



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

Strukturanalyse der Aganglionose und der Hypoganglionose im dreidimensionalen Häutchenpräparat des menschlichen Dickdarms unter Berücksichtigung des nitrergen Nervensystems

Autor: Josef Schill
Einrichtung: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. H.-J. Krammer

Diese Dissertation entstand im Rahmen des von der DFG geförderten Projektes (DFG Kr 1257/2-1) über kolorektale Innervation und Innervationsstörungen.

Für eine Reihe von gastroenterologischen Motilitätsstörungen wird angenommen, daß sie durch pathologische Veränderungen des Enterischen Nervensystems (ENS) begründet sind. Gesicherte Erkenntnisse liegen hier insbesondere bei kolorektalen Innervationsstörungen wie der Aganglionose (M. Hirschsprung), der Hypoganglionose und der intestinalen neuronalen Dysplasie. Für die Diagnostik dieser Innervationsstörungen stehen unter anderem histopathologische Untersuchungen an Schnittpräparaten von Biopsien oder Resektaten mittels traditioneller histochemischer Reaktionen zur Verfügung. Schnittpräparate geben im Gegensatz zu **dreidimensionalen Häutchenpräparaten** jedoch nur einen Teilaspekt der strukturellen Organisation und der pathologischen Veränderungen des ENS wieder.

Ziel dieser Arbeit war, eine histopathologische Charakterisierung der Aganglionose und der Hypoganglionose im dreidimensionalen Häutchenpräparat des menschlichen Dickdarmes unter besonderer Berücksichtigung des **nitrergen Nervensystems** vorzunehmen. In tierexperimentellen Vorversuchen am Tiermodell Schwein wurde mit der NADPH-Diaphorase-Reaktion eine Methodik etabliert, die es erlaubt im relativ dickwandigen Häutchenpräparat der Darmwand das ENS präzise darzustellen. Neben der allgemeinen strukturellen Darstellungsmöglichkeit der NADPH-Diaphorase-Reaktion läßt diese auch funktionelle Aussagen zu, indem sie Nervenfasern des nitrergen Nervensystems darstellt.

Mit der erarbeiteten Methodik untersuchten wir insgesamt 14 Dickdarmresektate von Patienten mit schwerster Obstipation und histopathologisch gesicherter Aganglionose bzw. Hypoganglionose. Zur Ermittlung von Referenzwerten untersuchten wir Resektatränder von sieben Patienten, die in diesem Abschnitt ein histopathologisch gesichertes normoganglionäres ENS enthielten.

Die **Aganglionose** zeigte im dreidimensionalen Häutchenpräparat verdickte Nervenstränge mit einer charakteristischen Verlaufsrichtung. In der T. muscularis verliefen die Nervenstränge ausschließlich in longitudinaler Richtung, während sie in der T. submucosa hauptsächlich zirkulär verliefen. Die Auswertung serieller Häutchenpräparate des gesamten Darmsegmentes von aboral nach oral ergab eine Zunahme von Verzweigungen dieser Nervenstränge. Die nitrerge Innervation der Muskelschicht war reduziert.

Die **Hypoganglionose** stellte sich in zwei verschiedenen Grundformen dar: als isolierte Hypoganglionose und als **hypoganglionäres Übergangssegment**. Letzteres schloß sich in oraler Richtung an das aganglionäre Segment an und war charakterisiert durch das Vorkommen von verdickten Nervenstränge, deren longitudinale Anordnung zunehmend verloren ging, durch ramifizierte Nervensträngen, durch das Auftreten erster Nervenzellen und Ganglien und durch eine reduzierte nitrerge Innervation der Muskelschicht. Die **isolierte Hypoganglionose** trat unabhängig von der Aganglionose auf. Sie stellte sich durch folgende histopathologische Merkmale dar: Im Plexus myentericus fand sich eine verminderte Gangliendichte und teilweise eine starke Verdickung der longitudinal verlaufenden, interganglionären Plexusstränge. An einigen Stellen ließen sich in diesen Plexussträngen Nervenfasern mit positiver NADPH-Diaphorase-Reaktion darstellen, deren Morphologie den Nervenfasern aus dem aganglionären Segment entsprach. Die nitrerge Innervation der Muskelschicht war ebenfalls reduziert.

Zwischen dem hypoganglionären Übergangsegment und dem normoganglionären Darm zeigte sich ein weiterer Übergangplexus, der ebenfalls in dieser Arbeit charakterisiert wurde. Er stellte den unmittelbaren Übergang von der pathologischen zur physiologischen Innervation dar.

Erstmals wurden in dieser Arbeit im dreidimensionalen Häutchenpräparat ausführliche **quantitativ-morphometrische Daten** (wie z.B. Anzahl der verdickten Nervenstränge/cm Darmwandzirkumferenz; Breite (in μm) der verdickten Nervenstränge; Anzahl der Ganglien/cm² Darmwand etc.) über histopathologische Veränderungen der Aganglionose, dem hypoganglionären Übergangsegment sowie der isolierten Hypoganglionose im Vergleich zur Normoganglionose erfaßt und ein kontinuierlicher Übergang vom pathologischen, aganglionären Segment zum physiologischen, normoganglionären Segment dargestellt.

Diese Ergebnisse wurden in den Abschlußbericht des DFG-Projektes Kr 1257/2-1 integriert und begutachtet. Sie trugen zur Bewilligung des Nachfolgeprojektes Kr 1257/2-2 wesentlich bei.