



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Strukuranalyse des enterischen Nervensystems in
dreidimensionalen Häutchenpräparaten bei der intestinalen
neuronalen Dysplasie.**

Autor: Tamara Meier
Einrichtung: IV. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. H.-J. Krammer

Die Dissertation entstand im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsprojektes „Zellbiologische Untersuchungen kolorektaler Innervationsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der intestinalen neuronalen Dysplasie“ (DFG Kr 1257/2-1). Die Ergebnisse haben zur Bewilligung des Verlängerungsantrags (DFG Kr 1257/2-2) wesentlich beigetragen.

Die intestinale neuronale Dysplasie (IND) wurde erstmals 1971 von Meier-Ruge als Erkrankungsbild des Kolons mit Hirschsprung-ähnlicher Symptomatik histopathologisch beschrieben. Neben der Aganglionose (Morbus Hirschsprung) und der Hypoganglionose gehört die IND zu den wichtigsten angeborenen kolorektalen Innervationsstörungen. Die wichtigsten histopathologischen Kriterien der IND sind die Hyperganglionose (Riesenganglien mit mehr als 7 Nervenzellen) und die Plexushyperplasie (zahlreiche hypertrophe Nervenstränge) des Plexus submucosus. Es bestehen konträre Auffassungen über die Existenz der IND als klinisch-pathologische Entität. Bis heute stützt sich die histopathologische Diagnostik der IND auf traditionelle enzym-histochemische Methoden und wurde bisher nur an Schnittpräparaten beschrieben. Da jedoch das enterische Nervensystem aus dreidimensionalen Nervengeflechten in den verschiedenen Schichten der Darmwand besteht, können die Schnittpräparate nur Teilaspekte der pathologischen Veränderungen wiedergeben. Somit bestand das Ziel dieser Dissertation in einer Charakterisierung der IND in dreidimensionalen Häutchenpräparaten der Darmwand. Dazu wurden mit Hilfe von Uhrmacherpinzetten unter stereomikroskopischer Kontrolle über 100 Häutchenpräparate der Tunica submucosa und muscularis von 6 Dickdarmresektaten mit der Diagnose einer IND und 2 Kontrolldarmabschnitten dargestellt.

Die von uns in Vorversuchen modifizierte NADPH-Diaphorase Reaktion erwies sich als eine geeignete Methodik zur Darstellung der Plexus des enterischen Nervensystems in den Häutchenpräparaten der menschlichen Darmwand. Grundlegend haben wir in den Präparaten neben dem Plexus myentericus in der Tunica submucosa drei verschiedene submuköse Nervengeflechte differenziert beschreiben können, den Plexus submucosus internus, Plexus submucosus externus und Plexus submucosus extremus.

Wir führten eine vergleichende histopathologische Analyse der Plexus, der Nervenstränge, Ganglien und Nervenzellen zwischen der IND-Gruppe und der Kontrollgruppe durch. Dabei wurden Teilaspekte auch quantitativ-morphometrisch ausgewertet.

Zusammenfassend stellten wir fest, daß bei der IND die submukösen Plexus auffallend engmaschig sind, daß die Zahl der Nervenstränge, die Zahl der Ganglien und der Nervenzellen gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist. Im einzelnen hat die Morphometrie ergeben, daß im Plexus submucosus internus bei der IND die Anzahl der Ganglien pro Fläche im Plexus submucosus internus bei der IND um den Faktor 2,4 gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist (IND: 5,35 Ganglien/mm², Kontrolle: 2,27 Ganglien/mm²) und die Nervenzellgröße ist um ca. die Hälfte reduziert ist (IND: 94,72 µm², Kontrolle: 194,12 µm²). Auch im Plexus submucosus externus ist die Gangliendichte bei der IND-Gruppe mit 1,24 Ganglien/mm² um das 2,8 fache gegenüber der Kontrollgruppe mit 0,45 Ganglien/mm² erhöht. Die Nervenzellen sind im Plexus submucosus externus bei der IND ca. um die Hälfte kleiner (IND: nitrogerge Nervenzellen 162,61 µm², nicht nitrogerge Nervenzellen 125,82 µm², Kontrolle: nitrogerge Nervenzellen 376,71 µm², nicht nitrogerge Nervenzellen 234,67 µm²). Im Plexus submucosus externus fallen bei der IND große Ganglien mit auffällig zahlreichen Nervenzellen auf. Die relative Häufigkeit verdickter, hypertropher Nervenstränge ist in diesem Plexus ebenfalls deutlich erhöht. Die markantesten Unterschiede zwischen IND und Kontrollgruppe bestehen im Plexus submucosus

extremus, welcher innerhalb der Submukosa an die Ringmuskulatur unmittelbar angrenzt. Bei der IND fällt in diesem Plexus eine große Variationsbreite in der Gangliengröße, Nervenzellzahl, Nervenzellgröße sowie in der Breite und Dichte der Nervenfasern. Es bietet sich ein Bild von einem sehr dichten und irregulären Maschenwerk mit charakteristischen Übergängen zwischen einem eng- und grobmaschigem Muster. Im Plexus myentericus fanden sich keine histopathologische Unterschiede zwischen IND- und Kontrollgruppe.

Zusammenfassend gelang uns mit dieser Arbeit eine Charakterisierung des menschlichen enterischen Nervensystems in dreidimensionalen Häutchenpräparaten der Dickdarmwand. Insbesondere konnten wir dabei drei submuköse Plexus eindeutig differenzieren. Ferner wurden histopathologische Veränderungen bei der IND erstmalig in dreidimensionalen Präparaten auf die drei submukösen Plexus einzeln bezogen beschrieben.