

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster Westf.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinke].)

Untersuchungen zur Frage der Beziehungen des Nervensystems zur allergisch-hyperergischen Entzündung¹.

Von

Helmut Kaiserling.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Dezember 1936.)

Die vorliegenden Untersuchungen nehmen ihren Ausgangspunkt von der klinisch allgemein bekannten Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl der allergischen Erkrankungen einhergeht mit einer Überempfindlichkeit des vegetativen Nervensystems gegen endogene oder exogene Schädlichkeiten. Klinische und experimentell pathologisch-anatomische Beobachtungen und Erfahrungen weisen immer wieder auf den engen Zusammenhang zwischen allergischer Reaktionslage und weitgehenden Einflüssen des Nervensystems hin. Nachdem nun im Anschluß an die Entdeckung von *Arthus* von pathologisch-anatomischer Seite in erster Linie durch die experimentellen Untersuchungsergebnisse *Rössles* und seiner Schule (*Fröhlich, Gerlach, Klinke* und Mitarbeiter u. a.) der Mechanismus der anaphylaktischen Gewebsreaktionen eine weitgehende Klärung erfahren hatte, und seitdem durch die Befunde einer großen Anzahl anderer Untersucher (*Siegmund, Dietrich, Gruber, Jäger, Masugi* und *Sato, Fahr* u. a.) Wesen und Erscheinungsform der allergischen Gewebs schäden als wohlcharakterisiert und scharf umrissen gelten dürfen, konnte nunmehr der Versuch gemacht werden, im Tierexperiment nach Gesetzmäßigkeiten zu suchen, die zwischen allergisch-hyperergischer Gewebs reaktion und Nervensystem nach allen bisherigen klinischen Erfahrungen bestehen müssen.

Wir wissen, daß für das Zustandekommen und den Ablauf der hyperergischen Entzündung die mannigfältigsten Faktoren maßgebend sind. Schon *Vaubel* zeigte, daß sich nach entsprechender Versuchsanordnung an den Gelenken sensibilisierter Tiere durch unspezifische Reize, wie Wärme und Kälte, allergische Reaktionen auslösen lassen. *Knepper* gelang es, durch Anwendung ganz verschiedener, unspezifischer Reize vom allgemeinen Kreislauf aus hyperergische Reaktionen in bestimmter Richtung zu lokalisieren. So konnte er durch funktionelle Belastung eine hyperergische Arteriitis der Kranzgefäß erzeugen, durch Gaben von Coffein und Verabfolgung von Autonephrotoxinen eine hyperergische

¹ Diese Arbeit wurde ausgeführt mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft, der auch an dieser Stelle gedankt sein soll.

Nephritis hervorrufen und schließlich nach Zuführung von Hypophysenvorderlappenhormon Veränderungen in Leber und Nieren erzielen, die morphologisch weitgehend mit jenen übereinstimmen, welche bei der Eklampsie gefunden werden. Wenn danach also exogene Bedingungen, thermische, funktionelle, chemische und pharmakologische Reize in der Lage sind, bei bestehender allgemeiner Allergie je nach der Art der einwirkenden Reize spezielle Organschäden zu erzwingen, so erhebt sich die Frage nach der Wirkung zunächst einmal der *endogenen* Bedingungen. Das wesentlichste *endogene*, physiologische Merkmal ist aber für den allergischen Organismus offenbar eine besondere neurovegetative Labilität. Letzten Endes liegt ja wohl auch allen von außen einwirkenden, unspezifischen Reizen und Schädlichkeiten für den Erfolg der Reaktionen schließlich eine Beeinträchtigung der Zirkulation und damit des neuro-vasculären Apparates zugrunde. So ergibt sich in erster Linie die Aufgabe festzustellen, ob nervös bedingte Änderungen der Blutregulation und Störungen und Funktionsschwankungen der jeweiligen, vom Zentralnervensystem weitgehend unabhängigen nervösen Apparate in den Organen für Zustandekommen und Ablauf der allergischen Reaktionen von Bedeutung sind. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen scheint es geboten, zu unterscheiden zwischen autonomen oder vegetativen, und motorischen und sensiblen, vom Zentralnervensystem abhängigen Nerven. Da im allgemeinen im sensibilisierten Organismus die verschiedenen Antigene vom allgemeinen Kreislauf aus über Gefäße, Capillaren und Lymphgefäße bzw. deren Endothelien im Gewebe und in den Organen wirksam werden, und da diese vorwiegend unter der Regulation des vegetativen Nervensystems stehen, so ist die Rolle, die die peripheren Nerven bei der allergischen Entzündung spielen, von mehr theoretischem Interesse und von sekundärer Bedeutung.

Es kann bei der anatomischen und physiologischen Kompliziertheit der Nervensysteme im Organismus gewiß nicht erwartet werden, daß in absehbarer Zeit die Rolle, die „die Nerven schlechthin“ für das Zustandekommen und für den Verlauf der entzündlichen Vorgänge auf dem Boden einer allergischen Reaktionslage spielen, in ihrer Gesetzmäßigkeit aufgeklärt wird, wenn schon in diesem Zusammenhange bei der einfachen Entzündung die Befunde und Ansichten weitgehend voneinander abweichen. Die vorliegenden Untersuchungen werden sich also bewußt darauf beschränken, festzustellen, inwieweit Zirkulationsstörungen im allergischen Organismus eine wesentliche Grundlage abgeben für Zustandekommen und Verlauf allergisch-hyperergischer Gewebsreaktionen. Diese Fragestellung scheint für die Allergie von größerer klinischer und ärztlich praktischer Bedeutung zu sein als die mehr theoretische Streitfrage der neurogenen Entzündung.

Immerhin sollen dann mehr anhangsweise Versuchsergebnisse mitgeteilt werden, die eine Anregung dazu geben können, die alte Frage der

Beziehungen zwischen Nerveneinflüssen und Entzündung auf die allergisch-hyperergische Gewebsreaktion zu übertragen. Wenn schon gegenüber der Fülle der anderen Krankheiten die Ursachenforschung der Überempfindlichkeitsreaktionen noch am Anfang steht und das gleiche von der Pathologie und Klinik des vegetativen Nervensystems gilt, so können auch die vorliegenden Untersuchungen über die Beziehung beider nur einen allerersten Anfang bilden, um Einzelbeobachtung an Einzelergebnis zu fügen, in der festen Überzeugung jedoch, daß es sich noch einmal herausstellen wird, daß es doch das Nervensystem ist, von dessen übergeordneten Impulsen im tiefsten Grunde das geordnete Zusammenspiel der lebendigen Reaktionen des Organismus abhängig ist.

I. Teil.

Vegetatives Nervensystem und allergische (hyperergische) Entzündung.

Kann durch eine experimentell gesetzte Störung der vegetativen Nervenregulation im sensibilisierten Organismus eine hyperergische Entzündung hervorgerufen werden und welches sind die Einflüsse auf deren Zustandekommen und Ablauf?

Zur Klärung dieser Fragen wurden ausgedehnte Untersuchungen an der Appendix und an der Niere sensibilisierter Kaninchen vorgenommen. Angaben über diese Zusammenhänge liegen in der Literatur nicht vor.

A. Versuche am Wurmfortsatz.

Die Wahl der Appendix als Versuchsorgan ergab sich aus früheren, gemeinsam mit *E. Fischer* veröffentlichten Untersuchungen¹, die die Aufklärung der allergisch-hyperergischen Reaktionen der Lymphgefäß und Plexus zum Ziele hatten. Bei diesen experimentellen Untersuchungen erwies sich der Wurmfortsatz wegen seiner großen praktisch-klinischen Bedeutung und seiner guten Zugänglichkeit und hohen Reaktionsempfindlichkeit als gut geeignetes Versuchsobjekt. Nach einmaliger und isolierter Injektion steriler Antigene (Pferde- oder Schweineserum) in den perifollikulären Lymphgefäßapparat der Wurmfortsatzwand ließen sich erstmalig alle, den bekannten Stadien der menschlichen Appendicitis ähnelnden, entzündlichen Reaktionen an der Appendix experimentell hervorrufen. Schon damals ergab sich die Frage, wie nun diese entzündlichen Prozesse am Wurmfortsatz bei einer Änderung der Versuchsbedingungen ablaufen würden. Bei diesen Untersuchungen ergaben sich Anzeichen dafür, daß dabei weitgehende Abhängigkeiten von Nerveneinflüssen im Spiele sein müssen, die jedoch zu ihrer Klärstellung noch sehr zahlreicher Versuchsreihen bedurften; diese können nunmehr als abgeschlossen gelten.

¹ Virchows Arch. 297, 1, 146.

Nach Einbringung des Antigens in die Lymphplexus einer normal innervierten Appendix beim sensibilisierten Tiere (Kaninchen) beginnt nach etwa 30—36 Stunden am Wurmfortsatz das phlegmonös-ulceröse Stadium einzutreten. Dabei breitet sich, wie die Versuche ergaben, die Entzündung von klassischen, keilförmigen Primärinfekten nach der Tiefe zu und weiter entlang der ganzen Zirkumferenz der Darmwand aus (vgl. Abb. 1). Nach Entfernung der großen prävertebralen Ganglien und nach Durchschneidung des Splanchnicus, also nach einer Störung der vegetativen Innervation im Sinne einer Funktionsbeeinträchtigung vorwiegend

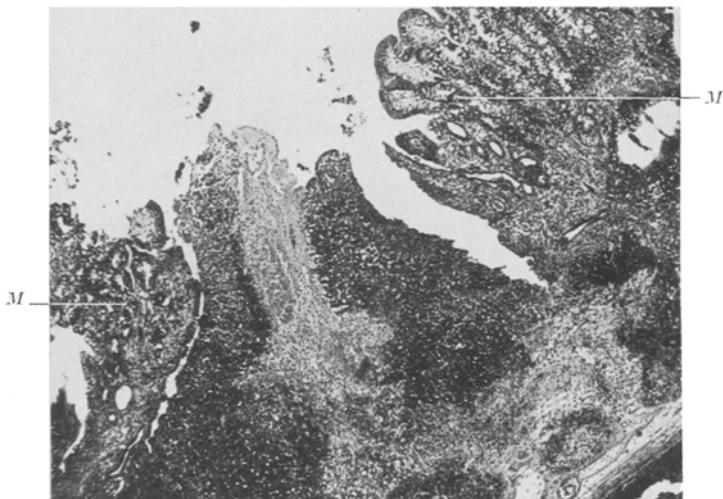


Abb. 1. Keilförmiger Primärinfekt bei experimenteller allergisch-hyperergischer Appendicitis. 36 Stunden nach Injektion der Serumerfolgsdosis in die submukösen Lymphplexus. Umschriebene Nekrose der Schleimhaut und der Follikel. M intakte Schleimhaut zu beiden Seiten des Primärinfektes. Häm. Eos. Vergr. 1:40.

der Vasoconstrictoren, ist nach derselben Zeit am Wurmfortsatz bereits die schwerste Form, die einer gangränösen Appendicitis mit vollständiger Zerstörung der Schleimhaut und der ganzen Wand des Wurmfortsatzes eingetreten (s. Abb. 2). Nach diesen Befunden verläuft also nach möglichst weitgehender Ausschaltung der vegetativen Innervation eine lymphogene allergisch-hyperergische, experimentelle Appendicitis mit sehr beschleunigter Geschwindigkeit. Damit ist der Beweis erbracht, daß lediglich durch Änderungen der nervösen Regulation auf den Ablauf der hyperergischen Entzündung ein sehr weitgehender Einfluß genommen werden kann. Es fragt sich jetzt, ob durch gleiche oder ähnliche Maßnahmen eine hyperergische Entzündung auch dort hervorgerufen werden kann, wo sie auch nach wiederholten Antigengaben sonst überhaupt nicht in die Erscheinung tritt. Als Versuchsobjekt erwies sich wiederum der Wurmfortsatz des Kaninchens als sehr geeignet. Bringt man das Antigen in das *Lumen*

eines Kaninchenwurmfortsatzes, so tritt auch nach großen Mengen von Antigengaben und langer Verweildauer keine morphologisch faßbare hyperergische Reaktion der Appendix auf, ein Beweis für die natürliche Schutzwirkung des Darmepithels. Wenn aber nach allen unseren Vorstellungen die örtliche Zirkulation und die Zellfunktion (Sekretion und Resorption) neurovegetativ gesteuert werden, so müßte sich bei Störungen dieser Innervationsimpulse eine Änderung in dem Sinne ergeben,

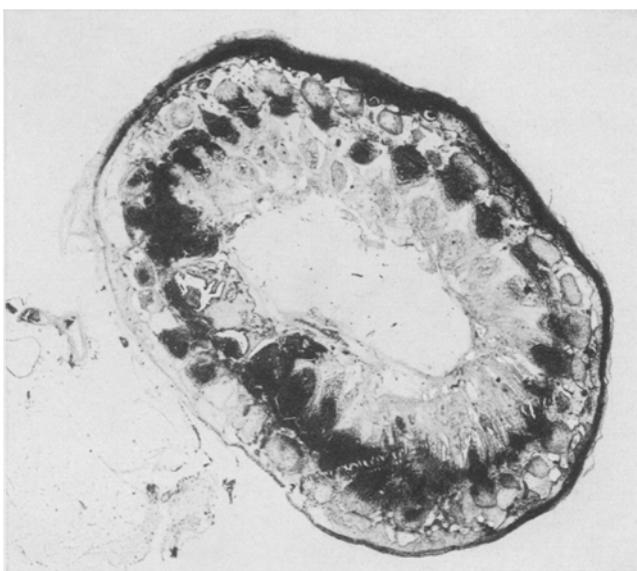


Abb. 2. Fast totale Nekrose der Schleimhaut und aller Wandschichten bei experimenteller allergisch-hyperergischer Appendicitis. 36 Stunden nach Injektion der Serumfolgsgabe in die submukösen Lymphplexus nach überwiegender Lähmung der Vasconstrictoren. Häm.-Eos. Vergr. 1:8,5.

dass auf Grund entstehender Zirkulationsstörungen möglicherweise die natürliche Schutzwirkung der Gefäß- oder Schleimhautepithelien aufgehoben wird und damit eine allergisch-hyperergische Reaktion auch da zustande kommt, wo sie bei intakter Innervation nicht hervorgerufen werden kann.

Zur Klärung dieser Frage wurden die Untersuchungen an 25 teils mit Schweine-, teils mit Pferdeserum sensibilisierten Kaninchen vorgenommen. Zuvor waren an 40 Tieren die allergischen Reaktionsformen nach Einverleibung der Antigene in die Lymphplexus der Appendixwand klargestellt¹. Am normalen Tier gelingt es bekanntlich weder durch Reizung noch durch Lähmung von Vagus oder Sympathicus, irgendwelche Veränderungen am Wurmfortsatz hervorzurufen, deren morpho-

¹ Virchows Arch. 297, 1, 146.

logisches Substrat sich mikroskopisch erfassen läßt. Auch an sensibilisierten Tieren führen derartige Eingriffe am vegetativen Nervensystem zu keinerlei erkennbaren morphologischen Veränderungen. Die Einverleibung von Antigenen, wie Schweine- oder Pferdeserum, in das Lumen einer Appendix des Kaninchens bleibt wie an normalen unvorbehandelten Tieren ohne anatomisch erkennbare Wirkung, wie entsprechende Vorversuche für die Versuchsreihe gezeigt haben. Auf diese, offenbar auf der Anwesenheit von Schutzstoffen in der Darmwand beruhende Tatsache dürfte sich auch die neueste Torantiltherapie stützen. So war also zunächst zu prüfen, ob bei Eingriffen in das Nervensystem bei gleichzeitiger Antigengabe in das Wurmfortsatzlumen Änderungen dieser Verhältnisse eintreten würden.

1. Eingriffe am Sympathicus.

a) Ausschaltung vorwiegend der Vasoconstrictoren nach Splanchnikotomie und Entfernung der großen prävertebralen Ganglien.

Versuchstechnik. Es wurde 25 Tieren der Splanchnicus durchschnitten und die großen prävertebralen Ganglien entfernt und kurz darauf (nach 10—20 Minuten) jeweils am einzelnen Tiere einmalig 1—2 ccm Schweine- oder Pferdeserum in das Lumen des Wurmfortsatzes verabfolgt. Die Tiere waren vorher 5 mal in Abständen von 4 Tagen mit je 2 ccm des gleichen Serums sensibilisiert worden. Die Operationen wurden teils in Urethannarkose, teils im Pernoktonschlaf vom seitlichen Bauchschnitt aus vorgenommen. Die Technik dieses Verfahrens gestaltet sich bei der schweren Auffindbarkeit der Nerven und bei der Kleinheit der Verhältnisse ungemein schwierig, und es bedarf großer Übung, bis bei kürzester Operationsdauer die Entnervung schonend und immer gleichmäßig gelingt. Die Antigengabe erfolgte durch einmaliges Einstechen der Nadel Nr. 20 in die Spitze des Wurmfortsatzes. Die hochsensibilisierten Tiere sind nach der Operation sehr empfindlich. Diese Erfahrung und der Umstand, daß manche Tiere spontan zugrunde gehen, erfordert eine Tag und Nacht durchgehende Bewachung, da sonst auch wertvolles Material wegen der im Darm sehr schnell einsetzenden Fäulnis für die Beobachtung verloren geht.

Die so vorbehandelten und operierten Tiere zeigen nach dem Eingriff ein genau übereinstimmendes Verhalten. Bei sämtlichen Tieren kam es nach dem Eingriff am Bauchsympathicus bei Ausschaltung der Vasoconstrictoren bei gleichzeitiger Anwesenheit des Antigens im Darmlumen der Appendix innerhalb von 15—22 Stunden zu einer schweren hämorrhagisch-eitrigen, nekrotisierenden Appendicitis. Schon nach wenigen Stunden setzt an der Appendix eine neuroparalytische Hyperämie ein, bei der es zu umschriebenen oder diffusen Blutungen unter die Schleimhaut kommen kann (vgl. Abb. 3). Ähnliche Vorgänge sind am normalen, nicht sensibilisierten Tiere am Magen und Duodenum nach Störung der

Innervation des Bauchsympathicus beschrieben (*Pinkus, Samuel, Lewin und Boer, Durante, Dala Vadova, Schmincke und Nagamori, Kobajaschi, Kawamura, Gundelfinger, Stierlin u. a.*). Es ist nun bemerkenswert, festzustellen, daß diese Zirkulationsstörungen der Wurmfortsatzschleimhaut nach Sympathicusläsion ohne Anwesenheit von Antigenen *nicht* gefunden

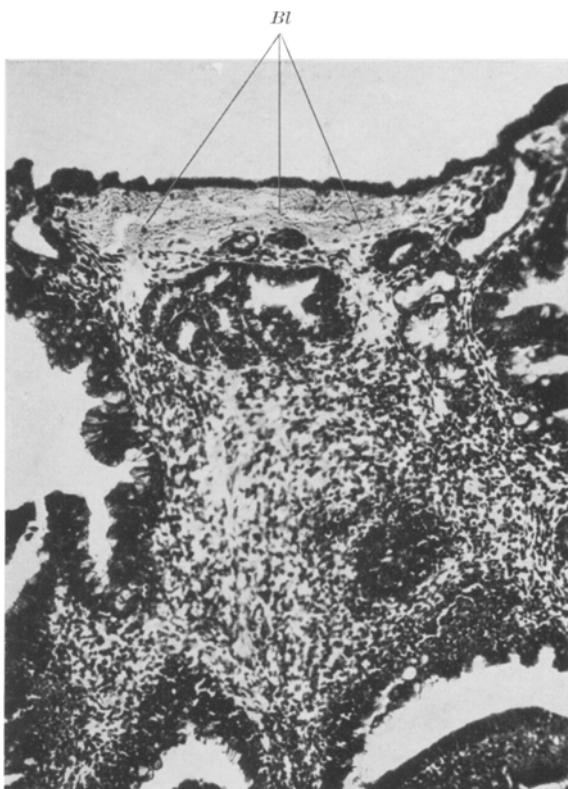


Abb. 3. Appendix des Kaninchens. Ausgedehnter subepithelialer Blutungsherd nach Lähmung vorwiegend der Vasoconstrictoren und 6 Stunden nach Serumfoliggabe in das Lumen des Wurmfortsatzes. *Bl* Blutungsherd. Häm.-Eos. Vergr. 1:150.

werden konnten. Der Effekt der Denervierung macht sich normalerweise nur in einer allgemeinen Capillarhyperämie bemerkbar. Um sich nun die Entwicklung einer schweren Entzündung auf dem Boden der Zirkulationsstörungen zu erklären, wird man bei den allergischen Tieren annehmen müssen, daß auch die Schleimhautepithelien nach dem Eingriff in die nervöse Regulation funktionell beeinträchtigt werden. Die Resorptionsfähigkeit und Durchlässigkeit der Zellen oder die sonst bestehende natürliche Schutzwirkung kann Einbuße erleiden. Antigene können durch die Schleimhaut hindurchtreten. Für die Änderungen der Durchlässigkeit und der Resorption der Darmschleimhaut werden weiter

unten experimentelle Beweise erbracht werden, wenn von dem Einfluß der Vaguserregung auf die Reaktionen am Wurmfortsatz die Rede ist. Wie der Sympathicus am Darm vorwiegend die Zirkulation beeinflußt, so ändert der Vagus in erster Linie die Motilität, Resorption und Sekretion. Auch bei den Versuchen am Sympathicus dürfen indessen

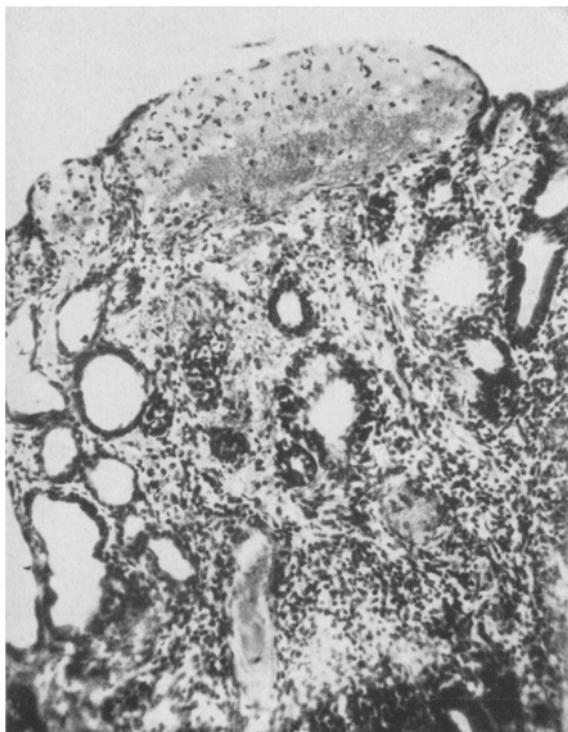


Abb. 4. Appendix des Kaninchens. Beginnende Entzündung in der Schleimhaut mit Verlust des Oberflächenepithels auf dem Boden der Zirkulationsstörung nach Ausschaltung vorwiegend der Vasoconstrictoren und 12 Stunden nach Serumerfolgsgabe in das Lumen des Wurmfortsatzes. „Primärinfekt.“ Häm.-Eos. Vergr. 1:160.

Änderungen der Schleimhautzellfunktionen sicher keinesfalls außer acht gelassen werden. Etwa 12 Stunden nach den Eingriffen am Sympathicus und nach darauf folgender Antigengabe in das freie Lumen zeigt sich an der Appendixschleimhaut ein anatomisches Bild wie es die Abb. 4 im Mikrophotogramm wiedergibt. Über einem subepithelialen, diffusen, erosionsartigen Blutungsherd (vgl. die vorangehende Abb. 3) ist das Schleimhautepithel auf einer kurzen Strecke bereits zerstört. Mit der Abscheidung von Fibrin und dem Auftreten von Leukocyten setzt jetzt der Entzündungsprozeß ein. Das ist nur der Fall bei Anwesenheit von Antigen im Lumen im Zusammenhange mit der, durch Ausschaltung der

Constriktoren bedingte Zirkulationsstörung. Von diesem „Primärinfekt“ nimmt die Appendicitis ihren Ausgangspunkt. Daß wirklich die durch den Eingriff am Nervensystem erzeugte Zirkulationsstörung den Boden für die Entwicklung der Entzündung abgibt, wird weiter unten noch dargetan. Es muß also für die Entwicklung des Primärinfektes (Abb. 4, 5)



Abb. 5. „Primärinfekt (oberflächliche Form).“ Beginnende Emigration von Leukocyten in einer Schleimhautbucht 24 Stunden nach Ausschaltung der Vasoconstrictoren und Serumerfolgsgabe in das Lumen des Wurmfortsatzes. Häm.-Eos. Vergr. 1:255.

die Lähmung der Vasoconstrictoren verantwortlich gemacht werden. Tatsächlich liegt bei dieser Versuchsanordnung der Entzündung eine nervös bedingte Kreislaufstörung, Stase und Diapedesisblutung zugrunde, die, je weiter sie fortschreitet, um so mehr selbstverständlich die darüber liegende Schleimhaut von ihren natürlichen Lebensbedingungen abschneidet. Die gestörte Durchblutung und Änderung der Endotheldurchlässigkeit einerseits und die veränderten Schleimhautfunktionen andererseits schaffen zusammen die Bedingungen für das Zustandekommen der Antigen-Antikörperreaktion. Den weiteren Verlauf der hyperergisch-entzündlichen Reaktionen veranschaulicht die Abb. 5. In

der sonst intakten, aber diffus unterbluteten Schleimhaut zeigt sich bei mikroskopischer Betrachtung an umschriebener Stelle unter einem Epitheldefekt die stark einsetzende Emigration von Leukocyten, die dem Primärinfekt gleichsam wie eine Fahne aufsitzen. Dieser Entzündungsherd in einer Schleimhautbucht hat der Lage und dem Aufbau nach eine sehr



Abb. 6. Appendix des Kaninchens. Keilförmiger „Primärinfekt“ im fortgeschrittenen Stadium 24—36 Stunden nach Ausschaltung der Vasoconstrictoren und Serumerfolsgabe in das Lumen des Wurmfortsatzes. Schleimhautnekrose. Z Zirkulationsstörung (neurogen). Vgl. Abb. 3 und 4. M intakte Schleimhaut zu beiden Seiten. Häm.-Eos. Vergr. 1:108.

weitgehende Ähnlichkeit mit der oberflächlichsten Form des sog. *Aschoff*-schen Primärinfektes, wie man ihn bei der menschlichen Appendicitis sehen kann. Die Abb. 6 zeigt ein weiter fortgeschritteneres Stadium der entzündlichen Wurmfortsatzveränderung, einer Wandreaktion in der Form eines Kegels, dessen Spitze wieder in einer Schleimhautbucht und dessen Basis nach der Serosa zu liegt. Der Lücke sitzt ein eitrig-fibrinöser Pfropf auf. Man vergleiche mit der Abb. 1 und man sieht, wie hier bei einer experimentellen, *lymphogen* bedingten Appendicitis die Keibildung des Primärinfektes beim Fortschreiten der Schädigung

in den Lymphplexus von den Follikeln, die diesen Bahnen funktionell eng angeschlossen sind, ihren Ausgang nimmt, so daß sich hier die Schleimhautnekrose den schweren entzündlichen Veränderungen des *Lymphfollikels* aufpropft. Ganz anders bei der Abb. 6, dem Ergebnis der vorliegenden Versuchsanordnung. Deutlich ist hier immer wieder zu erkennen, daß der Schleimhautnekrose und dem schweren, entzündlichen Prozeß die ausgedehnte, durch Ausschaltung der Vasoconstrictoren über den Sympathicus in Gang gebrachte, schwere *Zirkulationsstörung* zugrunde liegt (s. in der Abb. bei Z). Hier ist die Appendicitis *neurogen*, d. h. ohne Beeinflussung der vegetativen Innervation bei Antigengabe in das Lumen niemals zu erzeugen, dort ist die Appendicitis *lymphogen*, und durch direkte Gabe in die Lymphplexus immer sicher hervorzurufen. In dem einen wie in dem anderen Falle ist das Endergebnis das gleiche: eine allergisch-hyperergische Wurmfortsatzentzündung mit lokaler Peritonitis und Übergreifen auf die ableitenden Gefäße, Lymphgefäße und auf die bis zu Kastaniengröße angeschwollenen ileocöcalen Lymphdrüsen.

Damit ist der Beweis erbracht, daß sich nach Störung der nervösen Regulation im Sinne einer Lähmung der Vasoconstrictoren nach Durchschneidung des Splanchnicus und Entfernung der großen prävertebralen Ganglien eine hyperergische Entzündung auch da hervorrufen läßt, wo sie normalerweise nicht erzeugt werden kann. Wenn also eine überwiegende Ausschaltung der Vasoconstrictoren bei folgender Antigengabe in das Wurmfortsatzlumen zu einer Appendicitis führen kann, so erhebt sich jetzt weiter die Frage, was nun bei sonst gleichen Bedingungen geschieht, wenn die *Vasoconstrictoren gereizt* werden. Es würde ja durchaus im Bereiche der Möglichkeit liegen, daß auch vasoconstrictorische Reize zu einer Zirkulationsänderung führen könnten, auf deren Boden sich eine hyperergische Entzündung entwickelt. So ist für den Bereich der gewöhnlichen Entzündung zum Beispiel *Volhard* der Meinung, daß für das Auftreten der Glomerulonephritis eine Drosselung der zum Glomerulus führenden Arteriolen, also vasoconstrictorische Impulse primär verantwortlich zu machen wären. Andere Untersucher sind darüber allerdings wieder ganz anderer Meinung. Damit ergibt sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nunmehr die Aufgabe, vasoconstrictorische Impulse auf ihren Einfluß auf das Zustandekommen und den Verlauf einer hyperergischen Entzündung am Wurmfortsatz zu prüfen.

b) Erregung der Vasoconstrictoren durch elektrische Reizung des Splanchnicus und der großen prävertebralen Ganglien und durch pharmakologische Reizung des Sympathicus mittels Adrenalin-Ephedrin.

Versuchstechnik. Die Versuche wurden an 10 ebenfalls teils mit Schweine-, teils mit Pferdeserum hochsensibilisierten Tieren vorgenommen. Nach dem schon oben angegebenen Narkose- und Operationsverfahren vom seitlichen Bauchschnitt aus wurden elektrische Reize von 150—200 Schlägen in der Minute am Splanchnicus und an den großen prävertebralen Ganglien verabfolgt. Die Dauer der Reizung betrug im Durchschnitt $\frac{1}{2}$ —1 Stunde. Nach Beginn der Reizung, deren Erfolg

mit dem bloßen Auge an der einsetzenden Gefäßverengerung gut zu beobachten ist, wurde nach ebenfalls schon angegebener Methodik das sterile Antigen in das Lumen des Wurmfortsatzes verabfolgt. Ein Teil der Tiere wurde in Abständen von je $1\frac{1}{2}$ Stunde mit wiederholten Gaben von Adrenalin 0,5 ccm 1 : 10 000 und jeweils 2 ccm Ephedrin 1 : 75 intravenös behandelt. Die Antigengabe erfolgte nach dem Einsetzen der Vasoconstrictorenwirkung.

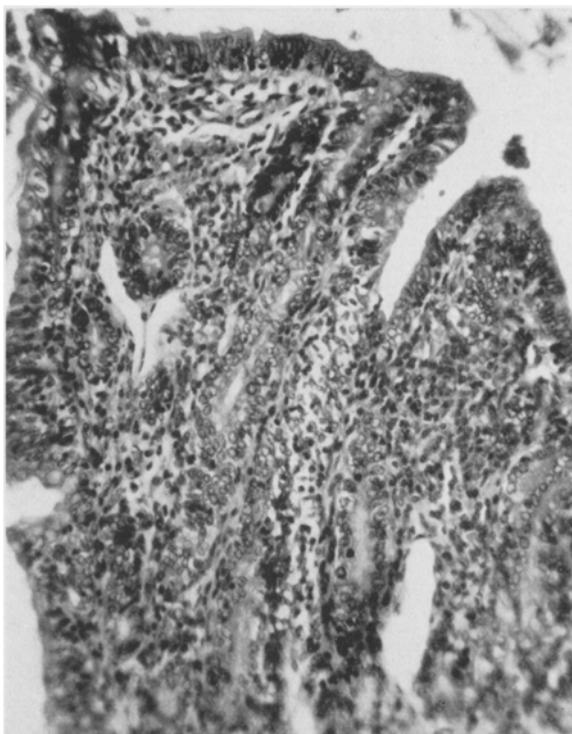


Abb. 7. Appendix des Kaninchens. Normale Schleimhaut 24—36 Stunden nach elektrischer und pharmakologischer Reizung und Serumfolgsgabe in das Lumen des Wurmfortsatzes.
Vgl. Abb. 4, 5, 6. Häm.-Eos. Vergr. 1:225.

Bei keinem der Tiere, die zum Versuche kamen, ließen sich am Wurmfortsatz entzündliche Veränderungen feststellen. In Zeiträumen von 12 Stunden bis zu 7 Tagen blieb der Wurmfortsatz vollkommen reaktionslos. Bei je einem Tiere wurde die Antigengabe wiederholt verabfolgt. Auch bei diesen Versuchen blieb die entzündliche Reaktion aus. Die Abb. 7 gibt einen Ausschnitt aus der Wurmfortsatzschleimhaut wieder, wie man sie an der Appendix 24 Stunden nach Antigengabe in das Lumen und elektrischer und pharmakologischer Reizung der Vasoconstrictoren findet. Dem überall regelrechten, lockeren Stroma liegt das vollkommen unveränderte und zarte Schleimhautepithel auf. Die zahlreichen und gut erkennbaren Becherzellen lassen keinerlei

Zeichen irgendwelcher Funktionsstörungen erkennen. Die gesamte Schleimhaut sowie die Submucosa sind frei von Entzündungszellen. In diesen durchaus normalen Verhältnissen tritt auch im beobachteten Verlaufe einer Zeit bis zu 7 Tagen keinerlei Änderung ein.

Man vergleiche diese Ergebnisse mit den Befunden, wie sie nach Lähmung der Vasoconstrictoren zu beobachten sind (Abb. 5, 6). In genau der gleichen Zeit von 24 Stunden nach der Operation waren hier tiefgreifende Primärinfekte mit ausgedehnten Nekrosen der Schleimhaut eingetreten. Aus der Wurmfortsatzlichtung quoll bei der Eröffnung dicker, mit Blut und Schleim vermischter Eiter, während nach Reizung der Vasoconstrictoren im Splanchnicus die mit Antigen behandelte Appendix reaktionslos bleibt und von einem unbehandelten, normalen Wurmfortsatz nicht zu unterscheiden ist. Damit ist bewiesen, daß eine elektrische und pharmakologische Reizung der Vasoconstrictoren des Splanchnicus ohne Einfluß auf den Eintritt einer hyperergischen Entzündung ist.

2. Eingriffe am Vagus.

Nach allen bisher gemachten klinischen Erfahrungen verdienen Tonusänderungen und Innervationseinflüsse des Parasympathicus im Zusammenhange mit allergischen Reaktionen das allergrößte Interesse. Da bei zwei, mitunter gleichzeitig auftretenden, allergisch bedingten Erkrankungen wie der Colitis mucosa und dem Asthma bronchiale eine erhöhte Pilocarpinwirkung und eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachgewiesen werden kann, so ist man berechtigt, einen gesteigerten Tonus in Teilgebieten des Vagus, also eine gewisse Vagotonie anzunehmen. Wenn diese Erfahrungen zu Recht bestehen, so liegt die Vermutung nahe, daß auch am spezifisch-allergischen Organismus das parasympathische Nervensystem einen wesentlichen Einfluß auf das Zustandekommen und auf den Ablauf der hyperergisch-entzündlichen Reaktionen hat. Wenn eine Reizung des parasympathischen Systems durch ein Pharmakon wie Pilocarpin die Dünndarmzirkulation ebenfalls im Sinne einer Dilatation beeinflußt und in die Schleimhautzellfunktion eingreift, so müßte schon diese Tatsache für sich allein genügen an der Appendix ähnliche Veränderungen hervorzurufen wie eine Ausschaltung des Sympathicus.

Versuchstechnik. Zur Klärung der Verhältnisse wurden wiederum 10 hochsensibilisierte Tiere in Versuch genommen. Die eine Hälfte der Tiere erhielt 2mal 0,5 ccm 1%iges Pilocarpin subkutan, eine Dosis, die auch beim sensibilisierten Tiere eine sichere Wirkung für eine Zeitspanne von 1—2 Stunden garantiert. Dem anderen Teil der Tiere wurden die Vagi unmittelbar am Durchtritt durch das Zwerchfell durchschnitten. Nach dem sicheren Eintritt der Pilocarpinwirkung wurde das Antigen wie bisher in das Lumen des Wurmfortsatzes verabfolgt. Die mitunter sehr lästige Nebenwirkung auf die Sekretion der

Speicheldrüsen muß durch Tieffliegen des Kopfes wirksam bekämpft werden, denn anderenfalls erstickten die Tiere sehr leicht.

a) *Vaguserregung*. Nach Injektion des Antigens in das Appendixlumen bei anhaltender Vaguserregung zeigen sich 24 Stunden nach der Operation am Wurmfortsatz hämorrhagisch-eitrige Entzündungserscheinungen. Die Lichtung des äußerlich entzündlich geröteten Wurmfortsatzes ist mit gelbem, mit Schleim und Blut vermischt Eiter erfüllt. Ausgedehnte Bezirke der Mucosa sind nekrotisch. Die Bilder sind im Endergebnis genau die gleichen wie nach Ausschaltung der vorwiegend im Splanchnicus verlaufenden Vasoconstrictoren. Beim genauen morphologischen Studium der Verhältnisse ergeben sich aber Anhaltspunkte dafür, daß die Vorgänge, die zur Entzündung führen, bei Vaguserregung aber doch etwas anderer Natur sind als bei Sympathicusausschaltung. Die Betrachtung der Präparate, die ein frühes Reaktionsstadium der Wurmfortsatzschleimhaut wiedergeben, zeigen deutlich eine dichte und ausgedehnte Infiltration des Stomas mit Leukocyten. Dabei handelt es sich fast ausnahmslos um pseudo-eosinophile Leukocyten. Die umschriebenen Unterblutungen der Schleimhaut, wie sie nach Splanchnicotomie beobachtet wurden, stehen bei dieser Versuchsanordnung stark im Hintergrunde. Das würde in hohem Maße dafür sprechen, daß bei Vagusreizung zunächst primär die Durchlässigkeit oder resorptiven Funktionen der Schleimhaut geändert werden, so daß die Antigene hindurchtreten können. Erst bei stärkerer Vagusreizung setzt eine Vasodilatation ein. Eine genaue Entscheidung dieser Fragen wird nicht eher möglich sein als bis die Physiologie der Vaguswirkung am Darm bis in die letzten Feinheiten klargestellt ist. Es wäre jedenfalls einseitig, wollte man für das Zustandekommen hyperergisch-entzündlicher Reaktionen am Wurmfortsatz bei Vagusreizung lediglich eine Zirkulationsstörung verantwortlich machen und die für die Pathologie und Klinik so wichtigen Möglichkeiten einer Durchlässigkeits- und Resorptionsänderung der Schleimhaut dabei außer Acht lassen. Zusammenfassend ist jedenfalls zu sagen, daß eine Vagusreizung durch Anwendung von Pilocarpin Bedingungen schafft, die bei Anwesenheit von Antigen im Lumen eine schwere, entzündliche Reaktion des Wurmfortsatzes am sensibilisierten Tier zur Folge haben.

b) *Vagusdurchschneidung*. Es bleibt noch übrig aufzuzeigen, was unter sonst gleichen Versuchsbedingungen geschieht, wenn der Einfluß des Vagus so weitgehend als irgend möglich ausgeschaltet wird. Die in zeitlicher Übereinstimmung mit der Vaguserregung ausgeführten Experimente mit der Vagusdurchschneidung verliefen vollständig negativ. Der Vergleich der Ergebnisse, in dem einen Falle nach 24—36 Stunden einen mit Eiter erfüllten schwer veränderten Wurmfortsatz zu finden und im anderen Falle nach Vagusdurchschneidung eine normale und völlig unveränderte Appendix anzutreffen, ist sehr eindrucksvoll.

Zusammenfassende Bemerkungen.

Nachdem es durch Verabfolgung steriler Antigene in die perifollikulären Lymphplexus des Wurmfortsatzes sensibilisierter Tiere zum ersten Male gelungen war, eine in allen Teilen der menschlichen Appendicitis gleichende entzündliche Wurmfortsatzreaktion mit Hinzutreten einer sekundären Infektion zu erzeugen, konnte an diesem Modellversuch der allergisch-hyperergischen Appendicitis nachgewiesen werden, daß durch eine Ausschaltung vorwiegend der Vasoconstrictoren mit Einschluß von hinzutretenden Motilitäts-, Sekretions- und Resorptionsstörungen eine derartige Wurmfortsatzentzündung wesentlich stürmischer und schwerer verläuft. Wie später noch ausführlich aufgezeigt werden wird, gehören zu den ersten morphologisch erfaßbaren Schäden einer allergisch-hyperergischen Appendicitis schwere degenerative Veränderungen am intramuralen Ganglienapparat. Von klinischer Seite wurde neuerdings, auch von *Sunder-Plassmann*, auf die Bedeutung von Schädigungen am intramuralen Ganglienapparat für das Appendicitisrezidiv beim Menschen hingewiesen. Wenn nach den vorliegenden Untersuchungen Störungen im vegetativen Nervensystem für Zustandekommen und Ablauf einer Appendicitis mitentscheidend sind, so sind sie eine experimentelle Bestätigung für die Richtigkeit dieser Anschauungen. Es konnte weiter der Beweis erbracht werden, daß durch Eingriffe am sympathischen und parasympathischen System eine Appendicitis auch dort hervorgerufen werden kann, wo sie normalerweise bei bestehender spezifischer Überempfindlichkeit und bei Anwesenheit von Antigenen im Darmlumen nicht in die Erscheinung tritt. Damit ist die Frage, ob sich durch eine experimentell gesetzte neurovegetative Funktionsstörung im sensibilisierten Organismus eine hyperergische Entzündung hervorrufen läßt, am Beispiel des Wurmfortsatzes im positiven Sinne beantwortet. Wenn eine möglichst weitgehende Ausschaltung vorwiegend der Vasoconstrictoren und künstliche Reizung der Dilatatoren, und eine damit verbundene Änderung von Motilität, Sekretion und Resorption in erster Linie auf dem Boden entstehender Zirkulationsstörungen eine allergisch-hyperergische Entzündung hervorrufen kann, so ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch funktionelle Störungen im vegetativen Nervensystem auf dem Boden von Zirkulations-Motilitäts-Resorptions- und Sekretionsstörungen für das Auftreten von allergisch-hyperergischen Schäden entscheidend verantwortlich zu machen sind, wenn man anerkennt, daß allergische Disposition mit neurovegetativer Labilität beim Menschen verbunden ist. Es wird aber weiter unten noch der Beweis dafür erbracht werden, daß die Nerven im sensibilisierten Organismus bei Entzündungen auf allergisch-hyperergischer Grundlage nicht nur beim Tiere, sondern auch beim Menschen schneller, wenn auch sekundär, in Mitleidenschaft gezogen werden als bei der normergischen Entzündung. Wenn allergisch-hyperergische Reaktionen durch eine Störung der neurovegetativen Regulation

von Vagus und Sympathicus auch vom Lumen des Wurmfortsatzes aus 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 würden die Anschauungen Rössles eine erneute experimentelle Stütze erfahren. Rössle ist der Ansicht, daß im Magen und im Duodenum zum Beispiel die Erosionen, die er ja als eine Vorstufe der eigentlichen Geschwüre betrachtet, auf eine stärkere Reizbarkeit des Nervensystems zurückzuführen sind. Er hat das runde Geschwür des Magens und des Duodenums als „zweite Krankheit“ gedeutet und glaubt, daß 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 aber die vorliegenden Befunde bei dem erwiesenen Zusammenhang zwischen neurovegetativer Labilität und allergischen Erkrankungen besonders für die Resorptionsverhältnisse und Auswirkungen artfremder Substanzen im Darme und damit für die alimentäre Allergie von nicht geringer Bedeutung sein.

Einen sehr interessanten und in vieler Beziehung neuartigen Einblick gestatten aber die vorliegenden Befunde in die Pathogenese der Appendicitis überhaupt. Nach Aschoff stehen für die Ätiologie der Appendicitis funktionell-mechanische Bedingungen im Vordergrunde. Die histologischen Bilder des Primärinfektes weisen nach Aschoff sichtbar auf eine primäre Reizung der Schleimhaut durch die irgendwie virulent gewordenen Appendixerreger ohne eine ernsthafte Kreislaufstörung in der Schleimhaut hin. Demgegenüber betont Ricker, daß es sich im fertigen Befunde der Appendicitis um eine umschriebene Eiterung der Schleimhaut handele; nicht nur im Epithel sei eine Lücke vorhanden, sondern auch im darunter gelegenen Schleimhautgewebe. Die Lücke könne mit Leukocyten ausgefüllt sein, enthalte aber häufig zwischen diesen rote Blutkörperchen. Das gleiche enthalte der dickflüssige Inhalt der befallenen Appendixstrecken, was darauf hindeute, daß der Schleimhauteiterung eine Stase voraufgehe. 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 sogenanntes Vorspiel voraus (Ganglion coeliacum). In der Folge der hierbei auftretenden Gefäß- und Muskelnervenreize erleide der Wurmfortsatz als ein „Akron“ wegen seiner Besonderheiten des Strombahnengebietes fortschreitende und morphologisch erkennbare Veränderungen. Nach Ricker beginnt also die Appendicitis mit einer nervösen Kreislaufstörung, nach Aschoff dagegen mit einer Infektion von der Schleimhaut aus.

Im Sinne der Anschauungen Rickers spricht eine der wiedergegebenen Versuchsanordnungen. Nach Beeinträchtigung der Vasoconstrictoren treten schwere Zirkulationsstörungen in der Schleimhaut auf (vgl.

Abb. 3 und 4). Auf dem Boden dieser Zirkulationsstörung entwickelt sich eine Wurmfortsatzentzündung (vgl. fortlaufend Abb. 3—6). Von einer primären Infektion von der Schleimhaut aus kann hier im allergisch-hyperergischen Modellversuch gar keine Rede sein. Tritt die Zirkulationsstörung aber nicht auf, im Falle einer Reizung der Vasoconstrictoren, so kommt auch keine Appendicitis zustande. (vgl. Abb. 7) Es wäre nun aber einseitig und verkehrt, wenn man für die Pathogenese der Appendicitis auf der Grundlage einer nervös bedingten Zirkulationsstörung sein Augenmerk *nur* auf die primären Störungen der Zirkulation richten wollte. Darauf weisen auch die Experimente mit Vaguserregung hin, bei denen weniger primäre Zirkulationsstörungen als offenbar überwiegend Änderungen der Motilität und Schleimhautzellfunktion im Vordergrunde stehen für das Zustandekommen der Reaktion. Die frühzeitig auftretende leukocytäre Reaktion im bindegewebigen Stroma der Darmschleimhaut, zunächst ohne wesentliche Kreislaufstörung, macht es wahrscheinlich, daß auch entzündungserregende Stoffe (Antigene-Toxine) durch die Schleimhaut hindurchtreten können und erst sekundär zur schweren Zirkulationsstörung führen. Eine Infektion von der Schleimhaut aus im Sinne *Aschoffs* wäre dann wieder eine ganz andere Möglichkeit, die die Grundlage für eine Appendicitis abgeben kann. — So zeigen unsere Versuche, daß in erster Linie auf neurovegetativer Grundlage viele Wege möglich sind, die alle im Endergebnis zu einer Wurmfortsatzentzündung führen können und damit geben sie die Berechtigung zu einer synthetischen Betrachtungsweise der ätiologischen Faktoren.

Im Rahmen der vorliegenden Betrachtungen über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die allergisch-hyperergische Form der Wurmfortsatzentzündung sind neueste Untersuchungen von *Isao Matsubara* von großem Interesse. *Matsubara* fand bei Versuchen über die nervöse Beeinflussung der Wundheilung der Magenschleimhaut eine Verzögerung der Heilung von Defekten nach Resektion der großen prävertebralen Ganglien. In einigen Fällen entwickelte sich dann aus dem Defekt ein chronisches Ulcus; mitunter kam es zu Perforationen. Auch Injektionen von Pilocarpin verzögerten die Heilung, danach konnte also *Matsubara* im Verdauungskanal durch die gleichen Maßnahmen (Sympathicusausschaltung, Vaguserregung), die auch einem Teil der vorliegenden Versuchsanordnungen zugrunde liegen und zum Auftreten alterativer und reaktiver Prozesse führen, eine Heilung von Defekten verzögern und Defekte in chronische Entzündung überführen. Diese Übereinstimmung von Ergebnissen zweier Untersucher, die von entgegengesetzten Fragestellungen ausgehen, verdient hervorgehoben zu werden. Für die Pathologie und Klinik stellen die Versuchsergebnisse den hervorragenden Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das krankhafte Geschehen sicher und können neue Wege weisen für die Ursachenforschung und Therapie.