



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

**In situ Untersuchungen über die intrinsische Innervation des Dün-  
und Dickdarms der homozygoten Endothelin B-Rezeptor-  
defizienten Ratte**

Autor: Carina Wind  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. H.-J. Kramer

Morbus Hirschsprung (intestinale Aganglionose) tritt mit einer Inzidenz von 1 auf 500 Lebendgeburten weltweit auf, und ist histopathologisch durch das Fehlen von Ganglienzellen im Plexus myentericus und Plexus submucosus im distalen Darm sowie der Präsenz von hypertrophierten Nervenfasern in diesen Darmabschnitten charakterisiert. Während die morphologischen Charakteristika der intestinalen Aganglionose allgemein anerkannt sind, ist bis heute die Pathogenese und Ätiologie der Erkrankung nicht vollständig geklärt. Die Mutation des ET<sub>B</sub>-Rezeptor Gens führte zu einer fehlerhaften Entwicklung der neuronalen Stammzellen, die in einer intestinalen Aganglionose resultiert. Mutationen des den ET<sub>B</sub>-Rezeptor kodierenden Gens sind sowohl für die isolierte Aganglionose als auch für Aganglionosen, die mit weiteren Malformationen, z.B. Shah-Waardenburg-Syndrom (Waardenburg-Syndrom IV), assoziiert sind, verantwortlich. In diesem Zusammenhang stellt sich die Entdeckung der lethal spotting rat, die eine Spontanmutation des ET<sub>B</sub>-Rezeptors aufweist und in Folge dessen eine intestinale Aganglionose assoziiert mit einer Pigmentanomalie des Fells ausbildet, einen bedeutenden Fortschritt für das Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankung dar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war:

1. die dreidimensionale Darstellung des enterischen Nervensystems (ENS) im Colon und Dünndarm der lethal spotting rat (sl/sl) und des Wildtyps (+/+) im Häutchenpräparat mittels Immunperoxidase Reaktion für PGP 9.5 sowie die morphologische Analyse der einzelnen Nervenplexus
2. der Vergleich der Aganglionose im Tiermodell mit den Befunden am Darm von Menschen mit M. Hirschsprung.

In Anbetracht der Komplexität des ENS bietet die in unserer Arbeit verwendete Häutchenpräparation den entscheidenden Vorteil der dreidimensionalen Betrachtungsweise und somit der präziseren Interpretation der pathologischen Verhältnisse gegenüber den konventionellen Schnittpräparaten.

Während die homozygote lethal spotting Ratten (sl/sl) ein nahezu komplett weißes Fell mit lediglich vereinzelt auftretenden kleinen Pigmentflecken am Kopf präsentierten, wiesen die Wildtypen (+/+) ein schwarz/weiß pigmentiertes Fell auf. Hinsichtlich des Intestinums zeigte sich bei den sl/sl Ratten eine Konstriktion des Colons, Caecums und des distalen Ileums gefolgt von einem Megaileum. Der Darm der +/+ Ratten wies keinen pathologischen Befund auf. Die histologischen Untersuchungen erbrachte bei den +/+ Ratten in allen untersuchten Darmabschnitten sowohl für den Plexus myentericus als auch für den Plexus submucosus ein normal konfiguriertes Nervengeflecht, bestehend aus Ganglien, die durch interganglionäre Nervenstränge miteinander verbunden wurden. Im Plexus myentericus des Colons sowie des distalen Ileums der sl/sl Ratten wurden keine Ganglien gefunden. Er war charakterisiert durch hypertrophierte Nervenstränge, die parallel zur Längsmuskulatur verliefen und von distal nach proximal in Anzahl und Dicke abnahmen. Gleiches traf für den Plexus submucosus in diesen Darmabschnitten zu, wobei die hypertrophierten Nervenfasern überwiegend zirkulär bis irregulär angeordnet waren und wesentlich dünner waren als die im Plexus myentericus. Es ist anzunehmen, dass die hypertrophierten Nervenfasern extrinsischen Ursprung haben und von den pelvinen Ganglien stammen, die den Darm durchziehen und eine nach proximal gerichtete Ausdünnung haben. Im Dünndarm der sl/sl Ratten wurden vier unterschiedliche Innervationsmuster vorgefunden. Das distalen Ileum war durch die Aganglionose geprägt. Im Übergangsegment fanden

sich erste Ganglien und eine zunehmende Verzweigung der Nervenfasern. Das Megaileum war charakterisiert durch einen schon typisch angelegten Plexus, jedoch war eine deutliche Aufweitung des Nervengeflechts zu erkennen. Im proximalen Dünndarm konnte kein Unterschied zum Wildtyp erkannt werden. Das Übergangsegment stellt eine Zwischenstellung zwischen pathologisch verändertem Darm und gesundem Darm dar, zu erkennen an den einerseits noch vorhandenen Merkmalen der Aganglionose und den andererseits schon charakteristischen Merkmalen des gesunden Plexus. Die strukturellen Abnormalitäten des ENS der sl/sl Ratten war vergleichbar mit den Befunden bei Menschen mit M. Hirschsprung. Die irreguläre Anordnung der hypertrophierten Nervenfasern im Plexus myentericus und Plexus submucosus des aganglionären Segments war in beiden Spezies identisch. Ein Übergangsegment mit ähnlichen Verhältnissen wie bei der sl/sl Ratte, ist auch beim Menschen bekannt. In den Ratten dieser Arbeit erstreckte sich das konstringierte Darmsegment bis ins distale Ileum, was vergleichbar ist mit der langen Unterform des M. Hirschsprung beim Menschen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Mutation des  $ET_B$ -Rezeptors eine fehlerhafte Migration der neuronalen und epidermalen Stammzellen verursacht, die in einer intestinalen Aganglionose und einer Pigmentanomalie resultieren. Sowohl bei den sl/sl Ratten als auch bei einer Subgruppe von Menschen mit M. Hirschsprung verursacht die homozygote Mutation des  $ET_B$ -Rezeptors eine distale Aganglionose mit Pigmentanomalien. Wir schließen daraus, dass die sl/sl Ratten ein hilfreiches Model für das Verständnis der Pathogenese des M. Hirschsprung im Besonderen bei Menschen mit homozygoter Mutation des  $ET_B$ -Rezeptors ist.