

Aus der Klinik für Kinderchirurgie

der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Interstitial cells of Cajal in der Appendix vermiformis des Kindes

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –

Universitätsmedizin Berlin

von

André Richter

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Wit
2. Prof. Dr. M. Vogel
3. Prof. Dr. W. Meier-Ruge

Datum der Promotion: 18.11.2005

Interstitial cells of Cajal in der Appendix vermiformis des Kindes

In der kontroversen Diskussion um die unklare Ätiologie der Appendizits wird oft eine Motilitätsstörungen angeführt. Die Interstitial cells of Cajal sind bedeutend für die Motilität und die Entstehung der Peristaltik im menschlichen Kolon. Bei einigen Motilitätsstörungen des Darmes wurde eine Rarifizierung dieser Zellen beobachtet.

Die ICC wurden noch nie in der Appendix vermiformis beschrieben. In dieser Arbeit wurden erstmals die ICC in der Appendix mittels einer immunhistochemischen Färbung durch einen maus-monoklonalen Antikörper (NCL- cKit) nachgewiesen sowie analysiert.

Es konnten keine Subgruppen IC-SMP und IC-MP in der Appendix nachgewiesen werden. Die IC-LM zeigten sich reduziert im Vergleich zum Kolon. Die IC-CM konnten zahlreich und regelmäßig dargestellt werden.

Eine unterschiedliche Verteilung bzw. Dichte der ICC in der normalen Appendix, der akut und chronisch entzündeten Appendizits konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd und in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren besitzt die Appendix eine reduzierte Motilität und eine physiologische Koprosthase, die aber allein nicht zu Entzündung führt. Erst unter dem Einfluss der aus der Literatur bekannten Kofaktoren wird die Koprosthase verstärkt. Erst dies führt zu einer Alteration der Schleimhaut und zur Appendizitis.

Appendizitis

Ätiologie

Interstitial cells of Cajal

Koprosthase

Interstitial cells of Cajal and the appendicitis of children

The aetiology of the childlike appendicitis is not generally known, but a motility disorder is discussed. The Interstitial cells of Cajal (ICC) are important for the motility and the development of the peristalsis of the colon. In some motility disorders the ICC are abnormally distributed. The ICC of the human vermiform appendix has never been examined before.

We proved and analysed the ICC of the appendix with the mouse monoclonal antibody against c-kit, (NCL-cKit). We could not identify subtypes of ICC, as IC-SMP or IC-MP in the appendix. The IC-LM were reduced compared to the colon. The IC-CM were numerous and regularly distributed. There were no differences in the reduced incidence of ICC between normal vermiform appendix, acute inflamed and chronic inflamed appendicitis.

In conclusion and conformance with other observations the appendix has a physiological motility disorder and koprosthesis. Only if some influences of presumably additional cofactors (e.g. inflammation, lymphoid hyperplasia, obstruction), the koprosthesis is intensified, the mucosa is irritated and the appendicitis is developed.

Appendicitis

Aetiology

Interstitial cells of Cajal

Motility disorder

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Anliegen der Arbeit	9
1.2	Die Appendizitis	10
1.2.1	Einleitung	10
1.2.2	Epidemiologie	10
1.2.3	Epidemiologische Faktoren	10
1.2.4	Ätiologie der Appendizitis	12
1.2.5	Zusammenfassung	15
1.3	Die interstitial cells of Cajal (ICC)	16
1.3.1	Einführung	16
1.3.2	Morphologie der ICC	16
1.3.3	Physiologie der ICC	18
1.3.4	Pathologie der ICC	19
1.4	Herleitung der Hypothese und Ziele der Arbeit	21
2	Patienten und Methoden	23
2.1	Patienten und Gruppen	23
2.1.1	Patienten	23
2.1.2	Gruppen	24
2.2	Ausschlusskriterien	27
2.3	Studienbeschreibung	28
2.4	Allgemeine Methoden	30
2.4.1	Hard- und Software	30

2.4.2	Herstellung der Präparate	30
2.4.3	Methode der Beschreibung der ICC	31
2.4.4	Methode der Analyse der Appendix vermiformis auf ICC-Subtypen	31
2.4.5	Methode der quantitativen Analyse der ICC	32
2.5	Biometrie	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Beschreibung der ICC	40
3.2	Beschreibung der ICC Subtypen	43
3.3	Quantitative Analyse der ICC in den Gruppen	44
3.3.1	Rohdaten der Analyse	44
3.3.2	Auswertung nach Modell SAS-Macro von Brunner	57
3.3.3	Grafische Auswertung	59
4	Diskussion	66
4.1	Erster Nachweis der ICC in der Appendix vermiformis	66
4.2	ICC in der Appendix vermiformis anders als im Kolon	66
4.3	Keine Unterschiede der ICC zwischen normaler und entzündeter Appendix	73
4.3.1	Obstruktion	74
4.3.2	Koprostase	77
4.3.3	Zusätzliche Faktoren	78
4.3.4	Weiterführende Arbeiten	82
4.3.5	Schwächen der Arbeit	83
5	Zusammenfassung	85
6	Literaturverzeichnis	88

Abkürzungsverzeichnis

C-kit spezifische und immunhistochemische Antikörperfärbung gegen ICC

ICC Interstitial cells of Cajal

IC(C)-CM Subgruppe der ICC- in der Ringmuskulatur

IC(C)-LM Subgruppe der ICC- in der Längsmuskulatur

IC(C)-MP Subgruppe der ICC- um den Plexus myentericus

IC(C)-SMP Subgruppe der ICC- um den Plexus submucosus

Kit-ir spezifische und immunhistochemische Antikörperfärbung gegen ICC (Synonym C-kit)

1 Einleitung

1.1 Anliegen der Arbeit

Die interstitial cells of Cajal (ICC) wurden in vielen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes beschrieben sowie untersucht. Sie werden als Schrittmacherzellen bezeichnet, da sie für die Erregung und Koordinierung der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes verantwortlich sind.

Eine Rarefizierung der ICC und eine Veränderung ihrer Verteilung wurde bei einigen Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes beschrieben.⁷¹

Die Ätiologie der Appendizitis ist nicht genau verstanden. Die Beteiligung einer Motilitätsstörung an der Genese wird diskutiert.²⁰

Die ICC sollten in der Appendix vermiformis in dieser Studie erstmalig nachgewiesen und ihre Organisation analysiert werden.

Mit Hilfe eines Vergleiches mit der bekannten Organisation und Funktion der ICC des Kolons sollten Rückschlüsse auf die Erregung der Muskulatur der Appendix gezogen werden. Es wurde der Versuch unternommen, anhand dieser strukturellen Erkenntnisse der Erklärung der Ätiologie der Appendizitis näher zu kommen.

Die Untersuchungen dieser Arbeit waren eingebettet in das universitäre Forschungsprojekt: „Untersuchungen zur Ätiologie der Appendizitis im Kindesalter“.

1.2 Die Appendizitis

1.2.1 Einleitung

Die Appendektomie ist eine der häufigsten Operationen im Kindesalter. Trotz der hohen Inzidenz der Appendizitis im klinischen Alltag ist es bisher nicht gelungen, die Ätiologie der Appendizitis aufzuklären.

Es wurden zur Entstehung der Appendizitis verschiedene Erklärungsmodelle postuliert. Diese Modelle werden auch heute noch kontrovers diskutiert.²⁰

1.2.2 Epidemiologie

Die aktuelle Inzidenz der Appendizitis in Europa und Nordamerika ist mit durchschnittlich 100 pro 100.000 Personenjahre anzusetzen.⁵³

Die Inzidenz der Appendizitis hat in Europa und den USA von 1970 bis 1986 ca. um 1 bis 3% pro Jahr abgenommen. Ab 1990 blieb sie konstant.⁵³

Nach Addiss beträgt das Risiko in den USA im Laufe eines Lebens appendektomiert zu werden für Frauen 23% und für Männer 12%.

Bei 7% der Frauen und bei 9% der Männer wurde dabei eine Appendizitis diagnostiziert.²

Die Wahrscheinlichkeit an einer Appendizitis zu erkranken ist also hoch.

1.2.3 Epidemiologische Faktoren

Alter

Die Appendizitis kann in jedem Alter vorkommen. Im Alter von 10 bis 19 Jahren wird ein signifikanter Inzidenzgipfel beobachtet, der doppelt bis vierfach über dem Durchschnitt

anderer Altersgruppen liegt. Nach diesem Gipfel fällt die Inzidenz nahezu linear bis zum 40. Lebensjahr ab und pegelt sich auf einem konstanten Niveau ein.⁵³

Geschlecht

Die Appendizitis tritt bei Männern im Durchschnitt häufiger auf als bei Frauen. Das relative Risiko aus verschiedenen Inzidenzstudien variiert zwischen 1,18 und 1,97.⁵³

Zeitliche Häufungen

Mehrere Studien zur Erfassung einer jahreszeitlichen Häufung der Appendizitis erbrachten unterschiedliche Ergebnisse, so dass keine eindeutige Evidenz für eine jahreszeitliche Häufung zu erbringen ist.^{2,14,46}

Familiäre Häufungen

Es konnte mehrfach eine familiäre Häufung der Appendizites beobachtet werden. Als mögliche Ursachen wurden gemeinsame Ernährungsgewohnheiten, genetische und immunologische Dispositionen sowie familiäre und anatomisch prädisponierende Veränderungen diskutiert.^{1,29,43}

Ernährung

Die Bedeutung von ballaststoffarmer Nahrung wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Burkitt formulierte schon in den siebziger Jahren, dass ballaststoffarme Nahrung die Verweildauer des Stuhls im Darm verlängert. Der Stuhl ballaststoffarmer Nahrung sei fester und volumenärmer als Stuhl ballaststoffreicher Nahrung und benötige höhere intraluminale Drücke zur Entleerung.¹⁶

Diese Theorie wurde durch eine Studie bestätigt, in welcher Kinder, die ballaststoffarm ernährt wurden, chronische Verstopfungen erlitten.⁵⁸

Einige Studien fanden einen geringeren Anteil an Ballaststoffen in der Nahrung von Patienten, die eine Appendizitis entwickelten gegenüber einer Kontrollgruppe.^{6,13}

Andere Studien konnten diesen Unterschied in der Nahrungszusammensetzung nicht nachweisen.^{25,52}

Eine ballaststoffarme Nahrung verändert die bakterielle Flora im Gastrointestinaltrakt und fördert die Entstehung von Fäkolithen, die durch Obstruktion eine Appendizitis verursachen können.^{17,43}

Beobachtungen, in denen die Inzidenz der Appendizitis bei Abnahme der ballaststoffreichen Ernährung durch zunehmende ökonomische Entwicklung bzw. Umsiedlung von ländlichen in industrialisierte Gebiete anstieg, stützten ebenfalls die Vermutung, dass durch die Ernährungsumstellung eine Appendizitis begünstigt wird.^{16,50}

Allerdings gibt es auch Studien, die bei einer Zunahme der Inzidenz der Appendizitis in Afrika bei gleichbleibendem Gehalt der Nahrung an Ballaststoffen diesen Einfluss in Frage stellen.^{43,51}

Trotz einiger Widersprüche häufen sich die Beobachtungen, dass ballaststoffarme Nahrung die Entwicklung einer Appendizitis begünstigt.

Sonstige Faktoren

Für über 50 jährige Patienten wurde ein 6,5 fach höheres Risiko für eine Appendizitis bei Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) in einer Fallkontrollstudie beschrieben.¹⁹

1.2.4 Ätiologie der Appendizitis

Es gibt verschiedene mehr oder weniger anerkannte Hypothesen zur Entstehung der Appendizitis.

Modell der Obstruktion

In tierexperimentellen Studien wurde bewiesen, dass eine komplette Obstruktion der Appendix zu einer Appendizitis führt. So folgte der kompletten Ligatur der Appendix im

Experiment eine akute Appendizitis.^{26,43,55}

Der allgemein angenommene Mechanismus der Entstehung der Appendizitis beruht auf einer Erhöhung des Innendruckes durch eine Obstruktion.

Der erhöhte Innendruck wirkt dem Perfusionsdruck entgegen, und es kommt zu einer Minderperfusion der Appendix, der eine Ischämie mit Gewebeschaden folgt.²⁰

Durch den Gewebeschaden entstehen Eintrittspforten für die physiologischen Darmkeime. Sie können eine Appendizitis durch die verminderte immunologische Resistenz aufgrund der Minderperfusion auslösen.^{26,55}

Gewöhnlich werden als Gründe für eine Obstruktion Fäkolithen, Fibrosen, lymphoide Hyperplasien oder Fremdkörper aufgezählt.⁵⁶

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Ursache der Obstruktion (Fäkolith, Fibrose, lymphatische Hyperplasie) in vielen Fällen nicht gefunden werden kann und dass es noch unbekannte Mechanismen geben muss, die eine Appendizitis verursachen.^{3,21,29,30}

Infektion/ Hygienehypothese

Der Erklärungsansatz zur Entstehung einer Appendizitis durch eine Infektion basiert auf der Vorstellung, dass durch eine bakterielle oder virale Infektion das lymphoide Gewebe in der Appendix hyperplasiert und das Lumen verschließt. Diese Obstruktion führt dann zur Appendizitis.⁴³

Eine englische Arbeitsgruppe verfiht die „Hygienehypothese“. Sie stellte die Änderungen der hygienischen Verhältnisse im 20. Jahrhundert in einen Zusammenhang mit der Inzidenz der Appendizitis.

Durch die Industrialisierung wurde die Infektionsrate der Kinder gesenkt und die Immunkompetenz der Kinder verändert. Unter einer Zunahme von viralen Erkrankungen konnte eine Zunahme der Inzidenz der Appendizitis beobachtet werden. Dadurch sei der anfängliche Anstieg der Inzidenz der Appendizitis im 20. Jahrhundert erklärbar. Nach weiteren Verbesserungen der Hygiene sank die Inzidenz der Appendizitis kontinuierlich.^{10,24}

Bisher konnten keine eindeutigen Daten über spezifische Infektionen und Keime erhoben werden, die für die Entstehung der Appendizitis verantwortlich sind.⁵³

Man weiß aber, dass die Inzidenz der Appendizitis bei Virusepidemien, Gastroenteritiden und Amöbiasis erhöht ist.^{2,14,43}

Die Antikörpertiter von Kindern mit Appendizitis gegen Mumpsvirus, Coxsackievirus Typ B und Adenoviren sind signifikant erhöht.^{43,37}

Einige bakteriologische Studien der normalen Appendix und der akuten Appendizitis zeigten, dass ein Gemisch von gewöhnlichen physiologischen Darmkeimen an der akuten Appendizitis beteiligt ist.^{11,57}

Hypersensitive Immunreaktionen

Außer dem Modell der Obstruktion und der Hygienehypothese werden hypersensitive Prozesse in der Ätiologie der Appendizitis diskutiert.

Nach Ziegler können Appendizitiden durch lokale Prozesse im Sinne des Aschoffschen Primäraffektes entstehen und wieder ausheilen. Bei diesen Formen der Appendizitis ist es möglich, dass eine Sensibilisierung durch den Blutweg auf verschiedene Antigene erfolgt.

Hypersensitive Prozesse bei erneuter Exposition mit diesen Antigenen führen bedingt durch das Schwartzman-Phänomen zu tiefen und über allen Regionen verteilten Nekrosen und zum Bild der ulzerös phlegmonösen Appendizitis.⁸⁰

Eine neuere Studie aus dem Jahr 1997 vermutete eine allergische Reaktion vom Typ I als Ursache der Appendizitis.

Es wurden in den Präparaten von klinisch auffälligen Patienten vermehrt eosinophile anstatt neutrophile Granulozyten gefunden. Dies wies auf eine allergische Reaktion hin.

Allerdings ist in dieser indischen Studie die Beteiligung von Parasiten nicht ausgeschlossen worden, die ebenfalls zu einer eosinophilen Reaktion führen kann.⁵

Tsuji et al fanden in der fokalen Appendizitis, also im appendizitischen Primäraffekt ein anderes Muster der zellulären Infiltration als in den späteren Entzündungsstadien.

Tsuji postulierte zwei Kategorien der Entzündung. Zum einen beobachtete er die fokale Appendizitis mit einer Erhöhung von spezifischen Lymphozyten und Plasmazellpopulationen. Dieses Muster wies auf eine Erstreaktion auf ein Antigen hin. Zum anderen beschrieb er die akute Appendizitis mit einem Infiltrat aus Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen als Hinweis auf eine bakterielle Infektion.⁶⁹

Durch diese Studien wird deutlich, dass spezielle Immunreaktionen auf bestimmte Antigene in die Ätiologie der Appendizitis involviert sein können.

Trauma

Vereinzelt wurde von Appendizitiden nach stumpfen Bauchtraumata berichtet.

Eine retrospektive Studie zeigte eine signifikante Häufung von Appendizitiden bei 554 Kindern nach erlebtem stumpfen Bauchtrauma. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch das Trauma bedingte Ödeme und Hämatome das Appendixlumen verlegen und die Entwicklung einer Appendizitis begünstigen.^{7,23,34}

Fremdkörper

Kleinere Fremdkörper können das Appendixlumen verlegen und zu einer Appendizitis führen.⁴⁰

1.2.5 Zusammenfassung

In der Ätiologie der Appendizitis werden mehrere Modelle und Einzelfaktoren diskutiert, ohne dass ein ganzheitliches Konzept besteht.

Das Modell der Obstruktion wird kontrovers diskutiert. Für die Beteiligung einer Infektion an der Genese der Appendizitis sprechen viele Studien mit großer Evidenz. Die hypersensitive Reaktion scheint ebenfalls an der Genese beteiligt zu sein. Für die Beteiligung eines Bauchtraumas und von Fremdkörpern gibt es ebenfalls Hinweise.

In der Analyse der ICC der Appendix vermiformis schien eine Möglichkeit zu liegen, zusätzliche Erkenntnisse über die Ätiologie der Appendizitis zu gewinnen.

1.3 Die interstitial cells of Cajal (ICC)

1.3.1 Einführung

Die ICC sind Zellen mesenchymalen Ursprungs, die erstmals von dem Neuroanatomen Ramón y Cajal 1893 beschrieben wurden.

Er beschrieb sie als primitive Neurone mit einem großen ovalen Zellkern, wenig perinukleärem Zytoplasma und mehreren langen Dendriten. Die Zellen haben eine spindel- oder sternartige Form und bilden im Dünndarm zwei Netzwerke, die zum einen mit dem myenterischen und zum anderen mit dem tiefen muskulären Plexus assoziiert sind.¹⁸

Es wurde viel über die ICC in lichtmikroskopischen Studien diskutiert, bis durch elektronenmikroskopische Untersuchungen die ICC besser studiert werden konnten. Es wurde erkannt, dass die ICC spezielle interstitielle Zellen sind, die eine Zwischenstellung zwischen Nerven- und Muskelzellen einnehmen.

Nach der Einführung der immunhistochemischen Färbemethode mit Kit-ir wurde die Identifizierung der ICC erleichtert.

Die ICC und ihre Netzwerke wurden in verschiedenen Organen des Gastrointestinaltraktes beobachtet. In zahlreichen pathophysiologischen Analysen und Experimenten gewann man Hinweise auf die Funktion der ICC. So spielen sie für die elektrische Erregung und die Koordination der Muskulatur in Zusammenarbeit mit dem enterischen Nervensystem eine entscheidende Rolle. Leider sind die Mechanismen dieser Zusammenarbeit noch nicht vollständig bekannt.⁷¹

1.3.2 Morphologie der ICC

Der Goldstandard zur Identifizierung und Beschreibung der ICC ist die elektronenmikroskopische Untersuchung.

Seit der Einführung der immunhistochemischen Färbung mit Kit-ir im Jahre 1992 hat man eine hervorragende Methode zur Verfügung, um die ICC zu erforschen.

Bei dieser Methode macht man sich die Tyrosinkinase des Rezeptors Kit auf der Zelloberfläche der ICC zunutze, um fast selektiv die ICC anzufärben. Außer den ICC werden noch Mastzellen angefärbt, die aber morphologisch abgrenzbar sind.⁴⁷

Die ICC besitzen einen länglichen schmalen Körper mit zwei bis fünf langen Fortsätzrn. Ihre Form ist meist stern- oder spindelförmig und sie liegen parallel zu den Muskelfasern. Sie besitzen einen länglichen Zellkern und wenig Zytoplasma.

Sie sind im Ösophagus, Magen, Pylorus, Dünndarm, Dickdarm und Rektum nachgewiesen worden. Für die Appendix vermiformis fehlt bisher eine Beschreibung.

Sanders teilte sie 1996 nach ihrer Lokalisation in verschiedene Subtypen ein.⁶³

Vanderwinden ergänzte 2003 dieses Schema wie nachfolgend erläutert.⁶⁰

- I. Die IC(C)-CM sind ICC in der circulären Muskulatur. Die IC(C)-LM sind die ICC in der longitudinalen Muskulatur. Sie liegen parallel zwischen den Muskelzellen von Ösophagus, Magen und Kolon.
- II. Die IC(C)-DMP sind ICC im tiefen muskulären Plexus (deep muscular plexus) zwischen der dickeren äußeren und der dünneren inneren circulären Muskelschicht des Dünndarms.
- III. Die IC(C)-MP sind ICC um den Plexus myentericus (myenteric plexus) herum.
- IV. Die IC(C)-SMP sind ICC in der Grenze zwischen Submucosa und circulärer Muskulatur und stehen in enger Verbindung zum Plexus submucosus (submucosal plexus).

Die IC(C)-LM und die IC(C)-CM sind zahlreich in den beiden Muskelschichten der Lamina propria des Kolons vertreten. Diese Zellen liegen parallel zu den Muskelzellen und haben lange Fortsätze die zu den Muskelzellen oder in den freien Raum zwischen den Muskelzellen führen. Sie sind mit den erregenden oder hemmenden Neuronen des enterischen Nervensystems über enge synapsenähnliche Kontakte verbunden.

Die IC(C)-MP des Kolons befinden sich zwischen der Längs- und Quermuskulatur und umlagern den Plexus myentericus ohne ihn zu penetrieren. Sie bilden dabei ein dichtes Netzwerk.

Sie sind relativ wenig erforscht worden. Man weiß aber, dass sie zahlreich in dieser Region vertreten sind. Außerdem sind sie über gap junctions miteinander verbunden und können elektrische Erregungswellen an die benachbarten Muskelzellen weiterleiten.

Die IC(C)-SMP des Kolons liegen vereinzelt oder in Gruppen in der Lamina submucosa an der Grenze zur Quermuskulatur und bilden ein loses Netzwerk mit ihren Fortsätzen. Dieses Netzwerk ist mit den Ganglien des Plexus submucosus und den benachbarten Muskelzellen verbunden. Die IC(C)-SMP generieren im Kolon die slow waves.^{60,61,71}

Die ICC in der Appendix vermiformis werden in dieser Arbeit erstmals beschrieben. Ihr Studium in der Appendix erscheint nicht nur interessant, um die Entstehung der Appendizits zu erklären, sondern auch um die ICC in ihrer Organisation und Funktion besser zu verstehen.

1.3.3 Physiologie der ICC

Schrittmacherfunktion

Die ICC besitzen eine Schrittmacherfunktion im Gastrointestinaltrakt. An Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die ICC für die Entstehung der langsamen Erregungswellen für die phasischen Kontraktionen im Gastrointestinaltrakt verantwortlich sind. Diese langsamen Erregungswellen werden slow waves genannt und besitzen niedrige Frequenzen von 3 bis 10 Erregungen pro Minute und niedrige Amplituden von 10 bis 50 mV.

Die ICC aus den Schrittmacherregionen besitzen spannungsabhängige Ionenkanäle, über die sie eine spontane Aktivität zeigen. Werden die ICC aus den Schrittmacherregionen experimentell entfernt, können keine slow waves mehr registriert werden und die phasischen Kontraktionen der Muskulatur bleiben aus.⁶³

Nur bestimmte Gruppen der ICC besitzen diese Schrittmacherfunktion. Im Magen und Dünndarm generiert die Subgruppe IC(C)-MP die slow waves, während im Kolon die Subgruppe der IC(C)-SMP diese Funktion übernimmt.^{41,54,61, 65,67}

Neurotransmission

Die ICC stehen mit den Synapsen des enterischen Nervensystems in enger Verbindung und besitzen eine Vielzahl von Rezeptoren für Neuropeptide und Neurotransmitter.⁶⁰

Morphologische Analysen lassen vermuten, dass freigesetzte Transmitter des enterischen Nervensystems primär an Rezeptoren der ICC binden. Diese Signale des enterischen Nervensystems werden durch die ICC moduliert und über gap junctions an die Muskelzellen weitergeleitet.⁷⁵

1.3.4 Pathologie der ICC

Eine Rarifizierung und eine Verteilungsänderung der ICC konnte bei einer Vielzahl von Motilitätsstörungen beobachtet werden.⁷¹

- I. Beim Morbus Hirschsprung ist ein Fehlen der slow waves im aganglionären Segment registriert worden, während die Anzahl der gefundenen ICC stark reduziert und das Netzwerk unterbrochen war
- II. Bei der Hypo- und Dysganglionose des Kolons ist eine Rarefizierung der ICC beobachtet worden
- III. Für die „idiopathic slow transit constipation“ zeigen zwei Studien eine normale Verteilung der ICC, während in einer anderen Studie eine verringerte Anzahl der ICC gefunden wurde.
- IV. Bei der Chagas-Krankheit wurde bei sechs Patienten mit einem Megakolon keine oder nur sehr wenige ICC gefunden
- V. Bei sieben von zwölf Kindern mit hochgradiger anorektaler Malformation wurde eine veränderte Verteilung der ICC beobachtet
- VI. Eine Schädigung der ICC durch Makrophagen wurde bei der Colitis ulcerosa beobachtet

VII. Bei der hypertrophischen Pylorusstenose wurde ebenfalls eine Rarefizierung der ICC neben anderen neuronalen Elementen beobachtet. Diese Defizite waren nach Ausheilung durch Pyloromyotomie im Sinne einer restitutio ad integrum nicht mehr vorhanden

VIII. Weitere Veränderungen der ICC konnten bei der Achalasie, bei zwei Frühgeborenen mit idiopathischer neonataler Pseudoobstruktion, bei der chronisch intestinalen Pseudoobstruktion und beim „Tripple A“ Syndrom gefunden werden

Mechanische Obstruktion

Eine rein mechanische Obstruktion scheint sich auf die ICC auszuwirken. Bei einem mechanischen Ileus konnte eine Abnahme der ICC oralwärts festgestellt werden, während aboral die ICC normal verteilt waren.

Nachdem die Obstruktion behoben wurde, erschienen die Kit-ir positiven ICC oralwärts wieder normal verteilt.⁶⁰

Entzündung

Entzündungsvorgänge wirken sich auf die ICC aus, obwohl die ICC auch eine aktive Rolle im Immunsystem spielen.⁶⁰

- I. Mastzellen und ICC scheinen bei Tieren wie beim Menschen stark zu interagieren.
- II. Entzündungen mit *Trichinella spiralis* bewirkten eine morphologische und funktionelle Veränderung des ICC Netzwerkes.
- III. Ultrastrukturelle Veränderungen der ICC im Kolon der Ratte wurden nach Exposition mit Ethanol und Essigsäure beobachtet.
- IV. Morphologische Veränderungen der ICC konnten bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn des Menschen beobachtet werden.
- V. Bei einem Patienten mit Typ 1 antinukleären Antikörpern war die Anzahl der ICC reduziert.

Zusammenfassung

Die Kit-ir positiven ICC sind neben dem enterischen Nervensystem und den glatten Muskelzellen ein wichtiger und notwendiger Bestandteil, um die Erregung und die koordinierte Motilität des Gastrointestinaltraktes zu ermöglichen. Pathologische Untersuchungen zeigten die Beteiligung der ICC an verschiedenen Motilitätsstörungen.

Um die Funktion und die Pathophysiologie der ICC besser zu verstehen, ist es nötig, weitere Untersuchungen in allen Organen des Gastrointestinaltraktes durchzuführen.

Das Studium der ICC in der Appendix vermiformis sollte Schlussfolgerungen über die Erregung und die Motilität der Appendix erlauben. Diese Schlussfolgerungen könnten die Genese der Appendizitis besser erklären, als es bisher möglich war.

Auf längere Sicht können durch besseres Verstehen der ICC neue pharmakologische Interventionsmöglichkeiten bei Motilitätsstörungen geschaffen werden, da die ICC durch ihre Rezeptorvielfalt und ihrer zentralen Rolle in der Erregung einen pharmakologischen Angriffspunkt bieten.³⁵

1.4 Herleitung der Hypothese und Ziele der Arbeit

Um die Ätiologie der Appendizitis zu erklären, wurden das Modell der Obstruktion, der Hygienehypothese, der Infektion und der hypersensitiven Reaktion entwickelt. Außerdem wurde der Einfluss mehrerer epidemiologischer Faktoren untersucht. Trotzdem konnte die Genese der Appendizitis nicht hinreichend genau und widerspruchsfrei erklärt werden.

Unter der Annahme, dass eine Motilitätsstörung an der Entstehung der Appendizitis beteiligt ist, wurden die ICC in der Appendix vermiformis untersucht.

Die ICC sind funktionell für die Erregung und Koordination der Motilität des Gastrointestinaltraktes bedeutend. Bei einer Vielzahl von Motilitätsstörungen konnte eine Veränderung und Rarefizierung dieser Zellen beobachtet werden.

Daher sollen in dieser Studie die ICC in der Appendix vermiformis erstmals beschrieben werden. Ihre Organisation und Struktur soll in der normalen Appendix analysiert werden und mit der in der entzündeten Appendix verglichen werden, um eventuelle Unterschiede aufzudecken.

Mit diesen Ergebnissen ist eine Diskussion über die Beteiligung eines Erregungsdefizites und einer Motilitätsstörung an der Genese der Appendizitis möglich.

Folgende Hypothesen sollen in dieser Arbeit bewiesen oder widerlegt werden:

- I. Die Appendix vermiformis weist im Vergleich zum Kolon eine Rarefizierung und eine unterschiedliche Organisation der ICC und ihrer Netzwerke auf.
- II. Bei entzündlich veränderten Appendices ist die Dichte der ICC und ihrer Axone im Vergleich zu normalen und unveränderten Appendices verringert.

Um die aufgestellten Hypothesen zu prüfen, wurden folgende Ziele für diese Studie festgelegt.

- I. Es soll erstmals beschrieben werden, dass in der Appendix vermiformis des Kindes ICC vorhanden sind.
- II. Wenn ja, sollen morphologische Unterschiede und Gemeinsamkeiten der ICC zwischen dem Kolon und der Appendix vermiformis analysiert werden. Zu diesem Vergleich wurden die Angaben über die ICC des Kolons aus der Literatur herangezogen.
- III. Außerdem soll die Dichte der ICC und deren Axonen zwischen normalen Appendices und pathologisch veränderten Appendices analysiert und verglichen werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Gruppen

2.1.1 Patienten

In dieser Studie wurden die Appendices von 28 appendektomierten Patienten histologisch aufgearbeitet. Diese waren zum Zeitpunkt der Appendektomie im Alter von sechs Monaten bis 17 Jahren.

Die Patienten wurden im Routineverfahren in der Kinderchirurgischen Klinik der Charité Campus Virchowklinikum appendektomiert. Die histologische Aufarbeitung der Appendices fand im Paidopathologischen Institut der Charité, Campus Virchowklinikum statt.

In Rahmen unseres universitären Forschungsprojektes „Untersuchungen zur Ätiologie der Appendizitis im Kindesalter“ wurden retrospektiv 360 Fälle intensiv und genau nach klinischen Parametern und histologischen Analysen aufwendig aufgearbeitet. Die Patienten wurden aus einer chronologischen Liste ausgewählt. Die Reihenfolge dieser Liste entsprach der Reihenfolge, wie sie in der Klinik operiert wurden.

Aus dieser Population konnten nur 28 Fälle ausgewählt werden, die den zugrundegelegten Auswahlkriterien ohne Ausnahme und Abweichungen entsprachen. Die immunhistochemische Untersuchung zu den ICC war kostenaufwändig und zum Zeitpunkt der Studie nur in Brüssel durchführbar. Diese Gründe bedingten die Anzahl von 28 Fällen.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde mit Unterstützung aus dem Institut für Biometrie der Humboldt Universität zu Berlin ein spezielles und sehr sensibles Analyseverfahren angewendet, um ausreichend aussagekräftige Daten zu erhalten.

2.1.2 Gruppen

Die Patienten wurden anhand ihrer präoperativen Symptomatik und der postoperativen pathologischen Analyse in die vier Gruppen A-D eingeteilt (Siehe Tabelle 1, Gruppencharakterisierung).

Die klinischen Parameter wurden den Epikrisen und den OP-Berichten entnommen. Die pathologischen Diagnosen wurden im Routineverfahren des Paidopathologischen Institutes der Charité gestellt.

Es wurden zwei Normalgruppen A und B gebildet. Die Appendices beider Normalgruppen waren in der pathologischen Diagnostik unauffällig. Die Patienten der Gruppe A hatten präoperativ keine klinischen Hinweise auf eine Appendizitis. Bei den Patienten der Gruppe B bestand der klinische Verdacht einer Appendizitis.

Desweiteren wurde eine Gruppe C mit akuten und eine Gruppe D mit chronisch-rezidivierenden Appendizitiden gebildet.

Tabelle 1: Gruppencharakterisierung

Gruppe (n= Anzahl)	Präoperative Symptomatik	Pathologischer Befund
A (n= 9)	Negativ	Normalbefund
B (n= 7)	Positiv	Normalbefund
C (n= 6)	Positiv	Akute Appendizitis (Primäraffekt)
D (n= 6)	Positiv	Chronisch-Rezidivierende Appendizitis

Die Gruppe A und B waren Normalgruppen. Die Gruppe C enthielt Patienten mit einer akuten Appendizitis. Die Gruppe D wurde aus Patienten mit chronisch rezidivierenden Appendizitiden gebildet.

Gruppe A

Die Gruppe A war eine Normalgruppe mit Patienten ohne klinischen Hinweis auf eine Appendizitis und mit einer pathologisch unauffälligen Appendix vermiformis.

Sie bestand aus Patienten, die bei anderen Grunderkrankungen laparotomiert und aus prophylaktischen Gründen appendektomiert wurden. Diese Patienten boten keine spezifische Klinik einer Appendizitis und wurden aus anderen Gründen laparotomiert. Andere Gründe waren z.B. eine Mekoniumzyste oder ein Ovarialtumor.

In der pathologischen Analyse war diese Gruppe A unauffällig. Es fanden sich keine Zeichen einer akuten Entzündung, keine Periappendizitis, keine Perforation, keine Fibrose und keine Zeichen einer chronischer Entzündung

Gruppe B

Die Gruppe B war ebenfalls eine Normalgruppe. Deren Patienten hatten aber im Unterschied zur Gruppe A eine positive Symptomatik. Der pathologisch anatomische Befund war ebenfalls unauffällig.

Die Patienten der Gruppe B wurden laparotomiert wegen des Verdachts auf Appendizitis. Folgende klinische Hinweise stützten die präoperative Diagnose der Appendizitis: Fieber, erhöhtes CRP, Leukozytose und typische Schmerzzeichen.

In der Analyse war die Gruppe B unauffällig. Es fanden sich keine Zeichen einer akuten Entzündung, keine Periappendizitis, keine Perforation, keine Fibrose und keine Zeichen einer chronischen Entzündung.

Gruppe C

Die Gruppe C bestand aus Patienten mit positiver Symptomatik und der Diagnose der akuten Appendizits.

Die Patienten der Gruppe C wurden wie die der Gruppe B laparotomiert wegen des Verdachts auf eine akute Appendizitis. Folgende klinische Hinweise stützten die präoperative Diagnose der Appendizitis: Fieber, erhöhtes CRP, Leukozytose und typische Schmerzzeichen.

Die Analyse ergab die Diagnose der akuten Appendizitis mit Primäraffekt (Siehe Definition unten). Folgende Kriterien stützten diese Diagnose: mikroskopische Zeichen akuter Entzündung, keine Fibrose und keine Zeichen chronischer Entzündung.

Gruppe D

Die Gruppe D bestand aus Patienten mit positiver rezidivierender Symptomatik und der Diagnose der chronisch-rezidivierenden Appendizitis.

Es wurde laparotomiert wegen des Verdachts auf Appendizitis mit folgenden Hinweisen: Fieber, erhöhtes CRP, Leukozytose, typischer Schmerz und rezidivierender Bauchschmerz.

Die histologischen Diagnosen lauteten chronisch-rezidivierende Appendizitis. Es fanden sich mikroskopische Zeichen akuter Entzündung, Fibrose und Zeichen chronischer Entzündung.

Definitionen

Folgende klinische und pathologische Definitionen wurden den zuvor beschriebenen Kriterien zugrundegelegt:

Positive Symptomatik

- I. Leichte Erhöhung der Körpertemperatur, rechtsseitiger Unterbauchschmerz, gespannte Bauchdecken, Schmerzwanderung von periumbilikal in den rechten unteren Quadranten; diese Merkmale besitzen die höchste Sensitivität und Spezifität ⁷³
- II. Erhöhte Leukozyten und erhöhtes CRP ^{27,31}

Pathologische Begutachtung

- I. Mikroskopische Zeichen akuter Entzündung: appendizitischer Primäraffekt nach Aschoff mit keilförmigen und granulozytären Infiltraten mit der Basis in den tiefen Wandschichten und Erosionen der Mukosa; Periappendizitis: Entzündung der Serosa und des Mesenteriolums; Perforation: Durchbruch der Ulzeration durch die Serosa; Fibrose: Ersatz des funktionellen Gewebes durch Bindegewebe;
- II. Zeichen chronischer rezidivierender Entzündung: vermehrte lymphozytäre Infiltration, vermehrte Plasmazellen in der Submukosa („Sternenhimmel“) und Fibrose mit Bindegewebsnarben anstelle der Lymphfollikeln.^{12,56}

Bei der akut entzündeten Appendix wurde das frühe Stadium des appendizitischen Primäraffektes gewählt. Die Analyse von weiter fortgeschrittenen Entzündungsstadien der Appendix würde eine Verfälschung in der Quantifizierung der Cajalzellen durch das Wandödem mit sich bringen.

2.2 Ausschlusskriterien

Die Patienten aus der chronologischen Liste wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Ausschlusskriterien bekannt war.

Bei diesen Krankheiten bestand der Verdacht, dass die ICC in ihrer Anzahl oder ihrer Verteilung verändert sind. Dadurch wären die Ergebnisse dieser Studie verfälscht worden.

- I. Patienten mit Colitis ulcerosa und anderen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, da ultrastrukturelle Veränderungen der ICC des Kolons bei Patienten mit Colitis ulcerosa beschrieben worden sind⁵⁹
- II. Patienten mit bekannter Nahrungsmittelallergie, entzündlichen Darmerkrankungen, Peritonitis und Sepsis, da in Tierversuchen eine Veränderung der ICC durch eine Entzündung des umgebenden Gewebes beschrieben wurde⁴⁵

- III. Patienten mit folgenden Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes, da bei diesen eine Reduktion der ICC beschrieben worden ist: chronische und juvenile idiopathische intestinale Pseudoobstruktion^{36,79}, Achalasie²⁸, „Tripple A“-Syndrom, Morbus Hirschsprung sowie Hypo- und Dysganglionose, Colitis ulcerosa^{78,72}, juvenile Pylorusstenose⁷⁰, anorektale Malformationen³⁸
- IV. Bei Patienten mit Chagas-Krankheit ist ein Verlust der ICC ebenfalls beschrieben³²

2.3 Studienbeschreibung

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive und experimentelle Untersuchung mit verblindeter Auswertung.

Die Patienten wurden nach den unter „Gruppen“ genannten klinischen und pathologischen Gesichtspunkten retrospektiv und standardisiert ausgewählt. Die verwandten OP-Berichte und Epikrisen stammten aus der Kinderchirurgischen Klinik der Charité.

Die pathologischen Diagnosen wurden im Routineverfahren des Paidopathologischen Institutes der Charité gestellt. Desweiteren wurden die Präparate nachbegutachtet, um standardisierte Diagnosen zu erhalten. Die Nachbegutachtung wurde von drei verschiedenen Personen (X;Y;Z) gleichzeitig durchgeführt.

Im Archiv des Paidopathologischen Institutes der Charité lagerten die aus der Routineeinbettung stammenden Paraffinblöcke mit dem eingebetteten Resektionsgut mit Längs- und Querschnitten der Appendices. Diese Blöcke wurden von drei verschiedenen Personen hergestellt. Für die weitere Auswertung wurden nur die Längsschnitte benutzt, da nur sie standardisiert gefertigt worden sind. Die Längsschnitte sind von der Apex bis zur Mitte des Corpus Appendicæ standardisiert gefertigt, während die Querschnitte aus unregelmässigen Lokalisationen der basisnahen Corpushälfte entstammen.

Aus diesen Blöcken wurde von einer Person (X), an einem Tag und mit der gleichen Schneidevorrichtung der Firma Leica mit der Einstellung 7µm Schnitte auf L-Lysin beschichteten Objektträgern angefertigt.

Da die Färbung mit dem Kit-ir Antikörper im Paidopathologischen Institut der Charité aus technischen Gründen nicht durchführbar war, wurden diese Schnitte im Institut für Neurophysiologie der Freien Universität Brüssel, Belgien gefärbt. Das Institut steht unter der Leitung von Prof. S.N. Schiffmann. Der direkte Kooperationspartner im Institut war J. M. Vanderwinden, Ph. D., der über die ICC mehrere Forschungsarbeiten in renommierten Fachzeitschriften veröffentlichte.

Die L-Lysin beschichteten und hitzeempfindlichen Objektträger wurden zum Schutz vor Überhitzung in Thermoboxen verpackt und mit einem öffentlichen Versandservice zum Institut für Neurophysiologie transportiert.

In diesem Institut wurden die Präparate standardisiert mit Hilfe des C-Kit Horse-Antikörper gefärbt. Desweiteren sind die Präparate neu beschriftet und vermischt worden, um eine verblindete Auswertung zu gewährleisten.

In der pathologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin wurden freundlicherweise von Prof. Dr. med. Meyer einige technische Geräte zur Verfügung gestellt, mit denen eine digitale und computergestützte Analysemethode angewendet werden konnte. Diese technischen Geräte waren im Institut für Paidopathologie nicht vorhanden.

Die gefärbten Präparate wurden in der pathologischen Abteilung von einer Person (X) standardisiert ausgewertet. Diese Auswertung wurde blind durchgeführt, da die untersuchende Person (X) nicht wusste, zu welcher Gruppe das jeweilige Präparat gehörte. Nach der Analyse wurde die Verblindung entschlüsselt und die Präparate erneut ihren ursprünglichen Gruppen zugeordnet.

Die Rohdaten der Analyse sind dann abschliessend im Biometrischen Institut der Charité Berlin unter der Mithilfe von Fr. Dr. Küchler ausgewertet worden.

2.4 Allgemeine Methoden

2.4.1 Hard- und Software

Zur computergestützten Auszählung der ICC und der Axone übertrug die am Mikroskop angeschlossene digitale Kamera die Bilder auf einen PC. Auf diesem PC konnte dann die Analyse der ICC in den erstellten Bildern beginnen.

Verwendet wurde das Mikroskop Zeiss Axioskop (Ident. Nr. SIP 44363 Zeiss, Deutschland) und die eingebaute Kamera Sony Color Video Camera 3 CCD-IRIS (Serien-Nr.: 15607).

Die Bilder sind mit Hilfe der Imaging- und Mess-Software „Easy Measure“ von Inteq Informationstechnik GmbH, Lindenhofstrasse 33, 12623 Berlin analysiert worden.

Die Verwaltung und Bearbeitung der erhaltenen Messwerte wurde mit Microsoft EXCEL und dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS durchgeführt.

2.4.2 Herstellung der Präparate

Die Einbettung der resektierten Appendices aus dem OP erfolgte in Paraffin Paraplast Plus „Tissue Embedding Medium“ von tyco Healthcare Group LP, Mansfield (MA 02048), USA.

Für die Herstellung der Schnitte wurden mit L-Lysin beschichtete Objektträger der Firma DAKO, Poly-Prep TM Slides (Catalog No. P0425, LOT 041K4366, Sigma Diagnostics P.Q. Box 14508 St. Louis MO 63178 USA) benutzt.

Die Schnitte sind mit der Schneidevorrichtung Leica SM 2000 R von Leica Instruments 69226 Nussloch, Deutschland und einer Einstellung von 7µm gefertigt worden.

Alle Präparate wurden 12 Stunden mit dem Maus-monoklonalem Antikörper gegen C-kit, (NCL-cKit, 57A5D8, Novocastra Laboratoires Ltd, Newcastle, Großbritannien; verdünnt 1:50 mit 0,1 mol/L PBS) inkubiert.

2.4.3 Methode der Beschreibung der ICC

Um alle Präparate zu untersuchen, wurden folgende Kriterien zur Identifizierung der ICC festgelegt:

- I. spezifische Anfärbung durch c-Kit-Antikörper, längliche und sternenförmige Form, Fortsätze in longitudinaler Achse, länglicher zentral gelegener Zellkern
22,68
- II. Abgrenzung zu Mastzellen, die ebenfalls c-kit positiv sind, aber eine größere, eher rundliche Form und einen runden Nukleus haben

Diese Untersuchung führte eine Person (X) durch. Es wurden alle Präparate in zehn verschiedenen Regionen des Längsschnittes unter einem Mikroskop in Übersicht und verschiedenen Vergrößerung untersucht.

Die ICC wurden als vorhanden gewertet, wenn mindestens in einer Region alle oben genannten Kriterien erfüllt waren. Wenn in keiner der zehn Regionen ICC gefunden worden sind, wurden die ICC als nicht vorhanden gewertet.

Ob die Analyse positiv oder negativ war, wurde in einer Tabelle vermerkt.

2.4.4 Methode der Analyse der Appendix vermiformis auf ICC-Subtypen

Bei der Analyse der Subtypen der ICC orientierte sich diese Studie an den bisher bekannten Daten.

Die Strukturen der ICC sind in der Appendix vermiformis noch nicht beschrieben worden. Sie wurden aber im Kolon des Menschen mehrfach untersucht. Aufgrund der anatomischen Verwandtschaft der Appendix zum Kolon diente die schon untersuchte Struktur der ICC im Kolon als Grundlage dieser Untersuchung.

Die IC(C)-SM bilden mit ihren Fortsätzen ein dichtes Netzwerk an der Grenzschicht der Ringmuskulatur zur Submucosa des proximalen Kolons. Eine äquivalente Grenzschicht existiert in der Appendix und konnte deshalb zur Analyse der IC(C)-SM herangezogen werden.

Die IC(C)-MP des Kolons befinden sich in dem Raum zwischen der Längs- und Ringmuskulatur, also im Plexus myentericus. Die Ganglien der Appendix sind in den Muskelschichten eher einzeln verteilt und ein Plexus myentericus ist nicht zu finden. Die Übergangszone zwischen den Muskelschichten ist aber klar zu erkennen. In dieser Übergangszone wurden die IC(C)-MP für die Appendix untersucht.

Die IC(C)-CM und die IC(C)-LM des Kolons sind gleichmässig in den beiden Muskelschichten der Tunica muscularis verteilt und liegen parallel zu den Muskelzellen. In der Appendix konnten diese Zellen in der Längs- und Ringmuskulatur getrennt untersucht werden.

Anhand dieser Charakterisierung wurden unter dem Mikroskop, in allen 28 Präparaten, in zehn verschiedenen Regionen des Längsschnittes und in verschiedenen Vergrößerungen nach den Subtypen gesucht.

Wenn die Kriterien zur Identifizierung erfüllt waren, wurde in einer Tabelle dieser Subtyp als vorhanden eingetragen. Wenn die Kriterien in keiner der zehn Regionen erfüllt waren, wurde der Subtyp als nicht vorhanden gewertet.

2.4.5 Methode der quantitativen Analyse der ICC

In diesem Teil der Arbeit wurden die ICC und ihre Fortsätze, die das kommunizierende Netzwerk bilden, quantifiziert.

Dazu wurde die Dichte der IC(C)-CM und -LM in der Längs- und Ringmuskulatur bestimmt. Außerdem wurde die Dichte der quer angeschnittenen Fortsätze in der Ringmuskulatur analysiert. Die Dichte der längs getroffenen Axone in der Längs- und Ringmuskulatur der Tunica muscularis wurde ebenfalls bestimmt.

Als erster Schritt wurde bei 100 facher Vergrößerung die Region des gewünschten Gesichtsfeldes eingestellt. Dazu wurde die Horizontale des Kamerafensters parallel zur Basalmembran ausgerichtet (siehe Abbildung 1).

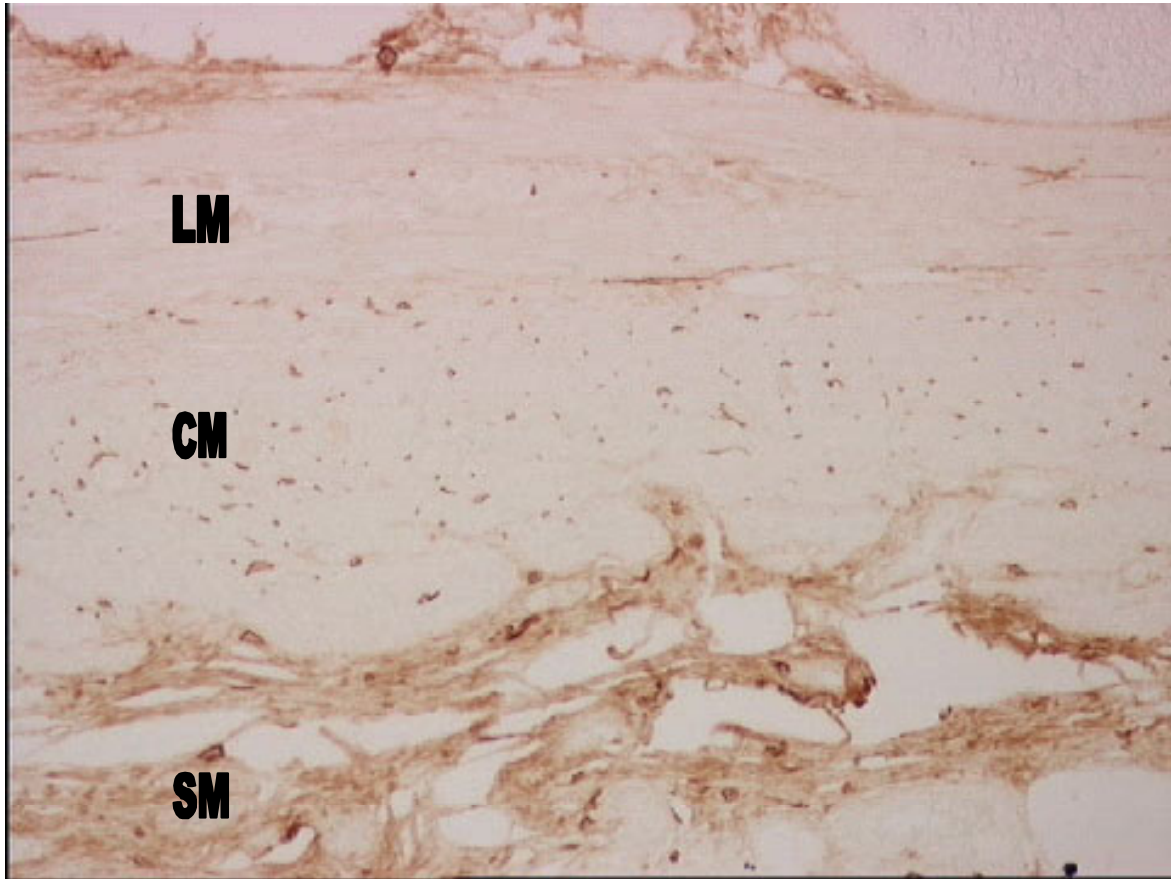


Abbildung 1: Appendix vermiformis im Längsschnitt, Muscularis propria longitudinales LM und circulares CM, Lamina submucosa SM, Kamerafenster parallel zur Basalmembran, Vergrößerung: 100fach, Färbung: Maus-monoklonaler Antikörper gegen C-kit

Im nächsten Schritt wurde bei 200facher Vergrößerung die obere Horizontale des Kamerafensters an die äußere Grenzschicht der longitudinalen Muskelschicht gelegt. Das Gesichtsfeld erstreckte sich damit von der äußeren Grenzschicht der Muscularis propria longitudinales lumenwärts.

Durch die standardisierten Abmaße des Kamerafensters erhielt man stets ein Gesichtsfeld fester Größe bei der standardisierten Vergrößerung. In diesem Gesichtsfeld waren die Muscularis propria und bei einer sehr dünnen Muscularis propria die Lamina Submucosa zu erkennen (siehe Abbildung 2).

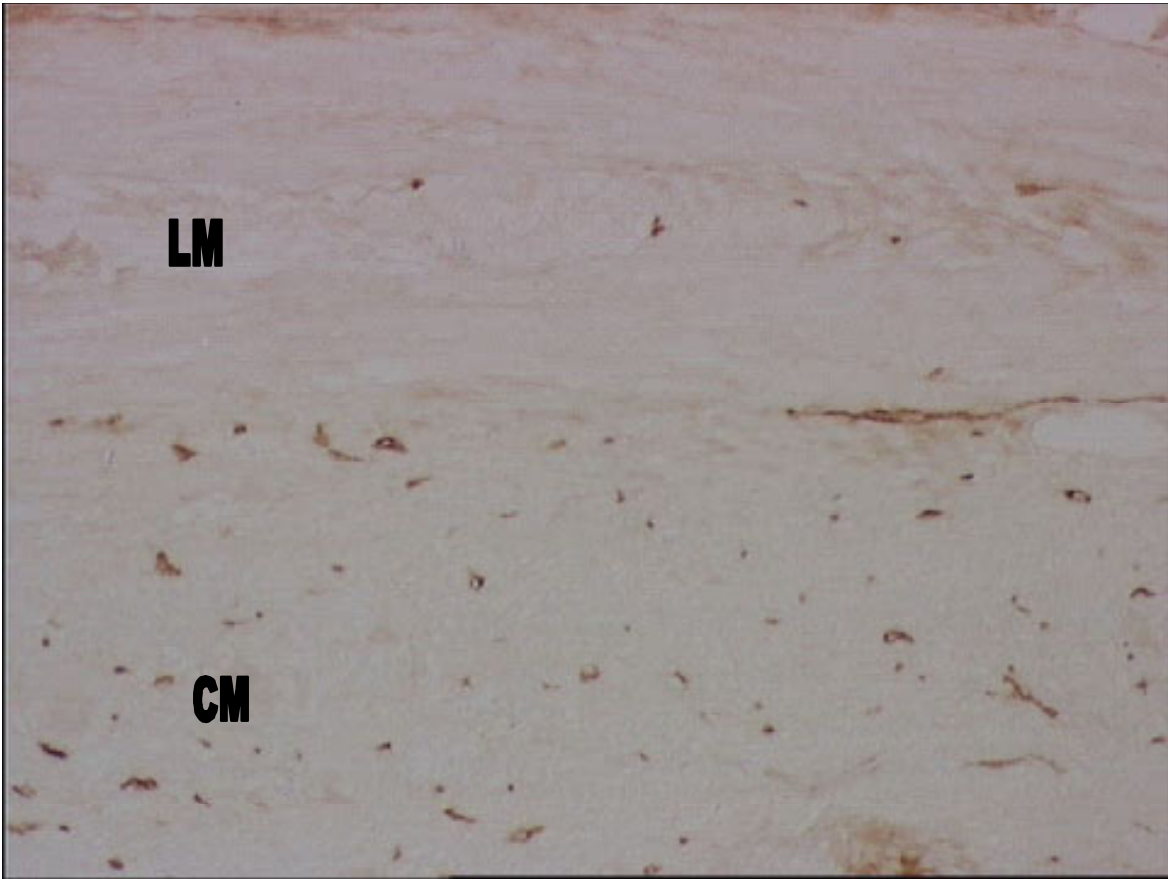


Abbildung 2: Appendix vermiformis, Muscularis propia longitudinales LM und circulares CM, Kamerafenster parallel zur Basalmembran, standardisierte Größe, Vergrößerung: 200fach, Färbung: Maus-monoklonaler Antikörper gegen C-kit

Die Breite des Gesichtsfeldes wurde ausgemessen und für alle weiteren Messungen auf 330 μm festgelegt, da sie für jede Messung eine Konstante blieb. Dann ist die Höhe der longitudinalen Muskulatur und die Höhe der circulären Muskulatur bestimmt worden. Anhand dieser Längenmaße konnte der für die Berechnung der Dichte notwendige Flächeninhalt der Muskelschichten errechnet werden (siehe Abbildung 3).

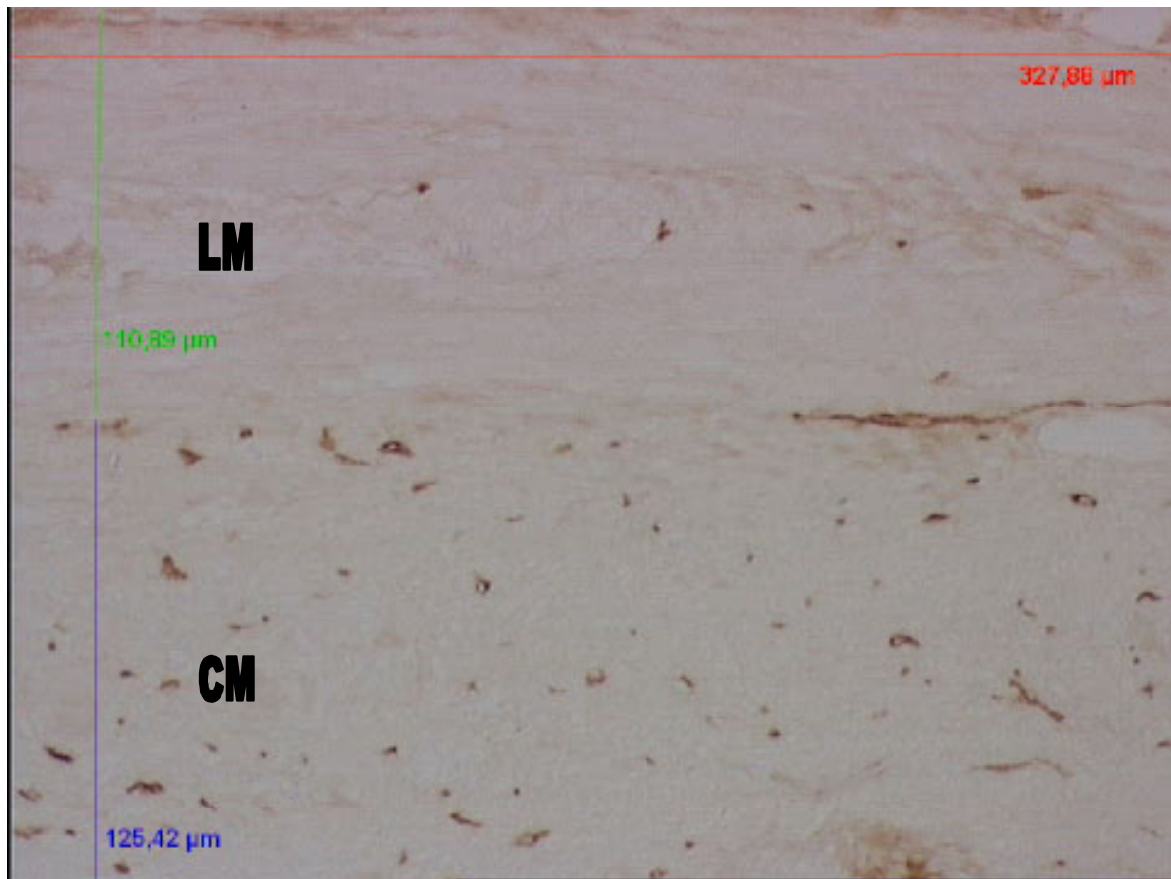


Abbildung 3: gleiches Fenster wie Abbildung 2, Rote Linie = Breite Gesichtsfeld (327,88µm), grüne Linie= Höhe longitudinale Muskulatur LM (110.89µm), blaue Linie= Höhe circuläre Muskulatur CM (125.42µm)

In diesem Gesichtsfeld wurden folgende fünf Merkmale analysiert.

1. Abmessung der Länge der längsgetroffenen Axone der Längsmuskulatur und anschließende Bildung der Summe
2. Abmessung der Länge der längsgetroffenen Axone der Ringmuskulatur und anschließende Bildung der Summe
3. Zählung der IC(C)-LM in der Längsmuskulatur
4. Zählung der IC(C)-CM in der Ringmuskulatur
5. Zählung der quer getroffenen Axone in der Ringmuskulatur

Im nächsten Schritt zur Erfassung der Merkmale wurden die Längen der längsgetroffenen Axone in der Längs- und Ringmuskulatur gemessen, aus denen

anschließend die Summe errechnet wurde (siehe Abbildung 4).

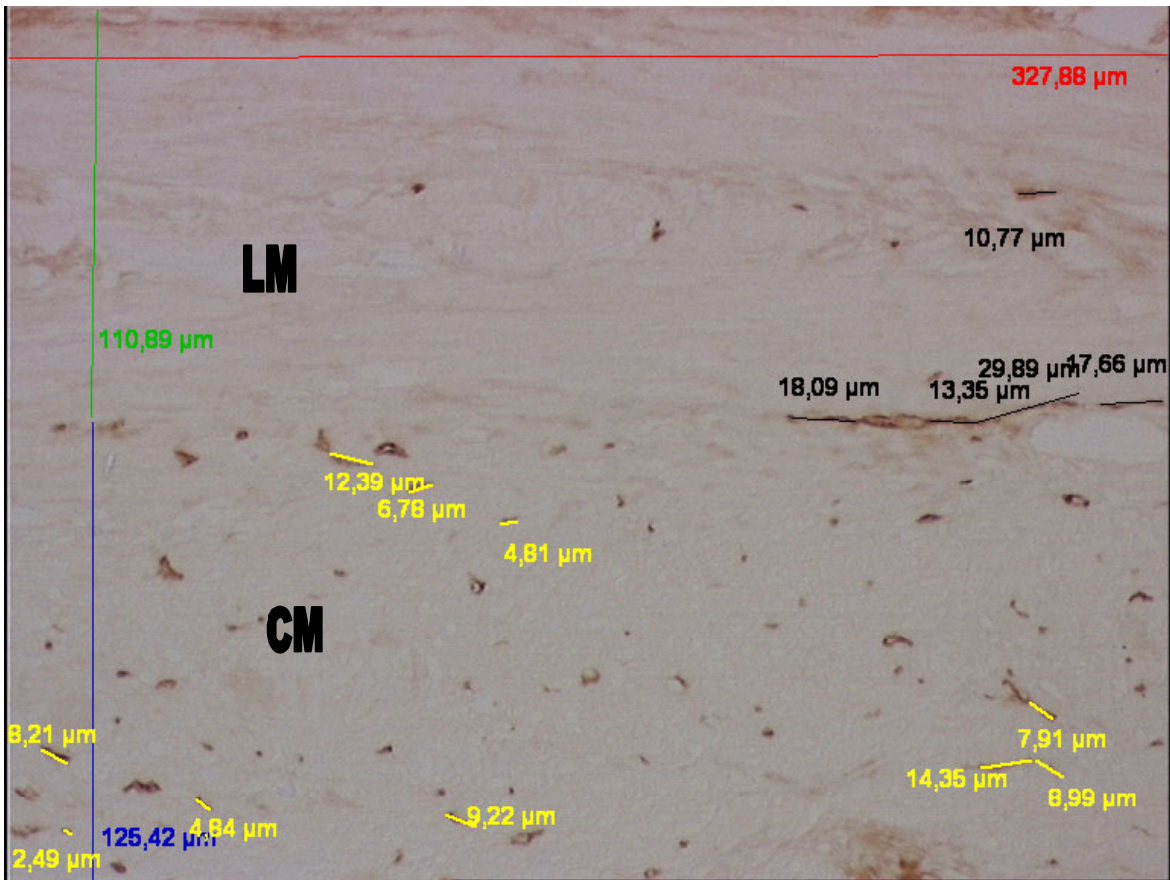


Abbildung 4: gleiches Fenster wie Abbildung 2, schwarze Linien = Länge der längsgetroffenen Axone in der Längsmuskulatur, aus denen dann die Summe gebildet wurde, gelbe Linien = Länge der längsgetroffenen Axone in der Ringmuskulatur, aus denen dann die Summe gebildet wurde

Nun wurden die ICC Subtypen IC(C)-LM und -CM in der Longitudinalmuskulatur und in der Ringmuskulatur gezählt (siehe Abbildung 5).

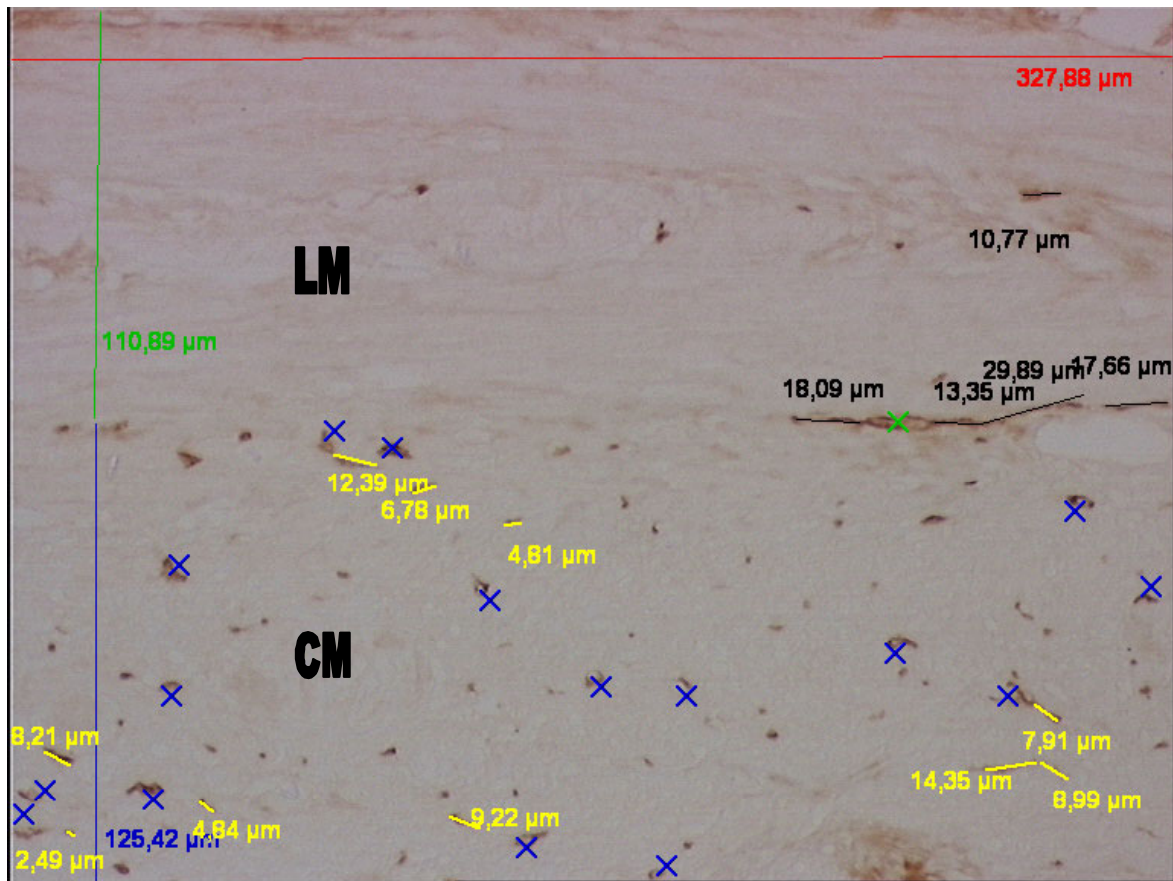


Abbildung 5: gleiches Fenster wie Abbildung 2, grünes Kreuz= IC(C)-LM in der Längsmuskulatur, blaue Kreuze= IC(C)-CM in der Ringmuskulatur

Im letzten Schritt wurden die quer getroffenen Axone in der Ringmuskulatur ausgezählt (siehe Abbildung 6).

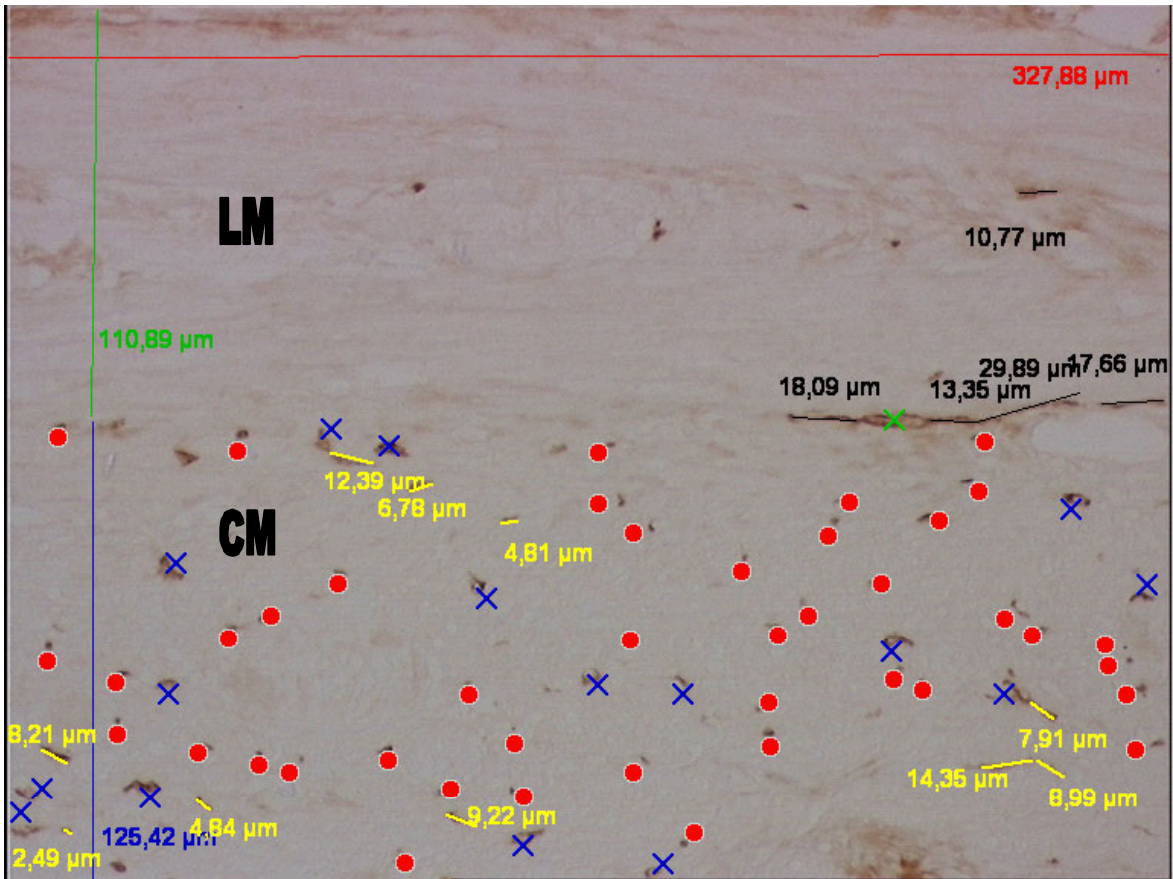


Abbildung 6: gleiches Fenster wie Abbildung 2, rote Punkte= quer getroffene Axone in der Ringmuskulatur

Diese Analyse wurde für jedes der 28 Präparate in zehn verschiedenen Gesichtsfeldern durchgeführt. So wurden für jedes der fünf Merkmale 280 Einzelmessungen durchgeführt.

Die zehn verschiedenen Gesichtsfelder wurden dem longitudinalem Verlauf der Appendix vermiformis entsprechend gewählt. Beginnend circa 5mm von der Spitze der Appendix entfernt wurde dazu ein Gesichtsfeld nach dem anderen Richtung Basis eingestellt. Der Abstand betrug eine geschätzte Gesichtsfeldbreite (siehe Abbildung 7).

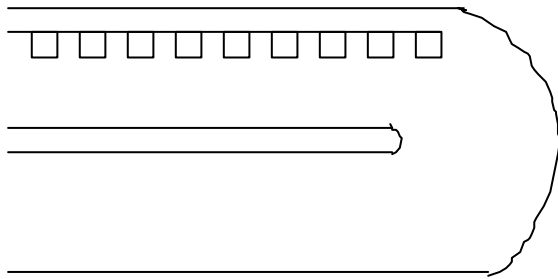


Abbildung 7: Schema der Appendix vermiformis im Längsschnitt mit Gesichtsfeldern (Rechtecke) an äusserer Grenzschicht der Muscularis propria orientiert und annähernd parallel zur Basalmembran

Die erhaltenen Rohdaten der Messungen wurden in eine Microsoft EXCEL Tabelle übertragen. Die Summen konnten in EXCEL durch die Flächeninhalte dividiert werden, um relative Dichten der jeweiligen Merkmale zu erhalten.

2.5 Biometrie

Die folgenden biometrischen Angaben sind für die quantitative Analyse der ICC relevant.

In dieser Studie wurden 28 Präparate auf fünf Merkmale untersucht. Jedes Merkmal wurde durch die 10 Messwiederholungen 280 mal erfasst. Die 28 Patienten waren auf vier Gruppen verteilt. Aufgrund dieser Charakteristika sind die Daten unter Verwendung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet worden, die sowohl der Analyse der Gruppen als auch der fünf Merkmale gerecht wurde.

Verwendet wurde das Modell SAS-Macro von Brunner, Modell (F1-LD-F1), Anova-type-statistic. Diese nichtparametrische Analyse von longitudinalen Daten ist nach Brunner gerade für ordinalverteilte Daten aus kleinen Fallzahlen hinreichend genau. Somit wurde dieses Verfahren der kleinen Fallzahl gerecht.¹⁵

„Longitudinal“ bezog sich in dieser Untersuchung auf die sich örtlich ändernden Messwiederholungen pro Präparat.

Da es sich um einen Vergleich unter den Gruppen handelte, ergaben sich ordinalverteilte Daten. Für ordinalverteilte Daten gilt der Median und das Konfidenzintervall.

Mit dem SAS-Makro von Brunner wurden die Daten auf Unterschiede in den Merkmalen untersucht.

Um eventuelle Gemeinsamkeiten von Merkmalen zwischen den Gruppen festzustellen, wurde eine grafische Auswertung mittels Boxplots angefertigt. Die Boxplots geben mit Hilfe des Medians, den Interquartilspannen und den Perzentilen Auskunft über die Beschaffenheit der Daten. Somit konnten Aussagen über eventuelle Gemeinsamkeiten getroffen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der ICC

Die immunhistochemische Methode identifizierte zwei verschiedene Typen C-kit positiver Zellen in der Appendix vermiformis.

Zum Einen konnten die ICC identifiziert werden. Sie besaßen einen länglichen oder sternenförmigen Zellkörper sowie einen länglichen bzw. ovalen Zellkern. An den Enden des longitudinalen Zellverlaufes waren regelmäßig die langen dendritischen Fortsätze zu erkennen. Im Längs- und Querschnitt waren die Dendriten im Verlauf zwischen den Muskelzellen darstellbar. Die ICC verliefen parallel zu den Muskelzellen der Tunica muscularis propria longitudinales und circularis. Die als ICC identifizierten C-kit positiven Zellen erfüllten somit die morphologischen Kriterien zur Identifizierung. (siehe Abbildungen 8 und 9)

Die als Mastzellen identifizierten C-kit positiven Zellen hatten einen runden Zellkörper und waren größer als die ICC. Sie besaßen einen runden und zentral gelegenen Nukleus (siehe Abbildung 8).

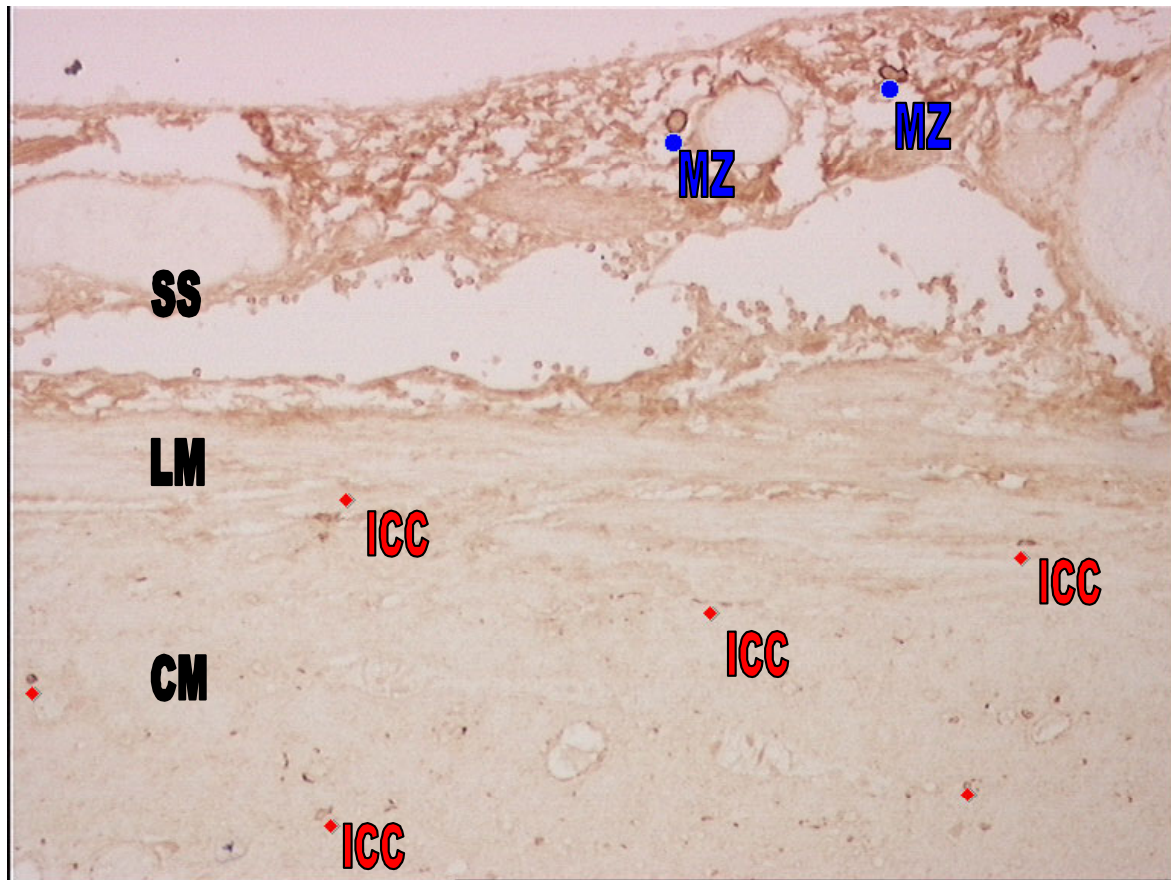


Abbildung 8: C-kit Immunreaktion in der Appendix vermiformis, Längsschnitt, circuläre Muskulatur CM, longitudinale Muskulatur LM, Lamina subserosa SS, rote Rhomben= C-kit positive ICC in Tunica muscularis mit länglichem Zellkörper und ovalem Zellkern sowie dendritischen Fortsätzen, Fortsätze sind längs oder quer getroffen, ICC verlaufen parallel zu den Muskelfasern. Blaue Punkte= C-kit positive Mastzellen MZ, die größer als ICC und rund sind, Mastzellen mit rundem Zellkern

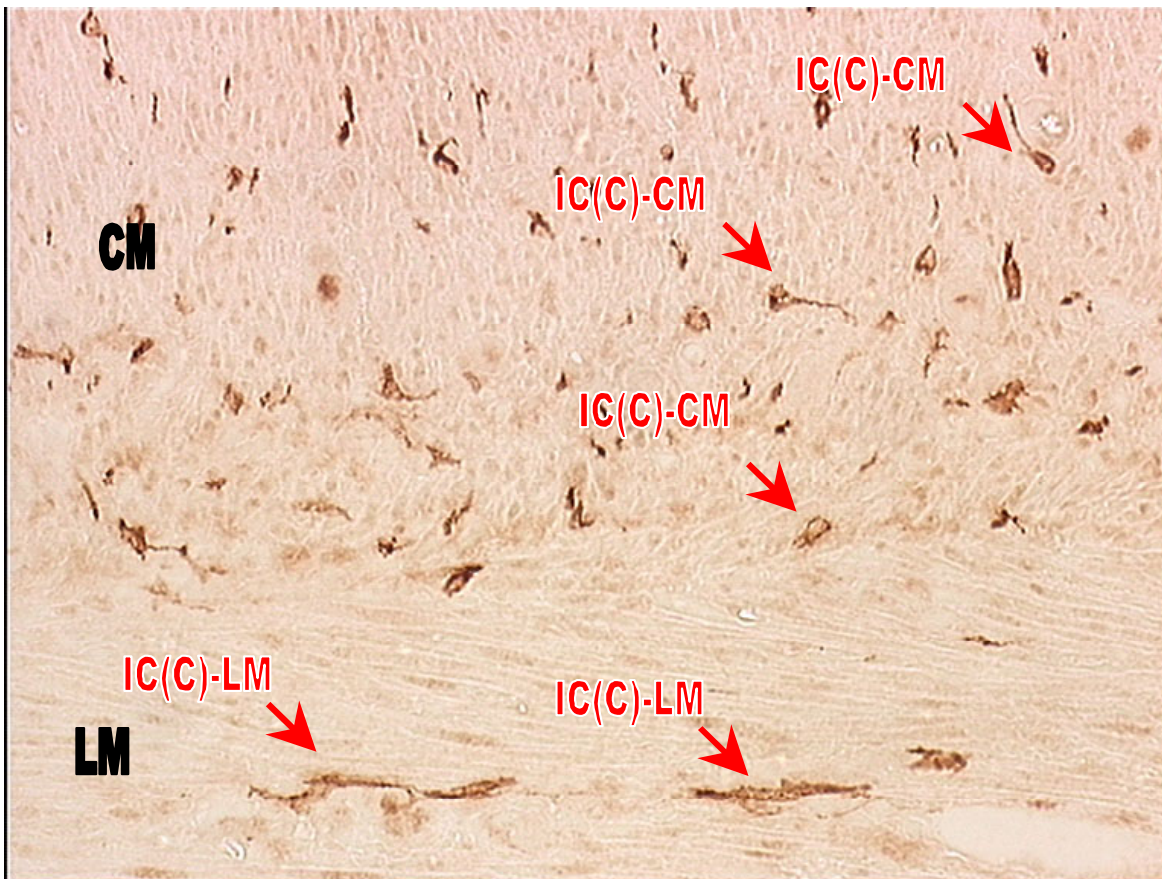


Abbildung 9: C-kit positive ICC in der Appendix vermiformis, Längsschnitt, longitudinale Muskulatur LM, circuläre Muskulatur CM, longitudinal angeschnittene längliche Zellkörper mit länglichem Zellkern und dendritischen Axonen in der Längsmuskulatur IC(C)-LM, quer angeschnittene sternförmige Zellkörper mit z.T. ovalen Zellkernen und dendritischen Axonen in der Ringmuskulatur IC(C)-CM

Es konnten in 28 Präparaten ohne Ausnahme ICC identifiziert werden. Die ICC waren nicht nur in einer, sondern in allen der 10 Regionen jedes Präparates präsent.

Bei der Analyse fiel auf, dass die ICC nicht regelmäßig und homogen verteilt waren, sondern oft lückenhaft und unregelmäßig. Zwischen Bereichen mit vielen ICC fanden sich Bereiche mit auffallend weniger Zellen.

3.2 Beschreibung der ICC Subtypen

Die ICC Subtypen in den 28 Präparaten zeigten alle ein eindeutiges Verteilungsmuster.

Während die IC(C)-SM und die IC(C)-MP nicht nachgewiesen werden konnten, sind die IC(C)-LM und -CM in der Tunica muscularis immer vorhanden gewesen.

IC(C)-SM

Die IC(C)-SM und deren Netzwerk waren in keinem der untersuchten Präparate zu finden. Es konnten keine C-kit positiven ICC an der Grenze der Ringmuskulatur zur Submucosa regelmäßig identifiziert werden. Einzelne Zellen in dieser Region schienen eher die randständigen IC(C)-CM der Ringmuskulatur zu sein.

Es sind keine Anzeichen für die Ausprägung eines Netzwerkes in Form von Axonen der ICC in dieser Region gefunden worden.

IC(C)-MP

Zwischen der Ring- und Längsmuskulatur waren in keinem der Präparate IC(C)-MP zu beobachten. In dieser Region waren die C-kit positiven Zellen abwesend. Ebenso waren keine angeschnittenen Dendriten in dieser Region identifizierbar.

IC(C)-LM und -CM

Zwischen den Muskelzellen in der Tunica muscularis externa und interna sind in jedem Präparat die C-kit positiven IC(C)-LM und -CM mit ihren länglichen oder sternenförmigen Zellkörpern und den Dendriten zu erkennen gewesen. Die Zellen lagen parallel zu den Muskelzellen.

Die im Querschnitt getroffenen IC(C)-CM der Ringmuskulatur waren bei der Analyse in jedem Gesichtsfeld regelmäßig gefunden worden. Sie waren aber lückenhaft vertreten und nicht homogen verteilt. Zwischen den Zellen sind die Dendriten quer angeschnitten worden. Diese Dendriten waren ebenso lückenhaft vorhanden.

In der Längsmuskulatur waren die IC(C)-LM selten anzutreffen. Sie waren nicht in jedem Gesichtsfeld vorhanden. Sie waren vereinzelt und nicht in regelmäßigen Abständen vorzufinden. Die IC(C)-LM im Längsschnitt hatten meist zwei dendritische Axone an den Enden ihres längliche Körpers. Diese Axone sind zum Teil über größere Strecken längs angeschnitten dargestellt worden. Diese Axone konnten aber nur vereinzelt und nicht regelmäßig identifiziert werden.

Weitere C-kit positive ICC konnten weder in der Mucosa, in der Submucosa, noch in der Subserosa ausfindig gemacht werden.

Strukturell unterschieden sich diese Appendices vom Kolon in der Verteilung der ICC.

Während die IC(C)-LM und -CM nachweisbar waren, konnten die IC(C)-SM und IC(C)-MP in diesen 28 Appendices nicht gefunden werden. Die IC(C)-L und -CM und ihre Fortsätze konnten identifiziert werden. Sie schienen jedoch nur lückenhaft ausgeprägt zu sein.

Weitere C-kit positive ICC, die nicht dem oben genannten Schema (Vanderwinden) zugeordnet werden konnten, sind nicht beobachtet worden.

3.3 Quantitative Analyse der ICC in den Gruppen

3.3.1 Rohdaten der Analyse

Die gemessenen Werte der quantitativen Analyse wurden in eine Microsoft EXCEL-Tabelle übertragen. Danach wurden aus den Flächeninhalten und den gemessenen Daten die Dichten der Merkmale errechnet und in diese Tabelle in die nachfolgende Spalte des jeweiligen Merkmales eingetragen.(siehe Tabelle 2)

In Spalte eins und zwei stehen die Patientennummern und die oben beschriebenen verschiedenen Gruppen. In Spalte drei sind die zehn Messwiederholungen der jeweiligen Patientenummer erfasst. Die Spalte vier enthält die Dichte der Axone der Längsmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$. In Spalte fünf steht die Dichte der Axone der

Ringmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$. In den Spalten sechs und sieben stehen die Dichten der IC(C)-LM und –CM der Längsmuskulatur und Ringmuskulatur in Zellkernanschnitte/ μm^2 . Die Spalte acht enthält die Dichte der quergetroffenen Axone der Ringmuskulatur in Anschnitte/ μm^2 .

Tabelle 2: Rohdaten der quantitativen Analyse der ICC

Patienten nummer	Gruppe	Mess wiederholung	Dichte Axone LM in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$	Dichte Axone RM in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$	Dichte IC(C)-LM in $\text{N}/\mu\text{m}^2$	Dichte IC(C)-CM in $\text{N}/\mu\text{m}^2$	Dichte quer Axone RM in $\text{N}/\mu\text{m}^2$
9	1	1	1,21	1,45	0	0,11	0,31
9	1	2	1,29	1,4	0,06	0,11	0,34
9	1	3	1,44	1,74	0,03	0,16	0,36
9	1	4	1,89	1,3	0,06	0,17	0,47
9	1	5	2,05	1,29	0,02	0,12	0,48
9	1	8	12,62	1,33	0,08	0,05	0,39
9	1	9	2,95	0,76	0,03	0,05	0,4
9	1	10	1,32	0,25	0,01	0,04	0,38
12	1	1	0,35	0,63	0,05	0,04	0,12
12	1	2	0	0,08	0,03	0,02	0,26
12	1	3	0,78	0,32	0	0,04	0,26
12	1	4	0,76	0,54	0,01	0,03	0,18
12	1	6	1,54	0,61	0,01	0,03	0,24
12	1	7	0,54	0,14	0,02	0,01	0,23

12	1	8	0,42	0,6	0,04	0,04	0,14
12	1	9	0,52	0,45	0	0,05	0,18
12	1	10	0,01	0,69	0	0,02	0,12
15	1	1	0,25	1,18	0,01	0,04	0,21
15	1	2	0,2	1,14	0,01	0,01	0,21
15	1	3	0,2	0,77	0,03	0,01	0,18
15	1	4	0,24	0,96	0	0,02	0,08
15	1	5	0,26	1,04	0,01	0,03	0,13
15	1	6	0,43	1	0,04	0,04	0,15
15	1	7	0,21	0,9	0,02	0,05	0,14
15	1	8	0,51	1,2	0,01	0,04	0,12
15	1	9	0,31	1,35	0,01	0,05	0,15
19	1	1	0,08	0,32	0	0,02	0,16
19	1	2	0,08	0,38	0	0,02	0,1
19	1	3	0,18	0,2	0	0,02	0,13
19	1	4	0,05	0,15	0,01	0,03	0,05
19	1	5	0,06	0,15	0,01	0,03	0,06
19	1	7	0,05	0,56	0,01	0,02	0,11
19	1	8	0,23	0,38	0	0,04	0,15
19	1	9	0,61	0,87	0,01	0,04	0,15
19	1	10	0,16	0,06	0,02	0,04	0,1
23	1	1	0,43	0,84	0,01	0,05	0,19

23	1	2	0,51	0,54	0	0,05	0,1
23	1	3	0,57	1,62	0,01	0,04	0,16
23	1	4	0,3	0,72	0,01	0,04	0,13
23	1	5	0,79	1,12	0,01	0,05	0,15
23	1	6	0,45	0,45	0,03	0,06	0,28
23	1	7	0,47	0,34	0,01	0,03	0,28
23	1	8	0,27	0,35	0,01	0,05	0,33
23	1	9	0,37	0,37	0,02	0,03	0,23
23	1	12	0,4	0,28	0,01	0,02	0,24
29	1	1	0,13	0,04	0	0,01	0,11
29	1	2	0	0,28	0	0,01	0,13
29	1	4	0	0,06	0	0,01	0,09
29	1	5	0	0,25	0	0,02	0,08
29	1	6	0	0,28	0	0,01	0,13
29	1	8	0	0,21	0	0,03	0,13
29	1	9	0	0,28	0	0,04	0,11
29	1	10	0	0,26	0	0,02	0,14
31	1	1	0,29	0,72	0,03	0,05	0,14
31	1	2	0	0,5	0	0,04	0,15
31	1	3	0	0,69	0	0,11	0,13
31	1	4	0,05	0,4	0,02	0,11	0,11
31	1	5	0,4	0,41	0,02	0,1	0,14

31	1	6	0	0,22	0	0,08	0,11
31	1	7	0	0,36	0	0,09	0,16
31	1	8	0,07	0,26	0,01	0,05	0,09
31	1	9	0	0,26	0	0,06	0,16
31	1	10	0	0,11	0	0,05	0,13
39	1	1	0,33	0,15	0,05	0,04	0,16
39	1	2	0,34	0,1	0,08	0,06	0,17
39	1	3	0,64	0,25	0,05	0,04	0,06
39	1	4	0,3	0,12	0,03	0,04	0,13
39	1	5	0,17	0,26	0,03	0,02	0,02
39	1	7	0,33	0,15	0,05	0,04	0,16
39	1	9	0,64	0,25	0,05	0,04	0,06
39	1	10	0,3	0,12	0,03	0,04	0,13
6	1	5	0,19	0,61	0,02	0,06	0,15
6	1	6	1,75	1,18	0,02	0,03	0,22
6	1	7	1,26	1,3	0	0,01	0,3
6	1	8	0,93	2,12	0,01	0,03	0,3
6	1	9	0,81	1,59	0,02	0,03	0,14
6	1	10	0,19	0,61	0,02	0,06	0,15
1	2	1	1,2	0,86	0,03	0,03	0,27
1	2	2	2,43	0,39	0,01	0,03	0,26
1	2	3	1,15	0,42	0,02	0,04	0,25

1	2	4	2,43	0,84	0,01	0,04	0,29
1	2	5	1,81	1,33	0,01	0,02	0,37
1	2	6	3,24	0,99	0,03	0,03	0,26
1	2	7	3,82	3,11	0,03	0,03	0,31
1	2	8	3,82	2,85	0	0,03	0,36
1	2	9	1,79	1,99	0,05	0,04	0,42
1	2	10	1,91	2,02	0,02	0,02	0,34
3	2	1	0,94	0,64	0,01	0,03	0,3
3	2	4	0,13	0,35	0,01	0,01	0,13
3	2	5	0,58	0,71	0	0	0,3
3	2	6	0,12	0,24	0	0	0,19
3	2	7	0,1	0,44	0	0,01	0,16
3	2	8	0,54	0,81	0	0,02	0,22
3	2	9	1,23	0,54	0	0,01	0,17
3	2	10	0,11	0,69	0	0	0,13
7	2	1	0	0,63	0	0,01	0,21
7	2	2	0,74	1,18	0	0,01	0,21
7	2	3	0,07	1,77	0	0	0,18
7	2	4	0,72	1,24	0,01	0	0,16
7	2	5	0,1	1,13	0	0	0,14
7	2	6	0	1,57	0	0,03	0,15
7	2	7	0,39	1,93	0,01	0	0,19

7	2	8	0	1,35	0	0,01	0,18
7	2	9	0	1,34	0	0,01	0,18
7	2	10	0,18	1,3	0	0,01	0,14
10	2	1	0	0,39	0	0,03	0,22
10	2	2	0	0,19	0	0,08	0,23
10	2	4	0,11	0,49	0	0,06	0,13
10	2	5	0,16	0,46	0	0,05	0,19
10	2	7	0,29	1,1	0	0,08	0,15
10	2	8	0	0,31	0	0,04	0,18
10	2	9	0,28	0,22	0	0,1	0,24
10	2	10	0,87	0,24	0,03	0,08	0,17
20	2	1	0	0,49	0	0,02	0,14
20	2	2	0,63	0,29	0	0,01	0,16
20	2	3	0,55	0,43	0,02	0,03	0,2
20	2	4	0,16	0,46	0	0,02	0,18
20	2	5	0,4	0,33	0,01	0,04	0,2
20	2	6	0,06	0,11	0	0,03	0,21
20	2	7	0,45	0,25	0,01	0,06	0,15
20	2	8	0,22	0,42	0,02	0,06	0,32
20	2	9	0,04	0,11	0,01	0,04	0,18
20	2	10	0,49	0,56	0,02	0,04	0,19
26	2	1	0,01	0,15	0,02	0,03	0,25

26	2	2	0,55	0,31	0,02	0,03	0,22
26	2	3	0,21	0,2	0,03	0,05	0,26
26	2	5	0,17	0,32	0,02	0,06	0,15
26	2	6	0,31	0,23	0,02	0,04	0,17
26	2	7	0,09	0,27	0	0,04	0,11
26	2	8	0,44	0,2	0,02	0,04	0,18
26	2	10	0,53	0,3	0,01	0,04	0,25
33	2	1	0,44	0,09	0,05	0,02	0,09
33	2	2	0,5	0,17	0,01	0,01	0,2
33	2	3	0	0,16	0,01	0,04	0,09
33	2	4	0,14	0,06	0,03	0,03	0,11
33	2	5	0,14	0,27	0,01	0,04	0,06
33	2	6	0,22	0,1	0,01	0,01	0,12
33	2	7	0,15	0,2	0,04	0,02	0,14
33	2	8	0,08	0,53	0,01	0,04	0,19
33	2	9	0,33	0,31	0,04	0,08	0,15
33	2	10	0,48	0,31	0,08	0,09	0,16
4	3	1	1,52	2,72	0,02	0,01	0,33
4	3	2	1,36	2,24	0,01	0,01	0,16
4	3	3	3,05	1,72	0	0	0,24
4	3	4	4,02	1,28	0,02	0	0,29
4	3	6	2,89	0,73	0,01	0	0,25

4	3	7	0,58	0,95	0	0,03	0,24
4	3	8	0,43	1,06	0	0,03	0,29
4	3	9	1,72	1,23	0	0,03	0,27
4	3	10	1,33	1	0	0,01	0,25
16	3	1	0,92	0,7	0,03	0,08	0,17
16	3	3	0	0,73	0	0,05	0,18
16	3	4	0,68	0,83	0,02	0,05	0,3
16	3	5	0,83	0,4	0,02	0,04	0,27
16	3	6	0,19	0,41	0,02	0,05	0,21
16	3	7	0,73	0,75	0,05	0,03	0,29
16	3	8	1,08	0,59	0,01	0,03	0,32
16	3	9	0,22	0,86	0,03	0,03	0,2
16	3	10	0,3	1,36	0,03	0,07	0,25
18	3	1	0,33	0,96	0	0,1	0,3
18	3	2	0,35	0,54	0	0,06	0,36
18	3	3	0,2	0,73	0,01	0,05	0,28
18	3	4	0,07	0,89	0,01	0,04	0,15
18	3	5	0,13	0,9	0	0,05	0,23
18	3	7	0,24	0,77	0,02	0,06	0,29
18	3	8	0,2	0,15	0,01	0,05	0,2
18	3	9	0,45	0,54	0,02	0,04	0,2
18	3	10	0,28	0,21	0,01	0,05	0,39

21	3	1	0,06	0,67	0,03	0,05	0,26
21	3	2	0,41	0,58	0,07	0,04	0,15
21	3	3	1,15	0,46	0,04	0,03	0,21
21	3	4	0,7	0,1	0,01	0,02	0,19
21	3	6	0,39	0,89	0,02	0,03	0,16
21	3	7	0,37	0,33	0,04	0,03	0,17
21	3	8	0,71	0,79	0,04	0,04	0,16
21	3	9	0,5	0,3	0,01	0,04	0,1
21	3	10	0,46	0,56	0,05	0,02	0,25
30	3	1	1,23	0,14	0,05	0,03	0,09
30	3	2	0,77	0,2	0,02	0,02	0,18
30	3	3	1,73	0,1	0,1	0,07	0,14
30	3	4	0,53	0,26	0,05	0,04	0,11
30	3	5	2,28	0,05	0,1	0,03	0,12
30	3	6	0,16	0,21	0,01	0,07	0,08
30	3	8	1,59	0,78	0,08	0,05	0,11
30	3	9	1,35	0,19	0,08	0,07	0,15
30	3	10	0,42	0,29	0,05	0,04	0,15
34	3	1	0,1	0,7	0,03	0,06	0,14
34	3	2	0,42	0,44	0,05	0,08	0,18
34	3	3	0,09	0,75	0,03	0,08	0,16
34	3	4	1,12	0,3	0,04	0,05	0,16

34	3	5	0,84	0,24	0,06	0,07	0,2
34	3	6	0,9	0,44	0,11	0,06	0,14
34	3	7	0,26	0,34	0,01	0,05	0,21
34	3	9	0	0,31	0	0,05	0,21
34	3	10	0,16	0,32	0,02	0,06	0,22
8	4	1	0,88	1,1	0,05	0,13	0,25
8	4	2	1,57	1,13	0,03	0,14	0,22
8	4	3	1,63	1,51	0,04	0,12	0,23
8	4	4	1,12	1,43	0,05	0,16	0,13
8	4	5	0,67	1,78	0,06	0,11	0,17
8	4	6	0,8	1,67	0,03	0,15	0,19
8	4	7	0,36	1,94	0,02	0,14	0,18
8	4	9	0,98	1,14	0,04	0,22	0,25
8	4	10	0,87	0,68	0,03	0,12	0,18
13	4	1	0,81	0,91	0,02	0,03	0,24
13	4	2	1,23	0,65	0,01	0,09	0,28
13	4	3	0	1,14	0	0,13	0,18
13	4	4	1,14	0,58	0,03	0,13	0,21
13	4	5	1,37	2,26	0,09	0,11	0,24
13	4	6	1,03	1,37	0,03	0,1	0,26
13	4	7	1,45	0,96	0,06	0,12	0,42
13	4	8	2,16	1,3	0	0,14	0,23

13	4	9	0,98	1,3	0,03	0,1	0,22
13	4	10	3,23	1,59	0,06	0,17	0,22
17	4	2	0,52	0,44	0,01	0,05	0,23
17	4	3	0,3	0,36	0,03	0,03	0,24
17	4	4	0,27	1,01	0,02	0,04	0,26
17	4	5	0,36	0,27	0,01	0,05	0,27
17	4	6	0,78	0,25	0,02	0,05	0,26
17	4	7	0,59	0,42	0,02	0,04	0,26
17	4	8	0,34	0,67	0,02	0,04	0,24
17	4	10	0,07	0,34	0,01	0,05	0,22
25	4	1	0,13	0,55	0	0,07	0,1
25	4	3	0,15	0,6	0,03	0,05	0,04
25	4	4	0,53	0,5	0,03	0,05	0,11
25	4	5	0,09	0,24	0,01	0,05	0,07
25	4	6	0,19	0,4	0,02	0,09	0,06
25	4	7	0,27	0,45	0,03	0,08	0,16
25	4	8	0,12	0,52	0,01	0,07	0,1
25	4	9	0,05	0,2	0,01	0,04	0,05
25	4	10	0,17	0,41	0,02	0,07	0,07
27	4	1	0	0,15	0	0,01	0
27	4	2	0	0	0	0,06	0
27	4	3	0	0,19	0	0,06	0,08

27	4	5	0	0,24	0	0,03	0,05
27	4	6	0,5	0,11	0,03	0,03	0,03
27	4	7	0	0,35	0	0,04	0,16
27	4	8	0,19	0,45	0,06	0,03	0,13
27	4	9	0,26	0,15	0,03	0,05	0,19
27	4	10	0,58	0,09	0,02	0,03	0,14
32	4	2	0	0	0	0	0,06
32	4	4	0	0,03	0	0,01	0,03
32	4	5	0	0,03	0	0,01	0,03
32	4	6	0,07	0,08	0,02	0,01	0,03
32	4	7	0	0	0	0	0
32	4	8	0,1	0,04	0	0	0,02
32	4	9	0	0	0	0	0,03
32	4	10	0	0	0	0	0,03

Spalten: 1= Patientennummern, 2= Gruppen der Patienten, 3= Messwiederholung, 4= Dichte der Axone der Längsmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$, 5= Dichte der Axone der Ringmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$, 6= Dichten der ICC-IM der Längsmuskulatur in Anschnitte/ μm^2 7= Dichten der IC-IM der Ringmuskulatur in Anschnitte/ μm^2 , 8= Dichte der quergetroffenen Axone der Ringmuskulatur in Anschnitte/ μm^2

3.3.2 Auswertung nach Modell SAS-Macro von Brunner

Unter Verwendung der zweifaktoriellen Varianzanalyse, Modell SAS-Macro von Brunner wurden die Merkmale auf Unterschiede in den Gruppen A bis D untersucht. So wurde verglichen, ob die Dichte der IC(C)-LM und –CM und die Dichte der Axone in der Tunica muscularis in den Gruppen unterschiedlich groß sind.

Es konnte weiterhin analysiert werden, ob in den Messwiederholungen Effekte auftraten, d.h. ob die sich örtlich ändernden Messwiederholungen schwankende Ergebnisse oder Tendenzen zeigten.

Eventuelle Wechselwirkungen zwischen den Gruppen und den Merkmalen sind mit dieser Methode ebenfalls untersucht worden.

Die Ergebnisse bzw. die p-Werte wurden in Tabelle drei dargestellt. In Spalte eins sind die Dichten der IC(C)-LM und –CM und der Axone zu finden. Diese Dichten wurden zwischen den Gruppen A bis D verglichen. Die p-Werte dieses Vergleiches sind in Spalte zwei zu finden. In der Spalte drei wurden die p-Werte für die Messwiederholungseffekte eingetragen. Die p-Werte der Wechselwirkungen sind in der vierten Spalte zu finden. Um signifikante Unterschiede nachzuweisen, ist ein p-Wert kleiner als 0,05 nötig gewesen.

Tabelle 3: p-Werte nach SAS-Macro von Brunner

Merkmale	p-Werte der Gruppenunterschiede	p-Werte der Messwiederholungseffekte	p-Werte der Wechselwirkungen
Dichte der Axone in der Längsmuskulatur	0,60370	0,70461	0,65594
Dichte der Axone in der Ringmuskulatur	0,96887	0,27775	0,47232
Dichte der IC-IM in der Längsmuskulatur	0,24338	0,61855	0,80335
Dichte der IC-IM in der Ringmuskulatur	0,38038	0,47463	0,77379
Dichte der Axonquerschnitte in der Ringmuskulatur	0,43825	0,20181	0,35938

Spalte 1= Dichten der IC(C)-LM und –CM und der Axone, Spalte 2 bis 4= p-Werte für Gruppenunterschiede, Messwiederholungseffekte und Wechselwirkungen, alle p-Werte sind größer als 0,05, somit können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden

Gruppenunterschiede

Die p-Werte für die Gruppenunterschiede waren für alle Merkmale wesentlich größer als 0,05. Daraus ist abzuleiten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A bis D in den fünf erfassten Merkmalen gab.

Die Präparate der normalen Appendices, der akut entzündeten sowie der chronisch rezidivierenden Appendizitiden unterschieden sich nicht in der Dichte der IC-LM und – CM und der Dichte der Axone in der Tunica muscularis.

Somit konnten keine Unterschiede in der Dichte der ICC und der Dichte der Axone zwischen den 28 Appendices festgestellt werden.

Messwiederholungseffekte

Effekte oder Tendenzen in den Messwiederholungen konnten nicht festgestellt werden. Die p-Werte für die Messwiederholungseffekte lagen weit über 0,05.

Somit unterschieden sich die Merkmale in den Messwiederholungen nicht.

Die ICC und die Axone zeigten kein unterschiedliches Verhalten in den Messwiederholungen.

Wechselwirkungen

Da die p-Werte für die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen und den Variablen ebenfalls weit über 0,05 liegen, sind keine signifikanten Wechselwirkungen anzunehmen.

3.3.3 Grafische Auswertung

Die folgenden Grafiken sind mit dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS unter Verwendung der Rohdaten erstellt worden um Gemeinsamkeiten der Merkmale zwischen den Gruppen zu analysieren.

Boxplots

Es handelt sich um Boxplots mit dem Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), in denen 50% der Messwerte liegen. Zwischen der 50. und 75. Perzentile liegen die Werte, die durch einen schwarzen Kreis gekennzeichnet sind. Jenseits der 75. Perzentile liegen die Werte, die durch ein schwarzes Kreuz gekennzeichnet sind.

Auf der Abszisse sind in allen Grafiken die Gruppen A bis D abgebildet. Die Gruppen setzten sich wie unter „Gruppen“ beschrieben wie folgt zusammen:

- I. Gruppe A: keine Symptome bei unauffälligem pathologischen Befund
- II. Gruppe B: Symptome bei unauffälligem pathologischen Befund
- III. Gruppe C: Symptome bei akuter Appendizitis im pathologischen Befund
- IV. Gruppe D: Symptome und pathologischen Befund einer chronisch rezidivierenden Appendizitis

Auf der Ordinate sind die jeweiligen Merkmale abgetragen worden. Die Einheit der Ordinate ist der Legende zu entnehmen.

Die fünf Merkmale wiesen wie im SAS-Macro gezeigt keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen auf.

Die folgenden Boxplots bestätigten die Ergebnisse der Varianzanalyse und lassen den Schluss zu, dass sich die Merkmale zwischen den Gruppen annähernd gleich verhalten.

Mediane der vier Gruppen alle um ca. $0,5 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$. Die beiden Quartile der Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant. Die Axondichte in der Längsmuskulatur wies in den vier Gruppen keine Unterschiede auf. (siehe Abbildung 10)

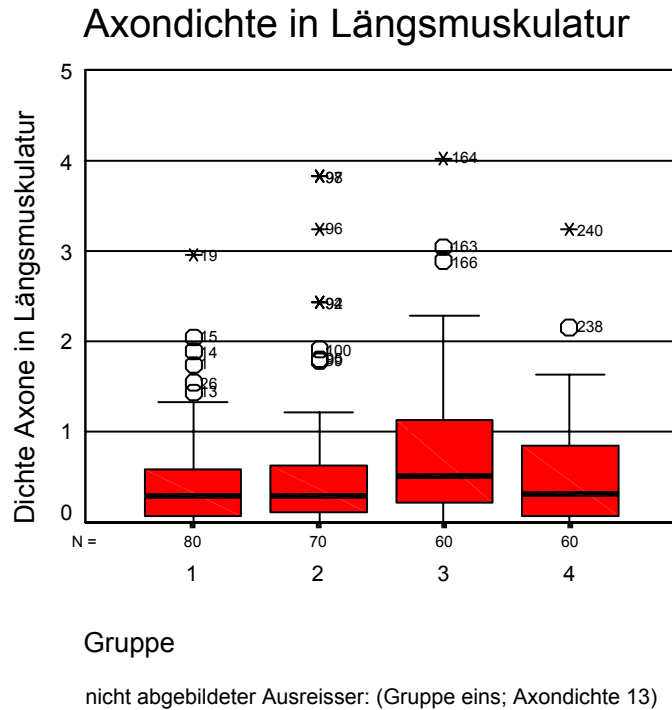


Abbildung 10: Boxplot der Dichte der längsgetroffenen Axone in der Längsmuskulatur, Abszisse: Gruppen eins bis vier, Ordinate: Dichte der Axone in der Längsmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ mit Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), die vier Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Median und Quartilen

Die Mediane und die Quartilen der Boxplots in Abbildung elf zeigen ein ähnliches Verhalten und beschreiben die Dichte der längsgetroffenen Axone in der Ringmuskulatur. Die Mediane befinden sich um ca. $0,5 \mu\text{m}/\mu\text{m}^2$. Die Quartilen sind annähernd gleich. Die Mediane und die Quartilen lassen einen eindeutigen Unterschied zwischen den Gruppen nicht erkennen. Die Axondichte in der Ringmuskulatur unterschied sich nicht in den vier Gruppen.

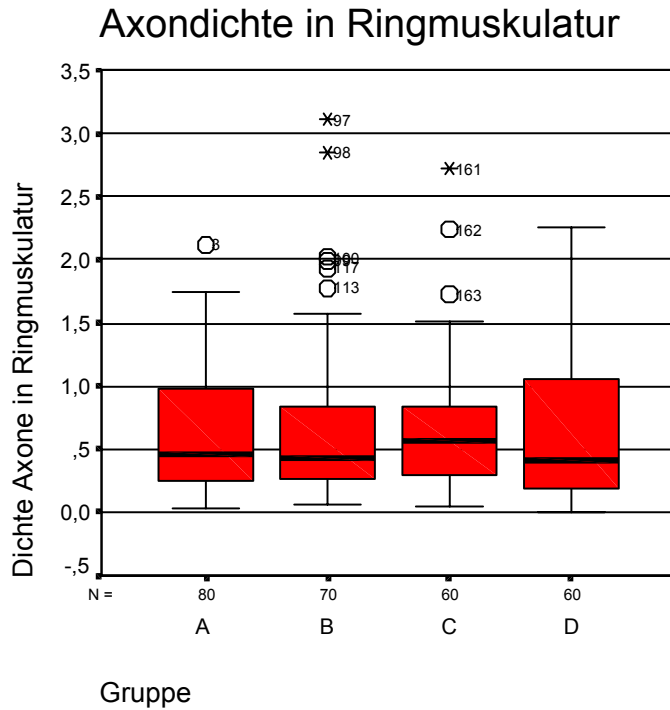


Abbildung 11: Boxplot der Dichte der längsgetroffenen Axone in der Ringmuskulatur, Abszisse: Gruppen A bis D, Ordinate: Dichte der Axone in der Ringmuskulatur in $\mu\text{m}/\mu\text{m}^2$ mit Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), die vier Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Median und Quartilen

In den Abbildungen 12 und 13 sind die Boxplots für die Dichte der IC(C)-LM und -CM in den beiden Muskelschichten der Tunica muscularis zu sehen. Die Mediane liegen um ca. 0,01-0,02 IC-IM/ μm^2 bzw. 0,05 IC-IM/ μm^2 . Die Quartilen ähneln sich.

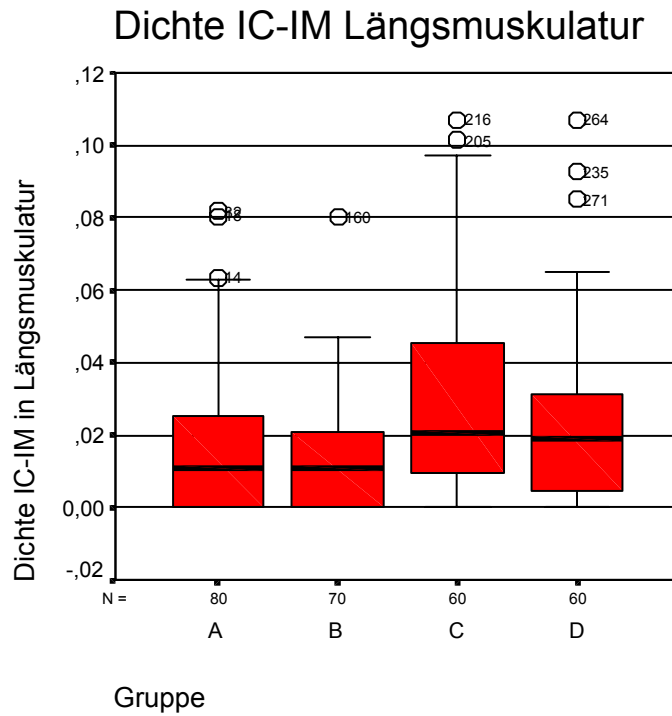


Abbildung 12: Boxplott der Dichte der IC(C)-LM in der Längsmuskulatur, Abszisse: Gruppen A bis D, Ordinate: Dichte der IC(C)-CM in der Längsmuskulatur in IC-IM/ μm^2 mit Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), die vier Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Median und den Quartilen

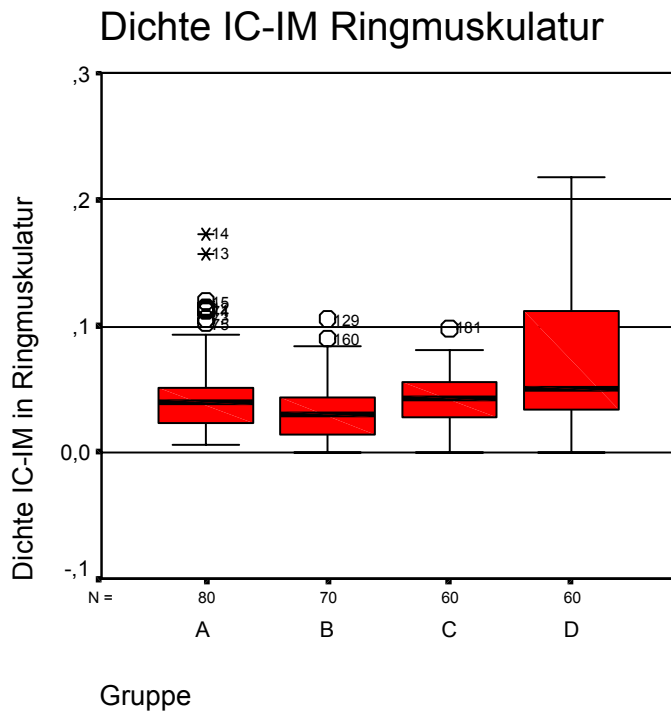


Abbildung 13: Boxplot der Dichte der IC(C)-CM in der Ringmuskulatur, Abszisse: Gruppen A bis D, Ordinate: Dichte der IC(C)-CM in der Ringmuskulatur in IC-IM/ μm^2 mit Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), die vier Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Median und den Quartilen

Die Dichte der quergetroffenen Axone in der Ringmuskulatur unterschied sich ebenfalls nicht in den vier Gruppen, wie der Abbildung 14 zu entnehmen ist. In diesen Boxplots liegen die Mediane um ca. 0,15-0,2 Querschnitte/ μm^2 verteilt. Die Quartilen haben eine annähernd gleiche Spannweite. Somit waren signifikante Unterschiede nicht erkennbar.

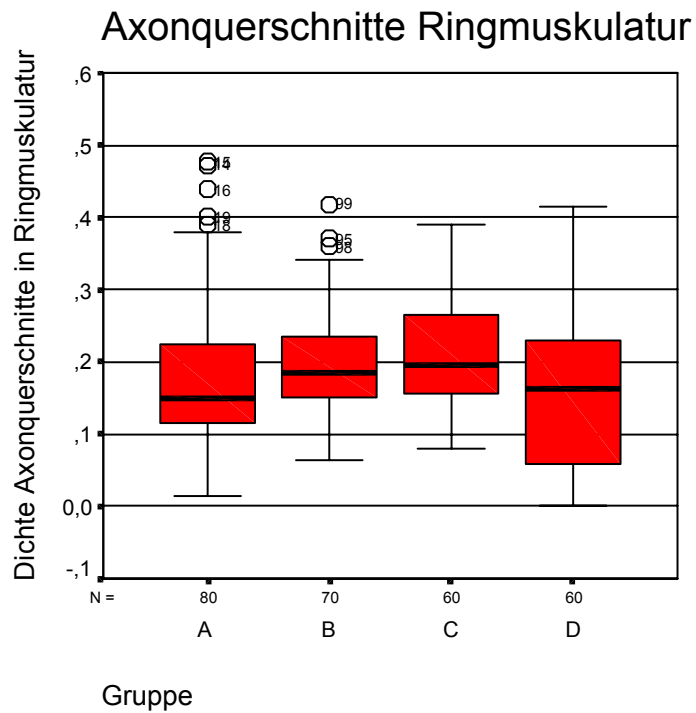


Abbildung 14: Boxplot der Dichte der Axonquerschnitte in der Ringmuskulatur, Abszisse: Gruppen A bis D, Ordinate: Dichte der Axonquerschnitte in der Ringmuskulatur in Querschnitte/ μm^2 mit Median (schwarzer Querbalken) und den beiden Quartilen (rotes Feld), Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Median und Quartilen

4 Diskussion

4.1 Erster Nachweis der ICC in der Appendix vermiformis

Die in den Präparaten der Appendix vermiformis nachgewiesenen C-kit Antikörper positiven Zellen erfüllten die morphologischen Kriterien der Interstitial cells of Cajal. Die beobachteten ICC hatte einen länglichen und schmalen Körper mit zwei bis fünf langen Fortsätzen Ihre Form war meist stern- oder spindelförmig und sie lagen parallel zu den Muskelfasern. Sie besaßen einen länglichen Zellkern und wenig Zytoplasma. ²²

Die ICC waren in allen 28 Präparaten und in jedem Bildausschnitt präsent und sind damit als Struktur in der Appendix vermiformis nachgewiesen.

4.2 ICC in der Appendix vermiformis anders als im Kolon

Im Vergleich der ICC und deren Netzwerken zwischen der Appendix und dem Kolon konnten Unterschiede festgestellt werden.

Während die intramuskulären IC(C)-LM und –CM dargestellt wurden, konnten die zwei wichtigen funktionellen Subgruppen der IC(C)-SMP und IC(C)-MP in der Appendix nicht identifiziert werden.

IC(C)-SMP

In keinem der 28 Präparate wurden IC(C)-SMP bzw. deren Dendriten identifiziert. Die IC(C)-SMP, die rund um den Plexus submucosus des Kolons verteilt sind, sind in der Appendix vermiformis des Menschen nicht nachgewiesen worden.

Im Kolon sind die IC(C)-SMP die Schrittmacherzellen der slow waves. Ohne die Schrittmacherzellen können keine slow waves generiert werden, die für die Entstehung der Peristaltik essentiell sind.^{60,61}

Sanders berichtete von negativen Auswirkungen auf den gerichteten Transport bei einem Fehlen der Schrittmacherzellen im Gastrointestinaltrakt. Obwohl neuronale Reflexe des enterischen Nervensystems zum Teil den Verlust der slow waves kompensieren, entsteht ein erhebliches Defizit in der Motilität.⁶²

Wenn man das Erregungsprinzip des Kolons als Vergleich heranzieht, besitzt die Appendix keine Schrittmacherzellen. Somit dürften keine slow waves existieren. Der Verlust der IC(C)-SMP kann auf eine Motilitätsstörung mit Störungen der Peristaltik und reduziertem Stofftransport in der Appendix deuten.

IC(C)-MP

In der Appendix vermiformis des Kindes konnten keine IC(C)-MP identifizieren werden.

Im Kolon befinden sich diese zwischen der Längs- und Quermuskulatur und umlagern den Plexus myentericus ohne ihn zu penetrieren. Sie bilden dabei ein dichtes Netzwerk.

Der intermuskuläre Raum zwischen der Quer- und Längsmuskulatur, wie ihn Meier-Ruge für das Kolon beschrieb, enthält neben Elementen des enterischen Nervensystems auch eine kräftigere Bindegewebsschicht.⁷⁷

Man findet in der Appendix vermiformis keinen eindeutigen intermuskulären Raum, der wie beim Kolon mit Bindegewebe und den Ganglien des Plexus myentericus gefüllt ist. Die beiden Muskelschichten grenzen in der Appendix aneinander und die Bindegewebsschicht kommt nur segmental vor.⁷⁷

Die Ganglien des myenterischen Plexus der Appendix sind nach Hanani über meistens drei Ebenen in Subplexi organisiert, die sich in der circulären und longitudinalen Muskulatur befinden.³³

Die Strukturen, in denen sich die IC(C)-MP des Kolons befinden, sind in der Appendix anders organisiert.

Mit Hilfe dieser Strukturen sollten die IC(C)-MP lokalisiert und identifiziert werden. Eine Identifikation war deshalb nicht möglich. Entweder die IC(C)-MP existieren in der Appendix nicht, oder sie sind anders organisiert als im Kolon.

Da die Ganglien des Plexus myentericus anders verteilt sind als im Kolon, kann auch eine andere Organisation der IC(C)-MP in der Appendix vermiformis vermutet werden. Die IC(C)-MP stehen als Funktionseinheit mit diesen Ganglien in enger Verbindung.⁷²

Um diese Organisation der IC(C)-MP zu studieren, kann man in einer nachfolgenden Studie die Ganglien des myenterischen Plexus und die ICC parallel in den gleichen Appendixpräparaten anfärben.

Diese Analyse könnte zeigen, ob die IC(C)-MP ähnlich den Ganglien in mehreren Ebenen innerhalb der Muskelschichten organisiert sind, oder ob sie nur im Vergleich zum Kolon fehlen.

Die Funktion der IC(C)-MP rund um den myenterischen Plexus des Kolons ist weitgehend unklar. Man vermutet aufgrund der Lokalisation, dass sie die Erregungen der beiden Muskelschichten koordinieren und im Zusammenspiel der Muskulatur eine wichtige Funktion spielen.⁶⁰

Ein Verlust der IC(C)-MP in der Appendix könnte somit auf eine fehlende oder eingeschränkte Koordinationsfähigkeit der Längs- und Ringmuskulatur hinweisen.

Bei einer eigenen Organisation der IC(C)-MP in der Appendix müssten elektrophysiologische Untersuchungen folgen, um die Funktion der Subgruppe für die Appendix zu bestimmen. Ein Vergleich mit dem Kolon würde keine Schlussfolgerung auf die Funktion der Subgruppen erlauben.

IC(C)-LM und -CM

In der Appendix vermiformis des Kindes konnten die IC(C)-LM und -CM identifiziert werden. Sie wurden wie im Kolon in die Ring- und Längsmuskulatur eingebettet gefunden und lagen parallel zu den Muskelzellen. Sie besaßen die für die ICC typische Zellmorphologie.

In der Ringmuskulatur waren sie zahlreich in jedem Gesichtsfeld anzutreffen. Ihre Verteilung erschien aber teilweise lückenhaft. Zwischen den Muskelzellen waren die angeschnittenen Dendriten der ICC zu erkennen. Diese Dendriten hatten eine regional unterschiedliche Dichte.

Das zahlreiche Auftreten der IC(C)-CM und deren Axone in der Ringmuskulatur der Appendix entsprach annähernd den Beobachtungen, wie sie für das Kolon beschrieben sind.

Seltener ließen sich die IC(C)-LM in der Längsmuskulatur der Appendix identifizieren. Sie kamen nicht in jedem Gesichtsfeld vor. Somit erschien die beobachtete Dichte der IC(C)-LM in der Längsmuskulatur der Appendix wesentlich kleiner als im Kolon, da die IC(C)-LM im Kolon wesentlich dichter und regelmäßiger anzutreffen sind.^{71,72}

Eine quantitative Verringerung der ICC gegenüber Kontrollpatienten wurde bei Störungen der Motilität des Gastrointestinaltraktes beobachtet, wie z.B. beim Morbus Hirschsprung, der Hypo- und Dysganglionose, der Chagas-Krankheit, der Colitis ulcerosa, der Achalasie und der juvenilen Pylorusstenose.^{71,72}

Die Rarefizierung der IC(C)-LM in der Längsmuskulatur der Appendix gegenüber dem Kolon kann als Hinweis auf eine Motilitätsstörung in der Appendix vermiformis gedeutet werden.

Die erste aufgestellte Hypothese dieser Studie konnte somit bestätigt werden. Die Appendix vermiformis weist im Vergleich zum Kolon eine Rarefizierung und einen unterschiedlichen Aufbau der ICC und dessen Netzwerk auf, denn die IC(C)-SMP und die IC(C)-MP konnten weder in den normalen noch in den entzündeten Appendices ausfindig gemacht werden und die IC(C)-LM und CM erschienen teilweise rarefiziert.

Schlussfolgerungen

Das bedeutet, dass die Appendix keine Schrittmacherzellen und Koordinationszentren für die Erregung hat. Somit könnte ein grundsätzliches Defizit an Erregungselementen im Vergleich zum Kolon bestehen, welches zu Motilitätsstörungen führt.

Berichte in der Literatur stützen die Hypothese, dass die Appendix eine gestörte Peristaltik bzw. eine Motilitätsstörung besitzt. Somit würden die Ergebnisse bestätigt werden.

In verschiedenen pathophysiologischen Untersuchungen wurden die Kontraktion der Appendix oder von Appendixstreifen unter dem Einfluss verschiedener Pharmaka in vitro beobachtet. Es konnten Kontraktionen verschiedener Qualität und zum Teil auch Spontanaktivitäten der Muskulatur beobachtet werden. In keiner dieser Studien wurde aber eine Peristaltik der Muskulatur beobachtet.^{4,42,48}

Kujath berichtete in seinen elektrophysiologischen Experimenten mit in vitro untersuchten Appendixstreifen von lokal unterschiedlichen Kontraktionsstärken. Besonders fiel auf, dass sich verschiedene Abschnitte der gleichen Appendixstreifen abweichend stark kontrahierten.

Er postulierte, dass Bindegewebsnarben und Muskelverlust durch abgelaufene Entzündungen die lokal unterschiedlichen Kontraktionen verursachen.

Es war aber nicht erklärbar, warum auch in den Normalgruppen, die frei von Fibrose und ohne abgelaufene Entzündungen waren, dieselben lokal schwankenden Messwerte der Kontraktionen beobachtet wurden.⁴¹

Diese regionalen Veränderungen können als Hinweise auf eine lokale unterschiedliche muskuläre Dysfunktion durch Erregungsdefizite gedeutet werden. Besonders die regionalen Unterschiede in der Normalgruppe können Ausdruck der fehlenden ICC mit den Schrittmacher- und Koordinationszentren sein.

Westphal berichtete in seinen radiologischen Beobachtungen von schubweisen Entleerungen der Appendix ohne peristaltische Wellen, sondern durch lokale Muskelkrämpfe mit Entleerungsstörungen des distalen Corpus appendicæ.⁷⁶

M. Baggot postulierte in den Ausführungen über die Ätiologie der Appendizitis, dass die Entwicklung von Muskelspasmen und muskulärer Hypertonie zu Fehlfunktionen der Bewegungen führt und es daraufhin zur Appendizitis kommen kann.⁹

Eine theoretische Erklärung für diese Beobachtungen könnte folgende sein.

Nach Sanders führt der Verlust von ICC zu einem Wechsel der charakteristischen slow waves zu einem Muster von lokalen Aktionspotentialen.

Obwohl lokale neuronale Reflexe zum Teil kompensierend wirken, reduziert der Verlust der slow waves die myogene Regulation und hebt die Koordination der Erregung auf. Darunter konnte man eine negative Auswirkung auf den gerichteten Stofftransport beobachten.⁶²

Beim Entfernen von ICC aus Schrittmacherregionen konnte eine Depolarisation der Muskulatur mit einer Erhöhung des Grundtonus und der Wandspannung beobachtet werden, die zu einer Behinderung des Stofftransportes führte.⁶²

Diese Erhöhung des Grundtonus können mit Westphals Beschreibung der Muskelkrämpfe und Baggots postulierter muskulärer Hypertonie der Appendix korrelieren. Dies wäre ein funktionelles Korrelat zu den fehlenden Schrittmacherzellen.

Westphal beschrieb weiterhin, dass sich das proximale Drittel der Appendix wesentlich stärker kontrahierte und sich immer vollständig entleerte, während die distalen zwei Drittel wesentlich schwächer und insuffizienter kontrahierten und sich oft nicht entleerten.⁷⁶

Da sich die untersuchten Abschnitte der Appendix mit den rarefizierten ICC dieser Studie in dem distalen Drittel befanden, welches sich insuffizient entleerte, werden die morphologischen Ergebnisse dieser Studie und die Schlussfolgerung der motilen Dysfunktion gestützt.

Dieses andere Bewegungsmuster der Appendix gegenüber dem Kolon könnte aber nicht nur auf eine Fehlfunktion, sondern auch auf ein anderes System der elektrophysiologischen Erregung zurückgeführt werden.

Westphal beschrieb zwar Muskelspasmen und Entleerungsstörungen seiner untersuchten Appendices, jedoch auch ein vollkommen anderes Bewegungsmuster, als es vom Kolon bekannt ist.

Diese Appendices zeigten keine Peristaltik wie das Kolon, sondern bewegten sich unter Streckung und Stauchung des gesamten Organes.

Westphals Beobachtungen wurden unter Bariumsulfat und Pilokarpineinfluss durchgeführt. Inwieweit sie die physiologischen Bewegungen der Appendix wiedergeben, ist fraglich.⁷⁶

Laut Hanani ist der Plexus myentericus der Appendix anders organisiert als in anderen Teilen des Gastrointestinaltraktes, wie zum Beispiel dem Kolon. Er fand Nerven und Neurone in der circulären und longitudinalen Muskulatur sowie zwischen ihnen. Diese Ganglien waren in verschiedenen Ebenen zu meistens drei Netzwerken organisiert, so dass der myenterische Plexus der Appendix in Subplexi unterteilt ist.³³

Wenn die Ganglien des enterischen Nervensystems in der Appendix anders organisiert sind als im Kolon, ist es möglich, dass die ICC, die mit den Ganglien interagieren, ebenfalls anders organisiert sind. Ein anderes Verteilungsmuster der erregenden Strukturen könnte eine abweichende Erregung und Bewegung des Organs bedingen.

Eine unveröffentlichte Arbeit aus der Arbeitsgruppe, aus der auch diese Arbeit stammt, unterstützt die Hypothese einer motilen Dysfunktion der Appendix.

Sie diskutiert ein im Vergleich zum Kolon rarefiziertes und nicht mehr funktionfähiges Bindegewebsskelett der Appendix, das nur noch segmental vorhanden ist.

Wie bei der Desmose des Kolons ist es der Muskulatur der Appendix nicht möglich, an ein funktionsfähiges Bindegewebsskelett anzusetzen und somit die entwickelte Kraft zielgerichtet auf das Organ zu übertragen.⁷⁷

In verschiedenen Studien wurden Motilitätsstörungen mit dem Verlust der Peristaltik, lokalen Muskelkrämpfen und erhöhter Wandspannung der Appendix vermiformis beobachtet. Dies können Zeichen für Erregungsstörungen sein, die durch die morphologischen Ergebnisse dieser Studie erklärt werden können.

4.3 Keine Unterschiede der ICC zwischen normaler und entzündeter Appendix

Die Rechnung mit dem SAS-Macro von Brunner erbrachte keine signifikant unterschiedlichen Dichten der ICC zwischen der normalen Appendix, der akuten und der chronisch rezidivierenden Appendizitis.

In der grafischen Analyse konnten ebenso keine Unterschiede zwischen den Dichten festgestellt werden. Die grafischen Darstellungen ließen zusätzlich vermuten, dass sich die Dichten in den vier Gruppen annähernd gleich verhalten.

Die aufgestellte Hypothese, dass es eine unterschiedliche Dichte der ICC zwischen der normalen Appendix, der akuten und der chronisch rezidierten Appendizitis gibt, konnte nicht bestätigt werden. Die ICC und deren Netzwerke verhalten sich in der normalen Appendix, der akuten und der chronisch rezidivierenden Appendizitis nicht unterschiedlich.

Dieser Zusammenhang konnte mit der sensiblen SAS-Macro Berechnung untersucht werden. Das SAS-Macro von Brunner ist gerade für Analysen longitudinaler Daten mit geringen Populationen geeignet und ist fähig, Tendenzen in kleinen Kollektiven nachzuweisen.¹⁵

Die Bildung einer Alternativhypothese, dass alle Präparate eine gleiche Dichte der ICC besitzen, konnte unter Berücksichtigung der grafischen Analyse gestützt werden. Die ICC und deren Netzwerke verhalten sich somit in der normalen Appendix, der akuten und der chronisch rezidivierenden Appendizitis annähernd gleich.

Die hohe Anzahl an 280 Einzelmessungen für jedes der fünf Merkmale bei den 28 Patienten stützt die Aussagekraft der grafischen Analyse.

Da bei vielen Motilitätsstörungen eine Rarefizierung der ICC gegenüber Kontrollpatienten beobachtet wurde, muss eine Rarefizierung der ICC mit einer Motilitätsstörung einhergehen. Da die entzündeten Appendices in dieser Studie keine

Rarefizierung der ICC gegenüber den normalen Appendices aufwiesen, ist ein Unterschied in der Motilität zwischen ihnen auszuschließen.

Diese Aussage verwundert, da in der Diskussion um die Ätiologie die Motilitätsstörung eine Rolle spielt. In diesem Zusammenhang erscheinen die Ergebnisse zunächst fraglich.

Im vorherigen Kapitel wurde jedoch beschrieben, dass die Appendix vermiformis in allen 28 Präparaten und somit in allen vier Gruppen ein Defizit der ICC und deren Netzwerke gegenüber dem Kolon aufweist. Somit besteht ein grundsätzlicher Mangel an wichtigen funktionellen Gruppen der ICC der gesunden wie pathologisch veränderten Appendix vermiformis.

Wenn die ICC und die Netzwerke in der gesunden Appendix schon rarefiziert und wahrscheinlich funktionell eingeschränkt sind, dann sind Unterschiede zwischen der gesunden und der entzündeten Appendix vermiformis nicht mehr zu erwarten. Denn wenn die normale Appendix vermiformis eine motorische Dysfunktion besitzt, hat die entzündete ebenfalls eine. Somit sind die Ergebnisse erklärbar.

Da das Erregungsdefizit bei gesunden wie bei entzündeten Appendices zu finden ist, scheint es nicht der Faktor zu sein, der eine Appendizitis auslöst.

Somit dürften die rarefizierten ICC und das Erregungsdefizit nicht an der Auslösung der Appendizitis beteiligt sein. Dementsprechend müssen andere Faktoren an der Genese der Appendizitis beteiligt sein.

4.3.1 Obstruktion

Die durch Obstruktion bedingte intraluminale Druckerhöhung, die sich auf die Wandspannung auswirkt, soll den Perfusionsdruck reduzieren und eine Ischämie erzeugen. Die ischämiebedingten Mukosaschäden fördern eine Einwanderung der Darmkeime und eine Entzündung. Die Ischämie verhindert weiterhin eine suffiziente Immunabwehr und ermöglicht damit das Fortschreiten der Entzündung.²⁰

Diese herkömmliche Theorie zur Erklärung der Ätiologie der Appendizitis durch Obstruktion ist eher unwahrscheinlich.

Gegen eine komplette Obstruktion als primäre Ursache einer Appendizitis sprechen die Versuche von Arnbjornsson und Bengmark, die in ihrer Studie feststellten, dass der erhöhte intraluminale Druck eher als Folge der fortschreitenden Entzündung zu sehen ist.

Sie fanden in fast allen untersuchten phlegmonösen Appendizitiden keine intraluminale Druckerhöhung. Lediglich in den gangränösen konnten regelmäßig Druckerhöhungen gemessen werden, die auf den fortschreitenden Entzündungsprozess zurückgeführt und nicht als Ursache gewertet wurden.^{7,8}

Bei der Obstruktionstheorie zur Ätiologie der Appendizitis ist eine intraluminale Druckerhöhung für ihre Entstehung jedoch notwendig. Die Obstruktion konnte also nicht alleinige Ursache dieser phlegmonösen Appendizitiden sein.

Als Ursache für die Obstruktion werden Kotsteine, lymphoide Hyperplasien und eine lumeneinengende Fibrose angeschuldigt.²⁰

Chang beschrieb lediglich in 6 % von 3000 untersuchten Appendizitiden eine lymphatische Hyperplasie. Auch die Obstruktion durch Kotsteine wurde in dieser Studie nur selten gefunden. Eine lymphatische Hyperplasie oder Kotsteine können also nicht die alleinige Ursache einer Obstruktion sein.^{21,30}

Kotsteine sind außerdem häufig in normalen Appendices zu finden, ohne dass sie Entzündungszeichen aufweisen. In einer Studie wurden z.B. in 27% der Appendices aus Autopsien Kotsteine gefunden. In keiner dieser Appendices fanden sich jedoch Entzündungszeichen.³

Der oberflächliche Mukosaschaden trat in einer Studie von Sisson zeitlich vor der Dilatation der Appendix auf, was durch das Modell der Obstruktion nicht erklärbar war. Die Mukosenschädigung soll nach dem Modell der Obstruktion zeitlich erst nach intraluminale Druckerhöhung und Perfusionsdefizit mit Gewebeschaden auftreten.⁶⁴

Diese Studien lassen den Schluss zu, dass eine Obstruktion des Lumens durch Kotsteine oder andere beschriebene Substrate nicht alleiniger Auslöser der Entzündung sein kann.

Die im vorherigen Kapitel beschriebene motorische Dysfunktion der Appendix mit den Muskelspasmen könnte jedoch eine Obstruktion verursachen. Diese Muskelspasmen wären besonders folgenreich an der Basis der Appendix, indem sie das Lumen abschnüren und eine Obstruktion verursachen könnten.

Westphal beobachtete schon 1937 Muskelspasmen der Appendix, die die Basis zirkulär abschnürten und das Lumen einengten und beschrieb dabei eine Verdickung der Muskulatur der Basis.⁷⁶

Diese funktionelle Obstruktion hätte dann kein substantielles Korrelat, wie Kotsteine oder Fibrosen und wäre in der makroskopischen Analyse nicht nachweisbar. Es sei denn, man könnte eine muskuläre Hypertrophie als Folge des Spasmus der Appendixwand nachweisen.

Im Experiment zeigte sich nach experimenteller Entfernung von ICC eine Zunahme des Muskeltonus und der Muskelspasmen im Gastrointestinaltrakt.⁶² Die gefundene Rarefizierung der ICC in der Appendix können ein morphologisches Korrelat zu diesen beobachteten Muskelspasmen sein.

Somit wären Appendizitiden, die durch Obstruktion ausgelöst wurden, aber keine makroskopisch sichtbare Ursache der Obstruktion zeigen, erklärbar.

Fraglich bleibt nur, ob die Spasmen effizient genug sein könnten, um das Lumen zu obstruieren und eine Verlegung herbeizuführen. Vielleicht gibt es ähnliche Mechanismen wie bei der hypertrophen Pylorusstenose, an deren Genese die ICC ebenfalls beteiligt sind.⁷⁰ Dies wäre in weiterführenden Untersuchungen zu klären.

Die Ergebnisse dieser Studie fügen sich in die Diskussion um die Obstruktion ein. Sie werden durch die vorangestellten Überlegungen gestützt, denn sie bieten einen neuen Erklärungsansatz für die Obstruktion und der Genese der Appendizitis.

4.3.2 Koprostase

Ausser einem generalisierten Prozess wie der Obstruktion, die das ganze Organ betrifft, kann die Koprostase an der Appendizitis beteiligt sein.⁵⁶

Eine motile Dysfunktion kann durch Wandstarre oder Bewegungsarmut mit gefolgter lokaler Stase des Nahrungsbreies zu einer Förderung von Prozessen führen, die eine lokale Entzündung auslösen, denn eine Stase des Nahrungsbreies hätte sicherlich negative Einflüsse auf die bakterielle Flora und Besiedlung der Appendix.

Es ist nicht auszuschließen, dass das lokal verweilende Gemisch aus Bakterien, Nahrungsbestandteilen und Sekreten Irritationen und Entzündungsreaktionen in der Mucosa hervorruft.

Der Vorgang der Verdauung mit Durchmischung und Weitertransport des Darminhalts und ständigem Wechsel des Chymus an den jeweiligen Schleimhäuten kann in der Appendix nicht gewährleistet sein. Diese Stase des Nahrungsbreies scheint in der Appendix auszureichen, um eine Entzündungsreaktion hervorzurufen.

Für die Beteiligung lokaler Prozesse sprechen die Primäraffekte im Anfangsstadium der Appendizitis. Sie sind Zeichen lokaler Entzündungsreaktionen, die den Beginn der Appendizitis markieren und in jedem Frühstadium der Appendizitis zu finden sind.⁵⁶

Sisson beschrieb den frühen oberflächlichen Mucosachaden im zeitlichen Ablauf der Appendizitis, der ebenfalls auf lokale Prozesse hinweist.⁶⁴

Es wurde auch in normalen und nicht entzündeten Appendices eine erhöhte Konzentration an Entzündungsmetaboliten wie IL-2 und TNF alpha gefunden, in denen sie eigentlich nicht zu erwarten waren.⁷⁴

Sie können Zeichen der lokalen Entzündungsprozesse, Irritationen und der Immunantworten sein, die durch das an der Mucosa verweilende Gemisch aus Bakterien, Nahrungsbestandteilen und Sekreten hervorgerufen werden.

Stelzner behauptete schon 1972, dass in der Appendix aufgrund ihrer anatomischen Besonderheiten eine leichte Entzündungsreaktion folgeschwer ist. Sie ist nicht dehnbar, hat viele eng gelagerte Lymphfollikel und nur eine Endarterie zur

Blutversorgung. Sie ist somit den Anforderungen, die die Verdauung an sie stellt, nicht gewachsen und anfällig für eine Entzündung.⁶⁶

Somit können die lokalen Entzündungsprozesse leicht in eine Appendizitis übergehen.

Eine Stase könnte also die Ursache von lokalen Entzündungsprozessen sein, die die Entwicklung einer Appendizitis fördern.

Die fehlenden Subgruppen der ICC können aber die beschriebene motile Dysfunktion verursachen. Da die ICC zwischen der normalen und der entzündeten Appendix keine Unterschiede aufwies, ist ein Unterschied in der motilen Dysfunktion zwischen ihnen unwahrscheinlich. Die normale und die entzündete Appendix sind somit gleichermaßen funktionell gestört.

Diese motile Dysfunktion scheint aber eine ausreichende Bewegung des Appendixinhaltes zu ermöglichen, da viele Appendices entzündungsfrei bleiben und eine ausreichende Durchmischung und Entleerung, die vor einer Appendizitis schützt, gewährleistet ist. Somit kann man von einer physiologischen Koprostase der Appendix sprechen.

Jede Appendix ist aufgrund der motilen Dysfunktion aber anfällig für eine verstärkte Koprostase, die eine Appendizitis auslösen kann. Dies könnte man dann als pathologische Koprostase kennzeichnen.

Es müssen also noch andere Faktoren existieren, die die Koprostase über einen kritischen Punkt hinaus fördern und zur Auslösung einer Appendizitis führen.

4.3.3 Zusätzliche Faktoren

Infektion

Viele Autoren halten eine Infektion als Auslöser der Appendizitis für wahrscheinlich.^{32,37,43}

Unter spezifischen und unspezifischen Infektionen wurde eine erhöhte Rate an Appendizitisfällen beobachtet.^{2,14,37,43}

Die Infektion führt zu einer leichten Hypertrophie der Lymphfollikel. Die hypertrophierten Lymphfollikel fördern den intraluminalen Platzmangel, da die Appendix nicht dehnbar ist.

Die Stase wird durch den intraluminalen Platzmangel verstärkt und es kann zu einer Appendizitis kommen.

Die absolut signifikante Häufung der Appendizits bei Kindern⁵³, bei denen das lymphatische Gewebe physiologisch und obligat hypertrophiert ist und dadurch ein ständiger intraluminaler Platzmangel vorhanden ist, ist ein bedeutender Hinweis auf die Beteiligung der hypertrophierten Lymphfollikel an der Entstehung zusätzlicher Koprostase und der Genese der Appendizitis.

Die Hygienehypothese beschreibt eine Zunahme der Inzidenz der Appendizitis aufgrund verbesserter hygienischer Verhältnisse im 20. Jahrhundert bei einer Zunahme von viralen Erkrankungen gegenüber bakteriellen.¹⁰

Diese Erhöhung der Inzidenz kann ebenfalls auf eine begleitende lymphatische Hypertrophie in der Appendix durch die viralen Erkrankungen zurückgeführt werden. Eine Zunahme der Inzidenz ist unter verschiedenen viralen Erkrankungen gezeigt worden.^{2,14,43}

Es wurde gezeigt, dass es unter verschiedenen Infektionen zu einer Zunahme der Inzidenz der Appendizitis kam. Die Entzündung der Appendix unter verschiedenen Erregern spricht für einen allgemeinen Mechanismus und nicht für einen spezifischen Entzündungsmechanismus der einzelnen Erreger. Da unter allen Infektionen eine Reaktion des lymphatischen Gewebes der Appendix wahrscheinlich ist, kann die Hypertrophie des lymphatischen Gewebes in der Appendix eine wichtige Rolle in der Genese zukommen.

Die Lymphfollikel der Appendix sind dicht gelagert. Die Appendix ist zu keiner Ausdehnung fähig. Somit würde schon eine leichte lokale Vergrößerung der Lymphfollikel eine Zunahme des intraluminalen Platzmangels und der Stase bedeuten. Schon eine leichte lymphatische Hypertrophie könnte somit eine Appendizitis auslösen.

Diese leichte lymphatische Hypertrophie ist nicht in den pathologischen Studien der Vergangenheit erfasst worden. Es wurde eine starke Hypertrophie untersucht, die zur Obstruktion führt. Die leichte Hypertrophie war nicht Gegenstand dieser Untersuchungen. Somit erklärt sich, warum die lymphatische Hypertrophie so selten gefunden wurde.²¹

Die lymphatische Hypertrophie könnte selbst bei geringer Ausprägung in der anfälligen Balance des Stofftransportes in der Appendix ein entscheidender Faktor in der Genese der Appendizitis sein.

Hypersensitive Reaktion

Die Sensibilisierung und allergische Reaktion gegen bestimmte Nahrungsbestandteile wird von einigen Autoren als Ursache einer Appendizitis angesehen.^{5,69,80}

Durch eine Stase liegen die Bestandteile des Nahrungsbreies längere Zeit der Mucosa an. Durch diesen Kontakt kommt es zu einer Förderung der Sensibilisierung.

Bei erneutem Kontakt liegt das Antigen durch die Stase wieder längere Zeit der Mucosa an und verstärkt die Immunantwort.

Somit begünstigt die Stase eine hypersensitive Reaktion. Außerdem kann aufgrund der hypersensitiven Immunreaktion das lymphatische Gewebe der Appendix ebenfalls hypertrophieren und die Entwicklung einer Appendizitis begünstigen. Somit begünstigt die Immunreaktion die Stase.

Fremdkörper

Bei einigen Appendizitiden wurden intraluminale Fremdkörper gefunden.⁴⁰

Einige Fremdkörper können sicherlich durch direkte mechanische Manipulation der Mucosa zur Entzündung führen.

Eine totale Obstruktion durch diese Fremdkörper erscheint eher unwahrscheinlich. Die Morphologie der Fremdkörper muss so beschaffen sein, dass sie das Lumen dicht verschließen können. Sie müssen in das Lumen eindringen und nicht wieder austreten können. Dieser Mechanismus ist kompliziert und liegt sicherlich eher selten vor.

Wahrscheinlicher ist folgender Mechanismus, der wesentlich einfacher ist. Der intraluminale Fremdkörper behindert den Stofftransport in der Appendix und führt zu vermehrter Koprostase. Diese einfache Behinderung führt zur Förderung der Stase und lässt somit die Appendizitis entstehen.

Ernährung

Eine ballaststoffarme Ernährung wird in vielen Arbeiten als Risikofaktor für eine Appendizitis angesehen.^{16,43}

Eine ungünstige Konsistenz des Nahrungsbreies aufgrund der ballaststoffarmen Ernährung kann sicherlich die Stase im Lumen verstärken und die Entzündung fördern.

Der diskutierte ungünstige Einfluss der ballaststoffarmen Ernährung auf die bakterielle Flora kann sich zusätzlich negativ auswirken.

Zusammenfassung

Es ist denkbar, dass trotz der motilen Dysfunktion der Appendix vermiformis ein ausreichender Transport in der Appendix möglich ist, um keine schwerrwiegende Koprostase entstehen zu lassen. Sobald aber zusätzliche Faktoren den Stofftransport verhindern, könnte es zu einer schweren Koprostase und zu einer folgenden Appendizitis kommen.

Somit kann die Motilitätsstörung nur bedingt an der Genese der Appendizitis beteiligt sein. Die fehlenden Unterschiede der ICC in Anzahl und Lokalisation zwischen der normalen und der entzündeten Appendix vermiformis lassen vermuten, dass das Erregungsdefizit und die dadurch resultierende Motilitätsstörung nicht Auslöser der Appendizitis ist.

Die Ergebnisse der Untersuchungen und die Ergebnisse vorangegangener Forschungen anderer Autoren lassen also folgende Hypothese zu:

Das physiologische Defizit an ICC in normalen und entzündeten Appendices verursacht eine „physiologische motile Dysfunktion“ der Appendix vermiformis mit einer physiologischen und notwendigen Koprostase. Diese kann unter anderem aus immunologischen Gründen notwendig sein.

Unter dem Einfluss von zusätzlichen Faktoren (wie z.B. eine mechanische komplette oder inkomplette Obstruktion, lymphoide Hyperplasie, Fibrose u.a.), die letztlich alle eine zusätzliche mehr oder minder starke Lumeneinengung verursachen, kommt es zu einer „pathologischen“ Koprostase, mit den Folgen der verschiedensten Formen der Appendizitis.

4.3.4 Weiterführende Arbeiten

Die Diskussion ist abgeleitet aus den morphologischen Ergebnissen über die ICC und den Berichten anderer Autoren.

Es bedarf aber einer Untermauerung durch nachfolgende Studien:

- Hierzu könnten elektrophysiologische Experimente, die die slow waves in der Appendix erfassen, durchgeführt werden.
- Weiterhin müsste die Struktur der ICC in der Appendix genauer analysiert werden.
- Bildgebende Analysen, die die Bewegung der Appendix in realer Zeit erfassen (wie die Sonographie) und Rückschlüsse auf die Stase in der Appendix erlauben (z.B. mit US-Kontrastmittel bei Koloskopien in die Appendix platziert), können durchgeführt werden.
- Weitere Überlegungen und Nachweise zur Pathogenese der Irritationen und lokalen entzündlichen Prozesse an der Mukosa der Appendix durch die Stase, können folgen.
- Hierzu könnten Vergleiche zu anderen Erkrankungen mit Motilitätsstörungen und Entzündungsvorgängen durchgeführt werden.

4.3.5 Schwächen der Arbeit

Die veränderte Verteilung der ICC gehen oft mit einer Veränderung der glatten Muskelzellen und des enterischen Nervensystems einher. Da diese Elemente interaktiv die Funktion des Organs bestimmen ist in rein morphologischen Studien nicht eindeutig festzustellen, welchem strukturellen Verlust welche funktionelle Bedeutung zukommt.⁷¹

Da die IC(C)-SMP und die IC(C)-MP in der Subgruppenanalyse nicht identifiziert worden sind, konnten sie nicht zwischen den Appendizitisformen verglichen werden. Zum Vergleich wurden lediglich die IC(C)-LM und -CM herangezogen.

Da die IC(C)-SMP die Schrittmacherzellen des Kolons und sehr bedeutend für die Peristaltik und die IC(C)-MP wahrscheinlich für die Koordination der beiden Muskelschichten verantwortlich sind, fehlten für den Vergleich der Appendizitisformen zwei funktionell wichtige Gruppen der ICC.

Wie aussagekräftig der Vergleich der IC(C)-LM und -CM in der Appendix war, kann nur vermutet werden, da deren funktionelle Bedeutung nicht endgültig geklärt ist. Ein Rückschluss auf den Zusammenhang der Verteilung der IC(C)-IM in der Appendix und den funktionellen Konsequenzen ist somit nur eingeschränkt möglich.

Die IC(C)-SMP und die IC(C)-MP fehlen zwar in der Appendix, doch ist es möglich, dass die als IC(C)-LM und -CM identifizierten Zellen über Schrittmacherpotential verfügen und die Organisation der ICC in der Appendix vom Kolon variiert. Somit wäre der Vergleich der IC(C)-LM und -CM wieder sinnvoller, da die wichtigen Schrittmacherzellen in den Vergleich involviert wären.

Die immunhistochemische Färbung mit C-Kit ist die am besten geeignete Methode zur Darstellung der ICC für größere pathologische Studien. Der Goldstandard ist die Identifizierung der ICC mit dem Elektronenmikroskop. Diese Methode erfordert aber einen enormen formalen Aufwand und ist eher für ultrastrukturelle Analysen geeignet.

Die C-Kit Färbung färbt außer den ICC auch Mastzellen an, die aber morphologisch von den ICC differenziert werden können.

Schwäche der C-Kit Färbung ist, dass sie die Existenz einer speziellen Tyrosinkinase an der Oberfläche der ICC nachweist. Jede Veränderung dieses Rezeptors führt zu einem Nichterkennen der ICC.

Ob frühe Entwicklungsstadien oder morphologische Veränderungen der ICC durch die Immunhistochemie immer erfasst werden, ist damit fraglich. Da die Appendix vermiformis ein rudimentäres Organ ist, wäre es möglich, dass die ICC der Appendix verändert sind und das Fehlen von Subgruppen nur ein Fehler der Färbung ist. Da die IC(C)-LM und -CM aber korrekt angefärbt sind, ist ein ähnliches Färbeverhalten der anderen Gruppen zu erwarten. Über ein unterschiedliches Färbeverhalten der verschiedenen Subtypen ist in der Literatur bisher nicht berichtet worden.

Ultrastrukturelle Veränderungen können mit einer lichtmikroskopischen Untersuchung nicht erfasst werden. Ultrastrukturelle Veränderungen der ICC zwischen den Appendizitisformen konnten somit nicht erfasst werden.

Motilitätsstörungen gehen oft mit einer Hypertrophie oder Dilatation des Gewebes einher, die die Quantifizierung der ICC erschweren. Gleiches gilt für das die Entzündung begleitende Ödem. Aus diesem Grund sind alle Präparate dieser Untersuchung nur aus frühen Entzündungsstadien ausgewählt worden. Daher hatte das Ödem wahrscheinlich wenig Einfluss auf die Quantifizierung.

5 Zusammenfassung

Die Ätiologie der Appendizitis ist bisher nicht eindeutig geklärt. Unter der Vorstellung, dass an der Entstehung der Appendizitis eine Motilitätsstörung beteiligt ist, sollten die Interstitial cells of Cajal (ICC) in der Appendix vermiformis erstmals analysiert werden.

Die ICC spielen für die Motilität des Gastrointestinaltraktes eine bedeutende Rolle, wie in vielen pathophysiologischen Untersuchungen gezeigt wurde. Eine Rarefizierung der ICC ist außerdem bei vielen Motilitätsstörungen beobachtet worden.

Es wurden 28 Fälle aus einem Kollektiv von 360 Patienten nach strengen Kriterien ausgewählt und daraus vier Gruppen gebildet. Die Gruppe A war eine Kontrollgruppe. Die Gruppe B bestand aus Patienten mit normalen Appendices und positiver Symptomatik. Die Gruppe C bestand aus Patienten mit einer akuten Appendizitis. In der Gruppe D waren Patienten mit einer chronisch rezidivierenden Appendizitis.

Erstes Ziel war eine Erstbeschreibung der ICC in der Appendix vermiformis durchzuführen. Zweitens sollten die gefundenen ICC der Appendix vermiformis mit den bekannten Daten über die ICC des Kolons verglichen und eventuelle Unterschiede aufgezeigt werden. Diese Arbeit sollte drittens die ICC und deren Axone in der Appendix quantifizieren und zwischen den vier Gruppen vergleichen, um einen vermuteten Unterschied der ICC zwischen normaler und entzündeter Appendix zu suchen.

Die ICC wurden in 28 Präparaten mit einer immunhistochemischen Methode mittels C-kit Antikörpern angefärbt und analysiert.

Die C-kit positiven Zellen wurden aufgrund der spezifischen Färbemethode und den morphologischen Charakteristika eindeutig identifiziert.

Die Subgruppen der ICC der Appendix hatten eine unterschiedliche Struktur im Vergleich zum Kolon. Es konnten in der Appendix vermiformis keine Subgruppe IC(C)-SMP gefunden werden, die im Kolon eine Schrittmacherfunktion und eine bedeutende Funktion für die Motilität inne haben.

Die Subgruppe der IC(C)-MP konnte in der Appendix ebenfalls nicht identifiziert werden. Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob sie in der Appendix vermiformis nicht existieren oder anders organisiert sind als im Kolon.

Die IC(C)-LM in der Längsmuskulatur der Appendix waren dem Kolon gegenüber rarefiziert. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede der IC(C)-CM in der Ringmuskulatur der Appendix gegenüber dem Kolon gefunden.

Weitere, vom Kolon nicht bekannte ICC Subtypen konnten nicht gefunden werden.

Außerdem wiesen die ICC zwischen den vier Patientengruppen, also zwischen der normalen und der entzündeten Appendix vermiformis keinen Unterschied auf.

Aus der Rarefizierung der ICC und dem Fehlen funktionell wichtiger Subgruppen in der Appendix vermiformis ließ sich durch den Vergleich zum Kolon die Schlussfolgerung ziehen, dass die normale und die entzündete Appendix ein Erregungsdefizit an ICC besitzen. Dieses Erregungsdefizit lässt nach den bisherigen Erkenntnissen keine Peristaltik und keinen Stofftransport zu, wie man es vom Kolon kennt. Es weist eher auf eine Wandstarre oder Spasmen der Muskulatur durch Fehlinnervationen hin.

Diese morphologischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen korrelieren mit beschriebenen Motilitätsstörungen der Appendix in mehreren pathophysiologischen Analysen und bildgebenden Beobachtungen.

Da sich die ICC und deren Axone in der normalen und der entzündeten Appendix vermiformis quantitativ nicht unterschieden, schien allein die Rarefizierung dieser Zellen nicht der Auslöser der Appendizitis zu sein.

Durch die Rarefizierung der in der Appendix erstmalig nachgewiesenen ICC und dem Erregungsdefizit kommt es schlussfolgernd zur Reduktion der Motilität jeder Appendix vermiformis. Diese daraus folgende, an sich „physiologische“ Koprostase im

Appendixlumen scheint aber als alleiniger ätiologischer Faktor zur Erklärung der Entstehung einer Appendizitis nicht auszureichen.

Zusätzliche Faktoren wie Kotsteine, Fibrosen und vor allem lymphatische Hyperplasien durch Infektionen sowie andere Ursachen scheinen die Koprostase zu verstärken und somit zu einer „pathologischen“ Koprostase zu führen. Erst unter dem zusätzlichen Einfluss dieser Faktoren kommt es zur Ausbildung einer der Formen der Appendizitis.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Adamitis D, Roma-Giannikou E, Karamolegou K, Tselalidou E, Constantopoulos A: Fiber intake and childhood appendicitis. *International Journal of Food Sciences Nutrition*. 2000: 51: S.153
- ² Addiss DG, Shaffner N, Fowler BS, Tauxe RV: The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 1990: 132: S.910
- ³ Andreou P, Blain S, du Boulay CEH: A histopathological study of the appendix at autopsy and after surgical resection. *Histopathology* 1990: 17: S.427-431
- ⁴ Antal A, Szolcsanyi J, Bartho L: Motor response to electric spatial stimulation of isolated intact and inflamed human appendix. *Acta Chirurgica Hungarica* 1991: 32(1): S.33-38
- ⁵ Aravindan KP: Eosinophils in acute appendicitis: Possible significance. *Indian J Pathol Microbiol*. 1997: 40: S.491-498
- ⁶ Arnbjörnsson E: Acute appendicitis and dietary fiber. *Arch Surg*.1983: 118: S.868
- ⁷ Arnbjörnsson E, Bengmark S: Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand*. 1983: 149: S.789-791
- ⁸ Arnbjörnsson E, Bengmark S: Role of obstruction in the pathogenesis of acute appendicitis. *Am J Surg*. 1984: 147: S.390-392
- ⁹ Baggot MG: Aseptic appendicitis, exemplifying the universal disorder, namely muscular and endocameral hypertension, which initiates various secondary diseases including infections. *Medical Hypotheses*. 1999: 53(5): S.429-431
- ¹⁰ Barker DJP, Osmond C, Golding J: Acute appendicitis and bathrooms in three samples of british children. *B M J* . 1988: 296: S.956-959

- 11 Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE: The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis- Revisited. *Ann Surg.* 1990: 211: S.165-171
- 12 Bonzanigo C: Zum Krankheitsbild der sogenannten "chronischen Appendizitis". *Schweiz Rundschau Med.* 1981: 70: S.953-962
- 13 Brender JD, Weiss NS, Koepsell TD, Marcuse EK: Fiber intake and childhood appendicitis. *Am J Public Health.* 1985: 75: S.399
- 14 Brumer M: Appendicitis: seasonal incidence and postoperative wound infection. *British Journal of Surgery.* 1970: 57: S.93
- 15 Brunner E, Domhof S, Langer F: Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments, expanded and translated edition New York, John Wiley and Sons, 2002: 0-471-44166-X.
- 16 Burkitt DP: The aetiology of appendicitis. *British Journal of Surgery* 1971: 58: S.695
- 17 Burkitt DP: Epidemiology of large bowel disease: the role of fibre. *Proc Nutr Soc* 1973: 32: S.145
- 18 Cajal SR: Sur les ganglions et plexus de l'intestine. *Compt Rend Soc Biol* 1893: S.217-223
- 19 Campbell KL, De Beaux AC: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and appendicitis in patients aged over 50 years. *Br J Surg* 1992: 79: S.967
- 20 Carr NJ: The pathology of acute appendicitis. *Annals of Diagnostic Pathology* 2000: 4: S.46-58
- 21 Chang AR: An analysis of the pathology of 3003 appendices. *Aust N Z J Surg* 1981: 51: S.169-178
- 22 Christensen JA: Commentary on the morphological identification of interstitial cells of Cajal in the gut. *J Auton Nerv Syst* 1992: 37: S.75-88
- 23 Cifti AO, Tanyel FC, Buyukpamukcu N: Appendicitis after blunt abdominal trauma: Cause or coincidence? *Eur J Pediatr Surg* 1996: 6: S.350-353

- ²⁴ Coggon D, Barker DJ, Gruddas M, Oliver RH: Housing and appendicitis in Anglesey. *J Epidemiolo Comm Health* 1991: 45: S.244
- ²⁵ Cove-Smith JR, Langman JS: Appendicitis and dietary fibre. *Gut*. 1975: 16: S.409
- ²⁶ Dachman AH, Nichols JB, Patrick DH: Natural history of the obstructed rabbit appendix: Observations with radiography, sonography and CT. *Am J Roentgenol* 1987: 148: S.281-284
- ²⁷ Dueholm S, Bagi P, Bud M: Laboratory aid in the diagnosis of acute appendicitis. *Dis Col Rectum* 1989: 32: S.855
- ²⁸ Faussonne-Pellegrini MS, Cortesini C: The muscle coat of the lower esophageal sphincter in patients with achalasia and hypertensive sphincter. An electron microscopic study. *J Submicrosc Cytol* 1985: 17: S.673-685
- ²⁹ Gauderer MW, Crane MM, Green JA, DeCou JM, Abrams RS: Acute appendicitis in children: importance of family history. *Journal of Pediatric Surgery* 2001: 36: S.1214
- ³⁰ Gray GF, Wackym PA: Surgical pathology of the vermiform appendix. *Pathol Annu* 1986: 2: S.111-144
- ³¹ Gurleyk E, Gurleyk C, Unalmiser S: Accuacy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's impression. *Dis Col Rectum* 1995: 38: S.1270
- ³² Hagger R, Finalayson C, Kahn F, DeOliveira R, Chimelli L, Kumar D: A deficiency of interstitial cells of Cajal (ICC) in chagasic megacolon. *Gastroenterology* 1998: 114: S.A758A758
- ³³ Hanani M: Multiple myenteric networks in the human appendix. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2004: 110: S.49-54
- ³⁴ Hennington MH, Tinsley EA, Proctor HJ: Acute appendicits following blunt abdominal trauma: Incidence or coincidence?. *Ann Surg*. 1991: 214: S.61-63

- ³⁵ Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ: Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1997: 18: S.393-403
- ³⁶ Isozaki K, Hirota S, Miyagawa J, Taniguchi M, Shinomura Y, Matsuzawa Y: Deficiency of c-kit positive cells in patients with a myopathic form of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterology* 1997: 92: S.332-334
- ³⁷ Jackson RH, Kennedy J, Gardner PS: Viruses in the aetiology of acute appendicitis. *Lancet*. 1966: 2: S.711-715
- ³⁸ Kenny SE, Connell MG, Rintala RJ, Vaillant C, Edgar DH, Lloyd DA: Abnormal colonic interstitial cells of Cajal in children with anorectal malformations. *J Pediatr Surg*. 1998: 33: S.130-132
- ³⁹ Kenny SE, Vanderwinden JM, Rintala RJ : Delayed maturation of the interstitial cells of Cajal: a new diagnosis for transient neonatal pseudoobstruction. Report of two cases. *J Pediatr Surg* 1998: 33: S.94-98
- ⁴⁰ Klinger PJ, Smith SL, Abendstein BJ: Management of ingested foreign bodies within the appendix: A case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1997: 92: S.691-693
- ⁴¹ Koh SD, Sanders KM, Ward SM: Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. *J Physiol*. 1998: 513: S.203-213
- ⁴² Kujath E, Bruch HP, Schmidt E, Menges D: Biomechanische und histologische Untersuchung zur Pathogenese der Appendizitis. *Der Chirurg*. 1980: 51: S.589-591
- ⁴³ Lerner AJ: The aetiology of appendicitis. *British Journal of Hosp M* 1988: 39: S.540
- ⁴⁴ Lau WY, Teoh-Chan CH, Fan ST: The bacteriology and septic complication of patients with appendicitis. *Ann Surg* 1984: 200: S.576-581

- ⁴⁵ Lu G, Qian X, Berezin I, Telford GL, Huizinga JD, Sarna SK: Inflammation modulates in vitro colonic myoelectric and contractile activity and interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol* 1997: 273: S.1233-1245
- ⁴⁶ Luckmann R, Davis P: The epidemiology of acute appendicitis in California: racial, gender, and seasonal variation. *Epidemiology* 1991: 2: S.323
- ⁴⁷ Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K: Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992: 116: S.369-375
- ⁴⁸ Mansuri SM, Jindal MN: Effect of some drugs on human appendix. *Ind J Physiol Pharmac* 1979: 23(3): S.229-233
- ⁴⁹ Martin D, Gustafson TL: A cluster of true appendicitis cases. *American Journal of Surgery* 1985: 150: S.554
- ⁵⁰ Matheson LM, Henderson JB, Hole D, Dunnigan MG: Changes in the incidence of acute appendicitis in Glasgow Asian and white children between 1971 and 1985. *Journal of Epidemiology Comm Health* 1988: 42: S.290
- ⁵¹ Naader SB, Archampong EQ: Acute appendicitis and dietary fibre intake. *WAJM* 1998: 17: S.264
- ⁵² Nelson M, Morris J, Barker DJ, Simmonds S: A case-control study of acute appendicitis and diet in children. *J Epidemiology Comm Health* 1986: 40: S.316
- ⁵³ Ohmann C, Franke C, Kraemer M, Yang Q: Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizites. *Der Chirurg* 2002: 73: S.769-776
- ⁵⁴ Ordog T, Baldo M, Danko R, Sanders KM: Plasticity of electrical pacemaking by interstitial cells of Cajal and gastric dysrhythmias in W/W mutant mice. *Gastroenterology* 2002: 123: S.2028-2040
- ⁵⁵ Pieper R, Kager L, Tidefeldt U: Obstruction of appendix vermiformis causing acute appendicitis: An experimental study in the rabbit. *Acta Chir Scand* 1982: 148: S.63-72

- ⁵⁶ Remmele W: Pathologie. Band 2, Berlin Heidelberg, Springer, 1996: S.495-508
- ⁵⁷ Roberts JP: Quantitative bacterial flora of acute appendicitis. Arch Disease Childhood 1988: 63: S.536-540
- ⁵⁸ Roma E, Adamitis D, Nikolara R, Constantopoulos A: Diet and chronic constipation in children. JPGN 1999: 28: S.169
- ⁵⁹ Rumessen JJ: Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the colonic submuscular border in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1996: 111: S.1447-1455
- ⁶⁰ Rumessen JJ, Vanderwinden JM: Interstitial cells in the musculature of the gastrointestinal tract: cajal and beyond. International Review of Cytology 2003: 229: S.115-208
- ⁶¹ Sander KM, Ördög T, Koh S, Ward SM.: Anovel pacemaker mechanism drives gastrointestinal rhythmicity. News Physiol Sci 2000: 15: S.291-298
- ⁶² Sander KM, Ördög T, Koh SD, Torihashi S, Ward SM: Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. Neurogastroenterology and Motility 1999: 11(5): S.311-338
- ⁶³ Sanders KM: A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996: 111: S.492-515
- ⁶⁴ Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC: Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. Am J Surg 1971: 122: S.378-380
- ⁶⁵ Smith TK, Reed JB, Sanders KM: Origin and propagation of electrical slow waves in circular muscle of canine proximal colon. Am J Physiol 1987: 252: S.C215-C224
- ⁶⁶ Stelzner F, Lierse W: The cause of the appendicitis(German). Langenbecks Arch Chir 1972: 332: S.273-286

- ⁶⁷ Thomsen L, Robinson TL, Lee JCF, Farraway LA, Hughes MJG, Andrews DW, Huizinga JD: Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998; 4: S.848-851
- ⁶⁸ Thuneberg L: Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells. *Adv Anat Embry Cell Biol* 1982; 71: S.1-130
- ⁶⁹ Tsuji M, Puri P, Reen DJ: Characterisation of the local inflammatory response in appendicitis. *J Ped Gastroenterol Nutrition* 1993; 16: S.43-48
- ⁷⁰ Vanderwinden JM, De Liu H, Laet MH, Vanderhaeghen JJ: Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology* 1996; 111: S.279-288
- ⁷¹ Vanderwinden JM, Rumessen JJ : Interstitial cells of cajal in human gut and gastrointestinal disease. *Microsc Res Tech* 1999; 47: S.344-360
- ⁷² Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, De Descamps D, Laet MH, Vanderhaegen JJ: Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 1996; 111: S.901-910
- ⁷³ Wagner JM, McKinney P, Carpenter JL: Does this patients have appendicitis?. *J A M A* 1996; 276: S.1589
- ⁷⁴ Wang Y, Reen DJ, Puri P: Is ahistological normal appendix following emergency appendectomy always normal?. *Lancet* 1996; 347: S.1076-1079
- ⁷⁵ Ward SM: Interstitial cells of Cajal in enteric neurotransmission. *Gut* 2000; 47(Suppl 4): S.40-43
- ⁷⁶ Westphal K: Appendizitis und Kotstein als Folge gestörter Appendixfunktion. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1934; 14: S.499-504
- ⁷⁷ Wit C: Die Desmose der Appendix vermiformis- ein Strukturdefizit als Faktor der Ätiopathogenese der kindlichen Appendizitis. *Dissertationsschrift, Jahrgang 2004, Zentrale Universitätsbibliothek Berlin, Signatur 2005 B 6*

- ⁷⁸ Yamataka A, Kato Y, Tibboel D: A lack of intestinal pacemaker (c-kit) in aganglionic bowel of patients with Hirschsprung`s disease. J ped Surg 1995: 30: S.441-444
- ⁷⁹ Yamataka A, Ohshiro K, Kobayashi H: Abnormal distribution of interstitial pacemaker (C-KIT-positive) cells in an infant with chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. J Pediatr Surg 1998: 33: S.859-862
- ⁸⁰ Ziegler HK: Etiology and pathogenesis of appendicitis (german). Langenbecks Arch Chir 1972 : 330: S.209-219

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich die vorliegende Dissertation selbständig und unter Zuhilfenahme der angegebenen Methoden und Literatur erarbeitet zu haben.

Ferner erkläre ich, weder diese noch eine andere Dissertation bereits für eine Promotion eingereicht zu haben.

André Richter

Berlin, März 2005

Lebenslauf

Tabelle 4: Lebenslauf

Name, Vorname:	Richter, André
Geburtsdatum:	17.08.1977
Geburtsort	Berlin-Staaken
Familienstand:	eheähnliche Gemeinschaft, einen Sohn
Schulbildung:	1984-1992 Grundschule Adolf Diesterweg, Falkensee, Landkreis Havelland
	1992-1997, Lise-Meitner-Gymnasium, Falkensee, Abitur, Abschlussnote: 1,7
Studium:	1997-2004, Studium der Humanmedizin an der Humboldt- Universität zu Berlin, Abschlussnote 1,9
Beruflicher Werdegang	Seit 04/2005 Assistenzarzt für Radiologie an den DRK Kliniken Berlin Westend und Mark Brandenburg
Promotion	Einreichung der Dissertation im März 2005

André Richter

Berlin, März 2005

Danksagung

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. J. Wit für die hervorragende Betreuung und Unterstützung sowie Herrn Prof. Dr. M. Vogel für die Überlassung des Themas gedankt.

Herr Prof. Dr. Meyer stellte mir freundlicherweise einen Arbeitsplatz im Labor für Herzpathologie des Deutschen Herzzentrum Berlin zur Verfügung und ermöglichte mir, eine moderne und computergestützte Analyse durchzuführen.

Des Weiteren danke ich Jean-Marie Vanderwinden, M.D., Ph.D. im Institut für Neurophysiologie der Freien Universität Brüssel, Belgien für die Unterstützung bei der Anfärbung der Präparate.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Sölva Kahl, die mich unterstützte, motivierte und mir immer beiseite stand.