



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Klassifizierung der Stammzellnische bei Morbus Hirschsprung
anhand von Sox2 und S100**

Autor: Anke Krause
Institut / Klinik: Kinderchirurgische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. C. Hagl

Bei Morbus Hirschsprung handelt es sich um eine angeborene Entwicklungsstörung des enterischen Nervensystems, welche durch die fehlerhafte Migration von Neuralleistenzellen ausgezeichnet ist. Daraus resultierend bildet sich ein aganglionäres Segment aboral aus, welches sich unterschiedlich weit nach oral fortsetzen kann. Die fehlende Innervation des betroffenen Darmabschnittes führt zu einer Engstellung mit prestenotischer Dilatation, die auch als Megacolon congenitum bezeichnet wird. Betroffene Kinder zeigen bereits früh Symptome wie verspäteten Mekoniumabgang sowie chronische Obstipation und ein aufgeblähtes Abdomen.

Derzeitiger Goldstandard der Therapie ist die chirurgische Entfernung des betroffenen Darmabschnittes.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde die Stammzellnische des ENS untersucht. Dafür wurden Präparate von 9 Hirschsprung-Patienten sowie der Stammzellmarker Sox2 und der Gliamarker S100 verwendet. Mittels Fluoreszenzimmunhistochemie wurden die Stammzellen und Gliazellen in den Plexus myentericus und submucosus dargestellt. Es schloss sich eine Analyse der fluoreszenzpositiven Fläche im Verhältnis zur Gesamtfläche der Plexus an. Dafür wurden verschiedene Gruppen aus den untersuchten Präparaten gebildet und verglichen. Von zentralem Interesse war dabei die Veränderung der Stammzellnische im Verlauf von oral nach aboral. Weiterhin wurden Unterschiede zwischen gesunden und kranken Darmabschnitten sowie lang- und kurzstreckig betroffenen Patienten untersucht. Auch die beiden Plexus wurden gegenübergestellt, um evtl. unterschiedliche Expressionsmuster aufzudecken. Die sich ergebenden Prozentzahlen wurden mittels des Kruskal-Wallis-Tests statistisch ausgewertet.

Die Untersuchungen ergaben eine deutliche Sox2-Erhöhung von oral nach aboral mit der stärksten Expression in hypoganglionären Darmsegmenten. Auch Schnitte aus pathologischen oder langstreckigen Anteilen wiesen erhöhte Sox2-Werte auf. Es lässt sich eine Aktivierung der Stammzellnische vermuten, die mit dem Absinken der Neuronenzahl zunimmt.

Auch für S100 zeigt sich eine Expressionssteigerung bei Schnitten aus hypoganglionären, pathologischen oder langstreckigen Präparaten. Mutmaßlich reagieren die Gliazellen auf den Mangel an Neuronen ebenfalls innerhalb der Plexus und bilden daher mehr S100. Bezeichnet wird dieses Phänomen als reaktive Gliose. In einigen Plexus war eine Co-Lokalisation von Sox2 und S100 aufzufinden. Dies wirft Fragen bezüglich der genauen Eigenschaften und der Herkunft der Vorläuferzellen auf. Es gibt Hinweise, dass die enterischen neuronalen Stammzellen aus dem Pool der Gliazellen hervorgehen können. Die gefundenen Doppelmarkierungen von Stammzellen stützt diese Theorie.

Das Streben neue, weniger invasive Therapiemethoden für Hirschsprung-Patienten entwickeln zu können, treibt die Forschung an enterischen neuronalen Stammzellen weiter voran. Wenn es gelingt die Stammzellnische und das Mikromilieu in erkrankten Darmanteilen genauer zu charakterisieren, ist der Weg für zukünftige Therapien, wie die Stammzelltransplantation, geebnet. Bis dahin bedarf es jedoch weiterer Erforschung der Progenitorzellen und ihrer Eigenschaften, sowie der Transplantierfähigkeit des von M. Hirschsprung befallenen Darmes.