



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

**In situ Untersuchungen über die intrinsische Innervation des Dün-
und Dickdarms bei der heterozygot Endothelin_B-Rezeptor
defizienten Ratte**

Autor: Angela Süss
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-J. Krammer

Nachweislich können Abnormitäten des enterischen Nervensystems (ENS) zu signifikanten Störungen der gastrointestinalen Motilität führen.

Die „spotting lethal rats“ (sl/sl) wurden erstmals 1979 als Modell der kongenitalen Aganglionose beschrieben. Erst 1996 wurde in molekulargenetischen Studien als Ursache dieser Mutation eine homozygote Endothelin_B-Rezeptor (ET_B-R) Defizienz erkannt.

Die Ratten welche heterozygote (sl/+) Anlageträger der ET_B-R - Defizienz sind, stellen sich phänotypisch bis auf eine geringe Pigmentationsstörung im Bereich des Rückenfalls unauffällig dar.

Diese Dissertation untersucht im Rahmen des DFG Projektes „Kolorektale Innervationsstörungen“ (DFG Kr 1257/ 2-1,2-2) das Vorliegen eventueller Abnormitäten des ENS im Dün- und Dickdarm bei den heterozygot ET_B-R defizienten Ratten.

Dazu untersuchten wir 7 Wildtypen (+/+) und 5 heterozygote (sl/+) Ratten des Wistar-Imamichi AR Stammes. Für unsere Untersuchungen fertigten wir über 200 Häutchenpräparate von Dün- und Dickdarm der Tunica muscularis sowie der Submukosa an. Zur optimalen Visualisierung der ganglionären Plexus des ENS im dreidimensionalen Häutchenpräparat führten wir Vorversuche mit Antikörpern gegen eine Auswahl glialer und neuronaler Strukturproteine durch. Dabei stellte sich PGP 9.5 als geeigneter, generell zytoplasmatischer, neuronaler Marker heraus, der uns erlaubte die neuronalen Elemente optimal darzustellen.

Sowohl im Dün- als auch im Dickdarm der +/+ und der sl/+ Ratten imponiert in der Tunica muscularis der Plexus myentericus als polygonales Netzwerk. In der Submukosa befindet sich ein submuköser Plexus, der wabenförmig erscheint.

Die vergleichende Untersuchung zwischen Wildtyp und heterozygoter Ratte ergab als wesentlichen Unterschied im Plexus submucosus des proximalen Dickdarms eine Vergrößerung der Ganglienfläche um ein Zwei- bis Dreifaches. Diese Vergrößerung ist auf eine größere Anzahl von Neuronen pro Ganglion zurückzuführen. Darüber hinaus ist die Träubchenform der Ganglien auffällig. Zusätzlich besteht eine erhöhte Gangliendichte.

Die Veränderung des Plexus submucosus im Dickdarm entspricht den histopathologischen Charakteristika der intestinalen neuronalen Dysplasie (IND) Typ B beim Menschen. Die IND wurde 1971 erstmals als kolorektale Innervationsstörung beschrieben.

Angesichts der bekannten Ausbildung einer kongenitalen Aganglionose bei homozygot ET_B-R defizienten Ratten und unseres Befundes einer segmentalen Hyperganglionose bei heterozygot ET_B-R defizienten Ratten liegt die Vermutung eines „gene-dose-effects“ der ET_B-R Defizienz hinsichtlich der Ausprägung einer kolorektalen Innervationsstörung nahe.