

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Fakultät Ribeirão Preto
der Universität São Paulo (Direktor: Prof. Dr. FRITZ KÖBERLE)

**Zur Frage der Entstehung sog. „idiopathischer Dilatationen“
muskulärer Hohlorgane**

Von

FRITZ KÖBERLE

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1956)

Es gibt wenige Krankheitsbilder in der Humanpathologie, die eine derartige Vielzahl von Bezeichnungen und Unzahl von ätiologischen und pathogenetischen Erklärungsversuchen aufweisen wie die Dilatationen im Bereich muskulärer Hohlorgane ohne nachweisbares Hindernis. Allein für die sog. „idiopathische Oesophagusdilatation“ sind folgende Synonyma verwendet worden: Kardiospasmus (MIKULICZ), Phrenospasmus (CHEVALIER-JACKSON), Phrenokardiospasmus (GUISEZ), Oesophagospasmus (FAUCHET), Dysphagia spastica (HOFFMANN, STRÜMPPELL), Kardioparese (MELTZER), Achalasie der Kardia (HURST), Fusiforme Dilatation des Oesophagus (LUSCHKA), Fibrose des unteren Oesophagusendes (MOSHER), Perioesophagitis juxtradiaphragmatica (OLIVEIRA FAUSTO), Hiatospasmus (LOTHEISSEN), Megaoesophagus (v. HACKER) u. a. An die 40 Theorien versuchen die verschiedenen Erweiterungen im Bereich der Verdauungs- und Harnwege mehr oder weniger überzeugend zu erklären. Bei der Durchsicht der Literatur, die fast schon nicht mehr zu überblicken ist, stößt man auf derartige Widersprüche und geradezu absurd anmutende Deutungsversuche, daß man sich unwillkürlich die Frage vorlegt, wieso dies bei einem wenn auch seltenen aber im allgemeinen doch wohldefinierten Krankheitsbild überhaupt möglich ist. Die Antwort auf diese Frage ist leicht zu geben. Es ist der Mangel an morphologisch erhebbaren Befunden, der einer mehr oder weniger zügellosen Phantasie keinerlei Schranken setzt. Offensichtlich ist es auch der Mangel an morphologischen Befunden gewesen, der die meisten Pathologen davor zurückgeschrecken ließ, sich ernstlich und systematisch mit den in Rede stehenden Veränderungen auseinanderzusetzen. Auf diese Weise wurden die Ausweitungen der verschiedenen muskulären Hohlorgane zu einer fast ausschließlichen Domäne der Kliniker, die sich nicht nur in zahllosen rein klinischen, sondern auch in pathologisch anatomischen Arbeiten mit diesem Problem auseinandergesetzt haben. Das besondere klinische Interesse wird für den verständlich, der das eindrucksvolle klinische

Krankheitsbild des Megaoesophagus oder des Megacolons kennt und damit das oft recht wenig imponierende anatomische Substrat auf dem Obduktionstisch vergleicht. Es wird dadurch auch das geringe Interesse des Pathologen erklärt, der sich angesichts des weitgehend negativen Befundes vor ein außerordentlich schwierig zu lösendes Problem gestellt sieht. Wieviel größer müssen nun erst die Schwierigkeiten für den Kliniker sein, der sich bemüht, die Frage auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen zu lösen, wozu ihm vielfach die unbedingt erforderliche Erfahrung auf dem Gebiete der pathologischen Histologie fehlt? Die Pathologie der Ausweitung muskulärer Hohlorgane stellt somit ein Musterbeispiel dar, an dem gezeigt werden kann, wohin es führt, wenn man unter Außerachtlassung der Morphologie oder ohne diese bis an die erreichbaren Grenzen ausgeschöpft zu haben mit der Interpretation beginnt, um bestimmte krankhafte Prozesse rein funktionell zu erklären. Man ist dann nicht mehr überrascht, zu erfahren, daß der Entstehung von Megaoesophagus und Megacolon ein psychosomatischer Mechanismus zugrunde liegt, der sich an der Speiseröhre auswirkt, wenn der Erkrankte sich noch im Stadium der oralen Phase der Sexualität befindet und am Dickdarm, wenn der Kranke bereits die anale Phase seiner geschlechtlichen Entwicklung erreicht hat. Derartige Erklärungsversuche schwerster, tödlicher Erkrankungen mit eindrucksvollem anatomischen Substrat müssen — bei aller Anerkennung psychosomatischer Wirkungsmechanismen und der Bedeutung funktioneller Störungen als Grundlage morphologischer Veränderungen — vom Pathologen energisch zurückgewiesen werden, sofern nicht als ursächlich anzuschuldigende, morphologische Veränderungen durch eingehende Untersuchungen ausgeschlossen wurden und zumal dann, wenn sie ohne jegliche überzeugende Beweisführung präsentiert werden.

Die große Schwierigkeit einer einheitlichen Auffassung über die Ausweitung muskulärer Hohlorgane liegt ferner in der Tatsache begründet, daß nicht nur über die Pathogenese weitgehende Meinungsverschiedenheiten herrschen, sondern daß die Frage der Ätiologie fast vollkommen in Dunkel gehüllt ist. Es besteht kein Zweifel, daß es ein angeborenes Megacolon gibt und dessen Ursache in einer Fehlentwicklung der nervösen Versorgung des Enddarmes zu suchen ist (DALLA VALLE, CAMERON, KERNOHAN und ROBERTSON, TIFFIN, CHANDLER und FABER, KERNOHAN und WHITEHOUSE, ZUELZER und WILSON, SWENSON und Mitarbeiter, BODIAN und Mitarbeiter, HIATT, EHRENPREIS u. a. m.). Darüber hinaus ist aber für keine andere Form des erworbenen Megacolons oder anderer Megabildungen eine eindeutige Ätiologie nachgewiesen. Es erscheint uns jedenfalls vollkommen unberechtigt — wie es vereinzelt heute immer noch geschieht — mangels einer eindeutigen Ätiologie alle Formen von „Megas“ einfach als Mißbildung ansprechen zu wollen (MAFFEI).

Eröffnet man ein idiopathisch dilatiertes Hohlorgan, das sich auf der Höhe der Entwicklung befindet und noch nicht die schweren sekundären Veränderungen aufweist, wie Atrophie der Muskulatur im atonischen Endstadium, beispielsweise einen Megaoesophagus, von oralwärts her, dann hat man den Eindruck, daß am Ende der Ausweitung eine organische Stenose zum Vorschein kommen *muß*. Die Kardia zeigt aber in diesen Fällen keinerlei abwegigen morphologischen Befund. Trotzdem besteht nicht der geringste Zweifel, daß es die Kardia ist, die wesentlich für die Hypertrophie und Ausweitung der Speiseröhre verantwortlich zu machen ist. Die unmittelbar oberhalb der Kardia einsetzende Muskelhyperthrophie und Organdilatation, die allmählich nach oralwärts schwächer werden, scheinen gar keinen anderen Schluß zuzulassen als den, daß es sich hier um eine Arbeitshypertrophie der Speiseröhrenmuskulatur handelt, die aber trotz allem nicht in der Lage war, das Hindernis am Mageneingang zu überwinden und daher von einer Dilatation gefolgt wurde. Dieser Eindruck der Stenose an der Cardia, der in einem gewissen Stadium so eindrucksvoll ist, daß es sich erübrigkt, darüber weiter ein Wort zu verlieren, geht aber häufig im atonischen Endstadium, in dem der Oesophagus nur mehr einen dünnwandigen schlaffen Sack darstellt, verloren. Wer daher nur derartige Fälle im Endstadium zu untersuchen Gelegenheit hat, wird sich daher nicht unmittelbar genötigt sehen, eine funktionelle Stenose an der Kardia als Ursache für die Erweiterung annehmen zu müssen und unter Umständen an eine Mißbildung denken. Aber wie so häufig bei krankhaften Prozessen, sind die schweren Endstadien eines Krankheitsbildes nur sehr wenig geeignet, über den Entstehungsmechanismus der Veränderung Aufschluß zu geben. Es besteht also — um bei dem Beispiel des Megaoesophagus zu bleiben — allem Anschein nach ein Passagehindernis an der Kardia, das scheinbar das ganze Krankheitsbild zu erklären imstande ist. Von verschiedenen Untersuchern wurde daher ein Cardiospasmus (LOCKWOOD, TYSON, MARTIN, EVANS, ZINSSER, LERCHE, STARCK, BRÜNING, LOSSEN, GOTTSSTEIN, KELLY, ENGELS, GUISEZ, PALUGYAY, LEICHENSTERN, ZUSCH u. a. m.) angenommen als Ausdruck eines gestörten Zusammenspiels zwischen Vagus und Sympathicus. Es konnte aber in fast allen wirklich exakt untersuchten Fällen nachgewiesen werden, daß ein solcher Kardiospasmus nicht besteht und die Sonde mit Leichtigkeit die Kardia passiert (HOFER, HURST, CORREIA NETO, VASCONCELOS, OTONI DE REZENDE, CARDENAL u. a. m.). Ebenso gelang der Nachweis einer fibrösen Perioesophagitis in Kardiahöhe, einer Kompression durch die Zwerchfellschenkel oder irgendwelcher anderer krankhafter Veränderungen an der Kardia nicht. Die Kardia weist keine morphologischen Veränderungen auf, die als Hindernis angesprochen werden könnten, bei der klinischen Untersuchung ist ihr Tonus nicht

erhöht, und die Sonde oder das Oesophagoskop passiert ohne weiteres die Kardia, wenn man auf sie einen nur leichten Druck ausübt (HOFER). Die Ursache kann demnach nicht an der Kardia *allein*, sondern nur in einem Mißverhältnis zwischen Kardia und Oesophagus gesucht werden. Man nahm eine Kardioparalyse (RIDDER) oder Kardiaparese (MELTZER) an, die aber ebenfalls klinisch nicht unter Beweis gestellt werden konnten. Schließlich hat HURST die Vermutung geäußert, daß es sich um eine sog. Achalasie der Kardia handelt, d. h. ein Nichtöffnen der Kardia im richtigen Augenblick, nämlich dann, wenn die peristaltische Welle der Speiseröhre den Mageneingang erreicht. HURST und RAKE haben ihrer Meinung nach für diese Erklärung den Beweis erbracht, indem sie zeigten, daß der intramurale Plexus in der Speiseröhre schwere degenerative Veränderungen aufweist oder völlig fehlt. Bereits 1922 wurde der gleiche Befund an Fällen mit Megacolon von DALLA VALLE erhoben. Die von HURST und RAKE erhobenen Befunde wurden von zahlreichen späteren Untersuchern vollauf bestätigt (CAMERON, MOSHER, MOSHER und McGREGOR, AMORIM und CORREIA NETO, VASCONCELOS, ETZEL u. v. a.). Die genannten Autoren erklären nun die Hypertrophie der Muskulatur und die Ausweitung der Lichtung mit einer schwer gestörten Peristaltik und dem Fehlen des Öffnungsreflexes an der Kardia, das sie als Achalasie bezeichnen. Das Fehlen der intramuralen Plexus bedeutet aber viel mehr als nur eine schwere Störung der Peristaltik, es kommt einer Denervation der Oesophagussmuskulatur gleich. Zum Unterschied vom denervierten quergestreiften Muskel kommt es beim denervierten glatten Muskel nicht zur Atrophie und Degeneration. Es entwickelt sich vielmehr ein erhöhter Tonus und eine stärkere Irritabilität. Alle Reize, die auf die Speiseröhrenwand einwirken, lösen heftige und infolge des Fehlens des Plexus völlig unkontrollierte und unkoordinierte Kontraktionen aus, die weder zu einer Weiterbeförderung des Inhalts noch zu einer folgerichtigen Öffnung der Kardia führen.

Während die Verhältnisse beim Megaoesophagus verhältnismäßig einfach liegen, sind die erhobenen Befunde beim Megacolon keineswegs so eindeutig und einheitlich. Beim angeborenen Megacolon, das als eine Fehlbildung der nervösen Versorgung im Bereich des Enddarmes aufgefaßt wird (KERNOHAN und ROBERTSON, TIFFIN, CHANDLER und FÄBER, KERNOHAN und WHITEHOUSE, ZUELZER und WILSON, SWENSON und Mitarbeiter, BODIAN und Mitarbeiter, HÜTHER u. a.) und das vom idiopathischen Megacolon wohl zu unterscheiden ist (SWENSON, BODIAN), findet sich im Bereich des Rectums oder des Rectosigmoids das sog. „enge Segment“. Dieses „enge Segment“ stellt das eigentliche Hindernis der Darmpassage dar und in diesem Bereich fehlen die intramuralen Plexus. Der erweiterte und hypertrophierte oral gelegene Abschnitt des Dickdarms zeigt einen wohlerhaltenen Plexus. Allerdings fehlen, genauso wie im

erworbenen Megaoesophagus, im *erworbenen* Megacolon die intramuralen Plexus im erweiterten und hypertrophierten Abschnitt. Diese beiden gegensätzlichen Befunde haben zu zahlreichen Diskussionen Anlaß gegeben, denn man konnte in einzelnen Fällen ein Fehlen des Plexus im engen Abschnitt und in anderen Fällen eine Zerstörung des Plexus im erweiterten Bereich nachweisen. Auf diese Weise haben verschiedene Untersucher die degenerativen Veränderungen am Plexus als eine Folge und nicht als Ursache des Megacolons aufgefaßt (HÜTHER, SUNDER-PLASMANN u. a.), eine Ansicht, die nicht zu Recht bestehen kann, denn in Fällen von kongenitalem Megacolon, die nach vielen Jahren zur Untersuchung gelangten, wurde stets der Plexus im erweiterten Abschnitt unversehrt angetroffen (HÜTHER). Wir können daher feststellen, daß Fehlen des Plexus in einem sog. „engen Segment“ kennzeichnend für das kongenitale Megacolon ist und daß Fehlen des Plexus im erweiterten und hypertrophierten Bereich den charakteristischen Befund für das erworbene Megacolon darstellt. Wir haben an 2 Fällen von erworbenem Megaoesophagus bereits die Übererregbarkeit der glatten Muskulatur nachgewiesen. Es wäre daher die Muskulatur des „engen Segmentes“ in entsprechenden Fällen von kongenitalem Megacolon auf ihr Verhalten zu untersuchen. Klinisch wurde jedenfalls bereits nachgewiesen, daß im „engen Segment“ des angeborenen Megacolons die Peristaltik nahezu vollständig fehlt und nur unbedeutende und ungeordnete Kontraktionen festgestellt werden können (SWENSON, ZUELZER, HIATT u. a.). Anscheinend gilt für die glatte Muskulatur des „engen Segmentes“ nicht das gleiche wie für die denervierte Muskulatur des erworbenen Megacolons. Worauf dies zurückzuführen ist, können wir einstweilen — mangels entsprechenden Materials — nicht erklären. Vielleicht mit der Tatsache, daß diese Muskulatur infolge der Aplasie der nervösen Plexus nie mit nervösen Elementen in Berührung gekommen ist? Nach den Untersuchungen HÜTHERS fehlt im „engen Segment“ regelmäßig auch das Terminalreticulum. Diese Frage muß vorerst offenbleiben und wir können nur die Tatsache verzeichnen, daß das ganglionzellfreie „enge Segment“ beim angeborenen Megacolon sich anders verhält als die sekundär denervierten Abschnitte muskulärer Hohlorgane bei der erworbenen Erkrankung. Eine seltene angeborene Darmmißbildung, das Mikrocolon congenitum (ASK-UPMARK, CARFRITZ und GREENBERG), stellt nichts anderes dar als ein auf den gesamten Dickdarm ausgedehntes „enges Segment“.

Es besteht also ein prinzipieller Unterschied im Verhalten der intramuralen Plexus beim angeborenen und beim erworbenen Megacolon, der eine Unterscheidung dieser beiden Krankheitsbilder ohne weiteres gestattet und der auch bei der Deutung anderer Erweiterungen muskulärer Hohlorgane mit Erfolg herangezogen werden kann.

Im folgenden berichten wir über Megabildungen im Bereich verschiedener muskulärer Hohlorgane, die den erworbenen zuzurechnen sind und deren Ätiologie wir aufgeklärt haben (KÖBERLE, KÖBERLE und NADOR). Es handelt sich um die außerordentlich zahlreichen Megabildungen, die man in Lateinamerika und ganz besonders häufig in Brasilien antrifft. Die Häufigkeit dieser Erkrankung im Inneren Brasiliens geht allein schon aus der Tatsache hervor, daß der einfache „Caboclo“ die Krankheitsbezeichnungen „Mal de engasgo“ und „Prisão de ventre“ kennt, Synonyma für unsere fachlichen Bezeichnungen Megaoesophagus und Megacolon. Damit ist eigentlich schon zum Ausdruck gebracht, daß es sich um eine Volkskrankheit, um eine Seuche handelt. Nur um ein Beispiel anzuführen, sei die Publikation von 2000 Megaoesophagus- und Megacolofällen durch S. VIEIRA DE FREITAS jun., aus einer Stadt im Inneren des Staates Minas Gerais angeführt. Trotz dieser für europäische Verhältnisse unvorstellbaren Zahlen gibt es nur wenige Ärzte, die in Brasilien für eine infektiöse Genese der Erkrankung eingetreten sind (NEIVA und PENNA, PEREIRA BARRETO, VAMPRÉ, VILLELA, CUTAIT u. a.) und darüber hinaus haben einige (VILLELA, ALMEIDA PRADO, CUTAIT und Mitarbeiter, FREITAS jun., JABRA, P. TOLEDO, P. MACIEL) die Vermutung geäußert, daß zwischen den Megaerkrankungen und der Chagaskrankheit ätiologische Beziehungen bestünden, wie dies bereits CARLOS CHAGAS vermutet hat. Es ist interessant festzustellen, daß wiederum das einfache Volk des brasilianischen Inneren aus der Erfahrung von Generationen über derartige Zusammenhänge sehr gut Bescheid weiß. Es ist nämlich in der dortigen Bevölkerung bekannt, daß das „Mal de engasgo“ und die „Prisão de ventre“ sehr oft mit einer anderen, außerordentlich häufig anzutreffenden Erkrankung der ländlichen Bevölkerung kombiniert auftritt, nämlich mit dem „Vexame de coração“. Diese Krankheit, die man in freier Übersetzung als Herzbeklemmung bezeichnen könnte, ist nämlich nichts anderes als die kardiale Form der Chagaskrankheit. PEDREIRA DE FREITAS, S. V. DE FREITAS jun., BOROCIN und PELLEGRINI haben bei Fällen von Megaoesophagus und Megacolon eine positive Komplementbindungsreaktion mit Trypanosoma cruzi als Antigen in 78—95% erzielt. Nach all diesen Indizien ist es geradezu unverständlich, daß die überwiegende Mehrzahl der Untersucher eine Chagasätiologie der Megaerkrankungen in Brasilien kategorisch abgelehnt und die Kombination der klinischen Erscheinungen bzw. die positiven serologischen Resultate einfach als zufälliges Zusammentreffen auslegt. Die allgemein verbreitete Ansicht ist die, daß die verschiedenen Megaerkrankungen Ausdruck einer B₁-Avitaminose sind (ETZEL, C. NETO, VASCONCELOS, RAIA u. a.). Als Hauptargument gegen eine eventuelle Chagasätiologie wird angeführt, daß es in vielen Ländern Megaoesophagus- und Megacolofälle gibt, in denen die Chagaskrankheit sicher nicht vorkommt, eine Argumentation,

die angesichts der bereits erwähnten Häufigkeit jegliches Gewicht verliert. Andererseits verfällt man in den gleichen Fehler, indem man eine B_1 -Avitaminose als Ursache annimmt und nicht in Rechnung stellt, daß in Ländern, in denen die Beri-Beri-Krankheit sehr häufig vorkommt, diese Megabildungen praktisch unbekannt sind. Allerdings ist auch der B_1 -Hypothese von einzelnen widersprochen worden (J. RAMOS, V. BAPTISTA), weil weder die Symptomatologie dieser beiden Krankheiten sich wirklich deckt noch eine B_1 -Therapie zu Heilungserfolgen geführt hat.

Wir hatten uns also die Aufgabe gestellt, die Chagasätiologie der verschiedenen Megaerkrankungen, die in Brasilien so überaus häufig angetroffen werden, nachzuweisen und zu diesem Zweck an unserem Autopsie- und Biopsiematerial systematische Untersuchungen angestellt, wobei wir uns anfänglich auf Megaoesophagus beschränkten (KÖBERLE und NADOR), hierauf alle übrigen muskulären Hohlorgane in die Untersuchungen einschlossen und schließlich im Tierexperiment den Krankheitsprozeß zu reproduzieren versuchten (KÖBERLE). Dabei war der Untersuchungsgang schon insofern festgelegt, als für uns feststand, daß die Ursache der erworbenen Megas in einer Läsion der intramuralen Plexus zu suchen sei und schon zahlreiche brasilianische Forscher diese Veränderungen der Plexus bis zu ihrer völligen Substituierung durch Narbengewebe beschrieben hatten (AMORIM und CORREIA NETO, ETZEL, VASCONCELOS, RAIA u. a. m.).

Material und Technik

Insgesamt standen uns aus unserem Autopsiematerial von 300 Fällen 10 Fälle von Megaoesophagus, 12 Fälle von Megacolon und 1 Fall von Megaduodenum und aus unserem Biopsiematerial 36 Fälle von Megaoesophagus und 15 Fälle von Megacolon zur Verfügung.

Die erweiterten muskulären Hohlorgane wurden in Schnittserien untersucht, wobei bis zu 30 Blöcke in vielen Hunderten von Serienschnitten aufgeschnitten wurden. Neben der vorwiegend angewandten H.-E.-Färbung wurden vereinzelte Schnitte nach VAN GIESON, MALLORY, Azur II-Eosin und Gefrierschnitte nach dem Einschlußverfahren nach FEYRTER mit Weinsteinsäure-Thionin gefärbt.

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß das Material in der Mehrzahl der Fälle durch postmortale autolytische Vorgänge mehr oder weniger starke Veränderungen aufwies und wir aus diesem Grunde erst gar nicht versuchten, Metallimprägnationen zur Darstellung feinerer nervöser Strukturen anzuwenden. Es lag uns bei diesen Untersuchungen auch gar nicht daran, im einzelnen die verschiedenen Phasen der Zerstörung der nervösen Formationen zu verfolgen und zur Darstellung zu bringen. Zweck unserer Untersuchungen war ausschließlich zu zeigen, durch welche pathologischen Prozesse es zu dieser schon bekannten Plexuszerstörung kommt.

Ergebnisse der Serienuntersuchung

Wir hatten uns von Untersuchungen höchstgradiger Fälle von allem Anfang an nicht viel Erfolg versprochen, denn es war anzunehmen, daß bei diesen der Prozeß, der zur Zerstörung des Plexus geführt hatte, schon sehr lange Zeit zurückliegt und wohl kaum Spuren hinterlassen haben dürfte, die Rückschlüsse auf seine eigentliche Natur gestatten würden. Unsere Vermutung hat sich vollauf bestätigt, denn in hochgradigen Fällen von Speiseröhrenerweiterung mit einem Inhalt von über 2 Liter

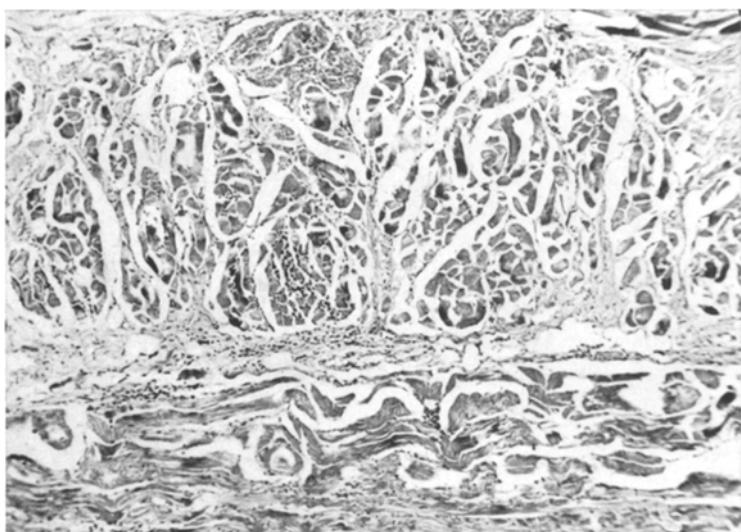


Abb. 1. Megaoesophagus Nr. A 82/55. Völliges Fehlen des AUERBACHSchen Plexus. Kleinzellige Infiltration in einem Muskelbündel der hypertrophierten Ringmuskulatur, das sich in der Plexusgegend ausbreitet

und von Dickdarmerweiterungen bis 15 Liter fand sich neben einem völligen Schwund der nervösen Plexus kein pathologischer Befund, der in eindeutiger Weise die Zerstörung des Plexus hätte erklären können. Neben der bekannten Muskelhypertrophie wurden wiederholt schwere entzündliche Veränderungen im Schleimhautbereich beobachtet, vereinzelt mit ausgedehnten Dehnungs- oder Druckgeschwüren infolge überfaustgroßer Kotsteinbildungen.

Bei weniger hochgradig entwickelten Fällen ergaben sich folgende Befunde:

Schleimhaut. Keine Veränderungen, die in irgendeiner Form als ursächlich für die Entwicklung des krankhaften Geschehens hätten angesehen werden können. Neben entzündungsfreien Schleimhautbezirken, trifft man solche mit mehr oder weniger deutlicher akut oder chronisch entzündlicher Infiltrationen an, wobei die Stärke dieser Infiltrate mitunter recht erheblich schwankt. Die Infiltrate bestehen vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen, nur selten aus Leukozyten, wobei

am ehesten noch eosinophile Leukocyten angetroffen werden. Irgendwelche charakteristische Merkmale zeigen diese entzündlichen Veränderungen nicht und sie können unserer Meinung nach zwanglos als sekundäre Veränderungen infolge der Stagnation des Inhalts des entsprechenden Hohlorgans aufgefaßt werden.

Muscularis mucosae. Wechselnd starke Hypertrophie, in einzelnen Fällen bis zu ungewöhnlicher Mächtigkeit, wobei es zu einem Deutlichwerden der normaler-



Abb. 2. Chagasfall mit leichter Hypertrophie der Muskulatur und geringfügiger Dilatation im unteren Drittel der Speiseröhre, Nr. A 28/55. Entzündliche Infiltrate in der Ringmuskulatur, die sich in die Plexusgegend erstrecken und sich dort mächtig ausbreiten

weise nur schwer festzustellenden Zweischichtigkeit kommt. Vereinzelt entzündliche Infiltrate, über die später im Zusammenhang berichtet werden soll.

Submucosa. Ausgesprochene Vermehrung und Vergrößerung des Bindegewebes, stellenweise Ödem, starke Vasodilatation und entzündliche Infiltrate. Plexus submucosus mehr oder weniger stark verändert oder vollkommen fehlend.

Muscularis propria. Starke Muskelhypertrophie, wobei die Ringmuskulatur fast in allen Fällen und an allen Stellen wesentlich stärker verbreitet ist als die Längsmuskelschicht und oft 7—8 mm Dicke erreicht. Nicht selten trifft man mehr umschriebene, myomähnliche Bildungen in der Ringmuskelschicht an. Mitunter leichte Fibrose des interfaszikulären Bindegewebes, aber nie in besonders auffälligem Ausmaß. Muskelzellen zeigen öfters eine Art Homogenisation des Plasmas sowie vacuoläre oder fettige Degeneration und regelmäßig deutliche Ansammlung von Lipofuscin. Stellenweise sehr starkes Ödem des Zwischengewebes mit stark dilatierten Gefäßen und vereinzelt entzündliche Infiltrate.

Plexus. Je nach der Schwere des Falles deutliche Verminderung der Ganglienzellen bis zu ihrem völligen Fehlen, verschiedenste Degenerationserscheinungen an diesen Zellen, Ersatz des Plexus durch fibröse Narbenzüge, entzündliche Infiltrate in der Plexusgegend. In der Gegend des Plexus myentericus trifft man nicht selten gröbere Nervenstämmchen an, die normalerweise in diesem Bereich nicht zur Beobachtung kommen.

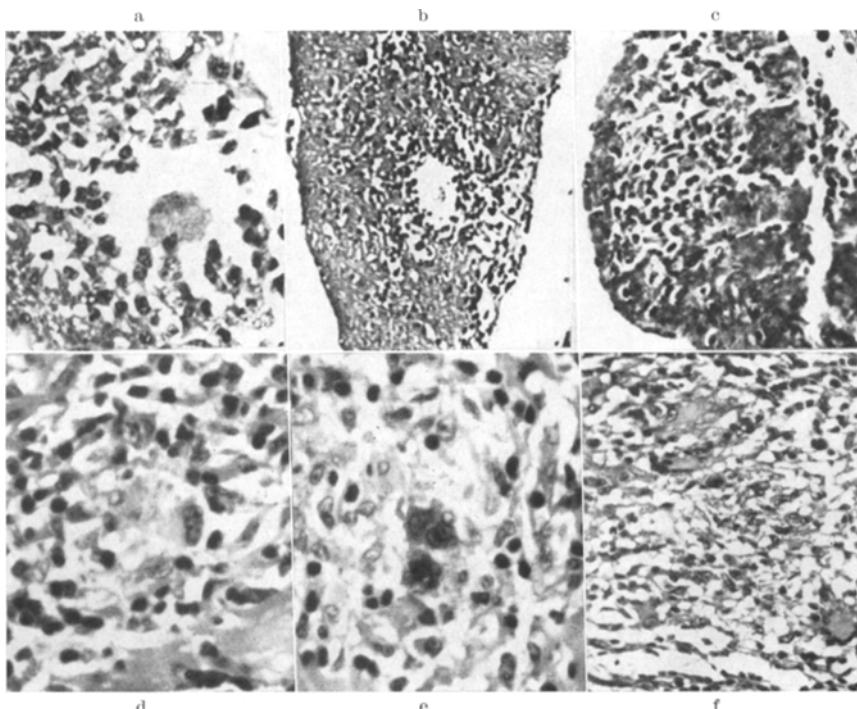


Abb. 3a—f. Verschiedene Typen von Chagasgranulomen in der Speiseröhrenmuskulatur. a Nr. A 249/55. Im Zentrum ein Rest der parasitenbefallenen Muskelzelle und in deren Umgebung Ödem mit lympho-monocytärer Infiltration. b Gleicher Fall mit spärlichem Zell-detritus an Stelle der geplatzten Pseudocyste. c Nr. A 28/55. Lockeres lympho-monocytäres Infiltrat mit Ödem innerhalb eines Muskelbündels, die Gewebslücke nach Zerstörung der parasitenbefallenen Muskelzelle nicht mehr erkennbar. d Nr. 698/55. Histiocytäres Granulom in dessen Zentrum noch schattenhaft zugrunde gehende Leishmanien erkennbar sind. e Gleicher Fall mit beginnender Riesenzellbildung. f Nr. B 225/55. Riesenzellgranulom in der Ringmuskulatur

Entzündliche Infiltrate. Die einzigen Veränderungen, die uns Hinweis auf die Natur des Prozesses geben können, der zur Zerstörung des Plexus geführt hat, sind die entzündlichen Infiltrate in den verschiedensten Schichten, und sie sollen daher etwas ausführlicher beschrieben werden. Wenn wir von den schweren Fällen mit oft tiefgreifender Geschwürsbildung absehen, dann beschränken sich die uncharakteristischen entzündlichen Infiltrate in der Schleimhaut, die wir als Folge der Dilatation und der Stagnation des Inhalts anzusehen haben, auf die Schleimhaut und nur ganz selten erreichen sie einmal die Submucosa. Wir begegnen aber entzündlichen Infiltraten, beispielsweise in der Gegend des Plexus myentericus völlig isoliert und unabhängig von oberflächlichen Schleimhautinfiltraten, vielfach an

Stellen, wo entzündliche Veränderungen in der Schleimhaut vollkommen fehlen (Abb. 1). Sie können also nicht als fortgeleitete Entzündungserscheinungen im Anschluß an entzündliche Schleimhautprozesse gedeutet werden. Ihre Ausdehnung und Häufigkeit wechselt sehr und nur ganz selten sind sie in wirklich auffälliger Weise vertreten. Es ist schon die Untersuchung oft von vielen Hunderten Serienschnitten notwendig, um sie wirklich regelmäßig in allen Fällen nachzuweisen. Derartige entzündliche Infiltrate, die bald lymphocytären, plasmocytären oder eosinophil leukocytären Charakter haben, wurden bei europäischen und südamerikanischen Fällen besonders in der Gegend des Plexus myentericus, weniger

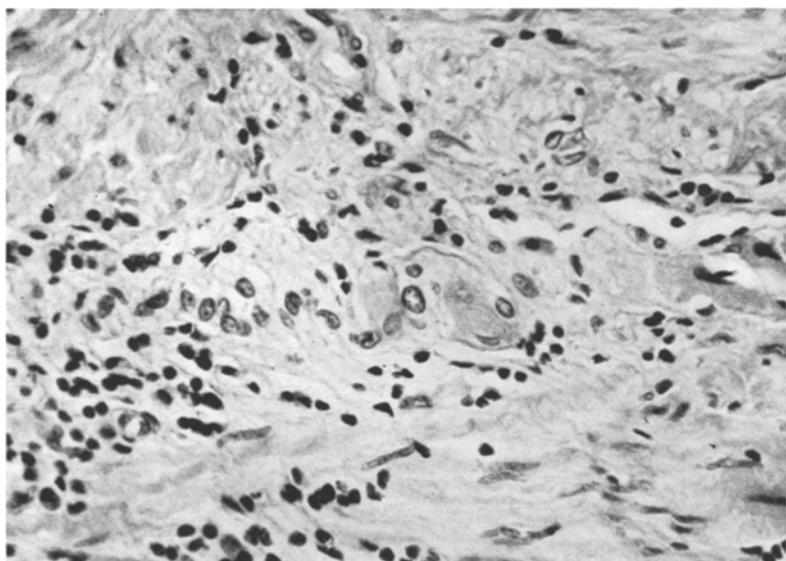


Abb. 4. Megacolon Nr. B 583/55. Entzündliche Infiltration und schwere Ganglionzelldegeneration im Bereich des Plexus myentericus

häufig im Bereich des Plexus submucosus wiederholt beschrieben. Wir haben nun die Lokalisation und Ausbreitung derartiger entzündlicher Infiltrate in der Plexusgegend eingehend in Serienschnitten untersucht und dabei festgestellt, daß sich diese Infiltrate nicht auf die Plexusgegend beschränken, sondern mitunter recht beachtlich weit in die anliegende Muskulatur hineinreichen (Abb. 2). In Verfolgung dieser „Entzündungsstraßen“, die in die entsprechende Muskelschicht hineinführen, sind wir nun schließlich zum Ausgangspunkt dieser entzündlichen Prozesse gekommen, die immer in der Muskulatur liegen. Dabei ist das Aussehen dieser Muskelherdchen recht verschieden. Im einzelnen Fall liegt gewöhnlich nur ein bestimmter Typ dieser Infiltrationsherdchen vor, von Fall zu Fall ändert sich aber das Erscheinungsbild recht erheblich (Abb. 3). Vorwiegend trifft man am Ende einer der erwähnten „Entzündungsstraßen“ ein lymphocytäres oder ein lympho-monocytäres Infiltrat an, in dessen Mitte sich eine kleine Lücke oder etwas Zelldetritus findet. In anderen Fällen wieder stellen diese Muskelherdchen kleine histiocytäre Granulome dar, schließlich kommen epitheloidzellige und sogar typische Riesenzellgranulome zur Beobachtung. Sehr selten kommen in einem Fall auch einmal zwei verschiedene Typen dieser Muskelherdchen zur Beobachtung. Es liegt auf der Hand, daß es sich

bei diesen Veränderungen um einen hämatogen-metastatischen Entzündungsprozeß in der Muskulatur der entsprechenden Hohlorgane handelt und zwar im Rahmen einer parasitären Erkrankung mit Befall der Muskulatur. Dies wird vor allem dann offensichtlich, wenn man den Oesophagus im oberen Bereich untersucht, wo er quergestreifte Muskelzellen enthält. Man erkennt dann sehr leicht bei initialen Entzündungsherdchen, daß sich diese um eine zerstörte Muskelzelle entwickelt haben. Derartige metastatische Herdchen haben wir in der Muscularis mucosae, in der Ringmuskulatur und in der Längsmuskelschicht nachgewiesen, wobei sich die Entzündungsscheinungen im Interstitium entsprechend dem gerichteten Saftstrom in die Gegend der nervösen Plexus hin erstrecken und entlang diesen oft auf große Distanz zu verfolgen sind. Die entzündlichen Infiltrate sind meist von einem starken Ödem des Zwischengewebes und von einer maximalen Vaso-dilatation begleitet, mitunter bestehen die Entzündungszellen so gut wie ausschließlich aus eosinophilen Leukocyten. Die inmitten derartiger entzündlicher Infiltrate gelegenen Ganglienzellen der intramuralen Plexus weisen — sofern solche überhaupt noch vorhanden sind — schwere Degenerationserscheinungen bis zur Nekrose auf (Abb. 4).

Besprechung der Befunde

Für uns bestand nach dem, was wir bereits eingangs über die häufigen Dilatationen glattmuskeliger Hohlorgane in Brasilien, die wir im folgenden der Kürze halber „Megaerkrankungen“ nennen wollen, erwähnt hatten, und da in allen untersuchten Fällen die Diagnose Chagaskrankheit entweder durch die Komplementbindungsreaktion oder den Parasiten-nachweis im Herzmuskel gesichert war, kein Zweifel, daß es sich bei den metastatischen Muskelherdchen um Chagasgranulome handelt. Zumal da in den zahlreichen Herdchen innerhalb des zentralen Zelldetritus wiederholt rundliche und ovale Körnchen anzutreffen waren, die sich wohl nicht als typische Parasiten, wohl aber als Reste abgestorbener Leishmaniaformen des Trypanosoma cruzi angesprochen werden konnten. Damit war wohl für uns der Nachweis erbracht, daß die verschiedenen seuchenhaft auftretenden Megaerkrankungen in Brasilien und anderen amerikanischen Ländern eine Manifestation der Chargaskrankheit darstellen, es ist uns aber der direkte Nachweis der Parasiten in den erkrankten Hohlorganen nicht gelungen. Wohl haben MAYER und ROCHA LIMA bei Laboratoriumstieren bereits im Jahre 1914 das Vorkommen von parasitären Pseudocysten in der glatten Muskulatur des Verdauungs-traktes beschrieben, ein entsprechender Befund beim Menschen war aber noch nicht erhoben worden.

Wir haben daher einen anderen, nämlich den Weg der indirekten Beweisführung beschritten, indem wir von 50 Autopsiefällen den Oesophagus auf das Vorkommen analoger Veränderungen untersuchten, da es doch wohl mit Sicherheit anzunehmen war, daß in einer Bevölkerung, bei der Megaerkrankungen so häufig angetroffen werden, auch Fälle ohne stärkere anatomische Erscheinungen, bzw. Fälle in Entwicklung geben müsse. Wir fanden nun die gleichen metastatischen Herdchen in der Speiseröhrenmuskulatur in 10 Fällen, durchwegs Fälle von Chagas-

krankheit, während bei den Vergleichsfällen die beschriebenen Muskelherdchen nicht nachweisbar waren. Schließlich wurde die Speiseröhre eines dieser Fälle, die besonders ausgedehnte metastatische Herde aufwies, vollkommen eingebettet und aufgeschnitten, mit dem Erfolg, daß in zwei aufeinanderfolgenden Serienschnitten eine parasitäre Pseudocyste in einer glatten Muskelzelle der Ringmuskulatur der Speiseröhre aufgefunden werden konnte. An der Chagasnatur der beobachteten Granulome konnte daher kein Zweifel mehr bestehen.

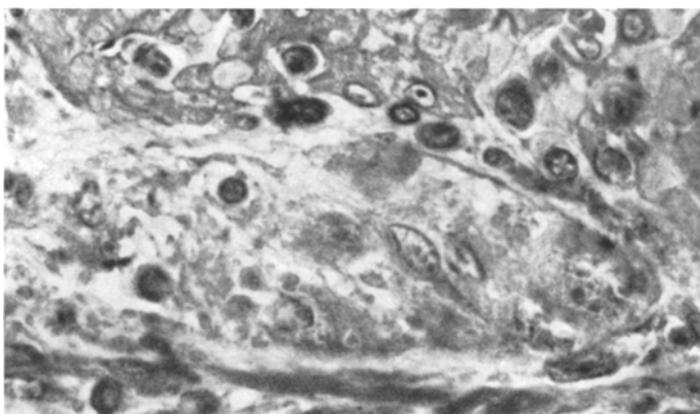


Abb. 5. Chagasinizierte Maus am 15. Tag nach der Infektion. Dickdarm mit schweren Ganglienzellveränderungen bis zur völligen Auflösung, in der linken Hälfte stärker als in der rechten, wo man noch in den Interstitien der Muskulatur einige Leishmanien erkennt

Es blieb schließlich nur noch der Mechanismus aufzuzeigen, wie es zu der Zerstörung der nervösen Elemente der intramuralen Plexus kommt. Auch dies war unschwer aus den morphologischen Veränderungen abzulesen. Offensichtlich wird aus den Leishmanien, die aus einer muskulären Pseudocyste in das Zwischengewebe gelangen und dort zugrunde gehen, ein Toxin in Freiheit gesetzt, das elektiv die Ganglienzellen zerstört und daher als *Neurotoxin* zu bezeichnen ist.

An infizierten Mäusen haben wir schließlich den ganzen Ablauf der Veränderungen in den verschiedenen muskulären Hohlorganen bis zum Untergang der intramuralen Ganglien auf verhältnismäßig einfache Art und Weise zeigen können (KÖBERLE). Die Neurotoxinwirkung ist an den histologischen Präparaten geradezu abzulesen (Abb. 5). Schließlich haben wir in Tierexperimenten, die vor dem Abschluß stehen, versucht, durch Applikation abgetöteter Trypanosomenkulturen die Neurotoxinwirkung des *Trypanosoma cruzi* direkt zu demonstrieren und dabei eindeutig in diesem Sinne sprechende Resultate erzielt.

Es wurde somit durch unsere Untersuchungen der Nachweis erbracht, daß die in Brasilien seuchenhaft auftretenden Erweiterungen der

verschiedenen Hohlorgane eine Manifestation der Chagaskrankheit darstellen und daß es allem Anschein nach die Zerstörung der intramuralen Plexus ist, die zu einer Ausbildung einer Megakrankheit führt. Bereits AMORIM und CORREIA NETO haben bei einem Fall von Megacolon und Megaoesophagus ausgedehnte Zerstörungen der intramuralen Plexus nicht nur in den erweiterten Abschnitten, sondern im Bereich des ganzen Verdauungstraktes nachgewiesen. Auch bei den von uns untersuchten Fällen beschränkt sich die Zerstörung des Plexus keineswegs nur auf die erweiterten Darmabschnitte. Dadurch wird unmittelbar die Frage aufgeworfen, warum dann nicht auch in den übrigen mehr oder weniger denervierten Bezirken des Darmtraktes sich das gleiche Krankheitsbild entwickelt hat und ob es nun tatsächlich die Zerstörung des Plexus ist, die zur Hypertrophie und Ausweitung der muskulären Hohlorgane führt?

Hierzu möchten wir Folgendes bemerken: Wer einen Darm histologisch untersucht und die reichliche Entwicklung der intramuralen Plexus mit den zahlreichen Ganglienzellen sieht, der wird ohne weiteres zu der Überzeugung kommen, daß dieser Plexus, der von Ph. STÖHR jr. so treffend als das „Gehirn des Darmes“ bezeichnet wurde, die Aufgabe hat, die weitgehend automatisch ablaufenden Funktionen dieses Organs zu garantieren, der Plexus myentericus zwischen den beiden Muskellagen in erster Linie die Motilität der Muscularis propria und der Plexus submucosus die Sekretion der Schleimhaut und die Motorik der Muscularis mucosae. Daß dem so ist, wurde durch zahlreiche Untersuchungen bereits hinlänglich bewiesen. Nur jenes Darmstück behält seine normale, geordnete Peristaltik bei, an dem bei Trennung von Rings- und Längsmuskelschicht der Plexus haftet. Durchschneidung der Vagi führt zu augenblicklichen schweren Motilitätsstörungen und unter Umständen zu vorübergehenden Dilatationen, hebt aber nicht die automatische Darmtätigkeit auf. Wir haben dafür in den zahlreichen Vagotomiefällen, bei Ulcus pept. ventr. genügend Beispiele in der Humanmedizin. Untersucht man nun den Plexus myentericus im Bereich der verschiedenen Abschnitte des Verdauungsschlauches, dann fällt auf, daß dieser im Bereich des Oesophagus und des Dickdarmes wesentlich reichlicher entwickelt ist, als im Bereich des Magens und des Dünndarms. Warum? Offensichtlich werden diese beiden Darmabschnitte, was ihre Peristaltik betrifft, vor wesentlich schwierigere Aufgaben gestellt als Magen und Dünndarm. Und es ist nun tatsächlich so, denn es verlangt ein viel feineres und abgestuftes Zusammenspiel des Muskelschlauches feste Speisen durch den Oesophagus zu befördern oder geformten Stuhl durch das Rectum, als den flüssigen Magen- und Darminhalt weiterzubewegen. Jegliche Peristaltik in diesen beiden letzteren Abschnitten wird ohne weiteres zu einer Weiterbeförderung des Inhalts führen. Diese Unterschiede kommen noch viel deutlicher zum Ausdruck, wenn man beispiels-

weise Harnleiter und Harnblase oder die Gallenblase genauer untersucht. In diesen Organen ist die Anzahl der Ganglienzellen in der Muskulatur, der Adventitia oder der Subserosa im Verhältnis zu den reichlichen Ganglienzellansammlungen im Verdauungstrakt verschwindend gering. Eine gewisse Ausnahme macht darin nur die Hinterwand der Harnblase, besonders im Bereich des Blasendreiecks, aber auch diese Ganglienzellansammlungen bleiben hinter der Ausdehnung der Darmplexus erheblich zurück. Wir sehen also bereits bei der morphologischen Untersuchung muskulärer Hohlorgane in dem Ausmaß der Entwicklung des nervösen Plexus ein Spiegelbild der mehr oder weniger komplizierten Funktion des entsprechenden Abschnittes. Und somit wird es auch ohne weiteres verständlich, daß eine mehr oder weniger weitgehende bzw. völlige Zerstörung der nervösen Strukturen sich in einem plexusreichen Darmabschnitt viel folgenschwerer auswirken wird als in einem weniger reichlich innervierten Bereich, in dem ein derart fein abgestimmtes Zusammenwirken der Muskulatur für die Funktion dieses Abschnittes nicht im gleichen Maß unerlässlich ist. Es erscheint uns diese Erklärung die einzige mögliche für das außerordentlich gehäufte Auftreten von Megaoesophagus und Megacolon bei Chagaskranken, bei welchen Megagaster, Megaduodenum, Megaileum, Megaureter und Megacystis wohl auch beobachtet werden, allerdings in einem außerordentlich geringen Prozentsatz. Mit einer vorzugsweisen hämatogenen Metastasierung der Parasiten im Bereich des Oesophagus und des Dickdarmes kann die exorbitant hohe Bevorzugung dieser beiden Abschnitte des Verdauungstraktes jedenfalls nicht erklärt werden. Sicherlich spielt die Intensität der Metastasierung mit entsprechend starker anschließender Zerstörung der Plexus eine entscheidende Rolle, es ist aber damit nicht zu erklären, daß auf Hunderte von Megaoesophagus- und Megacolonfällen ein Fall von Megaduodenum oder Megaureter kommt. Allerdings gehört es zu den Unmöglichkeiten, das Ausmaß der Plexuszerstörung auch nur einigermaßen abzuschätzen. Vorbedingung ist vor allem einmal eine entsprechende Serienschnittuntersuchung in zahlreichen Abschnitten der veränderten oder augenscheinlich unveränderten Hohlorgane. Wiederholt haben wir bei unseren Serienuntersuchungen recht erhebliche Unterschiede beobachtet, so z. B. in erweiterten Darmabschnitten mit fast völliger Plexuszerstörung hin und wieder kleine Gruppen wohlerhaltener Ganglienzellen. Es nimmt uns daher gar nicht wunder, wenn wiederholt die Plexusveränderungen als eigentliche Ursache der Krankheit angezweifelt wurden, denn es ist selbstverständlich, daß beispielsweise in einem Dickdarm, der auf einen Umfang von über 50 cm ausgeweitet ist, es schon zu einer ganz erheblichen relativen Verminderung des Plexus kommen muß. Kommt nun gerade ein Stückchen zur Untersuchung, in dem sich noch eine oder einige Gruppen von mehr oder weniger intakten Plexusformationen

finden, so muß beim Untersucher der unter Umständen schon vorgefaßte Eindruck bestärkt werden, daß es sich tatsächlich nur um eine relative Verminderung, keineswegs aber um eine weitgehende Zerstörung des intramuralen Nervensystems handelt. Ein derartiger Eindruck kann aber nur bei ungenügender Untersuchung entstehen. Wir haben oft viele Hunderte von Serienschnitten zahlreicher Blöcke untersucht, ohne auch nur eine einzige Ganglienzelle bei hochgradigen Megaoesophagus- und Megacolonfällen zu finden. Wenn somit die Zerstörung der intramuralen Plexus auch über jeden Zweifel erhaben ist, so bleibt eben doch die Schwierigkeit bestehen, das Ausmaß dieser Zerstörung in den einzelnen Darmabschnitten abzuschätzen und zu vergleichen, um so mehr, da es sich um den Vergleich von höchstgradig erweiterten und normalweiten Bezirken handelt. So beschreibt beispielsweise A. RAIA an den von ihm untersuchten brasilianischen Megacolonfällen eine besonders starke Verminderung oder Zerstörung der intramuralen Ganglienzellen in den distalen Dickdarmabschnitten, die nach oralwärts abnimmt. Wir glauben, daß es sich bei diesen Befunden um einen subjektiven Eindruck handelt, denn in unseren Fällen war es uns nicht möglich, wirklich eindeutige Unterschiede quantitativer Natur in den einzelnen Dickdarmabschnitten was die Ganglienzellverminderung betrifft, festzustellen. Trotzdem kann aber auch darüber kein Zweifel bestehen, daß in Dünndarmabschnitten oft ausgedehnte Plexuszerstörungen bestehen, ohne daß eine merkbare Hypertrophie oder Dilatation zu verzeichnen ist, eine Tatsache, die bereits von AMORIM und CORREIA NETO mitgeteilt wurde und die wir nur vollauf bestätigen können. Klinisch hat allerdings FONSECA durch sehr schöne funktionelle Röntgenuntersuchungen mit pharmakodynamischer Beeinflussung der Darmmotilität bei Fällen von Megaoesophagus und Megacolon diskrete bis deutliche Dyskinesien im Bereich der nichterweiterten Anteile des Verdauungstraktes gezeigt. Somit ist durch anatomisch-pathologische und klinisch funktionelle Arbeiten mit überzeugender Beweiskraft gezeigt, daß Plexusveränderungen für die in Rede stehenden Veränderungen verantwortlich zu machen sind, wobei die sich entwickelnden Folgeerscheinungen von der Intensität dieser Plexusläsionen abhängen. Von viel wesentlicherer Bedeutung für die Entstehung einer richtigen Megabildung ist aber die Lokalisation dieser Plexusläsionen, in dem Sinne, daß Zerstörungen im Bereich des Oesophagus und des Colons sich wesentlich nachhaltiger auswirken als in anderen Darmabschnitten bzw. Hohlorganen, deren Inhalt ein breiigerflüssiger ist. Daß hierbei ein Sphincter, ein sphincterähnlicher Verschlußmechanismus oder schließlich jegliche Schwierigkeit der Passage im Verlauf eines Hohlorgans von entscheidender Bedeutung für das Zustandekommen einer Hypertrophie der Muskulatur und einer Erweiterung der Lichtung des vorgeschalteten Abschnittes ist, liegt auf der Hand.

Infolge der Plexuszerstörung fehlt nicht nur die geregelte Peristaltik, sondern es öffnet sich der Sphincter, der normalerweise beim Eintreffen der peristaltischen Welle reflektorisch erschlafft, entweder ungenügend, unzeitgerecht oder überhaupt nicht. Daß bei diesem Mechanismus einem achalasischen Spincter eine wesentlichere Bedeutung zukommt als einer sonstigen Enge oder Knickung im Darmverlauf, geht sehr deutlich aus einer Zusammenstellung von A. RAIA hervor, der innerhalb von 6 Jahren 216 Fälle von Megaoesophagus, 14 Fälle von Pylorusachalasie und nur 4 Fälle von Megaduodenum beobachtete.

Mit dieser letzten Feststellung wird aber zugleich die Frage aufgeworfen, ob es dann noch berechtigt ist, von Achalasie zu sprechen. Wenn auch die überragende Bedeutung eines Spincters nicht zu übersehen ist, so zeigt gerade das Beispiel eines isolierten Megaduodenums, daß ein solcher nicht unter allen Umständen eine *conditio sine qua non* darstellt. Man hat versucht, für die Entstehung des Megacolon congenitum, bei dem sich ein sog. enges Segment im Rectum findet, den Sphincter ani tertius, eine besonders stark ausgebildete HOUSTENSche Klappe oder eine Faltenbildung an der Grenze zwischen Rectum und Sigma verantwortlich zu machen. Heute wissen wir, daß derartige Deutungsversuche unrichtig sind. Aber auch beim erworbenen Megacolon, bei dem ein „enges Segment“ im Rectum fehlt, beginnt meist die eigentlich eindrucksvolle Hypertrophie und Erweiterung erst im Sigmabereich. Das ist einfach damit zu erklären, daß erstens das kleine Becken einer Erweiterung des Rectums starre Grenzen setzt, besonders bei der Frau infolge der Anwesenheit der Gebärmutter, und das zusätzlich jedes Hindernis — wie eben der Sphincter tertius und die Darmkrümmung zwischen Rectum und Sigma — sich erschwerend für das vorgesetzte Darmstück auswirken muß. Auch hier spielt also der Sphincter ani eine wesentliche aber nicht die allein entscheidende Rolle. Wenn somit ein Sphincter beim Zustandekommen dieses Krankheitsbildes nicht unbedingt erforderlich ist, sondern nur einen, wenn auch sehr wesentlichen, aber nicht letztlich entscheidenden Faktor in dem komplexen pathogenetischen Entstehungsmechanismus darstellt, dann erscheint es uns unberechtigt und unlogisch, eine Krankheitsbezeichnung wie Achalasie zu verwenden, die einzig und allein dem Phänomen des Nichterschlaffens des Spincters Rechnung trägt. Durch den Ausdruck Achalasie wird ein sehr wichtiges Teilproblem treffend charakterisiert, nicht aber das Krankheitsbild in seiner Gesamtheit und Komplexität. Wir haben nicht vor, die Unzahl von vorhandenen Benennungen um eine weitere zu vermehren, zumal da ja noch eine ganze Reihe offener Fragen auf diesem Gebiete bestehen und eine ätiologische und pathogenetische Benennung für alle einschlägigen Fälle heute noch gar nicht gefunden werden kann. In ganz Südamerika sind die Bezeichnungen Megaoesophagus, Megacolon usw. für diese hier so

häufigen Erkrankungen allgemein geläufig und es erscheint daher zweckmäßig, für jene Fälle diese Nomenklatur beizubehalten und lediglich der jeweiligen Erkrankungsbezeichnung im entsprechenden Fall die ätiologische Charakterisierung anzufügen, z. B. *Megaesophagus chagasicus*.

Wir möchten ausdrücklich feststellen, daß wir mit dieser Benennung *eine Form* der bisher unter die „idiopathischen Dilatationen“ eingereihten Erweiterungen muskulärer Hohlorgane ätiologisch charakterisieren wollen und halten daher jede Argumentation gegen die von uns nachgewiesene Chagasätiologie, die mit Fällen von *Megacolon usw.* aufwartet, welche in Gegenden auftreten, in denen es keine Chagaskrankheit gibt, für müßig, weil wir uns vollkommen im klaren darüber sind, daß es darüber hinaus eine Reihe anderer Ursachen der Megaerkrankungen geben wird, von denen allerdings keine einzige bisher eindeutig unter Beweis gestellt wurde. Worum es uns in der vorliegenden Arbeit geht, ist, den wohldefinierten kausalen und formalen Entstehungsmechanismus der in Brasilien so außerordentlich häufigen Megaerkrankungen aufzuzeigen und zwar sozusagen als Modell, das für die Erklärung auch andersartig entstandener Ausweitungen muskulärer Hohlorgane mit Erfolg herangezogen werden kann. Dabei möchten wir abermals mit Nachdruck betonen, daß in den Fällen mit Chagasätiologie einzig und allein die Plexusschädigung als Ursache des Krankheitsbildes in Frage kommt. Nach den Untersuchungen von ETZEL an brasilianischen Fällen können an den Vagi keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden, und es kann wohl nur als abwegig bezeichnet werden, wollte man bei den beschriebenen Chagafällen in weiter zentralwärts gelegenen Abschnitten des autonomen und des Zentralnervensystems zusätzlich nach Veränderungen fahnden, in Fällen, bei denen die restlose Zerstörung der intramuralen Plexus das Krankheitsbild hinreichend und überzeugend erklärt. Wir haben uns jedenfalls dieser, ebenfalls nur in mühsamster Untersuchung von Serienschnitten zu lösenden Aufgabe nicht unterzogen, weil wir sie in unseren Fällen als völlig überflüssig, ja geradezu als sinnlos erachtet haben.

Es braucht nicht betont zu werden, daß verschiedene pathologische Prozesse differenter Ätiologie und Pathogenese letztlich zu gleichen oder doch wenigstens morphologisch außerordentlich ähnlichen Endstadien führen können. Trotz dieser Tatsache möchten wir die Frage aufwerfen, ob man nicht bei den verschiedenen Megaerkrankungen, die einander so gleichen wie ein Ei dem anderen, zumindest die Pathogenese eine einheitliche ist, d. h. eine Plexusschädigung ihre gemeinsame Ursache darstellt? Eine Nachprüfung dieser Frage anhand der bisher publizierten Fälle ist kaum möglich, weil in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Untersuchung des Plexus entweder überhaupt nicht vorgenommen wurde oder in einer Weise, die als unzureichend bezeichnet werden muß.

Immerhin besteht aus den letzten 30 Jahren eine schon recht stattliche Literatur über Plexusveränderungen in einschlägigen Fällen (DALLA VALLE, CAMERON, HURST und RAKE, AMORIM und C. NETO, ETZEL, VASCONCELOS und BOTELHO, TIFFIN, CHANDLER und FABER, KERNOHAN und Mitarbeiter, BODIAN und Mitarbeiter, SWENSON und Mitarbeiter, ZUELZER und WILSON, STÖHR, EHRENPREIS, RAIA, HÜTHER u. v. a.). Wir haben bereits eingangs erwähnt, daß der wesentliche Unterschied zwischen angeborenem und erworbenem Megacolon darin besteht, daß bei ersterem im erweiterten und hypertrophen Abschnitt der Plexus erhalten ist und bei letzterem schwer geschädigt oder völlig zerstört. Um beschriebene Plexusveränderungen in den einzelnen Fällen entsprechend bewerten zu können, ist es daher erforderlich zu wissen, ob es sich um einen angeborenen oder erworbenen Fall handelt, was nicht immer aus den Beschreibungen hervorgeht. Außerdem ist es oft schwer zu entscheiden — mit Ausnahme der Fälle, bei denen die Beschwerden unmittelbar nach der Geburt einsetzen — welche Form des Megacolons vorliegt. Bei operativ gewonnenem Material ist es daher entscheidend, genaue Informationen über den Befund im Bereich des Enddarmes zu erhalten, denn bis vor einiger Zeit wurde lediglich der erweiterte Teil des Darmes operativ entfernt, ein Eingriff, der völlig unzureichend ist (SWENSON u. a.). In einem derartigen Fall, bei dem das aganglionäre Segment belassen wurde, zeigte der erweiterte Teil normale Plexusverhältnisse. Auf Grund der neueren Erkenntnisse wird beim angeborenen Megacolon das enge aganglionäre Segment entfernt (Rectosigmoidektomie nach SWENSON) und die Diagnose ist somit durch die klinische Beobachtung und eine eingehende pathologisch-histologische Untersuchung einfach. Es ist aber auch allein auf Grund der letzteren Untersuchungsmethode möglich, angeborenes und erworbenes Megacolon zu unterscheiden, denn eine sekundäre Läsion ergibt ein ganz anderes histologisches Bild als eine angeborene Aplasie des Plexus. Abgesehen von all diesen erwähnten Schwierigkeiten, die bei zukünftigen Untersuchungen unschwer überwunden werden können, besteht eine weitere, welche die Beurteilung, ob eine Plexusschädigung die letztliche Ursache aller erworbenen Magenerkrankungen darstellt, außerordentlich erschwert. Es muß sich nämlich keineswegs immer um eine morphologisch faßbare oder leicht faßbare Plexusschädigung handeln. Dafür hat H. SIEGMUND in seiner sehr aufschlußreichen, aber anscheinend in ihrer Bedeutung nicht genug gewürdigten Arbeit einen klaren Beweis erbracht. SIEGMUND berichtet nämlich, anhand von 6 Sektionsfällen, „daß es im Laufe einer chronischen Atropinbehandlung bei postencephalitischem Parkinsonismus in manchen Fällen zu hochgradigen Störungen des Tonus, der Motilität, möglicherweise auch der sekretorischen Leistungen des Magen-Darmkanals kommt, die unter

Umständen durch Entwicklung eines Megasigmoids bzw. Megacolons mit sterkoraler Geschwürsbildung und Ileus oder durch akute Magendilatation plötzlich und unerwartet den Tod herbeiführen können“. Wir verfügen über eine gleiche Beobachtung bei einem 82jährigen Mann, der seit über 30 Jahre dauernd wegen Parkinsonismus mit Atropin behandelt wurde. Wenn in diesen Fällen keine mit den gewöhnlichen Mitteln nachweisbare morphologische Plexusveränderung nachzuweisen war, so bestand doch durch Jahre eine pharmakodynamische Ausschaltung des parasympathischen intramuralen ganglionären Apparates, die einer weitgehenden mechanischen Zerstörung zwanglos vollkommen gleichgesetzt werden kann. Nicht besser erging es einer Arbeit von A. BRASIL, der nachwies, daß Chagaskranke ohne Megaoesophagus ganz ähnliche Oesophagogramme aufweisen wie Megaoesophagusfälle und der darüber hinaus durch starke Atropinisierung Gesunder bei diesen weitgehend analoge oesophagographische Befunde erzielte. Damit ist eindeutig gezeigt worden, daß es die Ausschaltung der parasympathischen intramuralen Ganglien ist, die für die Motilitätsstörungen und schließlich die Megabildung in muskulären Hohlorganen verantwortlich zu machen ist, auch dann, wenn an den nervösen Plexus keine morphologisch faßbaren Veränderungen nachgewiesen werden können. Es ist bisher nicht gelungen, im Tierexperiment durch chirurgische Eingriffe außerhalb eines muskulären Hohlorgans eine richtige Megabildung zu erzeugen. Durchtrennung der Vagi führt zu schweren Dilatationen, die nicht selten vom Tod der Versuchstiere gefolgt sind. Überstehen diese Tiere aber die ersten Tage, dann stellt sich langsam wieder der normale Zustand ein und es tritt weder Hypertrophie noch Dilatation auf. Das gleiche wurde — wie bereits erwähnt — an Tausenden von Ulcuskranken, bei denen eine Vagotomie vorgenommen wurde, bestätigt. Lediglich AGRIOLIO erzielte bei Hungern einen Megaoesophagus, wie er meinte, durch Ausschaltung des Vagus, indem er die Längsmuskelschicht im Bereich des abdominalen Oesophagusabschnittes entfernte. Tatsächlich verbleibt aber bei der Separierung von Ring- und Längsmuskelschicht an der letzteren der Plexus myentericus haften, so daß durch diese Versuche nur ein weiterer Beweis dafür erbracht wurde, daß die Ausschaltung oder Zerstörung der intramuralen Plexus letzten Endes für die Entwicklung eines Megaoesophagus bzw. analoger Veränderungen in anderen Bereichen verantwortlich zu machen ist.

Aus den angeführten Erfahrungen geht jedenfalls eindeutig hervor, daß die intramuralen Plexus volle Funktionstüchtigkeit der muskulären Hohlorgane, was ihre geordnete Peristaltik betrifft, gewährleisten. Selbst eine derartig radikale Verschiebung des sympathisch-parasympathischen Gleichgewichtes, wie es die Durchtrennung des Vagus darstellt, ist nicht in der Lage, die geordnete Peristaltik auf die Dauer empfindlich zu stören.

Es muß daher die Vorstellung, daß rein funktionelle Störungen dieses Gleichgewichtes, seien sie nun von wo immer her ausgelöst, zu einer richtigen Megabildung führen könnten, wenn schon nicht abgelehnt, so doch mit großer Skepsis aufgenommen werden. Dies um so mehr, als der eindeutige Beweis einer Störung dieses vegetativen Gleichgewichtes bisher noch nicht erbracht wurde und chirurgische Eingriffe am vegetativen Nervensystem, die versuchten, diese Gleichgewichtsstörung in radikaler Weise nach der einen oder der anderen Seite zu verschieben, meist keinen entscheidenden therapeutischen Erfolg gezeitigt haben (CORREIA NETO, ETZEL, VASCONCELOS und BOTELHO, RAIA, LUHMANN, OBERDALHOFF u. a. m.).

Vor kurzem hat OBERDALHOFF über einen Fall von Megaintestinum berichtet, das sich innerhalb von 4 Jahren bei einer 30jährigen Frau entwickelt hat, wobei es nach einer anfänglichen Dickdärmerweiterung schließlich auch zur Ausweitung des Dünndarms, des Duodenums, des Magens und der Harnabflußwege gekommen war. Ein weitgehend analoges Bild beschreibt BACHER bei einem 52jährigen Mann, der darüber hinaus auch noch eine Ausweitung der Speiseröhre aufwies. Die beiden Autoren sehen sich trotz Heranziehung aller Erklärungsversuche außerstande, diese Fälle befriedigend zu interpretieren und OBERDALHOFF möchte daher erneut das Augenmerk auf den Darm und seine Ingesta gerichtet wissen. Wir können uns dieser Meinung nur anschließen, denn wir glauben, daß die Ursache der Erweiterungen nur im erweiterten Organ selbst, nämlich im Bereich der intramuralen Plexus liegen kann. Fälle, wie wie OBERDALHOFF und BACHER beschrieben haben, sind in Brasilien gar keine Seltenheit und können auf sehr einfache Weise durch die fortschreitende Zerstörung der intramuralen Ganglien im Rahmen wiederholter metastatischer Schübe einer Chagasinfektion erklärt werden. Die Chagaskrankheit ist, wie wir andernorts bereits ausgeführt haben, keineswegs eine Erkrankung der Muskulatur, als die sie bisher allgemein aufgefaßt wurde. Die Muskulatur stellt nur das adäquate Gewebe für die intracelluläre Entwicklung der Leishmaniaformen dar und man kann daher nur von einer Parasitierung des Muskelgewebes sprechen. Die hierbei entstehenden geringfügigen Zerstörungen sind von völlig untergeordneter Bedeutung, was schon allein aus der Tatsache erhellt, daß in den befallenen Hohlorganen die Muskelmasse bei Megabildung um ein Vielfaches zunimmt. Das Wesen dieser Erkrankung besteht vielmehr in der Zerstörung der neurovegetativen Peripherie durch das aus den absterbenden Parasiten frei werdende Neurotoxin überall dort, wo vegetative Ganglien innerhalb oder in unmittelbarster Nachbarschaft von Muskelgewebe vorkommen. Wir haben dies bereits am Herzen gezeigt, wo sämtliche Herzganglien und ausgedehnte Bereiche des Reizleitungssystems zerstört sind. PAULO TOLEDO hat für die schweren Fälle von

chronischer Chagaskardiopathie den Ausdruck „grande coração parado“, das „große stillstehende Herz“ geprägt. Es liegt dabei nichts anderes vor als eine Megakardie, ein Analogon zu allen anderen Megabildungen im Bereich der übrigen muskulären Hohlorgane. Daß diese Megakardie nicht derart extreme Dimensionen annimmt wie beispielsweise die Ausweiterungen im Bereich des Oesophagus und des Colons hat verschiedene Gründe: Vielfach wird dieses Stadium nicht mehr von dem Herzkranken erreicht; der Inhalt des Herzens ist ein flüssiger; schließlich existieren am Herzen keine Sphincter, sondern selbsttätige Verschlußmechanismen, die dem ausströmenden Blut kein zu überwindendes Hindernis entgegensetzen. Daß trotzdem eine Megakardie bei der Chagaskrankheit vorkommt, beweist nur neuerdings mit Nachdruck, daß auch in Hohlorganen mit flüssigem Inhalt und ohne Sphincter sich nach der Zerstörung der lokalen neurovegetativen Peripherie Megas entwickeln können. Auf Grund unserer an vielen Tausenden von Serienschnitten der muskulären Hohlorgane und des Herzens gewonnener Erkenntnisse ist es außerordentlich einfach, die vielfältige Symptomatologie der Chagaskrankheit mit ihren verschiedensten Megabildungen in jeder Hinsicht befriedigend zu erklären. Es wird die weitere Aufgabe sein, durch entsprechende systematische Untersuchungen an Megaerkrankungen nichtchagasischer Ätiologie einen ähnlichen Entstehungsmechanismus auch für diese Fälle aufzufinden. Wie OBERDALHOFF mit voller Berechtigung fordert, muß das Augenmerk wieder auf das erkrankte Organ selbst gerichtet werden, ein Vorhaben, das — wie wir aus eigener Erfahrung wissen — keineswegs einfach zu lösen ist und mühseligste Kleinarbeit erfordert. Ein Vorhaben allerdings, das bestimmt mehr Erfolg verspricht als auf die mühsame Erhebung exakter morphologischer Befunde zu verzichten und mangels eines greifbaren morphologischen Substrates mit spekulativen, nicht weiter fundierbaren Interpretationen zu beginnen, die geeignet sind, das bestehende Durcheinander an Befunden und Erklärungsversuchen noch weiter zu verwirren und deren Schicksal es schließlich sein muß, durch mühselige und zeitraubende Untersuchungen endgültig entkräftet zu werden. ETZEL hat, auf Vermutungen von PARANHOS basierend, durch zahlreiche Arbeiten, die bis heute führende Hypothese zu beweisen versucht, daß die Megaerkrankungen Ausdruck einer inkompletten B_1 -Avitaminose sind. Er hat dabei außer acht gelassen, daß Beri-Beri-Fälle in Brasilien sehr selten sind und Megaoesophagus und Megacolon geradezu als Volksseuchen des brasilianischen Inneren bezeichnet werden müssen. Er hat ferner die entzündlichen Infiltrate in der Plexusgegend als resorptive Entzündung im Anschluß an eine primäre Degeneration des Plexus und schließlich diese als Folge einer B_1 -Avitaminose gedeutet. Bei diesen Untersuchungen sind überdies eine Reihe von auf den ersten Blick unwesentlich erscheinenden

Kleinigkeiten, was klinische Beobachtung und morphologische Befunde betrifft, unberücksichtigt geblieben, so daß schließlich ein Bild entstand, das der Realität in keiner Weise entspricht. Als großes Verdienst ETZELS bleibt aber bestehen, daß er richtig erkannt hat, daß es sich bei den so häufigen brasiliianischen Megabildungen keineswegs nur um einen pathologischen Prozeß lokaler Natur im jeweils erkrankten Organ handelt, sondern daß ihnen eine „Neuropatia do sistema nervoso autônomo“, also eine Erkrankung des gesamten neurovegetativen Systems zugrunde liegt. Allerdings muß diese Diagnose für die brasiliianischen Fälle insofern noch eine Einschätzung erfahren, als es sich um eine Erkrankung des *peripheren* neurovegetativen Systems handelt, und zwar nicht im Sinne einer Systemerkrankung, sondern überall dort wo diese in *Verbindung mit Muskelgewebe* auftritt. Dies ist aber nur einer der möglichen Mechanismen und es ist ohne weiteres zu erwarten, daß vielleicht derartige Krankheitsbilder im Rahmen einer Systemerkrankung der neurovegetativen Peripherie einerseits oder einfach als Folge einer lokalisierten Zerstörung nur eines umschriebenen Segments dieses Systems auftreten. WORMS und LEROUX-ROBERT berichten, um nur ein Beispiel zu nennen, über Megaoesophagusbildungen im Anschluß an Kampfgasvergiftungen durch Yperit, wobei es ohne weiteres vorstellbar ist, daß es sich um rein lokale Plexusschädigungen oder Zerstörungen durch dieses schwere Nervengift handelt. Es ist nicht unsere Absicht, alle toxischen und infektiösen Schädigungen aufzuzählen, die als Ursache für Megabildungen angenommen wurden, sondern wir wollen einzig und allein das Augenmerk auf die lokale Zerstörung des intramuralen Nervensystems im Bereich der erweiterten Hohlorgane richten, die wir als Ursache dieser Erkrankung ansehen.

Für derartige Untersuchungen erscheinen uns besonders Fälle von noch kompensierten Megabildungen, d. h. Fälle von Hypertrophie der Muskulatur ohne oder mit nur geringfügiger Dilatation der Lichtung geeignet, wie sie beispielsweise von BRÜCKE, EHLERS, ELLIESON, HELMKE, JUNG u. a. beschrieben worden sind, denn liegt diesen Fällen tatsächlich eine Schädigung oder Zerstörung der Plexus zugrunde, dann wird es in dieser initialen Phase leichter sein, den destruierenden pathologischen Prozeß zu erkennen, als in einer Endphase, die wohl Plexusschädigungen zeigt, nicht mehr allerdings die dafür verantwortlichen kausalen Veränderungen. So beschreiben BRÜCKE und HELMKE neben myomartigen Muskelhypertrrophien, wie wir sie auch in unseren Fällen gesehen haben, Veränderungen, denen keine weitere Bedeutung beigegeben wird, nämlich entzündliche Infiltrate in der Submucose, in der Ring- und Längsmuskelschicht und zwischen diesen beiden Schichten, also Veränderungen, die allen unseren Fällen nie fehlten und von denen wir gezeigt haben, daß sie Manifestationen eines schädigenden Agens sind, das den Plexus

zerstört. Uns erscheinen derartige, wenn auch nur diskrete entzündliche Veränderungen als der bedeutungsvollste Befund, der allein imstande ist, irgendeinen Hinweis auf die Natur des plexusschädigenden, pathologischen Prozesses zu geben. Bei unseren Kontrolluntersuchungen haben wir wiederholt an Chagasfällen eine Hypertrophie der Oesophagus- und Dickdarmmuskulatur, oft recht beachtlichen Ausmaßes, ohne Erweiterung der Lichtung gesehen.

Es waren gerade diese initialen oder noch kompensierten Fälle von Megaoesophagus und Megacolon, die uns die eindrucksvollsten Veränderungen bezüglich der Plexuszerstörung im vollen Gang histologisch erkennen ließen. Eine weitere Beobachtung verdient ebenfalls Erwähnung, die es gestattet, auch bei geringfügiger Muskelhypertrophie mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die Diagnose „kompensierter Megaoesophagus“ zu stellen. Es ist dies eine zarte fischgrätartige Felderung

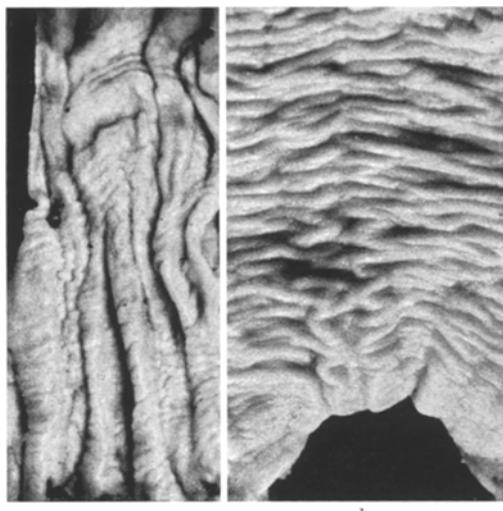


Abb. 6 a u. b. Unteres Drittel der Speiseröhre von 2 Chagaställen ohne Megaoesophagus. a Mächtige Muskelhypertrophie ohne Ausweitung der Lichtung. Fischgrätartige Fältelung der Schleimhaut bei deutlicher Längsfaltenbildung. b Leichte Muskelhypertrophie bei stärkerer Dilatation. Reichliche Querfaltenbildung mit angedeuteter Fischgrätenzeichnung auf der Faltenhöhe

oder — in ausgesprochenen Fällen — eine eindrucksvolle Fältelung der Schleimhaut, die sich bei der Fixierung auch im ausgespannten Zustand noch wesentlich verstärkt und der Speiseröhre nahezu das Aussehen eines Dünndarmstückes verleiht (Abb. 6). Die fischgrätartige Schleimhautzeichnung gibt das getreue Relief der scheren-gitterartig angeordneten *Muscularis mucosae* wieder, die in jenen Fällen eine erhebliche Hypertrophie aufweist, die größeren Faltenbildungen gehen auf die Hypertrophie der *Muscularis propria* zurück. Diese Veränderungen, die wir als das kompensierte Initialstadium eines Megaoesophagus oder Megacolons bezeichnen, sind so charakteristisch, daß wir in einer erheblichen Zahl von Fällen, bei denen das Herz keinerlei makroskopisch erhebbaren abwegigen Befund aufwies, die Diagnose Chagaskrankheit zur nicht geringen Überraschung und oft genug unter dem Protest der Kliniker gestellt haben. Die serologischen oder histologischen Untersuchungen haben ausnahmslos in allen diesen Fällen die

makroskopisch an der Speiseröhre oder am Dickdarm gestellte Diagnose bestätigt. Es erschien uns daher ein aussichtsreiches Beginnen, im laufenden Autopsiematerial nach derartigen kompensierten Initialfällen von Megabildungen zu fahnden und an diesen den Mechanismus der Plexusschädigung zu studieren, ein Vorhaben, das bei den im allgemeinen zur Obduktion gelangenden hochgradigen Fällen im Endstadium wenig oder gar keinen Erfolg verspricht, soweit es sich um die Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese der Läsionen an den intramuralen nervösen Plexus handelt.

Zusammenfassung

Am Beispiel der Chagaskrankheit, für die wir nachgewiesen haben, daß es in ihrem Verlauf häufig zu ausgedehnten und monströsen Megabildungen in den verschiedensten Hohlorganen kommt, wird zum Problem der sog. „idiopathischen“ Hypertrophien und Dilatationen der Hohlorgane Stellung genommen. Im Falle der Chagaskrankheit ist es einzige und allein die Zerstörung der intramuralen neurovegetativen Plexus, die als Ursache der in Brasilien so außerordentlich häufigen Fälle von Megaoesophagus, Megacolon, Megagaster, Megaduodenum, Megaureter usw. anzusehen ist. Auf Grund dieser Beobachtung und ähnlicher histologischer Befunde, die an Fällen erhoben wurden, in denen eine Chagas-Ätiologie ausgeschlossen werden kann, wird die Vermutung geäußert, daß es stets eine Plexusschädigung ist, die — welcher Natur immer — die Ursache einer erworbenen Megabildung darstellt. Nur Fälle im Anfangsstadium, also mit Muskelhypertrophie ohne oder nur geringer Dilatation der Lichtung, bieten Aussicht, histologisch Veränderungen zu zeigen, die Rückschlüsse auf Ätiologie und Pathogenese dieses plexusschädigenden Krankheitsvorganges gestatten.

Literatur

- AGRIFOLIO, M.: Arch. ital. Chir. **28**, 337 (1931). — AMORIM, M., e A. CORREIA NETO: Ann. Fac. Med. São Paulo **8**, 101 (1932). — ASK UPMARK: Beitr. klin. Chir. **151**, 73, 276 (1930). — BACHER, E.: Slg seltener klin. Fälle **7**, 27 (1953). — BATISTA, V.: Vitaminas e Avitaminoses. São Paulo 1942. — BODIAN, M.: Lancet **1950 I**, 19. — BODIAN, M., F. D. STEPHENS and B. C. H. WARD: Lancet **1949 I**, 6. — BOROCHIN, M., e J. PELLEGRINO: I. Congr. Assoc. Med. Minas Gerais, 1951, p. 20. — BRASIL, A.: Ref. am IX. Congr. Bras. de Cardiol., Salvador, Julho 1953. — BRÜCKE, H.: Virchows Arch. **270**, 880 (1928). — BRÜNING: Zit. nach HACKER. — CAMERON, J. A. M.: Arch. Dis. Childh. **3**, 210 (1928). — CARDENAL, L.: IX. Congr. Soc. Int. Cir. Madrid 1952, I, S. 701, 1932. — CARFRITZ, E. A., and M. GREENBERG: Ann. Surg. **151**, 285 (1930). — CHAGAS, C.: Mem. Inst. Cruz **8**, 37 (1916). — CORREIA NETO, A.: Patogenia, Diagnóstico e Tratamento do Megaoesôfago. São Paulo: Comp. Ed. Nac. 1935. — CUTAIT, D., O. SIMONSEN e A. MANZIONE: Rev. Cir. S. Paulo **13**, 357 (1948). — DALLA VALLE, A.: Pediatría **28**, 740 (1920); **32**, 569 (1924). — EHLLERS, H.: Virchows Arch. **189**, 512 (1907). — EHRENPREIS, TH.: Acta chir. scand. (Stockh.) **102**, 251 (1951). — ELLIESON: Virchows Arch. **172**, 501 (1903). — ENGELS, H.: Med. Klin. **1919**, 209. — ETZEL, E.: Ann. Fac. Med. São Paulo **10**,

383 (1934); **11**, 59 (1935). — EVANS: N.Y. Med. J. a. Med. Rec. **1904**. Zit. nach HACKER. — FAUCET: Zit. nach CORREIA NETO. — FONSECA, L. C.: Arqu. Hosp. St. Casa **1**, 179 (1955). — Rev. Paul. Med. **45**, 236 (1954). — FREITAS, J. L. P.: Inaug.-Diss. Fac. Med. S. Paulo 1947. — FRETTAS jun., S. V.: Res. Clin.-Cient. **19**, 411 (1950). — GOTTSSTEIN, G.: Arch. klin. Chir. **87**, 497 (1908). — GUISEZ, J.: Presse méd. **1934**, 840. — HACKER, V. v., u. G. LOTHEISSEN: Chirurgie der Speiseröhre. Stuttgart: Ferdinand Enke 1926. — HELMKE, K.: Virchows Arch. **304**, 79 (1939). — HIATT, R. B.: Ann. Surg. **133**, 313 (1951). — HOFER, G.: Arch. klin. Chir. **140**, 326 (1926). — HOFFMANN, Fr.: Zit. nach v. HACKER. — HÜTHER, W.: Beitr. path. Anat. **114**, 161 (1954). — HURST, A. F.: Brit. Med. J. **1925**, 145. — HURST, A. E., and G. W. RAKE: Quart. J. Med. **23**, 491 (1930). — JABRA, J.: Ref. am 6. Congr. Med. do Triangulo Mineiro, 1953. — JUNG: Zbl. Path. **83**, 5 (1945). — KELLY, A. B.: J. Laryng. a. Otol. **42**, 221 (1927). — KERNOHAN, J. W., and A. E. ROBERTSON: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **13**, 123 (1938). — KERNOHAN, J. W., and F. R. WITHEHOUSE: Arch. Int. Med. **82**, 75 (1948). — KÖBERLE, F.: Wien. klin. Wschr. **68**, 333—339 (1956). — Zbl. Path. (im Druck). — Z. Tropenmed. u. Parasitol. (im Druck). — KÖBERLE, F., e E. NADOR: Rev. Paul. Med. **47**, 643 (1955). — LEICHENSTERN: Zit. nach v. HACKER. — LERCHE: Zit. nach v. HACKER. — LOCKWOOD: Zit. nach v. HACKER. — LOSSEN: Zit. nach v. HACKER. — LOTHEISSEN, G.: Siehe v. HACKER u. LOTHÉISSEN. — LUHMANN, K.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **271**, 102 (1952). — LUSCHKA, H.: Virchows Arch. **42**, 473 (1868). — MACIEL, P.: Arqu. Hosp. St. Casa S. Paulo **1**, 209 (1955). — MAFFEI, E. W.: Arqu. Hosp. St. Casa S. Paulo **1**, 247 (1955). — MARTIN: Zit. nach v. HACKER. — MAYER, M., u. H. ROCHA LIMA: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **18**, 101 (1914). — MELTZER: Zit. nach v. HACKER. — MIKULICZ, I.: Dtsch. med. Wschr. **1904** 17. — MOSHER, H. P.: Arch. of Otolaryng. **18**, 563 (1933). — MOSHER, H. P., and W. McGREGOR: Ann. of Otol. **37**, 12 (1928). — NEIVA, A., e B. PENNA: Mem. Inst. Cruz **8**, 74 (1916). — OBERDALHOFF, H.: Chirurg **22**, 193 (1951). — OLIVEIRA FAUSTO, O.: Zit. nach VAMPRÉ. — PALUGYAY, J.: Röntgenuntersuchung und Strahlenbehandlung der Speiseröhre. Wien: Springer 1931. — PARANHOS, U.: Gaz. clin. **11**, 12 (1913). — PEREIRA BARETTO, L.: Zit. nach VAMPRÉ. — RAIA, A.: Acalasia do piloro, São Paulo 1943. — Megacolon, Rev. de Med. e Cir. de S. Paulo, Aug., Sept., Okt. 1955. — Surg. etc. **101**, 69 (1955). — RAMOS, J.: Hospital **22**, 15 (1942). — RIEDER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1437. — SIEGMUND, H.: Münch. med. Wschr. **1935**, 435. — STARCK: Beitr. klin. Chir. **151**, 505 (1931). — STÖHR jun., Ph.: Z. Anat. **114**, 4 (1948). — Lehrbuch der Histologie. Berlin: Springer 1951. — Erg. Anat. **34**, 250 (1952). — SUNDER-PLASMANN, P.: Sympathikus-chirurgie. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — SWENSON, O.: Surgery **28**, 271 (1950). — Pediatrics **8**, 542 (1951). — SWENSON, O., and A. H. BILL jr.: Surgery **24**, 212 (1948). — SWENSON, O., E. B. D. NEUHAUSER and L. K. PICHELL: Pediatrics **4**, 201 (1949). — SWENSON, O., H. F. RHEINLANDER and J. DIAMOND: New England J. Med. **241**, 551 (1949). — TIFFIN, M. E., L. R. CHANDLER and H. K. FABER: Amer. J. Dis. Childr. **59**, 1071 (1940). — TOLEDO, P. A.: Arqu. Hosp. St. Casa S. Paulo **1**, 151 (1955). — TYSON: Zit. nach v. HACKER. — VAMPRÉ, E.: Bol. Soc. Med. e Cir. S. Paulo, **8**, 326 (1923). — Rev. sudamer. Méd. et Chir. **7**, 493 (1933). — VASCONCELOS, E., e G. BOTELHO: Cirurgia do Megaesofago. São Paulo: Comp. Ed. Nac. 1937. — VILLELA, E.: An. Fac. Med. Belo Horizonte **2**, 1 (1930). — WORMS, G., et J. LE-ROUX-ROBERT: Presse méd. **1934**, 646. — ZINSSER: Zit. nach v. HACKER. — ZUELZER, W. W., and J. L. WILSON: Amer. J. Dis. Childr. **75**, 40 (1948). — ZUSCH: Zit. nach v. HACKER.