

Intestinale neuronale Dysplasie Typ B

Wie verstehen wir sie heute?

Seit der Erstbeschreibung der intestinalen neuronalen Dysplasie Typ B (IND B) von William A. Meier-Ruge [13] sind 35 Jahre vergangen. Ursprünglich wurden 2 Formen der IND voneinander abgegrenzt:

- Die seltene IND A, charakterisiert durch eine kongenitale Aplasie oder Hypoplasie der adrenergen Innervation, vor allem der Blutgefäße, mit Manifestation im Neugeborenenalter mit Episoden intestinaler Obstruktion, Diarrhö und Meläna [3].
- Die häufigere IND B, die als Malformation des Plexus submucosus angesehen wird und mit einer Symptomatik chronischer Obstipation einhergeht [3].

Gegenwärtig wird die IND B als minimale, auf den Plexus submucosus beschränkte Fehlbildung des enteralen Nervensystems aufgefasst. Die Ätiologie ist unklar. Die Diagnose basiert auf der Morphologie. Die histopathologische Diagnose der IND B stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Seit der Erstbeschreibung sind die diagnostischen Kriterien kontrovers diskutiert, mehrfach dem neuen Wissensstand über die normale Anatomie des enteralen Nervensystems angepasst worden und haben zuletzt ihre Bestätigung in einer Autopsiestudie gefunden [1, 11, 14, 15, 16, 17, 18].

Die vorliegende Arbeit dient als Übersicht über den gegenwärtigen Stand des Wissens und der Diagnostik der IND B, ihrer klinischen Bedeutung und der daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen. Die standardisierte und reproduzierbare Diagnose einer IND B ist die

Grundlage für zukünftige Fortschritte in Forschung und Diagnostik.

Aktuelle Diagnosekriterien

In der Erstbeschreibung der IND B war Meier-Ruge noch von einer Hyperplasie des Plexus myentericus und Plexus submucosus, gesteigerter ACHE-Aktivität der Nervenfasern in der Lamina propria, Heterotopie von Nervenzellen und Ausläufern glatter Muskulatur in der Lamina propria sowie einer Hypoplasie der Lamina propria ausgegangen [13].

Mittlerweile ist bekannt, dass gesteigerte ACHE-Aktivität mukosaler Nervenfasern und Nervenzellgehalt der Ganglien mit zunehmendem Alter abnehmen [16]. Der gesteigerte Anteil submuköser Riesenganglien bleibt damit das einzige relevante Kriterium für die Diagnose einer IND B, in Verbindung mit dem Alter des Patienten.

Gegenwärtig basiert die Diagnose der IND B auf der relativen Vermehrung von Riesenganglien im Plexus submucosus, verglichen mit der als normal beurteilten Zahl submuköser Ganglien. Ein Riesenganglion ist definiert als ein Ganglion mit mehr als 8 Nervenzellanschnitten innerhalb eines einzelnen submukösen Ganglions. Zur Diagnose einer IND B des Kolons sollten >20% der Ganglien des Plexus submucosus aus Riesenganglien bestehen.

Bei Säuglingen während des 1. Lebensjahres enthalten die Ganglien des Plexus myentericus noch eine höhere Zahl von Zellen. Eine Unterscheidung zwischen unreifen Nervenzellen und Gliazellen ist

oft nicht möglich. Ein Teil der submukösen Nervenzellen ist im Lauf des 1. Lebensjahres der Apoptose unterworfen, so dass der Nervenzellgehalt pro Ganglion in diesem Zeitraum abnimmt und der Anteil an Riesenganglien bis zum Ende des 1. Lebensjahres sinkt [18, 27, 30]. Daher sollte die Diagnose einer IND B erst nach Ablauf des 1. Lebensjahres gestellt werden, da bis zu diesem Zeitpunkt ein hoher Prozentsatz von Riesenganglien bei nicht-symptomatischen Patienten vorkommen kann [1, 18].

Um die Zusammensetzung der submukösen Ganglien korrekt beurteilen zu können, sollten mindestens 25 submuköse Ganglien analysiert werden, 20% dieser Ganglien sollten 9 oder mehr Nervenzellanschnitte pro Ganglion enthalten [32]. Coerdet et al. fordern sogar die Beurteilung von 60 Ganglien des Plexus submucosus für eine zuverlässige Quantifizierung des Nervenzellgehalts [1].

Diese Definition der IND B trägt der Tatsache Rechnung, dass Riesenganglien vereinzelt auch bei asymptomatischen, „gesunden“ Patienten vorkommen [16]. Im normal innervierten Kolon sind durchschnittlich 2–6 Nervenzellen pro Ganglion des Plexus submucosus anzutreffen [1, 17, 19]. 1–4 Riesenganglien pro 25 Ganglienanschnitte sind nicht spezifisch und genügen nicht für die Diagnose einer IND B [32].

Innervation des Kolons

Grundlage für die aktuellen diagnostischen Kriterien ist vor allem eine bessere Kenntnis der „normalen“ Innervation

Tab. 1 Anteil der Riesenganglien in Autopsiestudie [1]

Altersgruppe	Patientenzahl	Prozentsatz Ganglien >6 Nervenzellen
<35 Schwangerschaftswochen	4	32,7
35. SSW bis 1 Jahr	9	21,5
1–14 Jahre	4	16,3
15–>70 Jahre	15	11,2

des Kolons [1, 18]. Eine vor kurzem publizierte Autopsiestudie hat bei 32 Patienten im Alter von unter 35 Schwangerschaftswochen bis zu über 70 Jahren systematisch Nervenzellgehalt und Abstand der Ganglien des Plexus submucosus untersucht [1]. Bei keinem der 32 Patienten waren Symptome einer gastrointestinalen Motilitätsstörung bekannt.

Das Gewebe wurde standardisiert enzymhistochemisch am 15 µm dicken Nativschnitt untersucht. Wie bereits in früheren Arbeiten beschrieben, konnten Coerdts et al. interessanterweise in ihrem Kollektiv feststellen, dass der Nervenzellgehalt der submukösen Ganglien im Alter von unter 35 Schwangerschaftswochen bis zu einem Jahr sehr hoch ist und kontinuierlich abnimmt. Im „Kindesalter“ bis 15 Jahre wurden pro definierter Altersgruppe zwischen 4 und 9 Patienten ausgewertet, die größte Gruppe war diejenige der 15- bis über 70-Jährigen mit 15 Patienten.

Riesenganglien wurden in dieser Studie definiert als Ganglien mit 7 oder mehr Nervenzellanschnitten (Obergrenze der Norm: 8 Nervenzellanschnitte nach Meier-Ruge 1985 [14]). Der prozentuale Anteil an Ganglien mit mehr als 6 Nervenzellen sank mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich von 32,7% bei den Patienten unter der 35. Schwangerschaftswoche bis auf 11,2% bei den über 15-Jährigen (■ **Tab. 1**).

Der Prozentsatz von Ganglien mit mehr als 8 Nervenzellen wird in der Arbeit von Coerdts nicht ausdrücklich angegeben. Aus den abgebildeten Statistiken geht jedoch hervor, dass der Anteil von Ganglien mit mehr als 8 Nervenzellen in diesem Normkollektiv wesentlich niedriger liegt, als derjenige von Ganglien mit mehr als 6 Nervenzellen.

Die von Coerdts et al. unter standardisierten Bedingungen erhobenen Daten können als zuverlässige Referenzwerte für die Normalverteilung und Altersabhän-

gigkeit der Gangliengröße gelten, auch wenn die Zahl der untersuchten Patienten klein ist. Die an diesem Autopsiekollektiv erhobenen Werte stimmen mit den hier erläuterten Diagnoseempfehlungen der IND überein.

Standardisierte Diagnose

Leitbefund der Diagnose der IND B ist ein besonders hoher Zellgehalt der Ganglien des Plexus submucosus. Die quantitative Diagnose kann durch technische Faktoren beeinflusst werden. Eine standardisierte Labortechnik ist grundlegende Voraussetzung für konstante, zuverlässige, reproduzierbare und interinstitutionell vergleichbare Resultate [1, 11, 20].

Die wichtigsten technischen Faktoren sind:

Größe der Biopsie und Ansnittwinkel der Ganglien

Die Biopsie muss mindestens 25 submuköse Ganglien enthalten. Von Coerdts et al. werden im Idealfall 60 Ganglien zur Quantifizierung des Ganglienbesatzes gefordert [1]. Während Riesenganglien sphärisch rund gestaltet sind, entsprechen normale Ganglien diskoiden Scheiben, deren Achsen parallel zur Schleimhautoberfläche ausgerichtet sind. Hieraus lässt sich ableiten, dass für eine vergleichbare quantitative Beurteilung der Größe der Ganglien des Plexus submucosus die Ganglien immer gleich orientiert und die Biopsien senkrecht zur Schleimhautoberfläche angeschnitten werden müssen [19]. In tangential geschnittenen Biopsien kann eine höhere Nervenzellzahl pro Ganglion und so ein falsch hoher Anteil an Riesenganglien vorgetäuscht werden.

Schnittdicke

Gefrierschnitte von 15 µm sind für die Diagnostik von entscheidender Bedeutung.

Dem Diagnosekriterium von einem Riesenganglienanteil >20% liegen Kryostat-schnitte von 15 µm Dicke zugrunde. Bezüglich der Kryostatschnittdicke von 15 µm ist es wichtig, sich bewusst zu sein, dass diese Schnitte beim Aufziehen auf den Objektträger etwa 70% ihrer Dicke verlieren und in lufttrockenem Zustand nur noch 4,5 µm dick sind [19]. Das Perikaryon einer durchschnittlichen Nervenzelle des Plexus submucosus misst etwa 20 µm. Bei dünnerer Schnittdicke werden weniger Nervenzellen pro Schnitt erfasst [18].

Enzymhistochemie

Zur Darstellung der submukösen Ganglien dient die Enzymhistochemie für Laktatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase und Nitroxidsynthetase. Diese Reaktionen basieren auf ubiquitären zytoplasmatischen und mitochondrialen Enzymen der Glykolyse und der Atmungskette, die im neuronalen Zytoplasma besonders aktiv sind. Damit lassen sich insbesondere kleinkalibrige, zytoplasmaarme Nervenzellelemente gut erkennen (■ **Abb. 1**; [19]).

Für paraffineingebettete Biopsien existieren bisher keine Referenzwerte. Die Quantifizierung von Nervenzellen ist am HE-Schnitt schwierig. Falls nur Paraffinblöcke zur Verfügung stehen, hat sich am Paraffinschnitt die Immunhistochemie für Cathepsin D zur Darstellung der Nervenzellen bewährt [29].

Ausdehnung und Häufigkeit

Zur Diagnose einer isolierten IND B werden Biopsien der proximalen Ampulla recti empfohlen, entsprechend etwa 8–10 cm oberhalb der Linea dentata bei einem Kind von 4–5 Jahren. Der Anteil von submukösen Riesenganglien kann proximal eines aganglionären Segments gesteigert sein und ist in der Literatur selten auch assoziiert mit anorektalen Fehlbildungen beschrieben worden [11, 24].

Die IND B ist für den Plexus submucosus definiert, sodass folglich die Diagnose einer IND B am Plexus myentericus nicht gestellt werden kann. Einerseits kann die IND B isoliert vorkommen, andererseits wird sie auch in Assoziation mit Innervati-

onsstörungen des Plexus myentericus beobachtet, einschließlich M. Hirschsprung und der Hypoganglionose [18, 19].

Unter Berücksichtigung der aktuellen Diagnosekriterien ist die IND B seltener als zuvor angenommen. Die Diagnose ist gerechtfertigt bei 6% der Patienten mit M. Hirschsprung und bei 2,9% der Kinder, die nach Ablauf des 1. Lebensjahres wegen einer chronischen Obstipation biopsiert werden.

Hypothesen zur Pathogenese

Der Frage nach einer genetischen und somit möglicherweise vererbaren Ursache der IND B kommt eine wesentliche Bedeutung zu. Es sind mehrere Familien beschrieben worden, in denen mehrere Mitglieder in mehreren Generationen eine gestörte gastrointestinale Motilität zeigten und histologisch die Befunde einer IND B aufwiesen. In diesen Familien konnten jedoch bisher keine spezifischen genetischen Veränderungen nachgewiesen werden [2, 12, 30].

Interessanterweise zeigen 2 Mausmodelle morphologische Züge der IND B des Menschen. Zum einen fand sich eine Hyperplasie des Plexus submucosus des Kolons bei Mäusen mit Heterozygotie für das Null-Allel des „*Endothelin-Rezeptor-B-(ednrB)-Gens*“ [31]. Symptome einer gastrointestinalen Motilitätsstörung sind bei diesen Mäusen allerdings nicht nachweisbar. Bei homozygoten Mutanten besteht eine Aganglionose, aber ohne assoziierte Pathologie einer IND B. Dieser Phänotyp lässt auf einen paradoxen Gen-Dosis-Effekt schließen, bei dem das totale Fehlen des Rezeptors zu wenige Nervenzellen zur Folge hat, wohingegen eine Rezeptor-Haploinsuffizienz mit einer Ganglienhyperplasie einhergeht. In diesem Zusammenhang ist die Tatsache besonders interessant, dass Mäuse mit einem Defekt für den Liganden von *ednrB*, dem *edn3*, ebenfalls eine Hyperplasie der submukösen Ganglien aufweisen, aber hier nur im Kontext einer distalen Aganglionose [25].

Ein zweites Mausmodell der IND B stellen homozygote Null-Mutanten des *HOX11L1*-Gens dar. Das *HOX11L1*-Gen kodiert einen Transkriptionsfaktor, der während der Entwicklung und im reifen enteralen Nervensystem exprimiert wird.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2007 · 28:137–142 DOI 10.1007/s00292-007-0894-x
© Springer Medizin Verlag 2007

E. Bruder · W. A. Meier-Ruge

Intestinale neuronale Dysplasie Typ B. Wie verstehen wir sie heute?

Zusammenfassung

Die intestinale neuronale Dysplasie Typ B (IND B) stellt eine Anomalie des Plexus submucosus dar, die sich in einer sichtbaren Vermehrung von Riesenganglien äußert und mit einer typischerweise milden chronischen Obstipationssymptomatik einhergehen kann. Die Diagnose einer IND B ist eine morphologische Diagnose und beruht auf einem gesteigerten Anteil von Riesenganglien im Plexus submucosus in Abhängigkeit vom Alter des Patienten. Nach gegenwärtigem Erkenntnisstand kommen Riesenganglien bis zum Ende des 1. Lebensjahres physiologisch vermehrt vor, sodass die Diagnose einer IND B erst nach Ablauf des 1. Lebensjahres gestellt werden sollte. Die IND B kann isoliert vor-

kommen und findet sich gehäuft in Assoziation mit dem M. Hirschsprung. Häufig bessert sich die Obstipationssymptomatik bei Patienten mit IND B bis zum 4. Lebensjahr unter konservativer Therapie spontan. Bei persistierender schwerer Obstipation kann selten eine chirurgische Resektion notwendig werden. Die Pathogenese der IND B ist nicht geklärt und die Ätiologie unbekannt. Weitere Studien bei Patienten und Tiermodellen sind daher dringend angesagt.

Schlüsselwörter

Neuronale intestinale Dysplasie · Pseudo-obstruktion · Obstipation · Plexus submucosus

Intestinal neuronal dysplasia type B: how do we understand it today?

Abstract

Intestinal neuronal dysplasia type B (IND B) is currently considered to be a subtle malformation of the submucosal plexus, leading to an increased proportion of over-sized ganglia and potentially accompanied by a mild, chronic gastrointestinal motility disturbance. The diagnosis of IND B is morphologically based and involves the demonstration of an increased proportion of giant ganglia in the submucous plexus related to the patient's age. Giant ganglia are physiologically frequent in the neonatal period. Therefore, IND B should not be diagnosed prior to 1 year of age. Morphological features of IND B may occur as an isolated finding or may be observed proximal to an aganglionic segment.

IND B and constipation may resolve spontaneously up to the age of 4 years. Treatment of IND B is usually conservative, surgical resection is currently deemed necessary only in a minority of patients. The pathogenesis of IND B is still incompletely understood and the etiology unknown. Future research on the basis of standardized diagnostic conditions is expected to result in a better understanding of this disease, and to reveal the cause of aberrant ganglion development.

Keywords

Intestinal neuronal dysplasia · Pseudo-obstruction · Constipation · Submucosal plexus

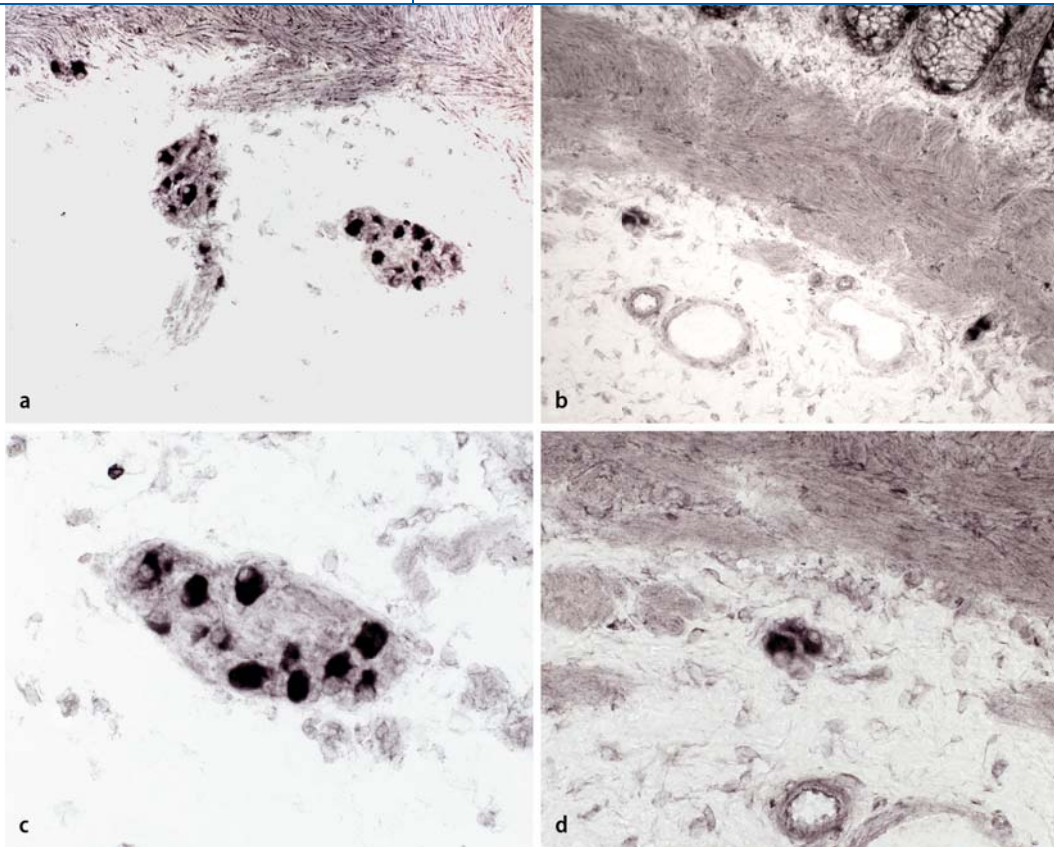


Abb. 1 ◀ Darstellung der Ganglien des Plexus submucosus mittels Enzymhistochemie für Laktatdehydrogenase. **a** IND B: 2 benachbarte Riesenganglien mit 15 und 17 Nervenzellanschnitten, daneben 2 Ganglien mit 2 und 3 Nervenzellen (Vergr. 1:200). **b** Normale Kontrolle: 2 kleine Ganglien mit 2 und 3 Nervenzellanschnitten (Vergr. 1:200). **c** IND B: Detailaufnahme eines Riesenganglions mit 13 Nervenzellanschnitten (Vergr. 1:400). **d** Normale Kontrolle: Detailaufnahme eines kleinen Ganglions mit 3 Nervenzellanschnitten (Vergr. 1:400)

Die Dichte der myenterischen Ganglienzellen im Kolon von *HOX11L1*^{-/-}-Mäusen ist um etwa 50% im Vergleich zu Wildtyp-Kontrolltieren gesteigert [8, 28]. Auch eine Hyperplasie der submukösen Ganglien wurde beschrieben, und viele, wenn auch nicht alle betroffenen Tiere zeigten Zeichen einer Pseudoobstruktion des Kolons (Vergrößerung des Zökums, Distension des Abdomens, vorzeitiges Versterben der Tiere; [33, 34]).

Heterozygote *ednrB*-Maus-Mutanten zeigen eine submuköse, jedoch keine myenterische Hyperganglionose, aber keine Symptome. Die Korrelation zwischen der Hyperganglionose und der intestinalen Symptomatik ist bei *HOX11L1*^{-/-}-Mäusen unvollständig. Möglicherweise sind weder *ednrB*- noch *HOX11L1*-mutante Mäuse ein ideales Modell für die IND B des Menschen. Andererseits lässt auch beim Menschen der rein morphologische Befund einer IND B keine Aussage über das Vorhandensein oder gar den Schweregrad einer Obstipation zu. Darüber hinaus konnten manche Untersucher die intestinale Hyperganglionose im *HOX11L1*-Mausmodell nicht bestätigen [23]. Eine *HOX11L1*-Mutationsanalyse bei einer klei-

nen Gruppe von Patienten mit IND B ergab keine signifikanten Alterationen, weder in den kodierenden noch in den regulierenden Abschnitten des menschlichen *HOX11L1*-Gens [2, 4].

Die IND B wird beim Menschen gelegentlich proximal des aganglionären Segments bei M. Hirschsprung beschrieben. Der M. Hirschsprung ist eine angeborene Erkrankung mit komplexer Genetik. Jüngere Arbeiten konnten die Beteiligung von 9 Suszeptibilitäts-Loci benennen, darunter auch die humanen Homologe von *ednrB* und *edn3* [5, 10]. Eine Mutationsanalyse von *ednrB*, *edn3* und 2 weiteren Hirschsprung-Suszeptibilitäts-Loci bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit IND B ergab keine Erkrankungs-assoziierten Polymorphismen [6].

Weitere Forschungen werden die Entstehung und funktionelle Bedeutung der IND B besser verstehen lassen.

Klinische Bedeutung

Nach dem Ende des 1. Lebensjahres zeigt der Befund einer IND B eine gestörte Entwicklung des Plexus submucosus an. Die klinische Symptomatik der IND B bein-

haltet neben der Obstipation einen fehlenden Analsphinkterreflex. Beide Symptome nehmen im Verlauf der Zeit ab und scheinen ein Phänomen der verzögerten Reifung des enteralen Nervensystems darzustellen.

Ist die IND B mit einer verzögerten Ausreifung des Plexus myentericus assoziiert, bildet sich in den meisten Fällen bis zum Alter von 4 Jahren nicht nur die Obstipationssymptomatik zurück, sondern es normalisieren sich auch der morphologische Befund der submukösen Ganglien und der Analsphinkterreflex [18, 19]. Jenseits des 4. Altersjahres persistieren morphologische und klinische Befunde der IND B nur bei sehr wenigen Patienten [7, 15]. Bei den meisten Patienten mit einer IND B ist die konservative Behandlung ausreichend [3, 9, 22, 27]. Kinder <4 Jahren mit einer Obstipation und dem morphologischen Befund einer IND B werden konservativ behandelt. Eine passagere Kolostomie kann selten bei schwerer, ausgeprägter Obstipation notwendig werden. Eine chirurgische Resektion in Form einer Teilkolektomie ist bei Kindern >4 Jahren mit isolierter IND B nur ganz selten erforderlich [26, 27].

Tritt eine IND B im Kontext eines M. Hirschsprung auf, so zeigten in manchen Serien 7–18% der Patienten ein postoperatives Rezidiv der Obstipation und benötigten eine Nachresektion. In anderen Studien wurden Spontanremissionen beschrieben [21, 22]. Allerdings ist häufig nicht die IND B die primäre Ursache der Motilitätsstörung. Die IND B kann assoziiert mit einer Hypoganglionose des Plexus myentericus beobachtet werden. Zur weiteren Abklärung kann daher eine Ganzwandbiopsie oder mindestens eine Biopsie der Muscularis propria indiziert sein [18, 19].

Fazit für die Praxis

Die intestinale neuronale Dysplasie Typ B (IND B) äußert sich morphologisch in einem gesteigerten Anteil übergroßer Ganglien des Plexus submucosus. Als diagnostisches Kriterium kann bei Patienten über einem Jahr eine Vermehrung >20% von Riesenganglien mit mehr als 8 Nervenzellen zugrunde gelegt werden. Zur Quantifizierung des Ganglienbestands sollten mindestens 25 Ganglien ausgewertet werden. Diagnostischer Standard ist die Untersuchung am nativen Kryostatschnitt mit 15 µm Dicke mit enzymhistochemischer Färbung für Laktatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase und Nitroxidsynthetase. In diesen sensitiven enzymhistochemischen Reaktionen werden die Nervenzellen der Ganglien selektiv hervorgehoben, sodass sie gut erkenn- und zählbar sind. Ist nur paraffineingebettetes Gewebe verfügbar, hat sich die Darstellung der Nervenzellen in der Cathepsin-D-Immunhistochemie bewährt. Am Paraffinschnitt liegen jedoch bisher keine Referenzwerte für den Anteil von Riesenganglien vor. Die eine IND B evtl. begleitende Obstipationssymptomatik bessert sich bei den meisten Patienten bis zum Ablauf des 4. Lebensjahres. Die empfohlene Therapie ist daher konservativ und erfordert nur äußerst selten bei besonders schwerer Obstipation eine chirurgische Resektion.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. W. A. Meier-Ruge

Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
Schönbeinstraße 40, 4031 Basel, Schweiz
meier-ruge@bluwin.ch

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

- Coerdts W, Michel JS et al. (2004) Quantitative morphometric analysis of the submucous plexus in age-related control groups. *Virchows Arch* 444: 239–246
- Costa M (2000) Evaluation of the Hox11L1 gene as a candidate for congenital disorders of the intestinal innervation. *J Med Genet* 37: E9
- Fadda B, Maier WA, Meier-Ruge W et al. R (1983) Neuronal intestinal dysplasia. Critical 10-years' analysis of clinical and biopsy diagnosis. *Z Kinderchir* 38: 305–311
- Fava M et al. (2002) HOX11L1: a promoter study to evaluate possible expression defects in intestinal motility disorders. *Int J Mol Med* 10: 101–106
- Gabriel SB, Salomon R, Pelet A et al. (2002) Segregation at three loci explains familial and polyplatin risk in Hirschsprung disease. *Nat Genet* 31: 89–93
- Gath R et al. (2001) Analysis of the *RET*, *GDNF*, *EDN3* and *EDNRB* genes in patients with intestinal neuronal dysplasia and Hirschsprung disease. *Gut* 48: 671–675
- Gillick J, Tazawa H, Puri P (2001) Intestinal neuronal dysplasia: results of treatment in 33 patients. *J Pediatr Surg* 36: 777–779
- Hatano M et al. (1997) A novel pathogenesis of megacolon in Ncx/Hox11L1 deficient mice. *J Clin Invest* 100: 795–801
- Holschneider A, Puri P (eds) (2000) Hirschsprung's disease and allied disorders. Harwood academic publishers, Amsterdam
- Kapur RP (2005) Multiple endocrine neoplasia type 2B and Hirschsprung's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 423–431
- Koletzko S, Jesch I, Faus-Kebetler 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
- Martucciello G et al. (1994) Neuronal intestinal dysplasia: clinical experience in Italian patients. *Eur J Pediatr Surg* 4: 287–292
- Meier-Ruge W (1971) Caustic colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55: 506–510
- Meier-Ruge WA (1985) Angeborene Dysganglionosen des Colon. *Kinderarzt* 16: 151–164
- Meier-Ruge W, Gambazzi F, Kaufeler RE et al. (1994) The neuropathological diagnosis of neuronal intestinal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg* 4: 267–273
- Meier-Ruge WA, Bronnimann PB, Gambazzi F et al. (1995) Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus (type B). *Virchows Arch* 426: 549–556

- Meier-Ruge WA, Longo-Bauer CH (1997) Morphometric determination of the methodological criteria for the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Pathol Res Pract* 193: 465–469
- Meier-Ruge WA et al. (2004) Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg* 14: 384–391
- Meier-Ruge WA, Bruder E (2005) Pathology of chronic constipation in pediatric and adult coloproctology. *Pathobiology* 72: 1–106
- Meier-Ruge WA, Bruder E, Kapur RP (2006) Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: One giant ganglion is not good enough. *Ped Devel Pathol* 9: 444–452
- Meyrat BJ, Laurini RN (2003) Plasticity of the enteric nervous system in patients with intestinal neuronal dysplasia associated with Hirschsprung's disease: a report of three patients. *Pediatr Surg Int* 19: 715–720
- Moore SW, Laing D, Kaschula RO, Cywes S (1994) A histological grading system for the evaluation of co-existing NID with Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 4: 293–297
- Parisi MA et al. (2003) Genetic background modifies intestinal pseudoobstruction and the expression of a reporter gene in Hox 11L1 -/- mice. *Gastroenterology* 125: 1428–1440
- Rintala R, Rapola J, Louhimo I (1989) Neuronal Intestinal Dysplasia. *Prog Pediatr Surg* 24: 186–192
- Sandgren K, Larsson LT, Ekblad E (2002) Widespread changes in neurotransmitter expression and number of enteric neurons and interstitial cells of Cajal in lethal spotted mice. *Dig Dis Sci* 47: 1049–1064
- Schärli AF (1992) Neuronal intestinal dysplasia. *Pediatr Surg Int* 7: 2–7
- Schmittbecher PP, Gluck M, Wiebecke B, Meier-Ruge W (2000) Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). *Eur J Pediatr Surg* 10: 17–22
- Shirasawa S et al. (1997) Enx (Hox11L1)-deficient mice develop myenteric neuronal hyperplasia and megacolon. *Nature Med* 3: 646–650
- Tatekawa Y, Kanehiro, Kanokogi H et al. (2000) The evaluation of meconium disease by distribution of Cathepsin D in intestinal ganglion cells. *Pediatr Surg Int* 16: 53–55
- Ure BM, Holschneider AM, Meier-Ruge WA (1994) Neuronal intestinal malformations: a retrospective and prospective study on 203 patients. *Eur J Pediatr Surg* 4: 279–286
- Von Boyen GBT et al. (2002) Abnormalities of the enteric nervous system in heterozygous endothelin B receptor deficient (spotting lethal) rats resembling intestinal neuronal dysplasia. *Gut* 51: 414–419
- Wilder-Smith CH, Talbot IC, Merki HS, Meier-Ruge WA (2002) Morphometric quantification of normal submucous plexus in the distal rectum of adult healthy volunteers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 1339–1342
- Yamatoka A et al. (2001) Intestinal neuronal dysplasia-like pathology in Ncx/Hox11L1 gene-deficient mice. *J Pediatr Surg* 36: 1293–1296
- Yanai T et al. (2004) Acetylcholine-related bowel dysmotility in homozygous mutant *NCX/HOX11L1*-deficient (*NCX*^{-/-}) mice: evidence that acetylcholine is implicated in causing intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg* 39: 927–930

Hier steht eine Anzeige.

