

4 Diskussion

4.1 Chronische Bauchschmerzen und operativer Therapieansatz

Auffällig ist wie anfangs erwähnt, dass in den Publikationen zu Rom II und III eine etwaige Erkrankung der Appendix nicht in Betracht gezogen wird. Sie wird hier nicht einmal diskutiert.

Das mag gerade bei pädiatrischen Patienten angesichts der klinischen Bedeutung der Appendizitis erstaunen. Es wird aber nachvollziehbar, wenn man sich den Ansatz des Rom-Komitees vor Augen hält.

Am Anfang stand Thompsons (50) internistische Forschung zum Reizdarmsyndrom. Im weiteren Verlauf wurden auch Pädiater in das Projekt einbezogen. Das Ziel war jedoch weiterhin die Ergründung von Beschwerden ohne organisches Korrelat. Man hatte also Patienten mit oftmals langwierigen aber letztlich nicht bedrohlichen Beschwerden vor Augen. Bei einer Erkrankung der Appendix denkt man hingegen zumeist an die akute Appendizitis. Diese kann unbehandelt über Perforation und Peritonitis innerhalb kurzer Zeit letal verlaufen. Seit längerer Zeit bestehende Bauchschmerzen ausgerechnet auf eine Erkrankung der Appendix zurückzuführen, mag daher auch von den beteiligten Pädiatern nicht in Betracht gezogen worden sein.

Die Autoren der Metaanalyse in *Pediatrics* (48) halten hingegen den Nutzen einer operativen Therapie ausdrücklich für nicht erwiesen. Sie zitieren eine 1997 erschienene Studie von Stringel (45), im Rahmen derer 10 von 13 Patienten im Verlauf einer diagnostischen Laparoskopie von ihren Schmerzen befreit wurden. Weitere Studien zu operativen Ansätzen in der Therapie wiederkehrender Bauchschmerzen gebe es nicht. Stringels Untersuchung galt primär dem möglichen Nutzen der Laparoskopie zur Abklärung unklarer Bauchschmerzen. Als Ursache der Beschwerden fanden sich auch internistische und gynäkologische Diagnosen wie entzündliche Darmerkrankungen, Salpingitiden und Ovarialzysten. Er empfiehlt jedoch abschließend die Appendektomie, sofern sich keine andere Erklärung findet. Es sei dann auch eine makroskopisch unauffällige Appendix zu entfernen.

Dass Stringel derartige Empfehlungen aus einer Studie mit 13 Patienten ableitet, wirkt sicher bemerkenswert. Und trotz der geringen Fallzahl wird seine Studie in jüngeren Artikeln zu diesem Thema häufig zitiert. Es finden sich aber durchaus ältere

chirurgische Publikationen, in denen die Appendektomie bei chronischen Bauchschmerzen unklarer Genese befürwortet wird. Schisgall (41) veröffentlichte bereits 1980 eine Erfolgsquote von 96%. Stylianos (47) sprach sich noch ein Jahr vor der Veröffentlichung von Stringels Ergebnissen dafür aus, im Zweifelsfall die Appendektomie durchzuführen. Stringel sieht seine eigenen Ergebnisse durch deren Untersuchungen bestätigt. Während aber zuvor der Eingriff konventionell durchgeführt wurde, hat er 1994 im Rahmen diagnostischer Laparoskopien die Appendektomie durchgeführt, sofern andere auffällige Befunde nicht vorlagen. Neu war somit lediglich seine Empfehlung, den diagnostischen Eingriff gegebenenfalls zur laparoskopischen Appendektomie zu erweitern. Diese betrachtete er schon damals als komplikationsarmes Verfahren.

In späteren Jahren kamen weitere Studien zur Appendektomie bei chronischen Bauchschmerzen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Stevenson (44) berichtete 1999, er habe 49 von 50 Kindern durch Appendektomie von Ihren Beschwerden heilen können. Histologisch seien vor allem fibrotische Veränderungen und Kotsteine nachgewiesen worden. Die Beschwerden führt er letztlich auf kolikartige Kontraktionen der Appendix zurück. Drei Jahre zuvor hatte Gorenstin (18) seine Erfolgsquote von 88,5% (23 von 26 Kindern) ebenfalls durch eine Kolik der Appendix in Folge von Kotsteinbildung erklärt. Dieses Erklärungsmodell wurde schon 1980 von Schisgall (41) vorgebracht, nachdem er bei 67 von 70 Kindern nach der Appendektomie ein Sistieren der Beschwerden beobachtet hatte. Sowohl Gorenstin als auch Schisgall hatten zuvor ausgiebige radiologische Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt. Diese hatten dem Nachweis einer Verlegung des Appendixlumens und dem Ausschluss von Obstruktionen der Harnwege und Gallengänge gedient. In wie vielen Fällen diese Untersuchung keinen pathologischen Befund ergeben hat, ist Ihren Publikationen jedoch nicht zu entnehmen.

Hier setzt die Kritik von Stylianos (47) an. Er kam 1996 zu dem Ergebnis, dass nur etwa 5% der durchgeführten radiologischen Untersuchungen eine Erklärung für die wiederkehrenden Bauchschmerzen seiner kinderchirurgischen Patienten lieferten. Die damit verbundene Strahlenbelastung, die Kosten und die verzögerte Therapie seien somit nicht gerechtfertigt. Er empfiehlt, nach der Sonographie des Abdomens ggf. sofort zur diagnostischen Laparoskopie zu schreiten. Die Strukturen in Abdomen und Becken

seien mit keinem anderen Verfahren besser zu beurteilen. Im Zweifelsfall sei zeitgleich die Appendektomie durchzuführen. Etwa 4 Monate nach diesem Verfahren seien 100% der Patienten beschwerdefrei gewesen. Die Fallzahl beträgt allerdings lediglich 11 Kinder.

Inzwischen ist die diagnostische Laparoskopie aus Sicht vieler Autoren ein anerkannter Bestandteil der Abklärung chronischer Bauchschmerzen. Sofern andere Befunde wie Meckeldivertikel, Ovarialzysten oder Hernien nicht vorliegen wird im Allgemeinen die zeitgleiche Appendektomie befürwortet. DeCou (**10**) riet 2004 sogar, die Appendix ungeachtet anderer Befunde zu entnehmen. Häufig seien auch im makroskopisch unscheinbaren Präparat histologisch Auffälligkeiten wie Kotsteine und Vernarbungen nachweisbar. Panchalingam (**32**) und Kolts (**22**) kommen in aktuellen Veröffentlichungen zu gleichartigen Ergebnissen. Die Patienten seien mit deutlicher Mehrheit von ihren Schmerzen befreit worden. Die Fallzahlen betragen hierbei 30 (DeCou), 44 (Kolts) bzw. 11 Patienten (Panchalingam). Dabei schwanken die Heilungsraten zwischen 70% (Kolts) und 97% (DeCou).

Dennoch äußern auch einige Chirurgen Kritik an dem Eingriff, den sie nicht für indiziert halten. Blanco (**5**) gibt die Erfolgsquote nach Appendektomie nur mit 14,4% an. Er betrachtet diese Patienten jedoch als Teil eines Gesamtkollektivs, zu dem er auch Kinder mit Ernährungsfehlern, nachgewiesener Infektion mit *H. pylori*, Infektionen des Rachenrings und gynäkologischen Erkrankungen zählt.

Stroh (**46**) beobachtete zwar bei 83% der Patienten ein Sistieren der Schmerzen nach dem Eingriff und sieht die Erklärung in der histologisch nachgewiesenen chronischen Appendizitis. Bei 56% der Patienten sei die Appendektomie jedoch bei gleichzeitigem Vorliegen anderer Befunde wie Lymphadenitiden, gynäkologischen Erkrankungen oder Adhaesionen erfolgt. Die chronische Appendizitis sei somit nicht eindeutig als Ursache der Beschwerden ausgemacht.

Weitere Autoren (**7, 28, 49**) raten dazu, im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie eine makroskopisch unauffällige Appendix zu belassen. Sie sehen in einer „normalen“ Appendix keine Ursache für Bauchschmerzen. Die Operation, in diesem Zusammenhang teilweise als „negative Appendektomie“ bezeichnet, sei nicht erfolgversprechend. Die Kosten und Risiken des Eingriffs seien somit nicht gerechtfertigt (**4, 15**).

Gemein ist diesen Autoren, dass sie den Begriff „normal“ auf jede Appendix anwenden, die keine Zeichen einer akuten Entzündung aufweist. Auch wird in den hier zitierten Studien der Eingriff stets nach dem Erfolg bei der Bekämpfung unklarer oder rezidivierender Bauchschmerzen bewertet.

Zwar trifft es zu, dass der Vorteil des laparoskopischen Vorgehens noch im vergangenen Jahrzehnt kontrovers diskutiert wurde. Die Publikationen der letzten Jahre kommen hingegen zu dem Schluss, dass die Laparoskopie in den Händen des erfahrenen Chirurgen ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren ist. Im Vergleich mit der konventionellen Appendektomie werden neben der Möglichkeit der differentialdiagnostischen Beurteilung des Abdomens auch der kürzere Krankenhausaufenthalt, die geringere Rate an Wundinfekten, das Vermeiden von Verwachsungen sowie der deutlich geringere Wundschmerz als Vorteile angeführt (**16, 17, 52, 53**).

Unser Ansatz war es, den postoperativen Verlauf der sog. „negativen Appendektomie“ zu überprüfen. Hierzu haben wir anstatt der Beschwerden vor dem Eingriff die histologisch „normale“ Appendix als Auswahlkriterium definiert. Anhand des Befindens unserer Patienten nach dem Entfernen der nicht akut entzündeten Appendix soll hier quasi die Gegenprobe erfolgen. Nicht nur, dass sich dieser Ansatz bisher in der kinderchirurgischen Literatur nicht findet. Er hat es uns darüber hinaus erlaubt, in vergleichsweise kurzer Zeit eine wesentlich größere Fallzahl zu erzielen. So hat Schisgall (**41**) in einem Zeitraum von 14 Jahren 70 Patienten aufgrund ihrer wiederkehrenden Schmerzen operiert. Stylianos (**47**) kommt innerhalb von 2 Jahren auf 15 Eingriffe. Stringel berichtet von 13 Patienten aus 3 Jahren. Stevenson (**44**) rekrutierte seine 52 Fälle über 12 Jahre.

Wir berufen uns dagegen auf 135 Fälle aus insgesamt 495 Appendektomien im Zeitraum von Januar 1998 bis August 2000. Der Anteil „normaler“ Appendices an sämtlichen Eingriffen - er beträgt in unserem Fall 27% - ist dabei durchaus nicht unüblich. Er wird mit bis zu 30% beschrieben (**2, 4, 15**).

Die von uns erreichte Erfolgsquote von 88,5% liegt lediglich im mittleren Bereich der schon beschriebenen Spanne (Kolts 70%, Stevenson 97%). Dies mag daran liegen, dass wir nur völlige Schmerzfreiheit als Erfolg gewertet haben. Dass von den 13 Patienten mit verbleibenden Beschwerden 6 eine erneute Vorstellung nicht für nötig

hielten und weitere 6 keine Laparoskopie wünschten, scheint diese Erklärung zu unterstützen. Lediglich die Patientin mit der neu aufgetretenen Ovarialzyste stimmte einem erneuten Eingriff zu.

Zwar fanden sich bei den Studien, im Rahmen derer Patienten aufgrund wiederholter Beschwerden operiert wurden, histologisch auch Fälle von akuter Appendizitis. Doch diese waren in der Minderheit. Kolts gibt deren Anteil mit 8/44 an, Schisgall mit 3/70. Stevenson spricht gar von null Fällen. Der Vergleich mit unseren Ergebnissen scheint daher trotz unterschiedlicher Auswahl der Patienten gerechtfertigt.

Ob die Patienten mit histologisch akuter Appendizitis auch sämtlich postoperativ schmerzfrei waren, geht aus den Publikationen nicht eindeutig hervor.

Erwähnenswert sind jedoch die Fälle, in denen sich weder eine akute Entzündung noch Kotsteine oder fibrotischer Umbau im Sinne einer Defektheilung nach abgelaufener Entzündung fanden. Diese im eigentlichen Sinne als normal zu bezeichnenden Präparate werden immer wieder beschrieben (Stylianos 27%, Stevenson 14%, DeCou 13%, Morgenstern 5%). Auch diese Patienten waren nach dem Eingriff - bei uns und anderen Autoren - mit großer Mehrheit schmerzfrei.

Der histologische Befund mag sich nach jetzigem Stand von Forschung und Technik nicht mit Sicherheit noch vor der Appendektomie prognostizieren lassen (**15, 29**). Auch Morgenstern konnte an den 495 Appendektomien unseres Hauses keine Korrelation zwischen Untersuchungsbefunden und Histologie feststellen. Ebenso ließ sich in der hier beschriebenen Untergruppe kein Zusammenhang zwischen der Diagnostik vor dem Eingriff und dem postoperativen Verlauf aufdecken. Ungeachtet dessen konnten wir in 100 Fällen „negativer Appendektomie“ das positive klinische Ergebnis nachweisen. Wenn man diese Patienten zu den 360 Fällen einer histologisch nachgewiesenen akuten Appendizitis hinzuzählt, war der Eingriff in 460 von 495 Fällen gerechtfertigt. Dies entspricht einer Quote von 93%. Der wie schon erwähnt mit bis zu 30% beschriebene Anteil vermeintlich fehlerhafter Indikationsstellung sinkt demnach auf 7%. Diese Ergebnisse bestärken uns in der Meinung, Patienten, deren Symptomen eine Appendizitis zugrunde liegen könnte, bei nicht eindeutigen Labor- und Sonographiebefunden im Zweifelsfall zu operieren. Doch welche Erklärungsmodelle gibt

es für diese Beschwerden, wenn eine akute Entzündung vom Pathologen nicht bestätigt werden kann?

4.2 Pathologie der nicht-akuten Appendizitis

Kolik der Appendix

Eine weit verbreitete Theorie ist die Kolik der Appendix. Schisgall (41) fiel 1980 auf, dass sich in 72,8% seiner Präparate Kotsteine fanden. Er führt die Beschwerden seiner Patienten auf eine Dehnung der Appendixwand durch den verhaltenen und verhärteten Stuhl zurück. Zeitweise gesteigert werde der Schmerz durch die Kontraktion der Appendix bei dem erfolglosen Versuch, den Inhalt aus dem Lumen zu befördern. Schisgall beruft sich unter anderem auf die Ergebnisse von Bowers, der 1939 durch Dehnung und elektrisch induzierte Kontraktion der Appendix Schmerzen am wachen Individuum ausgelöst hat. Er sieht hier eine Parallele zu den oft ebenfalls sichtbar gedehnten Appendices seiner Patienten.

Auffällig ist der Befund, den Schisgall vor dem Eingriff an seinen Patienten erhoben hat. Es finde sich zwar oftmals ein Druckschmerz im rechten unteren Quadranten, die Patienten hätten die Schmerzen jedoch zumeist als periumbilical beschrieben. Die Erklärung sieht er in der Projektion schmerzbedingter Afferenzen aus der Serosa in das Dermatom Th10 im Sinne einer Head'schen Zone.

Dass die Appendix strukturbedingt zur Koprostase neigt, ist seit langem bekannt. Schwachpunkte ihres Bauplans sind diesbezüglich die Gerlachklappe, die ausgeprägten Lymphfollikel und die geringen Dehnbarkeit der Appendixwand (siehe 1.3 Pathologie der Appendix). Funktionell kommt eine nur ungerichtet ablaufende Peristaltik hinzu, die Rössle bereits 1927 beschrieben hat.

Eine Erklärung für dieses funktionelle Defizit bieten möglicherweise die Cajal-Zellen. Sie haben in der Peristaltik des Gastrointestinaltraktes die Funktion eines Schrittmachers. Richter (40) hat sie an unserer Klinik erstmals in der Appendix nachgewiesen.

Gegenüber dem Kolon waren die Schrittmacherzellen jedoch nur in deutlich geringerer Zahl und in unregelmäßiger Anordnung nachzuweisen. Einige Untergruppen fehlten gar völlig. Zahl und Anordnung waren dabei unabhängig davon, ob es sich um eine blande oder entzündete Appendix handelte. Dieser Mangel an Schrittmacherzellen könnte zu

der ungenügenden Peristaltik und daraus resultierender Koprostase und Entzündung beitragen.

Ein weiteres Defizit der Appendixwand konnte Wit (55) in einer Studie unserer Klinik nachweisen. In der Muscularis Propria des Kolon findet sich ein Netzwerk von Kollagenfasern. Es trägt ähnlich den Sehnen der Skelettmuskulatur zum gerichteten Ablauf der Peristaltik bei. In 169 akut oder chronisch entzündeten Appendices ließ sich dieses Fasergerüst nicht nachweisen. Im Kolon hat Meier-Ruge (21) das Fehlen dieses Gerüsts atrophe Desmose genannt. Es resultiert möglicherweise aus einer vorangegangenen Entzündung und führt zu Hypo- oder Aperistaltik des betroffenen Darmabschnitts, was wiederum Kotstau und Entzündung begünstigt.

Auch in unserem Kollektiv ließ sich in 64% der Präparate eine Koprostase nachweisen. Zudem geht dieses Material bei der Aufbereitung durch den Pathologen leicht verloren, so dass die Zahl vermutlich nach unten verfälscht ist. Die Theorie der Kolik scheint also den kurativen Erfolg der Operation erklären zu können. Wir ziehen jedoch weitere Ursachen chronischer Bauchschmerzen in Betracht.

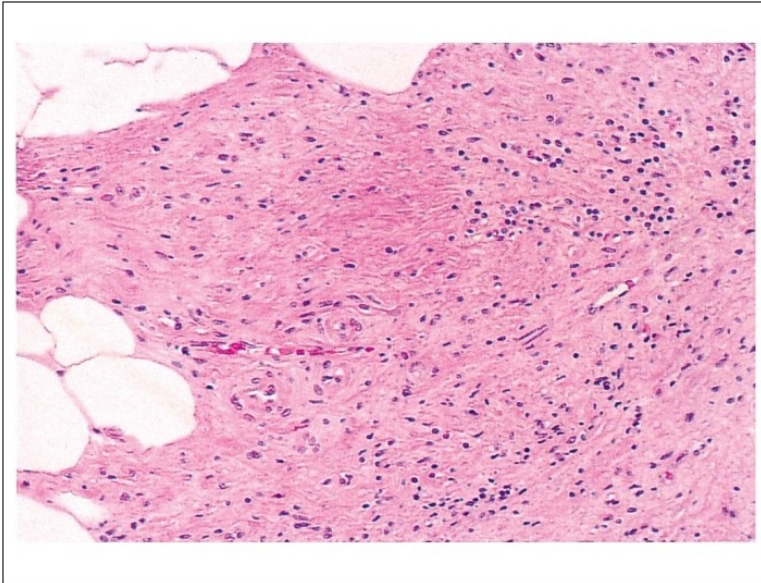
Rezidivierende und chronische Appendizitis

Wie weiter oben (Pathologie der Appendix) beschrieben, dient das Modell der Koprostase auch zur Erklärung der Entstehung einer akuten Appendizitis. Durch aufgestautes Sekret der Mukosa im verlegten Lumen und eine Vermehrung der Standortflora steigt die Spannung der Appendixwand. Hierdurch wird ihre Perfusion gemindert. Der ischämische Schleimhautdefekt steht schließlich am Anfang der bakteriellen Zersetzung des Wurmfortsatzes.

Im Verlauf einer akuten Appendizitis kann es anfangs noch zu einer Restitutio ad integrum kommen. Im weiteren Verlauf ist teilweise noch eine Defektheilung mit fibrotischem Umbau im Sinne einer Narbenbildung möglich. Mussack (30) erklärt diese Spontanheilung durch eine mechanische Lösung der Koprostase. Unter der fortlaufenden Sekretion der Appendixmukosa steigt nach dieser Theorie der intraluminalen Druck. Dies kann unter Umständen genügen, um den Kotstein ins Zäkum zu befördern. Als Folge daraus werden mit dem aufgestauten Sekret auch die angesammelten Bakterien aus der Appendix gespült. Aus der damit nachlassenden Spannung der Appendixwand resultieren deren Reperfusion und das Abklingen der Entzündung. Durch die Fibrosierung der Appendix im Rahmen einer Defektheilung wird

allerdings deren Elastizität weiter gemindert, was eine erneute Koprostase und weitere Schübe einer akuten Entzündung begünstigt. Mussack sieht sich in dieser Theorie durch seine Beobachtung bestätigt, dass wiederholte Schmerzen in der Vorgeschichte besonders häufig mit einer Fibrose der Appendix einhergehen.

Abbildung 4.1 Spindelzellen in der fibrosierten Appendix



Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Histology for Pathologists, Third Edition by Stacey E. Mills.

Zu diesem Ergebnis gelangt auch Morgenstern an Hand der Patienten, auf die sich die vorliegende Schrift bezieht. Bei der histologischen Untersuchung konnte er an 115 von 135 (85%) nicht akut entzündeten Präparaten einen fibrotischen Umbau nachweisen.

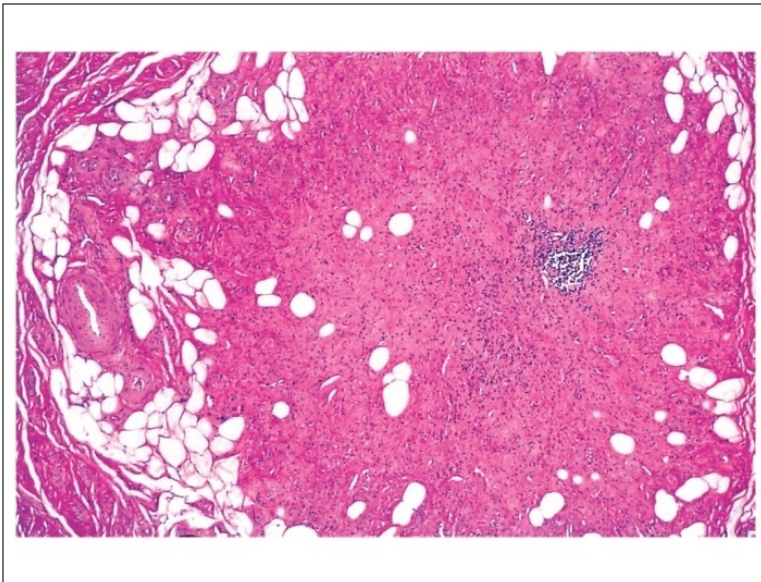
Von der rezidivierenden Appendizitis zu unterscheiden ist das Erklärungsmodell der chronischen Appendizitis.

Während seitens der Klinik bei wiederkehrenden appendizitischen Beschwerden die chronische Appendizitis überaus häufig diagnostiziert wird, wird deren Existenz als Erkrankung mit eigenständigem anatomisch-pathologischem Korrelat teilweise verneint. Aschoff, der 1908 die Appendizitis histologisch untersuchte und klassifizierte, sah in ihr lediglich Residuen akuter Prozesse.

Laut Remmele (39) kann hingegen die chronische Appendizitis vom Pathologen bestätigt werden, wenn sich neben einer Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten und Eosinophilen sowie einer Fibrose der Appendixwand auch Plasmazellen nachweisen lassen. Häufig sei auch die Proliferation von Nervenfasern und enterochromaffinen Zellen als beginnender Übergang in eine neurogene Appendikopathie (siehe unten).

In der alleinigen Fibrose sieht auch er einen Restzustand nach abgelaufener Appendizitis, der wiederum über eine Deformierung des Lumens die rezidivierende Appendizitis begünstigt. Histologisch resultiert ein Nebeneinander von Fibrose und florider entzündlicher Infiltration.

Abbildung 4.2 Spindelzellen und chronisch-entzündlicher Herd in fibrosiertem Appendixlumen



Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Histology for Pathologists, Third Edition by Stacey E. Mills.

Auch unter Chirurgen ist die chronische Appendizitis umstritten. Während zum Beispiel Blanco (5) ihre Existenz strikt verneint, betrachten Stroh, Crabbe, Leardi und Mussack sie nach klinisch und histologisch durchgeführten Studien als möglichen Ursprung rezidivierender abdomineller Schmerzen (9, 25, 30, 46).

Leardi kommt dabei zu dem Ergebnis, dass die chronische Appendizitis gegenüber der akuten besonders oft mit einer deutlich niedrigeren bis normalen Leukozytenzahl im Blutbild einhergeht. Mussack stimmt dem zu. Ihm zufolge sei darüber hinaus der Alvarado-Score mit durchschnittlich 4 Punkten deutlich geringer.

Der Alvarado-Score beurteilt neben Fieber, Leukozytose, Appetitlosigkeit und Erbrechen verschiedene Ausprägungen des Bauchschmerzes. Es können maximal 9 Punkte erreicht werden, wobei erst ab 7 Punkten eine akute Appendizitis als wahrscheinlich gilt.

Weiter gestützt werde die Diagnose durch ein Andauern der Schmerzen über mindestens 7 Tage.

Wir kommen hier zu ähnlichen Ergebnissen:

Die Patienten unter Morgensterns ursprünglichen 495, die seit mehr als 4 Tagen unter Schmerzen litten, hatten in 75,5% der Fälle eine chronische oder rezidivierende Appendizitis. Bei den 135 Patienten ohne akute Entzündung des Präparates fand sich nur in 18,3% der Fälle eine Leukozytenzahl über dem Normbereich. Das C-reaktive Protein war in 19,2% der Fälle erhöht. Patienten mit gangränöser Appendix wiesen hingegen Quoten von 95,2% (Leukozyten) und 90,5% (CrP) auf.

Auch weitere Anzeichen eines akuten entzündlichen Geschehens fanden sich an unseren Patienten mehrheitlich nicht. Nur 16,1% wiesen eine Abwehrspannung auf. Die Darmgeräusche waren in 18,2% der Fälle gemindert. Ein Loslassschmerz fand sich immerhin in 49% der Fälle. Sonographisch wurde eine Appendizitis bei 18% der Patienten vermutet. Die Abdomensonographie wurde aber nur in 57% der Fälle durchgeführt.

Leider äußern sich die hier zitierten Autoren zu diesen Parametern nicht im Detail. Lediglich Schisgall beschreibt ausführlich seine in den siebziger Jahren durchgeführten radiologischen Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe zur Erforschung der appendizitischen Kolik.

Selbst Autoren, die die chronische Appendizitis nicht prinzipiell anzweifeln, halten diese jedoch für ein seltenes Krankheitsbild. Aus Sicht von Stevenson und DeCou (**10, 44**) ist sie eine Rarität, hinter deren Diagnose sich zumeist die Kolik verbirgt. So konnte Stevenson unter 50 Fällen chronischer Bauchschmerzen keine einzige chronische Appendizitis feststellen. DeCou wies sie in 2 von 34 Fällen nach, Kolts (**22**)notiert 5 von 44 Fällen.

Hierin stimmen die Chirurgen mit dem Pathologen Remmele weitestgehend überein. Er erwartet den Befund der chronischen Entzündung nur in etwa 5 % der untersuchten Appendices. Der Anteil an chronischen Appendizitiden bei unseren Patienten lässt sich leider nicht mit Sicherheit bestimmen, da Morgenstern hier wie schon erwähnt auf eine strikte Differenzierung mangels klinischer Relevanz verzichtet hat.

Die Häufigkeit der rezidivierenden Appendizitiden gibt Remmele hingegen mit etwa 20% aller Appendektomien an.

Die 495 kindlichen Patienten unseres Hauses wiesen das Nebeneinander von Fibrose und akuter Entzündung gar in 57,5% der Fälle auf.

Diese Differenz könnte daran liegen, dass die Appendix des Kindes aufgrund der physiologischen Hypertrophie der Lymphfollikel (s.o.) vermehrt zur Obstruktion neigt. Mit dem Rückgang dieser Hypertrophie ab der dritten Lebensdekade könnte dann die Bedeutung der Fibrose für das Auftreten eines Rezidivs abnehmen.

Die chronische Appendizitis kommt somit als Ursache der Schmerzen in Frage. Sie scheint aber kaum geeignet, die postoperative Schmerzfreiheit in dem von uns erreichten Ausmaß zu erklären.

Die rezidivierende Appendizitis scheint ebenfalls nur bedingt geeignet. Sie ist letztlich eine Folge von akuten Entzündungsschüben. Zeichen einer akuten Entzündung waren jedoch in unserem Kollektiv ein Kriterium für den Ausschluss.

Die rezidivierende und fibrosierende Appendizitis kann zwar Koprostase und Kolik begünstigen. Die Folge wären dann Schmerzen selbst im entzündungsfreien Intervall. Auch kann intraluminales Material während der histologischen Aufbereitung leicht verloren gehen. Ehe man jedoch das Fehlen von Kotsteinen prinzipiell als Artefakt abtut, muss hier ein weiteres Erklärungsmodell erörtert werden.

Die neurogene Appendikopathie

Neuromartige Wucherungen in obliterierten Appendices wurden erstmals 1921 von Maresch und Masson unabhängig von einander beschrieben (19).

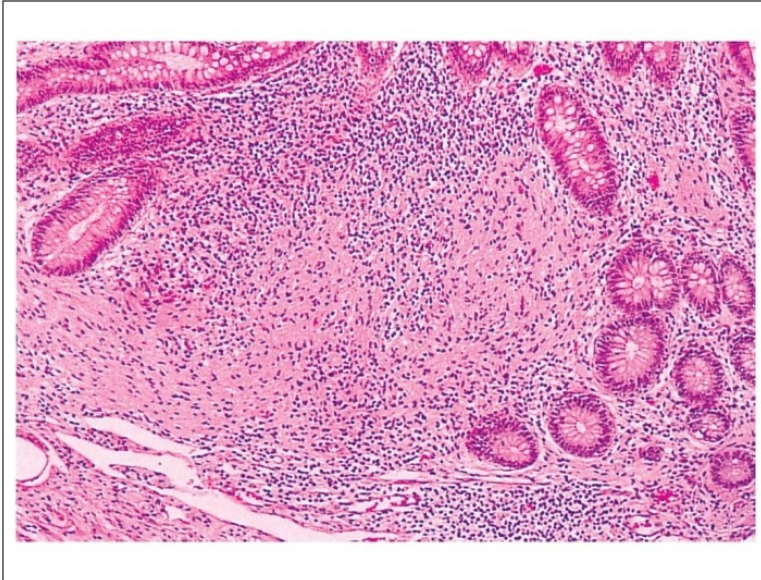
In Büchners „Handbuch der Allgemeinen Pathologie“ von 1958 (6) wird ein für die Appendix typisches Aufsplittern der innersten Muskelbündel der Ringmuskelschicht gegen die Submucosa beschrieben. Dabei sollen die Muskelzellen teilweise schräg in die Submucosa eindringen und mit der Muscularis mucosae anastomosieren. Besonders sei dies in der Nachbarschaft der Arterien und der Nerven des Meißnerschen Plexus zu beobachten. Der Autor sieht hier eine wesentliche Grundlage zum „Verständnis gewisser hyperplastischer Vorgänge, die sich unter entzündlichen Bedingungen sowohl an den Nerven als auch an den Muskelementen abspielen“. Gemeint ist damit wohl die neurogene Appendikopathie. Er selber betrachtete diese jedoch lediglich als lokale Manifestation des „allgemeinen Grundleidens der endokrinnervösen Enteropathie“, welche er morphologisch durch Wucherungen des vegetativnervösen Endnetzes und / oder Karzinoid gekennzeichnet sah.

Nach Höfler (20) versteht man unter der neurogenen Appendikopathie eine neuromartige Proliferation nervaler Strukturen der Appendixwand, die klinisch von den Appendizitiden nicht zu unterscheiden ist.

Morphologisch hat er 1979 drei Typen beschrieben:

- Intramuköse Proliferation. Sie beginnt an der Grenze zu Muscularis mucosae und führt zu Dissoziation und Abhebung der Krypten. In den Wucherungen finden sich vermehrt endokrine Zellen.

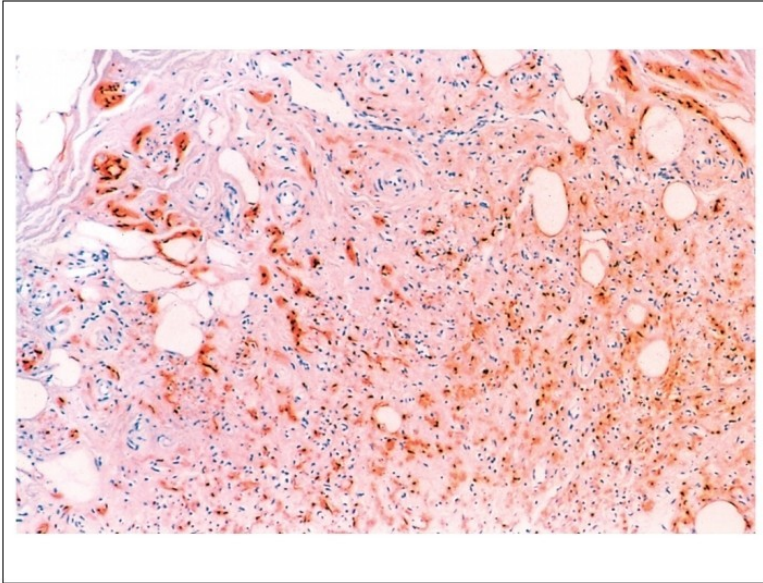
Abbildung 4.3 Intramuköse Form der neurogenen Appendikopathie



Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Histology for Pathologists, Third Edition by Stacey E. Mills.

- Zentrales Neurom. Es liegt in der Spitze obliterierter Appendices und entsteht durch Rückgang der Schleimhaut. Einerseits kann es aus der intramukösen Form entstehen. Es enthält dann ebenfalls endokrine Zellen und kann in ein Karzinoid übergehen. Andererseits kann es als Amputationsneurom des Plexus mucosus oder submucosus aus einer ulzerösen Appendizitis hervorgehen. In diesem Fall fehlen endokrine Zellen.

Abbildung 4.4 Schwann'sche Zellen im obliterierten Appendixlumen

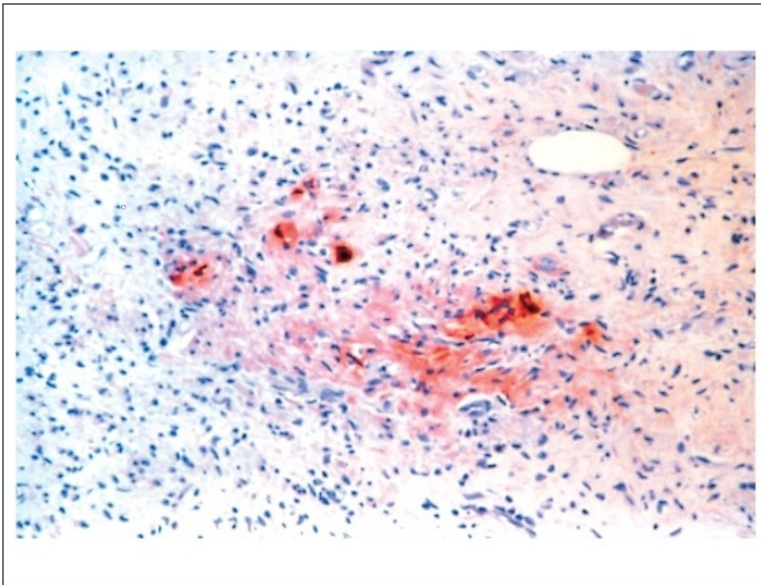


Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Histology for Pathologists, Third Edition by Stacey E. Mills.

- Submuköse neuromuskuläre Proliferation. Sie besteht aus Knäueln glatter Muskulatur und Nervenfasern. Die Lamina propria mucosae ist unverändert. Die endokrinen Zellen sind nicht vermehrt.

Die von ihm häufig beobachteten vegetativen Symptome wie Blutdruckschwankungen, Meteorismen, Schweißausbrüche, Obstipation und Diarrhoe führt er auf Hormonausschüttungen aus den beschriebenen endokrinen Zellen zurück.

Abbildung 4.5 Neuroendokrine Zellen im obliterierten Appendixlumen



Copyright © 2007 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Histology for Pathologists, Third Edition by Stacey E. Mills.

Besonderen Wert legt Höfler auf die Feststellung, dass auch Fieber und Leukozytose keine Abgrenzung zur eitrigen Appendizitis erlauben.

So fordert er abschließend, insbesondere makroskopisch blande Appendices routinemäßig auf das Vorliegen einer neurogenen Appendikopathie zu untersuchen.

Güller (19) hat 2001 eine Studie vorgelegt, in der er 816 Appendices seiner Klinik auf diese Veränderungen untersucht hat. Er kommt zu dem Ergebnis, dass in nicht akut entzündeten Appendices in bis zu 60% eine neurogene Appendikopathie nachweisbar ist. Auch Remmele geht davon aus, dass sich bei gezielter Suche durch den Pathologen die neurogene Appendikopathie in der Mehrzahl aller Präparate nachweisen ließe.

Typisch für Patienten mit neurogener Appendikopathie sind laut Güller Schmerzen im rechten Unterbauch. In ca. 66% der Fälle hätten diese zuvor einen chronisch-rezidivierenden Verlauf genommen. Wie schon Höfler sieht auch Güller in Leukozytose, Fieber, Abwehrspannung und Erbrechen keine Zeichen, die eine Abgrenzung

gegenüber der akuten Appendizitis erlauben. Bei Nachbeobachtungszeiten von bis zu drei Jahren gibt er den Anteil postoperativ beschwerdefreier Patienten mit bis zu 96% an.

Er betont jedoch ausdrücklich, dass seine Untersuchungen ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt wurden. Ein Rückschluss auf die Häufigkeit der neurogenen Appendikopathie im Kindesalter sei somit nicht möglich.

Die Veränderungen der Appendix im Rahmen der neurogenen Appendikopathie hat Di Sebastiano (11) untersucht. Er verwendet synonym die Bezeichnung „nicht-akute Appendizits“.

In dem veränderten Nervengewebe ließ sich gegenüber normalen und entzündeten Präparaten vermehrt das Growth-associated-protein 43 (GAP-43) nachweisen. Hier bestehen Parallelen zu peripheren Nerven. Auch in diesen findet sich vermehrt GAP-43, wenn es nach einer Schädigung oder Entzündung zur Neuombildung kommt. Als Auslöser kämen in der Appendix vorangegangene entzündliche Schübe in Frage.

Ebenfalls treten bei neurogener Appendikopathie gehäuft die Neuropeptide vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Substanz P (SP) auf.

VIP bewirkt eine starke Vasodilatation in der intestinalen Mukosa. SP vermittelt zusätzlich eine gesteigerte Peristaltik und spastische Kontraktionen der glatten Muskulatur. Diese Schmerz und Entzündung fördernden Wirkungen konnten durch intraarterielle Gabe beider Neuropeptide im Versuch nachgewiesen werden. Beide Stoffe sind darüber hinaus für ihr vermehrtes Auftreten bei entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn bekannt.

Die neurogene Appendikopathie könnte somit eine Erklärung für die scheinbare Diskrepanz zwischen klinischem Befund und makroskopisch unauffälligen oder fibrös obliterierten Appendices sein. Dies hat zwei Konsequenzen:

Der Chirurg sollte die vermeintlich zu großzügige Indikationsstellung nicht scheuen und auch eine Appendix entfernen, die intraoperativ unauffällig erscheint.

Der Pathologe sollte in jedem Fall das übersandte Präparat auch auf das Vorliegen einer neurogenen Appendikopathie untersuchen.

Di Sebastiano beschreibt ein weiteres Phänomen in den von ihm untersuchten Appendices. Neben dem vermehrten Nervengewebe konnte er ausgeprägte

Lymphfollikel nachweisen. Die Randzonen dieser Follikel waren reich an T-Lymphozyten und standen in engem räumlichen Zusammenhang mit Ausläufern der vermehrten Nervenfasern. Er verweist diesbezüglich darauf, dass das funktionelle Zusammenwirken von Immun- und Nervensystem im Gastrointestinaltrakt in jüngerer Zeit vermehrt die Aufmerksamkeit der Forschung auf sich gezogen hat. Diese Systeme sollen über ihren Einfluss auf glatte Muskulatur und Mukosaepithel nicht nur an der Regulation von Peristaltik und Sekretion beteiligt sein. Auch gegenseitig beeinflussen sie ihre jeweilige Funktion. Di Sebastiano sieht hierin einen weiteren Hinweis, dass die neuroimmune Interaktion an der Entstehung der nicht-akuten Appendizitis beteiligt ist.

Rom II und die Neurogastroenterologie

Bemerkenswerterweise schließt sich hier der Kreis. Ausgerechnet als Teil der Publikationen zu Rom II hat Wood (56) 1999 seinen Artikel „Fundamentals of neurogastroenterology“ veröffentlicht.

Er beschreibt unter anderem das Zusammenspiel von zentralem und vegetativem Nervensystem mit dem enteralem Immunsystem. Die Entstehung chronischer Bauchschmerzen unklarer Genese und die Möglichkeit psychischer Triggerung sollen dadurch erklärt werden.

Der Kontakt von Antigenen mit Mastzellen führt wie bei Mastzellen üblich auch im Darm zu deren Degranulation. Hierbei wird typischerweise auch Histamin freigesetzt. Das Histamin wirkt unmittelbar parakrin auf das enterale Nervensystem. Die Folge sind eine gesteigerte Perfusion des betroffenen Darmabschnitts, eine gesteigerte Peristaltik und eine vermehrte Sekretion von Elektrolyten, Wasser und Schleim. Diese Mechanismen ermöglichen den beschleunigten Transport des Antigens durch den Darm und äußern sich klinisch durch Bauchkrämpfe und Diarrhoe. Die Wirkung des Histamins konnte nachgewiesen werden, indem am Darm des Meerschweins durch Kontakt mit Histamin das gleiche Verhalten ausgelöst wurde wie durch Präsentation eines Antigens.

Neben der Wirkung des Histamins auf das Nervensystem beschreibt Wood auch die Steuerung der Mastzellen durch das ZNS.

Eine Freisetzung von Histamin im Darm konnte an menschlichen Probanden und Versuchstieren auch durch psychischen Stress ausgelöst werden. An den Versuchstieren war mittels optischer und akustischer Reize sogar eine Konditionierung möglich. Zum Beweis der Degranulation wurde ein erhöhter Spiegel von Mastzell-

Protease im Blut nachgewiesen. Auch unter Stress resultierten aus der Histaminfreisetzung klinisch Bauchschmerzen und Durchfall.

Am Versuchstier konnte darüber hinaus eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung als Folge der Histaminfreisetzung beobachtet werden. So war die Wahrnehmungsschwelle für Schmerzreize durch Ballondilatation des Darmes deutlich gesenkt. Die Gabe von Mastzellstabilisatoren wiederum wirkte diesem Phänomen entgegen.

Das Neuropeptid, das als Botenstoff die Degranulation der Mastzellen bewirkt, ist die Substanz P. Eben deren vermehrtes Vorkommen ist von Di Sebastiano bei Patienten mit neurogener Appendikopathie beschrieben worden (s.o.).

Somit stellen die Ergebnisse von Güller und di Sebastiano und die Grundlagenforschung des Rom-Komitees letztlich keinen Widerspruch dar.

Es scheint vielmehr plausibel, dass bei funktionellen abdominellen Beschwerden in der Darmwand des Patienten Mechanismen wirken, die in ähnlicher Weise bei neurogener Appendikopathie auf die Appendix begrenzt ablaufen.

Gleichzeitig belegen diese Ergebnisse, dass wiederkehrende Bauchschmerzen, selbst wenn sie psychisch getriggert scheinen, bei entsprechendem Befund eine Indikation zur Appendektomie sein können. Das Entfernen einer makroskopisch nicht-akuten Appendix wäre dann die Therapie der Wahl.

4.3 Schlussfolgerungen

Konijnenberg (23) kam 2004 in einer follow-up Studie an 134 Kindern zu dem Ergebnis, dass zwischen Pädiatern große Uneinigkeit bezüglich Diagnostik und Therapie unklarer Schmerzen besteht.

Wie wir gesehen haben, werden auch Ursache und Behandlung chronischer Bauchschmerzen noch uneinheitlich beurteilt.

Von internistisch-pädiatrischer Seite gibt es fortgeschrittene Bestrebungen die Beschwerden zu klassifizieren, um Leitlinien der Abklärung und Therapie zu entwickeln. Früh wurden psychisch-emotionale Belastungen als Folge aber auch Ursache der lang dauernden Beschwerden diskutiert. Die Grundlagenforschung hat dabei die gegenseitige Beeinflussung von zentralem Nervensystem und Intestinum objektivieren können. Die psychologisch-psychiatrische Betreuung der Patienten wurde als Folge schon frühzeitig in die Empfehlungen aufgenommen.

Von chirurgischer Seite wird immer wieder die Appendix als möglicher Ursprung der Beschwerden genannt. Die therapeutischen Erfolge nach elektiver Appendektomie gelten dabei als Beleg. Als organische Korrelate werden Befunde angeführt, die im Falle der Kolik sogar mit einer strukturell gänzlich unveränderten Appendixwand vereinbar sind. Andererseits wurden im Falle der neurogenen Appendikopathie Veränderungen nachgewiesen, die mit den Ergebnissen der gastroenterologischen Grundlagenforschung vereinbar sind.

Dass appendizitische Kolik, rezidivierende Appendizitis und chronische Appendizitis das Sistieren der Schmerzen nach Entnahme der nicht-akuten Appendix erklären können, wird auch durch histologische und klinische Kontrolle unserer Patienten bestätigt.

Inwieweit unsere guten Ergebnisse auf das Vorliegen einer neurogenen Appendikopathie zurückzuführen sind, bleibt zu überprüfen. Güller betont, dass seine Untersuchungen nur an Erwachsenen erfolgt sind und keinen Rückschluss auf Patienten im Kindesalter erlauben. Auch das Rom-Komitee berücksichtigt die Besonderheiten kindlicher Patienten durch eine weitere Unterteilung in zwei Altersgruppen.

Es wären also in einem nächsten Schritt die von Morgenstern in der Kinderpathologie der Charité herangezogenen Präparate auf das Vorliegen einer neurogenen Appendikopathie zu untersuchen.

Die Eingriffe an dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wurden noch mehrheitlich konventionell vorgenommen. Inzwischen ist auch an unserer Klinik die laparoskopische Appendektomie die Regel. Daraus resultiert die Möglichkeit, die Appendektomie auch im Rahmen eines diagnostischen Eingriffs vorzunehmen. Dies und die mehrheitlich als extrem gering beschriebene Komplikationsrate des Eingriffes bestärken uns in der Auffassung, bei appendizitischen Beschwerden die Indikation zur Laparoskopie nicht zu scheuen.

Das *Subcommittee on Chronic Abdominal Pain* hat noch 2005 trotz der Ergebnisse von Gastroenterologen und Chirurgen geurteilt, dass aus den vorliegenden Forschungsergebnissen keine einheitlichen Empfehlungen für den Umgang mit unklaren Bauchschmerzen abgeleitet werden können.

Die Arbeit des Rom-Komitees zum Erstellen von Leitlinien sollte folglich fortgesetzt werden. Mit dem Hinzuziehen von Pädiatern und Psychiatern ist zudem frühzeitig der Weg der interdisziplinären Kooperation beschriftet worden. Es sei hier betont, dass wir die Ergebnisse von Rom III nicht in Frage stellen. Eine logische Konsequenz aus den Ergebnissen der operativen Disziplinen scheint aber nunmehr das Einbeziehen von Chirurgen und Kinderchirurgen.

Sicher sollte nicht jeder Patient unmittelbar appendektomiert werden. Eine Vorstellung beim Chirurgen sollte aber Bestandteil des angestrebten Behandlungspfades bei chronischen Bauchschmerzen sein.

Der erste Schritt im Umgang mit chronischen Bauchschmerzen besteht sicher darin, die Patienten auch in Abwesenheit einer greifbaren Ursache ernstzunehmen. Dass sich auch bei unseren Patienten im Nachhinein keine bedrohliche Erkrankung als Auslöser der Beschwerden fand, lässt eine Beobachtung des Verlaufs unbedenklich erscheinen. Sollte aber der erfahrene Chirurg eine Appendizitis in Betracht ziehen oder bei anhaltenden und beeinträchtigenden Beschwerden eine diagnostische Laparoskopie durchführen, so raten wir im Zweifelsfall zur Entfernung auch der nicht-akuten Appendix.