

Das Megacolon

Seine Diagnose und Pathophysiologie

W. MEIER-RUGE

Pathologisches Institut der Universität Basel (Direktor: Prof. Dr. A. WERTHEMANN)

Eingegangen am 15. November 1967

The Diagnosis and Pathophysiology of Megacolon

Summary. Different types of megacolon were investigated by histological and enzyme histochemical methods.

The spastic part of the bowel in *Hirschsprung's disease* shows, in addition to aplasia of the intramural ganglion cells, hyperplasia of the extramural parasympathicus. The latter is characterized by an extreme increase in acetylcholinesterase activity. This increased enzyme activity permits easy and confident diagnosis from superficial biopsies of the colonic mucosa. The spasticity of the distal, aganglionic colon segment can be explained by the permanent parasympathetic excitation of the circular muscle in the absence of modulation of the extramural parasympathetic stimulation by the intramural ganglion cells (myenteric and submucosal).

Secondary megacolon is a symptomatic dilatation of the colon by a stenosing process of the lower bowel. There is compensatory hypertrophy of the muscle of the intestinal wall and moderate enzyme activity in the ganglion cells of the parasympathetic plexus.

Lesions of the neural structures of the intestinal wall are typical of *acquired megacolon*. Hypoxemic damage of the colon after surgical intervention in the lower bowel, a infrequent cause of acquired megacolon, is characterized by total or subtotal atrophy of the ganglion cell plexus. Signs of degeneration of the ganglion cells and smooth muscles may commonly be observed in CHAGA's disease and in chronic ulcerative colitis etc., when there is the clinical picture of megacolon.

Pseudo-Hirschsprung's disease and hypoganglionosis are regarded as identical conditions. Congenital hypoganglionosis is a typical example of functional megacolon with hypoplasia of the neural structures of the bowel wall.

Zusammenfassung. Es wurden histologisch und enzymhistochemisch verschiedene Formen des Megacolon untersucht:

Bei *Morbus Hirschsprung* zeigt der spastische Teil des Dickdarms neben einer Aplasie der intramuralen Ganglien eine Hyperplasie des extramuralen Parasympathicus. Dieser hyperplastische Parasympathicus ist durch eine vermehrte Acetylcholinausschüttung mit reaktiver Steigerung der Acetylcholinesterase-Aktivität charakterisiert. Die erhöhte Enzymaktivität der Acetylcholinesterase gestattet eine einfache und sichere Diagnosestellung bereits an oberflächlichen Schleimhautbiopsien des Colon. Das aganglionäre Colonsegment zeigt eine spastische Kontraktion der Ringmuskulatur infolge Fehlens einer Modulation der Excitation des extramuralen Parasympathicus durch Ganglienzellen des Plexus myentericus und submucosus.

Dem *sekundären Megacolon* liegt eine symptomatische Dilatation des Colon infolge eines distal stenosierenden Prozesses zugrunde. Es kommt hierbei zu einer Arbeitshypertrophie der Darmwandmuskulatur sowie einer mäßig starken Aktivierung der Enzymaktivitäten in den Ganglienzellen der Darmwand.

Für das *erworbenen Megacolon* ist eine Läsion in der neuralen Darminnervation typisch. So kann ein hypoxämischer Schaden des Colon nach chirurgischen Eingriffen, unter dem

Bilde einer totalen oder subtotalen Atrophie der neuralen Strukturen, zu einem Megacolon acquisitum führen. Andere Ursachen sind die chronische Colitis ulcerosa, die Chagaskrankheit etc.

Pseudo-Hirschsprung und Hypoganglionose werden als gleichartige Krankheiten angesehen. Die kongenitale Hypoganglionose ist ein typisches Beispiel für das *funktionelle Megacolon*. Es ist durch eine Hypoplasie des das distale Colon versorgende Nervensystem ausgezeichnet.

Sowohl die histologische bzw. bioptische Untersuchung eines Megacolon als auch seine pathophysiologische Ausdeutung sind bisher nicht befriedigend gelöst. Die Arbeiten von DALLA-VALLE (1920, 1924); KAMIJO u. Mitarb. (1953); KOELLE (1954) sowie EHRENPREIS (1946, 1966) bildeten zwar wichtige Schritte in der Deutung des Morbus Hirschsprung, doch blieb letztlich die Abklärung der Pathophysiologie dieser angeborenen Störung der Darmmotorik weitgehend ungeklärt.

Die Enzymhistochemie bietet uns heute die Möglichkeit, wenigstens einige Megacolonformen klar zu erkennen und gegeneinander abzugrenzen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die enzymhistochemisch darstellbaren Variationen der verschiedenen Megacolontypen aufzuzeigen und die daraus resultierenden pathophysiologischen Einsichten zu erläutern.

Material und Methodik

Der vorliegenden Arbeit liegt ein über mehrere Jahre gesammeltes Material von Darmbiopsien, Darmresektaten sowie autoptisch gewonnenem Gewebe mit Megacolonbildung zugrunde. Es wurden insgesamt 24 Fälle von Morbus Hirschsprung, 19 Fälle mit sekundärem Megacolon, 6 Fälle mit erworbenem Megacolon und 38 Fälle mit funktionellem Megacolon histochemisch und histologisch aufgearbeitet:

Das Gewebe wurde möglichst rasch nach der Entnahme umfixiert auf Gefriertischen eines Dittes-Duspiva-Kryostaten aufgefroren. Anschließend wurden nach dem Temperaturoausgleich des eingefrorenen Materials mit dem Kryostatraum (-20°C), 12 μ dicke Schnitte zur enzymhistochemischen und histologischen Untersuchung hergestellt. Folgende Enzyme wurden untersucht: Milchsäuredehydrogenase, Isocitronensäuredehydrogenase, DPN-Diaphorase, Bernsteinsäuredehydrogenase (HESS u. Mitarb., 1958; NACHLAS u. Mitarb., 1958) alkalische Phosphatase (GÖSSNER, 1958; BURSTONE, 1962; MEIER-RUGE, 1965b) und Acetylcholinesterase (KOELLE und FRIEDENWALD, 1949). Catecholamine wurden nach FALCK und OWMAN (1965) sowie in der Modifikation nach SPRIGGS u. Mitarb. (1966) dargestellt. Alle Dehydrogenasereaktionen wurden mit dem topohistochemisch sehr exakt die Enzymorte lokalisierenden Formazan TNBT durchgeführt (MEIER-RUGE, 1965a, b).

Mit Hilfe der Dehydrogenasereaktionen sind elektiv die Ganglienzellen in der Darmwand demonstriert. Die alkalische Phosphatase gibt durch Darstellung der Capillaren und Entzündungszellen (Leukozyten) Auskunft über den Schweregrad und cum grano salis das Alter der Entzündung (Colitis, Colitis ulcerosa, Proctitis etc.). Durch die Acetylcholinesterase lässt sich der extramurale Parasympathicus (Versorgung des Colon descendens, sigmoidius und des Rectums durch die Pars sacralis des Parasympathicus sowie Nervus pelvis) und intramurale Parasympathicus (Plexus myentericus und submucosus) darstellen. Die Catecholamine vermitteln uns ein Bild von der Verteilung der sympathischen Nervenfasern. Die Catecholamindarstellung ist nur dort sinnvoll, wo unmittelbar (innerhalb von weniger als 5 min) nach der Frischgewebsentnahme das Gewebe auf dem Kryostattisch eingefroren wird, da die hohen Abbauraten der Catecholamine diese rasch zum Verschwinden bringen. Dort, wo nicht nach der Methode von SPRIGGS u. Mitarb. gearbeitet wurde, erfolgte innerhalb des gleichen Zeitraumes die sofortige Einfrierung der Gewebsprobe in flüssiger Luft.

Von den Darmresektaten sowie den frisch autoptisch gewonnenen Därmen wurden schmale Streifen hergestellt, die einen Überblick über die gesamte Länge des Resektates gestatten.

Diese Darmwandstreifen wurden spiraling aufgewickelt, sodaß der untere Resektionsrand jeweils im Zentrum der Spirale zu liegen kam (Abb. 2). Auf diese Weise konnte über die Länge des aganglionären Segments eine sichere Aussage gefällt werden. Zugleich gewann man durch die aufeinanderliegenden Windungen des zusammengerollten Darms quasi ein Profilbild über das Vorliegen einer Hypertrophie bzw. Atrophie der Muscularis mucosae sowie der Ring- und Längsmuskulatur der Darmwand (Abb. 2). Das Restmaterial wurde in spiraling aufgewickelter Form in Paraffin eingebettet und verarbeitet.

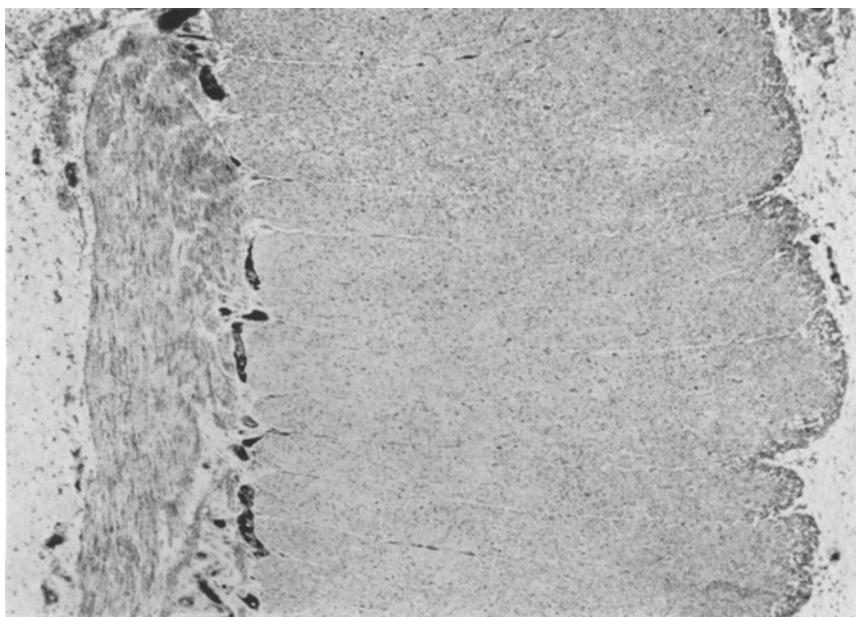
Ergebnisse

1. Morbus Hirschsprung

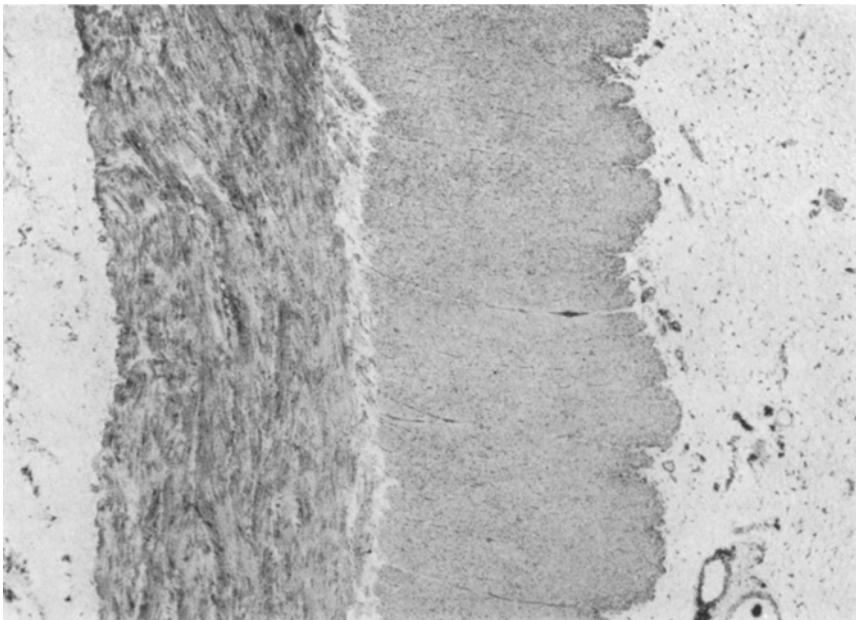
Das spastische Darmsegment bei Morbus Hirschsprung ist durch den Mangel an Ganglienzellen des Plexus submucosus und Plexus myentericus (intramuraler Parasympathicus) charakterisiert. Die Ganglienzellen in der Submucosa können durch eine Dehydrogenase-Darstellung (Abb. 1) eindeutig identifiziert und sehr einfach auch die Ausdehnung des aganglionären Darmsegments demonstriert werden. Dies ist besonders dann sehr eindrucksvoll, wenn längere Zeit ein sekundäres Megacolon mit Hypertrophie der Darmwandmuskulatur (Abb. 1) bestanden hat, wobei es zu einer gut erkennbaren Aktivitätssteigerung der Dehydrogenasen in den Ganglienzellen des Plexus myentericus kommt. Es gelingt mit Hilfe der DPN-Diaphorase auch an autoptischem Material noch innerhalb von 12 Std nach dem Tode leidlich gut die Ganglienzellen darzustellen.

Sofern ein Darmresektat, eine tiefe Darmwandbiopsie (nach SWENSON, 1958; HUPE u. SCHLOSSER, 1962 oder HOFMANN u. REHBEIN, 1966) oder ein autoptisch gewonnenes Darmstück vorliegt, gestaltet sich die Diagnose auch mit der konventionellen Histologie durch Nachweis eines Ganglienzellmangels noch relativ einfach. Liegt jedoch eine Schleimhautbiopsie ohne Submucosaanteil vor, ist eine Diagnose mit konventionell histologischen Mitteln unmöglich. Hier kann nur durch eine enzymhistochemische Acetylcholinesterasedarstellung die Diagnose eines Morbus Hirschsprung eindeutig entschieden werden: Das spastische Darmsegment ist bei Morbus Hirschsprung durch eine excessive Steigerung der Acetylcholinesterase in parasympathischen Nervenfasern charakterisiert (Abb. 2 und 3). Da die Acetylcholinesterase-Aktivität der parasympathischen Nervenfasern in der normalen Colonschleimhaut an der Grenze der histochemischen Nachweisbarkeit liegt, kann mit Sicherheit am aganglionären Segment selbst bei sehr kleinen Schleimhautbiopsien die Diagnose eines Morbus Hirschsprung gestellt werden. Die Zahl der in der Lamina propria mucosae darstellbaren parasympathischen Nervenfasern (Abb. 3) und die Höhe ihrer Enzymaktivität scheint in enger Relation zur Schwere des Darmspasmus und damit des gesamten Krankheitsbildes zu stehen. An autoptischem Material läßt sich die Acetylcholinesterase nicht mehr befriedigend nachweisen.

Bei der Darstellung der Verteilung der sympathischen Nervenfasern der Darmwand, mit Hilfe der Formaldehydkondensation des Catecholamin nach FALCK, fanden wir stets eine regelrechte Verteilung der sympathischen Nervenfasern, die vor allem zu den großen Gefäßen und zur Schleimhaut sowie Muscularis mucosae ziehen. Man hat zum Teil den Eindruck, daß die sympathischen Nervenfasern in ähnlicher Weise wie die Nervenfasern des extramuralen Parasympathicus bei Morbus Hirschsprung vermehrt sind.



a



b

Abb. 1 a u. b. Morbus Hirschsprung. Ganglionzeldarstellung mit Hilfe der Milchsäure-Dehydrogenase. a Normal innervierter Darmteil mit sekundärem Megacolon, gut erkennbaren Ganglionzellen des Plexus myentericus und Hypertrophie der Ringmuskulatur.
b Aganglionäres Segment. (Vergr. 30×)

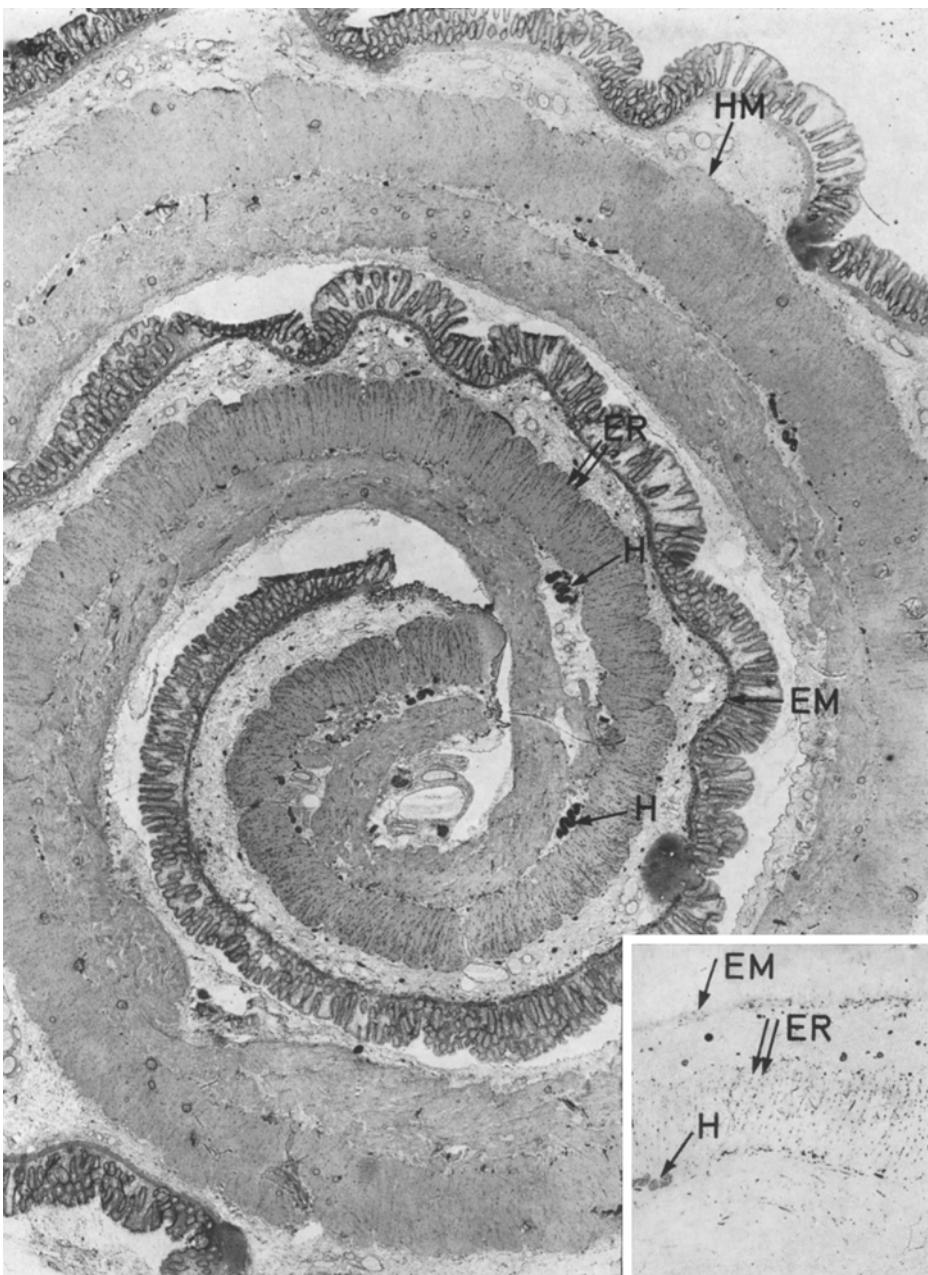


Abb. 2. Darstellung der Acetylcholinesterase (Hämatoxylin-Gegenfärbung) bei Morbus Hirschsprung. Im Zentrum der spastischen Darmteile mit gesteigerter Acetylcholinesterase-Aktivität in Nervenfasern des extramuralen Parasympathicus von Ringmuskulatur (E.R.) sowie Muscularis mucosae (E.M.). In der äußeren Windung des aufgewickelten Colon gut erkennbar die Hypertrophie der Darmwandmuskulatur (H.M.). Im spastischen Darmabschnitt erkennt man hyperplastische Nervenfaserstränge des extramuralen (H.) Parasympathicus (Vergr. 10×). In der rechten unteren Bildecke Acetylcholinesterase-Aktivität des spastischen Darmsegments bei Morbus Hirschsprung (Vergr. 20×)

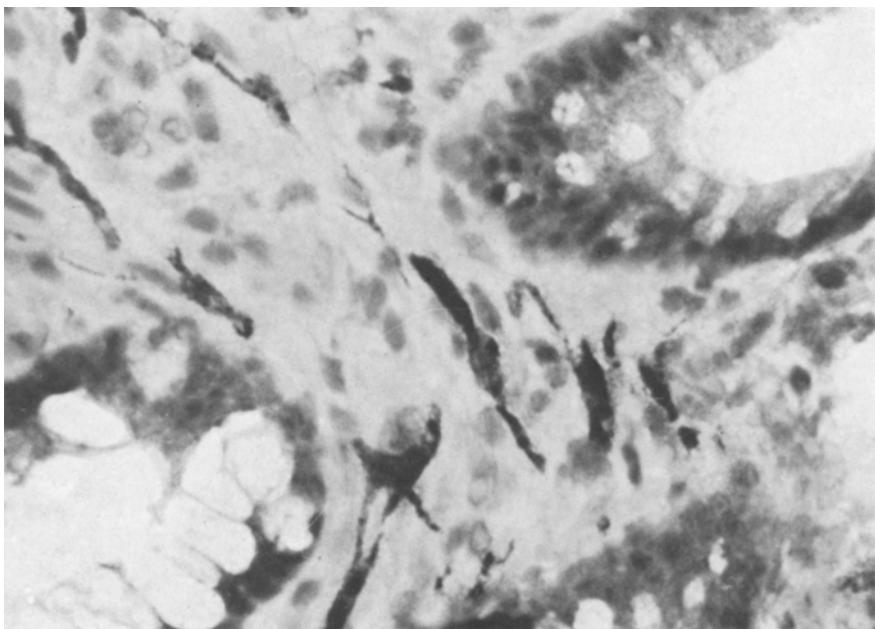


Abb. 3. Starke gesteigerte Acetylcholinesterase in parasympathischen Nervenfasern der Lamina propria mucosae im spastischen Darmsegment bei Morbus Hirschsprung (Vergr. 800×)

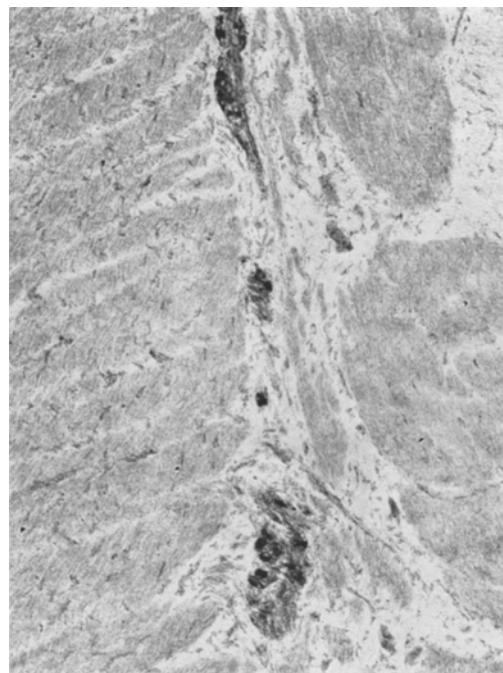
Faßt man die Befunde bei Morbus Hirschsprung zusammen, so sind folgende Veränderungen charakteristisch:

1. Aplasie des Plexus submucosus und myentericus (intramuraler Parasympathicus).
2. Gesteigerte Acetylcholinesteraseaktivität des extramuralen Parasympathicus (Nervus pelvis, Pars sacralis des Parasympathicus).
3. Wechselnd starke Hyperplasie des extramuralen Parasympathicus.

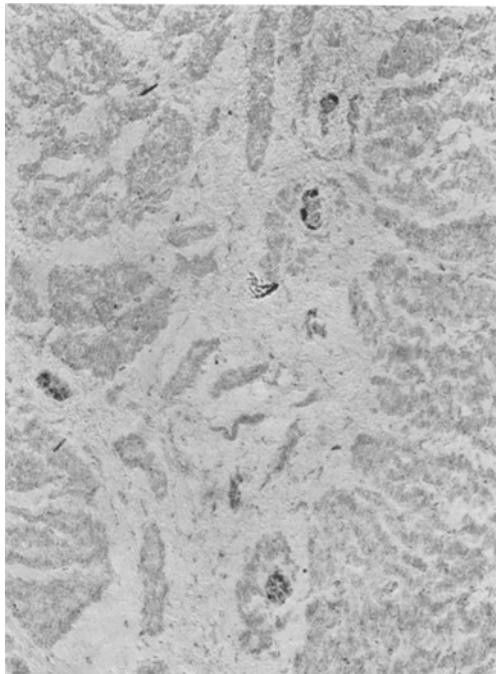
2. Erworbenes Megacolon

Während der Morbus Hirschsprung eine typische Erkrankung des Kindesalters darstellt, finden wir das erworbene Megacolon ausschließlich beim Erwachsenen. In seiner voll ausgebildeten Form (hypoxämische Darmschädigung, Endstadium einer chronischen Colitis ulcerosa oder Chagas-Krankheit) liegt ein totaler Verlust der Ganglionzellen sowie der Nervenfasern des extramuralen und intramuralen Parasympathicus vor. Es gelingt weder Ganglionzellen noch acetylcholinesteraseaktive parasympathische Nervenfasern darzustellen. Zwischen Ring- und Längsmuskulatur erkennt man, im Gegensatz zum Morbus Hirschsprung, eine schmale Bindegewebszone. Die Muskulatur läßt Zeichen der Atrophie erkennen (Abb. 4).

Beim Megacolon bzw. Megarectum und -sigma des alten Menschen sieht man einen relativ gleichmäßigen Mangel an Ganglionzellen des Plexus myentericus sowie spärlich ausgebildete parasympathische Nervenfasergeschlechte zwischen den Darmwandmuskelschichten. Dieses Bild ist demjenigen bei Colitis ulcerosa etc.



a



b

Abb. 4 a u. b. Darstellung der Ganglionzellen des Plexus myentericus auf Grund der Iso-citronensäure-Dehydrogenase bei Megacolon acquisitum. a Normal innervierter Darmteil. Regelrechte Dehydrogenase-Aktivität der Ganglionzellen. b Ganglionzell- und Muskelatrophie bei erworbenem Megacolon nach anorectaler Operation (Vergr. 60 ×)

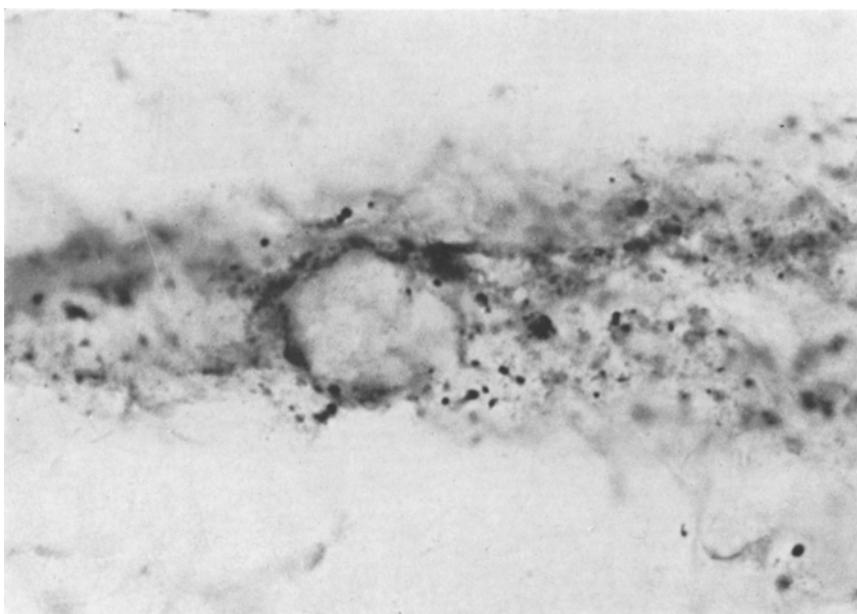


Abb. 5. Ganglionzelldegeneration bei Colitis ulcerosa (LDH; Vergr. 240 ×)

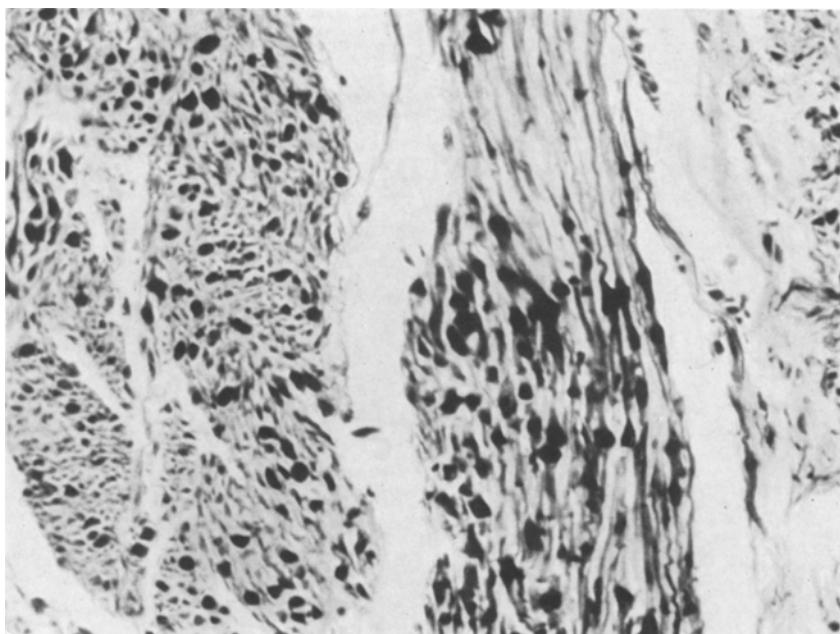


Abb. 6. Erworbenes Megacolon mit starker Atrophie der glatten Muskulatur der Darmwand
(Colitis ulcerosa; Piero-Mallory-Färbung; Vergr. 120 ×)

entfernt ähnlich, doch vermißt man die für letztere typischen Muskel- und Ganglionzelldegenerationen sowie die in den Frühstadien meist deutlich aus-

gebildete Hypertrophie der Darmwandmuskulatur. Folgende Charakteristika sind für das erworbene Megacolon hervorzuheben:

1. Atrophie des Plexus myentericus und submucosus sowie der parasympathischen Nervenfasern.
2. Bindegewebige Verbreiterung des Raumes zwischen Längs- und Ringmuskulatur (im Gegensatz zu Morbus Hirschsprung).
3. Zeichen von Atrophie der Darmwandmuskulatur.

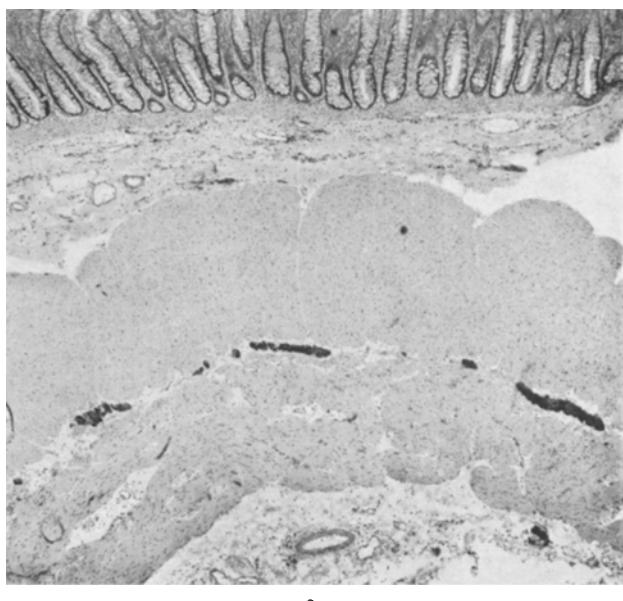
Bei den erworbenen Megacolonformen mit floriden, entzündlichen Degenerationen der parasympathischen Ganglien und Nervenfasern der Darmwand (z.B. Chagas, Colitis ulcerosa) finden sich noch erhaltene Ganglienzellen neben frischen Degenerationsformen (Abb. 5). Meist sind auch in Entzündungsherden noch frische Degenerationen von glatten Muskelfasern der Darmwand, wie z.B. bei Colitis ulcerosa nachweisbar (Abb. 6). Zuweilen finden sich auch, besonders bei nicht sehr stark entzündlich ausgeprägten Vorgängen und Ganglienzelldegenerationen, Hypertrophien der Darmwandmuskulatur. Zeichen des entzündlich bedingten Megacolon sind:

1. Entzündungsprozesse unterschiedlicher Ausprägung in der Darmwand.
2. Frische Degenerationen von Ganglienzellen und glatten Muskelfasern.
3. Numerische Atrophie der Ganglienzellen von Plexus submucosus und myentericus.
4. Hypertrophie der Darmwandmuskulatur mit gering entzündlichen Vorgängen in der Darmwand und unterschiedlich ausgeprägten Ganglienzellatrophien.

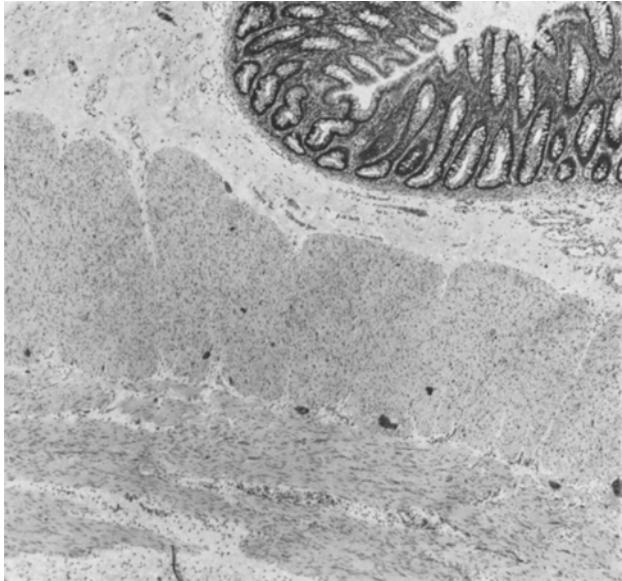
3. Funktionelles Megacolon

Das funktionelle Megacolon entzieht sich unseren diagnostischen Möglichkeiten in der Morphologie. Demgegenüber ist jedoch der Pseudo-Hirschsprung oder das hypoganglionäre Megacolon diagnostisch gut erfassbar. Hier findet sich eine Hypoplasie von intra- und extramuralem Parasympathicus. Zwischen Längs- und Ringmuskulatur ist auf großen Abschnitten ein Mangel an Ganglienzellen und Nervenfasergeflechten nachweisbar (Abb. 7). Eine für Morbus Hirschsprung charakteristische Steigerung der Acetylcholinesterase in den parasympathischen Nervenfasern findet sich nicht. Es gibt beim Kind in der Regel einen relativ scharfen Übergang zum normal innervierten Colon, wobei dieser Übergang durch besonders dicht liegende Ganglienzellkomplexe des Plexus myentericus und acetylcholinesterasereiche Nervenfaserbündel zwischen Längs- und Ringmuskulatur, ausgezeichnet ist (Abb. 8). Folgende morphologische Befunde charakterisieren das funktionelle Megacolon:

1. Hypoplasie des Ganglienzellplexus der Darmwand sowie der parasympathischen Nervenfasergeflechte zwischen Längs- und Ringmuskulatur.
2. Deutlicher Übergang vom mangelhaft innervierten Darmabschnitt zum regelrecht erregten Darm.
3. Im Gegensatz zum Morbus Hirschsprung findet sich keine Steigerung der Acetylcholinesterase-Aktivität in den parasympathischen Nervenfasern der Darmwand.



a



b

Abb. 7a u. b. Pseudo-Hirschsprung (funktionelles Megacolon). Darstellung der Acetylcholinesterase. a Normal innervierter Darmteil. b Hypoplasie des Darmwandparasympathicus (Vergr. 30 ×)

4. Sekundäres Megacolon

Die wesentlichen Charakteristika des sekundären Megacolon sind bereits im Zusammenhang mit dem Morbus Hirschsprung erwähnt worden. Sehr typisch

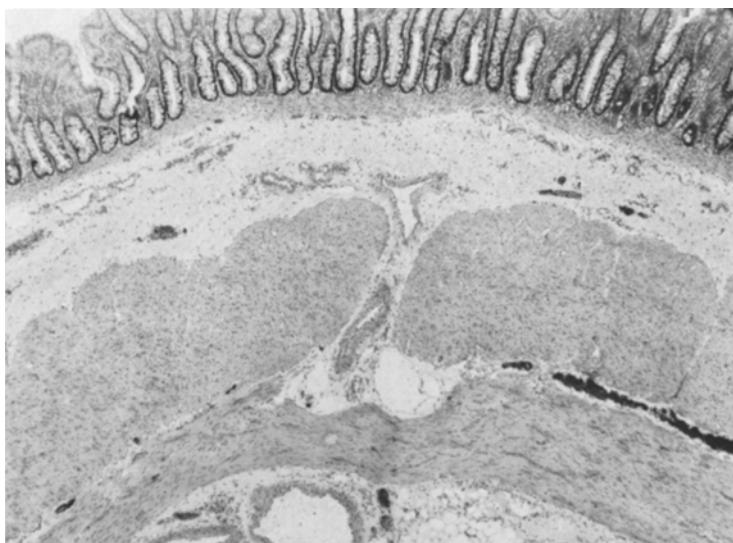


Abb. 8. Scharfer Übergang vom normal innervierten Colon zum Darmteil mit Hypoplasie des Darmparasympathicus (links) bei Pseudo-Hirschsprung (Acetylcholinesterase; Vergr. 30×)

sind die Veränderungen der Darmwand bei sekundärem Megacolon nicht. Dennoch finden sich, vor allem an Darmresektaten, folgende typische Veränderungen:

1. Hypertrophie der Darmwandmuskulatur.
2. Aktivitätssteigerung der Dehydrogenase in dem Ganglionzellplexus der Darmwand.

Diskussion

Es ist nicht ganz unproblematisch, den *Morbus Hirschsprung* von vornherein als Megacolon zu bezeichnen. Ja, die Bezeichnung Megacolon congenitum stellt im Grunde seit der Erkenntnis, daß nicht das Megacolon, sondern der enge distale Darmteil der erkrankte Bezirk darstellt, einen Widersinn dar. Vielleicht ist aber auch die konsequente Beibehaltung der Bezeichnung Megacolon congenitum Ausdruck der Liebe des Mediziners zur Tradition. — Schließlich ist das Megacolon bei Morbus Hirschsprung ein sekundäres und das spastische Darmsegment eine genetisch determinierte, embryologische Entwicklungsstörung (BODIAN, 1952).

Das Fehlen von Meissner- und Auerbach-Plexus bei Morbus Hirschsprung (DALLA-VALLE, 1924; EHRENPREIS, 1946) kann heute als eine gesicherte Tatsache betrachtet werden. Auf die Funktionssteigerung der parasympathischen Nervenfasern in der Darmwand wurde schließlich 1953 von KAMIJO u. Mitarb. hingewiesen. Diese gesteigerte Acetylcholinausschüttung in den parasympathischen Nervenfasern, die mit einer reaktiven Vermehrung der Acetylcholinesterase-Aktivität einhergeht, gestattet uns bereits an knapp pfefferkorn- bis hirsekorn-großen Schleimhautbiopsien eine sichere Diagnose zu stellen.

Dieses eigenartige Phänomen der gesteigerten Acetylcholinausschüttung bei meist gleichzeitig vorhandener Hyperplasie der parasympathischen Nervenfasern

(BODIAN, 1952; HUPE und SCHLOSSER, 1962; MORGAN und GLOOR, 1963; SMITH, 1967 u. a.) hat verständlicherweise zu den verschiedensten Theorien Anlaß gegeben:

So betrachteten BODIAN u. Mitarb. (1949) die hypoplastischen Nervenfasern noch als zum Sympathicus gehörig. KAMIO u. Mitarb. (1953) fiel erstmals die gesteigerte Acetylcholin-Ausschüttung und Acetylcholinesterase-Aktivität im spastischen Darmteil bei Hirschsprungscher Erkrankung auf. Sie sahen die Ursache dieser Anomalität in einer anatomischen Dystopie der cholinergischen Neuronen. KOELLE (1954) sah, auf der Basis dieser Erkenntnis einer gesteigerten Acetylcholin-Ausschüttung und Acetylcholinesterase-Aktivität, die Darmspastizität als durch einen Mangel an adrenergen Fasern verursacht. Den Mangel eines Plexus myentericus interpretierte KOELLE damit, daß er annahm, der Plexus myentericus wäre zwar vorhanden, jedoch nach zentral außerhalb des Darms verschoben, und nur die Fasern erreichten noch die Darmwandmuskulatur.

Demgegenüber sah DAVENPORT (1961) den Spasmus des distalen Darmabschnittes bei Morbus Hirschsprung in einem Mangel an postganglionären Fasern. Dies sollte zu einer abnormen Empfindlichkeit der glatten Muskulatur gegenüber Acetylcholin führen, das von präganglionären Fasern freigesetzt würde.

EHRENPREIS (1966) hat sich in neuester Zeit sehr entschieden für die These von KOELLE im Sinne eines Fehlens der sympathischen, adrenergischen Darmregulation ausgesprochen (TABĘNSKI, 1966). EHRENPREIS weist vor allem darauf hin, daß die synaptischen Verknüpfungen zu den parasympathischen Ganglien des intramuralen Nervenplexus fehlen. Es ist dies ohne Frage eine richtige Feststellung, doch scheint sie uns keine Erklärung für das besondere Verhalten des spastischen Darmteils bei Morbus Hirschsprung zu geben.

Beschäftigt man sich mit den oben dargelegten Theorien, so fällt einem auf, daß überwiegend mit Auffassungen über die Darmmotorik aus der Physiologie des Dünndarmes gearbeitet wird. — In der Tat verfügen wir über äußerst wenige Untersuchungen zur neuralen Versorgung und zur Funktion des Colon insbesondere des Enddarmes. Während beispielsweise die Peristaltik im Dünndarm kontinuierlich abläuft, ist diese im Colon periodisch, wobei die Füllung des Darms die Kontraktion auslöst (LENZ, 1965). Es scheint uns nicht möglich, unbesehen von der Dünndarmmotorik auf die funktionellen Verhältnisse beim Colon zu schließen. Deshalb dürfte ein kurzer Abriß der physiologischen und anatomischen Gegebenheiten des distalen Colon uns leichter verstehen lassen, weshalb es zu einer spastischen Darmkontraktion beim Morbus Hirschsprung kommt:

Die *extramurale parasympathische* Innervation des Colon descendens, sigmoideus und des Rectums erfolgt durch Nervenfasern des Plexus sacralis, welche aus den Segmenten S 2—4 des Rückenmarkes ihren Ausgang nehmen (Abb. 9).

Der distale Colonanteil erhält Sympathicusfasern aus dem Ganglion mesentericum inferior (Abb. 9), die vor allem Gefäße, Muscularis mucosae und Schleimhaut des Colon versorgen.

Die gesonderte parasympathische Versorgung des distalen Colon ist deshalb erforderlich, da hier, wie SMITH und RIDGEWAY (1962) belegten, die Kotsäule bereits verfestigt ist und infolge schwerer Verformbarkeit erhöhte Druckarbeit von Seiten der Ringmuskulatur, dem Erfolgsorgan des extramuralen Parasympathicus, geleistet werden muß.

NATHAN postuliert, daß die erhöhten Drücke im distalen Colon wenigstens teilweise durch Sogwirkungen zustande kommen, da nur die Defunctioning-Colostomie nach DEVINE, mit totaler Durchtrennung des Colon und getrennter Einnähnung beider Colonenden, eine sichere Kotfreiheit des distalen Colon garantiert.

Die These von NATHAN ist nicht völlig von der Hand zu weisen, doch muß man bedenken, daß bei der Vorlagerungscolostomie durch die dorsale Schleimhautbrücke der Druckkreis vom oberen Colonsegment über Reflexbögen zu einer Weitstellung auch des caudalen Colonanteils führt. Durch die rasch nach caudal fortschreitende Kontraktionswelle wird dadurch

ein kleiner Teil Kot in das weitgestellte distal der Colostomie gelegene Colonende fallen, so daß man zur Erklärung dieses Phänomens gar keine Sogwirkung benötigen würde.

Der *intramurale Parasympathicus* wird durch den Plexus submucosus und myentericus gebildet (Abb. 10). Die Nervenfasern des extramuralen Parasympathicus werden in den Ganglien des intramuralen Parasympathicus umgeschaltet. Die zwischen Meissner- und Auerbach-Plexus bestehenden Reflexbögen sind Voraussetzung für eine koordinierte Darmbewegung (KUNTZ, 1951; DOUGLAS und MANN, 1940). Im Colon descendens, sigmoideus und im Rectum steht die diskontinuierliche, vom Füllungsdruck abhängige Darmkontraktion im Vordergrund. Die Tonisierung des Darms kommt durch eine, wie wir heute wissen, diskontinuierliche, Acetylcholinausschüttung des extramuralen Parasympathicus zustande (YOUNMANS, 1949, 1950; FELDBERG und LIN, 1950).

Eine gesetzmäßige Darmbewegung, die neural gesteuert wird, setzt aber einen speziellen *Aufbau der Darmwandmuskulatur* voraus. Die grundlegenden Untersuchungen GOERTTLERS (1932, 1951) über Architektur und Bedeutung der einzelnen Muskelschichten des Darms sowie des bindegewebigen Grundgerüstes, haben uns die Voraussetzungen gegeben, die einzelnen Bewegungsphasen des Darms zu verstehen. GOERTTLER hat vor allem auf die aktive Bedeutung des scherengitterartig angeordneten Bindegewebe-Grundgerüstes der Darmwand für die Bewegungsabläufe der Ringmuskulatur, insbesondere der Dilatation, hingewiesen. BÜLBRING (1958) sowie DAVENPORT (1961) haben die Befunde GOERTTLERS durch physiologische Untersuchungen bestätigt. Es wird aus diesen Beobachtungen verständlich, daß für die Dilatation des Colon eine sympathische Erregung im Grunde gar nicht erforderlich ist. Untersuchungen von YOUNMANS (1952) sprechen im gleichen Sinne: So konnte er zeigen, daß eine durch Vaguserregung ausgelöste Tonuserhöhung und Motilitätssteigerung des Darms weder durch eine Sympathicusstimulation, geschweige denn durch eine kontinuierliche Adrenalininfusion zu verändern ist. Umgekehrt ist aber der Parasympathicus leicht durch Anticholesterinesterasen, Atropin, Ganglienblocker etc. zu beeinflussen (HENDERSON u. Mitarb., 1943; YOUNMANS u. Mitarb., 1944; KÖBERLE, 1956; DE ALCANTARA, 1959).

Faßt man die heutigen Kenntnisse über die Darmmotorik zusammen, so ergibt sich aus der strukturgebundenen Notwendigkeit der um 90° verschobenen Kontraktionsphasen von Längs- und Ringmuskulatur (GOERTTLER) sowie der Erregungsausbreitung innerhalb des intramuralen und extramuralen Parasympathicus folgendes Bild (Abb. 10):

1. Durch Druckkreis auf die Colonschleimhaut werden die Nervenfasern des Plexus submucosus (intramuraler Parasympathicus) erregt.
2. Die Excitation des Plexus submucosus wird durch Reflexbögen auf den Plexus myentericus (intramuraler Parasympathicus) übertragen.
3. Der Plexus myentericus löst eine Kontraktion der Längsmuskulatur aus und hemmt gleichzeitig die Reizübertragung der in den Ganglienzellen umgeschalteten Nervenfasern des extramuralen Parasympathicus (Sacralplexus).
4. Die Hemmung der Erregungsübertragung des extramuralen Parasympathicus auf die Ringmuskulatur führt zu deren synchroner Erschlaffung.

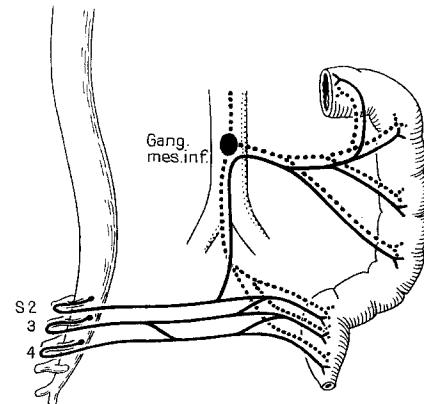


Abb. 9. Versorgung des distalen Colon mit dem Sacralplexus des Parasympathicus sowie dem Sympathicus.

— Extramuraler Parasympathicus,
..... Sympathicus

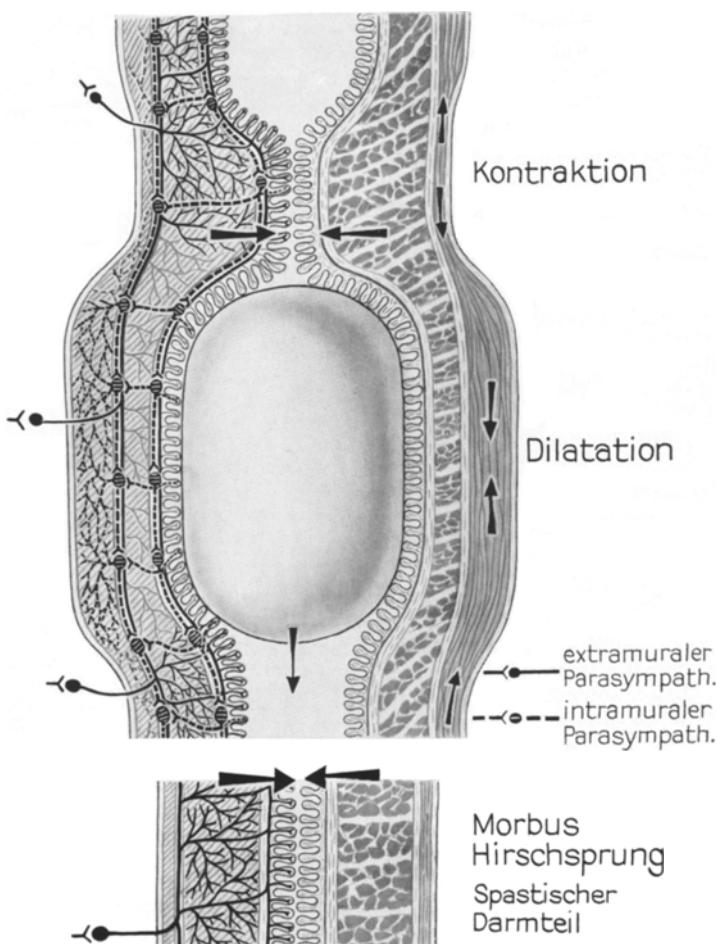


Abb. 10. Darstellung von Innervation und Muskelaktivität bei Kontraktion und Dilatation des normalen, distalen Colon. Im unteren Bildteil die Verhältnisse der parasympathischen Versorgung der Darmwand bei Morbus Hirschsprung

5. Die durch Kontraktion der Längsmuskulatur ausgelöste scherengitterartige Bewegung des bindegewebigen Grundgerüstes der Darmwand führt zu einer Umordnung, Verschiebung und Raffung der Ringmuskulatur mit dem Ergebnis einer Dilatation der Ringmuskulatur.

6. Beim Erlöschen des Druckkreizes bricht die Exzitation des intramuralen Parasympathicus zusammen. Das führt zu einer Erschlaffung der Längsmuskulatur und der Aufhebung einer Blockierung des extramuralen Parasympathicus.

7. Die Erregung des extramuralen Parasympathicus löst eine Kontraktion der Ringmuskulatur aus, was ein aktives Vorantreiben der Kotsäule bewirkt, andererseits für die Tonisierung der Darmwand verantwortlich ist.

Die Kenntnis der regelrechten Motorik des distalen Colon lässt mit einem Blick verstehen, wieso bei totaler Aplasie der intramuralen Ganglien, aber Vorhandensein des extramuralen Parasympathicus, ein Darmspasmus auftritt

(Abb. 10): Schließlich bedeutet die totale Aplasie des Meissner- und Auerbach-Plexus den vollkommenen Mangel einer Druckreception von seiten der Darmschleimhaut, verbunden mit der Unmöglichkeit, eine Längsmuskelkontraktion auszulösen. Wir wissen aus Beobachtungen von HIATT (1951), daß bei Morbus Hirschsprung die normale peristaltische Kontraktion am spastischen Darmteil erlöscht (s. a. KEEFER und MOKROHISKY, 1954), wodurch derselbe wie eine Stenose wirkt (EHRENPREIS, 1946; BODIAN, 1949; LENZ, 1965 u. a.).

Aus Abb. 10 ist leicht ersichtlich, daß bei *Morbus Hirschsprung* die Spastizität des aganglionären Colonsegments durch eine permanente *Acetylcholinausschüttung des extramuralen Parasympathicus* zustande kommt (Abb. 2 und 3). Infolge Fehlens der intramuralen Modulatoren in Gestalt des Plexus myentericus (Abb. 1) findet eine ununterbrochene *Exzitation der Ringmuskulatur* statt und damit kommt es zum Spasmus derselben.

Das proximal des aganglionären Segments gelegene dilatierte Colon leitet zwangslässig zum sekundären *Megacolon* über. Zu dieser Megacolonform ist wenig zu sagen, zumal distal der Colonerweiterung stets ein Widerstand in Form eines Darmspasmus, einer Narbenstruktur, eines Tumors etc. zu diagnostizieren ist. Bei längerem Bestehen des distalen Widerstandes kommt es zu einer Hyperplasie der Darmwandmuskulatur mit einer Enzymaktivitätssteigerung in den Ganglienzellen des intramuralen Parasympathicus (Abb. 1). Nach unseren Erfahrungen ist diese Diagnose nur am Darmresektat oder am autoptisch gewonnenen Darm mit genügender Sicherheit zu stellen.

Das erworbene *Megacolon* findet sich in seiner reinsten Form als eine, wenn auch seltene, chirurgische Komplikation. Es kann als Folge einer ischämischen Schädigung der nervösen Elemente der Darmwand auftreten (HUKUHARA u. Mitarb., 1959, 1961; s. Abb. 4) oder durch eine Resektion bzw. Durchtrennung des parasympathischen Anteiles des Sacralmarkes (ISCHIKAWA, 1923; ADAMSON und AIRD, 1932) zustande kommen. Während erstere Form als wahrscheinlich hypoxämisch bedingtes, erworbene *Megacolon* einen morphologisch verifizierbaren Verlust sowohl der Ganglien des Meissner- als auch Auerbach-Plexus aufweist, ist das erworbene *Megacolon* nach Resektion der Pars sacralis des Parasympathicus auf Grund der Darmwandbiopsie nicht eindeutig zu diagnostizieren.

Bei Chagaskrankheit, chronischer Colitis ulcerosa, schweren Viruserkrankungen des Darmes etc. findet sich wohl erst in ausgesprochenen Spätstadien das Vollbild eines erworbenen *Megacolon* mit totalem Verlust der Darmwandganglien und -Nervenfasern. Meist sind die Symptome und das morphologische Bild in den früheren Stadien klinisch dem funktionellen *Megacolon* viel ähnlicher. Morphologisch ist der partielle Verlust der parasympathischen Nervenzellen der Darmwand, verbunden mit entzündlichen Veränderungen und Zeichen von Degenerationen der Ganglienzellen sowie der glatten Muskulatur, im Vordergrund stehend (Abb. 6 und 5).

Ein typisches Beispiel eines erworbenen *Megacolon* durch entzündliche bzw. neurotoxische Einwirkungen ist die in Südamerika heimische Chagaskrankheit, über deren pathologische Anatomie und Klinik wir durch KÖBERLE (1956, 1959) sowie FERREIRA-SANTOS (1961) ausgezeichnet informiert sind. Vor allem hat FERREIRA-SANTOS eine Deutung für die beim entzündlich erworbenen *Megacolon* auftretende Hypertrophie der Darmwandmuskulatur gegeben. Er sieht die

Ursache derselben in der durch die Ganglizellerkrankung ausgelösten inkoordinierten, gesteigerten Aktivitäten der Muskulatur des Darms.

Bei uns ist nur die Colitis ulcerosa als entzündliche Darmwanderkrankung mit Ganglizelldegeneration (MARSHAK, 1950; McINERNEY u. Mitarb., 1962) sowie vereinzelt entzündliche bzw. toxische Ganglizellerkrankungen ohne sicher nachweisbare Noxe als seltene Ursachen eines Megacolon bekannt. Über die submikroskopischen Veränderungen der Ganglizellen der Darmwand bei chronischer Colitis ulcerosa wurde unlängst von VAN ZYPEN (1965) berichtet.

Das letzte zu diskutierende Megacolon betrifft das *funktionelle Megacolon*. Diese Megacolonform ist problematisch, zumal ein großer Teil derselben nicht eindeutig *morphologisch zu umschreiben* ist. Hierher gehören vor allem die psychogenen Formen (BERGER, 1952) sowie die pharmakodynamisch durch anticholinergische Substanzen und Ganglienblocker induzierten Colondilatationen (MELAMED und KUBIAN, 1963; SCHÄRER und BURHENNE, 1964). Die Behandlung mit Parasympathicolytica wie Atropin und Belladonna vermag ebenfalls unter ungünstigen Umständen eine Dilatation von Colon und Dünndarm zu provozieren (POSEY u. Mitarb., 1948; LEWITAN u. Mitarb., 1951).

Nicht zu vergessen schließlich das Megacolon bei Mißbildungen des Lumbalmarkes (TODD und NIXON, 1961; NIXON, 1961). Vereinzelt findet man auch hier Kombinationen mit Hypoganglionose des Colon descendens.

Das einzige *morphologisch verifizierbare Megacolon funktionale* betrifft die als angeborenes Leiden auftretende Hypoganglionose des intramuralen Parasympathicus oder den sog. Pseudo-Hirschsprung. Bei dieser Form des funktionellen Megacolon (Abb. 7, 8) liegt eine echte Organminderwertigkeit (MÖRGER und BERGER, 1963) vor. Diese Erkrankung beginnt obligat im Kindesalter. Es gelang uns, an der Biopsie und am Darmresektat eine eindeutige Abgrenzung (MÖRGER und MEIER-RUGE, 1966) gegenüber dem durch psychische Konfliktsituationen ausgelösten Megacolon (BERGER, 1952) durchzuführen. Man findet beim Pseudo-Hirschsprung weit auseinanderliegende Ganglien mit nur wenigen Ganglizellen und sehr kleinen acetylcholinesterasehaltigen Nervenfasergeflechten. Es sind meist keine Degenerationszeichen an den glatten Muskelfasern und Ganglizellen sowie keine Entzündungszeichen nachweisbar. Bei Fällen allerdings mit schweren Obstipationen und sekundären ulcerösen Schleimhauterkrankungen können vereinzelt auch mal Ganglizelldegenerationen gefunden werden. Wir sind überzeugt, daß die Hypoganglionose vielleicht zum Morbus Hirschsprung gehört, am ehesten aber in den Rahmen der Mißbildungen des Lumbalmarkes paßt, zumal zwischen beiden Erkrankungen Übergangsformen zu bestehen scheinen. Mit dieser Ansicht koinzidieren wir nicht ganz mit EHRENPREIS (1967), welcher die Hypoganglionose zum Morbus Hirschsprung rechnet. Es ist dies aber weder auf Grund der pathologischen Gegebenheiten noch auf Grund der klinischen Symptome vertretbar. Pseudo-Hirschsprung und Hypoganglionose sind identische Krankheitsbilder.

Überschaut man die vorliegende Untersuchung, so hat uns die histochemische Technik zweifellos neue Einblicke in die Pathophysiologie des Megacolon gegeben, aber auch neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet.

Die nachfolgende Tabelle vermittelt eine klare Übersicht über die verschiedenen Megacolonformen sowie über die bei dieser Erkrankung vorliegenden pathophysiologischen und morphologischen Veränderungen:

Tabelle

1. *Morbus Hirschsprung:*

Distales spastisches Darmsegment mit Aplasie der intramuralen Ganglienzellen der Darmwand bei Hyperplasie des extramuralen Parasympathicus sowie gesteigerter Acetylcholin-Ausschüttung und Acetylcholinesterase-Aktivität

2. *Sekundäres Megacolon:*

Symptomatische Colondilatation bei distaler Coloneinengung: Hypertrophie der Darmwandmuskulatur. Mäßige Aktivitätssteigerung der Enzyme des Darmwandnervensystems

3. *Erworbenes Megacolon:*a) *durch Darmwandbiopsie nicht diagnostizierbar:*

I. Durchtrennung oder Resektion des parasympathischen Sacralplexus

b) *durch Biopsie diagnostizierbar:*

I. hypoxämisch bedingt nach chirurgischen Eingriffen: totaler bis subtotaler Verlust der Ganglienzellen und Nervenfasern der Dickdarmwand

II. Colitis ulcerosa entzündliche Darmveränderungen

III. Chagas-Krankheit frische Degenerationen von Ganglienzellen und glatten Muskelfasern

IV. Sonstige entzündliche Hypertrophie der Darmwandmuskulatur oder toxische Ganglien-zellerkrankungen

V. Hypoganglionose beim Greis: numerische Atrophie der Ganglienzellen in dem Darmwandplexus aus unbekannten Ursachen

4. *Funktionellen Megacolon:*a) *durch Darmwandbiopsie nicht diagnostizierbar:*

I. psychogen

II. pharmakodynamisch induziert (anticholinergische Substanzen, Ganglienblocker, Atropin etc.)

b) *durch Biopsie diagnostizierbar:*

I. Hypoganglionose der Kinder bzw. Pseudo-Hirschsprung: umschriebene Hypoplasie des Darmwand-Parasympathicus

Literatur

- ADAMSON, W. A. D., and J. AIRD: Megacolon: Evidence in favour of a neurogenic origin. Brit. J. Surg. **20**, 220—233 (1932).
- BERGER, H.: Das große atonische Colon bei gewissen Obstipationsformen der Kinder und seine Behandlung mit Sympathicolytica. Ann. paediat. (Basel) **178**, 187—206 (1952).
- BODIAN, M.: Chronic constipation in children with particular reference to Hirschsprung's disease. Practitioner **169**, 517—529 (1952).
- F. D. STEPHENS, and B. C. H. WARD: Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon. Lancet **1949 I**, 6—11.
- BÜLBRING, E.: Smooth muscle of the alimentary tract. In: Modern trends in gastro-enterology, 2nd ser. edit. by F. AVERY JONES. New York: Paul B. Hoeber 1958.
- BURSTONE, M. S.: Enzyme histochemistry. New York and London: Academic Press 1962.
- DALLA-VALLE, A.: Ricerche istologiche su di un caso di megacolon congenito. Pedriatria (Barcellona) **28**, 740—752 (1920).
- Contributo alla conoscenza della forma famigliare del megacolon congenito. Pedriatria (Barcellona) **32**, 569—599 (1924).
- DAVENPORT, H. W.: Physiology of the digestive tract. Chicago: Yr. Bk. Publ. 1961.
- DE ALCANTARA, F. G.: Experimentelle Chagas-Kardiopathie. Z. Tropenmed. Parasit. **10**, 296—303 (1959).
- DOUGLAS, D. M., and F. C. MANN: The gastro-ileac reflex: further experimental observations. Amer. J. dig. Dis. **7**, 53—57 (1940).

- EHRENPREIS, T.: Megacolon in the newborn. A clinical and roentgenological study with special regard to the pathogenesis. *Acta chir. scand.* **94**, Suppl. 112 (1946).
- Some newer aspects on Hirschsprung's disease and allied disorders. *J. Pediat. Surg.* **1**, 329—337 (1966).
 - Megacolon and megarectum in older children and young adults. *Proc. roy. Soc. Med.* **60**, 799—801 (1967).
- FALCK, B., and C. OWMAN: A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic monoamines. *Acta Univ. Lundensis, Sectio II*, No 7 (1965).
- FELDBERG, W., and R. C. Y. LIN: Synthesis of acetylcholine in the wall of the digestive tract. *J. Physiol. (Lond.)* **111**, 96—118 (1950).
- FERREIRA-SANTOS, R.: Megacolon and megarectum in Chagas' disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **54**, 1047—1053 (1961).
- GARDINER, R. H.: Megacolon. *Proc. roy. Soc. Med.* **46**, 616—621 (1953).
- GOERTTLER, K.: Der konstruktive Bau der menschlichen Darmwand. *Gegenbaurs morph. Jb.* **69**, 329—379 (1932).
- Der Bau der „Muscularis mucosae“ des menschlichen Darms und ein Befund über den Bau seiner „Muscularis propria“. *Gegenbaurs morph. Jb.* **90**, 33—58 (1951).
- GOSSNER, W.: Histochemical Nachweis hydrolytischer Enzyme mit Hilfe der Azofarbstoff-methode. *Histochemistry* **1**, 48—96 (1958).
- HENDERSON, V. E., and M. O. SWEETEN: The effect of atropine on the gastro-intestinal canal and its glands. *Amer. J. dig. Dis.* **10**, 241—247 (1943).
- HESS, R., D. G. SCARPELLI, and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localization of oxidative enzymes. II. Pyridine nucleotide-linked dehydrogenases. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 753—760 (1958).
- D. G. SCARPELLI, and A. G. E. PEARSE: Cytochemical localization of pyridine nucleotide-linked dehydrogenases. *Nature (Lond.)* **181**, 1531—1532 (1958).
- HIATT, R. B.: The pathologic physiology of congenital megacolon. *Ann. Surg.* **133**, 313—320 (1951).
- HOFMANN, S., u. F. REHBEIN: Hirschsprungsche Krankheit im Neugeborenenalter. *Z. Kinder-chir.* **3**, 182—194 (1966).
- HUKUHARA, T.: Die normale Dünndarmbewegung (mit Hilfe der Bauchfenstermethode und Kinematographie). *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **226**, 518—542 (1931).
- S. NAKAYAMA, and T. SUMI: The role of the intrinsic mucosal reflex in the fluid transport through the denervated intestinal loop. *Jap. J. Physiol.* **9**, 406—418 (1959).
 - T. SUMI, and S. KOTANI: The role of ganglion cells in the small intestine, taken in the intestinal intrinsic reflex. *Jap. J. Physiol.* **11**, 281—288 (1961).
- HUPE, K., u. V. SCHLOSSER: Rektoskopische Probeexzision in der Diagnostik des Megacolon congenitum. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1155—1156 (1962).
- ISHIKAWA, N.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Pathogenese und das Wesen des Megakolons. *Mitt. med. Fak. kgl. Univ. Kyushu Fukuoka* **7**, 339—400 (1923).
- KAMIO, K., R. B. HIATT, and G. B. KOELLE: Congenital megacolon. A comparison of the spastic and hypertrophied segments with respect to cholinesterase activities and sensitivities to acetylcholine, DFP and the barium ion. *Gastroenterology* **24**, 173—185 (1953).
- KEEFER, G. P., and J. F. MOKROHISKY: Congenital megacolon (Hirschsprung's disease). *Radiology* **63**, 157—175 (1954).
- KÖBERLE, F.: Die Chagaskrankheit. Eine Erkrankung der neurovegetativen Peripherie. *Wien. klin. Wschr.* **68**, 333—339 (1956).
- Die Chagaskrankheit — ihre Pathogenese und ihre Bedeutung als Volksseuche. *Z. Tropen-med. Parasit.* **10**, 236—268 (1959).
- KOELLE, G. B.: Autonomic and pharmacologic control of colonic activity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **58**, 307—315 (1954).
- , and J. S. FRIEDENWALD: The histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **70**, 617—622 (1949).
- KUNTZ, A.: Visceral innervation and its relation to personality. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1951.
- LEE, C. M., K. C. BEBB, and J. R. BROWN: The selective management of megacolon in infants and children. *Surgery* **91**, 281—295 (1950).

- LENZ, H.: Zur Physiologie der Peristaltik des Dünndarms. *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 1657—1663 (1965).
- LEWITAN, A., L. NATHANSON, and W. R. SLADE jr.: Megacolon and dilatation of the small bowel in Parkinsonism. *Gastroenterology* **17**, 367—374 (1951).
- MARSHAK, R. H., L. J. LESTER, and A. J. FRIEDMAN: Megacolon, a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* **16**, 768—772 (1950).
- MCINERNNEY, G. T., W. G. SAUER, A. H. BAGGENSTOSS, and J. R. HODGSON: Fulminating ulcerative colitis with marked colonic dilation: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* **42**, 244—257 (1962).
- MEIER-RUGE, W.: Vergleichende Untersuchungen über die histotopochemischen Qualitäten der Tetrazolsalze MTT, Nitro-BT und TNBT in der Enzymhistochemie. *Histochemie* **4**, 438—445 (1965).
- Neuere Entwicklungen in der allgemeinen Fermenthistochemie. *Med. Lab. (Stuttg.)* **18**, 233—241 (1965).
- MELAMED, M., and E. KUBLAN: Relationship of the autonomic nervous system to "functional" obstruction of the intestinal tract: report of four cases, one with perforation. *Radiology* **80**, 22—29 (1963).
- MORGER, R., u. H. BERGER: Beitrag zum funktionellen Megacolon. *Praxis* **52**, 545—550 (1963).
- , u. F. GLOOR: Spontanperforation im Colon descendens bei einem Neugeborenen mit Megacolon congenitum (Hirschsprung). *Praxis* **52**, 543—545 (1963).
- , u. W. MEIER-RUGE: Pseudo-Hirschsprung. *Mschr. Kinderheilk.* **114**, 579—581 (1966).
- NACHLAS, M. M., D. G. WALKER, and A. M. SELIGMAN: A histochemical method for the demonstration of diphosphopyridine nucleotide diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 29—38 (1958).
- NATHAN, P.: Persönliche Mitteilung.
- NIXON, H. H.: Discussion on Megacolon and megarectum with the emphasis on conditions other than Hirschsprung's disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **54**, 1037—1040 (1961).
- POSEY jr., E. L., J. A. BARGEN, W. H. DEARING, and C. F. CODE: The effects of certain so-called antispasmodics on intestinal motility. *Gastroenterology* **11**, 344—355 (1948).
- SCHÄFER, L. L., and H. J. BURHENNE: Megacolon associated with administration of an anticholinergic drug in a patient with ulcerative colitis. *Amer. J. dig. Dis.* **9**, 268—274 (1964).
- SMITH, A. N., and M. RIDGEWAY: Use of telemetering capsules in disorders of alimentary tract. II. Application to study of human gastrointestinal motility. *Gut* **3**, 371—376 (1962).
- SMITH, B.: The myenteric plexus in Hirschsprung's disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **60**, 803 (1967).
- SPRIGGS, T. L. B., J. D. LEVER, P. M. REES, and J. D. P. GRAHAM: Controlled formaldehyde-catecholamine condensation in cryostat section to show adrenergic nerves by fluorescence. *Stain Technol.* **41**, 323—327 (1966).
- SWENSON, O.: Pediatric surgery. New York: Appleton-Century-Croft 1958.
- TABÉNSKI, Z.: On the innervation of the large intestine and microscopic examinations in Hirschsprung's disease in children. *Pol. med. J.* **5**, 361—365 (1966).
- TODD, J. P.: Discussion on megacolon and megarectum with the emphasis on conditions other than Hirschsprung's disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **54**, 1035—1040 (1961).
- TONILO, L. B., e. E. MACCHITELLA: Le megasindromi. IV. Il megacolon. *Chir. Pat. sper.* **11**, 143—184 (1963).
- YOUmans, W. B.: Nervous and neurohumoral regulation of intestinal motility. New York: Interscience Publ., Inc. 1949.
- Neural regulation of gastric and intestinal motility. *Amer. J. Med.* **13**, 209—226 (1952).
- A. J. KARSTENS, and H. E. GRISWOLD jr.: Action of anti-cholinesterases on the motility of the extrinsically denervated intestine in situ. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **80**, 205—208 (1944).
- ZYPEN, E. VAN DER: Licht- und elektronenmikroskopische Befunde am vegetativen Nervensystem des Colon bei Colitis ulcerosa des Menschen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 787—836 (1965).