwer erkennbar (Abb. 8). In ihrer sonst zarten Endothelduplikatur liegen jetzt massenhafte, kleine pseudoeosinophile — neben

V

A

L

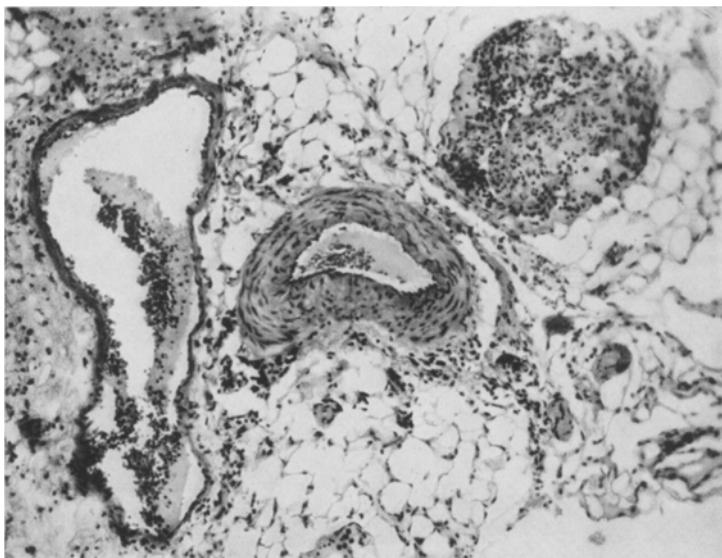


Abb. 10. Arterie, Vene und Lymphgefäß des Mesenteriolums mit Thrombose der ableitenden Lymphgefäß (Kaninchen) 24 Stunden nach experimenteller, allergisch-hyperergischer Appendicitis durch Injektion des Antigens in die submukösen Lymphplexus. Das Lymphgefäß ist mit Fibrinmassen, massenhaften Leukocyten und auch einigen Erythrocyten vollständig ausgefüllt. Vergleiche Abb. 9 und 11. A Arterie, V Vene, L Lymphgefäß. A und V enthalten noch Blut. Hämatox.-Eosin, Vergrößerung 1:105.

ganz vereinzelten neutrophilen, polymorphkernigen — Leukocyten und Plasmazellen. Hin und wieder sind große und kleine Lymphocyten darin anzutreffen, die die Wandung des Lymphgefäßes sowie die der feinen Blutcapillaren neben adventitiellen Zellelementen oft in mehrfacher Lage mantelartig umgeben. Im Lumen der Lymphgefäß trifft man zwischen fädigen Fibrinmassen häufiger auf abgestoßene Endothelien, neutrophile und pseudoeosinophile Leukocyten, große und kleine Lymphocyten und runde, blassen Erythrocyten. Wie im Gebiete der Schleimhaut und Submucosa sind auch die ableitenden Lymphgefäß innerhalb des Wurmfortsatzes und des Mesenteriolums mit dem Fortschreiten der Entzündung in hohem Maße an den geschilderten

Veränderungen beteiligt. Bereits nach wenigen Stunden zeigen sich die entzündlichen Erscheinungen auch an den regionären Lymphknoten. Hier spielen sich die gleichen Veränderungen wie innerhalb der Lymphfollikel des Wurmfortsatzes ab. Nach etwa 8—16 Stunden sind zudem die ableitenden Lymphgefäße von Fibrin, massenhaften Leukocyten, vereinzelten Erythrocyten und Zelltrümmern erfüllt (Abb. 9—11). Ganz analoge Veränderungen fanden wir auch bei der akuten Appendicitis

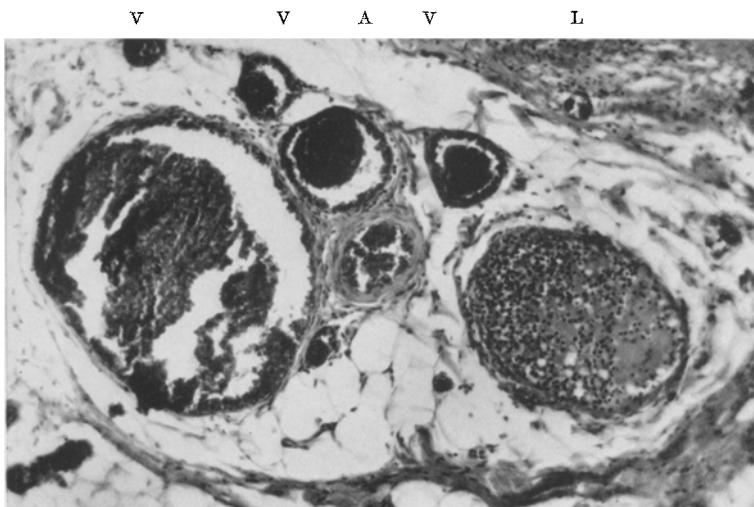


Abb. 11. Arterie, Vene und Lymphgefäß des Mesenteriolums mit Thrombose der ableitenden Lymphgefäße (Mensch). Appendektomie 8 Stunden nach dem Auftreten der klinischen Erscheinungen. Operationsbefund: Appendix stark gerötet, leichte fibrinös-eiterige Beläge, geringes trübseröses Exsudat in der Bauchhöhle. Die ganzen oberflächlichen Lymphgefäße des Wurmfortsatzes waren stärker erweitert und makroskopisch sichtbar (infolge der Lymphstauung und Thrombose). Das Lymphgefäß ist mit Fibrinmassen, massenhaften Leukocyten und auch einigen Erythrocyten prall gefüllt (vgl. die gleichartigen Befunde bei der experimentellen Appendicitis des Kaninchens, Abb. 9 und 10). A Arterie, V Vene, L Lymphgefäß. A und V enthalten Blut. Hämatox.-Eosinfärbung 1: 105.

des *Menschen*. Hier zeigte sich nach 6—8stündigem Bestehen der klinischen Erscheinungen bereits eine völlige Ausfüllung der gesamten ableitenden Lymphgefäße des Mesenteriolums, wodurch es zu einer starken Lymphstauung und mit in deren Folge zu einer ausgedehnten, entzündlichen Infiltration fast der gesamten Appendixwand und einem leicht getrübten, peritonitischen Exsudat gekommen war. Die Lymphgefäße waren in diesem Falle an der gesamten Wurmfortsatzoberfläche gestaut und aufs deutlichste makroskopisch sichtbar (vgl. Abb. 11).

Diese ausführliche und gesonderte Betrachtung der allergischen Reaktionen an den feineren Aufzweigungen des isoliert dargestellten Lymphgefäßapparates rechtfertigt der Umstand, daß das Lymphgefäßsystem in diesen Zusammenhängen bisher nahezu unberücksichtigt geblieben ist. Es ist aber anzunehmen, daß auch an anderen lymphatischen Organen

(*Rössle, Klinge*) und darüber hinaus im ganzen Organismus die Lymphcapillaren und -plexus primär und sekundär am Zustandekommen und Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen wesentlich beteiligt sind. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen gewinnen sie ihre besondere Bedeutung nun erst im Zusammenhang mit dem gesamten entzündlichen Geschehen an der Appendix.

II. Die allergisch-hyperergische Appendicitis.

Unsere Bearbeitung der Frage der allergisch-hyperergischen Reaktionen der Lymphgefäß an der Appendix war naturgemäß eng verknüpft mit der Frage der Entstehung des bekannten anatomischen Bildes der Wurmfortsatzentzündung überhaupt. So zahlreiche und zum Teil sehr eingehende experimentelle Untersuchungen über dieses für die Klinik und Pathologie überaus wichtigen Krankheitsbildes bisher ange stellt worden sind, zu einer der menschlichen Appendicitis vergleichbaren, entzündlichen Reaktion haben alle bisher angestellten Experimente nicht geführt. Demgegenüber ergab sich aus unseren Untersuchungen, daß es am sensibilisierten Tiere nach Einführung des Antigens in den Lymphgefäßapparat der Appendix regelmäßig und in jedem Falle zu einer, alle bekannten Stadien der Appendicitis durchlaufenden Entzündung des Wurmfortsatzes kommt, so daß wir in dem Serum-Hyperergie-Modellversuch der Appendicitis am Wurmfortsatz des Kaninchens eine experimentelle Versuchsanordnung besitzen, die es gestattet, die verschiedensten Fragen der Ätiologie unter Abänderung der jeweils in Frage kommenden Bedingungen zu prüfen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen haben wir für die Fragen der Entstehung der Appendicitis neben dem Faktor der spezifischen Reaktionslage auch die Abhängigkeit von der nervösen Regulation, der bakteriellen Infektion und die Bedeutung mechanischer Momente geprüft. Wir sind dabei zu Ergebnissen gekommen, die es gestatten, die heute geltenden und erheblich voneinander abweichenden Auffassungen, wie sie von *Aschoff* einerseits und von *Ricker* andererseits vertreten werden, einer synthetischen Betrachtungsweise zu unterziehen.

Alle bisherigen Versuche zur Erzeugung einer experimentellen Appendicitis gehen im Verfolge der Anschauungen *Dieulafoys* auf die Untersuchungen von *Kleekii* (1895) zurück, der damals feststellte, daß in abgeschnürten Blinddärmen von Kaninchen die Colibacillen virulenter wurden. Durch venöse Stauung trat schließlich Brandigwerden und Durchbruch auf. Auch *Beaussénat, Roger* und *Josué* kamen zu dem Ergebnis, daß nur nach vollständiger Abschnürung des Blinddarmes mit oder ohne Einspritzung von Bakterien sich gangränöse Herde „ähnlich“ einer Appendicitis finden. Demgegenüber konnte aber *Mühsam* in einer langen Versuchsreihe auch durch völlige Abschnürung des Kaninchenblinddarmes nur Entzündungen an der Stelle des Seidenfadens beobachten, nie aber ein Fortschreiten des Prozesses. Lediglich dauernde Abschnürungen von kothaltigen Wurmfortsätzen führten zur Nekrose der Wandungen (*Adrian* und *Heile*). Hierbei beschreibt *Heile* zwei Verlaufsformen, nämlich einen Typus mit umschriebenem Epitheldefekt und anschließender Lymphangitis, was er dem menschlichen Primärinfekte *Aschoffs*

gleich setzt, und einen Typus mit von vornehmest breiter Nekrotisierung. Abschnürungsversuche an Blinddärmen von Hunden machten *Beil* und *Heyde*. Sie erzielten hierbei unter 14 Versuchen 11mal Nekrose und Gangrän dadurch, daß sie außerdem Keime aus dem Eiter von Hunden einbrachten.

Diesen auf Schaffung einer „cavité close“ abzielenden Versuchen stehen andere gegenüber, die ohne Abschluß der Lichtung des Wurmfortsatzes die enterogene oder hämatogene Schädigung nachzuahmen versuchten. Sehr interessant sind die Versuche von *Beausenat*, der durch Verfütterung von fauligem Rindfleisch bei Neutralisation des Magensaftes eine Enterocolitis erzeugte, die im Blinddarm besonders stark ausgeprägt war und sich hier nicht mehr zurückbildete. Setzte er gleichzeitig eine örtliche „Infektion“, so wurden die Schleimhautveränderungen stärker. Über hämatogene, künstliche Typhlitis liegen sehr unbestimmte Angaben vor (*Josué, Gouget, Mori*). Nach ausführlichen Untersuchungen von *W. Goeters* stellt die hämatogene Appendicitis zwar ein nicht sehr häufiges Vorkommen dar, mit ihrem Auftreten müsse jedoch gerechnet werden. *Eichhoff* und *Pfannenstiel* brachten aus menschlichen Wurmfortsätzen gezüchtete Colibacillen, Enterokokken und Fränkelbacillen in den nichtstenosierten Kaninchenwurmfortsatz ein. Dies führte auch bei grober und starker Verletzung der Schleimhaut zu keinen entzündlichen Veränderungen; diese traten erst nach vollständiger Stenosierung des Wurmfortsatzes ein. *Scholer* will festgestellt haben, daß es bei sensibilisierten Kaninchen, die auf die subcutane Prüfungsreaktion hin mit einem ausgeprägten Arthusphänomen reagierten, nicht möglich ist, durch Einspritzung in die Dünndarmwand lokale anaphylaktische Erscheinungen hervorzurufen. Eine Ursache für die fehlende Reaktivität ließ sich nicht erkennen.

Schon kurze Zeit nach der Injektion der Serumerfolgsgabe in das Lymphgefäßsystem der Appendix tritt, wie bei der Besprechung der Reaktionen im vorangehenden Teile erörtert wurde, eine zunehmende Hyperämie und Wandverquellung an derselben ein. Der Wurmfortsatz sieht ödematos und livide verfärbt aus. Es ist nun von Interesse festzustellen, daß im Verlaufe der nächsten Stunden die anfängliche Blutgefäßreaktion am Wurmfortsatz im Injektionsbereiche wieder zurückgeht und lediglich an einem zirkulären, segmentären Abschnitt bestehen bleibt und hier an Intensität zunimmt (Abb. 15 a). Sie entwickelt sich im distalen Abschnitte der Appendix, aber entfernt von der Injektionsstelle. Von diesem zirkulären, segmentären, hyperämischen Abschnitt aus nimmt der entzündliche Prozeß schnell weiter seinen Fortgang. Einige Stunden nach der Gabe des Antigens in die submukösen Lymphplexus zeigt sich an der sonst völlig intakten Schleimhaut bei mikroskopischer Betrachtung an umschriebener Stelle eine entzündliche Wandreaktion in der Form eines Kegels, dessen Spitze in einer Schleimhautbucht und dessen Basis in der Serosa liegt. Im Bereich der Kegelspitze fehlt das Epithel auf einer kurzen Strecke, und der Lücke sitzt ein eitrig-fibrinöser Ppropf auf. Nach der Tiefe zu breitet sich der Prozeß auf die Lymphknötchen aus (Abb. 12). Diese *Keilbildung* scheint bei Fortschreiten der Schädigung in den Lymphplexus von den *Follikeln*, die diesen Bahnen funktionell eng angeschlossen sind, auszugehen, so daß sich die Schleimhautnekrose den schweren entzündlichen Veränderungen des Follikels aufpropfen würde. Man könnte sich vorstellen, daß es durch diese starken Follikelveränderungen infolge von Störungen in der Lymph- und Blutzirkulation im

Laufe der Erkrankung zu mehreren solchen „Primärinfekten“ kommt. Die primäre Einbruchsstelle des Antigens in den lymphatischen Apparat bliebe dabei noch zu erörtern. Vorwiegend nach der Peripherie des Kegels zu häufen sich im wesentlichen Leukocyten. Diese lymphogene

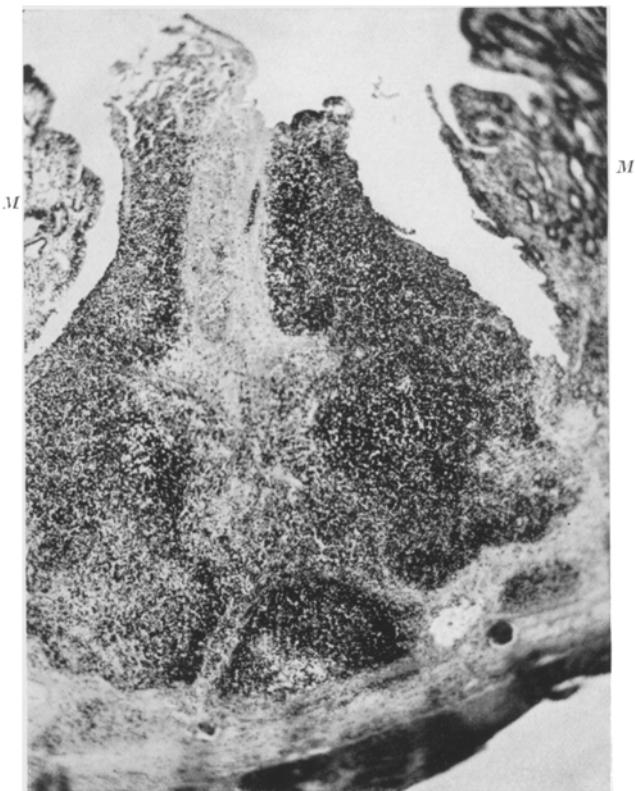


Abb. 12. Keilförmiger „Primärinfekt“ bei experimenteller allergisch-hyperergischer Appendicitis (Kaninchen). 36 Stunden nach Injektion der Serumerfolgsdosis in die submukösen Lymphplexus. Nekrose der Follikel und der Schleimhaut. Beginnende Phlegmone der äußeren Wandschichten. M intakte Schleimhaut zu beiden Seiten des Primärinfektes. Hämatox.-Eosin, Vergrößerung 1:12.

Keilbildung hat der Lage und dem Aufbau nach eine sehr weitgehende Ähnlichkeit mit dem Primärinfekt bei der *menschlichen* Appendicitis, wie man ihn als Übergang zwischen der großen tiefgreifenden und der kleinen oberflächlichen Form zu sehen gewohnt ist. Im Mesenteriolum der Appendix schreitet eine eitrige Lymphangitis in Richtung auf die ileocöalen Lymphdrüsen fort und führt dort nach wenigen Stunden zu einer Lymphadenitis acuta. Die Lymphknoten sind dabei mehr oder minder stark geschwollen und von graurötlicher Farbe. Dazu gesellen sich in zunehmendem Maße Prozesse, die sich in den Lymphsinus abspielen

und einen schweren Sinuskatarrh zur Folge haben. Die Sinus sind sehr stark erweitert und mit Lymphocyten, Leukocyten, vereinzelten Erythrocyten und mit massenhaften abgestoßenen und gequollenen Sinusendothelzellen angefüllt. Von der Basis des Kegels in der Schleimhaut geht der Prozeß rasch weiter fort und ergreift über die Submucosa die beim

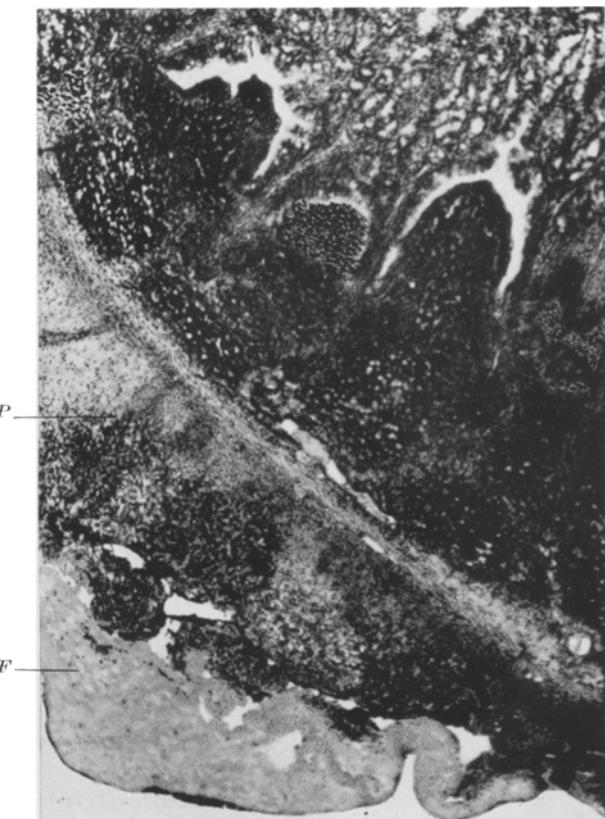


Abb. 13. Ausgedehnte Wandphlegmone und starke fibrinös-eitrige Peritonitis bei experimenteller allergisch-hyperergischer Appendicitis (Kaninchen). 36 Stunden nach Injektion des Antigens in die submukösen Lymphplexus. *P* Phlegmone der äußeren Wandschichten der Appendix, *F* starke fibrinös-eitrige Beläge. Hämatox.-Eosin. Vergrößerung 1:50.

Kaninchen im Verhältnis zum Menschen sehr dünnen äußeren Wandschichten, Muscularis, Subserosa und Serosa, und führt im Laufe der ersten 24 Stunden zu einer eitrigfibrinösen Peritonitis (Abb. 13). Die Entzündung breitet sich in Submucosa und äußeren Wandschichten *lymphogen* und *interstitiell* auf den ganzen Umfang der Darmwand (transversal), sowie longitudinal aus und führt über die phlegmonöse Form in weiteren 10—20 Stunden zu einer stellenweise schon vollständigen Appendicitis phlegmonosa ulcerosa (Abb. 15 b). Vielfach kommt es zu einer lokalen

abgekapselten Peritonitis mit Ausgang in Heilung und Adhäsionsbildung (s. unten und Abb. 15 c). Im anderen Falle entwickelt sich eine schwere diffuse, eitrige Peritonitis, an deren Folgen die Tiere rasch zugrunde gehen. — Auf der Höhe des phlegmonös-ulcerösen Stadiums erscheint der Wurmfortsatz stark verdickt, tief gerötet und ist auf der Serosa mit grünlich-gelblichen, fibrinös-eitrigsten Auflagerungen versehen. An der aufgeschnittenen Appendix sieht man in der Lichtung schleimig-eitrig-blutige Kotreste, und von der Schleimhaut sind nur hin und wieder ganz vereinzelte Inseln und schmale Leisten erhalten. Nach 14—16 Tagen sind die entzündlichen Erscheinungen nahezu abgeklungen. Der Wurmfortsatz ist mit den angrenzenden Dünndarmschlingen und deren Mesenterium in ganzer Ausdehnung flächenhaft, zum Teil strangförmig bindegewebig verwachsen. Im distalen Abschnitte der Appendix finden sich mehrfache Abknickungen, Teile des Wurmfortsatzes zeigen Narbenbildung und sind miteinander bindegewebig verwachsen. Einen Einblick in diese Verhältnisse gewährt die Abb. 15 c. Zwischen den Verwachsungssträngen fühlt sich der Wurmfortsatz schwielig und hart an und bei der Eröffnung zeigt sich eine teilweise Obliteration. Hier ist mikroskopisch stellenweise von der Schleimhaut kaum noch etwas nachzuweisen. Reste des lymphatischen Gewebes sind hier und da noch vorhanden. Proliferierendes Bindegewebe steht in den Wandschichten überall stark im Vordergrunde. Neben Stenosierungen und Obliterationen mit Schwund von Schleimhaut und Follikeln sind wiederum an anderen Stellen die lymphatischen Apparate noch deutlich und die basalen Teile der Schleimhaut erhalten. Alles in allem gleichen auch hier die Bilder der Ausheilung und Vernarbung je nach der Schwere und dem Umfang der abgelaufenen Entzündung in allen ihren Erscheinungsformen denjenigen, die man auch bei der menschlichen Appendicitis zu sehen gewohnt ist.

Zu diesen allergisch-hyperergischen Reaktionen am Wurmfortsatz gesellt sich *spontan* eine *Infektion* vom Lumen der Appendix aus. Schnittbakterienfärbungen zeigen eine Durchsetzung der Darmwand mit grampositiven Diplokokken und grampositiven plumpen Stäbchen. Die plumpen Stäbchen sind vielfach in den Lymphfollikeln enthalten, während die kleineren Kokken alle Wandschichten durchsetzen und vor allem in den weiten Lymphplexus enthalten sind. Häufig ist eine Phagocytose der Bakterien zu beobachten. Auch als Erreger der eitrig-fibrinösen Peritonitis fanden sich die gleichen grampositiven Diplokokken wieder, die sich bei Züchtung aus Abstrichen als Enterokokken erwiesen. Gegenüber diesen Befunden am *sensibilisierten* Tiere zeigen sich bei Kontrollversuchen am *nichtsensibilisierten* Tiere nur sehr geringe Reaktionen. Im Verlaufe der ganzen Zeit nach Serumgabe von gleichen und höheren Mengen (bis zu $1\frac{1}{2}$ ccm) in die submukösen Lymphplexus der Appendix war das nichtsensibilisierte Kontrolltier munter und fraß, während das sensibilisierte Tier nach gleichartiger Verabfolgung des Antigens

deutlich zunehmende peritonitische Symptome äußerlich erkennen ließ. Beim Kontrolltier fanden sich nach 36 Stunden bis 3 Tagen keinerlei Anzeichen von Peritonitis; die Serosa war überall glatt und spiegelnd, und es bestand lediglich eine kleine, zum Teil zirkuläre Hämmorrhagie der Wand des Wurmfortsatzes. Demgegenüber stehen die Befunde einer schweren ulcerös-gangränösen Appendicitis und Peritonitis, wie sie zur gleichen Zeit von 36 Stunden bis 3 Tagen beim sensibilisierten Tiere erhoben wurden.

Im engsten Zusammenhange mit diesen Befunden ergibt sich nun die Frage, wie diese entzündlichen Prozesse an dem Wurmfortsatz bei einer Änderung der Versuchsbedingungen ablaufen. Dabei ist zunächst die Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem von großer praktischer Bedeutung.

Über die Abhängigkeit der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktionen vom Nervensystem liegen nur sehr wenige Untersuchungen vor. *Klinge* stellte fest, daß es am entnervten Kaninchenohr sowohl nach Durchschneidung des Halssympathicus und der Nervi auriculares, als auch nach Durchschneidung beider Nervi zur typischen hyperergischen Entzündung kommt. Dem widersprachen *Lasowski* und *Kogan*, die auf der anderen Seite aber zugeben, daß die rasch auftretende Beteiligung des Nervensystems ein Umstand sei, der den Verlauf derselben beschleunigt. *Wyropajew* prüfte die hyperergische Reaktion der Haut und der Muskulatur an der hinteren Kaninchenextremität nach Durchtrennung vorwiegend der peripheren, vom Zentralnervensystem abhängigen Nerven und fand dabei, daß die hyperergische Reaktion in den ersten Tagen nach der Durchtrennung gleich stark oder stärker verläuft als normalerweise. Später soll mit zunehmenden trophischen Störungen der Muskeln schließlich auch keine hyperergische Reaktion mehr auslösbar sein (anergischer Reaktionstyp). Eine isolierte Ausschaltung der vegetativen Innervation wurde hier nicht vorgenommen, da für solche Versuche die Kaninchenextremität auch ganz ungeeignet ist. Ganz mit Recht betont aber *Nordmann*, besonders für das Zustandekommen anaphylaktischer Vorgänge, die wichtige Rolle der nervösen Blutregulation und die Bedeutung der vom Zentralnervensystem unabhängigen nervösen Apparate in den Organen. In diese Zusammenhänge fallen Untersuchungen von *Kaiserling* und *Mathies* an der entnervten Niere, aus denen hervorgeht, daß die Ausschaltung der neurovegetativen Einflüsse im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren das Zustandekommen allergisch-hyperergischer Gewebschäden erleichtert. Entsprechend diesen Untersuchungen an der denervierten Niere tritt nach Entfernung des Ganglion coeliacum oder Durchschneidung des Sympathicus auch an der Appendix für den Ablauf der allergisch-hyperergisch entzündlichen Vorgänge eine sehr weitgehende Änderung des Reaktionsablaufes gegenüber dem normal innervierten Organ auf. Während nach etwa 36 Stunden in unseren Versuchen an einem normal innervierten Wurmfortsatz das phlegmonös-ulceröse

Stadium eintritt, ist nach Ausschaltung des vegetativen Nervensystems im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren nach gleicher Zeit bereits die schwerste Form, die der gangränösen Appendicitis mit vollständiger Zerstörung der Schleimhaut und der ganzen Wand des Wurmfortsatzes, eingetreten. Hierbei fallen die besonders starken eitrig-fibrinösen Beläge der Appendix auf, ähnlich wie wir sie erzeugen konnten, wenn vor der Serumerfolgsinjektion die submukösen Lymphplexus mit chinesischer Tusche injiziert waren. Nach der Ausschaltung der vegetativen Innervation über das Ganglion coeliacum verläuft also die Wurmfortsatzentzündung mit sehr beschleunigter Geschwindigkeit. Aus dieser experimentellen Tatsache erhellt wiederum die große Bedeutung der regulatorischen Einflüsse des vegetativen Nervensystems für das Zustandekommen und den Ablauf eines entzündlichen Geschehens an der Appendix.

Während die bloße Einführung der Serumerfolgsgabe *in das Lumen* des intakten und normal innervierten Wurmfortsatzes bekanntlich keine nennenswerten allergisch-hyperergischen Reaktionen auslöst, ändern sich die Verhältnisse nach Störungen der vegetativen Innervation auch hier. Nach Zerstörung des Ganglion coeliacum setzt auch an der Appendix schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit eine neuroparalytische Hyperämie ein, bei der es zu umschriebenen oder diffusen Blutungen unter die Schleimhaut oder zu Erosionsbildungen kommen kann. Ähnliche Vorgänge sind am normalen nichtsensibilisierten Tiere am Magen nach Störung der Innervation des Bauchsympathicus beschrieben (*Pincus, Samuel, Lewin und Boer, Durante, Dala Vadova, Schmincke und Nagamori, Kobajaschi, Kawamura, Gundelfinger, Stierlin u. a.*). Im Zusammenhange mit der allergisch-hyperergischen Reaktion sind diese Verhältnisse noch nicht erörtert worden. Die nach Störung des Bauchsympathicus auftretende neuroparalytische Hyperämie führte bei unseren Versuchen an sensibilisierten Tieren bei gleichzeitiger Anwesenheit des Antigens im Darmlumen der Appendix zu Blutaustreten unter die Schleimhaut mit degenerativen Veränderungen und Defekten des Oberflächenepithels, Erosionen, Lymphangitis, Blähung und beginnender Nekrose der Reticulumzellen, pericapillären Infiltraten und lokaler, fibrinös-leukocytärer Peritonitis. Damit scheint es sich zu bestätigen, daß auch vom Lumen der Appendix aus eine allergisch-hyperergische Reaktion des Wurmfortsatzes hervorgerufen werden kann nach Störung der vegetativen Nerveneinflüsse im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren. Über die genaueren Zusammenhänge nach diesen Richtungen hin sind weitere Versuche noch im Gange, über die demnächst in einer gesonderten Mitteilung berichtet werden soll, da sie den Rahmen der hier gestellten Aufgabe überschreiten würden. Die genaue Erforschung dieser Abhängigkeit vom Nervensystem erscheint von besonderer Wichtigkeit. Wenn, wie aus unseren bisherigen Versuchen an sensibilisierten Tieren hervorgeht, allergisch-hyperergische Reaktionen durch Störung der vegetativen

Regulation des Bauchsympathicus auch vom Lumen aus an der Appendix hervorgerufen werden können, so darf man sich vorstellen, daß zum Beispiel bei vorhandenen „Quellaffektionen“ auch auf dem Blutwege eine spezifische Allergie an die neurolabilen Gefäßbezirke gebunden werden kann. Damit würde die Anschauung *Rössles* wiederum eine erneute und experimentelle Stütze erfahren. *Rössle* ist der Ansicht, daß im Magen und Duodenum z. B. die Erosionen, die er als eine Vorstufe der eigentlichen Geschwüre betrachtet, auf eine stärkere Reizbarkeit des Nervenapparates zurückzuführen sind. Er hat das runde Geschwür des Magens und des Duodenums als „zweite Krankheit“ betrachtet und glaubt, daß in 70 % aller Fälle von Magen- und Duodenalgeschwüren bzw. Narben, der Geschwürsprozeß von einem außerhalb der Organe gelegenen, meist entzündlichen Krankheitsherd auf neurogenem Wege entstanden sei. Darüber hinaus würden bei dem erwiesenen Zusammenhang zwischen neurovegetativer Labilität und allergischen Erkrankungen unsere Erhebungen besonders auch für die Resorptionsverhältnisse artfremder Substanzen im Darme und damit für die alimentäre Allergie von nicht geringer Bedeutung sein. In Ergänzung neuester Untersuchungen russischer Autoren (*Lasowski, Wyropajeff, Jurmann*), die besagen, daß es bei der hyperergischen Entzündung im Gewebe zu einer sehr raschen Beteiligung der *peripheren*, vom Zentralnervensystem abhängigen Nerven kommt, fanden wir an der Appendix schwerste und sehr frühzeitig auftretende, degenerative Veränderungen der *autonomen Ganglionzellen* des *Plexus myentericus* (*Auerbachi*). Schon zu einer Zeit, wo noch keine nennenswerten, entzündlichen Erscheinungen im umgebenden Gewebe auftreten, sind jene fortgeschrittenen Schäden morphologisch faßbar. Diese im Wurmfortsatz eingelagerten Ganglionzellen sind die gleichen, wie wir sie im *Auerbachschen Plexus* des Dünndarms antreffen. Sie liegen auch beim Kaninchen entweder frei in einer von der Muskulatur ausgesparten Lichtung oder sie schmiegen sich eng den Muskelfasern an und geben ihre Fortsätze direkt an diese ab. Zwischen diesen peripherischen Ganglionzellen und denen des Grenzstranges besteht ein morphologischer Unterschied insofern, als die Ganglionzellen des *Plexus myentericus* schon normalerweise eine weniger nachweisbare, deutliche Kapsel und sehr viel weniger Pigment haben als die Ganglionzellen der Grenzstrangknoten. Die Abb. 14 gibt gegenüber den normalen Verhältnissen die schweren Degenerationserscheinungen der Ganglionzellen des *Plexus myentericus* wieder als eines der ersten morphologisch faßbaren Substrate der allergisch-hyperergischen Reaktion des Wurmfortsatzes: Auflösung des Kernes und der Chromatinsubstanz, Quellung, Körnelung und Fensterung. Diese schweren degenerativen Veränderungen am intramuralen Ganglionapparat können zu einer Lähmung im betreffenden Bereich des *Plexus* führen und damit zum Stillstand der Bewegung der Appendix. Diese morphologischen Erhebungen beweisen wiederum die engen Zusammenhänge zwischen allergisch-hyperergischer Gewebs-

reaktion und vegetativem Nervensystem und die Bedeutung desselben für deren Ablauf. Die sehr frühzeitigen Störungen im autonomen Nervenapparate der Appendix und die dadurch beeinträchtigten motorischen

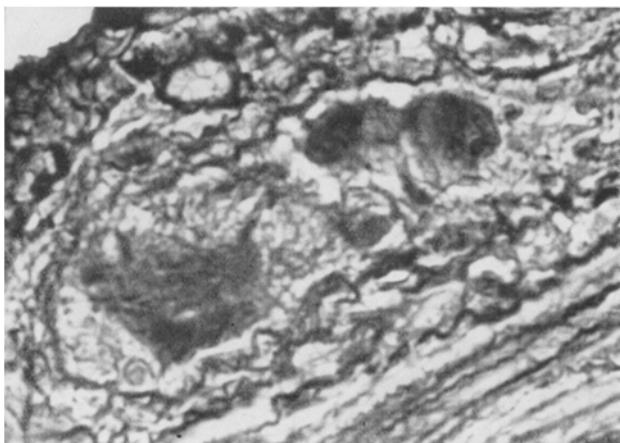
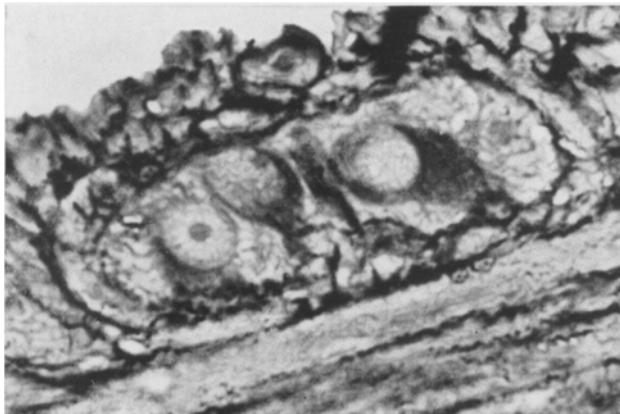


Abb. 14. Die Veränderungen am Ganglienapparat des Plexus myentericus Auerbachi bei experimenteller allergisch-hyperergischer Appendicitis (Kaninchen). Oben: normale Ganglionzellen des Plexus myentericus am sensibilisierten Tiere ohne Vornahme einer Serum-erfolgsgabe in die submukösen Lymphplexus. Unten: schwerste degenerative Verände-rungen der Ganglionzellen des Plexus myentericus. Chromatolyse, Quellung, Körnelung und Fensterung 6—12 Stunden nach der Serummerfolgsgabe in die submukösen Lymphplexus. Imprägnation nach *Bielschowsky* (Blockmethode). Vergrößerung 1: 550.

Funktionen können mit zur Erklärung für die segmentäre Anordnung der mit dem Beginn der Entzündung verbundenen Zirkulationsstörung herangezogen werden und müssen ganz allgemein für die Ätiologie und den Ablauf der Wurmfortsatzentzündung von Wichtigkeit sein. Nach Rössle ist für die Pathogenese der Appendicitis die Lähmung der Peristaltik ein Umstand, dem von funktionellem Standpunkt die größte Bedeutung zukommt. Auch nach den eingehenden Untersuchungen von Läwen,

Bibel, Lauber, Sunder-Plassmann steht die motorische Funktion des Wurmfortsatzes in enger Beziehung zur Pathogenese, Pathologie und Klinik der akuten und chronischen Appendicitis.

Bevor wir nun dazu übergehen können, die aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen zu ziehenden Schlüsse in ihrer Bedeutung für die *Pathogenese der menschlichen Appendicitis* auszuwerten, müssen im folgenden erst noch kurz die heutigen Anschauungen über die Entstehung der Appendicitis zusammengefaßt werden.

Aschoff kommt in seiner neuesten eingehenden Zusammenfassung des appendizitischen Anfallen, seiner Ätiologie und Pathogenese (1930), zu dem Ergebnis, daß funktionell-mechanische Bedingungen für die Ätiologie der Appendicitis im Vordergrunde stehen, und daß als gewöhnliche Erreger oder Miterreger des appendizitischen Anfallen als häufigste grampositive Diplokokken und meist damit gemischte, feine grampositive Bacillen, ferner *Bacterium coli*-ähnliche Stäbchen, sowie gramnegative influenzaähnliche Stäbchen in Frage kommen. Dabei begünstigen das Entstehen des Anfallen Virulenzerhöhung der Appendixflora, eine Kotleere des distalen Abschnittes des Wurmfortsatzes und daselbst stattfindende Sekretretentionen infolge verstärkter physiologischer Abbiegung desselben im distalen Drittel. Die histologischen Bilder des Primärinfektes wiesen sichtbar auf eine primäre Reizung der Schleimhaut durch die irgendwie virulent gewordenen Appendixerreger ohne eine ernsthafte Kreislaufstörung in der Schleimhaut hin, obwohl die letztere, als vielleicht nicht nachweisbar, nicht gelegnet werden könne. Nach den von *Seng* vorgenommenen Untersuchungen des Lymphgefäßnetzes vom menschlichen Wurmfortsatz erklärt sich ohne weiteres die bevorzugte Lokalisation der entzündlichen Prozesse in den äußeren Wandschichten und die schnelle Ausbreitung derselben in der Serosa gegen die proximalen Abschnitte der Appendix zu. Dabei dringen die Entzündungsstoffe nicht nur in die Lymphgefäß, sondern in gleicher Weise in die Gewebsspalten ein und breiten sich in ihnen aus. Die Ausbreitung des Giftstoffes und die davon abhängige Anlockung der Leukocyten folgt der allgemeinen Anordnung des Lymphgefäßsystems, woraus sich nach *Aschoff* die keilförmige Verbreitung der von einem Primärinfekt ausgehenden, leukocytären Infiltrationen der tieferen Wandschichten erklärt. — Demgegenüber betont *Ricker*, daß es sich im fertigen Befunde der Appendicitis um eine umschriebene Eiterung des Schleimhautgewebes handelt; nicht nur im Epithel sei eine Lücke vorhanden, sondern auch im daruntergelegenen Schleimhautgewebe. Die Lücke könne mit Eiterzellen ausgefüllt sein, sie enthalte aber häufig zwischen diesen rote Blutkörperchen. Das gleiche enthalte der dickflüssige Inhalt der befallenen Appendixstrecken, was darauf hindeutet, daß der Schleimhauteiterung eine Stase vorausgehe. Nach *Ricker* müsse diese Kreislaufstörung auf eine Reizung des Nervensystems hin entstehen, welches die normale Strombahn in allen ihren Teilen innerviert. Dem Anfall von Epityphlitis geht nach *Ricker* ein sog. Vorspiel voraus (z. B. Nabelgegend, Ganglion coeliacum). In der Folge der hierbei auftretenden Gefäß- und Muskelnervenreize erleide der Wurmfortsatz als ein „Acron“ wegen seiner Besonderheiten des Stromendbahngewebes (Blut-Lymph) fortschreitende und morphologisch erkennbare Veränderungen. Die Gefäßveränderungen breiten sich dann im Wurmfortsatz entsprechend der Gefäßverteilung aus. Nach *Ricker* beginnt also die Appendicitis mit einer Kreislaufstörung, nach *Aschoff* dagegen mit einer Infektion von der Schleimhaut aus. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sind noch folgende Angaben von *Winkler* von ganz besonderem Interesse. Als eine „primäre Lymphangitis des Wurmfortsatzes“ ist von *Borchard* ein wohlcharakterisiertes Krankheitsbild beschrieben, das dadurch von ganz besonderer Bedeutung ist, daß hierbei die Lymphgefäßentzündung an der Appendix von vornehmlich im Vordergrunde steht und sich nicht erst nachträglich an die geschwürigen oder gangränösen Prozesse der

Mucosa anschließt. *Winkler* weist darauf hin, daß nach *Borchard* diese „primäre Lymphangitis“ bisher kaum beschrieben, noch ante operationem diagnostiziert wäre. Das Krankheitsbild zeigt einen akuten Beginn, hohe mit Schüttelfrost einsetzende Temperaturen, geringe Lokalscheinungen, keine Défence und wenig Druckschmerhaftigkeit. Anatomisch findet sich bei anscheinend unversehrter Mucosa reichliche Eiteranhäufung in den Lymphbahnen und Schwellung der Lymphdrüsen im Ileocöcalwinkel. Danach besteht also tatsächlich die vorausgesetzte Lymphangitis. Auch *Payr* hält es für wahrscheinlich, daß ein Teil der akuten, serösen Bauchfellergüsse sich auf derartige Lymphbahniinfekte zurückführen läßt. In Fällen von Appendicitis chronica, bei denen sich der Wurmfortsatz kaum verändert zeigt, wurden am Mesenteriolum Krankheitsscheinungen festgestellt, wie Narben und vergrößerte Lymphknoten. Die histologischen Bilder sind von *Pribram* beschrieben: Ausgedehnte Verwachsungen, geschwollene Lymphknoten, erweiterte Lymphbahnen mit Wandverdickung und perivaskulären Infiltraten. Es handelte sich also um eine „Lymphangitis mesenterialis“. *Winkler* weist darauf hin, daß alle derartigen Feststellungen wohl geeignet wären, den Eindruck zu erwecken, daß die unspezifische Lymphangitis mesenterialis gar nicht so selten auftritt als wie es angenommen wird. Weiter erwähnt er experimentelle Untersuchungen von *Pribram*, die gezeigt haben, daß der organwärts fließende Lymphstrom eine zentrifugale Umkehr erfahren könne nach Orten, an denen ein Gewebsreiz besteht, so daß es zu einer entzündlichen „Hyperlymphie“ kommen kann, die vielleicht eine Bedeutung besitzt für die Neigung zum Wiederauflackern von Entzündungen bei allgemeinen Infektionen am sog. „Locus minoris resistantiae“. Schließlich sollen die mesenterialen und subperitonealen Lymphgefäß nicht nur regionär zu einem bestimmten Krankheitsherde ergriffen werden, sondern es kann sich auch eine chronische, schleichende Entzündung nach Abheilung des Primärherdes weiter ausbreiten, oftmals rezidivierend und im Zusammenhang mit einer Tonsillenerkrankung. Dabei können die Beschwerden auch klinisch weiter bestehen, wenn der Wurmfortsatz entfernt ist. Von *Pribram* sind bei dieser „Adhäsionskrankheit“ Zusammenhänge festgestellt worden von Erkrankungen des peritonealen Lymphsystems mit den verschiedensten Infektionen. So z. B. zwischen der Angina und der Appendicitis, zwischen Cholecystitis und Ulcus ventriculi.

Wie diesen für unsere Untersuchungen sehr wichtigen Angaben zu entnehmen ist, wird für die Ätiologie der Appendicitis neben mechanischen Momenten einer Infektion von der Schleimhaut aus, einer nervös bedingten Kreislaufstörung und primären Entzündungen des Lymphgefäßapparates eine Rolle beigemessen.

Schlußfolgerungen.

Wie dargelegt wurde, ließen sich im Serumhyperergie-Modellversuche am Wurmfortsatz des Kaninchens die bekannten, für die Appendicitis charakteristischen Erscheinungsformen der Entzündung konstant hervorrufen. Unsere experimentelle Anordnung unterscheidet sich von den bisherigen wesentlich insofern, als diese letzteren zumeist ganz unphysiologische Bedingungen für das Zustandekommen der Wurmfortsatzentzündung schufen. So sehen wir vor allem bei den zahlreichen Versuchen der Abbindung des Wurmfortsatzes und in der auf diese Weise mitunter erzeugten Nekrose und Gangrän keine Form der Reaktion auftreten, die mit den Erscheinungsformen der gewöhnlichen Appendicitis in Beziehung gebracht werden kann; denn allenfalls noch könnte man eine künstliche Abschnürung der Appendix und die dabei auftretenden Folgen mit

denen verglichen, die ein festsitzender Kotstein nach sich ziehen kann. Erfahrungsgemäß aber kommt eine Appendicitis sehr viel häufiger bei Wurmfortsätzen vor, die gar keinen Kotstein enthalten. Zweifellos spielen für das Zustandekommen des appendicitischen Anfalles bakterielle Erreger eine wesentliche Rolle. Es war jedoch unklar, warum die an sich harmlosen Bakterien der Appendix, die im allgemeinen als die gewöhnlichen Erreger des appendicitischen Anfalles betrachtet werden, plötzlich einen



Abb. 15a-c. Verschiedene Stadien der experimentellen allergisch-hyperergischen Appendicitis (Kaninchen). a Links: 6 Stunden nach der Serumfoliggabe in die submukosen Plexus; die zirkuläre, segmentäre Zirkulationsstörung entfernt von der Spitze ist deutlich erkennbar (die Einstichstelle an der Spitze ist sekundär entstanden bei Einbringung der Konservierungsflüssigkeit). b Mitte: 36 Stunden nach Injektion des Antigens in die Plexus; Appendicitis phlegmonosa ulcerosa. Starke eitrig-fibrinöse Beläge. c Rechts: Chronisches Stadium: 16 Tage nach Injektion der Erfolgsdosis in die submukosen Lymphplexus. Starke Adhäsionsbildungen mit benachbarten Dünndarmschlingen und Abknickung vor allem im Bereich der Spitze des Wurmfortsatzes nach Ablauf der Entzündung. Photographiert nach Konservierung in Kaiserlingscher Flüssigkeit. Natürliche Größe.

akuten Anfall und das morphologische Substrat der Appendicitis auslösen. Die Schwierigkeit der Untersuchung über die Virulenzsteigerung bestand bisher darin, daß kein Versuchstier bekannt war, bei welchem man mit Hilfe der gewöhnlichen Erreger eine sichere Appendicitis hervorrufen konnte.

Aus allen bisherigen Untersuchungen ergibt sich, wie auch *Aschoff* betont, die Frage nach weiteren Bedingungen, die für das Virulenterwerden der in der Appendixflora enthaltenen Mikroorganismen erforderlich sind. Als einer dieser Faktoren käme die von *Ricker* beobachtete Kreislaufstörung infolge nervöser Einflüsse in Betracht. Daß Kreislaufstörungen für den Ablauf der Entzündung des Wurmfortsatzes von sehr wesentlicher Bedeutung sind, haben wir durch entsprechende Versuchsanordnungen erwiesen. Erstens treten schon beim Zustande-

kommen allergisch-hyperergischer Reaktionen Zirkulationsstörungen auf (Prästase-Stase-Fibrin thrombose usw.), wie es sich auch kürzere und längere Zeit nach der Injektion am Wurmfortsatz makroskopisch feststellen läßt. Nach 4—6 Stunden war bei unseren Versuchen, nach Injektion des Antigens in den lymphatischen Apparat, die anfänglich allgemeine Hyperämie zurückgegangen und lediglich an einem zirkulären segmentären Abschnitt bestehen geblieben als der Ausdruck einer jetzt schon irreparablen Schädigung. Ihr Zustandekommen erklärt sich aus einer schweren Störung der Blutlymphschranke, denn infolge der zunehmenden Schädigung und Durchlässigkeit der Lymphplexusendothelien greift der Prozeß auf die Blutcapillaren und Umgebung über (Stasis-Fibrin thrombosis-Wandreaktion).

Zweitens haben wir durch besondere Änderung der Versuchsbedingungen eine primäre Kreislaufstörung gesetzt, indem wir eine neuro-paralytische Hyperämie erzeugten, und danach das Antigen verabfolgt. Dabei stellte sich heraus, daß der entzündliche Prozeß unter diesen Umständen sehr beschleunigt abläuft. Aus alledem scheint doch hervorzugehen, daß für das Zustandekommen und den Ablauf der Entzündungserscheinungen, zu denen sich in unseren Experimenten eine bakterielle Infektion *spontan* hinzugesellte, Kreislaufstörungen primär und sekundär von der größten Bedeutung sind. — Als einen weiteren Faktor für das Virulenterwerden der in der Appendixflora enthaltenen Mikroorganismen und damit für die Ätiologie der Appendicitis muß man die mechanischen Momente betrachten.

So eingehend für die Ätiologie der Appendicitis die genannten Faktoren bisher gewürdigt worden sind, so wenig wurde die spezifische Reaktionslage des Gesamtorganismus und in den lymphatischen Organen im besonderen beachtet. Obwohl in diesen Zusammenhängen neuerdings allergische Komponenten auch von *Aschoff* angedeutet wurden, war es *Rössle*, der als erster ganz allgemein auf die mögliche Bedeutung der Hypernergie (zunächst ohne Bezug auf die Allergie) für die Appendicitis hinwies¹. In unseren Serumhyperergieversuchen konnten wir am sensibilisierten Tiere die besonders hochgradige Überempfindlichkeit des lymphatischen Systems am Wurmfortsatz im Sinne der allergischen Hypernergie nachweisen. Eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der lymphatischen Apparate in den verschiedensten Organen (speziell Tonsilla palatina) ist eine klinisch bekannte Tatsache, und nach *Aschoff* kann die Häufigkeit gewöhnlicher Anginen nur noch mit der Häufigkeit der Appendicitis verglichen werden. Nach ihm ist es bekannt genug, daß die gewöhnliche Angina in ganz der gleichen Weise wie die Appendicitis mit einem Primärinfekt der Buchten beginnt, um sofort in ein phleg-

¹ Nach *Rössle* (1927) sollte mehr auf die Beschaffenheit des lymphatischen Apparates bei den seltenen Fällen von akuter Appendicitis im hohen Alter geachtet werden. Danach sind mit üppigem lymphatischem Gewebe ausgestattete Wurmfortsätze besonders häufig die Beute der Appendicitis, während dünne und atrophisch erscheinende viel seltener erkranken.

monöses Schwellungsstadium überzugehen, welches sich gelegentlich zur regelrechten Abszedierung wie bei dem Wandabsceß der Appendicitis verdichten kann. *Aschoff* läßt jedoch in seiner Abhandlung über den appendicitischen Anfall (1930) offen, ob es bei der Wiederkehr der Angina zu einer Resistenzveränderung des Gesamtorganismus im Sinne einer Allergie kommt „und ob die gewöhnliche Angina wirklich die Quelle aller möglichen sekundären Erkrankungen bis zur Ulcusbildung im Magen ist“. Die Frage ist heute dahin geklärt, daß es nach der Angina zu Umstimmungen des Organismus kommen kann, und im Sinne der rheumatischen Veränderungen das Bindegewebe aller Organe einschließlich der Gefäße ergriffen wird. — Wir sehen in der jeweiligen Entzündungsbereitschaft der lymphatischen Apparate (einschließlich der Lymphgefäß) des Wurmfortsatzes wie der Tonsilla palatina den Ausdruck einer spezifisch-allergischen Reaktionslage. Soweit es sich um die Abhängigkeit der Beziehungen zwischen Appendicitis und Angina handelt, sind wir jedoch anderer Auffassung als die Mehrzahl der Autoren, indem wir nicht allein das Nacheinander, sondern ebenso sehr das Nebeneinander der Entstehungsweise der Erkrankungen betonen und darin den Ausdruck einer allgemeinen spezifischen allergisch-hyperergischen Reaktionslage des gesamten lymphatischen Systems erkennen. Damit stimmt die Ablehnung der Annahme gewisser Autoren überein, daß es sich bei der Appendicitis um eine auf dem Verdauungswege fortgeleitete sekundäre Infektion bei Angina handele; ebenso könnte eine hämatogen vermittelte Erkrankung des Wurmes angenommen werden. Nach *Aschoff* liegt, um die große Häufigkeit des appendicitischen Anfalles zu erklären, die Annahme viel näher, „daß die schon normalerweise im Wurmfortsatz enthaltenen Mikroorganismen aus den verschiedensten Gründen eine besondere Angriffsfähigkeit gegenüber den Wandungen des Wurmfortsatzes bekommen“. Diese Erkenntnis, daß die Erreger der Appendicitis gewöhnliche Bewohner des Wurmfortsatzes sind, wurde auf Grund eingehender bakterieller Untersuchungen von *Aschoff* u. a. gewonnen. Auch wir fanden in unserem Serum-Hyperergie-Modellversuch der Appendicitis die in ihrer Virulenz gesteigerte, gewöhnliche Darmflora in allen Wandschichten des Wurmfortsatzes und bei der eitrigen Peritonitis wieder. Das zu den Versuchen verwendete Serum war kulturell steril.

Wir glauben aus unseren Versuchen ableiten zu können, daß es im Organismus bei vorübergehenden akuten und bei chronischen Infektionen durch Toxine, von einem „Focus“ (z. B. einer Angina) oder von anderen „Quellaffektionen“ aus¹, zu einer spezifischen Sensibilisierung und damit zu einer besonderen Überempfindlichkeit des lymphatischen Systems

¹ Auch die Möglichkeit einer *perorale* Allergisierung ist anderweitig experimentell sichergestellt. Neben der Beschaffenheit und dem Einbringungsweg des Antigens spielen für das Zustandekommen einer Allergisierung auch sogenannte *prädisponierende Faktoren* eine Rolle (Vererbung, Intoxikationen, Schädigungen des gastrointestinalen Resorptionsapparates usw.).

kommen kann, die für das Zustandekommen der Wurmfortsatzentzündung von großer Bedeutung ist. Nimmt man mit *Aschoff* für die Entstehung der Appendicitis vorwiegend mechanische Momente und eine primäre, bakterielle Infektion von der Schleimhaut aus an oder glaubt man mit *Ricker*, daß die Appendicitis mit einer nervös bedingten Kreislaufstörung beginnt, in jedem Falle wird man für die Pathogenese der Appendicitis die spezifisch-allergische Reaktionsbereitschaft des Wurmfortsatzes, insbesondere seines lymphatischen Apparates, berücksichtigen müssen. Darüber hinaus wird neben der jeweiligen Immunitätslage des Organismus auch der allgemeinen Konstitution des einzelnen Individuums eine Bedeutung zukommen.

Zusammenfassung.

1. Nach Wiedergabe der angewendeten Versuchstechnik und der normal anatomischen Verhältnisse der Appendixlymphgefäß und -plexus wurden zunächst ihre Reaktionen im Serumhyperergieversuch bei isolierter Injektion der Erfolgsdosis in die submukösen Lymphplexus des Kaninchenwurmfortsatzes beschrieben. Dabei wird auf die Ähnlichkeit der Befunde mit den entzündlichen Reaktionen am Wurmfortsatz des Menschen und auf die mögliche Beteiligung auch der übrigen Lymphgefäß-, -capillären und lymphatischen Apparate an allgemeinen Überempfindlichkeitsreaktionen im Organismus hingewiesen.

2. Es ließen sich am sensibilisierten Tiere (Kaninchen) alle, den bekannten Stadien der *menschlichen* Appendicitis gleichenden entzündlichen Reaktionen des Wurmfortsatzes konstant hervorrufen durch eine einmalige, isolierte Injektion des sterilen Antigens in den perifollikulären Lymphgefäßapparat. Das morphologische Substrat der einzelnen Entzündungsstadien wird beschrieben. Bei den Versuchen ließ sich eine Abhängigkeit des Reaktionsablaufes von vasoneurotischen Einflüssen feststellen, insfern als nach Lähmung der Vasoconstrictoren durch Ausschaltung vegetativer Zentren im Ganglion coeliacum die experimentelle lymphogene allergisch-hyperergische Appendicitis wesentlich beschleunigt verlief. Frühzeitige, schwere degenerative Veränderungen am intramuralen Ganglienzenellenapparat des Plexus myentericus Auerbachi weisen auf die Bedeutung des autonomen Nervensystems für den Ablauf der allergisch-hyperergischen Gewebsreaktionen hin.

3. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist nach Erörterung der bisherigen Anschauungen über das Zustandekommen der Appendicitis der Versuch einer synthetischen Betrachtungsweise aller bekannten ätiologischen Faktoren gemacht. Dabei wird die im vorliegenden experimentell erwiesene, spezifische (wahrscheinlich auch durch identische, sog. heterogenetische Antigenpartialstrukturen erzeugbare), allergisch-hyperergische Reaktionslage des Wurmfortsatzes, insbesondere seiner lymphatischen Apparate und seiner nervösen Zentren, im Zusammenhange mit der allgemeinen Immunitätslage des Organismus als ein wichtiger und vielleicht entscheidender Faktor für die Pathogenese

und Klinik, sowie (in gewissen Fällen) für die Therapie der Appendicitis hervorgehoben.

Schrifttum.

- Adelsberger, L. u. H. Munter:* Alimentäre Allergie. Halle a. S.: Carl Marhold 1934. — *Adrian:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 7 (1901). — *Aschoff, L.:* Wurmfortsatzentzündung. Jena: Gustav Fischer 1908. — Berl. klin. Wschr. 1920 II. — Beitr. path. Anat. 77 (1927). — Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Verdauungsstörungen. Jena: Gustav Fischer 1927. — Med. Klin. 1928 II, 1660. — Der Appendicitische Anfall. Berlin u. Wien: Julius Springer 1930. — *Aschoff, L. u. O. Pokorny:* Dtsch. Z. Chir. 203/204, 175. — *Bayliss:* J. of Physiol. 26, 173 (1919). — *Becher, H. u. E. Fischer:* Anat. Anz. 76, 340 (1933). — *Boeke:* Med. Klin. 1925 I, 16. — *Boit, H. u. M. Heyde:* Bruns' Beitr. 79, 271 (1912). — *Borchard, A.:* Dtsch. med. Wschr. 1928 I, 1074. — *Bruce, A. N.:* Arch. f. exper. Path. 1910, 424. — *Christeller, E. u. E. Mayer:* Appendicitis. Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. 4, 3. — *Dieulafoy:* Soc. savantes. Semaine méd. 13 (1896). — *Eichhoff, E. u. N. Pfannenstiel:* Beitr. klin. Chir. 131, 171. — *Eppinger, H.:* Klin. Wschr. 1934 I, 1105. — *Fischer, E.:* Arch. klin. Chir. 180, 68 (1934). — Dtsch. Z. Chir. 243, 707 (1934). — Verh. dtsch. path. Ges. 28, 223 (1935). — *Goeters, W.:* Virchows Arch. 291, 686 (1933). — *Grégoire:* Krkh.forsch. 9, H.2 (1931). — *Groll, H.:* Münch. med. Wschr. 1921, 869. — Zbl. Path. 31, 562 (1921). — Beitr. path. Anat. 70, 20 (1922). — *Heile, B.:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 14, H. 4 (1905). — Arch. klin. Chir. 90, H. 1 (1909). — Zbl. Bakter. 56, 3/4 (1910). — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 26, H. 2 (1913). — Münch. med. Wschr. 1925 I. — *Kaiserling, H.:* Virchows Arch. 294, 414 (1935). — *Kaiserling, H. u. W. Mathies:* Virchows Arch. 295, 458 (1935). — *Kaufmann:* Klin. Wschr. 1923 I, 128. — *Kestner:* Klin. Wschr. 1925 I, 140. — *Klecki:* Ann. Inst. Pasteur 6 (1899); 9 (1895). — *Klinge, F.:* Krkh.forsch. 3, H. 2/3 (1926). — Erg. path. Anat. 27 (1933). Siehe dort ausführliche Angaben der Arbeiten von Klinge und Mitarbeitern. — *Knepper, R. u. G. Waaler:* Virchows Arch. 294, 587 (1935). — *Kreibich, K.:* Die angioneurotische Entzündung. Wien 1905. — *Langley, J. N.:* Das autonome Nervensystem, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1922. — *Lasowsky, I. M., D. N. Wyropajew u. M. N. Jurmann:* Virchows Arch. 295, H. 2, 334 (1925). — *Läwen, A.:* Dtsch. Z. Chir. 129. — *Läwen, Bielb u. Lauber:* Dtsch. Z. Chir. 234, 490 (1931). — *Loeschke, H.:* Virchows Arch. 292, 281 (1934). — *MacLean:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 21 (1909). — *Magnus, G.:* Dtsch. Z. Chir. 175, 147 (1922). — *Maximow, A.:* Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Herausgeg. von v. Möllendorff, Bd. 2, 1. Die Gewebe I. — *Meyer, H. H. u. Freund:* Dtsch. med. Wschr. 1922 II, 1243. — *Mori:* Dtsch. Z. Chir. 73 (1904). — *Mühsam, R.:* Dtsch. Z. Chir. 55 (1900). — *Müller, L. R.:* Die Lebensnerven. Berlin: Julius Springer 1924. — *Muthmann, E.:* Anat. H. 48 (1913). — *Nordmann, M.:* Physiologic. Rev. 11, Nr 1 (1931). — *Oehmer, C.:* Das Lymphsystem. Handbuch von Bethe-Bergmann, Bd. 6/2. — *Oeller, H.:* Lymphdrüsen und lymphatisches System. Handbuch von Bethe-Bergmann, Bd. 6/2. — *Payr, E.:* Appendicitis. Schwalbe; Irrtümer, Abt. Chir. Bd. Peritoneum, H. 8. Leipzig: Georg Thieme 1926. — *Pribram, B. O.:* Arch. klin. Chir. 140, 589 (1926). — Med. Klin. 1931, H. 24/25. — *Ricker, G.:* Pathologie als Naturwissenschaft. Relationspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — Dtsch. Z. Chir. 202, 125 (1927). — *Ricker, G. u. G. Goerdeler:* Z. exper. Med. 4, 1 (1916). — *Ricker, G. u. K. Regedanz:* Virchows Arch. 231, 1 (1921). — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. 17, 281 (1914). — Beitr. path. Anat. 77 (1927). — *Ruf, S.:* Beitr. path. Anat. 75 (1926). — *Schaffer, J.:* Lehrbuch der Histologie und Histogenese, 2. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1922. — *Schnitzler, H.:* Wien. klin. Wschr. 1933 I, 134. — *Scholer:* Z. Immun.forsch. 79 (1933). — *Shimura, K.:* Virchows Arch. 251, 160 (1924). — *Siegelmayer:* Normale Anatomie des Menschen. — *Spiegel, E. A.:* Autonomes Nervensystem. Handbuch von Bethe-Bergmann, Bd. 10. — *Sunder-Plassmann, P.:* Bruns' Beitr. (Festschrift für Herm. Coenen) 1935. — *Winkler, K.:* Lymphgefäß. Erg. path. Anat. 28 (1934). — *Wolff-Eisner:* Ref. Münch. med. Wschr. 1931 I, 293. — *Wyropajew, D. N.:* Virchows Arch. 295, H. 1, 65 (1935).