

Enterisches Nervensystem und interstitielle Cajal-Zellen

Veränderungen bei chronischer Obstipation im Erwachsenenalter

Dauerhafte Verstopfungsbeschwerden haben in Zivilisationsgesellschaften annähernd den Charakter einer Volkskrankheit erlangt und stellen die insbesondere von älteren Menschen am häufigsten geäußerten Klagen dar. Epidemiologische Studien belegen, dass etwa 40% der Bevölkerung über 60 Jahre und 10% der Gesamtbevölkerung an chronischer Obstipation leiden [6].

Die Obstipation ist ein Symptom, dem vielfältige Ursachen zugrunde liegen können. Dabei ist das enterische Nervensystem als zentraler Vermittler intestinaler Motilität zunehmend in das klinische und histopathologische Interesse gerückt. Mittlerweile lassen sich eine Vielzahl gastrointestinaler Erkrankungsbilder beschreiben, die mit pathologischen Veränderungen des enterischen Nervensystems assoziiert und auch bei erwachsenen Patienten zu beobachten sind [3, 8].

„Brain in the gut“

Anatomische und physiologische Untersuchungen haben zu der wesentlichen Erkenntnis geführt, dass die Nerven des Gastrointestinaltrakts keinesfalls einfachen Endigungen des parasympathischen bzw. sympathischen Nervensystems entsprechen – wie es tradierte Vorstellungen zunächst nahe legten –, sondern als eine ei-

genständige „third division of the autonomic nervous system“ [16] anzusehen sind bzw. einem „brain in the gut“ entsprechen [23, 36].

Mit über 100 Mio. Nervenzellen bildet das enterische Nervensystem die größte Ansammlung von Neuronen außerhalb des Zentralnervensystems – eine Anzahl, die mit der Neuronenzahl des Rückenmarks vergleichbar ist. Die Anzahl der efferenten Fasern im menschlichen Vagusnerv beträgt dagegen nur etwa 2000 [10]. Trotz einer möglichen divergenten neuralen Versorgung wird deshalb eine sinnvolle, allein zentrale, d. h. über efferente Nervenfasern gesteuerte Koordinierung der Darmfunktion bezweifelt [7].

Die Nervenzellen der Darmwand lassen sich in über 6 morphologisch unterschiedliche Nervenzelltypen klassifizieren [27] und verfügen über ein ähnlich großes Neurotransmitterspektrum wie das Zentralnervensystem [7]. Neben den klassischen sympathischen und parasympathischen Transmittern verfügt der Gastrointestinaltrakt über zahlreiche non-adrenerge, non-cholinerge (NANC-) Überträgerstoffe, die die Etablierung komplexer Reflexwege auf Organebene ermöglichen.

Innerhalb der Darmwand gruppieren sich die Nervenzellen zu Ganglien und bilden ausgedehnte intramurale neuro-

nale Netzwerke. Für das menschliche Kolon lassen sich insgesamt 9 Darmwandplexus beschreiben (▣ **Abb. 1**; [32]). Die Nervengeflechte sind zu einem integrativen System (sensorischer Input, Interneuron, motorischer Output) verschaltet, das ein hohes Maß an funktioneller Autonomie gewährleistet [5] und bei Schädigungen bzw. Fehlbildungen entsprechend schwerwiegende intestinale Motilitätsstörungen zur Folge hat.

Intestinale Innervationsstörungen

Ist das enterische Nervensystem nicht in der Lage, peristaltische Bewegungen zu generieren bzw. den Defäkationsreflex einzuleiten, resultieren verlängerte intestinale Passagezeiten bzw. Defäkationsstörungen. Grundsätzlich ist dabei zwischen erworbenen Schädigungen und angeborenen Fehlbildungen des enterischen Nervensystems zu unterscheiden [1]. Auch letztere können durchaus erst im Jugend- oder Erwachsenenalter klinisch manifest werden.

Fehlbildungen des enterischen Nervensystems

Aganglionose

Die sowohl histopathologisch als auch klinisch eindrucksvollste Anlagestörung des

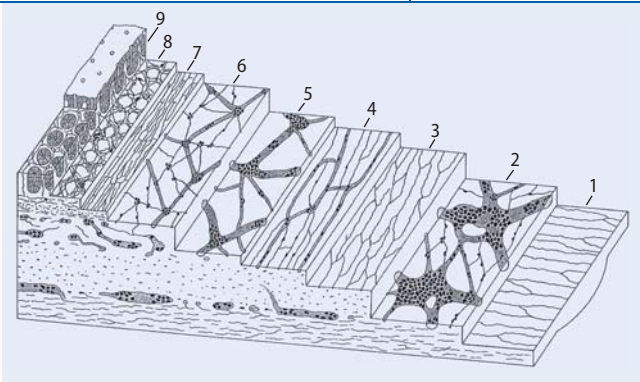


Abb. 1 ▲ Topographische Organisation des enterischen Nervensystems im menschlichen Kolon (aus [32]). 1 Plexus muscularis longitudinalis, 2 Plexus myentericus, 3 Plexus muscularis circularis, 4 Plexus submucosus extremus, 5 Plexus submucosus externus, 6 Plexus submucosus internus, 7 Plexus muscularis mucosae, 8 Plexus mucosus subglandularis, 9 Plexus mucosus periglandularis

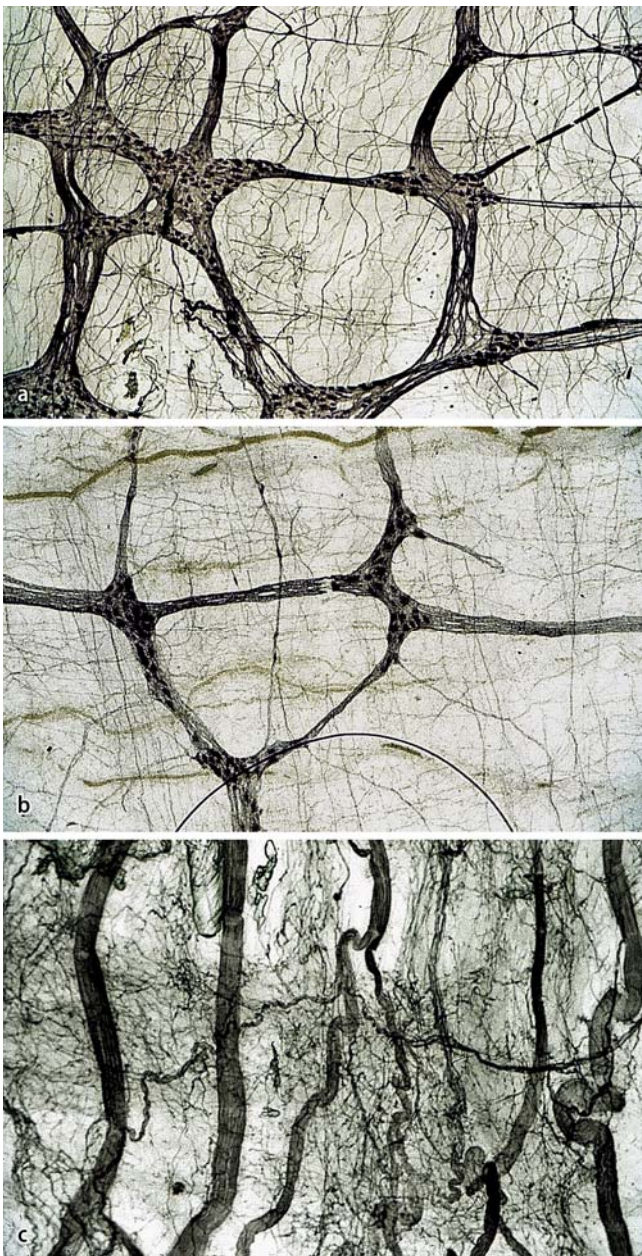


Abb. 2 ◀ Verschiedene Formen intestinaler Innervationsstörungen (aus [34]). **a** Kontrolle, **b** Hypoganglionose, **c** Aganglionose. Schichtpräparate des Plexus myentericus, menschliches Kolon (adult), PGP-9.5-Immunhistochemie

enterischen Nervensystems ist die Aganglionose (M. Hirschsprung). Die intramuralen Plexus sind durch den vollständigen Verlust von Nervenzellen bzw. Ganglien gekennzeichnet. Anstelle eines ganglionären Geflechtes durchziehen hypertrophe Nervenfasern die Darmwand (**Abb. 2 a–c**). Der aganglionäre Darmabschnitt verfällt in eine dauerhafte glattmuskuläre Kontraktion, die durch ein Defizit an inhibitorischen Neurotransmittern bedingt ist [9]. Proximal dieser funktionellen Obstruktion kommt es konsekutiv zur Aufdehnung des Darmrohres – es entsteht das klinische Bild des neurogenen Megakolons.

Obwohl die Diagnose überwiegend im frühen Säuglingsalter gestellt wird, belegen zahlreiche Kasuistiken und eigene Untersuchungen, dass eine Aganglionose offenbar klinisch kompensierbar ist und teilweise erst im späteren Erwachsenenalter erkannt wird. Häufig geht der korrekten Diagnose dabei eine frustrane „Patientenkarriere“ voraus, während der versucht wurde, die vielfältigen Ursachen einer chronischen Obstipation abzuklären.

Hypoganglionose

Sind noch Ganglien innerhalb der Darmwand nachweisbar, aber hinsichtlich Dichte, Größe und Nervenzellgehalt rarifiziert, handelt es sich um eine Hypoganglionose. Besonders ausgeprägte Formen können ebenfalls – wie die Aganglionose – zur Ausbildung eines Megakolons führen (**Abb. 2 a–c**; [11, 31, 34]). Bei moderaten Formen stellt sich der Kolonrahmen hingegen meist normal konfiguriert dar. Dennoch ist auch bei diesem Patientenkollektiv die intestinale Passagezeit verlängert. So ließen sich bei erwachsenen Patientinnen mit einer so genannten „slow-transit constipation“ hypoganglionäre Verhältnisse des Plexus myentericus als organisches Korrelat der meist seit Kindheit bestehenden, chronischen Verstopfungsbeschwerden morphometrisch nachweisen [33, 34]. Diese Erkenntnisse sind u. a. als Beleg dafür zu werten, dass das enterische Nervensystem offensichtlich über eine „kritische Masse“ von Nervenzellen verfügen muss, um eine regelrechte Motilität vermitteln zu können.

Weitere Innervationsstörungen

Sind ausreichend Ganglien in der Darmwand vorhanden, aber außerhalb der vorgesehenen Plexuslogen lokalisiert, spricht man von *Ganglienheterotopien*. Intestinale Motilitätsstörungen resultieren insbesondere dann, wenn Verlagerungen von myenterischen Ganglien aus der bindegewebigen Loge in die Ring- bzw. die Längsmuskelschicht beobachtet werden [14]. Die topographisch fehlerhafte Besiedlung der Darmwand mit Nervengewebe verhindert eine koordinierte Innervation der Tunica muscularis und führt damit zu einer gestörten Peristaltik.

In den 1970er Jahren beschrieb Meier-Ruge [17] erstmals ein Erkrankungsbild des Kolons mit Hirschsprung-ähnlicher Symptomatik und bezeichnete die zugrunde liegende Innervationsstörung als *intestinale neuronale Dysplasie Typ B* (IND B). Typische histopathologische Merkmale sind das vermehrte Auftreten von so genannten Riesenganglien. Die IND ist aufgrund der unterschiedlichen klinischen Verläufe und der hohen diagnostischen Interobserver-Variationen z. T. kontrovers diskutiert worden [13]. Sie ist jedoch mittlerweile morphometrisch validiert worden [18]. Auch in Erwachsenenkollektiven lassen sich derartige Veränderungen des submukösen Plexus beschreiben. Allerdings liegen hier die oberen Normwerte (Nervenzellanzahl pro Ganglion) deutlich höher als bei Kindern, was bei der histopathologischen Diagnostik entsprechend berücksichtigt werden muss [28].

Während die Aganglionose in der Regel bereits im frühen Kindesalter diagnostiziert wird, können non-aganglionäre Fehlbildungen des enterischen Nervensystems über längere Zeit unerkant bleiben. Deshalb ist insbesondere bei schweren, seit Kindheit bestehenden, therapieresistenten Verstopfungsbeschwerden eine gezielte apparative und biopsische Abklärung zu fordern.

Erworbene Schädigungen

Neben anlagebedingten Fehlbildungen kann das enterische Nervensystem auch postnatalen Schädigungen ausgesetzt sein. Ursachen für erworbene intestinale Innervationsstörungen umfassen ischämische,

Zusammenfassung · Abstract

Pathologie 2007 · 28:143–148 DOI 10.1007/s00292-007-0900-3
© Springer Medizin Verlag 2007

T. Wedel · M. Böttner · H. J. Krammer

Enterisches Nervensystem und interstitielle Cajal-Zellen. Veränderungen bei chronischer Obstipation im Erwachsenenalter

Zusammenfassung

Intestinale Innervationsstörungen gehören zu den vielfältigen Ursachen der chronischen Obstipation und müssen in der differenzialdiagnostischen Abklärung besonders berücksichtigt werden. Das enterische Nervensystem ist als eigenständiges, größtes peripheres Nervensystem („brain in the gut“) maßgeblich an der Vermittlung intestinaler Motilität beteiligt. Morphologisch lassen sich unterschiedliche Nervenzelltypen beschreiben, die sich zu intramuralen Nervenplexus gruppieren und ein breites Spektrum von Transmittern ausschütten. Fehlbildungen oder Läsionen des enterischen Nervensystems können zu teilweise schwerwiegenden intestinalen Passagestörungen führen, die sich klinisch als therapieresistente Obstipation äußern. Im Gegensatz zur frühen Manifestation der Aganglionose bleiben erworbene oder nichtganglionäre Veränderungen der Nervenplexus oft bis ins Erwach-

senalter unerkant. Die histopathologische Diagnostik erfolgt über die enzym- oder immunhistochemische Darstellung der Nerven-geflechte an Schnittpräparaten oder Schichtpräparaten, die eine flächenhafte Beurteilung der Nerven-geflechte erlauben. Um Hypoganglionosen, enterische Ganglionitiden oder Veränderungen der interstitiellen Cajal-Zellen diagnostizieren zu können, sind Ganzwandbiopsien erforderlich. Interstitielle Cajal-Zellen generieren die „Slow-wave-Aktivität“. Die Dichte der intramuskulären Cajal-Zell-Netzwerke ist bei erwachsenen Patienten mit primärer chronischer Obstipation und Megakolon deutlich vermindert.

Schlüsselwörter

Chronische Obstipation · Enterisches Nervensystem · Interstitielle Cajal-Zellen · Aganglionose · Hypoganglionose · Enterische Ganglionitis

The enteric nervous system and interstitial cells of Cajal. Changes in chronic constipation in adults

Abstract

Intestinal innervation disorders are part of the broad etiological spectrum of chronic constipation and need to be specifically addressed in differential diagnosis. The enteric nervous system constitutes the largest peripheral nervous system of its own („brain in the gut“), and is involved in the mediation of intestinal motility. Morphologically different nerve cell types aggregate into intramural plexus layers and release a multitude of neurotransmitters. Malformations or lesions of the enteric nervous system may lead to a severely prolonged intestinal transit time resulting in chronic constipation resistant to conservative treatment. In contrast to the early manifestation of aganglionosis, non-aganglionic or acquired alterations to the intramural nerve plexus often remain unrecognized up to adulthood. Histopathological di-

agnosis is carried out by enzyme or immunohistochemical staining, either on sections or whole mount preparations, allowing an optimal visualization of the nerve plexus architecture. To diagnose hypoganglionosis, enteric ganglionitis or alterations in interstitial cells of Cajal, full-thickness biopsies are required. Interstitial cells of Cajal contribute significantly to the mediation of intestinal motility by generating „slow wave“ activity. In adult patients with slow-transit constipation and megacolon, the intramuscular networks of the interstitial cells of Cajal show a significantly reduced density.

Keywords

Chronic constipation · Enteric nervous system · Interstitial Cajal cells · Aganglionosis · Hypoganglionosis · Enteric ganglionitis

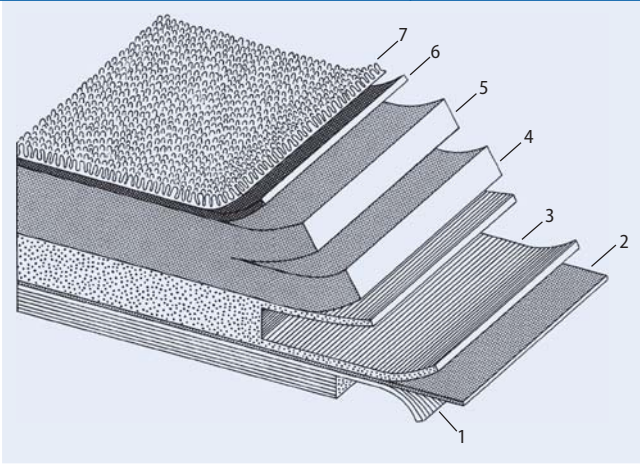


Abb. 3 ▲ Schichtpräparation der Darmwand. Zur flächenhaften Beurteilung der unterschiedlichen Nervenplexen wird die Darmwand vor der immunhistochemischen Behandlung durch Mikrodisektionen in ihre einzelnen Schichten separiert. 1 Stratum longitudinale der Tunica muscularis, 2 intermuskuläre Schicht, 3 Stratum circulare der Tunica muscularis, 4 Tela submucosa, äußere Schicht, 5 Tela submucosa, innere Schicht, 6 Lamina muscularis mucosae, 7 Lamina epithelialis und Lamina propria mucosae

entzündliche, degenerative, autoimmunologische und neurotoxische Prozesse, die entweder isoliert oder im Rahmen systemischer Erkrankungen die intramuralen Nervenplexen schädigen.

So wurden Läsionen des enterischen Nervensystems bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) und schweren nekrotisierenden Enterokolitiden beschrieben [19, 25]. Systemerkrankungen (Sklerodermie, generalisierte Neurofibromatose, M. Parkinson, M. Alzheimer) oder Stoffwechselstörungen (diabetische autonome Neuropathie) können ebenfalls strukturelle Schädigungen des enterischen Nervensystems hervorrufen und dadurch eine intestinale Passagelstörung bedingen bzw. erster Hinweis auf die Grunderkrankung sein [3, 8, 20].

Parasitosen wie die Chagas-Krankheit, bei der die Infektion mit *Trypanosoma cruzi* u. a. zum Nervenzelluntergang im Kolon und Ösophagus führt, sind im europäischen Raum selten zu beobachten. Dagegen häufen sich Berichte über nicht-infektiöse enterische Ganglionitiden, die sowohl isoliert als auch im Rahmen paraneoplastischer Syndrome (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom) auftreten [4, 24, 26]. Bei letzteren Patientenkollektiven manifestiert sich die maligne Grunderkrankung häufig durch akut einsetzende und teilweise schwerste gastrointestinale Passagelstörungen. Histopathologisch kommt es bei der enterischen Ganglionitis über

humorale (Autoantikörper) und zelluläre (T-lymphozytäre Ganglieninfiltrate) Mechanismen zu entzündlich-degenerativen Veränderungen myenterischer Ganglien bis hin zum vollständigen Nervenzellverlust (erworbene Aganglionose) der betroffenen Darmabschnitte. Die Diagnose einer enterischen Ganglionitis im Erwachsenenalter, insbesondere mit gleichzeitig vorhandener B-Symptomatik, sollte deshalb grundsätzlich den Ausschluss eines Malignoms nach sich ziehen.

Neurotoxische Schädigungen des enterischen Nervensystems können durch chronische Exposition mit Schwermetallen (Blei, Thallium) resultieren. Paradoxerweise werden auch Laxanzien selbst – insbesondere wenn ein chronischer Missbrauch von Anthrachinonderivaten vorliegt – für neurodegenerative Veränderungen verantwortlich gemacht. Die morphologischen Veränderungen scheinen allerdings dosisabhängig aufzutreten und ließen sich in kontrollierten Studien nicht eindeutig nachvollziehen [21].

Histopathologische Diagnostik

Mittlerweile stehen zuverlässige paraffingängige Antikörper zur Verfügung, die eine spezifische immunhistochemische Darstellung neuronaler („protein gene product 9.5“, Peripherin, Neuronen-spezifische Enolase, anti-Hu) bzw. glialer („glial fibrillary acidic protein“, Protein S100) Epitope und damit eine optimale Visua-

lisierung des enterischen Nervensystems erlauben.

Gemäß dem Motto „mehr Gewebe – mehr Diagnostik“ sind Schleimhautbiopsien lediglich zum Ausschluss eines M. Hirschsprung (positive Acetylcholinesterase-Reaktion) geeignet. An tiefgreifenden submukösen Biopsien (Saug- oder Fasszange erforderlich) gelingt es darüber hinaus, die submukösen Nervenplexen darzustellen und deren Veränderungen (z. B. Vermehrung von Riesenganglien bei IND) nachzuweisen. Aufgrund langjähriger eigener Erfahrungen und aktueller Empfehlungen [3] sind jedoch Ganzwandexzisionen erforderlich, um eine vollständige neuropathologische Beurteilung der Darmwand vornehmen zu können. So lässt sich die Diagnose von Hypoganglionosen, enterischen Ganglionitiden, viszeralem Neuro- und Myopathien sowie eine reliable morphometrische Quantifizierung enterischer Ganglien nur an transmuralen Biopsien („full-thickness biopsies“) vornehmen.

Die Aufarbeitung des eigenen Krankengutes zeigt, dass in vielen Fällen mit vorangegangenen Oberflächenbiopsien erst die Ganzwandexzision zur korrekten Diagnose und damit zur adäquaten Therapie geführt hat. Eine Ganzwandexzision sollte allerdings einem streng selektierten Patientenkollektiv vorbehalten bleiben und am Ende des diagnostischen Algorithmus zur Abklärung einer chronischen Obstipation stehen. Darüber hinaus ist es unerlässlich, eine exakte Angabe der Gewebeentnahmestelle (z. B. Distanz in Zentimeter ab Linea dentata) zu fordern, da der Normbefund des enterischen Nervensystems abhängig vom Darmabschnitt ist und regionspezifischen Unterschieden unterliegt.

Eine methodisch aufwändige Weiterentwicklung zur optimalen Darstellung der enterischen Plexuskompartimente sind so genannte Schichtpräparate („whollemount preparations“; [15]). Hierbei wird die Darmwand nicht konventionell geschnitten, sondern vor der immunhistochemischen Inkubation in ihre einzelnen Schichten präpariert (■ **Abb. 3**). Dadurch gelingt es, die einzelnen Nervenplexen flächenhaft darzustellen und ihre Architektur über längere Strecken zu verfolgen. Diese Technik hat sich insbeson-

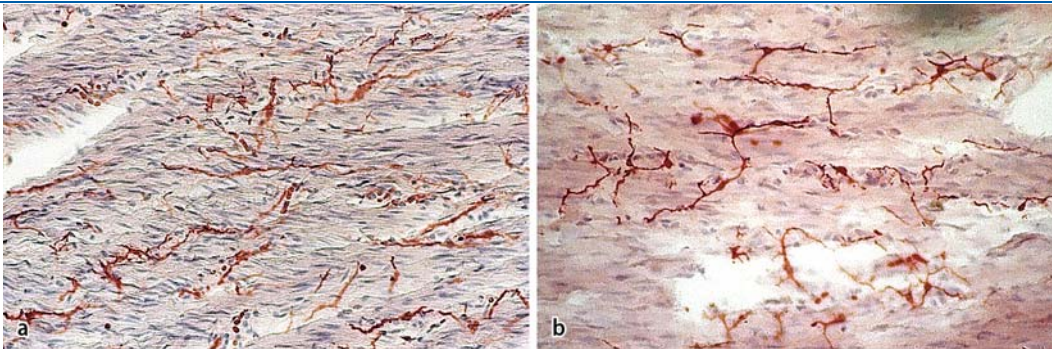


Abb. 4 ◀ Dichteminderung der interstitiellen Cajal-Zellen bei kolorektalen Motilitätsstörungen (aus [34]). **a** Kontrolle, **b** Megakolon. Tunica muscularis, menschliches Kolon (adult), c-kit-Immunhistochemie

dere zur Beurteilung des Schweregrades von Hypoganglionosen und der oralwärtigen Ausdehnung von Aganglionosen bewährt.

Neben den oben erwähnten neuronalen und glialen Antikörpern sollten zusätzlich immunhistochemische Untersuchungen zum Ausschluss von entzündlichen Ganglieninfiltraten (z. B. Anti-CD3) und Schädigungen der Darmwandmuskulatur (glattmuskuläre Marker) durchgeführt werden. Eine eigene aktuelle Studie hat gezeigt, dass neben „Anti- α -smooth-muscle-Aktin“ auch andere glattmuskuläre Marker eingesetzt werden sollten, um Veränderungen des kontraktilen Apparats zu erfassen [35].

Bedeutung interstitieller Cajal-Zellen

Neben den intramuralen Nervenzellen befindet sich eine weitere Zellpopulation im Darm, die ursprünglich vom spanischen Neurohistologen Ramón Santiago y Cajal [2] beschrieben wurde und ebenfalls an der Vermittlung intestinaler Motilität beteiligt ist. Diese mesenchymalen, interstitiellen Cajal-Zellen stehen durch „gap junctions“ mit Nerven- und Muskelzellen in Verbindung und sind in der Lage, neuronale Stimuli auf glatte Muskelzellen zu übertragen und so genannte „slow waves“ zu generieren, die ihrerseits rhythmische Segmentationen des Darms auslösen („intestinal pacemaker cells“; [29, 30]).

Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Verminderung bzw. ein Verlust der Cajal-Zellen bei der infantilen hypertrophen Pylorusstenose, beim kongenitalen Megakolon sowie bei einigen Formen der chronisch idiopathischen Pseudoobstruktion vorliegt [12, 22]. In eigenen Untersuchungen an erwachsenen Patienten mit primärer chro-

nischer Obstipation und Megakolon ließ sich ebenfalls eine deutliche Dichteminderung der Cajal-Zell-Netzwerke beobachten (▣ **Abb. 4 a,b**; [34]). Die immunhistochemische Darstellung erfolgt durch Nachweis des c-kit-Tyrosinkinaserzeptors (Anti-c-kit/Anti-CD117) und erfordert Ganzwandgewebe, weil Cajal-Zellen nur in der Tunica muscularis und der myenterischen Plexusloge zu finden sind.

Fazit für die Praxis

Das komplex aufgebaute enterische Nervensystem interagiert zur Erzeugung einer effizienten Peristaltik nicht nur zwischen den ganglionären Nervengeflechten, sondern auch mit den interstitiellen Cajal-Zellen und der glatten Muskulatur. Neben unterschiedlichen Formen angeborener Fehlbildungen (z. B. Aganglionose, Hypoganglionose, Hyperganglionose) konnten mittlerweile vielfältige erworbene Schädigungen (z. B. enterische Ganglionitis, neurodegenerative Veränderungen bei systemischen Erkrankungen) beschrieben werden, die schwere intestinale Passagestörungen zur Folge haben.

Die flächenhafte Darmwandpräparation erlaubt eine gute Übersicht über die Architektur der enterischen Nervengeflechte, ist jedoch für die tägliche Routinediagnostik zu aufwändig. Obwohl einige Erkrankungen des enterischen Nervensystems auch durch oberflächliche Biopsate erfasst werden können, erfordert eine umfassende neurohistopathologische Diagnostik Ganzwandbiopsien. Zur diagnostischen Abklärung einer therapieresistenten primären chronischen Obstipation sollten nicht nur Veränderungen des enterischen Nervensystems einschließlich entzündlicher Infiltrate, sondern auch eine Dichteminderung der

interstitiellen Cajal-Zellen erfasst werden. Beide Zellpopulationen sind essenziell für die Vermittlung einer regelrechten gastrointestinalen Motilität und müssen neben der glatten Muskulatur Berücksichtigung in der histopathologischen Diagnostik finden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. T. Wedel
Anatomisches Institut,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Otto-Hahn-Platz 8, 24118 Kiel
t.wedel@anat.uni-kiel.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Borchard E, Meier-Ruge W, Wiebecke B et al. (1991) Innervationsstörungen des Dickdarms – Klassifikation und Diagnostik. *Pathologie* 12: 171–174
2. Cajal SR (1893) Sur les ganglios nerveux de l'intestine. *C R Soc Biol V (Paris)* 45: 217–223
3. De Giorgio R, Camilleri M (2004a) Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil* 16: 515–531
4. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al. (2004b) Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 126: 1872–1883
5. Furness JB, Bornstein JC (1995) The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Yamada T (ed) *Textbook of gastroenterology*, 2th edn. Philadelphia, J.B. Lippincott, pp 2–24
6. Gattuso JM, Kamm MA (1993) Review article: the management of constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 7: 487–500
7. Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR (1994) Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR (ed) *Physiology of the gastrointestinal tract*, 3th edn. New York, Raven Press, pp 381–422
8. Goyal RK, Hirano I (1996) Mechanisms of disease. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 334: 1106–1115

9. Guo R, Nada O, Suita S et al. (1997) The distribution and colocalization of nitric oxide synthase and vasoactive intestinal polypeptide in nerves of the colons with Hirschsprung's disease. *Virchows Arch* 430: 53–61
10. Hoffmann HH, Schnitzlein NN (1969) The number of vagus nerves in man. *Anat Rec* 139: 429–435
11. Howard ER, Garret JR, Kidd A (1984) Constipation and congenital disorders of the myenteric plexus. *J Royal Soc Med (Suppl 3)* 77: 13–19
12. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, Rumessen JJ (1997) Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci* 18: 393–403
13. Koletzko S, Jesch I, Faus-Keßler T et al. (1999) Rectal biopsy for diagnosis of intestinal neuronal dysplasia in children: a prospective multicentre study on interobserver variation and clinical outcome. *Gut* 44: 853–861
14. Krammer HJ, Hübner U, Karahan ST, Sigge W (1994a) Immunhistochemischer Nachweis heterotoper Ganglien des Plexus myentericus bei einem Säugling mit Meconiumileus. *Zentralbl Kinderchir* 3: 126–132
15. Krammer HJ, Karahan ST, Sigge W, Kühnel W (1994b) Immunohistochemistry of markers of the enteric nervous system in whole-mount preparations of the human colon. *Eur J Pediatr Surg* 4: 274–278
16. Langley JN (1900) The sympathetic and other related systems of nerves. In: Schaffer EA (ed) *Textbook of physiology*. Pentland, Edinburgh, pp 616–696
17. Meier-Ruge W (1971) Über ein Erkrankungsbild des Colon mit Hirschsprung-Symptomatik. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55: 506–510
18. Meier-Ruge WA; Ammann K, Bruder E et al. (2004) Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B) *Eur J Pediatr Surg* 14: 384–391
19. Nadorra R, Canding BH, Wells TR (1986) Intestinal plexus in Crohn's Disease and ulcerative colitis in children. *Pathology and microdissection studies. Pediatr Pathol* 6: 267–287
20. Quigley EMM (1997) Enteric neuropathology: Recent advances and implications for clinical practice. *Gastroenterologist* 5: 223–241
21. Riecken EO, Zeitz M, Emde C et al. (1990) The effect of an anthraquinone laxative on colonic nerve tissue: A controlled trial in constipated woman. *Z Gastroenterol* 28: 660–664
22. Rumessen JJ, Vanderwinden JM (2003) Interstitial cells in the musculature of the gastrointestinal tract: Cajal and beyond. *Int Rev Cytol* 229: 115–208
23. Schemann M, Neunlist M (2004) The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil (Suppl 1)* 16: 55–59
24. Schuffler MD, Baird HW, Fleming CR et al. (1983) Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. A paraneoplastic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med* 98: 129–134
25. Sigge W, Wedel T, Kühnel W, Krammer HJ (1998) Morphological alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 8: 87–94
26. Smith VV, Gregson N, Foggensteiner L et al. (1997) Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. *Gastroenterology* 112: 1366–1371
27. Stach W (1989) A revised morphological classification of neurons in the enteric nervous system. In: Singer MV, Goebell H (eds) *Nerves and the gastrointestinal tract*. Lancaster, Kluwer Academic Publishers, pp 29–45
28. Tafazzoli K, Soost K, Wessel L, Wedel T (2005) Topographic peculiarities of the submucous plexus in the human anorectum consequences for histopathologic evaluation of rectal biopsies. *Eur J Pediatr Surg* 15: 159–163
29. Thuneberg L (1982) Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol* 71: 1–130
30. Rumessen JJ, Vanderwinden JM (2003) Interstitial cells in the musculature of the gastrointestinal tract: Cajal and beyond. *Int Rev Cytol* 229: 115–208
31. Wedel T, Gleiß J, Schiedeck T et al. (1998) Das neurogene Megakolon: Liegt immer ein Morbus Hirschsprung zugrunde? *Coloproctology* 20: 45–57
32. Wedel T, Roblick UJ, Gleiß J et al. (1999) Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by wholemount immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus. *Ann Anat* 181: 327–337
33. Wedel T, Roblick UJ, Ott V, Eggers R et al. (2002) Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow transit constipation. *Dis Colon Rectum* 45: 54–62
34. Wedel T, Spiegler J, Söllner S et al. (2002) Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 123: 1459–1467
35. Wedel T, Eys G van, Glénisson W et al. (2006) Novel smooth muscle markers reveal abnormalities of the intestinal musculature in severe colorectal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 18: 526–538
36. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR (1999) Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut (Suppl II)* 45: 6–16

Forschung „in silico“

Simulation komplexer Krankheitsbilder am Computer

Im Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften ergründen Nachwuchsforscher mit neuen Methoden komplexe biologische Vorgänge. Anfang 2004 entstand in Heidelberg das erste deutsche Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS) in Heidelberg. Mit je 2,5 Millionen Euro finanzieren die Klaus Tschira Stiftung und das Land Baden-Württemberg jeweils ein Drittel des Zentrums. Die restlichen Mittel erbringen die Universität Heidelberg und die Forschungsinstitute Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), EML Research, Europäisches Molekularbiologisches Laboratorium (EMBL) und Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. Der Förderungszeitraum erstreckt sich auf fünf Jahre. Mit den Mitteln wird ausschließlich die Arbeit von Nachwuchswissenschaftlern gefördert.

In den drei neuen Forschungsgruppen an den Standorten EMBL, DKFZ und Interdisziplinäres Institut für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) der Universität Heidelberg werden Modellierung und Computersimulationen zur Erforschung biologischer Systeme eingesetzt. Dank dieser Methoden können komplexe biologische Prozesse nicht mehr nur „in vivo“ oder „in vitro“, sondern auch verstärkt „in silico“ (mit Hilfe von Computerprogrammen) erforscht werden: Auf Grund von Laborexperimenten erstellen die Wissenschaftler zunächst Modelle. Deren Stimmigkeit prüfen sie mit Computersimulationen und entwickeln aus den Ergebnissen neue Experimente und Erklärungsmuster.

Mit ihren Untersuchungen wollen die Wissenschaftler dazu beitragen, komplexe Krankheitsbilder wie z.B. Krebs besser verstehen und heilen zu können. Dabei gilt der Einsatz von Simulationen, mit deren Hilfe „in vitro“-Experimente und daraus entwickelte Modelle überprüft werden können, als besonders zukunftsreich.

Quelle: Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften, www.bioms.de