

27.2 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie

27.2.1 Störungen der Dünndarmfunktion

Definitionen

Merke

Störungen der Dünndarmfunktion können mit oder ohne morphologische Veränderungen der Darmwand einhergehen. Pathophysiologisch wirken Störungen der Verdauung (Maldigestion) und Resorption (Malabsorption) zusammen. Das resultierende klinische Bild ist das Malassimilationssyndrom.



► **Maldigestion.** Unter Maldigestion versteht man eine Störung der Verdauungsfunktion als Folge einer Krankheit, bei der durch angeborene oder erworbene Anomalie die Aktivität pankreatischer Verdauungsenzyme, die Gallensäurekonzentration oder die Aktivitäten digestiver Dünndarmmukosaenzyme erniedrigt sind oder fehlen.

► **Malabsorption.** Bei der Malabsorption handelt es sich um eine Störung der Resorption von Nahrungsprodukten, die durch eine Störung der Membrantransportvorgänge in der Dünndarmschleimhaut ohne morphologische Veränderungen (primäre Malabsorption), durch eine Verminderung des Resorptionsepithels bei morphologischen Veränderungen (sekundäre Malabsorption) oder durch eine Abflussbehinderung bedingt ist.

Klinische Auswirkungen der gestörten Dünndarmfunktion (Leitsymptome)

Merke

Gestörte Dünndarmfunktionen können sich klinisch vielfältig äußern und zu direkten (den Dünndarm betreffenden) und indirekten Symptomen führen.



Direkte Symptome

► **Diarrhö.** Eine Diarrhö (Durchfall) ist definiert als mehr als 3 dünnflüssige Stühle pro Tag.

• Eine **osmotische Diarrhö** tritt auf, wenn schlecht resorbierbare Substanzen im Dünndarm osmotisch aktiv sind und zu einem Flüssigkeitseinstrom in das Lumen führen. Sie kann auch auftreten, wenn bei gestörter intestinaler Funktion normale Nahrung nicht aufgenommen werden kann. Osmotische Diarrhöen sistieren nach Unterbrechung der oralen Zufuhr.

- **Sekretorische Diarrhöen** sind durch das Fortbestehen wässriger Durchfälle nach Sistieren der Nahrungsaufnahme und durch hohe Elektrolyt- und Wasserverluste charakterisiert. Die sekretorische Diarrhö wird u. a. durch bakterielle Gifte (Toxine von Cholera vibriolen, Salmonellen und Clostridien) ausgelöst, die über eine Aktivierung von Cl-Kanälen die Chloridsekretion steigern. Weiterhin können VIP- oder serotoninproduzierende Tumoren zu einer gesteigerten Sekretion führen.
- Eine **motilitätsbedingte Diarrhö** kann z. B. beim irritable Darmsyndrom (Reizdarmsyndrom) und beim Postvagotomiesyndrom auftreten.
- Eine **Leckflussdiarrhö** beruht auf einem passiven Verlust von Teilchen und Wasser aufgrund einer epithelialen Barriestörung des Darms (z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen). Sie sistiert nach Nahrungsaufnahme.

Es können auch mehrere Mechanismen an einer Diarrhö beteiligt sein (z. B. bei der HIV-Enteropathie mit malabsorptiven, sekretorischen und Leckflussmechanismen) [8].

► **Steatorrhö.** Eine Steatorrhö ist definiert als eine Stuhlfettausscheidung von > 7 g/d. Ursächlich können alle an der Lipidassimilation beteiligten Strukturen beteiligt sein, z. B. Pankreas (Lipasemangel), Galle (Störung der Mizellären Phase), terminales Ileum (gestörte Gallensäurerückresorption) und Dünndarmkapazität (Kurzdarmsyndrom). In der Regel besteht auch eine Malabsorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K.

► **Ileus.** Beim Ileus kann der Darminhalt nicht weitertransportiert werden, es resultiert ein Stuhl- und Windverhalt. Ein Ileus kann zum einen durch eine mechanische Behinderung (z. B. Verlegungen des Darmlumens bei Tumoren, Einstülpungen oder Verdrehungen des Darms, narbige Verwachsungen) bedingt sein (mechanischer Ileus). Zum anderen kann er durch Motilitätsstörungen (z. B. nach Bauchoperationen, bei einer akuten Pankreatitis oder Peritonitis) ausgelöst werden (funktioneller Ileus).

► **Abdominalschmerz.** Leibschmerzen sind ein vieldeutiges Symptom und haben häufig extraintestinale Ursachen. Klinisch sind sie seltener bei Erkrankungen des Dünndarms als des Dickdarms. Der viszerale Schmerz nimmt seinen Ausgang von den Nn. splanchnici in der Darmwand, die auf Dehnung und Wandspannung ansprechen. Er ist bohrend, brennend im Charakter und nicht präzise lokalisierbar. Demgegenüber ist der somatische Schmerz lokalisierbar. Er wird durch Gewebeläsionen ausgelöst. Viszerale und somatische Schmerzen treten bei zahlreichen Störungen gleichzeitig auf. Dünndarmbedingte Schmerzen stehen häufig in zeitlichem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme und müssen v. a. von solchen des Magens, des Pankreas und der Gallenwege abgegrenzt werden.

► **Blähungen und Völlegefühl.** Blähungen und Völlegefühl sind Missempfindungen, die meist in Beziehung zu Tonus und Motilitätsstörungen des Darms stehen und vom Patienten als krankhafte Gasansammlung im Leib empfunden werden. Es ist gemessen worden, dass auch hier nur jeweils 200 ml Gas im Darm vorhanden sind, dass aber ein verzögerter Gastransport durch den Darm besteht und der Gasrückstrom in den Magen erhöht ist. Zahlreiche Nahrungsmittel tragen zu vermehrter Gasbildung bei (Zwiebeln, Hülsenfrüchte). Auch Malabsorption und Maldigestion führen infolge bakterieller Fermentation zu vermehrter Gasbildung.

► **Blut und Schleim im Stuhl.** Gesunde Menschen verlieren bis zu 4 ml Blut pro Tag über den Darm aus diskreten Läsionen. Bis zu mehreren Dezilitern Blut können makroskopisch inapparent bleiben (okkulte Blutung). Massive Blutentleerungen aus dem Dünndarm sind selten. Die normale Kotsäule ist von einem in der Regel unsichtbaren Mukusfilm überzogen. Gesteigerte Schleimsekretion aus dem Dünndarm tritt v. a. im Rahmen von Entzündungen auf und ist als aktive Leistung des Epithels intrazellulär, z. B. durch cAMP als Second Messenger, vermittelt.

Indirekte Symptome

Leitsymptome globaler Malabsorption sind Gewichtsverlust, Anämie, Ödembildung sowie Knochenschmerz und Tetanie.

► **Anämie.** Bei der Anämie spielen je nach Krankheitsprozess und Lokalisation Eisen-, Folsäure- und/oder Vitamin-

B₁₂-Resorptionsstörungen eine Rolle, hinzu kommen bei entzündlichen Veränderungen Blut- und Eiweißverluste.

► **Enteraler Eiweißverlust.** Der Eiweißverlust kann zur Ödembildung führen, wenn die kompensatorisch gesteigerte Albuminsynthese (auf das 2- bis 3-Fache) den Verlust nicht mehr ausgleicht und das Serumalbumin auf Werte unter 30 g/l absinkt.

► **Osteopathie und Tetanie.** Vitamin-D-Resorptionsstörungen, Kalziumverluste im Zusammenhang mit der enteralen Eiweißausscheidung und Kalziaufnahmestörungen (z. B. infolge Steatorrhö) führen zur enteralen Osteopathie. Das Absinken des ionisierten Kalziums kann zu Missempfindungen (Ameisenlaufen) und tetanischen Krämpfen führen.

27.2.2 Erkrankungen des Dünndarms

Enzym- und Transportdefekte



Merke

Es sind verschiedene seltene hereditäre Defekte von Verdauungsenzymen sowie Transportproteinen im Resorptionsepithel des Dünndarms bekannt. Einige dieser Defekte führen zu schweren neuropsychiatrischen Entwicklungs- sowie Gedeihstörungen (► Tab. 27.2). Häufig, jedoch weniger schwerwiegend, ist eine Laktoseintoleranz aufgrund eines Laktasemangels.

Tab. 27.2 Hereditäre Resorptionsstörungen.

Krankheit	Enzymdefekt	Klinisches Bild
Laktoseintoleranz	Laktasemangel	Diarrhö und Blähungen nach Milchezufuhr, Gedeihstörungen
Saccharose-Isomaltose-Intoleranz	Saccharase- und Isomaltasemangel	Diarrhö auf Rohr- und Rübenzucker, Gedeihstörungen
Trehaloseintoleranz	Trehalasemangel	Diarrhö und Blähungen nach Pilzgerichten
Glukose-Galaktose-Intoleranz	Transportdefekt für Glukose und Galaktose	Diarrhö, Gedeihstörungen
Enterokinasemangel	Enterokinasemangel	Diarrhö, Retardierung
Hartnup-Erkrankung	defekter Transporter für neutrale Aminosäuren	neuropsychiatrische Störungen, pellagroide Hautveränderungen, asymptotische Verläufe
Zystinurie	defekter Transporter für Zystin und dibasische Aminosäuren	Nephrolithiasis, chronische Pankreatitis
Blue-Diaper-Syndrom (Syndrom der blauen Windeln*)	Tryptophanmalabsorption	Obstipation, Erbrechen, Gedeihstörung, Fieber, Hyperkalzämie und Nephrokalzinose
Oasthouse-Syndrom	Methioninmalabsorption	geistige Retardierung, Krämpfe
Vitamin-B ₁₂ -Malabsorption	Mangel an Intrinsic Factor, Rezeptormangel im Ileum	megaloblastäre Anämie, funikuläre Myelopathie
kongenitale Chloridiarrhö	Defekt des Cl ⁻ -HCO ₃ ⁻ -Anionenaustauschers	chloridhaltige Durchfälle, metabolische Alkalose

* Das nicht resorbierte Tryptophan wird von Darmbakterien zu Indican abgebaut, das resorbiert werden kann. Das renal ausgeschiedene Indican wird zu Indigoblau oxidiert.

► **Laktoseintoleranz.** Eine primäre Laktoseintoleranz entwickelt sich bei ca. 10 % der Erwachsenen in Europa, jedoch bei bis zu 90 % der schwarzen Bevölkerung in den USA, der Afrikaner und Asiaten. Genetische Faktoren spielen ebenso eine Rolle wie eine niedrige Milchzufuhr, die die Laktaseexpression im Dünndarmepithel supprimiert, sodass sich allmählich ein Laktasemangel einstellt. Ein sekundärer Laktasemangel findet sich häufig bei der einheimischen Sprue, bei gastrointestinalen Infektionen (meist reversibel) und bei zahlreichen anderen gastrointestinalen Erkrankungen. Physiologischerweise wird das Disaccharid Laktose im Dünndarm zu Glukose und Galaktose hydrolysiert [24].

Bei **Laktasemangel** gelangt ungespaltene Laktose ins Kolon und wird dort von Bakterien in CO_2 , H_2 und Laktat gespalten. Hierdurch kommt es zu Blähungen, Tenesmen und Diarrhö. Therapeutisch kommen laktosearme Milch oder Laktasesubstitution, bei schweren Formen eine milch- und milchproduktfreie Diät zur Anwendung.

Zöliakie (glutensensitive Enteropathie)

Merke

Die Zöliakie bezeichnet ein Malabsorptionssyndrom mit charakteristischer, jedoch nicht spezifischer Zottenatrophie im Dünndarm. Ursache ist eine Überempfindlichkeit gegenüber Gluten in Weizen, Gerste und Roggen. Unter glutenfreier Diät kommt es klinisch sowie strukturell zur Remission; bei Glutenreexposition kommt es zum Rezidiv.



► **Ätiologie und Pathogenese.** In der Pathogenese der Zöliakie spielen Umweltfaktoren (Glutenexposition), genetische Faktoren (Assoziation mit bestimmten HLA-Allelen) sowie immunologische Faktoren (CD4-Lymphozyten, Antikörper, Zytokine) eine entscheidende Rolle (► Abb. 27.4).

Glutene sind die wasserunlöslichen Eiweißfraktionen aus Getreide. Für die Zöliakie entscheidend sind die Glutene aus Weizen (Gliadine), Gerste und Roggen, die besonders reich an Glutamin und Prolin sind. Die Glutene werden nach ihrer Absorption in der Lamina propria von dendritischen Zellen den CD4-Lymphozyten (Helferzellen) präsentiert. Diese induzieren daraufhin die Produktion von IgA- und IgG-Antikörpern durch Plasmazellen sowie die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie $\text{IFN-}\gamma$ und Interleukinen. Eine potenzierende Wirkung bei der Antigenpräsentation von Gluten spielt die ubiquitär exprimierte Gewebetransglutaminase: Sie deaminiert Glutaminreste der Glutene zu negativ geladenen Glutamatresten und verstärkt somit deren Immunogenität. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten IL-15-Produktion durch Epithelzellen und dadurch zu einer vermehrten Infiltration des Epithels durch intraepitheliale Lymphozyten [4].

Bereits seit Längerem ist eine Assoziation der einheimischen **Sprue** mit bestimmten **HLA-Klasse-II-Allelen** bekannt. So sind etwa 90 % der Patienten positiv für HLA-DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201). Diese HLA-Assoziation erklärt sich dadurch, dass die Aminosäurereste 56–75 des α -Gliadins ein dominantes, von HLA-DQ2 präsentierte T-Zell-Epitop darstellen. Durch eine Deaminierung durch die Gewebetransglutaminase (Q65 E) erhöht sich die Immunogenität weiter. Andererseits tragen bis zu 30 % der europäischen Bevölkerung das Merkmal HLA-DQ2, doch nur ein kleiner Teil entwickelt eine Zöliakie [13].

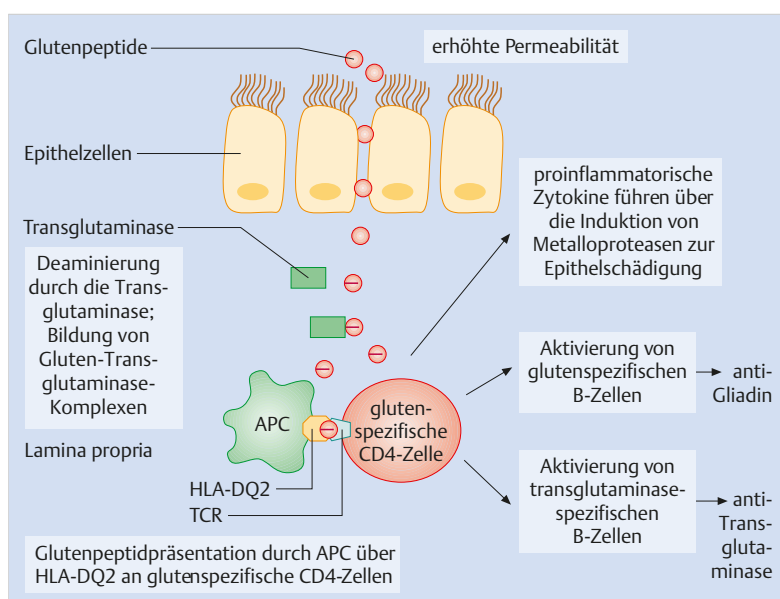


Abb. 27.4 Pathogenese der Zöliakie.
(APC: antigenpräsentierende Zelle;
TCR: T-Zell-Rezeptor).

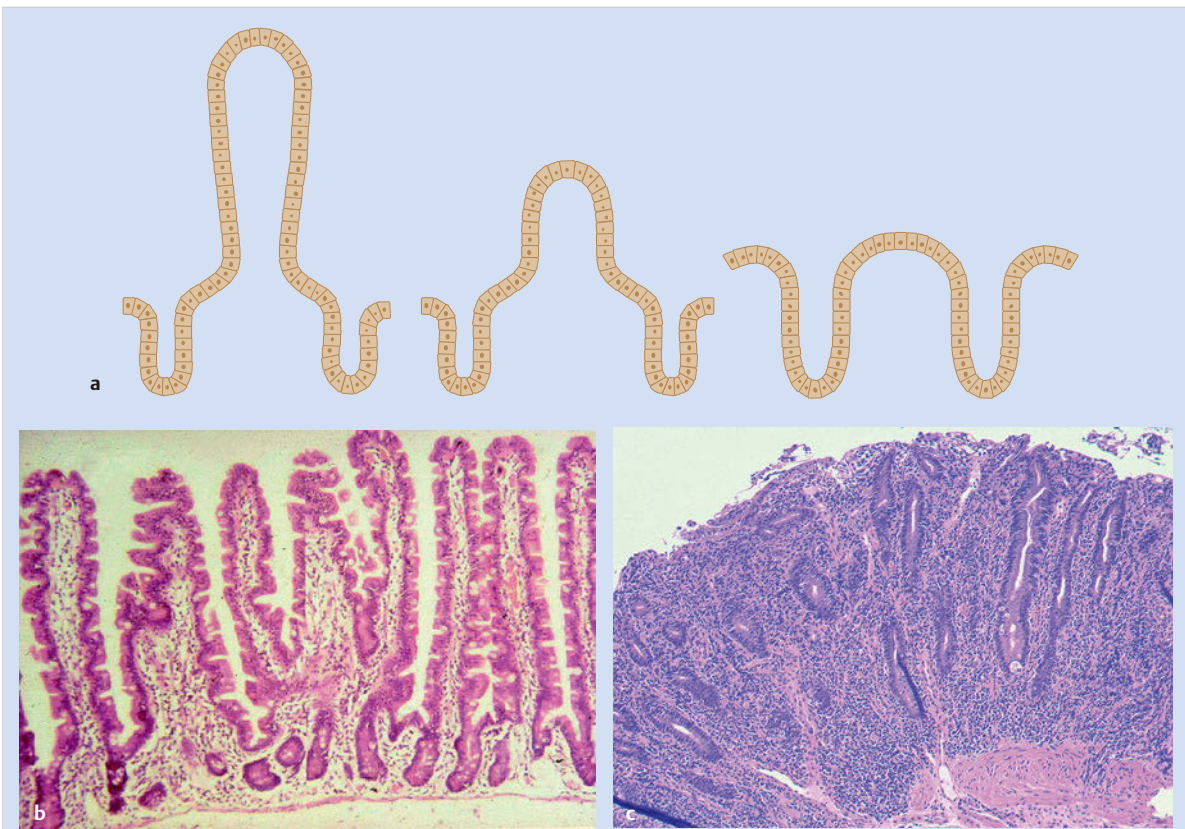


Abb. 27.5 Schleimhautveränderungen bei Zöliakie.

- a Schematische Darstellung. (Quelle: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR et al. Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2008: 663)
 b Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten. (Quelle: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR et al. Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2008: 663)
 c Abflachung der Zotten. (Quelle: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR et al. Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2008: 663)

Als möglicher auslösender Cofaktor wurden eine frühe Glutenbelastung angenommen, wobei eine aktuelle Studie keinen Zusammenhang zwischen früher Glutenbelastung und Zöliakie fand. Zudem werden z. B. virale Infekte als Cofaktor diskutiert [15].

► **Strukturelle Veränderungen.** Derartige Veränderungen (► Abb. 27.5) betreffen typischerweise ausschließlich die Mukosa des Dünndarms, und zwar am ausgeprägtesten der proximalen Abschnitte (Duodenum, Jejunum), in denen die Glutenexposition am stärksten ist. Es kommt zu einer Zottenatrophie mit kompensatorischer Kryptenhypertrophie und dadurch zu einer deutlichen Verkleinerung der Verdauungs- und Resorptionsfläche. Die absorptiven Zellen sind dabei nicht nur in ihrer Anzahl vermindert, sondern weisen auch strukturelle und funktionelle Defekte auf (verkürzte, verplumpte Mikrovilli, zytoplasmatische und mitochondriale Vakuolisierung, aufgehobene Kernpolarität, vermindertes endoplasmatisches Retikulum, gestörte Tight Junctions). Zudem kommt es zu einer Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten sowie

einer Infiltration der Lamina propria durch mononukleäre Zellen [26].

► **Klinik und Therapie.** Die Zöliakie manifestiert sich meist nach Beginn einer glutenhaltigen Nahrung im 2. bis 3. Lebensjahr. Ein zweiter Altersgipfel liegt im 4. Lebensjahrzehnt. Typische Symptome sind massige, fettige Durchfälle, Blähungen, Gewichtsverlust und Gedeihstörungen. Extraintestinale Symptome sind überwiegend durch Mangelerscheinungen bedingt (z. B. Anämie bei Eisen-, Folsäure-, Vitamin-B₁₂-Mangel, periphere Polyneuropathie, Proteinmangelödeme). Zudem sind eine Reihe anderer, vermutlich immunpathologisch bedingter Erkrankungen mit der Zöliakie assoziiert (u. a. Diabetes mellitus, Epilepsie, Dermatitis herpetiformis Duhring).

Häufig verläuft die Zöliakie symptomarm; dann stehen ggf. die extraintestinalen Symptome im Vordergrund, sodass die Diagnose oft schwierig ist. Die Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Antikörper gegen Transglutaminase und Endomysium und Duodenumbiopsien. Therapeutisch steht eine glutenfreie Diät im Mittelpunkt.

Abgegrenzt werden muss die Zöliakie u.a. von einer **Weizenallergie** sowie der Nicht-Zöliakie-nicht-Allergie-Weizensensitivität, bei der es auf Weizenexposition zu Beschwerden ohne histologisches Korrelat kommt und deren pathologische Bedeutung aktuell kontrovers diskutiert wird.

Merke

Bei unzureichender Glutenskarenz ist das Risiko von intestinalen T-Zell-Lymphomen deutlich erhöht (ca. 6 pro 100 Patienten), die dann eine sehr schlechte Prognose haben.

M!

Morbus Whipple

Merke

Der Morbus Whipple ist eine seltene, chronisch verlaufende Erkrankung mit den Hauptsymptomen Arthritis, Gewichtsabnahme und chronische Diarrhö.

M!

► **Ätiologie und Pathogenese.** Dieser Erkrankung liegt eine Infektion mit dem Bakterium *Tropheryma whipplei* zugrunde, das zu den Aktinomyzeten zählt. Die Kapsel weist eine innere glykoproteinhaltige Schicht auf, die die charakteristische PAS-Färbung bedingt. Histologisch lässt sich in der Lamina propria der Dünndarmschleimhaut eine dichte Infiltration mit PAS-positiven Makrophagen nachweisen (► Abb. 27.6). Selten lassen sich eine Zottenabflachung oder eine weißlich-gelbliche Schleimhautveränderung aufgrund einer Lymphangiektasie auch makroskopisch in der Endoskopie erkennen [10].

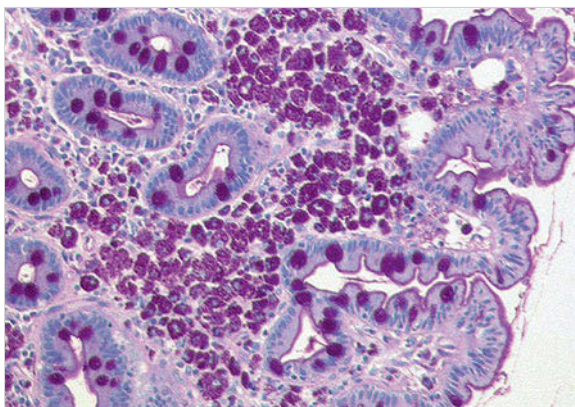


Abb. 27.6 PAS-positive Makrophagen in der Lamina propria des Dünndarms bei Morbus Whipple. (Quelle: Schneider T, Moos V. *Tropheryma whipplei*: Erreger verschiedener Infektionen und Pathogen des Morbus Whipple. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 428–432)

Tropheryma whipplei ist ein ubiquitär vorkommender Keim mit hoher Konzentration z. B. in Abwässern; die Infektion erfolgt vermutlich fäkal-oral oder sogar von Mensch zu Mensch. Häufiger als ein Morbus Whipple verursacht der Erreger vermutlich akute selbstlimitierte Infektionen; auch asymptomatische Besiedlungen sind häufig. Zur Manifestation eines Morbus Whipple tragen vermutlich **immunologische Faktoren** wie eine verminderte Produktion von Interferon- γ und IL-12 sowie Makrophagendefekte bei [22].

► **Klinik.** Der Morbus Whipple betrifft überwiegend Männer im mittleren Lebensalter. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung, die neben dem Darm und seinen Lymphabflusswegen auch das Herz, Gelenke, ZNS, Haut und Lunge betrifft. Zu den typischen Symptomen gehören Arthralgien, Diarrhöen mit Zeichen der globalen Malabsorption, abdominelle Schmerzen, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Fieber, eine verstärkte Pigmentierung der Haut und Husten. Zudem können u. a. Blicklähmungen und Myoklonien sowie eine (auch isoliert auftretende) kulturelle Endokarditis auftreten. Die Therapie der Wahl ist eine langfristige Antibiotikatherapie (z. B. Ceftriaxon über 14 Tage, gefolgt von Cotrimoxazol über 12 Monate).

The story behind

1907 wurde das Krankheitsbild von George Hoyt Whipple erstmalig beschrieben. Er vermutete bereits eine infektiöse Genese. Dies bestätigte sich in den 1950er-/1960er-Jahren durch erste erfolgreiche Antibiotikatherapien sowie einen Bakteriennachweis mittels Elektronenmikroskopie. Erst 1992 gelang die Identifikation von *Tropheryma whipplei* als auslösendem Erreger mittels PCR. Eine Kultivierung ist (in spezialisierten Laboren) seit 2000 möglich, wobei die 18-tägige Generationszeit eine mehrmonatige Kultivierung erfordert.

Eosinophile Gastroenteritis

Merke

Die eosinophile Gastroenteritis ist eine seltene Erkrankung, die durch das Vorhandensein gastrointestinaler Symptome, den Nachweis eosinophiler Zellinfiltrate im Gastrointestinaltrakt sowie das Fehlen parasitärer oder extraintestinaler Erkrankungen charakterisiert ist.

M!

► **Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie der eosinophilen Gastroenteritis ist unbekannt. Es wird vermutet, dass es sich um eine allergische oder immunologische Reaktion auf Nahrungsmittelantigene handelt, die von

Mastzellen vermittelt und durch Immunglobulin E ausgelöst wird. Die eosinophile Gastroenteritis tritt gehäuft bei Personen mit atopischen Erkrankungen (z. B. Asthma) auf; viele Patienten zeigen auch eine Eosinophilie sowie erhöhte IgE-Spiegel im Blut [28].

► **Klinik.** Das klinische Erscheinungsbild ist von der betroffenen Schicht der Darmwand abhängig. Bei einer primären Mukosainfiltration stehen Diarrhö und Malabsorption im Vordergrund. Bei einem überwiegenden Befall der Tunica muscularis überwiegen Zeichen der Obstruktion (Schmerzen und Übelkeit). Die seltenere Beteiligung der Serosa kann zu eosinophilem Aszites sowie dem Bild einer Peritonitis führen. Therapeutisch sollte bei Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie eine Eliminationsdiät angestrebt werden, ansonsten sind Glukokortikoide Therapie der Wahl.

Morbus Crohn

Merke

Der Morbus Crohn ist eine sich in Schüben manifestierende chronisch entzündliche Erkrankung, die diskontinuierlich segmental den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen kann.

► **Ätiologie und Pathogenese.** Die Ätiologie und Pathogenese wird ausführlich in Kap. 28 dargestellt.

► **Klinik.** Das klinische Bild wird bei der Dünndarmmanifestation durch die Ausdehnung, Lokalisation und Komplikation der transmuralen granulomatösen Erkrankung

bestimmt. Die segmental begrenzte Erkrankung betrifft überwiegend das Ileum. Unterschieden werden 3 Untergruppen des Morbus Crohn mit unterschiedlichen Komplikationen: der obstruierend-stenosierende, der chronisch-inflammatorische und der zu Penetration und Abszessen neigende fistelnde Verlauf, wobei Überlappungen häufig beobachtet werden. Klinische Leitsymptome sind Diarrhö und krampfartige Leibschmerzen. Eine relevante Malabsorption von Energieträgern wird nur bei 10–15 % der Patienten beobachtet. Die häufig bei Morbus Crohn beobachtete Anämie resultiert aus Entzündungsanämie, Blutverlusten und bei ausgedehntem Ileumbefall auf einem Vitamin-B₁₂-Mangel.

Infektiöse und toxische Enteritiden

Erregerbedingte Enteritiden können durch viele Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilze verursacht sein [10]. In diesem Kapitel werden die generellen Pathomechanismen der Enteritis dargestellt; einzelne Erreger werden in Lehrbüchern der Mikrobiologie oder Gastroenterologie detailliert beschrieben.

► **Ätiologie und Pathogenese.** Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten lassen sich 3 unterschiedliche Enteritisformen unterscheiden [21] (► Abb. 27.7):

- Beim **Sekretionstyp** steht die Wirkung von mikrobiellen Enterotoxinen im Vordergrund. Die Enterotoxine aktivieren unterschiedliche Signaltransduktionswege, wodurch es zu einer Dysregulation von Elektrolytkanälen und somit zu einer gesteigerten Sekretion oder verminderten Resorption von Elektrolyten kommt; freies Wasser folgt aus osmotischen Gründen und es kommt zu einer wässrigen Diarrhö. Ein klassischer Erreger der

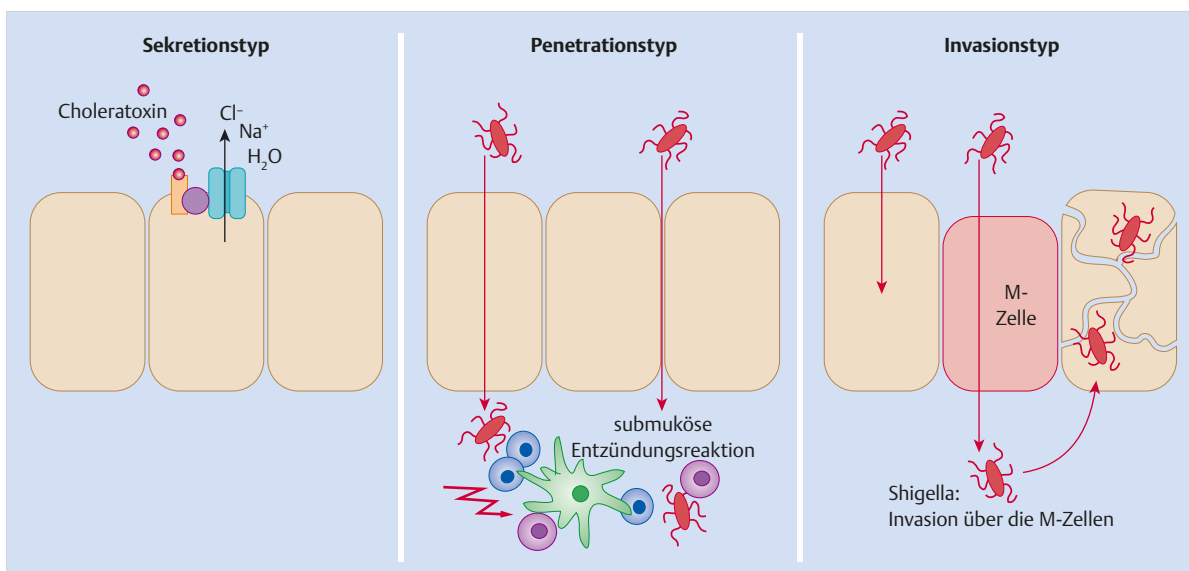


Abb. 27.7 Vereinfachte Übersicht über die pathogenetischen Typen der infektiösen Enteritis. Einzelheiten s. Text.

Enteritis vom Sekretionstyp ist *Vibrio cholerae*. Choleratoxin führt zu einer irreversiblen Aktivierung eines G-Proteins, das eine Adenylatzyklase aktiviert. Das entstehende cAMP führt zu einer Öffnung von Chloridkanälen mit Chloridsekretion ins Dünndarmlumen. Natrium und Wasser folgen aus elektrostatischen bzw. osmotischen Gründen. Weitere Erreger vom Sekretionstyp sind enterotoxinbildende (ETEC, häufiger Erreger der Reisediarrhö) sowie enteropathogene *E. coli* (EPEC, Erreger der Säuglingsdiarrhö), Noro- und Rotaviren, *Giardia lamblia* sowie *Cryptosporidium parvum*. Eine Sonderform ist die klassische Lebensmittelvergiftung durch Aufnahme von Enterotoxinen, die von *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* oder *Clostridium perfringens* in kontaminierten Lebensmitteln produziert werden [27].

- Erreger vom **Penetrationstyp** penetrieren die enteralen Epithelzellen, ohne diese zu zerstören. Anschließend führen sie im submukösen Bindegewebe jedoch zu einer Entzündungsreaktion. Durchfall und Fieber sind die Folge. Typische Erreger sind Salmonellen vom Enteritistyp sowie Yersinien.
- Erreger vom **Invasionstyp** wie Shigellen, *Campylobacter*, enteroinvasive (EIEC) sowie enterohämorrhagische (EHEC) *E. coli*, *Clostridium difficile* (Kap. 28) und *Entamoeba histolytica* befallen vor allem das Kolon. Sie dringen in die Epithelzellen ein und zerstören diese. So entsteht das klinische Bild einer blutig-schleimigen Diarrhö mit teils heftigen Tenesmen.

Bakterielle Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms

Merke

Aufgrund einer Störung der physiologischen Homöostase kann es zu einer bakteriellen Über- und Fehlbesiedlung des Dünndarms mit folgender Epithelschädigung sowie vermehrter bakterieller endoluminaler Metabolisierung kommen.

M!

► **Ätiologie und Pathogenese.** Aufgrund des sauren Magenmilieus, der propulsiven Darmmotilität, der Verhinderung von Reflux aus dem Kolon durch die Ileozökalklappe, der antibakteriellen Wirkung der Gallensäuren sowie der Funktion des enteralen Immunsystems ist die Keimkonzentration im Dünndarm physiologischerweise niedrig (im Jejunum bis 10^4 , im Ileum bis 10^9 , im Kolon jedoch bis 10^{12} Keime pro ml Darminhalt) [19].

Zahlreiche **Faktoren** können die physiologische Homöostase stören: Eine atrophische Gastritis, Magenresektion oder Vagotomie sowie eine hochdosierte Protonenpumpenhemmertherapie reduzieren die Magensäure. Die Motilität sowie Propulsion kann z. B. durch Fisteln, Divertikel, Obstruktionen oder operative Eingriffe (Billroth-II-

Operation, Ileozökalresektion, Pouch-Anlage), aber auch durch chronischen Medikamentengebrauch (z. B. Opiate), im Rahmen einer diabetischen Neurogastroenteropathie, einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer Leberzirrhose gestört werden. Schließlich behindern Immundefekte wie chronische Leukämien oder ein selektiver IgA-Mangel die enterale Immunabwehr [23].

Als **Folge der bakteriellen Überwucherung** kommt es zu einer verstärkten Dekonjugation sowie Metabolisierung von Gallensäuren im proximalen Dünndarm. Diese stehen zur Mizellenbildung und somit zur Fettresorption im Ileum nicht mehr zur Verfügung, sodass es zu Steatorrhö sowie mangelnder Resorption von fettlöslichen Vitaminen kommt. Zudem wirken die entstehenden freien Gallen- und Fettsäuren toxisch auf die Dünndarmschleimhaut und führen zu einer verminderten Wasser- sowie Elektrolytresorption. Auch Vitamin B_{12} wird vermehrt bakteriell verstoffwechselt; es kommt zu einer verminderten Vitamin- B_{12} -Resorption, die durch die Gabe von Intrinsic Factor nicht korrigierbar ist (Differenzialdiagnose zur perniziösen Anämie).

Die Malassimilation von Kohlenhydraten sowie Proteinen basiert auf 2 unterschiedlichen Pathomechanismen: Zum einen verstoffwechseln die Bakterien die Nahrungsbestandteile endoluminal; zum anderen wirkt die bakterielle Überwucherung toxisch auf die Dünndarmmukosa, sodass es zu einer verminderten Disaccharidaseaktivität, einem verminderten Transport von Monosacchariden, Aminosäuren und Fettsäuren sowie zu einer Eiweißverlustenteropathie kommt.

► **Klinik und Therapie.** Im Vordergrund stehen Steatorrhö und Diarrhö. Bei ausgeprägter Überwucherung kann es zu Symptomen aufgrund eines Mangels an Vitamin B_{12} oder fettlöslichen Vitaminen kommen. Die Diagnose kann z. B. durch einen Glukose- H_2 -Atemtest gestellt werden. Therapeutisch steht eine Beseitigung der Ursache im Vordergrund. Zudem ist meist eine antibiotische Therapie wirksam. Eine prokinetische sowie probiotische Therapie wird ebenfalls diskutiert.

Kurzdarmsyndrom

Merke

Beim Kurzdarmsyndrom handelt es sich um ein Malabsorptionssyndrom, das als Folge eines Verlusts quantitativ oder funktionell bedeutender Dünndarmabschnitte auftritt. Das klinische Bild kann aber auch u. a. durch entzündliche Darmprozesse, z. B. aufgrund von Zytostatika oder einer Strahlenenteritis, entstehen.

M!

► **Klinik.** Das Ausmaß der klinischen Erscheinungen hängt zum einen von der Länge des verbleibenden Restdarms, zum anderen aber vom Ort der Resektion ab [2].

- Die **proximale Dünndarmresektion** führt erst nach Entfernung von mehr als 50–70 % zu einer globalen Malabsorption mit Gewichtsabnahme. Durch Verlust der im Jejunum am stärksten ausgeprägten Laktaseaktivität kann es zur Laktoseintoleranz kommen.
- Die **distale Dünndarmresektion** führt dagegen bereits bei kurzstreckigeren Resektionen des Ileums zu klinischen Auswirkungen mit Gallensäureverlust und Vitamin-B₁₂-Mangel. Schon bei einer Resektion von > 25 cm Ileum kann es zu einem **kompensierten Gallensäureverlustsyndrom** mit chologener Diarrhö kommen. Diese kann durch Ionenaustauscharze (Colestyramin) wirksam behandelt werden. Bei einer Resektion von > 1 m kommt es zum **dekompensierten Gallensäureverlustsyndrom**, das aufgrund fehlender Mizellenbildung zur Steatorrhö führt. Die Therapie besteht hier in einer Substitution von Neutralfetten durch mittelkettige Triglyzeride, die gallensäureunabhängig aufgenommen werden. Zudem kommt es zu einem Verlust der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K. Bei 10 % der Patienten entwickeln sich Nierenoxalatsteine wegen vermehrter Oxalsäurereabsorption im Kolon infolge Kalziumbindung an Fettsäuren und bei 30 % Gallensteine durch Unterschreitung der kritischen Gallensäurekonzentration. Es besteht weiterhin eine sekretorische Diarrhö, die durch dekonjugierte Gallensäuren und hydroxylierte Fettsäuren bedingt ist [12].
- Bei einer zusätzlichen **Kolonresektion** kommt es zu einem erheblichen Wasser- und Elektrolytverlust, der dann häufiger parenteral substituiert werden muss. Interessanterweise kann dies durch Teduglutid positiv beeinflusst werden; dieses Analogon des GLP-2 fördert die Epithelzellproliferation, aktiviert die Resorption und bremst die Motilität. Anders als das körpereigene Peptid wird das Medikament nicht durch die Dipeptidylpeptidase IV schnell abgebaut.

Postoperativ finden im gesunden Restdarm sowohl strukturelle als auch funktionelle Adaptionsvorgänge statt (z.B. Steigerung der Proliferationsrate der epithelialen Krypten, Zunahme von Kryptentiefe und Zottenhöhe und Elongation und Dilatation der verbliebenen Darmabschnitte) [14].

Vaskulopathien

Merke

Dünndarmischämien können akut oder chronisch auftreten und arteriell (am häufigsten) oder venös bedingt sein.

- **Akute mesenteriale Ischämie.** Bei einer **Embolie** der A. mesenterica superior, die aufgrund des flachen Abgangswinkels der Arterie aus der Aorta bevorzugt auftritt,

kommt es plötzlich zu heftigen Bauchschmerzen. Zu einer **Thrombose** der A. mesenterica superior kommt es meist bei vorbestehender stenosierender Atherosklerose; häufig bestehen bereits Kollateralen, sodass der Bauchschmerz sich über Stunden entwickelt. Bei einer kritischen Minderperfusion der A. mesenterica superior aufgrund einer Herzinsuffizienz, Hypotonie, medikamentös bedingter Vasokonstriktion oder intensivmedizinischer Behandlung kann eine mesenteriale Vasokonstriktion eine **nicht okklusive mesenteriale Ischämie (NOMI)** verursachen. Diese führt zu zunehmenden Bauchschmerzen, Meteorismus, Obstipation und schleimig-blutigen Durchfällen. Bei einer **Mesenterialvenenthrombose** kommt es nach über wenige Tage zunehmenden Bauchschmerzen zu einem hämorrhagischen Infarkt mit blutiger Diarrhö, Hämatochezie oder Hämatemesis [11].

Merke

Die akute mesenteriale Ischämie hat eine hohe Letalität (bis > 90 %), sodass eine frühe Diagnosestellung (z. B. mittels CT) und Therapie erforderlich ist (arterielle Embolie/Thrombus: Embolektomie bzw. operative Revaskularisation; NOMI: lokale medikamentöse Vasodilatation mittels Katheter; Venenthrombose: Antikoagulation; zudem Resektion von infarzierten Darmanteilen) (► Abb. 27.8).

- **Chronische Durchblutungsstörungen.** Im Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior gelegen, äußern sich chronische Durchblutungsstörungen durch nahrungsabhängige postprandiale Schmerzen (Angina abdominalis). Durch eine Versorgung mittels Stent oder Operation kann eine akute Ischämie mit hoher Letalität (s. o.) vermieden werden.



Abb. 27.8 Ausgeprägte Infarzierung bei akuter mesenterialer Ischämie. (Quelle: Hoffmann M, Keck T. Mesenteriale Durchblutungsstörungen: Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 1540–1544)

Exsudative Enteropathie (enterales oder intestinales Eiweißverlustsyndrom)

Merke

Bei der exsudativen Enteropathie kommt es zu einer pathologisch gesteigerten Proteinausscheidung im Darm, sodass der Eiweißverlust die Syntheseleistung der Leber übersteigt (die Albuminsynthese kann z. B. maximal um den Faktor 2 gesteigert werden).



► **Ätiologie und Pathogenese.** Ursache der exsudativen Enteropathie kann einerseits ein verminderter Lymphabfluss sein, z. B. bei primärer Lymphangiektasie, Lymphomen, Morbus Whipple oder schwerer Herzinsuffizienz. Andererseits kann die Eiweißsekretion aufgrund von Schleimhautveränderungen bei zahlreichen gastrointestinalen Erkrankungen erhöht sein, z. B. bei infektiösen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, bakterieller Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms, der Zöliakie, familiären Polyposis-Syndromen oder dem Morbus Ménétrier [25].

► **Diagnostik.** Bei der exsudativen Enteropathie sind alle Eiweißfraktionen ähnlich betroffen. Die Serumeiweißelektrophorese ermöglicht somit eine Abgrenzung von renalen Eiweißverlusten (Albumin und γ -Globuline erniedrigt, α_2 - und β -Globuline kompensatorisch erhöht) bzw. hepatisch bedingter Hypoproteinämie (Albumin erniedrigt, γ -Globuline erhöht). Eine Quantifizierung des enteralen Eiweißverlusts ist durch Bestimmung der α_1 -Antitrypsin-Clearance, eine Lokalisation bei segmentalem Verlust endoskopisch (z. B. Nachweis von kalkspritzerartigen Lymphangiektasien) oder mittels ^{99m}Tc -Albuminszintigrafie möglich.

► **Klinik und Therapie.** Im Vordergrund stehen meist die Symptome der Grunderkrankung. Bei ausgeprägter Hypoproteinämie kommen Ödeme hinzu. Neben einer kausalen Therapie der Grunderkrankung kann eine entsprechende Diät (eiweißreich, reich an mittelkettigen und arm an langkettigen Fettsäuren, die obligat über das Lymphsystem transportiert werden müssen) die Symptome lindern.

Auswirkungen endokriner Erkrankungen auf den Dünndarm

Merke

Bei zahlreichen endokrinen Erkrankungen können enterale Funktionsstörungen auftreten. Relativ häufig kommt es bei Diabetes mellitus sowie bei Hyperthyreose zur Diarrhö, bei Hypothyreose hingegen zur Obstipation.



► **Diabetische Enteropathie.** Bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus kann sich im Verlauf von mehreren Jahren eine autonome Neuropathie entwickeln. Neben orthostatischer Kreislaufdysregulation, Impotenz und Schweißausbrüchen wird auch das Auftreten einer diabetischen Enteropathie beobachtet. Die reduzierte Aktivität von sympathischen α_2 -Rezeptoren führt zu einer verminderten Resorption von Wasser und Elektrolyten. Durch eine gestörte Darmmotilität, insbesondere der wandernden myoelektrischen Motorenkomplexe, kann es zudem zu Obstipation und bakterieller Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms kommen.

Klinisch zeigen sich neben Obstipation häufig episodisch auftretende wässrige Diarrhöen, die auf α_2 -Agonisten ansprechen. Die bakterielle Überwucherung führt zu Steatorrhö, die durch intermittierende Antibiotikagabe behandelt werden kann.

► **Schilddrüsenfunktionsstörungen.** Bei der **Hyperthyreose** kommt es in ca. 25% zu einer Diarrhö aufgrund einer gesteigerten Magen- und Darmmotilität. Darüber hinaus führt eine Aktivierung der Adenylatzyklase und dadurch erhöhte cAMP-Produktion zu einer vermehrten Sekretion im Dünndarm.

Bei der **Hypothyreose** kommt es hingegen zur Obstipation bis zum Ileus. Wird dadurch eine bakterielle Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms hervorgerufen, kann dies eine Steatorrhö zur Folge haben.

Neuroendokrine Tumoren

Merke

Zu den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP) gehören die Karzinoide, das Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom), VIPom (Verner-Morrison-Syndrom), Glukagonom sowie Insulinom. Die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumoren in Dünndarm und Pankreas sind jedoch nicht funktionell aktiv und zeigen daher keine hormonspezifischen Symptome.



► **Lokalisationen.** Karzinoide treten meist in der Appendix oder im distalen Ileum, selten auch extraintestinal (z. B. bronchial) auf. Alle anderen GEP-Tumoren sind meist im Pankreas lokalisiert. Da die GEP-Tumoren sich vom diffusen neuroendokrinen System (DNES) ableiten, kommen sie z. B. im Rahmen des Wermer-Syndroms (multiple endokrine Neoplasien, MEN Typ 1) in Kombination mit einem primären Hyperparathyreoidismus oder Hypophysentumoren vor [5].

► **Karzinoid.** Karzinoide der Appendix sind meist unilokulär, metastasieren kaum und haben eine gute Prognose. Karzinoide des distalen Ileums neigen hingegen zu multilokulärem Wachstum, Metastasierung und haben eine schlechtere Prognose.

Die Produktion von Serotonin und anderen Hormonen (Prostaglandine, Histamin etc.) erklärt das Karzinoidsyndrom mit Flush-Symptomatik und Diarrhö. Es weist auf eine bereits bestehende Lebermetastasierung hin. Selten sind Asthma bronchiale und eine Endokardfibrose des rechten Herzens [18].

► **Gastrinom.** Durch die vermehrte Magensäureproduktion beim Zollinger-Ellison-Syndrom kommt es neben Magen- und Duodenalulzera auch zu einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut sowie zu einer Inaktivierung der Pankreaslipase. Wässrige Diarrhö und Steatorrhö sind die Folge.

► **VIPom.** Das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) aktiviert ähnlich wie das Choleratoxin die enterale Adenylatzylase, sodass die cAMP-Konzentration und somit die Chloridsekretion steigt. Das hervorgerufene Verner-Morrison-Syndrom wird entsprechend den klinischen Symptomen auch „Wässrige-Diarrhö-Hypokaliämie-Anaziditäts-Syndrom“ (WDHA-Syndrom) genannt.

► **Glukagonom.** Das Glukagonom führt zu Erythema necrolyticum migrans, Diabetes mellitus und gelegentlich Diarrhö.

► **Insulinom.** Klinisch charakteristisch ist die Whipple-Trias: Hypoglykämien, autonome Symptome und schnelle Besserung nach Glukosezufuhr.

► **Therapie.** Die Therapie der neuroendokrinen Tumoren richtet sich u. a. nach Lokalisation, Ausbreitung, Differenzierungsgrad und Hormonaktivität. Mögliche Therapieoptionen sind Resektion, Gabe von Somatostatinanaloga (Octreotid bzw. Lanreotid), Interferon- α , Tyrosinkinase- oder mTOR-Inhibitoren, lokal-ablative Verfahren bei Lebermetastasen sowie eine somatostatinanalogavermittelte Radiorezeptorthherapie.

Dünndarmtumoren

Merke

Dünndarmtumoren machen 5–10 % aller gastrointestinalen Tumoren aus und sind in etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle maligne. Es sind viele histologische Varianten bekannt, die in epitheliale und nicht epitheliale Tumoren, maligne Lymphome und hamartomatöse oder hyperplastische Polypen unterteilt werden.

Die häufigsten gutartigen Tumoren sind gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Adenome sowie im Ileum lokalisierte Lipome. Häufigster maligner Tumor ist das intestinale Karzinoid (44 %), gefolgt vom Adenokarzinom (33 %), malignen GIST (17 %) und intestinalen Lymphomen (8 %).

Häufige klinische Symptome von Dünndarmtumoren sind Schmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen, gastrointestinale Blutung, Obstruktion oder selten sogar eine Perforation [6].

► **Intestinale Lymphome.** Die Mehrzahl der intestinalen Lymphome sind hochmaligne (70–80 %). Zu den Risikofaktoren gehören angeborene und erworbene Immungangliosen (z. B. IgA-Mangel), Immunsuppression (z. B. HIV, immunsuppressive Therapie), Malabsorptionssyndrome (z. B. glutensensitive Enteropathie) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Die intestinalen Lymphome werden in B-Zell- und T-Zell-Lymphome unterteilt. Zu den **B-Zell-Lymphomen** gehören die „Immunoproliferative small intestine Disease (IPSID)“, die Marginalzonen-Non-Hodgkin-Lymphome vom MALT-Typ, die follikuläre B-Non-Hodgkin-Lymphome, die Mantelzelllymphome, die diffus großzelligen B-Non-Hodgkin-Lymphome, die Burkitt-Lymphome und mit Immundefizienz assoziierte Lymphome. Die **T-Zell-Lymphome**, die etwa $\frac{1}{3}$ der intestinalen Lymphome ausmachen, sind zu je 50 % enteropathieassoziiert oder -unabhängig. Eine glutenfreie Diät senkt bei Zöliakie das Risiko für ein enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom deutlich.

Immunopathien

► **Selektiver IgA-Mangel.** Der selektive IgA-Mangel ist der häufigste Immundefekt (etwa 1:500). Seine Ursache ist ungeklärt; es besteht eine familiäre Häufung und eine Assoziation mit HLA-Antigen A*01 und B*08. Die IgA-Konzentrationen in Serum und Mukosa sind niedrig und IgA-Plasmazellen in der Mukosa sind stark vermindert. Die Patienten sind meist asymptomatisch; einige Patienten leiden an rezidivierenden pulmonalen und gastrointestinalen Infekten, u. a. mit Giardia lamblia und Viren [1].

Merke

Praktisch relevant ist eine Häufung von anaphylaktischen Transfusionsreaktionen bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel. 2 % der Patienten mit einer Zöliakie weisen einen selektiven IgA-Mangel auf, was bei Bestimmung der Zöliakieantikörper beachtet werden muss (Ausschluss eines IgA-Mangels, wenn die Transglutaminase-IgA zur Zöliakiediagnostik eingesetzt werden).

► **Erworbene Hypogammaglobulinämie (CVID).** Das variable nicht klassifizierbare Immundefektsyndrom (CVID: Common variable Immunodeficiency) ist ein ätiologisch uneinheitliches Krankheitsbild. Es ist durch eine starke Verringerung aller Immunglobulinklassen, eine gestörte Impfantwort und rezidivierende Infekte gekennzeichnet. Das klinische Bild ist durch rezidivierende respiratorische

Infekte sowie bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten auch durch rezidivierende gastrointestinale Infekte, u. a. mit *Giardia lamblia* und *Campylobacter jejuni*, charakterisiert. Eine bakterielle Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms sowie eine Malabsorption können die Folge sein [3].

Immunglobulinhaltige Plasmazellen der Mukosa sind stark vermindert. Noduläre lymphatische Hyperplasien in der Schleimhaut sind vermutlich Ausdruck einer kompensatorisch gesteigerten B-Zell-Bildung bei Ausreifungsstörung. Patienten mit CVID entwickeln häufig auch eine atrophe Gastritis und haben ein erhöhtes Risiko für Magenkarzinome und maligne Lymphome.

► **Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS).** Patienten mit AIDS entwickeln unbehandelt in 50–90 % Durchfälle und Gewichtsverlust (Diarrhea-Wasting-Syndrome). Ursache für die Diarrhö können eine infektiöse Enteritis u. a. mit opportunistischen Erregern (Kryptosporidien, Mikrosporidien, atypische Mykobakterien, CMV), Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie, Malignome (Lymphome, Kaposi-Sarkome) oder eine HIV-Enteropathie sein. Als HIV-Enteropathie werden die primären morphologischen und funktionellen Veränderungen zusammengefasst, die unabhängig von opportunistischen Erkrankungen auftreten.

HIV-infizierte Patienten weisen vielseitige pathologische **Veränderungen der Dünndarmmorphologie** auf, z. B. Schleimhautatrophien (kurze Zotten, erniedrigte Zellproliferation in den Krypten). Diese werden entweder direkt durch das Virus (Zerstörung der Zellintegrität) oder indirekt durch proinflammatorische Zytokine (die von aktivierten Immunzellen wie Makrophagen und Lymphozyten sezerniert werden) und durch einen Verlust von mukosalen CD4⁺-T-Zellen und IgA-Plasmazellen ausgelöst. Es kommt zu einer epithelialen Barrierestörung, die zu einer Diarrhö mit globaler Malabsorption führen kann. Unter einer antiretroviralen Therapie sind diese Veränderungen partiell reversibel, was auch funktionell mit einer Immunrekonstitution verbunden ist.

Pneumatosis cystoides intestinalis

Merke

Die Pneumatosis cystoides intestinalis ist eine seltene Erkrankung und durch multiple, Millimeter bis Zentimeter große, gasgefüllte Zysten in der Submukosa und Subserosa des Dünndarms charakterisiert. Selten ist auch das Kolon betroffen (Pneumatosis coli) (► Abb. 27.9).

► **Ätiologie und Pathogenese.** Die Pneumatosis intestinalis ist mit zahlreichen gastrointestinalen Erkrankungen assoziiert (z. B. mit Appendizitis, Divertikulose, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, nekrotisierender Enterokolitis, pseudomembranöser Kolitis, Ileus oder Vol-

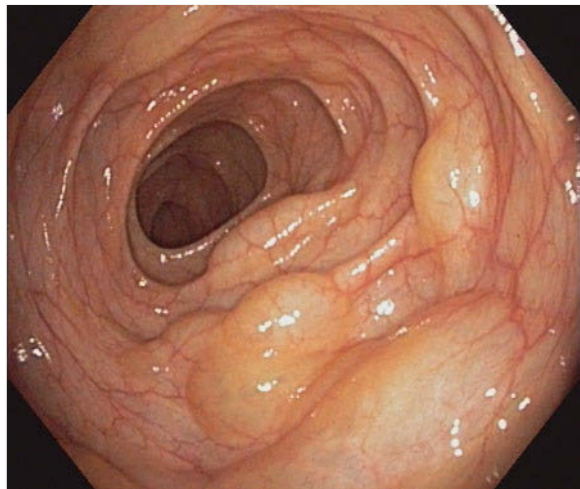


Abb. 27.9 Pneumatosis cystoides intestinalis. Endoskopisches Bild bei Kolonbefall. (Quelle: Mecklenburg I, Messmann H, Submuköse Tumoren des Dün- und Dickdarms in Messmann H, Hrsg. Klinische Gastroenterologie. Stuttgart: Thieme; 2012: 457)

vulus). Sie tritt auch nach medizinischen Eingriffen wie einer Koloskopie, bei schweren pulmonalen Erkrankungen mit Emphysem sowie bei kompromittiertem Immunsystem (z. B. bei AIDS, Steroideinnahme, Chemotherapie u. a. mit Tyrosinkinaseinhibitoren oder Zustand nach Organtransplantation) auf. In etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle besteht keine Begleiterkrankung.

Die Pathogenese der Pneumatosis cystoides intestinalis ist nicht endgültig geklärt. Eine Rolle könnten wasserstoffproduzierende Bakterien sowie Zustände mit erhöhtem intraabdominellem Gasdruck spielen.

► **Klinik und Therapie.** Oft ist die Pneumatosis cystoides intestinalis asymptomatisch. Seltener kommt es zu Symptomen wie (schleimiger) Diarrhö, Obstipation oder gastrointestinaler Blutung. Sehr selten treten Komplikationen wie Pneumoperitoneum, Obstruktion, Perforation oder starker Blutung auf. Eine Therapie ist nur bei Symptomen indiziert. Diese kann aus einer mehrtägigen (hyperbaren) Sauerstoffinhalation oder einer antibiotischen Therapie mit Metronidazol bestehen.

Merke

Die Pneumatosis cystoides intestinalis ist oft ein Zufallsbefund in der Abdomen-Röntgenübersicht oder der Koloskopie (► Abb. 27.9) und kann dann bei Unkenntnis zu unnötiger und belastender Diagnostik führen.

Fazit



Erkrankungen des Dünndarms führen direkt (Diarrhö, Schmerzen, Ileus, gastrointestinale Blutungen) sowie indirekt (Mangelerscheinungen durch Maldigestion und Malabsorption) zu Beschwerden. Ein genaues Verständnis der Pathophysiologie der einzelnen Krankheitsbilder ermöglicht entweder eine spezifische ätiologische Therapie (z. B. antibiotische Therapie bei Morbus Whipple) oder zumindest eine zielgerichtete symptomatische Therapie (z. B. gezielte Ernährungstherapie beim Kurzdarmsyndrom).

Literatur

- [1] Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1050–1063
- [2] Amasheh M, Kroesen AJ, Schulzke JD. Short bowel syndrome: which remedy, which nutrition and which surgical options? *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1763–1767
- [3] Dikman AE, Schonfeld E, Srisarajivakul NC et al. Human immunodeficiency virus-associated diarrhea: Still an issue in the era of antiretroviral therapy. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2236–2245
- [4] Felber J, Aust D, Baas S et al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 711–743
- [5] Fottner C, Weber MM. Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts: Klassifikation, Klinik und Diagnose. *Internist (Berl)* 2012; 53: 131–144
- [6] Foukas PG, de Leval L. Recent advances in intestinal lymphomas. *Histopathology* 2015; 66: 112–136
- [7] Gekle M. Funktion des Magen-Darm-Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. In: Pape HC, Kurtz A, Silbernagel S, Hrsg. *Physiologie*. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014: 474–565
- [8] Gölder S, Messmann H, Mecklenburg I et al. Leitsymptome: Gastrointestinale Blutungen, Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhö, Obstipation. In: Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2012: 9–37
- [9] Graeve L, Müller M. Biomembranen, Zellorganellen und Vesikeltransport. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Hrsg. *Biochemie und Pathobiochemie*. 9. Aufl. Berlin: Springer; 2014: 149–173
- [10] Hagel S, Epple HJ, Feurle GE et al. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 418–459
- [11] Hoffmann M, Keck T. Mesenteriale Durchblutungsstörungen: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1540–1544
- [12] Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012; 143: 1473–1481 e1473
- [13] Kelly CP, Bai JC, Liu E et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1175–1186
- [14] Lamprecht G. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen – neue Entwicklungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1842–1844
- [15] Lionetti E, Castellana S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014; 371: 1295–1303
- [16] Messmann H, Hrsg. *Klinische Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2012: 457
- [17] Murphy K. The Mucosal Immune System. In: Murphy K, ed. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. New York: Garland Sciences; 2012: 465–507
- [18] Pape UF, Pascher A, Arsenic R et al. Neuroendokrine Neoplasien im Gastrointestinaltrakt: neue individualisierte Therapieansätze. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1801–1806
- [19] Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 141–146
- [20] Riemann JF, Fischbach W, Galle PR et al. *Gastroenterologie*. Stuttgart: Thieme; 2008: 663
- [21] Schmiedel S. Gastroenteritiden und Peritonitis. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SH, Schulz TF, Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 7. Aufl. Berlin: Springer; 2012: 866–870
- [22] Schneider T, Moos V. Tropheryma whipplei: Erreger verschiedener Infektionen und Pathogen des Morbus Whipple. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 428–432
- [23] Stein JM, Schneider AR. Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 620–628
- [24] Terjung B, Lammert F. Laktoseintoleranz: Neue Aspekte eines alten Problems. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 271–275
- [25] Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 43–49; quiz 50
- [26] van Bergen J, Mulder CJ, Mearin ML et al. Local communication among mucosal immune cells in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1187–1194
- [27] Weber M, Hagel S, Stallmach A. Gastrointestinale Infektionen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1357–1368, quiz 1369–1372
- [28] Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721–732

Kapitel 28

Dickdarm

28.1	Physiologische Grundlagen	933
28.2	Allgemeine Pathophysiologie	936
28.3	Spezielle Pathophysiologie	939

28 Dickdarm

P. Hasselblatt

28.1 Physiologische Grundlagen

Der menschliche Dickdarm (bestehend aus Zäkum, Colon ascendens, Colon transversum, Colon descendens, Sigma und Rektum) ist beim Erwachsenen etwa 90–130 cm lang, sein Durchmesser beträgt etwa 6–8 cm und nimmt von proximal nach distal ab. Der aus dem terminalen Ileum über die Ileozökalklappe einfließende Chymus wird durch nicht propulsive Peristaltik durchmischt, durch Einwirkung der bakteriellen Darmflora weiter aufgeschlossen und durch Flüssigkeitsresorption eingedickt. Als Folge propulsiver Massenbewegungen erreicht der Stuhl dann schließlich das Rektum und wird von dort im Rahmen der willentlich gesteuerten Defäkation ausgeschieden.

28.1.1 Motilität

Die Transitzeit im Kolon hängt erheblich von der Ernährung ab und beträgt unter einer faserstoffarmen westlichen Diät etwa 2–3 Tage. Daraus folgt, dass die Motilität im Kolon im Wesentlichen nicht propulsiv ist. Es werden 2 unterschiedliche Motilitätsmuster unterschieden. Phasische Kontraktionen der glatten Ringmuskulatur führen zu einer regelmäßigen Durchmischung des Chymus. Die Propulsion des Stuhls beruht auf der Kontraktion der Längsmuskulatur, die aus 3 Längsbändern, den sog. Taenien, besteht und in selteneren Massenbewegungen den Stuhl nach distal transportiert. Diese **Kontraktionsmuster** werden durch neuronale Faktoren, Neurotransmitter und intraluminalen Faktoren im Stuhl reguliert.

Die Kontraktionen werden durch Potenzialänderungen der glatten Muskulatur vermittelt, den sog. langsamen Wellen. Zusätzlich führt eine Aktivierung des Parasympathikus zur Depolarisierung und damit vermehrten Kontraktionen der Muskulatur, wohingegen die Sympathikusaktivität eine Hyperpolarisierung und Hemmung der Motilität bewirkt. Die Motilität des Kolons unterliegt ferner einer zirkadianen Rhythmik, ist im Wachzustand verstärkt und im Schlaf deutlich vermindert. Insbesondere nach der Nahrungsaufnahme kommt es über den gastrokolicen Reflex zu einer deutlichen Kontraktionszunahme.

Anders als der obere Gastrointestinaltrakt befindet sich der Dickdarm durchgehend im „**Verdauungsmodus**“. Die phasischen Kontraktionen der glatten Ringmuskulatur zur Durchmischung des Chymus sind entweder von kurzer (12–15 s, Auftreten 2–13/min) oder längerer Dauer (40–60 s, Auftreten 0,5–2/min) und treten unabhängig voneinander auf. Der Transport des Chymus nach distal in

Richtung Rektum kann durch 2 unterschiedliche Motilitätsmuster bewerkstelligt werden. Zum einen können die zuvor beschriebenen phasischen Kontraktionen mit langer Dauer in Gruppen auftreten und so den Darminhalt nach distal bewegen. Durchwandern sie mehr als die Hälfte der Länge des Kolons, werden sie als **migrierende Motorkomplexe** bezeichnet. Zum anderen führen seltener nach distal gerichtete Kontraktionen der Längsmuskulatur (Frequenz 2–4/24h) zu Massenbewegungen des Stuhls nach distal.

Wenn der Stuhl als Folge der propulsiven Kontraktionen das Sigma und Rektum erreicht hat (unwillkürliches erstes Stadium der Defäkation), erfolgt die eigentliche **Stuhlentleerung** (zweites Stadium) als bewusster Vorgang infolge des spinal organisierten Defäkationsreflexes. Zunächst wird durch propulsive Kräfte unter Hilfe der Bauchpresse der Darminhalt ins Rektum transportiert und durch dessen Dehnung StuhlDrang erzeugt. Zugleich werden kontinenzerhaltende Mechanismen bewusst gehemmt, d.h., die zirkuläre Muskulatur des inneren Schließmuskels entspannt sich, während sich seine längliche Muskulatur zur Verkürzung und Erweiterung des Analkanals kontrahiert. Der äußere Schließmuskel und M. puborectalis (Begradigung des Anorektalwinkels) und der Beckenboden werden ebenfalls entspannt.

Merke



Im Rahmen der klinischen Diagnostik wird die Kolontransitzeit entweder radiologisch durch Bestimmung der Passage radioopaker Marker oder szintigrafisch nach Applikation einer isotonenmarkierten Testmahlzeit gemessen. Die Funktion des Schließmuskelapparats wird mittels Analkanometrie bestimmt.

28.1.2 Transportphysiologie

Eine der wichtigsten Funktionen des Dickdarms ist die Regulation des Volumens und der Elektrolytzusammensetzung des Stuhls. Von den ca. 1500 ml Flüssigkeit, die täglich aus dem terminalen Ileum in das Zökum übertreten, werden etwa 1350 ml resorbiert, sodass das mit dem Stuhl ausgeschiedene Flüssigkeitsvolumen nur etwa 150 ml beträgt. Dies wird durch die Nettoresorption von Na^+ , Cl^- , HCO_3^- und H_2O sowie die Sekretion von K^+ erreicht [3]. Diese Resorptionsvorgänge finden überwiegend im Oberflächenepithel statt und werden durch Mineralokortikoide und Glukokortikoide stimuliert.

Durch die Wirkung von **intrazellulären Signaltransduktionskaskaden** werden NaCl und Flüssigkeit sezerniert.