

AUS DER
CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. F.Holle
UND DER ABTEILUNG FÜR NEUROPATHOLOGIE
(Prof. Dr. O. Stochdorph)
BEIM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Über histologische Befunde am
Speiseröhrengewebe bei der Achalasie
(Sogenannter Kardiospasmus)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Siegfried Appel
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.O.STOCHDORPH
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. HOLLE
Dekan: Prof. Dr.R.ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 1.2.1966

M E I N E N L I E B E N E L T E R N
I N D A N K B A R K E I T G E W I D M E T

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der Einleitung wird die pathologische Anatomie und Physiologie der Speiseröhrenachalasie nach den bis heute vorliegenden Untersuchungsbefunden wiedergegeben.

Der derzeitige Stand des histologischen Aufbaus der normalen Speiseröhrenwand wird beschrieben.

Nach einer ausführlichen Darlegung der bereits in der Literatur vorhandenen mikroskopischen und submikroskopischen Untersuchungsergebnisse der Speiseröhrenwand bei der Achalasie wird an Hand von 6 eigenen Fällen pathologisch die Art der qualitativen und quantitativen Veränderungen des intramuralen Nervensystems der Speiseröhre insbesondere des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation in Verbindung mit den Veränderungen der übrigen Strukturelemente der Speiseröhrenwand in diesem Bereich geprüft und beschrieben.

Diese Untersuchungen an Gewebstücken aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen führten zu folgendem Ergebnis:

Die Mukosa aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen eines Achalasiefalles bietet keinen Anhalt für ausgeprägte entzündliche Veränderungen.

Die Längs- und Ringmuskelschicht der Tunica muscularis im Übergangsbereich Oesophagus - Magen weist in allen 6 Fällen eine deutliche Hypertrophie, leichte Dissoziation der Muskelfasern und Vermehrung des Bindegewebes zwischenselben auf. In 2 von 6 Fällen finden sich kleine ovale bis runde Infiltrate polymorphkerniger Leukozyten in den Muskelfaserbündeln. Bei einigen Fällen sind zwischen den Muskelfaserbündelchen vereinzelt Erythrozyteninfiltrate zu beobachten.

Im Stratum intermusculare der Tunica muscularis lassen sich teils oedematöse Dissoziation, teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose in allen Fällen nachweisen. 2 der 6 Fälle zeigen um die Gefäße sowie diffus im Bindegewebe verstreut Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten. In einem Teil der Fälle sieht man eine vermehrte Vascularisation des intermuskulären Bindegewebes und Verdickung der Gefäßwände. Gelegentlich kann man auch Erythrozyteninfiltrate nachweisen, die wie jene im Bereich der Tunica muscularis sicher bei der Praeparatexcision entstanden sind. In einigen Fällen sind vereinzelt leicht gequollene Achsenzylinderbruchstücke eingestreut.

Umgeben von diesen Bindegewebsverhältnissen besteht bei den meisten Ganglionanschnitten mehr oder weniger deutliche Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit, die zum größten Teil auf das Auftreten und die Dichte von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernanschnitten und zum geringsten Teil auf Rundzellinfiltrate zurückzuführen ist. Die Zunahme der Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen pro Flächeneinheit der im Schnitt getroffenen Ganglien trägt proliferativen Charakter. Die Ganglionanschnitte zeigen teilweise das Bild der Vernarbung, in einigen Fällen das Bild der Dissoziation.

Nur ein Teil der im Schnitt getroffenen Ganglien enthält Ganglienzellen, sie können sogar vollkommen fehlen. Auch in Bezug auf den ganglienzellhaltigen Ganglionanschnitt lässt sich eine Verminderung in der Anzahl der Ganglienzellen feststellen. Die Ganglienzellen zeigen teils normales Aussehen, teils pathologische Veränderungen im Sinne feinkörniger oder grobkörniger Zellschwellung mit ganz vereinzelter Hauptdendritenschwellung oder im Sinne einer Kolliquationsnekrose. Ferner lassen sich an den Stellen zugrunde gegangener Nervenzellen Hüllzellknötchen nachweisen. Gelegentlich findet man in den Ganglion

anschnitten neuromartige Proliferation praeganglionärer Nervenfasern.

In den Anschnitten primärer extraganglionärer Faserstränge treten vorwiegend Zellen mit spindelförmigen und polymorphen Kernen auf. Bei einzelnen primären Faserbündeln kann man eine Dissoziation oder Schwellung derselben beobachten. In einzelnen Fällen besteht körniger oder vakuoliger Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegtten Achsenzylinder. Bei einem Fall lässt sich eine Infiltration polymorphkerniger Leukozyten innerhalb des Anschnitts eines primären Faserstrangs nachweisen.

Ferner wird an 4 Kaninchen experimentell die Frage geprüft, ob durch die therapeutische Dehnung der unteren Speiseröhre und der Kardialzerreißen der Muskelwand und damit Veränderungen an ihren nervösen Elementen entstehen können, welche möglicherweise das histologische Untersuchungsergebnis beeinflussen.

Dabei haben die histologischen Untersuchungen der Praeparate aus dem untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen vor und nach der Dehnungsbehandlung bei Kaninchen folgendes ergeben;

Durch die Dehnung kann es zum Durchriss der Ringmuskulatur des untersten Oesophagus mit Erythrozyteninfiltrationen in den Wandschichten und selten zu leichter Ganglienzellschwellung oder Kolliquationsnekrose im untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen kommen. Eine leichte Ganglienzellschwellung ist vereinzelt auch in den normalen Vergleichspräparaten zu beobachten.

Das durch experimentelle Dehnung erzeugte histologische Bild gleicht jedoch in keinem Fall den pathohistologischen Befunden von nicht gedehnten Frühfällen der Achalasie und von Achalasiefällen bei denen das Praeparat erst nach Dehnungsbehandlung bei einer später durchgeführten Operation entnommen wurde.

Es ist daher anzunehmen, dass eine vorausgegangene therapeutische Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen bei der Achalasie das pathohistologische Geschehen nur geringfügig beeinflussen wird.

Aus den in der Literatur vorliegenden und eigenen histologischen Befunden, die in den einzelnen Wandschichten und Wandabschnitten der an Achalasie erkrankten Speiseröhre erhoben worden sind, lässt sich das folgende pathohistologische Gesamtbild ableiten:

In der Tunica mucosa, Tunica submucosa, Tunica muscularis und besonders im Stratum intermusculare sind bei der Achalasie von den ersten Krankheitsstadien an entzündliche Prozesse nachzuweisen, denen Veränderungen und Zerstörungen einzelner Gewebeelemente folgen. Es werden einerseits das Muskelgewebe und das interstitielle Bindegewebe, andererseits die Nervenstrukturen der Oesophaguswand betroffen.

Als Endzustand findet man eine ausgesprochene Sklerose oder wenigstens eine Vermehrung des Bindegewebes in der Submukosa, zwischen den Muskelbündeln, den einzelnen Muskelzellen und im Stratum intermusculare. Ferner wird Hypertrophie, Atrophie, hyaline Degeneration, Nekrose oder Verkalkung der Muskelfasern beobachtet.

Im submikroskopischen Bild bestehen nur mehr restliche Kontakte zwischen den einzelnen glatten Muskelzellen durch Protoplasmabrücken und Membrankontakte. Zudem kommt es zu ausgedehnter Vakuolisierung des Zytoplasmas glatter Muskelzellen.

Im Bereich der Ganglien kommt es zu degenerativen Veränderungen an den Ganglienzellen (Zellschwellung, Hauptdendritenschwellung, Kolliquationsnekrose), wobei die Veränderungen bis zum restlosen Ausfall der Ganglienzellen (Hüllzellknötchenbildung) reichen können. Eine Neuropilemstruktur ist in letzterem Falle innerhalb des Ganglion nicht mehr nachweisbar. Sie wird durch Narbengewebe in Form von proliferierenden Zellen mit spindelförmigen, ovalen, runden und polymorphen Kernen ersetzt. Vereinzelt kann man in den Ganglien neuromartige Proliferation präganglionärer Nervenfasern erkennen.

Die primären extraganglionären Faserstränge zeigen gelegentlich Dissoziation oder Schwellung und in einzelnen Fällen körnigen und vakuoligen Zerfall der Nervenfasern.

Für die Megaesophagusfälle im Rahmen der Chagaskrankheit kann die Ätiologie der pathohistologischen Veränderungen als geklärt gelten. Die entzündlichen Prozesse und die Plexuszerstörung im Bereich der ganzen Speiseröhrenwand lassen sich bei der Chagaskrankheit auf das Neurotoxin bzw. die toxischen Zerfallsprodukte des *Trypanosoma cruzi* zurückführen.

Bei den Megaesophagus- bzw. Achalasiefällen, die nicht mit einer Chagaskrankheit in Verbindung gebracht werden können und bei denen noch keine Toxine anderer Krankheitserreger oder andere Ursachen für die pathohistologischen Veränderungen des Plexus und anderer Elemente der Speiseröhrenwand ermittelt wurden, bleibt die Erstursache weiterhin unbekannt.

Abstract

In the introduction the pathologic anatomy and physiology of achalasia of the esophagus will be described after the present results of investigations.

The current state of the histological structure of the normal paries of esophagus will be described.

After a detailed explanation of already in the literature existing microscopic and sub-microscopic findings of the paries of the esophagus in achalasia, the nature of qualitative and quantitative changes of the intramural plexus of the esophagus in connection with the changes of the other elements of structure of the paries of the esophagus in this area will be pathohistologically examined and described on hand of 6 own cases.

These tests on pieces of the tissue from the transition area of esophagus-stomach led to following result:

The mucosa of the transition region of esophagus-stomach of one case of achalasia provides no evidence of severe inflammatory changes.

The longitudinal and circular muscular layer of tunica muscularis in the transition region esophagus-stomach has in all 6 cases a significant hypertrophy, slight dissociation between the muscle fibers and proliferation of connective tissue between the same. In 2 of 6 cases are located small oval till to round infiltrations polymorphonuclear leucocytes in the muscle fiber bundles. In some cases isolated erythrocyte infiltration between the muscle fiber bundles can be observed.

In the stratum intermusculare of the tunica muscularis sometimes oedematous dissociation, some increase of connective tissue or sclerosis was detectable in all cases. 2 from 6 cases show around the vessels as diffusely scattered in connective tissue accumulation of polymorphonuclear leukocytes. In some of the cases we see an increased vascularization of the intermuscular connective tissue and thickening of the vessels walls. Occasionally are detectable erythrocyte infiltrations, that as those surely arise in the area of the tunica muscularis by excision of the preparation. In some cases isolated fragments of slightly swollen axial cylinders are scattered.

Surrounded with these conditions of connective tissue exists by the most of ganglion slices a more or less significant increase of nucleuses and cells per unit area, which for the most part due to the occurrence and the density of cells with spindle shaped, longitudinal-oval, round and polymorphic nucleus slices and for lowest part due to round cells infiltrates. The increase of cells with spindle shape, longitudinal-oval, round and polymorphic nuclei per iunit areae in the slice hit ganglions shows proliferative character. The ganglion slices show some the image of the cicatrization, in some cases the image of dissociation.

Only a part of the in slice hit ganglions contains ganglion cells, they may even be totally absent. In relation to the ganglion cell containing ganglion slice a reduction in the quantity of ganglion cells can be ascertained. The ganglion cells demonstrate partly normal appearance partly pathological alterations in terms of fine-grained or coarse-grained swelling of cells with totally isolated swelling or in terms of colliquative necrosis. Further on places with perished nerve cells covering-cells-nodals can be demonstrated. Occasionally neuroma like proliferation of pre-ganglionic neurofibers can be found in the ganglionic slices.

In the segments of primary extraganglionic fiber-strains preponderant cells with spindle-shape and polymorphic nuclei appear. In some primary fiber bundles can be observed a dissociation or swelling of these. In some cases a granulated or vacuolar disintegration of the in the Remak's fibers inserted axis cylinders exists. In one case a infiltration of polymorphonuclear leucocytes inside the slice of a primary fiber-cord can be demonstrated.

Furthermore, in 4 rabbits the question will be proved experimentally, if through the therapeutic stretching of the lower esophagus and the cardia ruptures of the muscular paries and with it alterations in there nervous elements can arise, which possibly influence the results of the histological examinations.

Here, the histological examinations of the preparations from the lowest esophagus and the transitional region of esophagus-stomach before and after the stretching treatment by rabbits come to the following results:

By stretching it can come to crack through the circular muscle of the lowest esophagus with most erythrocytes infiltration into the wall layers and rarely slight swelling or colliquative necrosis of ganglion cells in the lowest esophagus and the transition region esophagus – stomach. A slight swelling of ganglion cells is occasionally observed in the comparable normal preparations. The strain produced in the histological picture through experimental stretching looks not like the histopathological findings from unstretched early cases of achalasia and cases of achalasia, where the preparation was withdrawn after treatment by stretching and a later performed surgery.

It is likely therefore that a previous therapeutic stretching of the lowest esophagus and the transition area esophagus – stomach has only slight affects to the pathohistological events.

From the histological findings in the literature and from my own, which in the individual wall layers and wall sections of diseased esophagus in achalasia has been collected, can be derived following the pathohistological overall picture:

In the tunica mucosa, tunica submucosa, tunica muscularis and especially in the stratum intermusculare are in achalasia of the first days of illness to detect inflammatory processes that are followed by changes and destruction of individual tissue elements. On the one hand the muscle tissue and the interstitial connective tissue on the other hand the nervous structures of the esophagus are affected. As the final state one finds a pronounced sclerosis or at least an increase of connective tissue in the submucosa, between the muscle bundles and the individual muscle cells and in the stratum intermusculare. Furthermore, hypertrophy, atrophy, hyaline degeneration, necrosis or calcification of muscle fibers is observed.

In the submicroscopic picture consist only remaining contacts between the individual smooth muscle cells by protoplasmic bridges and membrane contacts. In addition, there is extensive vacuolization of the cytoplasm of smooth muscle cells.

In the area of the ganglions it leads to degenerative changes in the ganglion cells (cell swelling, swelling of main dendrite, colliquative necrosis). In the course of which the alterations can range till to complete loss of ganglion cells (covering cells nodals). A neuropil structure is detectable in the case last term no longer within the ganglion. It is replaced by scar tissue in the form of proliferating cells with spindle-shaped, oval, round and pleomorphic nuclei. Isolated can be seen in the ganglia proliferation like neuroma of preganglionic nerve fibers.

The primary extraganglionic fiber strands occasionally show dissociation or swelling and in some cases granular and vacuolar disintegration of the nerve fibers.

For cases with megaesophagus under Chagas, the etiology of histologic changes is clearly resolved. The inflammatory processes and destruction of intramural Plexus in the entire esophagus wall can be traced in the Chagas disease to the neurotoxin and toxic decomposition products of *Trypanosoma cruzi*.

In the cases of megaesophagus or achalasia that cannot be associated with a Chagas disease and for which no toxins of other pathogens or other causes of the histopathological changes in the plexus and other elements of the esophageal wall are ascertained, the first cause remains unknown.

Schlüsselwörter: Achalasie, histologische Befunde am Speiseröhrengewebe bei Achalasie, intramuraler Nervenplexus bei Achalasie, Achalasie und Chagaskrankheit.

Keywords: Achalasia, histological findings on tissue of esophagus in achalasia, intramural nerve plexus in achalasia, achalasia and Chaga's disease.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. EINLEITUNG.	7
I. Überblick Der derzeitige Stand der Angaben über die pathologischen und pathophysiologischen Fragen	7
II. Problemstellung	10
B HAUPTTEIL	12
I. Der mikroskopische und submikroskopische Aufbau der normalen Speiseröhrenwand	12
II. Bisherige mikroskopische und submikroskopische Befunde an der Speiseröhrenwand bei der Achalasie	23
III. Ergebnisse qualitativer und quantitativer Untersuchungen am intramuralen Plexus der Speiseröhre und der übrigen Strukturelemente der Speiseröhrenwand bei 6 eigenen Achalasiefällen	32
IV. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss gewalt- samer Dehnung des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen auf dessen Strukturelemente	46
V. Zur Ätiologie der pathohistologischen Veränderungen der Speiseröhrenwand bei der Achalasie	56
a) Die Chagaskrankheit	56
b) Achalasie ohne Chagas'sche Erkrankung	61
C. ZUSAMMENFASSUNG	72
D. LITERATURVERZEICHNIS	76

A. E I N L E I T U N G

I. DER DERZEITIGE STAND DER ANGABEN ÜBER DIE PATHOLOGISCHEN UND PATHOPHYSIOLOGISCHEN FRAGEN DER ACHALASIE

Die erste Schilderung eines Achalasiefalles in der medizinischen Literatur dürfte von Thomas WILLIS 1676 stammen (290). Eine weitere frühe kasuistische Mitteilung machte Friedrich Hoffman 1740 in einem Kapitel über spastische Krankheiten der Speiseröhre (110).

Die vermutlich erste autoptische Beobachtung geht auf Morgagni 1742 zurück (188), Dieser folgten weitere Sektionsbeobachtungen von Purton 1821, Rokitansky 1840, 1861, Delle Chiage 1840, Abercrombie 1943 und Luschka 1857 (1,42, 171,216,233). Zenker und Ziemssen waren 1878 18 Fälle dieser Art bekannt (294).

Aus den Befunden von Purton, Delle Chiage und Rokitansky geht bereits deutlich hervor, dass es sich bei diesem Krankheitsbild pathomorphologisch um eine Speiseröhrendilatation handelt (42, 216, 233). Rokitansky verwies schon 1861 auf die Verdickung der Oesophaguswand und insbesondere auf die Hypertrophie der Tunica muscularis (233).

Die pathologische Anatomie der Speiseröhre bei der Achalasie ist in den vergangenen 50 Jahren weiteren Untersuchungen bei Sektionen und Operationen unterzogen worden, aus deren Ergebnissen sich folgende pathologisch-anatomische Wesensmerkmale ableiten lassen:

Der Oesophagus zeigt bei der Achalasie mehr oder weniger ausgeprägte Dilatation, zum Teil auch Elongation mit Schlingelung. Die Erweiterung der Speiseröhre kann am oberen Speiseröhrenende beginnen. Sie erstreckt sich jedoch meist auf die unteren zwei Drittel der Speiseröhre und ist sogar in den Fällen, wo die Pars cervicalis der Speiseröhre dilatiert ist, in den unteren zwei Dritteln der Speiseröhre am ausgeprägtesten (26).

Das Aussehen der Oesophaguspraeparate ist hierbei mit einer Spindel (23, 26,29), einer Wurst (26), einer Flasche (26, 187,272), einer Birne (26,268) und einem Zylinder (268,272) verglichen worden. Bei zusätzlicher Elongation nimmt die Speiseröhre eine S-förmige Gestalt an (46,187).

Die Speiseröhrendilatation kann distal bis kurz vor (23) oder bis an den Hiatus oesophageus (187) des Diaphragma reichen. Es findet sich dann unterhalb der Dilatation ein kurzer nicht dilatierter Speiseröhrenabschnitt von ungefähr 3-5 cm Länge (23,187). Die Speiseröhrendilatation kann sich aber auch in die abdominale Speiseröhre erstrecken (23, 26,187). Der dilatierete Speiseröhrenabschnitt ist in diesem Fall durch eine ganz kurze Verengung vom Magen getrennt. In der Regel scheint jedoch die Pars abdominalis oesophagi nicht dilatiert zu sein (26).

Hinsichtlich des Lumens des Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation sind die Beobachtungen uneinheitlich. Es wurden in diesem Bereich teils verringertes Lumen, teils Stenosen und teils normale Lumenverhältnisse angetroffen (3,11,23,26,41,60,71,73,94,97,147,185a,187,207,237,245,247,254, 265,270,276,279).

Die Schleimhaut der Speiseröhre zeigt bei den meisten Achalasiefällen im Bereich der Dilatation entzündliche Veränderungen vom Schleimhautkatarrh bis zur Geschwürsbildung (93,255), ferner bei Vorliegen von Oesophagitis eine Schleimhautverdickung (166,272, 187). Über Schleimhautveränderungen im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation wird selten berichtet. Verdickungen der Mukosa in diesem Bereich sind in einigen Fällen beschrieben worden (15, 72,101).

Eine Hypertrophie der Tunica muscularis kann im Bereich der gesamten Speiseröhre (91,94,97, 119,230), im Bereich der Dilatation (19, 37,187,189,241,248,265,288) oder im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation (36,41,45,89,90,100,134,157,187), ferner im unteren Speiseröhrenabschnitt (90,97,265,212) beobachtet werden. Die Tunica muscularis kann aber auch normalen (41, 80, 94,248) und verringerten Durchmesser (90, 187,248) aufweisen. Die Muskelhypertrophie beschränkt sich demnach nicht auf ein bestimmtes Segment der erkrankten Speiseröhre.

In vereinzelt Fällen wurde im Bereich des terminalen Oesophagus bei der Achalasie eine Perioesophagitis (212) oder eine perioesophageale Fibrosis (41) beschrieben. Verwachsungen oder fibröse Ringe, die zu einer Stenosierung des subdiaphragmatischen Speiseröhrenabschnittes geführt haben, wurden ebenfalls nur vereinzelt beobachtet (62,212). Eine schwierige Verengung des Hia-

tus oesophageus mit gleichzeitiger Verengung des subdiaphragmatischen Speiseröhrenabschnittes (231) bzw. eine Einschnürung der Speiseröhre durch die Zwerchfellschenkel des Hiatus oesophageus (73) wurde jeweils nur in einem Fall festgestellt.

Den vorgenannten Untersuchungsergebnissen stehen zahlreiche Beobachtungen anderer Autoren gegenüber, die bei der Achalasie nie eine Perioesophagitis (11,53), irgendwelche Adhäsionen (11,286), Verengungen des Hiatus oesophageus (11, 53, 94) oder eine Abnormalität des Lebertunnels (11) diagnostizieren konnten.

Das dem pathomorphologischen Bild entsprechende pathophysiologische Verhalten der Speiseröhre bei der Achalasie ist in letzter Zeit von röntgenologischer (192, 206,271, 272, 291) und von druckmanometrischer Seite (27, 35,52,66, 107, 162, 199, 273, 280) näher geprüft worden.

Demnach zeigt der Sphinkter am Speiseröhreneingang bei der Achalasie eine normale Funktion (35, 66). Der mehr oder weniger dilatierte und manchmal auch elongierte Speiseröhrenabschnitt weist hingegen während des Schluckens deutliche Motilitätsstörungen auf. Es handelt sich bei diesen Störungen der Speiseröhrenmotilität um ein Fehlen geordneter, vorwärtstreibender Peristaltik als Antwort auf das Schlucken. So wurde von röntgenologischer Seite eine Erhaltung der normalen Peristaltik (in einzelnen Fällen 272) wie eine verstärkte peristaltische Aktivität (206) oder Hyperperistaltik (272,291) als auch abgeschwächte Peristaltik (206,271) bis zum völligen Fehlen derselben (206) festgestellt.

In ähnlicher Weise reichen die manometrisch erfassbaren Veränderungen der Speiseröhrenmotorik während des Schluckens im Bereich des dilatierten Speiseröhrenabschnitts von Schluckkomplexen, die den normalen ähnlich sind (27,273), über multiple phasische Druck- bzw. Kontraktionswellen (27) bis zum völligen Fehlen einer Speiseröhrenmotilität (27,52,152). Dabei können die Druck- bzw. Kontraktionswellen, die den normalen ähnlich sind, im Gegensatz zu normalen Verhältnissen, in verschiedenen Höhen des dilatierten Speiseröhrenabschnittes gleichzeitig auftreten (273). Der Kontraktionsdruck der Peristaltikwelle beim Gesunden, der bis zu 100 cm Wasser betragen kann, nimmt bei den unkoordinierten Wellenbewegungen der dilatierten Speiseröhre auf 9-19 cm Wasser ab (27). Demnach dürfen letztere für den Nahrungstransport keine entscheidende Bedeutung mehr haben»

Ferner führt, wie besonders druckmanometrische Untersuchungen zeigten, das Schlucken nicht zu einer Eröffnung des Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation (35,52). Als einzige Reaktion auf das Schlucken tritt eine Drucksteigerung bzw. Kontraktion im Bereich des Speiseröhrenabschnittes

unterhalb der Dilatation auf, die aber die Stärke der Drucksteigerung bzw. Kontraktion im entsprechenden Speiseröhrenabschnitt der normalen Speiseröhre nicht übersteigt (35,52). Gegenüber Dehnung mit kleinen Ballonen zeigt der Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation bei manchen Kranken einen leicht erhöhten Widerstand (52). Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse darf man wohl das Bestehen eines hypertonischen Spasmus im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation verneinen.

Bei der Achalasie stehen demnach pathophysiologisch das Fehlen einer vorwärtstreibenden Peristaltik im Bereich der Speiseröhrendilatation und ein Ausbleiben der Eröffnung des funktionellen Sphinktermechanismus im Bereich des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation (Achalasie) als Antwort auf das Schlucken im Vordergrund.

II. PROBLEMSTELLUNG

Von Hurst, der auch für die damals noch mehr theoretische Forderung von dem "Ausbleiben der Erschlaffung des Kardiaspinkters" (12, 16, 54, 163,226) die Bezeichnung "Achalasie" prägte, ist 1925 angedeutet worden, dass bei der Achalasie eine Destruktion des Auerbach'schen Plexus vorliegen könne (117). Diese Vermutung wurde dann innerhalb kurzer Zeit durch Rake (217, 218,219) und Stokes (261) an mehreren Fällen nachgewiesen.

In den folgenden Jahrzehnten sind diese Untersuchungen von verschiedenen Autoren (6, 9,37,39, 57, 58, 67, 100, 113, 141, 142, 144, 179,189) für den europäischen und nord- und südamerikanischen Raum bestätigt worden.

Die Veränderungen am intramuralen Nervensystem der Speiseröhre -insbesondere des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation- sind jedoch bis heute, wie die Überprüfung der vorhandenen Literatur ergeben hat, bis auf Arbeiten aus Südamerika (144,145), nirgends in ihren qualitativen und quantitativen Einzelheiten beschrieben worden.

Sie werden hier in Verbindung mit den bei der Achalasie an den anderen Strukturelementen der Speiseröhrenwand sichtbaren Veränderungen dargestellt, wobei die bisher erschienene Literatur über die pathohistologischen Veränderungen der Speiseröhrenwand bei der Achalasie wiedergegeben und erörtert wird.

Das zu untersuchende Material aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen ist jedoch vor der operativen Entnahme aus therapeutischen Gründen mit der Starck'schen Sonde gedehnt worden.

Es sollte daher experimentell die Frage geprüft werden, ob durch die therapeutische Dehnung der unteren Speiseröhre und der Kardialäsionen der Muskelwand und dabei Veränderungen an ihren nervösen und muskulären Elementen entstehen können, welche möglicherweise das histologische Untersuchungsergebnis beeinflussen.

Einleitend soll auf die normalen histologischen Verhältnisse der Speiseröhrenwand und ihrer Strukturelemente eingegangen werden.

B H A U P T T E I L

I. DER MIKROSKOPISCHE UND SUBMIKROSKOPISCHE AUFBAU DER NORMALEN SPEISERÖHRENWAND

a) Das histologische Gesamtbild der Speiseröhrenwand

Im Grundschemata weist der gesamte Oesophagus die typischen Wandschichten des Darmrohres auf, nämlich die Tunica mucosa, die Tunica submucosa, die Tunica muscularis und die Adventitia bzw. Serosa (282).

Die Tunica mucosa der leeren Speiseröhre ist längs gefaltet. Im mikroskopischen Aufbau zeigt sie mehrere Schichten.

An ihrer Oberfläche besitzt sie das widerstandsfähige, mehrschichtige und unverhornte Plattenepithel (282). Dieses Plattenepithel ändert in der Pars abdominalis oesophagi in geringer Entfernung vom Hiatus oesophageus sehr schnell seine Struktur zum Zylinderepithel vom gastrischen Typ,

Das Schleimhautepithel ist auf der papillenreichen Tunica propria verankert (282). Diese Tunica propria wird aus kollagenen und aus angehäuften elastischen Fasern gebildet, die eine besondere longitudinale Verlaufsrichtung zeigen (17) und wird von Lymphgewebe durchsetzt. Dieses Lymphgewebe lässt geschlossene Follikel im Umkreis des Ausscheidungskanals der Drüsen entstehen. In der unteren Partie des Oesophagus ist es mehr oder weniger diffus (20).

Die Muscularis mucosae ist aus glatten Muskelfasern zusammengesetzt. Nach Wallraff (282) sollen diese glatten Muskelfasern längs verlaufen und gitterartig angeordnet sein. Nach Branca und Verne (20) sollen sie zugleich longitudinal und zirkulär verlaufen.

Die Tunica submucosa der Speiseröhre ist dick aber sehr locker (282) und wird aus bindegewebig-elastischem Gewebe gebildet (17). Innerhalb der Submucosa liegen spärliche, kleine, muköse Drüsen, sowie zahlreiche Gefäße und Nerven (282).

Die Tunica muscularis besteht im oberen Teil der Speiseröhre aus quer-gestreiften Muskelfasern, im unteren Drittel aus glattem Muskelgewebe, im mittleren Drittel kommen beide Muskelgewebe nebeneinander vor (7, 139,282).

Die Muskelfasern der Tunica muscularis gruppieren sich zu einer inneren Ring- und einer äußeren Längsschicht. Laimer (156) gebraucht für die innere Ringmuskelschicht den Terminus "die innere Muskelschicht¹¹", weil nach seinen Beobachtungen die zirkulären Muskelfasern nur in einer kleinen Minderheit vorhanden sind.

Der mikroskopische Querschnitt durch die Speiseröhrenwandung zeigt ferner Nervengeflechte, in der Submucosa den Plexus submucosus (Meissner'scher Plexus) und innerhalb der Muscularis, in der dünnen Bindegewebslage zwischen der Ring- und Längsmuskelschicht - dem Stratum intermusculare-, den Plexus myentericus (Auerbach'scher Plexus). Die beiden Plexus bestehen aus Nervengeflechten und Ganglien mit kleinen multipolaren Ganglienzellen vom Dogiel-Typus I.

Wichtig ist auch das elastische Fasergerüst, das alle Wandschichten der Speiseröhre durchsetzt und ihr dadurch eine enorme Wandstärke und Elastizität verleiht. Es tritt in enge Beziehung zu allen inneren Oberflächen des Oesophagus. Hierdurch wird das gesamte Bindegewebs skelett an die glatte Muskulatur angeschlossen, die ihrerseits auf diese Weise das gesamte elastische Gerüst in den Zustand der Dauerspannung versetzen kann, das gesamte Gefäßsystem der Wandverschiebung anzupassen vermag und eine geordnete Wandverschiebung ermöglicht, analog zum elastischen muskulären System der Arterie (190,191).

An die Tunica muscularis schließt sich die Adventitia bzw. die Serosa an.

b) Der mikroskopische und submikroskopische Feinbau einzelner Strukturelemente der Speiseröhrenwand

1. Die Zelloberfläche und Verbindungen des normalen glatten Oesophagusmuskels der menschlichen Speiseröhre im elektronenoptischen Bild (98)

Das Zytolemma der glatten Muskelzelle besteht elektronenoptisch aus einer inneren Plasmamembran und einer äußeren Basalmembran, die durch einen deutlichen Zwischenraum getrennt sind. Die Oberfläche der äußeren

Membran zeigt hinsichtlich der Elektronendichte abwechselnd rauhe und glatte Konturen, Die innere Plasmamembran ist ebenfalls in korrespondierende rauhe und glatte Intervalle eingeteilt. Mit den glatten Segmenten der Plasmamembran sind zahlreiche kleine Bläschen verbunden. An der zytoplasmatischen Oberfläche der rauhen Segmente sind plaqueähnliche Ablagerungen von elektronendichtem Material zu sehen. In diese tauchen Myofilamente ein und treten mit der Plasmamembran in Kontakt. Die plaqueähnlichen Ablagerungen ("grapple-plaques" - Harmann et al. 98) werden als Zugstellen für die Myofilamente angesehen. Wo das Zytolemma glatt ist, bleiben die Myofilamente im Abstand zur Zell- Oberfläche (98).

Nach elektronenoptischen Untersuchungen am Froschmagen besteht die kontraktile Substanz glatter Muskelzellen aus Filamenten unbestimmter Länge mit einem Durchmesser von etwa 40 Angström und aus einer strukturlos erscheinenden Substanz (68).

Der Spalt zwischen der inneren Plasmamembran und der äußeren Basalmembran ist unregelmässig. Er ist in Gebieten mit glatter Oberfläche glatt begrenzt, in den Gebieten mit rauher Oberfläche erscheint er obliteriert. In diesem Spalt, der zwischen glatten Membranen oder unverknüpften glatten und rauhen Oberflächen der Basalmembran liegt, verlaufen Retikulinfasern schneckenförmig um die Muskelzellen herum und umfassen einzelne Zellen in einem käfigähnlichen Maschenwerk. Retikulinfasern werden nur zwischen anliegenden unverknüpften Membranen beobachtet (98).

Die schon oben erwähnten kleinen Bläschen sind eines der charakteristischen Merkmale der glatten Oesophagusmuskelzellen. Sie sind ausschließlich im Bereich der glatten Abschnitte der Plasmamembran lokalisiert. Sie besetzen annähernd die Hälfte der glatten Plasmamembran, vermehren durch ihre Einfaltungen beträchtlich den gesamten glatten Oberflächenbezirk und sind mit der Plasmamembran verbunden (98).

Cytoplasmakondensationen sind in Form von linsenförmigen oder ovalen Bezirken wahllos durch das ganze Zytoplasma verstreut. Sie zeigen die gleiche Elektronendichte wie die plaqueähnlichen Ablagerungen (grapple-plaques) entlang der Zellperipherie. Die linsenförmigen oder ovalen Bezirke sind zahlreich, isoliert, weder aneinander noch an die plaqueähnlichen Ablagerungen gebunden. Es hat den Anschein, dass sie als Klammern wirken und kleine Gruppen von Myofilamenten, die konvergieren und durch sie ziehen, zusammenkoppeln., Die allgemeine Ausrichtung der Myofilamente zueinander ist unabhängig von den Zytoplasmakondensationen. Meistens können sie nur wenige Myofilamente auf eine kurze Strecke vereinigen (98).

Glatte Muskelzellen des normalen menschlichen Oesophagus werden elektronenoptisch gesehen durch drei verschiedene Typen von Zellverbindungen miteinander verknüpft. Die am wenigsten häufige ist eine Protoplasmabrücke. Durch diese interzelluläre Verbindung laufen Myofilamente und es finden sich in ihr kleine Bläschen. Diesem Verbindungsmodus folgen in der Häufigkeit scharf begrenzte Plasmalemmkontakte. Stellen von Plasmamembrankontakten sind zahlreich und bilden Verzahnungen zwischen anliegenden Zellen. Am häufigsten ist eine Verbindung von wechselseitig angelegten spezialisierten Plaques, dort wo die rauhen Grenzen gegenseitig angelegt sind. Der Interzellularspalt ist durch Vereinigung der rauhen Membranen obliteriert (98).

Hinsichtlich der Funktion dieser Zellverbindungen wird hypothetisch gefordert, dass die Protoplasmabrücken für die Ausbreitung von niederen Potentialen erforderlich seien, während die Membranbrücken einen größeren Weg entsprechend ihrer momentanen Häufigkeit böten. Die komplizierten Brücken könnten eine koordinierte Erregungsausbreitung erleichtern und interzelluläre Spannung ausgleichen. Die Bläschen könnten sowohl metabolischen als auch humoralen Zwecken dienen (98)

2) Der mikroskopische Feinbau des intra muralen Nervensystems mit Berücksichtigung des submikroskopischen Feinbaus des Plexus myentericus des Darmkanals von Säugetieren

Das intramurale Nervensystem der Speiseröhre gehört zum vegetativen Nervensystem (VNS). Die neueste spezielle Beschreibung der Neurohistologie der menschlichen Speiseröhre veröffentlichte Stöhr jr. (259).

Neben der lichtmikroskopischen Untersuchung in Verbindung mit verschiedenen Färbemethoden hat in den letzten Jahren auch das elektronenoptische Untersuchungsverfahren bei der Aufklärung der Feinstruktur des Plexus myentericus im Darmkanal von Säugetieren Anwendung gefunden (94,224). Es hat zu neuen Erkenntnissen der Feinstruktur desselben geführt. Elektronenoptische Untersuchungen der Feinstruktur des Plexus myentericus der menschlichen Speiseröhre liegen bisher nicht vor. Da jedoch ähnliche Verhältnisse für den Plexus myentericus der menschlichen Speiseröhre anzunehmen sind, sollen die elektronenmikroskopischen Befunde am Auerbach'schen Plexus des Darmkanals anderer Säugetiere mitberücksichtigt werden.

Die über den Nervus vagus und Äste des Grenzstrangs dem Oesophagus zustrebenden Nervenbahnen entwickeln im periadventitiellen Bindegewebe der

Speiseröhre ein dichtes Nervengeflecht, das Greving als Grundgeflecht bezeichnete (18, 76). Dieses Grundgeflecht, in welchem sich die vom N. vagus dexter et sinister und vom Grenzstrang stammenden Fasern (Sympathicus) vermischen, steht mit den Nervengeflechten benachbarter Organe in Verbindung (76,259). Aus jenem Grundgeflecht sich abzweigende Nervenstränge bilden in der Adventitia der Speiseröhre ein weiteres Geflecht (76,259). Aus diesem trennen sich Nervenbündel ab und durchbrechen die äußere Muskelschicht, um in dem zwischen Längs- und Spiralmuskulatur gelegenen bindegewebigen Interstitium einen intermuskulären Plexus zu entwickeln (76,259). Andere Nervenfaserbündel begeben sich vom adventitiellen Nervenplexus aus gemeinsam mit größeren Blutgefäßen direkt in die Submukosa hinein (259).

Der intermuskuläre Nervenplexus der Speiseröhre selbst stellt ein aus Nervenbündeln zusammengesetztes Maschenwerk dar, das an seinen Knotenpunkten kleine Anhäufungen von Ganglienzellen besitzt (76,259). Letztere sind als Ganglien des intermuskulären Nervenplexus anzusprechen. Das Maschenwerk des intermuskulären Nervenplexus der Speiseröhre lässt sich hinsichtlich seiner Konstruktion in drei voneinander abweichende Flechtwerke unterteilen, nämlich in ein Primär-, Sekundär- und Tertiärgeflecht (76,259).

Aus dem Tertiärplexus heraus soll die Innervation der glatten Muskulatur erfolgen (76).

Nach Untersuchungen am Plexus des Kaninchendünndarms ist noch ein anderes Netzwerk von weniger gut definiertem Muster vorhanden, das sich mit dem tertiären Plexus vermischt. Es besteht aus Zellen mit extrem langen Fortsätzen, die innig unter sich selbst verwoben sind und in verschiedenen Höhen im Hinblick auf die sekundären und tertiären Bündel vorkommen. Die sternchenförmigen Zellen scheinen das Netzwerk von interstitiellen Zellen darzustellen, das von Cajal (1893) in dieser und in anderen Höhen der Darmwand beschrieben worden ist (224).

Der intermuskuläre Plexus der menschlichen Speiseröhre lässt sich erst 3-4 cm unterhalb des Larynx in seiner typischen Maschenanordnung einigermaßen sicher feststellen (74).

Im Lichtmikroskop ist die Kontur der Ganglien meist durch die färberisch dargestellten Zellelemente gegeben.

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Plexus myentericus am Kaninchendünndarm durch Richardson (224) werden die Ganglien des intermuskulären Plexus von beiden Muskelschichten durch eine Bindegewebsschicht von ungefähr 3-4 μ getrennt. Hager und Tafuri (95) beschreiben letztere bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Feinstruktur des Auerbach'schen Plexus am Meerschweinchenkolon als 2-13 μ breite Kapsel. Sie wird nach Hager und Tafuri (95) durch kollagene und elastische Fasern sowie durch Fibrozyten gebildet, deren protoplasmatische Fortsätze das Ganglion hüllenartig umgeben.

Das lichtmikroskopische Bild eines Ganglion der menschlichen Speiseröhre enthält wie jedes Ganglion im VNS an Parenchymstrukturen: Neurone, interstitielle bzw. Schwann'sche Zellen und Faserbündel. Im elektronenmikroskopischen Bild kommen die vorgenannten Parenchymstrukturen in ihren mikroskopisch-anatomischen Beziehungen deutlicher zum Vorschein.

Nach elektronenoptischen Befunden am Plexus myentericus des Meerschweinchenkolons treten in den Ganglien desselben große Nervenzellen hervor, daneben finden sich intraganglionäre interstitielle Elemente bzw. Schwann'sche Zellen. Der Raum zwischen den Perikarya der Nerven- und Schwann'schen Zelle erweist sich fast völlig durch Anschnittprofile von membranbegrenzten Nervenfasern bzw. zytoplasmatischen Zellfortsätzen angefüllt, die bei recht variablem Durchmesser teils quer, teils mehr tangential zu ihrer Verlaufsrichtung getroffen sind. Nervenfasern und sonstige protoplasmatische Zellfortsätze sind dergestalt dichtgepackt, dass als extrazellulärer Raum nur schmale Fugen zwischen benachbarten begrenzenden Membranen vorhanden sind. Sie zeigen weitgehend konstante Breite, im Mittel 150 Ångström, so dass der Eindruck von parallel verlaufenden Doppelmembranen entsteht. Diese Interzellularfugen stellen im Ganglion einen zusammenhängenden, echten extrazellulären Raum dar (95).

Die Form und Größe der im menschlichen Oesophagus vorkommenden Ganglienzellen sind lichtmikroskopisch nach Stöhr jr. (259) erheblichen Schwankungen unterworfen, was auch für die Stärke und Zahl der aus dem Körper der Ganglienzelle entspringenden Fortsätze gilt. Die ausgeprägte gestaltliche Verschiedenheit unter den Ganglienzellen des intermuskulären Plexus der Speiseröhre berechtigt nach Anschauungen Stöhr's (259) nicht ohne weiteres zur Aufstellung bestimmter Zelltypen, die sich während des ganzen Lebens unveränderlich betrachten liessen.

Die meisten Autoren (43, 75, 99, 123, 125, 126, 150, 160, 198, 200, 201, 221, 227, 238, 253, 257, 259, 263, 274) haben an den Knotenpunkten im intermuskulären Plexus der menschlichen Speiseröhre und bei verschiedenen Tierarten multipolare Ganglienzellen gefunden und rechnen diese fast ausschließlich dem Typ I nach Dogiel zu. Dieser Ganglienzelltypus ist nach der Beschreibung von Dogiel (1899) durch einen langen Neuriten, der feine Kollateralen abgibt und durch zahlreiche, ziemlich sich verästelnde Dendriten gekennzeichnet (47). Stöhr jr. (259) ist es nicht gelungen, an den intramuralen Ganglienzellen der Speiseröhre den für den Dogieltyp I charakteristischen langen Fortsatz zu erkennen. Er beschränkt sich darauf, von langen und von kurzen Fortsätzen zu sprechen.

Typ I und Typ II-Neurone sind bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Richardson (224) am Plexus myentericus des Kaninchendünndarms nicht unterschieden worden. Hager und Tafuri (95) konnten elektronenoptisch zwei sich in der Größe ihrer Perikarya unterscheidende Nervenzellen abgrenzen. Der größte hierbei gemessene Zelldurchmesser betrug 57μ , der kleinste 7μ .

Was das Zellinnere angeht, so ist der Zellkern der intramuralen Ganglienzelle der Speiseröhre meist rundlich (bläschenförmig) bis leicht oval, chromatinarm und enthält ein großes, dichtes Kernkörperchen.

Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen am intermuskulären Plexus vom Meerschweinchenkolon sind die Kerne der intraganglionären Nervenzellen rund, ungelappt, aber gelegentlich mit tieferen Buchten versehen, in die sich schmale Zungen des Perikaryon einstülpen. Die Kerndurchmesser reichen hierbei von 25-30 μ (95).

In der Regel liegt der Zellkern der Nervenzellen etwa inmitten des Cytoplasmaleibes. Bei den Ganglienzellen des VNS wird jedoch oftmals eine exzentrische Lage des Kerns beobachtet (221).

Der Zellkern der Nervenzelle des VNS ist im ungefärbten, gefärbten und imprägnierten Zustand von einer erkennbaren Kernmembran umgeben (221). In der Regel erscheint die Kernmembran lichtmikroskopisch glatt und konturiert. Hin und wieder beobachtet man in ihr Eindellungen (112), bei denen die entstehende Mulde mit färbbarer Substanz angefüllt ist. Man findet auch homogene oder körnelige Auflagerungen von verschiedenem Ausmaß (221). Mehrere Autoren (205,232) stellten elektronenmikroskopisch eine doppelwandige und mit Poren versehene Kernmembran fest.

Mit den üblichen Kernfarbstoffen färbt sich das für gewöhnlich inmitten des Zellkerns gelegene Kernkörperchen gleichmäßig an und tritt als kugeliges Gebilde mit glatter Kontur in Erscheinung (221). Hin und wieder finden sich 2 oder 3 Nucleoli in einem Kern (Autoren siehe 221). Hager und Tafuri (95) trafen bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Nervenzellen des intermuskulären Plexus in einer Schnittebene höchstens zwei Kernkörperchen an. Dass der Nucleolus kein einheitliches Gebilde darstellt, war schon den älteren Anatomen bekannt (221). Cajal (28) fand den Nucleolus der Nervenzelle zusammengesetzt aus kleinen, mit Silber imprägnierten Körperchen, die von einer homogenen Grundsubstanz zusammengehalten werden. Nach Färbungen mit sauren und basischen Farbstoffen lassen sich an dem mit den üblichen Färbungen homogen erscheinenden Nucleolus ein zentraler leicht azidophiler und ein äußerer aus Schollen zusammengesetzter basophiler Anteil erkennen (167). Im Elektronenmikroskop erscheint der Nucleolus der Nervenzellen des intermuskulären Plexus aus dicht gepacktem, jedoch nicht homogenem, stark osmophilem Material zusammengesetzt (95).

Das Vorhandensein einer der Kernmembran analogen Nucleolusmembran ist auf Grund elektronenmikroskopischer Befunde zu verneinen (221). Ferner ist das Kernkörperchen elektronenoptisch von unscharf begrenzten Vakuolen durchsetzt, in denen keine kontrastierenden Substanzen nachweisbar sind (95).

Der Kerninhalt stellt sich nach elektronenmikroskopischen Befunden an der Nervenzelle des Auerbach'schen Plexus vom Meerschweinchenkolon in Form regelmäßig fleckig verteilter osmophiler Substanzen dar. Gelegentlich finden sich randständig angeordnete Brocken dichter Materials (95). Im Inneren von Nervenzellkernen befindliche Vakuolen sind ein nicht seltener Befund (221).

Lichtmikroskopisch lassen sich im Perikaryon der Nervenzelle des VNS bei entsprechenden Färbemethoden Mitochondrien, Lipochondrien, Golgizonen und Nisslsubstanz nachweisen (221). Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt das Nervenzellplasma eine homogene Grundsubstanz mit Mitochondrien, Lipochondrien, Ergastoplasma und Golgizonen, ferner kleine runde Bläschen und die in Schwärmen verteilten, punktförmigen Granula der Nisslsubstanz (69, 96,203). Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Feinstruktur der Mitochondrien, Lipochondrien, des Ergastoplasma und der Golgizonen der Nervenzelle des Auerbach'schen Plexus sei auf die Arbeit von Hager und Tafuri (95) verwiesen.

Das Plasma der Nervenzellen des VNS ist mit einem im Zentrum fein und an der Zellperipherie gröber verteilten Bestand an Nisslsubstanz ausgestattet. Die Tigroidgranula der intramuralen Gang-

lienzellen des menschlichen Darms sind nach Untersuchungen mit der Toluidinblaumethode nach Speleleyer meist diffus im Zelleib verteilt (124).

Das elektronenoptische Korrelat der Nisslsubstanz besteht nach Untersuchungen am Auerbach'schen Plexus des Meerschweinchens (95) aus zwei charakteristischen Strukturkomponenten:

1. Aus durch Membranen abgegrenzten Anschnittsprofilen von ovalen und schlauchförmigen Räumen.
2. Als weitere Komponente sind in verschiedenen Nervenzelltypen (204) feine, substanzdichte, dunkelkontrastierte Granula beschrieben worden. Sie finden sich in den großen Nervenzellen des Auerbach'schen Plexus in typischer Form und Anordnung.

Nach lichtmikroskopischen Untersuchungen an silberimprägnierten Präparaten wird die Nervenzelle des intermuskulären Plexus der menschlichen Speiseröhre von feinsten Neurofibrillen durchzogen (259). Palay und Palade (204) haben elektronenoptisch 6-10 μ dicke, fädige Strukturen im Grundzytoplasma der Nervenzellen beschrieben. Hager und Tafari (95) und Richardson (224) konnten jene Strukturen in den Perikarya der vegetativen Nervenzellen des intermuskulären Plexus nicht nachweisen. Die Beziehung der feinstrukturellen Organisation des Grundzytoplasma zu den mit Silbermethoden darstellbaren Neurofibrillen ist nach Hager und Tafari nicht völlig klar (95). Nach Richardson (224) ist die Neurofibrille ein Fixationsartefakt, von dem die Elektronenmikroskopie zeigt, dass sie als ein kontinuierliches System von sich durchflechtenden Fibrillen, die durch das Zytoplasma von Neuronen ziehen, nicht existiert.

Der Nervenzellkörper der Ganglienzellen des VNS ist von einer Zellmembran begrenzt. Besonders nach Kaliumpermanganatfixierung lässt sich zeigen, dass die Zellmembranen sich allgemein aus zwei dunklen Linien von 25 Ångström mit einer dazwischenliegenden Zone von ebenfalls 25 Ångström zusammensetzen (229). Zwischen den Grenzschichten benachbarter Zytoplasmabereiche (Nervenzellen, Hüllzellen, Axone) liegen Fugen konstanter Breite (150-200 Ångström), so dass der Eindruck von Doppelmembranen entsteht. Lediglich dieses Fugensystem stellt innerhalb des Ganglion einen echten extrazellulären Raum dar (95).

Im Lichtmikroskop sind die Nervenzellfortsätze der intramuralen Ganglienzellen am deutlichsten bei Silberimprägnation zu erkennen. Elektronenoptisch sind die breiten Fortsätze jedes Neurons leicht durch die größere Dichte des Zytoplasmas verglichen mit dem umgebenden Schwann'schen Zytoplasma und dem größeren Reichtum an Ergastoplasma, Mitochondrien und Golgisubstanz zu identifizieren (224).

Neuriten und Dendriten der Ganglienzellen im VNS bilden Neuropileme als umschriebene Neuropilstrukturen (258). Ein Neuropilem ist ein knäuelartiges Geflecht aus Neuriten und Dendriten, die in Hüllzellen eingebettet sind und in synaptische Beziehungen zueinander treten. Die erregungsübertragende Synapsenstruktur kann dabei im lichtmikroskopischen Bild als Punktkontakt am Ende eines Axonausläufers die zyklisch wechselnde Form eines Endknopfes haben, dessen metallinkrustierte Oberfläche im Silberbild bei leichter Aufquellung des Gebildes in der Aufsicht als Ring oder Öse erscheint; sie kann aber auch als plattenförmige Verbreiterung oder schließlich als "wirksame Strecke" (Boeke) ausgebildet sein, die entweder im Membrankontakt mit dem zu innervierenden Gebilde steht oder unter Wegfall individueller Innervationsbeziehungen durch die mesaxonalen Spalträume in den Hüllzellen Aktionssubstanzen in den extrazellulären Raum abgibt (258).

Einen weiteren Einblick in die synaptischen Beziehungen zwischen den einzelnen Neuronen gewährt die elektronenoptische Untersuchung. Auf Elektronenmikrophotographien wird es deutlich, dass ausgedehnte Gebiete der Oberfläche der Ganglienzellen und Dendriten von synaptischen Endigungen bedeckt sein müssen (224).

Nach Untersuchungen am Plexus myentericus des Meerschweinchenkolon (95) und am Kaninchendünndarm (224) bestehen die synaptischen Endigungen aus zahlreichen Grenzfasern, die in innigem Membran- zu Membrankontakt mit der Oberfläche des Perikaryon der Nervenzelle und Dendri-

ten stehen ohne Dazwischentreten von Schwann'schen Membranen. An den axosomatischen Kontaktbereichen lässt sich erkennen, dass die postsynaptische Membran durch die Zellmembran des Pyrenophoren-Zytoplasma gebildet wird. Den durch die 150 Ångström breite Fuge getrennten präsynaptischen Membranen der axonalen Endigung liegen in dichter Häufung kleine membranbegrenzte Bläschen von 200 bis 300 Ångström Durchmesser an, die homogene Substanzen enthalten. Es handelt sich um eine Organelle des präsynaptischen Axoplasma, um sog. Synapsenbläschen. Um die Perikarya der Nervenzellen finden sich durch solche Synapsenbläschen gekennzeichnete Anschnittprofile in deutlicher Häufung. Auch den Dendriten liegen vielfach axonale Endigungen an (95).

In den Ganglien des VNS umhüllen Scheiden- oder Randzellen die Nervenzellkörper (258). Ihr Zytoplasma hat eine fibrilläre Struktur (260) und enthält im elektronenoptischen Bild komplexe Membranstrukturen (104, 203,96). Die Oxydasereaktion fällt mitunter positiv aus. Sie verhalten sich gegenüber Imprägnationsmethoden teilweise wie Mikroglia (211). Die Hüllzellen passen sich mit ihren Ausläufern dem z.B. spiraligen Verlauf der Neuriten an (258).

Die Nervenzellkörper sind durch Doppelmembranen begrenzt, die sie von Hüllzellen trennen. Die Hüllzellen sind voneinander ebenfalls durch Doppelmembranen oder sogar durch Interzellularräume abgeteilt (258). Auch im VNS gibt es keinen Anhalt für eine synzytiale Kontinuität von Nerven- und Gliazellen; die klassische Neuronenlehre gilt wie im übrigen Nervensystem auch im VNS (258).

Elektronenoptisch lassen sich die intraganglionären, interstitiellen Elemente bzw. Schwannschen Zellen am Plexus myentericus des Meerschweinchenkolon durch ihre Größe des Kerns und des Perikaryon von den Ganglienzellen unterscheiden (95). Ihre Kernausschnitte weisen durchwegs kleinere Durchmesser (bis zu $7n$) als die der Nervenzellen sowie eine mehr ovale Form auf. Nucleolimaterial findet sich nie im zentralen Binnenraum des Kerns, sondern vielmehr in Form kleiner Brocken oder schmälerer Säume wandständig an der Kernmembran. Die gleiche Anordnung zeigt das dichtere Kernmaterial, während der übrige Kerninhalt feinflockig und ziemlich gleichmäßig verteilt ist. Die Kernmembran zeigt die bekannten Bauverhältnisse; flachere und tiefere Einbuchtungen des Kerns sind selten. Das Perikaryon der interstitiellen Zellen ist von dem der Nervenzellen abweichend organisiert und umgibt den Kern als schmaler Saum. Von den Perikarya lässt sich in einer gleichen Schnittebene in der Regel der Abgang mehrerer schmaler zytoplasmatischer Fortsätze verfolgen, die zwischen benachbarten Fasern eindringen. An den unmittelbar benachbarten Perikarya dieses Zelltyps sind nie protoplasmatische Verbindungen festzustellen, es findet sich stets Trennung durch begrenzende Zellmembran und eine schmale Fuge von 150 Ångström Breite (95).

Nicht jede einzelne Nervenfasern innerhalb eines Ganglion ist nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Plexus myentericus des Meerschweinchenkolons von einer gesonderten Schwann'schen Membranbedeckung isoliert. Die Nervenfasern sind in Bündel von verschiedenen Größen mit axolemmalen Membranen in dichtem Kontakt gruppiert. Manche einzelne Fasern sind jedoch für einen Teil ihres Verlaufs durch ein Ganglion vollständig isoliert (224).

Nach Befunden von Hager und Tafuri (95) am Plexus myentericus des Meerschweinchenkolons sind intraganglionär keine Gefäße vorhanden. Kapillaren lassen sich lediglich im Kapselraum nachweisen. Hinsichtlich der submikroskopischen Feinstruktur der Kapillaren siehe Hager und Tafuri (95). Vereinzelt lassen sich intraganglionär Mastzellen nachweisen.

Die Faserstränge treten an den Ganglien des Plexus myentericus im spitzen Winkel aus (95).

Das Maschenwerk des intermuskulären Nervenplexus der menschlichen Speiseröhre lässt sich hinsichtlich seiner Konstruktion in drei voneinander abweichende Flechtwerke unterteilen, nämlich in ein Primär-, Sekundär- und Tertiärflecht (76, 259).

Die Interstitien des weiten Maschenwerks aus primären Nervenbündeln werden von dünneren sekundären Nervenbündeln und von einem dichten tertiären Plexus aus kontinuierlichen Strahlen, die von ungefähr 3 μ bis kaum mehr als 10 μ in der Breite reichen, durchzogen. Ein anderes Netzwerk von weniger gut definiertem Muster, das sich mit dem tertiären Plexus vermischt, besteht aus Zellen mit extrem langen Fortsätzen, innig verwoben unter sich selbst und in verschiedenen Höhen im Hinblick auf die sekundären und tertiären Bündel vorkommend. Die verbleibenden Bewohner des engen Zwischenraums zwischen den beiden Muskelschichten sind Blutkapillaren und vielleicht gelegentliche Bindegewebszellen sowie Makrophagen (224).

Die primären Bündel des Auerbach'schen Plexus bestehen nach elektronenoptischen Untersuchungen am Kaninchendünndarm aus Schwann'schem Zytoplasma, das zahlreiche Nervenfasern umhüllt, die hauptsächlich gegen die Peripherie der Bündel gruppiert sind, unter Belastung eines zentral klaren Bezirks, der die Schwann'schen Kerne enthält. Bündel von deutlich begrenzten Nervenfasern, eingehüllt von Schwann'schem Zytoplasma und Membranen, bilden den tertiären Plexus. Die Nervenfasern innerhalb dieser Bündel neigen dazu, an der Oberfläche der Schwann'schen Scheide zu liegen und so nur teilweise von der Schwann'schen Membran bedeckt zu sein. Die Fortsätze der interstitiellen Zellen kommen in dichte Nähe mit den Oberflächen der tertiären Bündel, aber die Beziehung scheint nur eine zufällige zu sein (224).

Hinsichtlich der geweblichen Zugehörigkeit der interstitiellen Zellen herrscht Uneinigkeit (221). Mehrere Autoren (siehe 221) sehen die interstitiellen Zellen als Bestandteile des nervösen Leitplasma an und bezeichnen sie als Lemnoblaster, modifizierte Schwann'sche Zellen, Gliazellen. Eine dritte Gruppe von Forschern (siehe 221) hält die Verwandtschaft der interstitiellen Zellen mit den Ganglienzellen für so eng, dass sie hierfür die Bezeichnung "neuroide Zellen" vorschlugen.

Richardson (224) kam auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen zu der Überzeugung, dass die interstitiellen Zellen keine Schwann'schen Zellen sind.

Die Stränge des Netzes im VNS sind gemischte Faserbündel aus den Neuriten der Ganglienzellen des VNS, efferenten Fasern aus dem ZNS und bis zu 50 % afferenten Fasern von der Peripherie zu den Spinalganglien (258). Zieht man die in den Netzsträngen und Ganglien enthaltenen afferenten Fasern zu den Spinalganglien ab, weil sie zum zerebrospinalen System gehören, so verteilen sich die verbleibenden Nerven anscheinend ohne Rest auf präganglionäre Fasern aus dem ZNS zu den Nervenzellen des VNS und postganglionären Fasern aus den Ganglien zur Peripherie (158). Allerdings wird die auf Dogiel zurückgehende Vermutung von der sensiblen Funktion der vegetativen Nervenzellen mit langen, wenig verzweigten Fortsätzen (Dogiel's Typ II), die vor allem im Plexus submucosus vorkommen, in letzter Zeit von neuem diskutiert (25). In diesem Fall wären in den Faserbündeln neben den Dendriten der Spinalganglienzellen auch afferente Fasern von Axoncharakter enthalten (258).

Die durchlaufenden sensiblen Fasern sind nach ihrem Kaliber B-Fasern (133), meistens mit Markscheiden ausgestattet (244) aber im typischen Fall sind sie als Remak'sche Fasern marklos und aus schwächtigen Neuriten zusammengefügt, die in rinnenförmigen Vertiefungen der Oberflächen ihrer Hüllzellen (Remak'schen Zellen - Leontowitsch) eingebettet sind (258).

Die Nervenbündel des tertiären Plexus dringen nach Untersuchungen am Kaninchendünndarm in die Muskelschichten ein, begleitet von Blutkapillaren und Bindegewebszellen. Methylenblau- und Silberpräparate zeigen, dass die intermuskulären Nerven, Bindegewebszellen und Kapillaren einen Plexus formen, der im Ganzen gefärbt werden kann oder auf solche Weise, eine oder mehrere seiner Komponenten hervorzuheben (224).

Elektronenmikroskopische Aufnahmen vom Plexus myentericus des Kaninchendünndarms machen es klar, dass Miniaturbündel von autonomen marklosen Fasern zwischen den Muskelbündelchen in Begleitung von Bindegewebszellen verlegt sind, aber letztlich mögen die kleinsten Nervenbündel

allein die Spalten zwischen den Muskelfasern passieren (224).

Die Nervenfasern innerhalb dieser Bündel neigen dazu, an der Oberfläche der Schwann'schen Scheide zu liegen und sind so nur teilweise von Schwann'scher Membran bedeckt. Die Fortsätze der interstitiellen Zellen kommen in dichte Nähe mit den Oberflächen der tertiären Bündel, wie es von Taxi in Silberpräparaten beschrieben worden ist. Spezialisierte Verbindungen zwischen Nervenfasern und Bindegewebszellfortsätzen, die eine synaptische Anordnung für die Übertragung von Impulsen von den Nervenfasern auf diese Zellen anzeigen würden, sind nicht genau gesehen worden (224).

Die Räume zwischen den einzelnen glatten Muskelfasern scheinen auf Elektronenmikrophotographien vom tertiären Plexus des Kaninchendünndarms überraschend leer zu sein, aber in den Spalten, durch welche Nervenbündel, Kapillaren und interstitielle Zellen ziehen, gibt es zahlreiche runde oder eiförmige Körper, streng getrennt von den größeren Strukturen, die schwierig zu identifizieren sind. Wo Nervenfasern sehr nahe an Muskelfasern ziehen, liegen manche von diesen Körpern deutlich außerhalb der Schwann'schen Scheide in naher Beifügung zur Oberfläche der Muskelfaser. Hier spricht das Bild sehr dafür, dass nackte Nervenfasern an einen Kontakt mit der glatten Muskelzelle herangehen (224).

Gelegentlich sind die Nervenfasern in einem kleinen intramuskulären Bündel einheitlich mit Bläschen angefüllt, erinnernd an die Bedingungen des Herantretens von intraganglionären Fasern an synaptische Endigungen. Richardson (224) konnte bei seinen elektronenoptischen Untersuchungen am Kaninchendünndarm nur in zwei Beispielen solche Fasern finden, die so nahe am Muskel passierten, dass die Beziehung als ähnlich jener interpretiert werden konnte, die an den synaptischen Endigungen in den Ganglien existiert.

Die quergestreifte Muskulatur des Oesophagus scheint in der Hauptsache von markhaltigen Vagusfasern versorgt zu werden, die mit der quergestreiften Muskulatur durch die motorischen Endplatten verbunden sind (99, 149,240,259).

In der Submucosa des menschlichen Oesophagus befindet sich ein sehr feines mit kleinen Ganglienzellen ausgestattetes maschenartiges Nervengeflecht, das die gleiche etagenförmige Anordnung besitzt, die beim Auerbach'schen Plexus zu erkennen ist. Es sind offenbar mehr Flechtwerke etagenförmig übereinander geschoben als im Auerbach'schen Plexus (259).

Das im Bindegewebe der Submucosa ausgebreitete zarte Netzwerk greift durch die Tunica muscularis auf das Gebiet der Tunica propria über. Feine Fäserchen entwickeln unter dem Oesophagusepithel eine dichte Nervenmasse. Von hier aus dringen einzelne Fäserchen in das Pflasterepithel ein (223, 252,259,289).

Rezeptorische Endigungen, wie sie Kolosova (148) beim Menschen gesehen hat, und sensible Endapparate, wie sie Greving (76) und Sabussow (239) beobachteten, kommen nach Untersuchungen von Stöhr jr. (259) in der Oesophagusschleimhaut nicht vor.

Lawrentjew (161), Kolosow und Sabussow (151), Iwanow (125) und Feyrter (61) sehen in den intramuralen Ganglienzellen des intermuskulären Plexus der Speiseröhre vom Typ I motorische, postganglionäre, parasymphatische Elemente. Für eine motorische Funktion der Ganglienzellen vom Typ I hat sich bereits Dogiel ausgesprochen. Hill (108) und Jabonero (127) vertreten die Auf-

fassung, dass die Zellen vom Dogieltyp I als Elemente der intramuralen Assoziation zu betrachten seien. Jabonero (127) schließt ferner aus seinen Beobachtungen auf die Fähigkeit der Zellen vom Typ I plurineurale Systeme im Sinne eines Ringschlusses herzustellen.

Die gleiche Unsicherheit hinsichtlich ihrer Funktion ist bei den Zellen vom Dogieltyp II anzutreffen. Dogiel (48) und Rossi (235) halten sie für sensible Zellen, Hill (108) spricht ihnen eine motorische Funktion zu. Feyrter (61) erwägt die Möglichkeit, ob nicht beide Zelltypen Teile des gleichen nervösen Stromkreises sein können.

Baupläne für die intramurale Innervation des Verdauungsschlauches sind von Greving (76) und von Feyrter (61) angegeben worden. Diese Autoren waren sich aber wohl bewusst, dass der morphologische Beweis für ihre vorgestellten Bauschemen fehlt.

Nach Stochdorph (258) ist die Leitungslehre des VNS entsprechend den vorliegenden Daten sehr einfach, da weder Schalt- noch Assoziationsneurone vorhanden sind. Das häufig reproduzierte Schema mit der durchlaufenden zerebrospinalen Faser und der einmal unterbrochenen vegetativen Faserbeziehung vermittelt ein falsches Bild. Das VNS ist nicht ein Bestandteil des ZNS, sondern wird von diesem in der gleichen Weise innerviert wie das System der quergestreiften Muskulatur (Bok); es innerviert seinerseits glatte Muskulatur und Drüsengewebe. Die Vermischung der Fasern in den Netzsträngen und die Variabilität der Faserbeziehungen sind in der Entwicklungsgeschichte des VNS begründet (258).

I. BISHERIGE MIKROSKOPISCHE UND SUBMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AN DER SPEISERÖHRENWAND BEI DER ACHALASIE

Die makroskopisch erhobenen Befunde entzündlicher Veränderungen der Speiseröhrenschleimhaut und der Hypertrophie der Tunica muscularis bei der Achalasie wurden durch zahlreiche histologische Untersuchungen bestätigt und durch ausschließlich mikroskopisch und elektronenoptisch feststellbare Veränderungen ergänzt. Zur pathohistologischen Untersuchung standen bei der Operation (9,37,39,41,67, 100,113, 146,159, 168,178,208,209,228,245,246,283) und bei der Sektion entnommene Präparate (6, 8,22, 29, 37,46, 55, 57, 58,103, 119,141, 142,144, 153,169, 187, 189, 193,217,261,268) zur Verfügung.

Das operativ gewonnene Untersuchungsmaterial bestand entweder aus dem resezierten untersten Oesophagusabschnitt (37,39,113) oder aus schmalen und kurzen Wandstreifen, die bei der Heller'schen Myotomie oder Wendel'schen Kardioplastik aus der unteren thorakalen und abdominalen Speiseröhre entfernt wurden (9,39,41,100,146,168, 178,245, 246,283). Auf Grund dieses Untersuchungsgutes konnte man pathohistologische Aussagen nur über das untere Oesophagusende machen. Das operativ entfernte Material hatte aber den Vorteil, das Gewebe lebensfrisch fixieren zu können.

Die zitierten Sektionsfälle hingegen erlaubten eine histologische Untersuchung der ganzen Speiseröhre, hatten aber den Nachteil, dass das zu untersuchende Gewebe nicht lebensfrisch zur Fixierung kam.

Die histologischen Befunde auf Grund von Operations- und Sektionsmaterial müssen sich daher in ihrer Aussagefähigkeit ergänzen.

Die pathohistologischen Untersuchungen haben nun entsprechend den Mitteilungen in der Literatur zu folgenden Ergebnissen geführt:

a) in der Tunica mucosa und submucosa

Das mehrschichtig unverhornte Plattenepithel der Speiseröhrenschleimhaut von Achalasiekranken konnte mikroskopisch gesehen ganz erhalten sein (9,37) oder an manchen Stellen fehlen (8, 403,187) und bei manchen Kranken auch eine Verdickung aufweisen (39, 103,175). Ferner liessen sich histologisch Leukoplakien (172) und focale Ulceration (113,193) feststellen.

Die Muscularis mucosae zeigte in manchen Fällen eine Verdickung (103, 113,187).

Bezeichnend war die Leukozyten- (103,169, 187) und Lymphozyteninfiltration der Mukosa (37, 103,113, 169), neben Plasmazellen, Mastzellen und eosinophilen Leukozyten (169).

Die Schleimhaut konnte in ihrer Gesamtheit verdickt sein (113). Es wurde auch Hyperaemie und Oedembildung der Schleimhaut beobachtet (175).

In der Tunica submucosa fand man in vielen Fällen gleichfalls eine ausgeprägte Leukozyten- (119,169, 187) und Lymphozyten- (37, 39, 103, 113, 169,175) bzw. Rundzelleninfiltration (8,189).

Auch eine starke Füllung kleiner Gefässe und vermehrte Vascularisation der Submukosa wurde beobachtet (103). Ferner konnte eine Verdickung (175, 187) und eine fibröse Veränderung der Submukosa festgestellt werden (113).

b) in der Tunica muscularis

1) nach mikroskopischen Befunden

Im Bereich der Muscularis fand man bei den histologischen Untersuchungen - wie schon makroskopisch- sehr häufig eine **Hypertrophie** der Muscularis (22,23,37,39,41,58,103,113,119,146,153,172,187, 193,208,217,246,268) besonders ihrer inneren (zirkulären) Muskelschicht (22,23,58,153, 168,172).

In drei Fällen (168, 169) zeigte die Muscularis das Bild einer diffusen knötchenförmigen Myomatosis. In einem Fall wurde eine hochgradige Hypertrophie der Tunica muscularis oberhalb der Kardie im unteren Oesophagusdrittel beobachtet. Die Hypertrophie betraf alle Muskelschichten. Charakteristisch war die gleichzeitige Ablagerung grobkörnigen lipoidartigen Pigmentes in den Muskelzellen (170).

Neben der Hypertrophie wurde eine hyaline Degeneration (187), Atrophie (187), Nekrose und Verkalkung der Muskelfasern (268), eine Fibrosis (Bindegewebsvermehrung) zwischen den Muskelbündeln (37, 39,113, 146) und Dissoziation der Muskelfaserbündel (246) wahrgenommen. Letztere war einerseits auf eine Verbreiterung der Zwischenräume durch Oedem andererseits auf chronische bereits bindegewebig umgewandelte entzündliche Prozesse (Sklerose) zurückzuführen (246),

Ferner sah man Verdrängung und Abnahme der muskulären Elemente, Oedeme und ausgedehnte Rundzelleninfiltrate im Bereich der Muscularis (245).

MacCready (172) beobachtete die Muskelhypertrophie mikroskopisch in den unteren zwei Dritteln der Speiseröhre, Damiani und Possati (39) abwechselnd mit Stellen von normaler Dichte. In einem Fall von Moore (187) war die Muskelschicht in der Sphinkterregion hypertrophiert. Etzel (58) kam auf Grund seiner histologischen Untersuchungen an brasilianischen Megaesophagusfällen zu der Feststellung, dass die zirkuläre Muskelschicht immer hypertrophisch war, aber den Kardiasphinkter nicht befiel,

2) nach submikroskopischen Befunden (elektronenoptische Veränderungen der glatten Oesophagusmuskelzelle im Bereich der Zelloberfläche)

Im Gegensatz zu normalen Verhältnissen ist die Oberfläche der Basalmembran glatter Oesophagusmuskelzellen im elektronenoptischen Bild bei der Achalasie hauptsächlich glatt mit konsequenter Verringerung der rauhen Bezirke. Es besteht eine beträchtliche Verringerung in der Dichte

des Materials, das die rauhen Komponenten dieser Abschnitte der Membran bildet. Dieser Mangel an elektronendichtem Material resultiert in einem deutlich begrenzten und beständigen interzellulären Spalt zwischen den anliegenden Zelloberflächen und verhindert die Verschmelzung dieser Gebiete wie es beim normalen Muskel der Fall ist (98).

Die innere Plasmamembran ist ebenfalls in rauhe und glatte Segmente getrennt, eine Verbindung zwischen diesen und der äußeren Oberflächenstruktur wird wie beim normalen Muskel aufrechterhalten. Die Bläschenstruktur tritt ebenfalls ausschließlich entlang den glatten Abschnitten der inneren Membran auf.

Bei der Achalasie sind die Dichte und Dicke der "grapple plaques" (Enterhakenplaques, plaqueähnliche Ablagerungen) identisch mit dem Normalen, aber sie sind über einen größeren Bezirk der Plasmalemmaoberfläche verstreut. Sie dienen gleichzeitig als Verbindungspunkte für "run ins" von Myofilamenten.

Bei den Achalasiemuskelzellen ist die Bläschenpopulation in annäherndem Verhältnis zur Abnahme der glatten Membrankontakte verringert, die aus der Ausdehnung der mit "grapple"-Material besetzten Bezirke resultiert. Die Bläschen sind gleich den normalen in Größe und Ausbildung (98).

Ein zusätzliches Merkmal der Achalasiemuskelzellen ist das häufige Auftreten von großen Vakuolen, die dicht liegen und in einigen Fällen mit der glatten Membran verknüpft sind. Die Vakuolen sind durch Membranen begrenzt von gleicher Größe wie jene der Bläschen. In einigen Fällen werden Bläschen beobachtet, die rund um die Vakuole angehäuft und mit der Vakuolenmembran verknüpft sind. Die Vakuolen können ein beträchtliches Volumen der Zelle in Beschlag nehmen.

Bei der Achalasie scheinen die linsenförmigen oder ovalen Zytoplasmakondensationen, die in Beziehung zu den Myofilamenten stehen, leicht dicker und zahlreicher zu sein (98).

Die drei Typen der interzellulären Verbindung der glatten Oesophgusmuskelzelle haben bei der Achalasie eine ganz unterschiedliche relative Häufigkeit. Der häufigste Typ, der im normalen Muskel gesehen wird, nämlich eine feste Verbindung wechselseitig angelegter spezialisierter Plaques ist in der Achalasiemuskelzelle ungewöhnlich. Alle Muskelzellen der glatten Oesophagusmuskulatur bei der Achalasie sind durch scharf begrenzte Zwischenräume getrennt, die sogar dort liegen, wo grapple-pla-

ques in Beifügung sich befinden und normalerweise Kontakt mit denjenigen der Nachbarzellen aufnehmen würden, Es ist bezeichnend, dass dieses Fehlen eines Kontakts mit einer Verminderung elektronendichten Materials an der Basalmembran verbunden ist. In geringem Umfang jedoch tritt auch bei der Achalasie in den verengten Bezirken der Kardia der vorher erwähnte Verbindungstyp auf.

Die Membrankontakte als Verbindungstyp mit mittlerer Häufigkeit beim normalen Muskel scheinen bei der Achalasie zahlreicher und auffälliger zu sein Sie sind hinsichtlich des Aufbaus die gleichen wie im normalen Muskel.

Der unter normalen Verhältnissen am wenigsten häufige Verbindungstyp, nämlich der direkte protoplasmatische Zusammenhang oder die Protoplasmabrücke wird an Achalasiemuskelzellen häufig beobachtet. In einigen Fällen sind die Brücken breiter als beim Normalen,

In vielen Fällen haben sich die Retikulinfasern selbst zwischen Oberflächen eingegliedert, die normalerweise durch elektronendichtes Material vereinigt wären, so dass eine starke Vermehrung im Bindegewebe resultiert. Es ist unwahrscheinlich, dass dazwischen geschobene Retikulinfasern ein Ausbleiben der Verschmelzung veranlassen, weil solche Fasern häufig zwischen nicht verschmolzenen Zellen fehlen (98).

Aus dem Geschilderten ist ersichtlich, dass Achalasiazellen untereinander nur mehr restliche Kontakte durch protoplasmatische Kontinuität und Membranberührung aufrechterhalten und der festen Verbindung von wechselseitig angelegten Plaques (Komplexbindungen), wie sie beim normalen Muskel beobachtet werden, entbehren. Dies kann nach hypothetischer Forderung von Harman, O'Hegarty and Byrnes (98) mit dem Fehlen von normaler Peristaltikbewegung verbunden sein. Bläschenbildung im Bereich der glatten Membranen ist vorhanden. Auffallend ist das Auftreten ausgedehnter Vakuolisierung im Bereich des Zytoplasma,

c) im Stratum intermusculare der Tunica muscularis

Im Stratum intermusculare beobachtete man bei 3 autoptischen Fällen fibrotische Veränderungen in Form eines fibrösen Gewebes, das auch um die Nervenzellen gefunden wurde (23). An operativ gewonnenem Material von 9 Fällen sah man in diesem Bereich leichte Vermehrung des Bindegewebes bis zu einer kompletten Verdrängung des Plexus myentericus in manchen Bezirken durch fibröses Gewebe, verbunden mit einer Vermehrung der Kapillaren und einer Infiltration von mononuclearen und polymorphkernigen Zellen,

durch welche die Ganglien fast vollständig verdrängt wurden. An Operationsmaterial von 3 Fällen fand man in der intermuskulären Bindegewebsschicht teils lympho-, teils leukozytäre perivaskuläre Infiltrationen vorwiegend in der Nähe von peripheren Ganglien, Stase in den Gefäßen, Auseinanderdrängung der elastischen Fasern durch Serodiapedese, eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes und ältere perivaskuläre Blutungen auffallend häufig in der Nachbarschaft von Ganglienzellen und peripheren Nerven (9). Teils Verbreiterung teils Reduktion des Stratum intermusculare, das meistens aus sklerotischem Bindegewebe bestand oder von Phänomenen oedematöser Dissoziation gebildet wurde, ferner zeitweiliges Vorkommen von mono- und polymorphkernigen Infiltrationen hauptsächlich um die nervösen Formationen und teilweise Neubildung von Kapillargefäßen, die in einem Fall Phänomene von Endarteriitis und Sklerosis mit Verbildung des Lumens zeigten, wurde an operativ gewonnenen Präparaten von 10 Fällen beobachtet (178).

d) am intramuralen Plexus der Tunica muscularis

Bei manchen Fällen wurde an allen untersuchten Schnitten im Stratum intermusculare der Tunica muscularis von Achalasiekranken ein völliges Fehlen von Ganglienzellen in den Ganglien des Auerbach'schen Plexus festgestellt (106,113, 146,178). In anderen Fällen sah man ein fast völliges Fehlen bzw. eine Verminderung der Ganglienzellen in den Ganglien, wobei ein Teil (37) oder alle noch vorhandenen Zellen dieser Art krankhafte Veränderungen aufwiesen (6, 9,39,58, 67,100, 178, 189,283a).

Bei der quantitativen Auszählung der Ganglienzellen des intramuralen Plexus an 1 mm hohen Ringsegmenten bei 5 normalen Oesophagi fand man im oberen Drittel derselben durchschnittlich 429, im mittleren Drittel im Durchschnitt 795 und im unteren Drittel im Mittel 1037 Ganglienzellen, Im Vergleich dazu betrug die Anzahl der Ganglienzellen bei 10 Megaoesophagi im Rahmen der Chagaskrankheit im oberen Drittel derselben im Durchschnitt 0,8, im mittleren Drittel durchschnittlich 2.8 und im unteren Drittel im Mittel 5, 7 Ganglienzellen. In den untersuchten Ringsegmenten mehrerer dieser Megaoesophagusfälle liessen sich überhaupt keine Ganglienzellen nachweisen (144).

Die Veränderungen an den Ganglienzellen bei 16 in Brasilien untersuchten Sektionsfällen, die sicher zum Megaoesophagus im Rahmen der Chagaskrankheit zu rechnen sind, bestanden, soweit sie durch die Nissl'sche Methode zum Ausdruck kamen, in einer Dislokation des Nucleolus an die Periphe-

rie, zentrale Chromatolysis, Mikrovacuolisation, Makrovacuolisation und Degeneration des Protoplasma und soweit sie sich bei der Bielschowsky'schen Methode zeigten, in einer Pyknose des Nucleolus, Austreibung des Kerns, Destruktion des neurofibrillären Systems und Neuronophagie. Die Dendriten waren angeschwollen und ihre Enden kugelförmig. Die Veränderungen der Achsenzylinder konnten als eine Spaltung, als Knäuel von Cajal, als ein "effilochement" nach Cajal, als Argentophilia und als Verdickung und Fragmentation des Achsenzylinders klassifiziert werden (58).

Nach Beobachtungen anderer Autoren (39) war der Kern der Ganglienzellen teils bläschenförmig und zentral angeordnet, teils pyknotisch und exzentrisch gelegen. An einigen Zellen konnte man noch schwerere Schädigungen beobachten. Das Zytoplasma der Ganglienzellen war an Umfang sehr reduziert mit intensiven, chromatolytischen Phaenomenen, erschien wie eine Masse amorpher Substanz, fein granuliert, ohne Kern, kaum erkennbar, weil in eine Kapsel eingeschlossen, die von Satellitenzellen eingefasst und manchmal ohne dendritische Verlängerung war. In einigen Ganglien erschienen eiförmige Vakuolen, die leere Kapseln darstellten durch das völlige Schwinden der Nervenzellen. Die Nervenbündel zeigten sich ebenfalls äusserst verändert mit spärlichen Nervenfasern von unbeständiger Dichte, an mehreren Stellen unterbrochen und getrennt. Zahlreiche Nervenbündelchen liessen unregelmässige Gewundenheit und Varikosität mit angeschwollenen, blassen, vacuolisierten Schwann'schen Zellen erkennen.

Bei den Praeparaten von 3 Achalasiern (9) erschienen die sehr spärlich vorhandenen Ganglienzellen gequollen mit sehr blassem Zytoplasma, unregelmässig und schwach erkennbaren Umrissen, während der Kern vakuoläres Aussehen hatte und kaum erkennbar war. Teilweise waren die Zellen zusammengedrückt und eingezogen. In den Kernen beobachtete man eine Verlagerung des Chromatins, Pyknose des Kerns und vakuolige Bildungen im Plasma der Ganglienzellen. Häufig fanden sich atrophisch veränderte Nervenzellen und Narben. Die Achsenzylinder zeigten in den Nervenbündelchen ebenfalls degenerative Veränderungen. Ihre Zahl war vermindert, bald waren sie klein, grob oder krampfaderähnlich.

Was die Lokalisation der Veränderungen des intermuskulären Plexus in den verschiedenen Abschnitten der Achalasienspeiseröhre betrifft, so wurde an einem Sektionsfall (wahrscheinlich Chagaskranke) eine Atrophie des intraperietalen Plexus in der ganzen Ausdehnung der Speiseröhre festgestellt. An vielen Stellen fehlten die Ganglienzellen in diesem Plexus völlig und überall war ihre Zahl gegenüber der Norm verringert (6).

Bei einem autoptisch untersuchten Fall wurde der Auerbach'sche Plexus in spärlicher Zahl im oberen Ende des Oesophagus inmitten der willkürlichen Muskelfasern gefunden, nicht aber im Endteil der Speiseröhre (189).

An einem Sektionsfall fanden sich Veränderungen und Verminderungen der Ganglienzellen im Bereich der glatten Muskulatur des ganzen Praeparates (37).

Etzel (58) stellte bei seinen ersten Untersuchungen an brasilianischen Megaoesophagi fest, dass die Destruktion des intermuskulären Plexus nach oben vorwärts schritt, wobei sie von der Kardia aus begann. Nach dem Studium 6 anderer Fälle änderte er seine Meinung, da er bei diesen Megaoesophagi fand, bei denen die Ganglienzellen in den oberen zwei Dritteln der Speiseröhre völlig fehlten und nahe der Kardia geschädigt waren (1 Fall) oder der Plexus die ganze Speiseröhre hindurch im gleichen Masse destruiert war (1 Fall) oder in den unteren zwei Dritteln zerstört war und in dem oberen Drittel degenerative Veränderungen zeigte (1 Fall) oder die Ganglienzellen in der ganzen Speiseröhre fehlten (2 Fälle). Köberle und Penha (144) kamen bei ähnlichen quantitativen Untersuchungen an brasilianischen Megaoesophagi im Rahmen der Chagaskrankheit zu gleichen Ergebnissen.

Etzel (58) gelangte auf Grund seiner histologischen Untersuchungsergebnisse zu der Überzeugung, dass es keine spezielle Lokalisation der Destruktionsprozesse gibt, dass aber unzweifelhaft nur die krankhaften Veränderungen des Plexus nahe der Kardia einen Megaoesophagus verursachen können, da bei den 9 von diesen elf Fällen mit typischem Megaoesophagus und verschiedenen Graden der Dilatation nicht die geringste Spur von Zellen in der Kardia und dem unteren Drittel des Oesophagus vorhanden war und bei zwei Fällen von beginnendem Megaoesophagus in der Kompensationsperiode Zellen mit degenerativen Veränderungen nahe der Kardia vorhanden waren.

Ein regelrechtes Gewebsbild des intramuralen Plexus und seiner Ganglienzellen bei Achalasiepatienten haben zwei Autoren (119,268) festgestellt.

e) in der Adventitia

Pathohistologische Befunde in diesem Gewebsbereich bestanden bei einem Kranken in gesteigerter Vaskularisation (113) und bei 3 Kranken in Plasma- und Erythrozytenauswanderung (9), während in anderen Fällen keine pathologischen Erscheinungen gesehen werden konnten (113, 159,178). Von den meisten Untersuchern wurden Veränderungen der Speiseröhrenadventitia nicht angegeben.

f) Histologische Veränderungen bei Frühfällen der Achalasie

Die in der Mukosa, Submukosa, Muskularis und Stratum intermusculare erhobenen pathohistologischen Befunde konnten in den letzten Jahren schon kurz nach dem Auftreten der ersten Symptome und klinischer Sicherung der Achalasie beobachtet werden.

So gelangte eine 64 jährige Patientin bereits am 29. Krankheitstag zur Myektomie (245),

Die histologische Untersuchung des resezierten Muskelwandstückchens ergab zu diesem Zeitpunkt in allen Abschnitten des Praeparates eine Verdrängung und Abnahme der muskulären Elemente, Oedeme und ausgedehnte Rundzelleninfiltrate mit allen Zeichen einer unspezifisch-sklerosierenden Entzündung.

Überall war ein lockeres von zahlreichen neugebildeten Fasern durchsetztes Bindegewebe und ein eiweissreiches Oedem zu beobachten., Die kleinen Gefässe waren mit polymorphkernigen Leukozyten ausgefüllt, welche auch in die Nachbarschaft eindringen., Ferner bestand eine Durchsetzung grösserer Muskelpartien durch polymorphkernige Leukozyten«,

Eine weitere frühe histologische Untersuchung von Speiseröhrengewebe konnte man bei einem 65 jährigen Patienten vornehmen, der schon 2 Monate nach Beginn der ersten Symptome operiert worden war (178).

Es bestand in diesem Fall eine Verdickung des intermuskulären Bindegewebes, die im gesamten einen sklerotischen Charakter annahm und an einigen Stellen knotenartige Verdickungen bildete. Das Gefässnetz wurde von mehreren Kapillargefässen gebildet. Manchmal bemerkte man Blutaustritt und Gefässneubildungen.

Die gleichen Schädigungen betrafen in diesem Fall auch das Bindegewebe zwischen den einzelnen Bündeln der zwei Muskelschichten, die einen hypertrophischen Charakter angenommen hatten.

Im allgemeinen wiederholten sich diese Befunde bei allen Praeparaten mit der Besonderheit, dass an den Stellen, in welchen die Sklerose und die Bindegewebsproliferation intensiver und ungestümer war, die Muskelbündel ihre Richtung verloren und - voneinander getrennt- unregelmässige Form und Verlauf annahmen, wobei sie mehr oder weniger von der Hauptschicht gelöst blieben.

An einigen Stellen bemerkte man das Vorhandensein von einigen Nervenbündelchen, welche, wenn sie auch fast immer normal aussahen, eine

oedematöse Dissoziation der einzelnen Fasern vorwiegend mit Verminderung der Schwann'schen Zellen. Nur in einigen Bezirken war es möglich gewesen, eine Ganglienformation mit mehr oder weniger veränderten Ganglienzellen nachzuweisen. Während in der Tat die eine oder andere von ihnen sich bemerkenswert verkleinert zeigte, wiesen andere regressive Veränderungen des Zellkörpers auf (Anschwellung des Zellkörpers, granuliertes Protoplasma, Kernpyknose und Neuronophagie).

Im letzteren Fall kann man jedoch nur insofern von einem Frühfall sprechen als der Achalasiepatient bereits 2 Monate nach Auftreten der ersten Symptome zur Operation kam. Das pathohistologische Gesamtbild ist sicherlich einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zuzuschreiben.

Weitere Frühfälle von Achalasie kamen nach 6 Monaten (178), 1 Jahr (113) und 1 1/2 Jahren (37,146) zur histologischen Untersuchung,

III. ERGEBNISSE QUALITATIVER UND QUANTITATIVER UNTERSUCHUNGEN AM INTRAMURALEN PLEXUS DER SPEISERÖHRE UND DER ÜBRIGEN STRUKTURELEMENTE DER SPEISERÖHRENWAND BEI 6 EIGENEN ACHALASIEFÄLLEN

Unser histologisches Untersuchungsgut umfasst das Excisionsmaterial von 6 Patienten mit einer klinisch nachgewiesenen Achalasie. Als Untersuchungsgut dienten kleine Gewebstreifen, die entweder bei der Kardioplastik nach Marwedel-Wendel (4 Fälle) oder bei der Oesophagokardiomyotomie (modifizierte Heller'sche Operation, 2 Fälle) aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen entfernt worden sind. Diese operativ gewonnenen Gewebstreifen bestanden in 1 Fall aus jeweils 1 Stückchen Tunica mucosa und muscularis, in den 5 anderen Fällen ausschließlich aus der äußeren Längs- und inneren Ringmuskelschicht und dem Stratum intermusculare. Die Excisionspräparate wurden sofort in Formol 1 : 4 eingelegt., Bei 2 Fällen wurden ausschließlich Hämalaun-Eosinschnitte (Sch. Anna und M. Theodor), bei 2 Fällen (Ch. Engelbert und St. Annemarie) gleichzeitig Schnitte mit Hämalaun-Eosinfärbung und Silberfärbung nach Schefthaler-Mayet (243) und bei 2 weiteren Fällen (F. Wilhelm und M. Helene) ausschließlich Silberfärbungen nach Schefthaler-Mayet angefertigt.

Zur Errechnung der durchschnittlichen Anzahl der Ganglienzellen pro Ganglion dienten uns 3 großflächige Schnitte durch den Muscularisbereich des Magenfundus, die ebenfalls nach Scheffthaler-Mayet gefärbt worden sind,

Der Beurteilung der neurohistologischen Veränderungen liegt die Arbeit von Stochdorph (258) über die normale und pathologische Anatomie des vegetativen Nervensystems zugrunde,

Im Einzelnen führten die Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen»

E r r e c h n u n g der durchschnittlichen Anzahl der Ganglienzellen pro Abschnitt eines intramuralen Ganglion in gesundem Gewebe. **M a t e r i a l**: 3 großflächige Schnitte durch den Muscularisbereich des Magenfundus. **F ä r b u n g**: Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet.

A u s w e r t u n g: In jedem Ganglion lassen sich Ganglienzellen nachweisen. Ihre Zahl schwankt von 1-28 Ganglienzellen pro Ganglionanschnitt. Die durchschnittliche Anzahl der Ganglienzellen pro Ganglionanschnitt verhält sich wie 115 zu 25, 174 zu 37, 450 zu 57. Es entfallen demnach z. B. im ersten und zweiten Schnitt annähernd 5 und im dritten Schnitt annähernd 8 Ganglienzellen auf den Anschnitt eines intramuralen Ganglion.

Fall 1

Sch. Anna, Achalasie seit 1 1/2 Jahren. **M a t e r i a l**: Jeweils ein Gewebstreifen aus der Tunica mucosa und der Tunica muscularis des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen. **F ä r b u n g**: Hämalaun-Eosin, 4 Schnitte aus der Tunica mucosa, 4 aufeinander folgende Schnitte aus der Tunica muscularis.

A u s w e r t u n g: Unterhalb des mehrschichtig unverhornten Plattenepithels der Speiseröhrenschleimhaut liegen vereinzelt Rundzellen diffus verstreut. An der Peripherie der Gefäßlumina im Bereich der Schleimhaut sind reichlich Leukozyten nachweisbar. Vereinzelt findet man in der Schleimhaut Erythrozyteninfiltrate.

Die Längs- und Ringmuskulatur der Tunica muscularis zeigt in allen Schnitten Hypertrophie, leichte Dissoziation der Muskelfaserbündel und Vermehrung des Bindegewebes zwischen denselben. Auch hier sind vereinzelt kleine Erythrozyteninfiltrate zu beobachten „

Im Stratum intermusculare der Tunica muscularis, das in allen Schnitten annähernd 0,5 cm beträgt, lassen sich nur 2 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserbündel jedoch keine Ganglien nachweisen. In den primären extraganglionären Faserbündeln treten Zellen mit spindelförmigen Kernen auf. Eines der primären Faserbündel zeigt leichte Dissoziation. Ferner findet man im Stra-

turn intermusculare Vermehrung des Bindegewebes, leichte Dissoziation desselben, vermehrte Vascularisation und vereinzelt Erythrozyteninfiltrate.

Fall 2

M. Theodor, Achalasie seit 4 Jahren. *M a t e r i a l*: Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen, bestehend aus Tunica muscularis»

F ä r b u n g: Hämalaun-Eosin. 2 aufeinander folgende Schnitte aus der Tunica muscularis.

A u s w e r t u n g: Die Längs- und Ringmuskulatur der Tunica muscularis ist hypertrophisch. Die Muskelfaserbündel sind leicht dissoziiert und das Bindegewebe zwischen denselben vermehrt. Vereinzelt lassen sich in den Muskelfaserbündeln kleine ovale bis runde Infiltrate polymorphkerniger Leukozyten nachweisen.

Das Stratum intermusculare der Tunica muscularis zeigt teils Vermehrung teils Sklerose des Bindegewebes. Um die Gefäße sowie im Bindegewebe verstreut finden sich Ansammlungen von polymorphkernigen Leukozyten, An einer Stelle des Stratum intermusculare des 2. Schnitts fällt eine kleine Abszessbildung auf. Ferner beobachtet man im Stratum intermusculare beider Schnitte eine vermehrte Vascularisation und kleinere Erythrozyteninfiltrate.

Das getroffene Stratum intermusculare beider Schnitte hat eine Länge von jeweils annähernd 0,9 cm. Auf diese Länge entfallen im 1. Schnitt 1 Ganglionanschnitt und 6 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserstränge und im 2.Schnitt 4 Ganglionanschnitte und 6 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserstränge.

Innerhalb der Ganglionanschnitte treten in starker Dichte vermehrt Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen auf. Die Ganglionanschnitte zeigen Narbenbildung. Es sind in den Ganglionanschnitten nur Hüllzellknötchen jedoch keine Ganglienzellen nachweisbar.

In den primären extraganglionären Faserbündeln treten vor allem spindelförmige Kerne auf. In einem primären extraganglionären Faserbündel des 1. Schnittes findet sich eine ausgeprägte Infiltration von polymorphkernigen Leukozyten. Die Faserbündelstruktur ist hierbei schlecht erkennbar.

Fall 3

Ch. Engelbert, Achalasie seit 3 Jahren: *M a t e r i a l*; Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen, bestehend aus Tunica muscularis.

F ä r b u n g: Hämalaun-Eosin 1 Schnitt, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 9 Schnitte.

Auswertung: Die Tunica muscularis der Speiseröhre zeigt bei allen Schnitten in ihrer längs- und ringförmig verlaufenden Schicht das Bild der Hypertrophie, geringe Dissoziation der Muskelfaserbündelchen und Vermehrung des Bindegewebes zwischen denselben. Gelegentlich sieht man zwischen den Muskelfaserbündelchen Erythrozyteninfiltrate.

Im Stratum intermusculare aller Schnitte findet man teils oedematöse Dissoziation, teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose, ferner starke Erythrozyteninfiltrationen. Um die Gefäße und im Bindegewebe liegen -wie der Hämalan-Eosin gefärbte Schnitt zeigt- kleine Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten, Außerdem beobachtet man im Stratum intermusculare vermehrte Vascularisation und Verdickung der Gefäßwände.

Bei den 10 Schnitten reicht die Länge des getroffenen Stratum intermusculare von 0,5 bis 1,8 cm. Sie beträgt im Durchschnitt 1,3 cm. Die Häufigkeit der Ganglionanschnitte pro Länge getroffenen Stratum intermusculare schwankt vergleichsweise von 0 Ganglionanschnitten pro 1,1 cm und 9 Ganglionanschnitten pro 1,8 cm Länge. Bei einer Gesamtlänge von 13,1 cm getroffenen Stratum intermusculare findet man 42 Ganglionanschnitte. Im Durchschnitt treffen auf 1 cm Stratum intermusculare bei rund 10 mu Schichtdicke 3 Ganglionanschnitte.

Bei etwas mehr als der Hälfte der Ganglionanschnitte (24 von 42) sieht man innerhalb des Ganglionanschnitts eine Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit, die auf das Auftreten und die Häufigkeit von Zellen mit z.T. stark argyrophilen, teils pyknotischen, spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen zurückzuführen ist. Etwas weniger als die Hälfte der Ganglionanschnitte (19 von 42) bieten das Bild der Vernarbung bzw. Verödung, einige Ganglionanschnitte (4 von 42) das Bild der Dissoziation.

Nur rund ein Viertel (10 von 42) der Ganglionanschnitte enthalten Ganglienzellen, deren Anzahl pro Ganglionanschnitt von 1 bis 2 schwankt, wobei sich die Anzahl der Ganglienzellen pro ganglienzellhaltigem Ganglionanschnitt wie 7 zu 5 verhält. Bezogen auf alle Ganglionanschnitte verhält sich die Anzahl der Ganglienzellen pro Ganglionanschnitt wie 2 zu 6, wobei die Gesamtzahl der Ganglienzellen 14 beträgt.

Die Ganglienzellen weisen alle pathologische Veränderungen auf.

Sie zeigen feinkörnige Zellschwellung oder Kolliquationsnekrose. Vereinzelt beobachtet man Hüllzellknötchenbildung.

Insgesamt finden sich in den 10 Schnitten 36 Anschnitte primärer extragang-

lionärer Faserstränge. Im Durchschnitt 2 Anschnitte pro 1 cm Länge getroffenen Stratum intermusculare.

In den Anschnitten der primären extraganglionären Faserbündeln treten in der Mehrzahl spindelförmige und längsovale weniger gleichzeitig runde und polymorphe, stark argyrophile bis pyknotische Kerne in Erscheinung. Mehrere Fortsatzanschnitte zeigen das Bild der Verödung. 1 Fortsatz das Bild der Dissoziation. Bei 2 Fortsatzanschnitten findet man innerhalb des Anschnitts aufgetriebene Nervenfasern, ferner sieht man einen aufgetriebenen Fortsatzanschnitt. In 3 primären extraganglionären Fortsatzanschnitten beobachtet man körnigen oder vakuoligen Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegtten Achsenzylinder.

Fall 4

St. Annemarie, Achalasie seit 6 Jahren. **M a t e r i a l** : Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen. **F ä r b u n g** : Hämalaun-Eosin 2 Schnitte, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 17 Schnitte. Die Gewebstreifen bestehen aus der Tunica muscularis.

A u s w e r t u n g : Die glatte Längs- und Ringmuskulatur ist in allen Schnitten hypertrophisch. Die Muskelfaserbündel sind geringfügig dissoziiert, das Bindegewebe zwischen denselben vermehrt. Ganz vereinzelt sieht man im Muskelbereich perivaskuläre Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten:

Im Stratum intermusculare sämtlicher Schnitte findet man teils Vermehrung teils Sklerose des Bindegewebes. Mehrfach besteht eine Zunahme der Gefäße und Verdickung der Gefäßwände. Vereinzelt sieht man kleinere Erythrozyteninfiltrate.

Bei den 19 Schnitten reicht die Länge des getroffenen Stratum von 0,2 bis 1,2 cm. Sie beträgt im Durchschnitt 0,49 cm. Die Häufigkeit der Ganglionanschnitte pro Länge getroffenen Stratum intermusculare schwankt vergleichsweise zwischen 1 Ganglionanschnitt pro 0,2 cm Länge, 4 Ganglienanschnitte pro 0,6 cm Länge und 0 Ganglionanschnitte pro 0,7 cm Länge. Bei einer Gesamtlänge von 9,45 cm findet man 33 Ganglionanschnitte. Durchschnittlich treffen auf 1 cm getroffenen Stratum intermusculare annähernd 3 Ganglionanschnitte.

Die Mehrzahl der Ganglionanschnitte (32 von 33) zeigen zum Teil stark ausgeprägte Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit. Die Zellzunahme innerhalb der Ganglionanschnitte ist auf das Auftreten und die starke Dichte von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen zurückzuführen. Die Zellzunahme trägt entzündlichen Charakter. In mehre-

ren Ganglionanschnitten sind Hüllzellknötchen und kleine Kapillaren nachweisbar.

Nur ein geringer Teil (4 von 33, rund 1/8) der Ganglionanschnitte enthält Ganglienzellen, deren Anzahl pro Ganglionanschnitt von 1-4 schwankt und im Durchschnitt annähernd 2 Ganglienzellen pro Ganglionanschnitt beträgt, wobei sich die Anzahl der Ganglienzellen pro ganglienzellhaltigem Ganglionanschnitt wie 5 zu 2 verhält Gesamtzahl der Ganglienzellen 10.

Die Ganglienzellen zeigen teils normales Aussehen, teils feinkörnige oder feinwabige Zellschwellung, teils beginnende und fortgeschrittene Kolliquationsnekrose. Bei einer Ganglienzelle ist neben feinwabiger Zellschwellung eine Segregationsvakuole, bei einer anderen eine Hauptdendritenschwellung zu sehen.

In einem Ganglionanschnitt beobachtet man eine neuromartige Proliferation der präganglionären Nervenfasern. 1 Ganglionanschnitt zeigt das Bild der Dissoziation, mehrere Ganglionanschnitte das Bild der Vernarbung.

Insgesamt finden sich in den 19 Schnitten 52 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserbündel, im Durchschnitt 5 Anschnitte derselben pro 1 cm Länge getroffenen Stratum intermusculare. In den Anschnitten der primären extraganglionären Faserbündel treten in der Mehrzahl spindelförmige und längs-ovale Kerne von wechselnder Argyrophilie, weniger gleichzeitig runde und polymorphe Kerne in Erscheinung. Bei einigen Fortsatzanschnitten (3 von 52) besteht eine leichte Dissoziation. Im Wesentlichen ist die Fortsatzstruktur erhalten.

Fall 5

F. Wilhelm, Achalasie seit 6 Jahren. Material: 2 Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen aus Tunica muscularis bestehend.

Färbung: Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 15 Schnitte.

Auswertung: Es besteht eine Hypertrophie der glatten Längs- und Ringmuskelschicht der Tunica muscularis, leichte Dissoziation der Muskelfasern und Vermehrung des Bindegewebes zwischen denselben in allen Schnitten

Im Stratum intermusculare aller Schnitte beobachtet man teils oedematöse Dissoziation, teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose. In einem Schnitt kann man eine Vermehrung der Gefäße, in einem weiteren ein Rundzellinfiltrat im intermuskulären Bindegewebe feststellen. In das Bindegewebe eingestreut liegen vereinzelt Bruchstücke leicht gequollener Achsenzyylinder.

Bei den 15 Schnitten reicht die Länge des getroffenen Stratum intermus-

culare von 0,2 bis 1,4 cm. Sie beträgt in der Gesamtsumme 11,1 cm und im Durchschnitt 0,7 cm. Die Häufigkeit der Ganglionanschnitte pro Länge getroffenen Stratum intermusculare schwankt vergleichsweise zwischen 1 Ganglionanschnitt pro 0,4 cm und 8 Ganglionanschnitten pro 1,0 cm Länge. Bei einer Gesamtlänge des Stratum intermusculare von 11,1 cm findet man 62 Ganglien. Im Durchschnitt treffen auf 1 cm Stratum intermusculare von 10 u Schnitt-dicke rund 6 Ganglionanschnitte.

Bei den meisten Ganglionanschnitten (57 von 62) findet man eine Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit innerhalb der Ganglionanschnitte. In einigen Ganglionanschnitten ist die Zellzunahme ausgesprochen stark. In mehreren Ganglionanschnitten sieht man Rundzelleninfiltrate. Die Zellzunahme innerhalb der Ganglionanschnitte ist zum größten Teil auf das Auftreten und die starke Dichte von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, ovalen, runden und polymorphen argyrophilen Kernen und zu einem geringen Teil auf die Rundzelleninfiltrate zurückzuführen. Die Zunahme der Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, ovalen, runden und polymorphen argyrophilen Kernanschnitten trägt proliferativen Charakter.

Rund zwei Drittel der Ganglionanschnitte (44 von 62) enthalten Ganglienzellen, deren Anzahl pro Ganglionanschnitt zwischen 1 und 15 schwankt, wobei sich die Anzahl der Ganglienzellen pro ganglienzellhaltigem Ganglionanschnitt wie 113 zu 44 verhält (Quotient rund 2,5). Bezogen auf alle Ganglionanschnitte verhält sich die Anzahl der Ganglienzellen wie 113 zu 62 (Quotient rund 1,8). Gesamtzahl der Ganglienzellen aller Schnitte 113.

Die Ganglienzellen zeigen teils normales Aussehen, teils feinkörnige oder grobkörnige Zellschwellung oder Kolliquationsnekrose, Fast in der Hälfte der Ganglionanschnitte ist eine Hüllzellknötchenbildung nachweisbar. Bei 2 Ganglionanschnitten findet man Hauptdendritenschwellung. In mehreren Ganglionanschnitten kann man eine neuromartige Proliferation präganglionärer Nervenfasern innerhalb der Ganglionanschnitte feststellen.

Insgesamt finden sich in den 15 Schnitten etwas mehr als 50 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserstränge. Im Durchschnitt 4 Anschnitte pro 1 cm Länge getroffenen Stratum intermusculare. In den Anschnitten der primären extraganglionären Faserbündel tritt in der Mehrzahl die Kombination von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen weniger die Kombination von Zellen mit spindelförmigen und ovalen Kernen auf. Mehrere Fortsatzanschnitte zeigen das Bild der Schwellung. In einigen Anschnitten primärer extraganglionärer Faserbündel sieht man körnigen oder vakuoligen Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegt Achsenzylinder.

Fall 6

M. Helene, Achalasie seit 3 Jahren. Material: Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen bestehend aus Tunica muscularis. Färbung: Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 9 Schnitte.

Auswertung: Die glatte Längs- und Ringmuskulatur zeigt in allen Schnitten das Bild der Hypertrophie.

Im Stratum intermusculare sämtlicher Schnitte findet man teils oedematöse Dissoziation teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose. Im intermuskulären Bindegewebe mehrerer Schnitte sind Erythrozyteninfiltrate zu sehen.

Bei den 9 Schnitten reicht die Länge des getroffenen Stratum intermusculare von 0,2 - 2,0 cm. Sie beträgt im Durchschnitt 1,4 cm. Die Häufigkeit der Ganglionanschnitte pro Länge getroffenen Stratum intermusculare schwankt vergleichsweise zwischen 5 Ganglionanschnitten pro 2,0 cm und 6 Ganglionanschnitten pro 1,4 cm. Bei einer Gesamtlänge des Stratum intermusculare von 13,1 cm findet man 50 Ganglionanschnitte. Im Durchschnitt entfallen auf 1 cm getroffenen Stratum intermusculare rund 4 Ganglionanschnitte.,

Bei den meisten Ganglionanschnitten (43 von 50) ist eine Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit derselben zu beobachten. In 2 Ganglionanschnitten sind Rundzellinfiltrate nachzuweisen. Die Zellzunahme innerhalb der Ganglionanschnitte ist größtenteils auf das Auftreten und die Dichte von Zellen mit vor allem spindelförmigen und polymorphen weniger ovalen und runden z.T. stark argyrophilen Kernanschnitten und zum geringen Teil auf die Rundzellinfiltrate zurückzuführen. Alle Ganglionanschnitte zeigen das Bild der Vernarbung.

In sämtlichen Ganglionanschnitten sind keine Ganglienzellen nachweisbar. Bei einigen Ganglionanschnitten findet man Hüllzellknötchenbildung.

Insgesamt finden sich in den 9 Schnitten 51 Anschnitte primärer extraganglionärer Faserstränge. Im Durchschnitt rund 4 Anschnitte pro 1 cm getroffenen Stratum intermusculare. In den Anschnitten der primären extraganglionären Faserstränge treten vorwiegend spindelförmige und polymorphe Kerne auf. In mehreren extraganglionären primären Faserbündelanschnitten besteht Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegtten Achsenzylinder. Einige primäre Faserbündelanschnitte zeigen das Bild der Dissoziation.

Zusammenfassend führten die pathohistologischen Untersuchungen an Gewebstreifen aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen, die in 6 Fällen von Achalasie bei der Operation gewonnen worden sind, zu folgenden Ergebnissen;

Die Mukosa aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen eines Achala-

siefalles bietet keinen Anhalt für ausgeprägte entzündliche Veränderungen,,

Die Längs- und Ringmuskelschicht der Tunica muscularis im Übergangsbereich Oesophagus - Magen weist in allen 6 Fällen eine deutliche Hypertrophie, leichte Dissoziation der Muskelfasern und Vermehrung des Bindegewebes zwischen denselben auf. In 2 von 6 Fällen finden sich auch kleine ovale bis runde Infiltrate polymorphkerniger Leukozyten in den Muskelfaserbündeln. Bei einigen Fällen sind zwischen den Muskelfaserbündelchen vereinzelt auch Erythrozyteninfiltrate zu beobachten.

Im Stratum intermusculare der Tunica muscularis lassen sich teils ödematöse Dissoziation teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose in allen Fällen nachweisen. 2 der 6 Fälle zeigen um die Gefäße sowie diffus im Bindegewebe verstreut Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten. In einem Teil der Fälle sieht man eine vermehrte Vascularisation des intermuskulären Bindegewebes und Verdickung der Gefäßwände. Gelegentlich kann man auch Erythrozyteninfiltrate nachweisen, die wie jene im Bereich der Tunica muscularis sicher bei der Präparateexcision entstanden sind. In einigen Fällen sind ins Bindegewebe vereinzelt Bruchstücke leicht gequollener Achsenzylinder eingestreut.

Von diesen Bindegewebsverhältnissen umgeben besteht bei den meisten Ganglionanschnitten mehr oder weniger deutliche Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit, die zum größten Teil auf das Auftreten, die Häufigkeit und Dichte von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen (Abb.2, vgl. Abb. 1) und zum geringsten Teil auf Rundzellinfiltrate zurückzuführen ist. Die Zunahme der Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen pro Flächeneinheit der im Schnitt getroffenen Ganglien trägt entzündlichen Charakter. Die im Schnitt getroffenen Ganglien zeigen teilweise das Bild der Vernarbung (Abb.4), in einigen Fällen das Bild der Dissoziation. In einem Fall lassen sich innerhalb des Ganglion Kapillaren nachweisen.

Nur ein Teil der im Schnitt getroffenen Ganglien enthält Ganglienzellen, ja sie können sogar vollkommen fehlen (Abb.4). Auch in bezug auf den ganglienzellhaltigen Ganglionanschnitt lässt sich eine Verminderung in der Anzahl der Ganglienzellen feststellen. Die Anzahl der Ganglienzellen liegt mit Werten weniger als 3 Zellen pro ganglienzellhaltigem Ganglionanschnitt deutlich unter dem für normale Verhältnisse zutreffenden Durchschnitt (siehe S. 33!). Die Ganglienzellen zeigen teils normales Aussehen, teils pathologische Veränderungen im Sinne feinkörniger oder grobkörniger Zellschwellung (Abb.3) mit ganz vereinzelter Hauptdendritenschwellung oder im Sinne einer Kolliquationsnekrose. Ferner lassen sich an den Stellen zugrundegegangener Nervenzellen Hüllzellknötchen nachweisen. Gelegentlich findet man in den Ganglionan-

TABELLE

	normal	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Mittlerer Abstand der Ganglien in - Millimeter (Schwankungsbreite)	-	-	3 (2-4.5)	3 (2-11)	3 (1-7)	1.6 (1.2-2)	2.5 (1.3-4)
Anteil Ganglienzellhaltiger Ganglionanschnitte	100%	-	0%	24%	11%	71%	0%
Mittlere Dichte der Ganglienzellanschnitte pro ganglienzellhaltigem Ganglion (Schwankungsbreite)	6.2 (1-28)	-	-	1.4 (1-2)	2.5 (1-4)	2.6 (1-15)	-

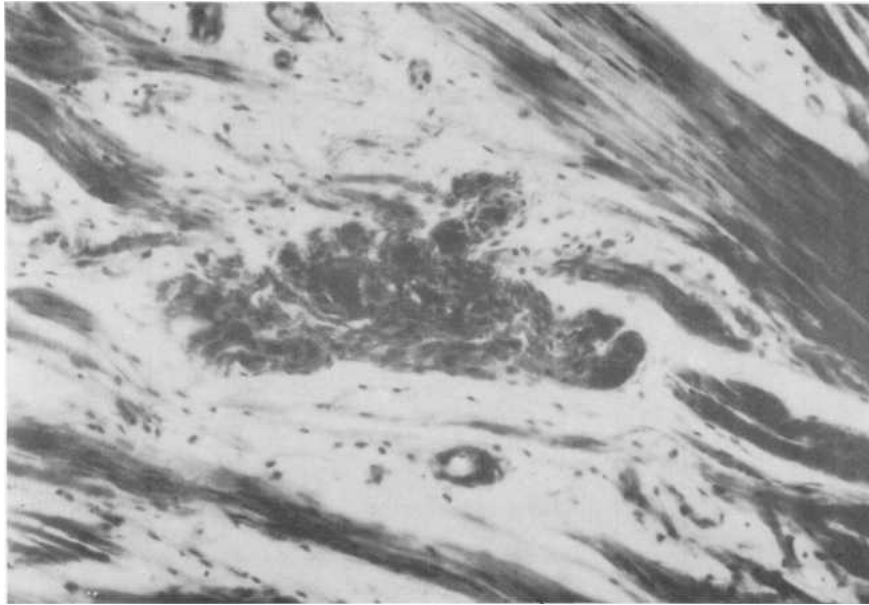


ABBILDUNG 1

Intramurales Ganglion mit 8 Ganglienzellen aus dem Magenfundusbereich eines nicht an Achalasie Erkrankten. Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 175:1.

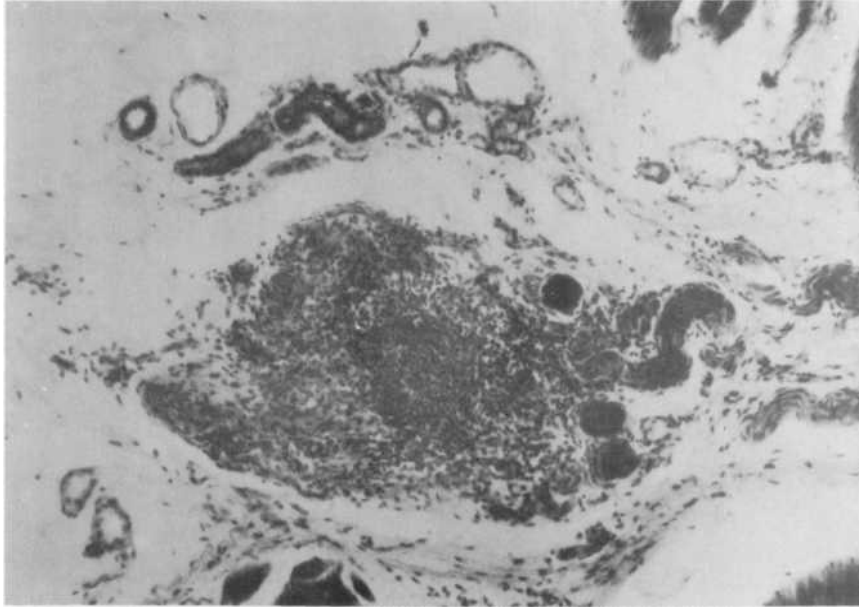


ABBILDUNG 2

Ganglion im Stratum intermusculare des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen, mit 3 Ganglienzellen. Ausgeprägte entzündliche Infiltration des Ganglion. Achalasiefall Nr.5. Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 175 : 1. Vgl. hierzu Abbildung 1!

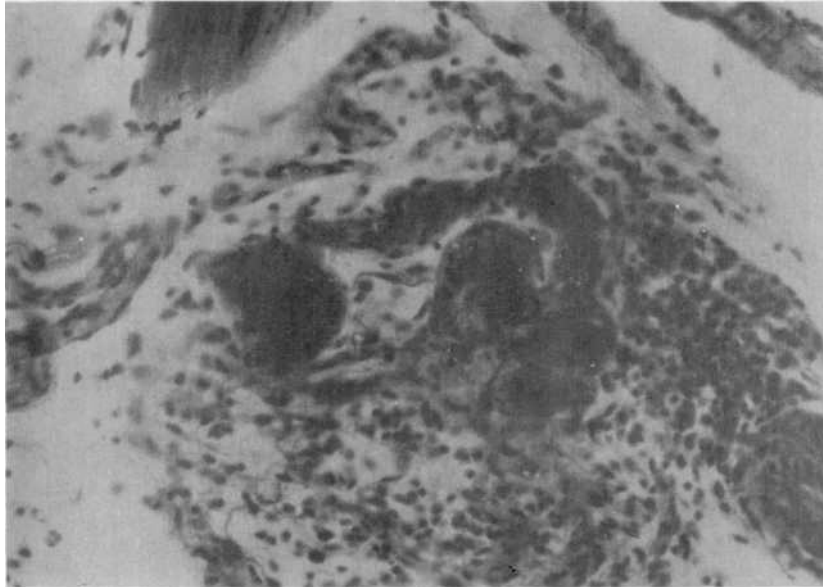


ABBILDUNG 3

Ganglion im Stratum intermusculare des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen, 5 Ganglienzellen zeigend. Ganglienzelle bei 10-11 Uhr samt Fortsatz geschwollen. Die übrigen 4 Ganglienzellen im Zustand der Schrumpfung. Kleinere entzündliche Infiltrate. Achalasiefall Nr.5. Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 275 : 1.

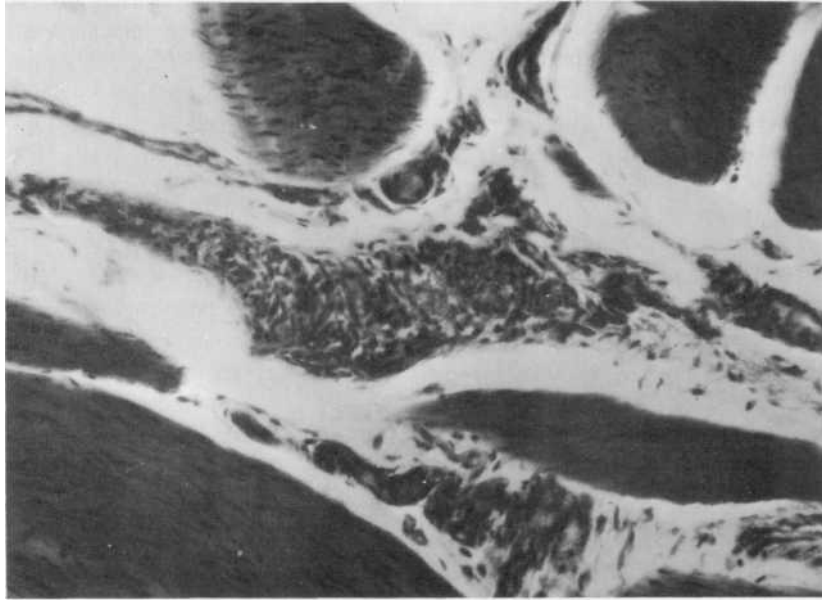


ABBILDUNG 4

Vernarbtes Ganglion im Stratum intermusculare des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen, umgeben von Bindegewebe und hypertrophischen Muskelbündeln. Keine Ganglienzellen, keine Neuropilemstruktur mehr erkennbar. Achalasiefall Nr. 6. Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 175 : 1. Vgl. hierzu Abbildung 1!

schnitten neuromartige Proliferation präganglionärer Nervenfasern.

In den Anschnitten primärer extraganglionärer Faserstränge treten vorwiegend Zellen mit spindelförmigen und polymorphen Kernanschnitten auf. Bei einzelnen primären Faserbündeln kann man eine Dissoziation oder Schwellung derselben beobachten. In einzelnen Fällen besteht körniger oder vakuoliger Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegt Achsenzylinder. Bei einem Fall lässt sich eine Infiltration polymorphkerniger Leukozyten innerhalb des Anschnitts eines primären Faserstrangs nachweisen.

IV. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS GEWALTSAMER DEHNUNG DES ÜBERGANGSBEREICHES OESOPHAGUS - MAGEN AUF DESSEN STRUKTURELEMENTE

Alle Patienten, die bei uns chirurgisch behandelt worden sind, waren vor der Operation einem Dehnungsverfahren mit der Starck'schen Sonde unterworfen worden. Der sich hieraus ergebenden Frage, ob durch die Dehnung der unteren Speiseröhre und der Kardia eine Überbeanspruchung des untersten Oesophagusendes zustande kommt und dadurch Zerreißen der Muskelwand und Veränderungen an ihren intramuralen nervösen Elementen entstehen könnten, welche ihrerseits die histologischen Untersuchungsergebnisse beeinflussen würden, versuchten wir experimentell näher zu kommen.

Da eine Starck'sche Sonde in den Ausmaßen für die Speiseröhre unserer Versuchstiere (Kaninchen) nicht im Handel ist, verwendeten wir eine Miller-Abbot Sonde für Kinder und Säuglinge Charry Nr. 16, die wir für unsere Zwecke als Sonde mit Dehnungsballon ausrichteten. Zur Stabilisierung der Sonde wurde in den doppelläufigen Schlauch derselben ein Stahldraht eingeführt. An dem unteren Ende der Sonde befestigten wir einen mit Quecksilber gefüllten Schlauch, der als Pfadfinder und Röntgenmarkierung dienen sollte. Der Ballon wurde durch einen Gummihandschuhfinger verstärkt, um auf Druck besser anzusprechen und eine Zerreißen desselben zu vermeiden. Der Ballon hatte eine Länge von 7 cm in unaufgeblasenem Zustand. Seine Füllung erfolgte durch Luft mit einer 20 ccm Spritze, welche durch einen Ölfilm luftdicht gemacht worden war. Im Seitenschluss befand sich ein Dosentonometer eines handelsüblichen Rivarocci-Blutdruckgerätes.

Als Versuchstiere dienten uns 6 Kaninchen aus einem Wurf mit einem Durchschnittsgewicht von 3 250 g. Bei 4 von den 6 Kaninchen wurde der unterste Oesophagus und der Übergangsbereich Oesophagus - Magen mit dem oben angegebenen Dilatator gedehnt. Zwei der auf diese Weise behandelten Kaninchen wurden sofort nach der Dehnung getötet, die anderen beiden wurden 4 Wochen am Leben gelassen und dann getötet. Die beiden unbehandelten Kaninchen dienten zum Vergleich.

Die Dehnung selbst wurde unter Urethannarkose vorgenommen. Pro Kilogramm Körpergewicht wurden 4 ccm 20 % Urethanlösung eingespritzt.

Vor dem Einführen tauchten wir die Sonde in ein Kathetergleitmittel. Dann führten wir sie durch einen Beißring ein. Die Einführung der Dehnungs-sonde erfolgte unter Schirmbildkontrolle. Die Miller-Abbot'Sonde wurde soweit vorgeschoben, bis ein Teil des Ballons unterhalb und der andere Teil oberhalb des Leberschattens zu liegen kam. Damit war bei der Länge des Dehnungsballons sichergestellt, dass der untere Oesophagus und der Übergangsbe- reich Oesophagus - Magen gedehnt wurde.

Sobald diese Lage erreicht wurde, wurde der Ballon unter Druck mit Luft aufgeblasen. Man gab solange Luft bis ein Druck von 100 mm Hg erreicht worden war. Dann erfolgte wiederum Röntgenkontrolle, um festzustellen, ob sich der Ballon gedehnt hat, gleichzeitig wurde eine Röntgenaufnahme ge- macht. Die Dehnung wurde bei jedem Tier 3-mal bis zu dem gleich hohen Druck wiederholt, so dass jedes Tier insgesamt 4-mal gedehnt worden war.

Nach der Dehnung wurde der untere Speiseröhrenabschnitt mit dem Über- gangsbereich Oesophagus - Magen und einem Teil des Magenfundus bei 2 Kaninchen (Nr. 1,2) und bei 2 Kaninchen (Nr. 3,4) nach 4 Wochen operativ entfernt. Bei den unbehandelten Kaninchen (Nr. 5,6) wurde in der gleichen Weise vorgegangen. Die Versuchstiere wurden anschließend durch höhere Gaben von Urethan getötet.

Von den 6 Excisionspraeparaten wurden nun Schnitte aus dem Über- gangsbereich Oesophagus - Magen und dem untersten Oesophagusanteil in den Färbungen Hämalaun-Eosin, Azan, van Gieson, Toluidin und Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet angefertigt. Die Untersuchung dieser Praeparate führte zu folgenden Ergebnissen;

Kaninchen Nr.5, unbehandelt. M a t e r i a l: Unterste Speiseröhre und Über- gangsbereich Oesophagus - Magen. F ä r b u n g: Hämalaun-Eosin, Azan, To- luidinblau, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Insgesamt 130 Schnitte.

A u s w e r t u n g. H ä m a l a u n - E o s i n 21 Schnitte aus dem Übergangsbereich

Oesophagus - Magen:

Es sind in mehreren Schnitten Quetschartefakte von Ganglienzellen zu sehen. Sonst sind keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte nachweisbar.

Azan 27 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Gelegentlich findet man Quetschartefakte der Ganglienzellen. Im Bereich der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte sind keine pathologischen Veränderungen festzustellen.

Toluidinblau 42 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen;

Hinsichtlich der Verteilung der Nisslsubstanz lassen sich keine pathologischen Veränderungen feststellen.

Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 40 Schnitte aus dem untersten Oesophagus:

Die Strukturen des intramuralen Plexus zeigen normales Aussehen. Auch an den übrigen Bauelementen der Speiseröhrenwand sind keine pathologischen Befunde zu erheben.

Kaninchen Nr. 6, unbehandelt. Material: Unterste Speiseröhre und Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Färbung: Hämalun-Eosin, Azan, Toluidinblau, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Insgesamt 108 Schnitte.

Auswertung: Hämalun-Eosin 18 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Vereinzelt lassen sich Quetschartefakte der Ganglienzellen beobachten. Sonst finden sich keine pathologischen Veränderungen der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte.

Azan 24 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Muskulatur, Bindegewebe, Ganglionanschnitte und Ganglienzellen zeigen normales Aussehen.

Toluidinblau 30 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Die Nissl'schen Schollen sind normal im Zytoplasma der Ganglienzellen verteilt.

Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 36 Schnitte aus dem untersten Oesophagus:

Außer vereinzelt angedeuteter feinkörniger Ganglienzellschwellung sind an den Strukturen des intramuralen Plexus keine pathologischen Veränderungen nachweisbar (Abb. 5).

Kaninchen Nr. 1. Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen. Anschließend sofortige Exstirpation vorgenannter Bereiche. Material : Unterste Speiseröhre und Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Färbung: Hämalaun-Eosin, Azan, Toluidinblau, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Insgesamt 197 Schnitte.

Auswertung: Hämalaun-Eosin 36 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

In mehreren Schnitten sind Ganglienzellquetschartefakte zu sehen. Ganz vereinzelt kann man eine leichte feinkörnige Ganglienzellschwellung beobachten. Sonst bestehen keine Veränderungen im Bereich der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte.

Azan 48 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen: Im Bereich der Ganglionanschnitte beobachtet man zum Teil fetziges Plasma und Schrumpfung des Zytoplasma der Ganglienzellen als Ausdruck einer Quetschartefaktbildung. Muskulatur, Bindegewebe und Ganglionanschnitte zeigen sonst normales Aussehen.

Toluidinblau 60 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Das Toluidinblau bzw. die Nissl'schen Schollen sind innerhalb der Ganglienzellen normal verteilt.

Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 53 Schnitte aus dem untersten Oesophagusbereich:

Die Ganglienzellanschnitte zeigen vereinzelt geringe feinkörnige Schwellung des Zytoplasmas. An einer Stelle der Querschnitte ist ein Ein- bzw. Durchriss der Ringmuskulatur mit stärkerer Erythrozyteninfiltration auch der übrigen Wandschichten an dieser Stelle zu sehen. Sonst finden sich keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte (Abb. 6).

Kaninchen Nr.2, Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen. Anschließend sofortige Exstirpation vorgenannter Bereiche. Material: Unterste Speiseröhre und Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Färbung: Hämalaun-Eosin, Azan, Toluidinblau, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet, Insgesamt 133 Schnitte.

Auswertung: Hämalaun-Eosin 24 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Vereinzelt findet man im intermuskulären und interstitiellen Bindegewebe Erythrozyteninfiltrationen. Die Ganglienzellanschnitte zeigen gelegentlich Quetsch-

artefakte jedoch keine Ganglienzellschwellungen oder Kolliquationsnekrosen. Das Muskelgewebe, Bindegewebe und die Ganglionanschnitte bieten keinen Anhalt für weitere pathologische Veränderungen.

A z a n 36 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus – Magen:
Vereinzelt beobachtet man im intermuskulären interstitiellen Bindegewebe Erythrozyteninfiltrationen. Die Ganglienzellanschnitte zeigen gelegentlich das Bild von Quetschartefakten. Ganz vereinzelt findet man eine leichte feinkörnige Ganglienzellschwellung.

T o l u i d i n b l a u 40 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen,
In allen Ganglienzellanschnitten zeigen die Nissl'schen Schollen eine regelrechte Verteilung.

S i l b e r f ä r b u n g nach Scheffthaler-Mayet 33 Schnitte aus dem untersten Oesophagus.

Alle Wandschichten sind mehr oder weniger von Erythrozyteninfiltraten durchsetzt. An zwei etwa 4 mm voneinander entfernten Stellen der Ringmuskulatur besteht ein deutlicher Durchriss derselben mit starken Erythrozyteninfiltrationen. Innerhalb der Ganglionanschnitte findet sich teilweise feinkörnige Ganglienzellschwellung, ganz vereinzelt Quetschartefakte und Kolliquationsnekrose.

Kaninchen Nr.3, Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen. Nach 4 Wochen Exstirpation vorgenannter Bereiche. **M a t e r i a l**: Unterste Speiseröhre und Übergangsbereich Oesophagus - Magen.
F ä r b u n g: Hämalaun-Eosin, van Gieson, Toluidinblau, Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Insgesamt 168 Schnitte.

Auswertung: Hämalaun-Eosin 54 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus-Magen.

Gelegentlich beobachtet man Quetschartefakte der Ganglienzellen. Ganz vereinzelt findet man leichte feinkörnige Ganglienzellschwellung. Sonst ist keine pathologische Veränderung im Bereich der Ganglionanschnitte, der Muskulatur und des Bindegewebes erkennbar.

T o l u i d i n b l a u 48 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Die Nissl'schen Schollen sind im Zytoplasma aller Ganglienzellen regelrecht verteilt.

v a n G i e s o n 36 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Gelegentlich findet man in den Ganglionanschnitten Artefaktbildung der Gang-

lienzen. Sonst sind keine pathologischen Veränderungen im Bereich der Ganglionanschnitte, der Muskulatur und des Bindegewebes erkennbar.

Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet 30 Schnitte aus dem untersten Oesophagus:

In den Ganglionanschnitten findet man ganz vereinzelt feinkörnige Ganglienzellschwellung und Artefaktbildung der Ganglienzellen. Sonst kommen keine pathologischen Veränderungen an den Strukturen des intermuskulären Plexus, der Muskulatur und des Bindegewebes zur Beobachtung.

Kaninchen Nr.4, mit Ballonsonde gedehnt, 4 Wochen nach der Dehnung Exstirpation des Kardiabereichs und des untersten Oesophagus. Anfertigung von Querschnitten und Färbung mit Hämalaun-Eosin, van Gieson, Toluidinblau und Silber nach Scheffthaler-Mayet.

Auswertung: Hämalaun-Eosin 45 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus- Magen:

Vereinzelt beobachtet man in den Ganglionanschnitten Artefaktbildung der Ganglienzellen, ganz vereinzelt leichte Ganglienzellschwellung. In 1 Ganglionanschnitt sieht man eine ausgeprägte feinkörnige Ganglienzellschwellung aller Ganglienzellen. Sonst sind keine pathologischen Veränderungen der Muskulatur, des Bindegewebes und der Ganglionanschnitte erkennbar.

Van Gieson 36 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Die Ganglienzellen zeigen gelegentlich Artefaktbildung. Sonst sind im Bereich des Bindegewebes, der Muskulatur und der Ganglionanschnitte keine Abweichungen von der Norm nachweisbar.

Toluidinblau 48 Schnitte aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen:

Die Nissl'schen Schollen sind normal über das Zytoplasma der Ganglienzellanschnitte verteilt.

Silberfärbung nach Scheffthaler-Mayet:

Die Strukturen des intermuskulären Plexus, der Muskulatur und des Bindegewebes lassen keine pathologischen Veränderungen erkennen.

Zusammenfassend haben die histologischen Untersuchungen der Präparate aus dem untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen vor und nach der Dehnungsbehandlung folgendes ergeben:

Die Dehnung des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen und des untersten Oesophagus hat bei 2 Versuchstieren, bei denen sofort nach der Dehnung

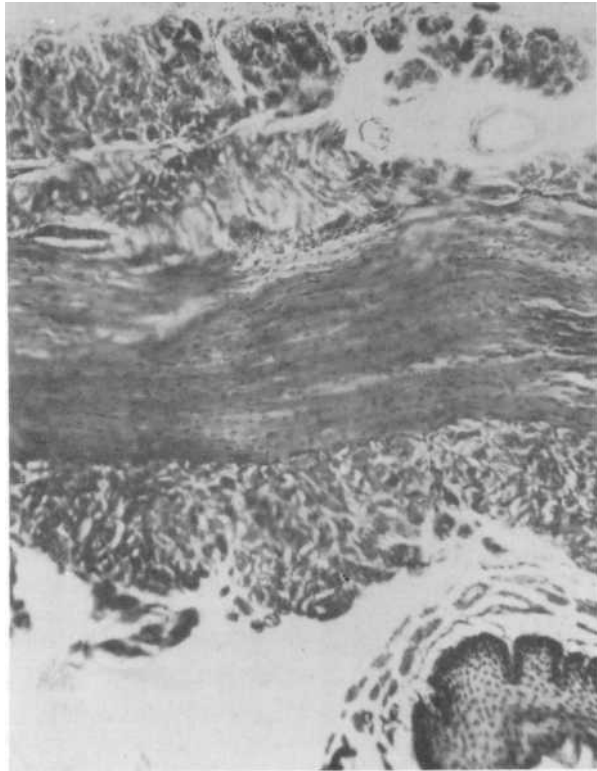


ABBILDUNG 5

Querschnitt durch die Muskulatur des terminalen Oesophagus eines unbehandelten Kaninchens. Kaninchen Nr. 6. Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 85 : 1.

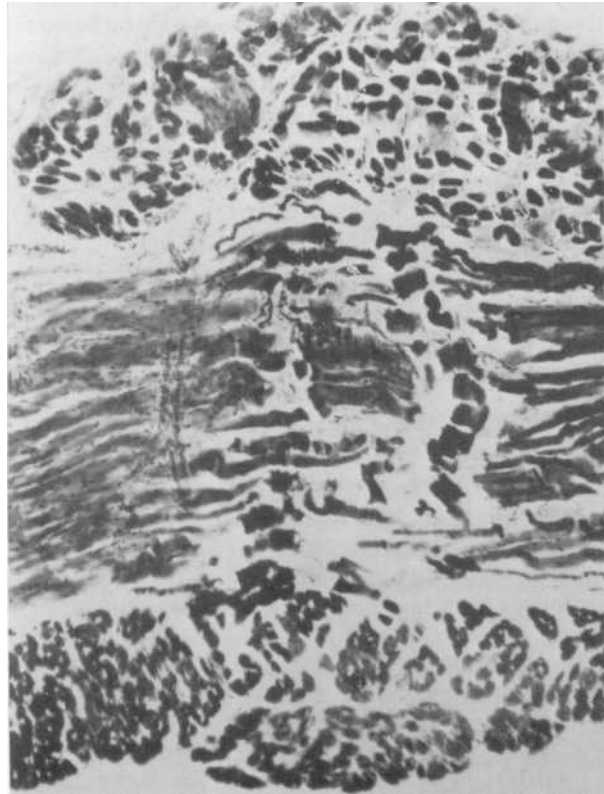


ABBILDUNG 6

Querschnitt durch die Muskulatur des terminalen Oesophagus eines Kaninchens nach Dehnung. Durchriss der zirkulären Muskelschicht. Ausgeprägte Erythrozyteninfiltrationen. Oedematöse Auftreibung aller Muskelschichten im Bereich der Rissstelle. Kaninchen Nr. 1 Silber-Goldfärbung nach Scheffthaler-Mayet. Vergrößerung 75 : 1. Vgl. Abbildung Nr. 5!

das Excisionspraeparat entnommen wurde, zu einem Durchriss der Ringmuskulatur im untersten Oesophagusabschnitt geführt. Dabei kam es bei einem der beiden Versuchstiere an der Stelle des Durchrisses zu stärkeren Erythrozyteninfiltrationen, ferner zu teilweiser feinkörniger Ganglienzellschwellung in den Ganglien des Stratum intermusculare des untersten Oesophagus und vereinzelt leichter feinkörniger Ganglienzellschwellung im Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Bei dem anderen Versuchstier kam es hierbei zu starken Erythrozyteninfiltrationen in allen Wandschichten und an der Durchrissstelle im untersten Oesophagus und zu vereinzelt Erythrozyteninfiltrationen im Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Ferner beobachtete man teilweise leichte feinkörnige Ganglienzellschwellung und ganz vereinzelt Kolliquationsnekrosen der Ganglienzellen im untersten Oesophagus und ganz vereinzelt leichte feinkörnige Ganglienzellschwellung im Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Sonst lassen sich in beiden Fällen keine pathologischen Veränderungen in allen Wandschichten nachweisen.

Bei den beiden Versuchstieren, die 4 Wochen nach der Dehnung der oben erwähnten Speiseröhrenabschnitte getötet wurden, fand man außer einer ganz vereinzelt auftretenden leichten feinkörnigen Ganglienzellschwellung im untersten Oesophagus und einer ausgeprägten Ganglienzellschwellung eines Ganglionanschnittes aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen keine pathologischen Veränderungen in den übrigen Wandabschnitten.

Die ungedehnten Vergleichspräparate von zwei Versuchstieren zeigten nur ganz vereinzelt, geringfügige, feinkörnige Ganglienzellschwellung bei dem einen im untersten Oesophagus bei dem anderen im Übergangsbereich Oesophagus - Magen. Sonst ließen sich an den übrigen Wandstrukturen keine pathologischen Veränderungen nachweisen.

Durch die Dehnung kann es also zum Durchriss der Ringmuskulatur des untersten Oesophagus mit Erythrozyteninfiltrationen in den Wandschichten und was die Häufigkeit betrifft, selten zu einer leichten Ganglienzellschwellung und Kolliquationsnekrose der Ganglienzellen und ganz selten zu einer voll ausgebildeten Ganglienzellschwellung im untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen kommen.

Wenn man bedenkt, dass die Erythrozyteninfiltrate resorbiert werden, der Durchriss der Ringmuskulatur narbig abheilt und eine geringfügige Ganglienzellschwellung in manchen Fällen wahrscheinlich reversibel ist (258), gleicht das pathohistologische Ergebnis nach Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen von Versuchstieren in keiner Weise den pathohistologischen Befunden von nicht gedehnten Frühfällen der Achalasie und

von Achalasiefällen, bei denen das Praeparat erst nach Dehnungsbehandlung bei einer später durchgeführten Operation entnommen worden ist. Es ist demnach anzunehmen, dass eine vorausgegangene gewaltsame Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus - Magen bei der Achalasie das pathohistologische Geschehen nur geringfügig beeinflussen wird.

Gegen diese Schlussfolgerung kann man auf Grund der Versuchsanordnung und der Versuchsbedingungen folgendes einwenden:

1. Es wurde an anatomisch unterschiedlichen Speiseröhren gedehnt. Die menschliche Speiseröhre besteht im untersten Oesophagus und im Übergangsbereich Oesophagus - Magen aus einer gut entwickelten äußeren Längs- und inneren Ringmuskelschicht aus glatter Muskulatur, ein Sphinkter oder eine Muskelverdickung im Übergangsbereich Oesophagus - Magen lässt sich nicht nachweisen. Im Gegensatz dazu verfügt der unterste Speiseröhrenabschnitt beim Kaninchen über eine besonders schwach ausgebildete äußere und schwach ausgebildete innere Längsmuskelschicht und eine kräftig ausgebildete mittlere Ringmuskelschicht, vorwiegend aus glatter Muskulatur durchsetzt von quergestreiften Muskelfasern. Ferner lässt sich hier im Übergangsbereich Oesophagus - Magen, wie Untersuchungen von Alnor (4) und unsere eigenen Untersuchungen ergeben haben, eine lokale Muskelverdickung nachweisen.
2. Es wurde bei unseren Achalasiepatienten mit dem Starck'schen Metaldilatator, bei den Kaninchen aber durch eine Ballonsonde mit Luftfüllung gedehnt,
3. Beim Achalasiekranken erfolgt die Dehnung an sicher schon pathologisch verändertem Gewebe, bei der Dehnung der betreffenden Speiseröhrenabschnitte von Versuchstieren an gesundem Gewebe.

Trotzdem möchten wir annehmen, dass die Faktoren mechanischer Gewalteinwirkung im Verhältnis zu den pathohistologischen Veränderungen im Prinzip nur zu quantitativen jedoch nicht zu qualitativen Unterschieden führen.

V. ZUR ÄTIOLOGIE DER PATHOHISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DER SPEISERÖHRENWAND BEI DER ACHALASIE

a) Die Chagaskrankheit

Die pathohistologischen Befunde am intermuskulären Plexus und der Tunica muscularis, welche im Bereich der gesamten erkrankten Speiseröhre erhoben wurden, können für das pathophysiologische Verhalten der Speiseröhrenachalasie, das sich durch eine Dilatation, Motilitätsstörungen des dilatierten Speiseröhrenabschnitts und einer Achalasie des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation äußert, als Erklärung dienen. Sie vermögen aber keine Auskunft über die Ursache der entzündlichen Reaktionen und Veränderungen innerhalb der einzelnen Wandschichten zu geben.

Trotz der Tatsache, dass Brown Kelly schon 1920 (22) die vermutlich ersten pathohistologischen Untersuchungen an Sektionspräparaten von Achalasiekranken mit dem Ergebnis einer Muskelhypertrophie hauptsächlich der inneren Muskelschicht durchführte und Hurst 1924/25 (117) als erster andeutete, dass bei der Achalasie eine Destruktion des Auerbach'schen Plexus vorliegen könne, eine Vermutung, die dann innerhalb kurzer Zeit von Rake (217,218,219) und Stokes (261) an mehreren Fällen nachgewiesen wurde, gelang es erst in jüngster Zeit F.Köberle (1957) in Brasilien wenigstens einen Faktor zu eruieren, der am Menschen wie beim Tier durch mehr oder weniger weitgehende Zerstörung des intermuskulären Plexus das Krankheitsbild der Achalasie und gleichzeitig auch Megabildungen in anderen Hohlorganen besonders im Kolon hervorzurufen vermag.

Köberle (141), dessen Material beträchtlich mehr als 100 Fälle umfasst, konnte mit Hilfe histologischer Untersuchungen an autoptisch und operativ gewonnenem Material aus einer Serie von Fällen in vielen Tausenden von Schnitten feststellen, dass der Megaesophagus und Megabildungen anderer Hohlorgane in Brasilien eine Manifestation der Chagas'schen Erkrankung ist, welche durch das *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen wird. Die gleiche Beobachtung machte Köberle auch an Hunden, welche an einer Chagaskrankheit erkrankt waren. Das letzte Glied in der Beweiskette lieferte dieser Autor mit Tierversuchen an Hunden, durch die es ihm nach künstlicher Übertragung des *Trypanosoma cruzi* gelang, im Spätstadium der Erkrankung Megaesophagi und Megabildungen anderer Hohlorgane zu erzeugen (142).

Köberle konnte so die Vermutungen von Carlos Chagas (33) bestätigen, der bereits 1916 und 1922 darauf hingewiesen hat, dass der häufige Befund einer

Megabildung bei Patienten, die an der Krankheit leiden, welche seinen Namen trägt, durch diese Form einer Trypanosomiasis verursacht werden kann, eine Vermutung, die nach ihm von anderen Autoren (38, 63, 128, 173, 214, 215, 275, 281) erneut diskutiert worden ist.

Die Chagaskrankheit tritt in Süd- und Mittelamerika auf (78,210). Nach Meinung von Köberle (142) wird die Häufigkeit und Verteilung der Chagas'schen Erkrankung jedoch weit unterschätzt., Er ist der Ansicht, dass diese Infektionskrankheit nicht auf den südamerikanischen Kontinent beschränkt ist und ist davon überzeugt, dass die Mehrzahl der Megaoesophagusfälle in den Vereinigten Staaten von Nordamerika ebenfalls durch *Trypanosoma cruzi* verursacht werden, da auch hier das Vorkommen dieser Erkrankung beobachtet worden ist (202,292).

Diese Ansicht Köberles findet Unterstützung durch Untersuchungen, welche zu dem Ergebnis führten, dass die Zwischenwirte des *Trypanosoma cruzi* in manchen Gegenden der USA (Texas) häufig sind und in 33 % der Fälle das *Trypanosoma cruzi* beherbergen (264).

Der Erreger der Chagaskrankheit, das *Trypanosoma cruzi*, ist etwa 15-20 μ lang, mit einem Zellkern in der Mitte und einem ungewöhnlich großen Blepharoplasten an der äußersten Spitze (78). Die natürliche Übertragung vollzieht sich durch Raubwanzen (*Triatoma*) (78).

Die auf die Haut abgesetzten infektiösen Faeces dieser Raubwanzen gelangen durch Kratzen in die Stichwunde oder Kratzschrunden. Häufig werden sie auch in die Augenbindehäute eingerieben.

Als weitere Übertragungsmöglichkeiten wurden Bluttransfusionen von Chagaskranken auf Gesunde (64), plazentare Infektion des Foetus (70) und schließlich trypanosomenhaltige Muttermilch (177) gefunden.

An der Infektionsstelle bildet sich eine entzündliche Schwellung, der bald eine regionäre Lymphadenitis folgt. Nach ungefähr 10 Tagen kommt es zu einer allgemeinen Parasitaemie. Nach einer nicht genau bekannten Verweildauer dringen die im Blut zirkulierenden Trypanosomen aus diesem in die verschiedenen Körperzellen ein, wandeln sich hier in Leishmaniaformen um und vermehren sich (140). Histologisch imponieren sie dann als pseudozystenartige Parasitenherde in den befallenen Zellen, wo die Vermehrung stattfindet, ohne dass die Zellen Zeichen der Entartung aufweisen (78).

In der akuten Phase der Erkrankung können in fast allen Arten von Körperzellen Leishmanien angetroffen werden (176).

In der chronischen Krankheitsphase hingegen werden Parasiten so gut

wie ausschließlich in quergestreiften, glatten und Herzmuskeln gefunden (140).

Glatte, quergestreifte und Herzmuskulatur werden gegenüber anderen Körperzellen bevorzugt befallen (176).

Die Erreger können während der ersten Wochen im Blut gefunden werden. Erst in der 3.-4. Woche nehmen sie wesentlich ab und können dann nicht mehr durch direkte Untersuchung nachgewiesen werden. In seltenen Fällen werden reichlich Parasiten im strömenden Blut durch Monate und unter Umständen sogar über 1 Jahr beobachtet (143). Ferner lässt sich die akute Erkrankung durch die Komplementbindungsreaktion nach Machado-Guerreiro (79) nachweisen.

Nach fünftägiger intrazellulärer Entwicklung verlassen die Parasiten wieder als Trypanosomen die Wirtszelle und suchen die Blutbahn auf (140).

Nicht alle Leishmaniaformen bilden sich jedoch im Verlauf der fünftägigen Entwicklung zu Trypanosomen um, Die beweglichen metazyklischen Formen dringen in das zirkulierende Blut ein, während die unbeweglichen Leishmanien an Ort und Stelle oder in der näheren Umgebung der geplatzten parasitären Zelle zugrunde gehen (143),

Die Leishmanien und ihre Zerfallsprodukte verursachen nun in den befallenen Organen herdförmige und im weiteren Verlauf häufig konfluierende entzündliche Reaktionen von mitunter ungewöhnlichen Ausmaßen (143). Im Anfangsstadium treten entzündliche Infiltrate unspezifischen Charakters vorwiegend leukozytärer Natur auf. Im Verlauf der weiteren Infektion mit zunehmender Bildung von Antikörpern werden die entzündlichen Herde immer lokalisierter und sind dann vom histiozytär-monozytären Typ (143),

Im Oesophagus-, Magen- und Darmbereich werden die freigesetzten Leishmanien entsprechend der Drainage der Gewebsflüssigkeit aus der Darmmuskulatur, welche über die Lymphgefäße zwischen innerer und äußerer Muskelschicht (im Stratum intermusculare) erfolgt, mit dem Säftestrom gegen die Region des Plexus geschwemmt und fallen dort der Auflösung anheim (143). Die Ausbreitung der Leishmanien und der übrigen Zerfallsprodukte der Parasiten ist im histologischen Bild durch entzündliche Infiltrate gekennzeichnet (140). Im Bereich des Stratum intermusculare kommt es zu einer schweren Schädigung der vegetativen Ganglienzellen, die schließlich an Zytolyse zugrunde gehen (143). Man kann dabei sehr schön beobachten, dass die auflösende Wirkung nur im unmittelbaren Bereich der zerfallenden Leishmanien erfolgt, Nur ein wenig weiter weggelegene Ganglienzellen zeigen keinerlei Schädigungen (143).

Für die Neurolyse wird von Köberle (143) ein Neurotoxin verantwortlich

gemacht, das bei der Auflösung der Leishmaniaformen freigesetzt wird. Der Nachweis für das Vorhandensein eines solchen Neurotoxins wurde von Köberle durch Hunderversuche erbracht, bei denen nach Injektion von Trypanosoma-cruzi-Aufschwemmung Zerstörung der Ganglienzellen in der Großhirnrinde erfolgte (143).

Die Zerstörung des intramuralen Plexus und seiner Ganglien durch Neurotoxine hat, so folgert Köberle auf Grund mikroskopischer Untersuchungen, eine Trennung der glatten Muskelfaser von dem innervierenden Plexus zur Folge. Diese Trennung wird im histologischen Bild durch Zerstörung der Neuriten und Brüchigkeit und Zerbröckelung der Nervenfasern nachgewiesen (141).

Aus der Loslösung der glatten Muskelfasern von dem innervierenden Plexus resultiert dann funktionell nach Meinung von Köberle (141) primär eine Hypertonie und Übererregbarkeit der glatten Muskelfasern, die z. B. im Bereich der Speiseröhre dazu führt, dass sich der denervierte Oesophagus auf jeden Reiz überstark kontrahiert.

Köberle (141) weist zur Begründung darauf hin, dass es hinlänglich bekannt sei, dass die denervierte glatte Muskulatur Hypertonus und Übererregbarkeit aufweist. Er selbst hat bei zwei Megaoesophagusfällen an dem resezierten Speiseröhrenstück die Übererregbarkeit und den Hypertonus der Muskulatur nachprüfen lassen und bestätigt gefunden.

Ferner ergibt sich nach Beobachtungen Köberles (141) aus der Plexusschädigung z.B. im Bereich der Speiseröhre, wie nicht anders zu erwarten ist, eine Störung der Speiseröhrenmotilität, die zunächst mit einer Dilatation verbunden ist. Chagaskranke ohne Schluckbeschwerden zeigen nämlich häufig bei Kontrastbreiuntersuchung vor dem Röntgensschirm einen spastisch kontrahierten Oesophagus, durch den der Bariumbrei langsam, ruckweise fortschreitend und in Form kleiner Portionen Magenwärts befördert wird. Dabei kann man mitunter ein längeres Verweilen vor der Kardie beobachten, bevor es zu deren Öffnung und zum Eintritt des Kontrastmittels in den Magen kommt. Es besteht also neben einer Störung der geordneten, wellenförmig fortschreitenden Peristaltik auch eine Achalasie des Sphinkters, der sich nicht im gegebenen Augenblick öffnet (141).

Die durch Plexusschädigung verursachte Sphinkterachalasie muss nach Köberle (141) zwangsläufig zu einem längeren Verweilen der Ingesta in der Speiseröhre führen und ist die Ursache prolongierter Kontraktionen der übererregbaren, vorgeschalteten Muskulatur infolge des dauernden Reizes der stagnierenden Speisen. Dadurch wird die bedeutsame Rolle eines Sphinkters für die

Entstehung eines Megas verständlich.

Die Sphinkterachalasia allein ist nach Köberle aber keineswegs die letztlich entscheidende Ursache, denn es kommen bei der Chagaskrankheit Hypertrophien und Erweiterungen in sphinkterfreien Bereichen von Hohlorganen zur Beobachtung wie Megaduodenum und Megaileum usw. (141).

Ein Schließmuskel spielt nach Meinung von Köberle somit eine gewisse aggravierende Rolle, aber keineswegs die entscheidende. Die Erklärung liegt vielmehr im Inhalt des Organs. Es ist selbstverständlich, dass ein fester Inhalt auf die denervierte und übererregbare glatte Muskulatur einen wesentlich stärkeren Reiz ausübt als ein flüssiger und dass dessen Weiterbeförderung ein außerordentlich fein abgestimmtes Zusammenarbeiten des gesamten Muskelschlauchs erfordert, um zum Erfolg zu führen. Die ungeordnete Peristaltik vermag den festen Inhalt nicht oder nur langsam weiterzubefördern, die Verweildauer wird größer und der ständig auf die Wand ausgeübte Reiz führt zu lebhaften und lang anhaltenden Muskelkontraktionen. Das Resultat dieses Vorgangs ist die anfängliche Hypertrophie, später eine zusätzliche Dilatation und schließlich die völlige Erschöpfung mit Ausbildung eines atonischen Megadolichooesophagus oder Megadolichokolons (141).

Ganz anders liegen nach Köberle (141) die Verhältnisse bei Hohlorganen mit flüssigem, mit gasförmigem oder mit zeitweilig vorhandenem Inhalt (Magen und Dünndarm, Harn und Gallenwege, Luftröhre und die inneren weiblichen Geschlechtsorgane). In allen diesen Organsystemen hat Köberle auf Grund seiner Untersuchungen bei der Chagaskrankheit Megabildungen infolge Zerstörung der muralen Plexus theoretisch erschlossen und bereits auch verschiedentlich beobachtet. Sie sind aber selten und meist nur wenig ausgeprägt. Ein flüssiger Inhalt wird nach Köberle (141) durch jede, wie immer geartete Kontraktion in einer Richtung fortbewegt und erfordert nicht den geregelten Ablauf einer Peristaltikwelle, die für den Transport festen Inhalts unerlässlich ist. Dass auch in einem Organ mit flüssigem oder gasförmigem Inhalt eine Erweiterung bei völliger Vernichtung der Plexus auftreten kann, beweist nach Ansicht Köberles nur die Richtigkeit seiner Interpretation. Ferner lässt sich bei der Erkrankung durch *Trypanosoma cruzi* auch eine Kardiomegalie beobachten (141).

Der Megaesophagus und die Megabildungen anderer Hohlorgane bei der Chagaskrankheit lassen sich nach den Untersuchungen Köberles letztlich auf den einzig möglichen gemeinsamen Nenner der Plexuszerstörung durch das *Trypanosoma cruzi* zurückführen (141).

Die auf den ersten Blick eigenartige und unverständliche Lokalisation die-

ser Enteromegalie mit Bevorzugung ganz bestimmter Abschnitte der muskulären Hohlorgane kann man nach Ansicht Köberles neben der Intensität der Plexusschädigung ungezwungen und überzeugend durch den jeweiligen Inhalt und vereinzelt vorhandene funktionelle Verschlussmechanismen erklären (141).

b) Achalasie ohne Chagas'sche Erkrankung

Für den süd- und mittelamerikanischen Megaoesophagus im Rahmen der Chagaskrankheit dürfte damit die Frage nach der Ätiologie und Pathogenese durch die Untersuchungen von Köberle weitgehend gelöst sein.

Erhebliche Schwierigkeiten begegnet jedoch eine Klärung der Ursache und Krankheitsentstehung des Megaoesophagus sive Achalasie in Ländern außerhalb Süd- und Mittelamerikas, in denen weder eine Chagas'sche Erkrankung noch die Überträger des *Trypanosoma cruzi*, nämlich die verschiedenen Triatomen beobachtet worden sind.

Im Gegensatz zu dem häufigen Vorkommen des Megaoesophagus in Brasilien, wo z.B. in zwei Städten mit weniger als 50 000 Einwohnern 1948 und 1950 3 500 Fälle dieser Erkrankung gezählt wurden (186) und dem in Brasilien endemischen Vorkommen der Chagaskrankheit lassen sich bei der in den europäischen Breiten seltenen Achalasie keine augenfälligen Beziehungen zu irgendeiner Infektionskrankheit herstellen.

Zwar zeigen die histologischen Untersuchungen an Operations- und Sektionsmaterial Achalasiekranker in Europa gleichfalls von den ersten Krankheitstagen an entzündliche Prozesse in der Tunica mucosa, submucosa, muscularis und im Stratum intermusculare, denen im Endzustand Sklerose in allen Wand-schichten, Hypertrophie der Muscularis und degenerative Veränderungen des intermuskulären Plexus folgen, es liegen aber noch keine speziellen serologischen und histologischen Untersuchungen an Achalasiepatienten vor, um hier auf einen Krankheitserreger als Ursache der Plexuszerstörung schließen oder einen solchen ausschalten zu können.

In unseren eigenen Fällen ließ sich rein anamnestisch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und kürzere oder längere Zeit vorausgegangene Infektionskrankheiten erkennen. Außer den üblichen Kinderkrankheiten und einer in einem Fall lange vor der Erkrankung ausgeheilten Gonorrhoe konnten wir keine anderen durchgemachten Infektionskrankheiten erfragen.

Schmidt (245) veröffentlichte den Fall einer 64 jährigen Patientin, die En-

de September 1957 bei der ersten Welle der pandemischen Grippe mit hohem Fieber, Bronchopneumonie, Appetitlosigkeit, zunehmendem Brechreiz und erschwertem Schluckakt erkrankte. Nachdem am 15. Tag das Essen unmöglich geworden war und die Patientin nur schluckweise über den Tag verteilte geringe Flüssigkeitsmengen zu sich nehmen konnte, bestätigte die Röntgenkontrolle in diesem Stadium die vermutete und erhebliche Stenose des untersten Oesophagusabschnittes. Bei der sinistrotransthorakalen Operation am 29. Krankheitstag fanden sich ausgedehnte, besonders vom Unterlappen ausgehende, pleuropulmonale, teils ältere, teils frisch entzündliche Adhäsionen. Der Oesophagus zeigte sich nach Eröffnung der Pleura mediastinalis besonders an der Vorderseite von einer gut 1 cm dicken Schwielenplatte wie von einem Panzer eingeschnürt, die vom Hiatus bis gut handbreit darüber reichte. Das durch Myektomie erzielte Präparat zeigte histologisch eine unspezifisch sklerosierende Entzündung. Die Frage eines Zusammenhanges zwischen dem grippalen Infekt und der sklerosierenden Entzündung wäre zu diskutieren, man muss jedoch berücksichtigen, dass bereits 15 Tage nach dem Auftreten der Erkrankung eine leichte Dilatation der Speiseröhre bestand, die wohl kaum in so kurzer Zeit entstanden sein konnte.

Die Diphtherie als mögliche Ursache der Achalasie ist von mehreren Autoren (30, 56,137) in Erwägung gezogen worden. Cameron (30) war der Ansicht, dass die Zerstörung des Auerbach'schen Plexus bei der (europäischen) Achalasie, auf toxische Diplokokken (Pneumokokken) zurückzuführen sei. Es fehlen jedoch systematische Untersuchungen in dieser Richtung (121). Imdahl (121) kennt in seinem Krankengut je 1 Patienten, bei dem sich das Krankheitsbild im unmittelbaren Anschluss an eine Trichinose, an eine eitrige Appendizitis, an eine Grippe und an eine Diphtherie entwickelte.

Aus statistischen Untersuchungen in Deutschland gewinnt man jedenfalls den Eindruck, dass es sich beim Megaoesophagus sive Achalasie der Speiseröhre um eine erworbene Krankheit handelt, da bei der Mehrzahl der Patienten beiderlei Geschlechts die ersten Symptome zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auftreten und selbst im hohen Lebensalter noch Erkrankungen vorkommen, während Erkrankungen im Pubertätsalter seltener sind (120).

Da nun bei den Megaoesophagus- bzw. Achalasiefällen außerhalb des Verbreitungsgebietes der Chagaskrankheit ein Zusammenhang der auch hier beobachteten Plexusschädigung mit einer anderen Infektionskrankheit nicht exakt untersucht wurde und auf Grund der anamnestischen Angaben der Patienten, der Häufigkeit des Vorkommens und der in europäischen Breiten endemischen und epidemischen Erkrankungen nicht augenfällig ist, muss man bei diesen Fäl-

len -solange ein Erreger und seine toxische Wirkung auf den intermuskulären Plexus und die übrigen Wandstrukturen nicht nachgewiesen werden kann- auch andere Faktoren diskutieren, die für die Entstehung einer Achalasie unter dem Bild der Plexusschädigung bzw.- Zerstörung und Hypertrophie der Muscularis und ferner einer Sklerose des Bindegewebes im Endzustand verantwortlich gemacht oder ausgeschlossen werden könnten.

So wurde z.B. nach Trennung der Kardial- oder höherer Abschnitte des Oesophagus von den versorgenden Vagusfasern an Hunden neben dem funktionellen Bild einer Achalasie wenige Tage nach Durchschneidung des Vagus oder auch bestimmter Vagusfasern in den entsprechenden Oesophagusabschnitten Degeneration verschiedener Stärke bis zum staubkörnigen Zerfall der Ganglienzellen beobachtet (228).

An Stelle der zugrundegegangenen Ganglienzellen fanden sich gelegentlich Rundzellinfiltrate. Daneben beobachtete man aber auch gut erhaltene, offenbar autonome Ganglienzellen. Man könnte nun zunächst einen ähnlichen Vorgang nach einer zerstörenden Vaguserkrankung für den Menschen annehmen. Diese tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse lassen sich aber allein schon vom Pathophysiologischen her gesehen schwer auf die menschliche Achalasie der Speiseröhre übertragen, weil in eingehenden Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Achalasie nach bilateraler Vagotomie im subbifurkalem Bereich der Speiseröhre bei Versuchstieren (165, 226,267) und kurz oberhalb des Zwerchfells beim Menschen (50, 65) nur *passagerer Natur* ist und wieder andere Autoren nachzuweisen vermochten, dass eine bilaterale cervicale Vagotomie (59,250,285) und die völlige Denervierung der Speiseröhre (267) zwar dauernden Verschluss des untersten Speiseröhrenendes und Lähmung der Speiseröhre mit nachfolgender Dilatation hervorruft, aber mit dem Leben unvereinbar ist, da sie mit tödlichen Aspirationspneumonien endet.

Deshalb ist es auch nicht sehr wahrscheinlich, dass die von mehreren Autoren (21,49, 138, 154) bei Achalasiefällen makroskopisch und histologisch beobachteten zerstörenden Veränderungen des Vagus für die Erkrankung der Speiseröhre verantwortlich gemacht werden können. Gegen eine ursächliche Bedeutung einer Vaguserkrankung sprechen auch die Befunde eines weiteren Autors (165), der bei Sektion von 13 Achalasiefällen in 10 Fällen die Nervi vagi genau untersuchte und keinerlei pathologische Veränderungen trotz fortgeschrittener Achalasie fand.

An Hand von 5 Fällen von Megaesophagus nach Yperitvergiftung wurde die Vermutung geäußert, dass es sich hierbei ursächlich um eine Nervenschädigung durch Gelbkreuzgas, das in die tieferen Oesophagusabschnitte eingedrungen

gen ist, nämlich um eine oesophago-neurite handelt (293). Nach Meinung eines anderen Autors (141) ist die Interpretation der beiden Autoren vollkommen richtig, wenn auch der morphologische Beweis für diese Plexuszerstörung durch das Yperit nicht erbracht werden konnte, weil es sich um rein klinische Beobachtungen handelte.

In jüngster Zeit sind durch histologische Beobachtungen an 1 Fall (77) und auf Grund von histologischen Untersuchungen an einem Gewebstück aus der Tunica muscularis des verengten Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation bei einem 15 jährigen Patienten die Möglichkeit eines angeborenen Fehlens der Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus im kontrahierten Abschnitt zur Diskussion gestellt worden (14). Die Autoren (14,77,266) sehen in den Befunden eines völligen Fehlens von Ganglienzellen im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation gewisse Ähnlichkeiten zum Megakolon congenitum, der Hirschsprung'schen Erkrankung, von der man heute weiß, dass im Bereich des verengten Kolonsegmentes der Plexus myentericus congenital fehlt, wobei die intramuralen Plexus manchmal durch neuromartige Bündel praeganglionärer Fasern ersetzt sind (114). Die Entzündung der Speiseröhrenwand soll in dem zuletzt genannten Achalasiefall sekundär auf die Stauung der Ingesta in der Oesophaguswand zurückzuführen sein (14).

Sicherlich ist für die Achalasie eine dem Megakolon congenitum analoge Pathogenese in Form eines kongenitalen Fehlens des Plexus myentericus im Bereich des verengten Segmentes denkbar. Wir sind aber auf Grund der Angaben (14), dass sich auf der ganzen Länge des untersuchten Gewebes keine Ganglienzellen, jedoch zahlreiche, kräftige Bündel markloser oder markarmer Nervenfasern, spärliche Lymphozyteninfiltrationen, leichtes Oedem und geringfügige Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes nachweisen liessen, und der wiedergegebenen histologischen Abbildung, auf der deutlich ein vernarbtes Ganglion mit mehreren Kapillaren am Rande des Ganglionanschnitt zu sehen ist, der Ansicht, dass es sich hier ebenfalls um eine abgelaufene sklerosierende Entzündung mit Zerstörung der Ganglienzellen handelt,.

Auszählergebnisse der Ganglienzellen des intermuskulären Plexus in 1 mm hohen Ringen des unteren Speiseröhrendrittels bei 45 Normalfällen haben ergeben, dass die individuellen Werte erheblich schwanken, aber mit zunehmendem Alter die Anzahl der Ganglienzellen etwa um die Hälfte abnimmt (145). Es ist denkbar, dass eine konstitutionelle Minderfunktion des Plexus myentericus im unteren Speiseröhrenabschnitt in Verbindung mit der während des Lebens erfolgenden Ganglienzellabnahme ohne weiteres zur Achalasie führen kann. Dies ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich, da die histologischen Untersuchungsergebnisse für entzündliche Prozesse mit anschließender Vernarbung im Bereich der Gang-

lien sprechen und an Chagasfällen gezeigt werden konnte, dass erst bei mehr als 90 % Denervierung der Speiseröhre eine Achalasie auftritt;

Durch Injektion von 2 ccm 5 % Phenollösung (44) zwischen die longitudinale und innere Muskelschicht der hiatalen und abdominalen Speiseröhre oder durch intramuskuläre Einspritzung von Dondren (4) und ferner durch Erzeugung einer Ischaemie im Bereich der abdominalen Speiseröhre mittels Kälteschädigung (4) oder zweier Ligaturen im Abstand von 2 cm (179) versuchte man bei Katzen, Hunden und Kaninchen von den Beobachtungen einer Plexuszerstörung (44) bzw. einer Sklerosis (4,283) der oesophagogastrischen Verbindung bei der menschlichen Achalasie ausgehend gleichfalls der Ätiologie und Pathologie der Achalasie beim Menschen näher zu kommen.

Man erreichte morphologisch mit Injektion von 2 ccm 5 % Phenollösung zwischen die Muskelschichten der oesophagogastrischen Verbindung eine Schädigung der intramuralen Ganglienzellen des betreffenden Speiseröhrenabschnittes, eine Veränderung an den Muskelfasern ließ sich nicht nachweisen (44). Die Injektion von Dondren und Erzeugung einer Ischaemie durch Unterkühlung oder Ligaturen im Bereich der oesophagogastrischen Verbindung hatte morphologische Veränderungen aller Gewebelemente und bei Injektion von Dondren und Unterkühlung sogar die Zerstörung aller Ganglienzellen des betroffenen Speiseröhrenabschnitts zur Folge.

Diese experimentell erzeugten Veränderungen einzelner oder aller Gewebelemente der oesophagogastrischen Verbindung rief nun bei allen angewandten Methoden das pathophysiologische Bild einer Speiseröhrenachalasie hervor.

Ein Autor (4,4a), der nach längerem Bestehen der Achalasie außerdem Wandabschnitte oberhalb der experimentell geschädigten Bezirke der oesophagogastrischen Verbindung untersuchte, stellte histologisch auch hier eine starke Hypertrophie der Muskulatur, auffällige Anhäufung von Rundzellen im Stratum intermusculare und Veränderungen an den Ganglienzellen fest, die zum Teil vollkommen geschwunden und durch proliferierende Kapsel- und Stützzellen ersetzt waren und zum Teil erhebliche Veränderungen aufwiesen. Leider wurden keine exakten Angaben darüber gemacht, wie weit oral von dem experimentell geschädigten Bezirk der oesophagogastrischen Verbindung die Gewebsexcisionen entnommen worden sind. Stammen die Gewebsexcisionen nämlich aus der unmittelbaren Nähe des experimentell geschädigten Bezirks, so sind die vorher erwähnten histologischen Befunde auf die vom Schädigungsort fortgeleiteten Prozesse zurückzuführen. Wurden die untersuchten Gewebstücke aber weiter vom experimentell geschädigten Gewebe entfernt im Bereich der Dilatation entnommen, dann sind die entzündlichen Veränderungen des intermuskulären Plexus

einer Stagnationsoesophagitis zuzuschreiben. Es wäre von Bedeutung zu wissen, ob durch eine Stagnationsoesophagitis Plexusveränderungen hervorgerufen werden.

Mit diesen experimentellen Untersuchungen wäre nun der Beweis erbracht, dass beim Versuchstier eine Schädigung des intramuralen Plexus (44) oder aller Gewebselemente (4,179) der oesophagogastrischen Verbindung ausreicht, um das Krankheitsbild der Achalasie hervorzurufen. Ob sich aber eine Verbindung zwischen diesen experimentellen Ergebnissen und der Entstehung einer Achalasie beim Menschen durch zahlreiche Schübe einer lokalen Stauungs-oesophagitis, durch Ischaemie infolge einer Zirkulationsstörung (179) oder durch Durchblutungsstörung mit nachfolgender Hypoxydose (4) im oesophagogastrischen Bezirk herstellen lässt, die jeweils zu einer Schädigung der Ganglienzellen und der anderen Gewebselemente führen würden, ist fraglich.

Letztlich bleibt noch -mehr aus historischen Gründen- eine Erörterung der Hypothesen, die bei der Beschäftigung mit dieser Krankheit von vielen Autoren für die Ursache und das Wesen der Achalasie unabhängig von pathohistologischen und pathophysiologischen Untersuchungsergebnissen aufgestellt wurden.

v. Hacker hat die Meinung ausgesprochen, dass bei einer ganzen Reihe von diffusen Ektasien der Speiseröhre, bei denen eine Stenose nicht nachweisbar ist, ein angeborener Zustand vorliegt, ähnlich dem von Hirschsprung beschriebenen Megakolon. Er nahm an, dass es sich hierbei um eine angeborene Innervationsstörung von Seiten des Vagus handelt und dass Falten- und Ventildbildung sowie eine direkte Abknickung das Hindernis für das Vordringen der Speisen bilden (92). Zahlreiche Autoren haben sich dem Gedanken einer kongenitalen Ursache der Achalasie angeschlossen (10, 11,164,182,195,197,213, 237, 249, 242,262) und ihn verschiedentlich variiert. Sie sprechen von kongenitaler Funktionsstörung der Kardial (164), kongenitaler Minderwertigkeit des vegetativen Nervensystems (195,262), kongenitaler Dilatation (182,213) und Kardialforixfehlern (111,237).

Gegen eine kongenitale Verursachung des Megaesophagus sive Achalasie spricht jedoch allein schon unabhängig von der Kenntnis der pathologischen und pathohistologischen Veränderungen das häufigste Auftreten der Erkrankung zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (120), Selbst wenn man für die Achalasie im Kindes- und Jugendalter als Ursache ein angeborenes Fehlen des Plexus myentericus im engen Segment der Speiseröhre (14,77,266) annehmen möchte, so stellt sich doch die Frage, ob die Speiseröhre über dem plexuslosen Segment 5, 10 oder mehr Jahre post partum symptomlos kompensiert sein kann. Beim Me-

gastrolon congenitum besteht schon bei der Geburt infolge der fehlenden intramuralen nervösen Versorgung im Bereich des engen Segmentes ein mehr oder weniger kompletter Darmverschluss, der zu einer sofortigen Dilatation unmittelbar oberhalb des Segmentes führt (141).

Netter hat die Möglichkeit der Entstehung einer Dilatation der Speiseröhre aus einfacher Atonie behauptet und durch die Mitteilung einer Beobachtung plausibel zu machen versucht (194). Er stützte seine Ansicht darauf, dass in seinem Fall ein wesentliches Hindernis für die Sonde nicht bestand, dass der betreffende Patient selbst ein sehr starkes Rohr unschwer in den Magen einzuführen imstande war, dass die Größe des Sackes wechselte und dass flüssige Massen in den Magen hineinsickerten. Die Ansicht von der primären Atonie als Ursache der Achalasie wurde in der Folgezeit von weiteren Autoren (132, 234, 277) vertreten. Auf Grund der druckmanometrischen und röntgenologischen Untersuchungen der Speiseröhre bei der Achalasie im Bereich der Dilatation und im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation muss man jedoch annehmen, dass die Speiseröhrenwand auch im Bereich der Dilatation einen obschon verminderten Tonus aufweist und Motilität zeigen kann und sich deshalb jede weitere Diskussion der Hypothese einer primären Atonie und ihrer Ursachen erübrigt,

v. Mikulicz hat auf Grund seiner oesophagoskopischen Untersuchungen als Ursache der Entstehung der diffusen Dilatationen einen primären Spasmus der Kardia angenommen und war der Ansicht, dass die Dilatation und die in der Regel beobachtete beträchtliche Hypertrophie der Oesophagusmuskulatur nur eine Folge der funktionellen Stenose der Kardia sei, ähnlich wie die Dilatation respektive exzentrischen Hypertrophien bei anderen muskulösen Organen über pathologischen Engen (Herzhöhlen, Blase, Darm usw.) (183).

Zu dem Zeitpunkt, wo Mikulicz für die Entstehung der diffusen Dilatation der Speiseröhre einen Krampf der Kardia annahm, vertrat er allerdings die Meinung, dass unter normalen Verhältnissen kein Abschluss zwischen Speiseröhre und Magen bestehe. v. Mikulicz musste daher jeden Verschluss, den er nachweisen konnte, als pathologisch ansehen. Erst später (184) hat er zugegeben, dass dieser Abschluss auch unter normalen Verhältnissen vorhanden ist (93). Die Hypothese des Kardiospasmus ist demnach durch Verkennung des normalen Schlussmechanismus entstanden.

In Bezug auf den eigentlichen Grund des Kardiospasmus konnte v. Mikulicz -wie er selbst betonte (184)- nichts Tatsächliches anführen und wollte sich daher einer Äußerung über die verschiedenen Möglichkeiten (primäre Neurose, primäre Oesophagitis mit konsekutivem Kardiospasmus) enthalten. Nur in einem Fall, der mit einem Ulcus ventriculi verbunden war, wählte Mikulicz

einen Zusammenhang zwischen dem Ulcus und dem Kardiospasmus herstellen zu können.

Andere Autoren, die sich der Ansicht von Mikulicz anschlossen, dass das Wesen der Erkrankung in einem Spasmus der Kardia liege, fanden eine Fülle von Faktoren, die sie für die Entstehung eines Kardiospasmus verantwortlich machten:

1. Eine reflektorische Reizung des Vagus durch Oesophagitis, Fissuren der Kardia, Verlagerung des Oesophagus, Druck von der Leber her, Empfindlichkeit gegenüber artfremdem Eiweiß bzw. reflektorische Reizung des Vagus durch Erkrankung des Gastrointestinaltrakts wie Appendicitis, Cholecystitis, Tumoren (131) und Bauchwanderkrankungen (181).
Einen gesteigerten Tonus des Vagus auf Grund reflektorischer Reizung durch Ulceration der Speiseröhre oder des Magens, durch Oesophagitis und Divertikel (105). Reflexkontraktionen durch sauren Reflux (269). Reizung durch schlechtes Kauen (81).
2. Neurogene Ursachen (109):
Störungen im übergeordneten Vagus- und Sympathicusbereich (103).
Überwiegen der sympathischen Innervation (136). Störungen des Nervenplexus (185 b).
3. Psychogene Ursachen;
Neurotische Disposition, Gemütserschütterungen (13,256), neuropathische Ursachen (32), Neurose (24), psychische Traumen (102) und psychogene Einflüsse (162,174,180,236,287).

Was nun das Vorhandensein eines Spasmus der Kardia im Grundsätzlichen angeht, so kann man nach den bis jetzt bekannten vergleichenden druckmanometrischen Untersuchungsergebnissen im Sphinkterbereich des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation bis zur anatomischen Kardia wohl behaupten, dass ein hypertonisch spastischer Zustand in diesem Bezirk bei der Achalasie nicht besteht.

Berücksichtigt man jedoch die Tatsache, dass durch die intraluminale Druckmessung keine weiteren Aussagen über den Funktionszustand der glatten Muskulatur im funktionellen Sphinkterbereich bei der Achalasie gemacht werden können, so vermag man auf Grund der druckmanometrischen Untersuchungen allein nicht zu unterscheiden, ob sich die praktisch denervierte Muskulatur im Sphinkterbereich des Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation nun in einem spastischen Kontraktionszustand befindet oder nicht. Diese Frage könnte erst dann mit Sicherheit beantwortet werden, wenn vergleichende Messungen der Aktionspotentiale der glatten Muskulatur im Bereich des funktionellen unteren Oesophagussphinkters bei Gesunden und Achalasiekranken durchgeführt würden, welche Rückschlüsse auf den Funktionszustand der glatten Muskulatur in diesem Bereich erlaubten.

Somit ist die Hypothese des Bestehens eines Spasmus des unteren Oesophagussphinkters bei der Achalasie weder bewiesen noch ad absurdum geführt. Denn

es ist denkbar, dass die Achalasie des funktionellen unteren Oesophagussphinkters auf spastische Zustände der glatten Muskulatur desselben im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation zurückzuführen ist.

Würde man jedoch rein spekulativ einen Spasmus der glatten Muskulatur im Bereich des unteren funktionellen Oesophagussphinkters annehmen, so müssten trotzdem die unter Punkt 1-3 für diesen Spasmus angeführten Faktoren sehr in Frage gestellt werden.

Die unter Punkt 3 angeführten Faktoren bedürfen dennoch einer besonderen Erörterung, weil auf Grund der anamnestischen Untersuchungen (120,256, 278) nicht gezeugnet werden kann, dass ein Zusammenhang zwischen dem ersten Auftreten der Symptome einer Achalasie und einer Gemüterschütterung bestehen kann, ferner, dass Perioden seelischer Belastung das Leiden verschlimmern können. Schließlich gehört auch die Speiseröhre zu jenen Organen, an denen sich psychische Erlebnisse physisch realisieren können. Es ist nur fraglich, ob Gemüterschütterungen als eigentliche Ursache der Achalasie angesprochen werden können,

Aufschlussreich in dieser Hinsicht sind die anamnestischen Angaben über zahlreiche brasilianische Megaoesophagusfälle im Rahmen der Chagaskrankheit, bei denen die Erstursache bekannt ist. Man findet (141) kaum einen Chagaskranken, der nicht berichtet, dass die ersten Schluckbeschwerden mit irgendeinem unangenehmen Ereignis zusammenfallen und viele erklären spontan, dass die Schluckbeschwerden außerordentlich wechseln, ja manchmal für lange Zeit so gut wie völlig schwinden. Fragt man daraufhin genauer nach, dann sind es immer Perioden innerer oder äußerer Schwierigkeiten, die von einer Verschlechterung des Leidens begleitet sind. Oft genügt die Spitalsaufnahme dieser Kranken mit Chagasmegaoesophagus allein, um durch die geregelte Lebensweise und das Gefühl des Geborgenseins eine geradezu staunenswerte Besserung herbeizuführen, die unter Umständen so eindrucksvoll ist, dass der Patient mit Chagasmegaoesophagus die Operation für überflüssig hält und daher verweigert.

Wenn auch in vielen Fällen von Megaoesophagus im Rahmen der Chagaskrankheit am Anfang der Beschwerden ein mehr oder weniger eindrucksvolles Trauma physischer, wesentlich häufiger allerdings psychischer Natur steht, so kommt doch diesem lediglich eine Bedeutung als auslösender Faktor zu (141).

Köberle (141) und wir mit ihm möchten annehmen, dass dies auch für alle Megaoesophagi bzw. Achalasie der Speiseröhre mit einer anderen Ursache als die Chagaserkrankung Gültigkeit besitzt.

Guisez (83) vertrat neben anderen Hypothesen hinsichtlich der Achalasie

(82, 83, 85, 86, 87) die Ansicht, dass in vielen Fällen von einem Phrenospasmus gesprochen werden kann und deutete damit an, dass der Krampf von der quergestreiften Muskulatur des Zwerchfells ausgehe, was Duformantel (51) direkt behauptete.

Genauer formuliert müsste es sich jedoch bei der Annahme eines Zwerchfellspasmus um eine tonische oder klonische Kontraktion der quergestreiften Zwerchfellmuskulatur handeln, die sich auf den Bereich der Crura medialis beschränkt.

Nach einer erst kürzlich hierzu geäußerten modifizierten Ansicht (222) wird bei der Achalasie die notwendige Eröffnung der Kardialmuskulatur durch eine Hypertrophie und einen erhöhten Tonus der Hiatusschlingen verhindert. Gegen die Hypothese sprechen jedoch die Ergebnisse druckmanometrischer Untersuchungen (Autoren siehe 121) im Anschluss an Kardiomyotomien, bei denen prinzipiell eine Verletzung der Hiatusschlingen vermieden worden war, die eine deutliche Senkung der Drucke im Speiseröhrenabschnitt unterhalb der Dilatation zeigten. Gegen die obenstehende Auffassung (222) sprechen ferner Beobachtungen mehrerer Autoren (siehe 121), dass die Achalasie mit einer Hiatusinsuffizienz vergesellschaftet sein kann.

Trotzdem lässt der tierexperimentelle Nachweis, dass überhaupt atmungsabhängige Regulationen die Motilität der Hiatusschlingen bestimmen können (122), einen Hiatusspasmus als Resultat einer reflektorischen Fehlsteuerung nicht ganz unmöglich erscheinen (121). Diese Hypothese bedarf aber der Bestätigung (121).

Jackson (129) und Jackson und Jackson (130), welche die Ansicht vertreten, dass das untere Oesophagusende durch die beiden Zwerchfellpfeiler gegen den Magen verschlossen wird, stellten die Hypothese auf, dass in vielen Fällen der Achalasie der ätiologische Hauptfaktor nur die mangelnde Öffnung der Hiatuszwinge und nicht irgendeine spastische Kontraktion derselben ist. Gegen diese Auffassung sprechen gleichfalls die Befunde, dass durch Kardiomyotomien unter Vermeidung einer Hiatusverletzung eine Drucksenkung im Bereich des funktionellen Sphinkters auftritt und die Vergesellschaftung der Achalasie mit einer Hiatusinsuffizienz.

Einhorn (54) und andere Autoren (12,16,163,225) haben aus ihren Beobachtungen den Schluss gezogen, dass sich die Kardialmuskulatur bei dem vorliegenden Krankheitsbild während des Schluckens wahrscheinlich nicht mehr reflektorisch öffnet, wobei der Kardiasphinkter nach Rieder (225) normalen Tonus besitzen soll.

Für die Vorstellung von dem "Ausbleiben der Erschlaffung des Kardiasphinkters" prägte Hurst (115, 116) die Bezeichnung "Achalasie".

Adams und Davis (2,40) sahen die Ursache der Achalasie in einer neuro-

muskulären Inkoordination des unteren Oesophagusendes, Recalde (220) in einer Koordinationsstörung des Auerbach'schen Plexus, Hurst (115, 116) und Rake (218) machten für die Achalasie eine organische Erkrankung des Auerbach'schen Plexus verantwortlich.

Die Hypothese, dass bei dem vorliegenden Krankheitsbild die Obstruktion durch ein Ausbleiben der Erschlaffung des funktionellen unteren Oesophagusphinkters verursacht wird, hat sich insofern als richtig erwiesen, als tatsächlich eine Eröffnung des Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation in Antwort auf das Schlucken ausbleibt und ein hypertonisch spastischer Zustand ausgeschlossen werden kann. Ferner wurden Hurst und Rake in ihrer Anschauung bestätigt, dass für die Achalasie eine Plexusveränderung verantwortlich gemacht werden muss.

Die Bezeichnung "Achalasie" stellt aber trotzdem einen Notbehelf dar, weil, wie schon im Kapitel der Hypothese des Kardiospasmus angedeutet wurde, auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse keine endgültigen Schlüsse auf den Funktionszustand der glatten Muskulatur im Bereich des Speiseröhrenabschnittes unterhalb der Dilatation gezogen werden können,.

Die Frage nach der Ursache der Plexuszerstörung bleibt hier wie bei den anderen Theorien vollkommen unbeantwortet.

C . Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Einleitung wird die pathologische Anatomie und Physiologie der Speiseröhrenachalasie nach den bis heute vorliegenden Untersuchungsbefunden wiedergegeben.

Der derzeitige Stand des histologischen Aufbaus der normalen Speiseröhrenwand wird beschrieben.

Nach einer ausführlichen Darlegung der bereits in der Literatur vorhandenen mikroskopischen und submikroskopischen Untersuchungsergebnisse der Speiseröhrenwand bei der Achalasie wird an Hand von 6 eigenen Fällen pathologisch die Art der qualitativen und quantitativen Veränderungen des intramuralen Nervensystems der Speiseröhre insbesondere des Speiseröhrenabschnitts unterhalb der Dilatation in Verbindung mit den Veränderungen der übrigen Strukturelemente der Speiseröhrenwand in diesem Bereich geprüft und beschrieben.

Diese Untersuchungen an Gewebstücken aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen führten zu folgendem Ergebnis:

Die Mukosa aus dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen eines Achalasiefalles bietet keinen Anhalt für ausgeprägte entzündliche Veränderungen.

Die Längs- und Ringmuskelschicht der Tunica muscularis im Übergangsbereich Oesophagus - Magen weist in allen 6 Fällen eine deutliche Hypertrophie, leichte Dissoziation der Muskelfasern und Vermehrung des Bindegewebes zwischen denselben auf. In 2 von 6 Fällen finden sich kleine ovale bis runde Infiltrate polymorphkerniger Leukozyten in den Muskelfaserbündeln. Bei einigen Fällen sind zwischen den Muskelfaserbündelchen vereinzelt Erythrozyteninfiltrate zu beobachten.

Im Stratum intermusculare der Tunica muscularis lassen sich teils oedematöse Dissoziation, teils Vermehrung des Bindegewebes oder Sklerose in allen Fällen nachweisen. 2 der 6 Fälle zeigen um die Gefäße sowie diffus im Bindegewebe verstreut Ansammlungen polymorphkerniger Leukozyten. In einem Teil der Fälle sieht man eine vermehrte Vascularisation des intermuskulären Bindege-

webes und Verdickung der Gefäßwände. Gelegentlich kann man auch Erythrozyteninfiltrate nachweisen, die wie jene im Bereich der Tunica muscularis sicher bei der Praeparatexcision entstanden sind. In einigen Fällen sind vereinzelt leicht gequollene Achsenzylinderbruchstücke eingestreut.

Umgeben von diesen Bindegewebsverhältnissen besteht bei den meisten Ganglionanschnitten mehr oder weniger deutliche Kern- bzw. Zellzunahme pro Flächeneinheit, die zum größten Teil auf das Auftreten und die Dichte von Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernanschnitten und zum geringsten Teil auf Rundzellinfiltrate zurückzuführen ist. Die Zunahme der Zellen mit spindelförmigen, längsovalen, runden und polymorphen Kernen pro Flächeneinheit der im Schnitt getroffenen Ganglien trägt proliferativen Charakter. Die Ganglionanschnitte zeigen teilweise das Bild der Vernarbung, in einigen Fällen das Bild der Dissoziation.

Nur ein Teil der im Schnitt getroffenen Ganglien enthält Ganglienzellen, sie können sogar vollkommen fehlen. Auch in Bezug auf den ganglienzellhaltigen Ganglionanschnitt lässt sich eine Verminderung in der Anzahl der Ganglienzellen feststellen. Die Ganglienzellen zeigen teils normales Aussehen, teils pathologische Veränderungen im Sinne feinkörniger oder grobkörniger Zellschwellung mit ganz vereinzelter Hauptdendritenschwellung oder im Sinne einer Kolliquationsnekrose. Ferner lassen sich an den Stellen zugrunde gegangener Nervenzellen Hüllzellknötchen nachweisen. Gelegentlich findet man in den Ganglionanschnitten neuromartige Proliferation praeganglionärer Nervenfasern.

In den Anschnitten primärer extraganglionärer Faserstränge treten vorwiegend Zellen mit spindelförmigen und polymorphen Kernen auf. Bei einzelnen primären Faserbündeln kann man eine Dissoziation oder Schwellung derselben beobachten. In einzelnen Fällen besteht körniger oder vakuoliger Zerfall der in die Remak'schen Fasern eingeschmiegtten Achsenzylinder. Bei einem Fall lässt sich eine Infiltration polymorphkerniger Leukozyten innerhalb des Anschnitts eines primären Faserstrangs nachweisen.

Ferner wird an 4 Kaninchen experimentell die Frage geprüft, ob durch die therapeutische Dehnung der unteren Speiseröhre und der Kardia Zerreißen der Muskelwand und damit Veränderungen an ihren nervösen Elementen entstehen können, welche möglicherweise das histologische Untersuchungsergebnis beeinflussen.

Dabei haben die histologischen Untersuchungen der Praeparate aus dem untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen vor und nach der Dehnungsbehandlung bei Kaninchen folgendes ergeben:

Durch die Dehnung kann es zum Durchriss der Ringmuskulatur des untersten Oesophagus mit Erythrozyteninfiltrationen in den Wandschichten und selten zu leichter Ganglienzellschwellung oder Kolliquationsnekrose im untersten Oesophagus und dem Übergangsbereich Oesophagus - Magen kommen. Eine leichte Ganglienzellschwellung ist vereinzelt auch in den normalen Vergleichspräparaten zu beobachten. Das durch experimentelle Dehnung erzeugte histologische Bild gleicht jedoch in keinem Fall den pathohistologischen Befunden von nicht gedehnten Frühfällen der Achalasie und von Achalasiefällen bei denen das Präparat erst nach Dehnungsbehandlung bei einer später durchgeführten Operation entnommen wurde.

Es ist daher anzunehmen, dass eine vorausgegangene therapeutische Dehnung des untersten Oesophagus und des Übergangsbereichs Oesophagus – Magen bei der Achalasie das pathohistologische Geschehen nur geringfügig beeinflussen wird.

Aus den in der Literatur vorliegenden und eigenen histologischen Befunden, die in den einzelnen Wandschichten und Wandabschnitten der an Achalasie erkrankten Speiseröhre erhoben worden sind, lässt sich das folgende pathohistologische Gesamtbild ableiten:

In der Tunica mucosa, Tunica submucosa, Tunica muscularis und besonders im Stratum intermusculare sind bei der Achalasie von den ersten Krankheitstagen an entzündliche Prozesse nachzuweisen, denen Veränderungen und Zerstörungen einzelner Gewebelemente folgen. Es werden einerseits das Muskelgewebe und das interstitielle Bindegewebe, andererseits die Nervenstrukturen der Oesophaguswand betroffen.

Als Endzustand findet man eine ausgesprochene Sklerose oder wenigstens eine Vermehrung des Bindegewebes in der Submukosa, zwischen den Muskelbündeln, den einzelnen Muskelzellen und im Stratum intermusculare. Ferner wird Hypertrophie, Atrophie, hyaline Degeneration, Nekrose oder Verkalkung der Muskelfasern beobachtet.

Im submikroskopischen Bild bestehen nur mehr restliche Kontakte zwischen den einzelnen glatten Muskelzellen durch Protoplasmabrücken und Membrankontakte. Zudem kommt es zu ausgedehnter Vakuolisierung des Zytoplasmas glatter Muskelzellen.

Im Bereich der Ganglien kommt es zu degenerativen Veränderungen an den Ganglienzellen (Zellschwellung, Hauptdendritenschwellung, Kolliquationsnekrose), wobei die Veränderungen bis zum restlosen Ausfall der Ganglienzellen

(Hüllzellknötchenbildung) reichen können. Eine Neuropilemstruktur ist in letzterem Falle innerhalb des Ganglion nicht mehr nachweisbar. Sie wird durch Narbengewebe in Form von proliferierenden Zellen mit spindelförmigen, ovalen, runden und polymorphen Kernen ersetzt. Vereinzelt kann man in den Ganglien neuromartige Proliferation präganglionärer Nervenfasern erkennen.

Die primären extraganglionären Faserstränge zeigen gelegentlich Dissoziation oder Schwellung und in einzelnen Fällen körnigen und vakuoligen Zerfall der Nervenfasern.

Für die Megaoesophagusfälle im Rahmen der Chagaskrankheit kann die Ätiologie der pathohistologischen Veränderungen als geklärt gelten. Die entzündlichen Prozesse und die Plexuserstörung im Bereich der ganzen Speiseröhrenwand lassen sich bei der Chagaskrankheit auf das Neurotoxin bzw. die toxischen Zerfallsprodukte des *Trypanosoma cruzi* zurückführen.

Bei den Megaoesophagus- bzw. Achalasiefällen, die nicht mit einer Chagaserkrankung in Verbindung gebracht werden können und bei denen noch keine Toxine anderer Krankheitserreger oder andere Ursachen für die pathohistologischen Veränderungen des Plexus und anderer Elemente der Speiseröhrenwand ermittelt wurden, bleibt die Erstursache weiterhin unbekannt.

D. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abercrombie: Krankheiten des Magens,
Bremen 1843 zit. b. Kraus und
Ridder (154).
2. Adams A. : Thoracic stomach. A study of pharyngeal pouch and
cardiospasm with report of three cases. Brit.Med.J.
Nr.3631,205-211, 1930.
3. Aguirre C. et Soria F.
(Bericht von Seneque);
Traitement du megaesophage par
l'oesophagojejunostomie en utilisant l'anse jejunale en
"Y" de Roux-Herzen. Mem.Acad.Chir.81, 698-702,
1955.
4. Alnor P.C.: Zum Krankheitsbild des sog. Kardiospasmus. Medizin»
Theorie und Klinik in Einzeldarstellungen Bd.9,
1959. Hüthig Verlag, Heidelberg, Frankfurt a.M.
- 4a. Alnor P.C.: Zur Pathogenese des sog.
Cardiospasmus. Brun's Beitr. Klin.Chir.,
193, 79-89, 1956.
5. Alves de Godoy R.:
Aspectos clinicos da molestia de Chagas.
Medicina Revista Docentro Academico Rocha Lima da
Faguldade de Medicina de Ribairao Preto 1, 99, 1962.
Zit. b. Imdahl (121),
6. Amorim M. e Correia Neto A. :
Histopathologie und Pathogenese der Grossspeiseröhre
und des Grossmastdarms. Betrachtungen über einen Fall
von Verstopfungsleiden.
Ann.Fac.Med.Sao Paulo 8, 101-127,
1932 zit. n. Ref.i.Z.O.f.Chir.Bd.64,

7. Arey L.B. and Tremaine M.J.:
The muscle content of the lower esophagus of man.
Anat.Rec.56, 315-320, 1933.
8. Arnold H.: Zur Kenntnis der Oesophagusdilatation.
Zbl.Allg.Path.U.Path.Anat.62, 49-51, 1935.
9. Bandmann F.: Über histologische Untersuchungen beim sog. Kardiospasmus.
Zbl.Chir.82, 1892-1899, 1957.
10. Bard zit. n. Terracol (272).
11. Barrett N.R., Allison R.R., d'Abreu A.L., Sir Thomas Dunhill, Davis E.D.
and Gray D.D.:
Discussion of treatment of achalasia of the cardia.
Proc.Roy.Soc.Med.43, 421-434, 1950.
12. Bärsony Th.: Magenveränderungen bei Oesophagusprozessen.
Orv.Hetil.66, 32-35, 1922 zit. n. Z.O.f.Chir.
Bd. 17.
13. Bensaude R. et Guenaux G.:
Contribution a l'etude de la dilatation diffuse et generalisee (dite idiopathique).
ReV.Med.38, 65-96, 1921.
14. Bettex M., Cottier H.:
Über den Megaoesophagus im Kindesalter.
Langenbecks Arch. Klin.Chir.296, 378, 1960.
15. Biancheri T.: Megaesofago primitivo soprafrenico.
Arch.Soc.Ital.Chir.22, 969-986, 1932.
16. Boehm G.: Der Kardiospasmus mit Ektasie der Speiseröhre und seine
Behandlung.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 136, 358-372, 1921.
17. Bouin zit. n. Guibert in Terracol (272).
18. Bräucker; Beitr.Klin.Tbk.66, 1927
zit. b. Clara (34).
19. Braizeff W.: Operation wegen Kardiospasmus mit Demonstrationen.
Verh.d.Ges.f.Chir., Moskau 18.IX. 1922,
zit. n. Ref. i. Z.O.f.Chir. Bd.22.

20. Branca und Verne
zit. n. Guibert in Terracol (272).
21. Braun O.: Zur Pathologie der idiopathischen Oesophagusdilatation.
Wien.Klin.Wschr. 62.Jhrg. Nr.49, 913-914, 1950.
22. Brown Kelly A.:
Oesophageal obstruction due to hypertrophy of the
cardiac sphincter and narrowing of the epicardia.
Proc.Roy.Soc.Med.Sect. of Laryngol., 13, 206-217,
1920.
23. Brown Kelly A.:
Nervous affections of the
oesophagus. J.Laryngol.Otol.42,
221-253, 1927.
24. Budde W.: Über Kardio- und Oesophagusspasmus bei Ulcus
ventriculi.
Mitt.Grenzgeb.Med.u.Chir.38, 525-537, 1925.
25. Bülbring zit. b. Stochdorph (258).
26. Bull.P.N.: So-called idiopathic dilatation of the oesophagus.
Synonyms: Dilatatio fusiformis oesophagi, cardio-
spasmus, me gaoesophagus. Five cases of which four
have been treated by means of oesophagogastrostomia
subdiaphragmatica.
Ann.Surg.81, 59-93, 1925.
27. Butin J.W., Olsen, A.M. Moersch HJ. and Code C.F.:
A study of esophageal pressure in normal persons
and patients with cardiospasm.
Gastroenterology 23, 278-291 and discussion 291-
293, 1953.
28. Cajal (1903)
zit. n. Reiser (221).
29. Cameron J.: Eophagectasia in a child,
Arch.Dis.Childhood 2, 358-260, 1927.
30. Cameron zit. n. Imdahl (121).
31. Cannon W.B.: A law of Denervation.
AmJ.Med.Sci.198, 737-750, 1939.
32. Castelli C: Dilatazione idiopatica dell'esofago o megaesofago.
Rif.Med.39, 270-275, 1932.
34. Clara M.: Das Nervensystem des Menschen.
Verl. Joh.Ambr.Barth, Leipzig 1942.

35. Creamer B., Olsen A.M. and Code F.:
The esophageal sphincters in achalasia of the cardia
(cardio-spasm). *Gastroenterology* 33, 293-301, 1957.
36. Crone-Münzebrock E.:
Die operative Behandlung des echten
Kardiospasmus. *Zbl.Chir.* 53, 2386-2387, 1926.
37. Cross F. S.: Pathologie changes in megaesophagus (esophageal
dystonia).
Surgery 31, 647-653, 1952.
38. Cutait, Simonsen und Manzoni
1948
zit, n. Köberle (142),
39. Damiani R. e Possati L.:
Recenti acquisizioni in tema di patogenesi del
megaesofago
idiopatico.
Ann.Ital.Chir. 34, 237-266, 1957.
40. Davis E.D.: The anatomy and physiology of the cardiac end of the
eosophagus applied to hiatus hernia and achalasia.
J.Laryng.Otol. 66, 139-152, 1953.
41. Delannoy E., Gautier P. et Soulier A. :
A propos du traitement de egaesophage.
Arch.Mal.Apar.Dig. 40, 342-344, 951.
42. Delle Chiage: *Il Progresso*,
Neapel 1840,
zit. b. Kraus und Ridder (154).
43. Delmas und Terracol
siehe Terracol (272).
44. Deloyers L., Cordier R. and Duprez A. :
A new approach to the physiology of socalled
"cardiospasm". Experimental production of cardiospasm
in cats after destruction of Auerbach's Plexus.
Ann.Surg. 146, 167-177, 1957.
45. Desplas B. et Aime´ P.:
À propos des ste´noses du cardia avec megaesophage
secondaire.
Me´m.Acad.Chir. 67, 7-9, 1941.

46. Dobreff M. u. Toscheff A. :
Über einen Fall von selten großer diffuser Erweiterung und
Verlängerung der Speiseröhre.
Clin.Bulg.7, 260-266, 1935
zit. n. Ref.i.Zbl.f.HNO-Krkh. Bd.25.
47. Dogiel
zit. n. Feyrter (61).
48. Dogiel
zit.n.Reiser (221)
49. Dombrovskaya E. A. :
The part played by lesion of the vagus nerve in pathogenesis
of the cardiospasm. Vestn.Otol.19, 85-88, 1957 zit. n.
Zbl.f.HNOKrkh. Bd.59.
50. Dragstedt, L. and Woodward E.R.:
Appraisal of vagotomy for peptic ulcer after 4 years.
Ann.Surg.126, 687, 1947.
51. Duformantel zit. n. v. Hacker und Lotheissen (93).
52. Edwards D.A.W, and Rowlands E.N.:
Physiological observations in achalasia and their significance
in methods of treatment. Gastroenterologia 92, 114-123,
1959.
53. Effler D.B. and Rogers J.W.:
Megaesophagus. Surgical therapy.
Arch.Surg.71, 551-559, 1955.
54. Einhorn M.: A case of dysphagia with dilatation of the esophagus.
Med.Record 34, 751, 1888.
55. Endes P.: Beiträge zur Pathologie des sog. Kardiospasmus.
Orv.Hetil.1952, 529-531,
zit. n. Ref.i.Zbl.f.HNO-Krkh. Bd.49.
56. Ervenich P.: Idiopathische Oesophagusdilatation nach postdiphtherischer
Schlucklähmung. Med.Klin.1940 II, 1187-1188 zit. n.
Imdahl (121).

Neuropathologie des Megaesophagus und Megakolon.
57. Etzel E.: Ann.Fac.Med.Sao Paulo 10, 383-395, 1934 zit. n.
Ref.i.Z.O.f.Chir. Bd.73.

58. Etzel E.: Megaesophagus and its neuropathology. A clinical and anatomico-pathological research. *Guy's Hosp.Rep.*87, 158-174, 1937.
59. Ferguson J. H.: Effects of vagotomy on the gastric functions of monkeys. *Surg.Gyn. and Obstet.* 62, 689-700, 1936.
60. Feuchaud H.: Un cas de retrecissement cardio-oesophagien essentiel traite´ par Operation de Heller. *Bull.Soc.Nat.Chir.*60, 1264-1266, 1934.
61. Feyrter F.: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten. Verlag Wilhelm Maurach, Wien 1951.
62. Finsterer H.: Zur Therapie des Kardiospasmus und der Kardiastenose. *Wien. Klin. Wschr.* Jg.35, Nr.21, 471-473, 1922.
63. Freitas 1950
zit. n. Köberle (142).
64. Freitas und Coll.
zit. n. Köberle (143).
65. Friedberg S.A.: *Ann.Otol., Rhin.Laryngol.*59, 751-758, 1950.
66. Fyke and Code 1955
zit. n. Creamer, Olsen and Code (35).
67. Gallinaro 1946
zit. n. Melina und Pollara (178).
68. Gansler H.: Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie und Funktion der glatten Muskulatur. *Ztschr. Zellforsch.*52, 60-92, 1960.
69. Gansler zit. n. Stochdorph (258).
70. Gavaller zit. b. Köberle (143).
71. Gill D.C. and Child G.C.: Esophagogastrostomy in the treatment of cardiospasm. *Surgery* 23, 571-583, 1948.
72. Graff zit. n. Bull (26).

73. Gregoire R.: Voie d'accès sur le segment cardiooesophage permettant d'éviter la plèvre et le péritoine (Voie thoraco-abdominale extrasereuse).
Journ.Chir.21, 673-684, 1923.
74. Greving R.: Die Innervation der Speiseröhre.
Z.Angew.Anat.Konstitutionsl.5, 372-357, 1920.
75. Greving 1931
zit. b. Stöhr jr. (259).
76. Greving R.: Makroskopische Anatomie und Histologie des vegetativen Nervensystems.
Handbuch der Neurologie 1, 811-886, 1935.
77. Grob M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957.
78. Grumbach A. und Kikuth W.:
Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Band II., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958.
79. Guerreiro C. e Machado A.:
De reacão de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. Brasil Med.23, 225-226, 1913.
80. Guibert in Terracol (272).
81. Guisez J.: De l'étiologie et pathogénie des spasmes primitifs et graves de l'oesophage. Rev.Internat.Me'd.Chir.31,
28-29, 1920.
82. Guisez J.: Pathogénie et traitement des grandes dilatations de l'oesophage.
Presse Med 29, 661-664, 1921.
83. Guisez J.: Du traitement des phreno-cardiospasmes avec megaoesophage.
Presse Me'd.32, 697-699, 1924.
84. Guisez J.: De la pathogénie des spasmes graves de l'oesophage.
Bull. Acad.Me'd. Paris 103, 354-357, 1930.
85. Guisez J.: Les stenoses graves de l'oesophage chez les jeunes enfants.
Presse Me'd.1931 I, 384-387.

86. Guisez J.: De la pathogenie et des differentes formes de phrenocardio-
spasmes.
Presse Me´d. 1934 I, 840-843.
87. Guisez J.: A propos du traitement chirurgical du phrenocardiospasme.
Bull.Laryngosc. 1, 3-12, 1935.
88. Guisez zit. n. Imdahl (121).
89. Guns P.: Pathogenie et traitement du megaesophage. .
Rev.Belge Sci.Med.2, 505-511, 1930.
90. Haas. A.: The question of cardiospasm and achalasia.
Amer.J.Surg.87, 567-577, 1954.
91. Haberer H. v.: Beitrag zur kardiotonischen Speiseröhrenerweiterung.
Zbl.Chir.1931, 2947-2954.
92. v.Hacker zit. n. v. Hacker und Lotheissen (93).
- 93 v.Hacker V. und Lotheissen G.:
Chirurgie der Speiseröhre. Neue
Deutsche Chirurgie 34. B.,
F.Enke Verlag, Stuttgart 1926.
94. Häggström P.: Zwei Fälle von Kardiospasmus und Oesophagusdilatation,
die mit glücklichem Ausgang nach Heyrovsky operiert wur-
den. Acta Chir.Scand.66, 345-371, 1930.
95. Hager H. und Tafuri W. L. :
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruk-
tur des Plexus myentericus Auerbach im Colon des Meer-
schweinchens. Arch.Psychiatr.u.Z.Neurol.199, 437-471,
1959.
98. Hager und Tafuri
zit. n. Stochdorph (258).
97. Haglund A.L.: Esophagogastrotomies according to the method of Heyrovsky.
Acta Chir.Scand.76, 109-120, 1935.

98. Harman J.W., O'Hegarty M.T. and Byrnes C.K.:
The ultrastructure of human smooth muscle. I. Studies of cell surface and connections in normal and achalasia esophageal smooth muscle. *Experim.Molec.Path.* 1, 204-228, 1962.
99. Harting 1934
zit. n. Stöhr jr. (259).
100. Hawthorne R., Frobese A.S. and Nemir P. jr.:
The surgical management of achalasia of the esophagus. *Ann.Surg.*144, 653-669, 1956.
101. Heissler zit. n. Bull (26).
102. Heller. E.: Die Behandlung des Kardiospasmus.
Med.Welt 1932, 1675-1677, Bd.6.
103. Herzog W.: Über spasmogene, ausgebreitete Oesophagusdilatation.
*Zbl.Path.*75, 305-309, 1940.
104. Hess zit. n. Stochdorph (258).
105. Heyrovsky H.:
Kasuistik und Therapie der idiopathischen Dilatation der Speiseröhre. Oesophagogastronatomose.
*Arch.Klin.Chir.*100, 703-715, 1913.
106. Hienert G.L. und Triska H.:
Spätergebnisse nach operativer Behandlung des sog. Kardiospasmus. *Klin.Med.* 16.Jg., Heft 1, 43-49, 1961.
107. Hightower N.C., Olsen A.M. and Moersch H.J.:
A comparison of the effects of acetyl-beta-methylcholinchlorid (Mecholyl) on esophageal intraluminal pressure in normal persons and patients with cardiospasm. *Gastroenterology* 26, 592, 1954.
108. Hill 1927
zit. n. Reiser (221).
109. Hirsch P.: Zur Pathologie der diffusen Oesophagusdilatation.
Berl.Klin.Wschr. Jg.57, Nr.21, 494-495, 1920.

110. Hoffmannus Fridericus:
Spasmodicis oesophagi morbis.
Opera Omnia Physico Medica, Sectio II.
Caput V, Genf 1740.
111. Holinger P.H., Johnston K.C. and Potts W.J.:
Congenital anomalies of the esophagus.
Ann.Otol.60, 707-730, 1951.
112. Holmgren zit. n. Reiser 1959 (221).
113. Hoover W.B.: Cardiospasm or achalasia of the cardia.
Ann.Otol.Rhinol.59, 766-802, 1950.
114. Hüther W.: Beitr.path.Anat.114, 161, 1954
 zit. b. Stochdorph (258).
115. Hurst A.F. In discussion on Weber: Spasmodic stricture of
 oesophagus. Proc.Roy.Soc.Med. (Clin.Sect.) 7,
 150, 1913 zit. n. Ochsner und De Bakey (196).
 Case of achalasia of the cardia (so-called cardiospasm).
116. Hurst Proc.Roy.Soc.Med. (Clin.Sect.) 8, 22, 1914 zit. n.
 196.
 1924/25
117. Hurst zit. n. Etzel (58) und Köberle (142).
 Some disorders of the esophagus.
118. Hurst A.F.: J.Amer.Med.Assoc.102, 583-587, 1934.
119. Ikuta Hideo: Ein Sektionsfall von hochgradiger idiopathischer Oesophagus-
 dilatation. Zbl.Allg.Pathol.Path.Anat.69,
 5, 1938.
120. Imdahl H.: Ein Beitrag zur Klinik und Therapie des idiopathischen Kar-
 diospasmus.
 Langenbecks Arch.Klin.Chir.288, 554-572, 1958.
121. Imdahl H.: Der terminale Oesophagus.
 Friedrich Karl Schattauer Verlag, Stuttgart 1963.

122. Imdahl H., von Eiff A. W. , Jesdinski H. u. Jörgens H. :
Manometrische und elektromyographische Untersuchungen
zur Frage der funktionellen Bedeutung der Hiatus-
Muskulatur, Langenbecks Arch.Klin.Chir.301, 799, 1962.
123. Ishisawa 1936
zit. b. Stöhr jr. (259).
124. Ito und Kubo 1940
zit. n. Stöhr jr. (259).
125. Iwanow 1932
zit. b. Stöhr jr. 1957 (259).
126. Jabonero 1952
zit. b. Stöhr jr. 1957 (259).
127. Jabonero 1953
zit. n. Reiser (221).
128. Jabra 1953
zit. n. Köberle 1958 (142).
129. Jackson Ch.: The diaphragmatic pinchcock in so-called cardiospasm.
Laryngoscope 32, 139-142, 1922.
130. Jackson and Jackson:
Bronchesophagology.
W.B.Saunders Comp., Philadelphia and London 1958.
131. Jacobson E.: Spastic esophagus and mucous colitis; etiology and treat-
ment by progressive relaxation.
Arch.Int.Med.39, 433-445, 1927.
132. Jancurowicz zit. n. Kraus und Ridder (154).
133. Jung zit. n. Stochdorph (258).
134. Jurasz A. : Über ein neues Operationsverfahren beim Kardiospasmus.
Polska Gaz.Lek. Jg.4, Nr.28, 649-651, 1925.
135. Kauff zit. n. Imdahl (121).
136. Kay E.B.: The inferior esophageal constrictor in relation to lower eso-
phageal disease. J.Thorac.Surg.25,
1-15, 1953.

137. Kelling zit. n. Imdahl (121).
138. Kimura Kiyoshi:
The nature of idiopathic esophagus dilatation.
Jap.J.Gastroenterology 1. 199-207, 1929.
139. KishiS.: Über die Speiseröhrenmuskulatur.
Arch.Jap.Chir.12, 851-861, 1935.
140. Köberle F.: 50 Jahre Chagaskrankheit.
Münch.Med.Wschr, Jg.99, Nr.34, 1193-1198, 1957.
141. Köberle F.: Über Enteromegalie.
Zbl.Allg.Path.Path.Anat.96, 244-259, 1957.
142. Köberle F. Megaesophagus.
Gastroenterology 34, 460-436, 1958.
143. Köberle F.: Chagas-Krankheit, ihre Pathogenese und Bedeutung als
eine epidemische«,
Beitrag zum 50.Jahrestag der Entdeckung der Krankheit
durch Carlos Chagas.
Z.Tropenmed. Parasit. 10, 236-268, 1959.
144. Köberle G. und Penha P.D.-
Chagas-Megaesophagus. Quantitative Untersuchungen am
intramuralen Nervensystem des Oesophagus. Z.Tropenmed.
Parasit. 10, 291-295, 1959.
145. Köberle F.: Quantitative Pathologie des vegetativen Nervensystems.
Wien.Klin.Wschr.74, 144-151, 1962.
146. Köle W. : Die chirurgische Behandlung des Kardiospasmus durch tho-
rakale Oesophago-Cardiomyotomie.
Med.Klin. Jg.52, 2036-2047, 1957.
147. Kolbasov V.: Zur Kasuistik des Kardiospasmus und seiner operativen Be-
handlung nach Mikulicz-Wilms.
Arb.Med.Hochsch.Tomsk 1, 137-143, 1935
zit. n. Ref.i.Z.O.f.Chir. Bd.78.
148. Kolosova S.I.:
Die Entwicklung der afferenten Innervation des Oesophagus
des Menschen.
Arch.Anat. (Moskva) 31, 44-49, 1954
zit. n. Ref.i.Zbl.f.HNO-Krkh. Nr.52.

149. Kolossow zit. n. Stöhr jr. (259).
150. Kolossow und Sabussow
1928
zit. b. Stöhr jr. (259).
151. Kolossow und Sabussow
1932
zit. b. Stöhr jr. 1957 (259).
152. Kramer P., Ingelfinger F.J. and Atkinson M.:
The motility and pharmacology of the esophagus in cardio-
spasm.
Gastroenterology 86, 174-178, 1956.
153. Krasnova R.B. und Levin R.S.:
Zur Frage über die Kardiastenose im frühen Kindesalter.
Vopr.Pediatr. Pedolog.Ochran.Meter.Detst.7, 130-133,
1935,
zit. n. Ref.i.Z.O.f.Chir. Bd.80.
154. Kraus F. und Ridder:
Die Erkrankungen der Mundhöhle und der Speiseröhre. Spe-
zielle Pathologie und Therapie. II. Teil: Die Erkrankungen
der Speiseröhre. 2. Auflage. Verlag Alfred Holder, Wien
und Leipzig 1913.
155. Küss G.: Nouvelle note a propos des retrecissements cardiooesopha-
giens.
Mem.Acad.Chir.62, 918-919, 1936.
156. Laimer E.: Beitrag zur Anatomie des Ösophagus.
Wiener Med.Jahrbuch. 1883, 333-388.
157. Lajos A.: Über Erweiterungen und Divertikel der Speiseröhre.
Orv.Hetil.1933, 171-176
zit. n. Ref.i.Zbl.f.HNO-Krkh. Bd.Nr.21.
158. Langley zit. n. Stochdorph (258).
159. Lanzara A. e Tonelli L.:
Documentazione istologica delle alterazioni nervose causali
del cosiddetto cardiospasma (acalasia cardiale).
Arch.Chir.Tor.7, 91, 1951.

160. Lawrentjew 1939
zit. b. Stöhr jr. (259).
161. Lawrentjew 1929
zit. b. Stöhr jr. (259).
162. Lefmann G.: Über die Entstehung und Behandlung des Kardiospasmus.
Beitr.Z.Anat. Physiol. Pathol. Therap. d. Ohr. Nas. Hals 23, 528-535, 1926.
163. Lehmann; Die Ätiologie der sog. spastischen Erkrankungen des Magen-Darmkanals (Pylorospasmus, Kardiospasmus, Hirschsprung'sche Krankheit). Zbl. Chir. 1930, 2636-2639.
164. Lehmann W.: Die Ätiologie der sog. spastischen Erkrankungen des Magen-Darmkanals (Pylorospasmus, Kardiospasmus, Hirschsprung'sche Krankheit).
Brun's Beitr. 151, 395-470 u. 501-508, 1931.
165. Lendrum zit. n. Alnor (4).
166. Letulli zit. n. Terracol (272).
167. Levi 1896
zit. n. Reiser (221).
168. Lortat-Jacob J.L.:
Peut-on envisager le demembrement des syndromes fonctionell de l'oesophage } La myomatose diffuse de l'oesophage. Entite anatomo-clinique non encore decrite.
Sem. Hop. 1950, 177-181.
169. Ludwig W.: Über eine diffuse Myomatose des Oesophagus.
Beitr. Path. Anat. 112, 314-320, 1952.
170. Lummert H.: Eine besondere Form der idiopathischen Hypertrophie des Oesophagus.
Thoraxchirurgie 8, 436-450, 1960.
171. Luschka: Virch. Arch. 1857, Bd. 11 und Bd. 52, 1868
zit. n. v. Hacker und Lotheissen (93).
172. MacCready B.:
Cardiospasm. Report of two cases with post mortem observations.
Arch. Otolaryng. 21, 633-647, 1928.

173. Maciel zit. n. Köberle (142).
174. Magonet A.P.:
Cardiospasm,,
Lancet 1949 I, 629.
175. Mahlo A. : Über die Oedembildung im Kardiagebiet und Magen.
Med.Klin. Jg:57, Nr,19; 842-850, 1962.
176. Mayer und Rocha Lima
zit. n: Köberle 1957 (140).
177. Mazza zit. b. Köberle (143).
178. Melina D. e Pollara C. :
Contributo allo studio del megaesofago idiopatico:
alterazioni muscolari e nervose del tratto terminale del
esofago. Chirurgia (Milano) 10, 440-452, 1957.
179. Melina D., Jovino R. e Portolano F.:
Contributo allo Studio del megaesofago sperimentale.
Chir.Torac.9, 549-561, 1958.
180. Meucci M. e Bocca E.:
Importanza dei fattori psichici nella genesi del cardiospas-
mo.
Minerv.Med.1952 I, 419-424.
181. Meyer H. : Entstehung und Behandlung der Speiseröhrenerweiterung und
des Kardiospasmus. Mitt.Grenzgeb.Med.Chir.34, 484-513,
1922.
182. Michel J.: Conditions pathogeniques et therapeutiques sur la dilatation
diffuse idiopathique de l'oesophage. Bronchoscopie etc. 4,
233-234, 1939.
183. v.Mikulicz 1882
zit. n. v.Mikulicz (184).
184. v.Mikulicz J.:
Zur Pathologie und Therapie des Kardiospasmus.
Deut.Med.Wschr.30, 17-19 u. 51-54, 1904.

- 185a. Milhiet H. et Jarry J.:
Une observation de retrecissement essentiel de l'extremite inferieure de l'oesophage. Mem.Acad.Chir.64, 703-709, 1938.
- 185b. Milhiet H.: Reflexions sur le megaesophage. A propos d'un cas traite par l'intervention chirurgical et a propos des dilatations paralytiques experimentales de l'oesophage du chien. Press, Med, 1939 II, 1639-1641,
186. Mineiro und Freitas
zit. n. Imdahl (121),
187. Moore J.: The pathology of oesophagectasia (dilatation of the oesophagus without anatomical stenoses at the cardiac orifice). J.Laryngol.Otol.42, 577-587, 1927.
188. Morgagni J.B.:
Quaedam de Fame praeter naturam et de morte ex inedia scribuntur: reliqua de Laesa Deglutitione.
Opera Omnia in quinque Tomos divisos. Tomus Quartus, Pagina VII. Epistola Anatomico-Medica XXVIII. Venetiis 1762.
189. Mosher P. and MacGregor G.W.:
A study of the lower end of the esophagus.
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.37, 12-70, 1928.
190. Nagel A.: Das Bindegewebsgerüst des menschlichen Oesophagus in seinen funktionellen Beziehungen zur glatten Muskulatur und den Blutgefäßen.
Gegenbaurs Jahrb.81, 449-492, 1938.
191. Nagel zit. n. Alnor (4).
192. Nemours-Auguste A.:
E'tude de la partie terminale de l'oesophage dans le dolichomegaesophage.
Sem. Hop. 1950, 907-910.
193. Neto A.C. et Etzel E.:
Le megaesophage et le megacolon devant la theorie de l'achalasia. Etude clinique et anatomo-pathologique.
Rev.Sud-Amer.Me'd.5, 395-421, 1934. zit. n. Referat im Z.O.f.Chir. Bd.70.

194. Netter zit. n. Kraus und Ridder (154).
195. Oberthur H.: Traitement chirurgical de la dilatation dite idiopathique de l'oesophage.
Arch.Mal.Appar.digest.21, 649-679, 1931.
196. Ochsner A. and De Bakey M.:
Surgical considerations of achalasia,
Arch.Surg.41, 1146-1189, 1940.
197. Öttinger W. et Caballero R,V. :
De la dilatation idiopathique de l'oesophage ou me´gaoesophage.
Arch.Mal.Appar.Dig.il, 369-392, 1921.
- 198o Okanura 1934
 zit. b. Stöhr jr. (259).
199. Olsen A.M. and Creamer B. :
Studies of esophageal motility with Special reference to the differential diagnosis of diffuse spasm and achalasia (cardiospasm).
Thorax (London) 12, 279-289, 1957.
200. Ottaviani 1937
 zit. b. Stöhr jr. (259).
201. Ottaviani und Bonivento
 1937/38
 zit. b. Stöhr jr. (259).
202. Packchanian 1939
 zit. n. Köberle (142),
203. Palay und Palade
 zit. n. Stochdorph (258),
204. Palay und Palade
 1955
 zit. n. Hager und Tafuri (95).
205. Palay und Palade
 zit. n. Reiser (221).

206. Palugyay J.: Röntgenuntersuchung und Strahlenbehandlung der Speiseröhre.
Handbuch der Röntgenkunde Bd.III.
Verlag Julius Springer, Wien 1931.
207. Pampari D.: Il trattamento del cardiospasma.
Clinica 7, 585-596, 1941.
208. Peroni A.: Caso di megaesofago con singolari manifestazioni degenerative a carico della muscolatura. Arch.Ital.Anat.Istol.6, 759-771, 1935. Suppl.
209. Pieri G.: Contributi clinici alla chirurgia del sistema nervoso vegetativo, La cura della acalasia esofagea (cardiospasma). Arch.Ital.Chir. 35, 644-664, 1933.
210. Pierkaski C.: Lehrbuch der Parasitologie.
Springerverlag, Berlin 1954.
211. Polak zit. n. Stochdorph (258).
212. Pollara C. e Melina D.:
L'intervento di Heller nella terapia Del Megaesofago idiopatico. Chirurgia (Milano) 10, 424-439, 1957.
213. Popescu R.: Röntgenologische und therapeutische Betrachtungen über einen Fall von Megaösophagus mit Kardiospasmus.
Rev.San.Mil. (Bucuresti) 40, 94-98 und franz.
Zusammenfassung 102, 1941 zit. n. Zbl.f. HNO-Krkh. Bd.35.
214. Porto 1955
zit. n. Köberle (142).
215. Prado 1946
zit. n. Köberle (142).
216. Purton: London med.a.phys.Journ. 1821 V, 46
zit. n. Krauss und Ridder 1913 (154).
217. Rake G.W.: A case of annular muscular hypertrophy of the esophagus.
Guy's Hosp.Rep.76, 145-152, 1926.
218. Rake G.W.: Pathology of achalasia of cardia.
Guy's Hosp.Rep.77, 141, 1927.

- 219 Rake 221. Reiser K. A zit. n. Köberle (142).
219. Recalde Kardiospasmus, Dysphagie, Megaesophagus;
J.F. oesophageale

 Sympathektomie; chirurgische Statistik. Sem. Me'd.
 1933. I. 1552-1563 zit. n. Ref.i.Z.O.f.Chir. Bd. 64.
221. Reiser K. A.: "Die Nervenzelle" im
 Hdb.d.Mikr.Anat.d.Men..
 Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1959.
 S.185-477.
 B. Die Morphologie der Ganglienzelle, S.248-477.
222. Reitter H.: Sog. Kardiospasmus, Entstehungsursachen, Gefahren
 und Behandlungsergebnisse bei gutartigen nicht
 entzündlichen Kardiastenosen mit Megaesophagus.
 Bruns Beitr.Klin.Chir.199, 1-22, 1959.
223. Retzius 1892
 zit. n. Stöhr jr. (259).
224. Richardson K.C.:Electronenmicroscopic observations on Auerbach's
 Plexus in the rabbit, with special reference to the
 problem of smooth muscle innervation.
 Am.J.Anat.103, 99-135, 1958.
225. Rieder W.: Zum Problem des Kardiospasmus.
 52. Tag.d.Dtsch.Ges. f.Chir. Berlin, Sitzg. v. 11.-
 14.IV.
 1928.
226. Rieder W.: Der sog. Kardiospasmus. Eine experimentelle
 Studie. Dtsch.Z. Chir.217, 334-358, 1929
227. Rieder 1931
 zit. b. Stöhr jr. (259)
228. Rieder W.: Pathologische Veränderungen der intramuralen Geflechte
 beim sogenannten Kardiospasmus. Zbl. Chir. 1935,
 130-137.
225. Robertson: zit. n. Hager und Tafuri (95).
226. Rockstroh W.:Über die idiopathische Erweiterung der Speiseröhre.
 Mitt. Hamburg. Staatskrankenanstalten 14, 253-266,
 1914.

231. Rohde C.: Zur Operation des Kardiospasmus.
Zbl.Chir.1934, 977-980.
232. Roizin und Dmochowski
1956
zit. n. Reiser (221).
233. Rokitansky: Med. Jahrbücher d. Österr. Staates 1840, S.219 und
Hdb.1861, Bd.3.
zit. n. Kraus und Ridder (154).
234. Rosenheim zit. n. v. Hacker u. Lotheissen (93).
235. Rossi zit. n. Reiser (221).
236. Roubicek J.: The psychopathology and psychotherapy of the cardiosp.
Gastroenterologia 86, 211, 1956.
237. Rudier S.C. et Boutin P.:
Sur 31 interventions pour megaesophage.
Rev.Chir.74, 37-54, 1955.
238. Rurzani 1956
zit. b. Stöhr jr. (259).
239. Sabussow zit. n. Terracol (272).
240. Sabussow 1937
zit. n. Stöhr jr. (259).
241. Santy P.: Operation de Heller pour spasme de l'extremite
inferieure de l'oesophage.
Lyon.Chir.36, 639-642, 1940.
242. Sargnon A.: Contribution a l'etude clinique du megaesophage.
Oto- rhino- laryng.intern.8, 428-436, 1924.
243. Schefthaler M. und Mayet A.:
Eine Modifikation der Bielschowsky-Methode für
periphere Nervenfasern.
Zbl.Mikr. Forsch. Method. 12, 298-301, 1958.
244. Schimert zit. n. Stochdorph (258).
245. Schmidt W.E.:
Kardiomyektomie, ein Vorschlag zur operativen
Kardiospasmusbehandlung nach Heller.
Chirurg.Jg.29, Heft 6, 268-272, 1958.

246. Schmidt W.E.:
Grenzen der Kardiomyektomie. Chirurg
Jg.32, Heft 7, 319-321, 1961.
247. Scrimger A.C.:
Idiopathic dilatation of the esophagus.
Arch.Surg.21, 1315-1323, 1930.
248. Scrimger A.C.:
Idiopathic dilatation of the oesophagus.
Ann.Surg.94, 801-817, 1931.
249. Sencert L. et Simon R.:
Le traitement operatoire de la dilatation idiopathique de
l'oesophage.
Rev.Chir.40, 355-376, 1921.
250. Sinnhuber:
Beiträge zur Lehre vom muskulären Cardiaverschluss.
Z.Klin.Med.50, 103-119, 1903.
251. Sleisenger M.H., Steinberg H. and Almy T.P.:
The disturbance of esophageal motility in cardiospasm:
studies on autonomic stimulation and autonomic blockade
of the human esophagus including the cardia.
Gastroenterology 25, 333-348, 1953.
252. Smirnow 1939
zit. n. Stöhr jr. (259).
253. Sokolowa 1930
zit. n. Stöhr jr. (259).
254. Soupault R.: Le retrecissement cardio-oesophagien "essentiel", ses caractéristiques et son traitement.
Paris Med. 1934, 302-306.
255. Starck H.: Lehrbuch der Oesophagoskopie. 2. Aufl.
Verl. v. C.Kabitzsch. Würzburg 1914.
256. Starck H.: Der sogenannte Kardiospasmus bei Kriegsteilnehmern.
Dtsch. Militärarzt 8, 315-318, 1943.
257. Stefanelli 1938
zit. b. Stöhr jr. (259).

258. Stochdorph O.:
 Normale und pathologische Anatomie des vegetativen Nervensystems.
 Erschienen im Lehrbuch der Spez. Pathologischen Anatomie.
 Begründet von E.Kaufmann, herausgegeben von
 M.Staemmler, 11. u. 12.Auflage, Bd.III, Teil II, Walter
 De Gruyter, Berlin 1959,
- 258a. Stochdorph O.:
 Nervensysteme und Nervengewebe. Münch.Med.Wschr.
 Jg. 106, Nr.30, 1301-1308, 1964.
259. Stöhr jr. Ph.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems
 im
 Hdb.d. Mikr. Anat.d. Menschen.
 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.
 Die Innervation des Oesophagus S. 323-334.
260. Stöhr jr. zit. b. Stochdorph (258).
261. Stokes zit. n. Mosher und MacGregor (189).
262. Sudhues M.: Über den Speiseröhrenkrampf beim Kinde.
 Arch.Kinderheilk.96, 65-88, 1932.
263. Sugumata 1955
 zit. b. Stöhr jr. (259).
264. Sullivan T.D., McGregor T., Eads R.B. and Davis D.J.:
 Incidence of Trypanosoma cruzi Chagas in Triatoma in
 Texas. Am.J.Trop.Med.29, 453-458, 1949.
265. Sweet R. H.: Surgical treatment of achalasia of the esophagus.
 New England J.Med.254, 87-95, 1956.
266. Swenson 1958
 zit. bei Bettex und Cottier (14).
267. Swenson O., Merrill K., Pierce C.E., Rheinlander H.F.:
 Blood and nerve supply to the esophagus.
 J.Thor.Surg.19, 462-476, 1950.
268. Szabolos Z.: Beiträge zur Pathologie der Kardia.
 Zbl.Allg.Path. Path.Anat.69, 264, 1938.

269. Taber R.E. and Ehrenhaft J.L.: Esophageal motility in cardiospasm. Arch.Surg.69, 154-166, 1954.
270. Tartagli D.: Sopra un caso di dilatazione dell'esofago con stenosi della cardia, Arch.di Radiol.2, 250-267, 1926.
271. Templeton F.E.;
Movements of the esophagus in the presence of cardiospasm and other esophageal diseases. A roentgenologic study of muscular action. Gastroenterology 10, 96-101, 1948.
272. Terracol J.: Les maladies de l'oesophage 2.edition. Masson et Cie, Paris 1951.
273. Texter EX, jr., Smith H.W., Stickley J.H, and Baborka C.J.: The nature of achalasia. Gastroenterologia 86, 179-182, 1956.
274. Thomas 1931
zit. b. Stöhr jr. 1957 (259).
275. Toledo 1955
zit. n. Köberle (142).
276. Turner C.G. : Some experience in the surgery of the oesophagus. New England J.Med.205, 657-674, 1931.
277. Umber zit. n. Kraus u. Ridder (154).
278. Unverricht und Kehrer
zit. b. Köberle (141).
279. Urrutia L.: Behandlung des Megaoesophagus. Rev.Cir.7, 71-86, 1928
zit. n. Ref.i.Z.O. F.Chir. Bd.43.
280. Vantrappen G.:
Slokdarmmotilität. Arscia Uitgaven N., V., Brüssel 1961.
281. Villela 1930
zit. n. Köberle (142).

282. Wallraff J.: Leitfaden der Histologie des Menschen.
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1966.
283. Wanke R. und Schüttemeyer W. :
Kritische Bemerkungen zum sog. Kardiospasmus,
Sklerosis cardiae
Chirurg 20, 266-273, 1949.
- 283a. Wanke R.: Ergebnisse der Nachuntersuchungen an 22
Oesophagogastrostomien wegen Cardia-Sklerose.
Zbl.Chir.1956, 1436-1437.
284. Weinberg J., Kreuz A.R., Sternpien J. and Wilkins F. B.:
Vagotomy in treatment of duodenal ulcer. Results in 350
cases.
Arch.Surg.62, 161-165, 1951.
285. Weiser zit. n. Ferguson
(59).
286. Wendel W.: II. Gutartige Erkrankungen des Ösophagus. 1.
Chronischer Kardiospasmus. Arch.Klin.Chir.93, 324-
328, 1910.
287. Wiedau E.: Zur Kasuistik höchstgradiger kardiotonischer
Oesophagusdilatationen.
Röntgenpraxis 14, 218-221, 1942.
288. Wildenberg, van den:
Quelques cas de megaesophage
Scalpel 77, 761-768, 1924.
289. De Will 1900
zit. n. Stöhr jr. (259).
290. Willis Th.: De Vomitione. Vomitio ab ore ventriculo affecto.
Casus huius notabilis.
Sectio III, Caput III. Opera omnia 1676 Genf.
291. Wolf S. and Almy Th. P:
Experimental observations on cardiospasm in
man. Gastroenterology 13, 401-420, 1949.
292. Woody und Woody
1955
zit. n. Köberle (142).

293. Worms G. et Leroux-Robert J.:
Les sequelles oesophagiennes des intoxications par les gaz
de combat. Contribution a l'etude pathogenique des gran-
des dilatations de l'oesophage. Press. Med. 1934 I, 646-
649.
294. Zenker u. v.Ziemssen
zit. b. Kraus u. Ridder (154).

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas und die Einführung in die Problemstellung bin ich Herrn Professor Dr. V. Struppler + zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. F. Holle danke ich für die freundliche Überlassung des Untersuchungsgutes und der klinischen Daten, Herrn Professor Dr. O. Stochdorph für die Anleitung zur Fertigstellung der Arbeit.

Fräulein M. Scheftaler vom Anatomischen Institut der Universität München danke ich für die Hilfe bei der histotechnischen Bearbeitung des Untersuchungsgutes.

LEBENS LAUF

Am 25. 6.1935 wurde ich als Sohn des Regierungsbaumeisters Willy Appel und seiner Ehefrau Amalie Appel in Deggendorf an der Donau geboren.

Von 1941-1946 besuchte ich die Volksschule in München und Wyhlen in Baden und von 1946 an das Wilhelmsgymnasium in München, das ich im Juli 1954 nach bestandem Abitur verließ.

Im Wintersemester 1954 begann ich das Medizinstudium an der Universität München. Hier legte ich im Februar 1957 die ärztliche Vorprüfung und im Anschluss an das Sommersemester 1961 das medizinische Staatsexamen ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 30. April 1964 meine Approbation,

Eidstattliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich, Dr.med. Siegfried Appel, an Eides statt dass ich die Dissertation mit dem Titel: Ueber histologische Befunde am Speiserohrengewebe bei der Achalasie (Sogenannter Kardiospasmus) selbst unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. O. Stochdorph angefertigt habe.

Haar, den 24.04.2012

Dr. med. Siegfried Appel