

Nur etwa $\frac{1}{3}$ aller gastrointestinalen Blutungen manifestiert sich im unteren Gastrointestinaltrakt, sodass bei Blutungszeichen immer zunächst eine Blutung im oberen GI-Trakt ausgeschlossen werden sollte, der der endoskopischen Diagnostik auch leichter zugänglich ist. UGI-Blutungen können unterschiedliche Ursachen haben.

Unter den **anatomischen Ursachen** stellen Divertikel mit bis zu 40 % die häufigste Blutungsursache im unteren GI-Trakt dar. Divertikel entstehen durch Ausstülpungen der Mukosa und Submukosa durch muskelschwache Lücken der Kolonwand, insbesondere an den Durchtrittsstellen von Gefäßen durch die Darmwand (Vasa recta). Durch Ruptur dieser Vasa recta im Divertikelhals kann es zu einer arteriellen Blutung kommen, die einen erheblichen Blutverlust verursachen kann, oft aber selbstlimitierend verläuft. Aus diesem Grunde ist es oft schwierig, die Blutungsstelle endoskopisch eindeutig zu identifizieren.

Unter **vaskulären Ursachen** stellen Angiodysplasien häufige Blutungsquellen im UGI-Trakt dar. Diese „Gefäßmissbildungen“ entsprechen dilatierten Gefäßen in der Submukosa, die lediglich durch Endothelzellen ohne glatte Muskulatur gebildet werden. Blutungen aus Angiodysplasien sind venös und treten episodisch auf, weshalb sie sich klinisch häufig als chronische Eisenmangelanämie manifestieren.

Eine weitere vaskuläre Ursache der UGI-Blutung stellen **Darmischämien** dar, die über ischämiebedingte Entzündung und Ulzerationen zu einem passageren Blutverlust führen können.

Hämorrhoiden sind dilatierte Venen in der Submukosa des Analkanals, die entweder oberhalb (innere Hämorrhoiden) oder unterhalb der Linea dentata lokalisiert sind (äußere Hämorrhoiden). Hämorrhoidalblutungen sind Folge einer Ruptur dieser Gefäße am Ende der Defäkation, weshalb sie häufig als Blutspuren am Toilettenpapier auffallen.

Die Integrität der Darmschleimhaut wird insbesondere aber auch im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere der infektiösen Kolitis (z. B. durch *Campylobacter*) und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gestört, die oft mit blutigen Diarrhöen einhergehen. Die Diagnosestellung erfolgt mikrobiologisch durch Stuhlkulturen bzw. endoskopisch.

Merke



Etwa 10 % der UGI-Blutungen bei Patienten im Alter > 50 Jahren entstehen auf dem Boden neoplastischer Veränderungen. Darmtumoren gehen mit einer ausgeprägten Neoangiogenese einher, weshalb diese Gefäße aufgrund von Bagateltraumen oder spontan rupturieren können. Daher sind Tests auf okkultes Blut im Stuhl zur Darmkrebsvorsorge geeignet. Für Blutungen im Kolon stellt die Endoskopie die wichtigste diagnostische und therapeutische Untersuchungsmodalität dar.

28.3 Spezielle Pathophysiologie

Eine Übersicht zur speziellen Pathophysiologie des Kolons zeigt ► Tab. 28.1.

28.3.1 Durchblutungsstörungen – Mesenterialischämie

Der Dickdarm wird arteriell über die A. mesenterica superior (AMS), die A. mesenterica inferior (AMI) sowie die paarigen Aa. iliacae internae (AII) versorgt. Die Versorgungsgebiete dieser Gefäße sind nicht vollständig getrennt, sondern durch einen nahe der Darmwand verlaufenden Arkadenbogen, die sog. **Drummond-Marginalarterie**, miteinander verbunden (► Abb. 28.3), die eine Ischämie durch eine akute Verlegung der arteriellen Strombahn ausgleichen können. Diese kann jedoch proximal im Bereich der Riolan'schen Anastomose zur AMS (sog. Griffith-Punkt) und distal im Bereich des Sudeck-Punkts (Übergang des Versorgungsgebiets zwischen AMI und AII) Schwachpunkte aufweisen. Die Darmdurchblutung schwankt je nach Nahrungsaufnahme erheblich und umfasst 20–35 % des Herzminutenvolumens [25].

Aufgrund der ausgeprägten Kollateralisierung und der Anpassungsfähigkeit der Darmmukosa an eine vorübergehende Minderperfusion kommt es nur bei einem Verschluss eines Gefäßstammes oder Hauptasts zu einer relevanten Ischämie. Die häufigste Form der akuten Mesenterialischämie entsteht auf dem Boden eines **thromboembolischen Verschlusses**, der aufgrund des Durchmessers und flachen Abgangs aus der Aorta meistens die AMS betrifft [21]. Wesentliche Risikofaktoren stellen Herzrhythmusstörungen und Gefäßerkrankungen wie die koronare Herzkrankung oder die arterielle Verschlusskrankheit dar.

Mesenterialarterienthrombosen entstehen meist auf dem Boden chronisch arteriosklerotischer Veränderungen, während Mesenterialvenenthrombosen im Rahmen einer Thrombophilie, portalen Hypertension, chronischen Pankreatitis oder paraneoplastisch auftreten. Von diesen okklusiven Formen ist die nicht okklusive Ischämie abzugrenzen, bei der es infolge einer Hypovolämie (z. B. im Rahmen einer Hämodialyse oder eines Schockgeschehens bei größeren Herzoperationen, Sepsis oder Vasokonstriktorthherapie) zu einem Abfall des Herzzeitvolumens mit konsekutiver Minderperfusion des Mesenterialstromgebietes kommen kann. Unabhängig von der Ätiologie wird die Ischämie durch eine **reflektorische Aktivierung vasokonstriktorischer Mechanismen** verstärkt, die, möglicherweise vermittelt durch das Renin-Angiotensin-System, zu anhaltenden Vasospasmen führen [20].

Tab. 28.1 Spezielle Pathophysiologie des Kolons.

Erkrankung		Pathophysiologie	Klinik	Diagnostik	Therapie
untere gastrointestinale Blutung		<ul style="list-style-type: none">• Divertikel• Angiodysplasie• Kolitis/Ulzeration• (CED, Ischämie)• Tumoren	<ul style="list-style-type: none">• Haematochezie• Eisenmangelanämie• (Schock)	<ul style="list-style-type: none">• Labor• Koloskopie• ggf. Angiografie	<ul style="list-style-type: none">• endoskopische Blutstillung• ggf. OP
Durchblutungsstörungen/ Mesenterialischämie		<ul style="list-style-type: none">• verminderter arterieller Zufluss nach Thrombembolie oder gestörter Abfluss bei Thrombose• nachfolgende Vasospasmen	<ul style="list-style-type: none">• vernichtende Bauchschmerzen• durch Untergang viszeraler Nervenbahnen beschwerdearmes Intervall• septische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none">• Labor (Laktat) unspezifisch• Computertomografie• Angiografie	<ul style="list-style-type: none">• interventionelle Reperusionsmaßnahmen• OP
Entzündung	infektiöse Kolitis (z. B. C. diff.)	<ul style="list-style-type: none">• direkte Mukosachädigung durch Pathogene• Toxinwirkung	<ul style="list-style-type: none">• Diarrhö• Infektzeichen	<ul style="list-style-type: none">• Stuhlkultur• Labor• ggf. Koloskopie	<ul style="list-style-type: none">• symptomatisch• ggf. Antibiose
	CED	<ul style="list-style-type: none">• überschießende Entzündung gegen Darmflora• gestörte Darmbarriere	<ul style="list-style-type: none">• Bauchschmerzen• Durchfall• Morbus Crohn: Fisteln/Abszesse	<ul style="list-style-type: none">• Koloskopie• Morbus Crohn: auch Gastroskopie	<ul style="list-style-type: none">• Steroide• Immunsuppressiva• Antikörpertherapie• ggf. OP
	mikroskopische Kolitis	<ul style="list-style-type: none">• unbekannt• lumbales Antigen?• Multimorbidität?	<ul style="list-style-type: none">• sekretorische Diarrhö	<ul style="list-style-type: none">• Koloskopie makroskopisch unauffällig• Histologie	<ul style="list-style-type: none">• Steroide• Immunsuppressiva
	Divertikulitis	<ul style="list-style-type: none">• Ausstülpung durch muskelschwache Lücken der Darmwand durch intraluminalen Druck und gestörte Motilität	<ul style="list-style-type: none">• Bauchschmerzen• (Linksseitenappendizitis)• ggf. Blutung	<ul style="list-style-type: none">• Labor (Entzündung)• Sonografie• im Intervall Koloskopie	<ul style="list-style-type: none">• Antibiose• ggf. OP
Tumoren	<ul style="list-style-type: none">• Polypen• Adenome• Karzinome	<ul style="list-style-type: none">• Multistep-Karzinogenese• sporadische Adenom-Karzinom-Sequenz• serratierter Pathway• hereditäres Kolonkarzinom	<ul style="list-style-type: none">• Blutung• Gewichtsverlust• Stenose	<ul style="list-style-type: none">• Vorsorge!• Bluttest im Stuhl• Koloskopie	<ul style="list-style-type: none">• endoskopische Resektionsverfahren• OP• Chemotherapie
funktionelle Beschwerden	Reizdarmsyndrom	<ul style="list-style-type: none">• Dysbiose• gestörte Barriere• subklinische Entzündung• viszerale Hypersensitivität	<ul style="list-style-type: none">• Bauchschmerzen• Diarrhö• Obstipation• Meteorismus	<ul style="list-style-type: none">• Diagnose anhand der charakteristischen Klinik nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen	<ul style="list-style-type: none">• symptomatisch

CED: chronisch entzündliche Darmerkrankung

Nach einem akuten Mesenterialarterienverschluss kommt es durch die Hypoxie innerhalb von wenigen Stunden zu einer verminderten Resorption, Motilitätsstörungen, Schleimhautnekrosen, Blutungen und bakterieller Translokation mit nachfolgenden septischen Komplikationen. Aber auch im Falle einer erfolgreichen Reperfusion kann es durch Ausbildung eines Reperfusionssyndroms mit Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies und einer anhal-

tenden Entzündungsantwort zu einer erheblichen Darmschädigung kommen [5].

Klinik

Klinisch manifestiert sich die akute **Mesenterialischämie** mit plötzlich einsetzenden und stärksten Bauchschmerzen, die typischerweise diskordant zu den wenig aus-

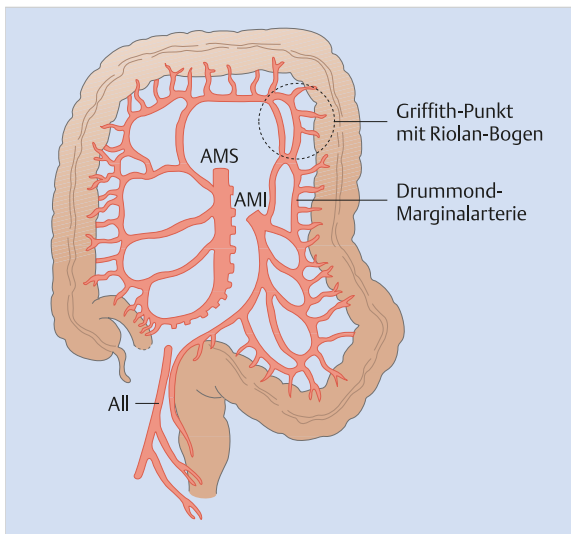


Abb. 28.3 Gefäßversorgung des Kolons. (Siegenthaler W und Blum HE. Klinische Pathophysiologie, 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2006)

geprägten Befunden der körperlichen Untersuchung sind. Sie ist relativ selten und liegt nur bei etwa 1 % aller Patienten mit „akutem Abdomen“ vor, dieser Prozentsatz steigt nach dem 70. Lebensjahr und bei Vorhandensein entsprechender Risikofaktoren aber auf etwa 10 % an [13].

Merke

Die Diagnosestellung wird dadurch erschwert, dass spezifische klinische und laborchemische Marker fehlen, sodass es häufig zum Auftreten schwerer septischer Komplikationen und einer hohen Mortalität zwischen 59 % und 93 % kommt [1].

Da im weiteren Verlauf durch die Hypoxie Schmerzrezeptoren zugrunde gehen, folgt nach 3–6 h ein beschwerdearmes Intervall („fauler Friede“), bevor es nach Zusammenbruch der Barriere zur Darmwandangrän und Durchwanderungsperitonitis mit all ihren septischen Komplikationen kommt. Als Folge treten Peritonismus, Fieber und Haematochezien auf.

Die Beschwerden bei **Mesenterialarterienthrombose** beginnen oft schleichender, da hier meist eine arteriosklerotische Vorschädigung vorliegt und sich häufig bereits eine gewisse Kollateralisierung ausgebildet hat. Die Patienten berichten vielfach über postprandiale Bauchschmerzen (Angina abdominalis) in der Vorgeschichte [1]. Bei der nicht okklusiven Ischämie fehlen die Bauchschmerzen sogar bei etwa einem Viertel der Patienten, sodass dieses Krankheitsbild durch die auslösenden Ursachen mit Hypovolämie und Kreislaufinsuffizienz ver-

schleiert werden kann. Auch bei der **Mesenterialvenenthrombose** entwickeln sich die Beschwerden in der Regel schleichend.

Die kausale Therapie der Mesenterialischämie ist in erster Linie chirurgisch oder interventionell-radiologisch. Bei Vorliegen einer Peritonitis muss eine rasche Laparotomie, Embolektomie und Resektion des infarzierten Darmabschnitts erfolgen. Alternativ kann eine operative oder angiografische Embolektomie versucht werden. Bei nicht okklusiver Ischämie oder nach größeren Operationen einer okklusiven Ischämie sollte eine Angiografie durchgeführt werden mit intraarterieller Gabe von Vasodilatoren.

Merke

Die Mesenterialischämie entsteht durch verminderte arterielle Perfusion oder gestörten portalvenösen Abfluss. Leitsymptome sind vernichtende Bauchschmerzen, ein beschwerdearmes Intervall durch Ischämie der Schmerzrezeptoren und nachfolgende septische Komplikationen. Die Therapie besteht aus medikamentösen und interventionellen Reperfusionsmassnahmen oder einer Operation mit einer allerdings hohen Mortalität.

28.3.2 Entzündung

Infektiöse Darmerkrankungen – pseudomembranöse Kolitis

Gastroenteritiden können durch eine Vielzahl bakterieller, viraler und parasitärer Erreger hervorgerufen werden (► Abb. 28.4). In Deutschland beträgt die Inzidenz etwa 1/Personenjahr, wobei die Durchfälle im Schnitt für 3,7 Tage anhalten. Die häufigsten meldepflichtigen Erreger ambulant erworbener **bakterieller Enteritiden** sind *Campylobacter* (► Abb. 28.4b) und *Salmonellen*, gefolgt von darmpathogenen *E. coli*, *Yersinien* und *Shigellen*. Unter den **viralen Erregern** dominieren Noroviren und bei Kindern Rotaviren. Als Folge der direkten Schleimhautschädigung oder durch direkte Wirkung bakterieller Toxine (z. B. von *Staphylococcus aureus*) kommt es zu einer sekretorischen Diarrhö, die in der Regel selbstlimitierend ist. Eine Infektion mit *Clostridium difficile* (*C. diff.*) ist die häufigste Ursache der nosokomial erworbenen Diarrhö, die bei immunsupprimierten Patienten jedoch auch ambulant erworben werden kann.

C. diff. ist ein anaerobes grampositives und sporenbildendes Bakterium, das fäkal oral übertragen wird. Seine Sporen sind resistent gegen Hitze, Säure und Antibiotika und insbesondere in Krankenhäusern ubiquitär verbreitet. Nach fäkal-oraler Aufnahme der Sporen wird die Besiedlung des Gastrointestinaltrakts beim Gesunden durch die Mikrobiota verhindert. Nach einer Antibiotikathera-

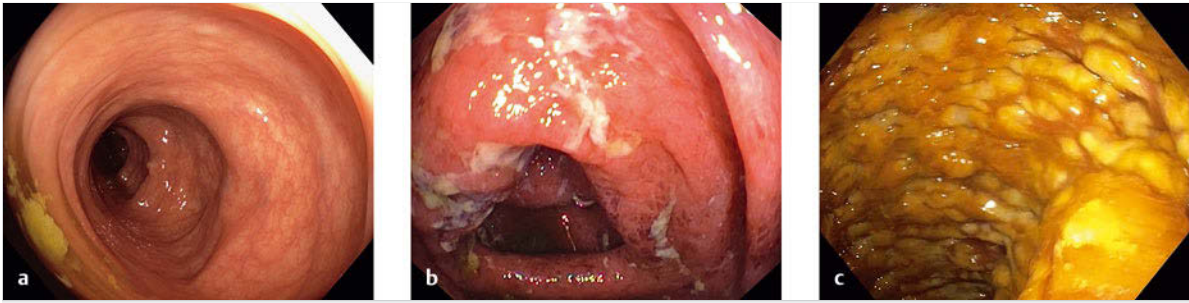


Abb. 28.4 Infektiöse Darmerkrankungen. Endoskopische Aufnahmen.

a Gesundes Kolon.

b Durch *Campylobacter* verursachte Kolitis.

c Durch *Clostridium difficile* verursachte pseudomembranöse Kolitis.

pie, Chemotherapie oder Immunsuppression und im fortgeschrittenen Alter kann es jedoch als Folge der dadurch gestörten Mikrobiota zu einer Kolonisierung mit *C. diff.* und nachfolgenden Enteritis kommen. Das Risiko hierfür ist insbesondere nach einer Antibiotikatherapie mit Aminopenicillinen, Cephalosporinen, Clindamycin und Fluorchinolonen erhöht. Eine Kolonisierung wird zudem möglicherweise durch einen erhöhten pH-Wert im Magen als Folge einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren begünstigt.

Die durch *C. diff.* ausgelöste Diarrhö wird durch die Wirkung der bakteriellen Toxine TcdA und TcdB vermittelt, die zu einer **Inaktivierung von Rho-GTPasen** (Rho: Ras homologue) führen. Diese spielen eine wichtige Rolle bei zahlreichen intrazellulären Signalkaskaden und Homöostase des Zytoskeletts. Ihre Hemmung führt zum Tod von Epithelzellen, einer konsekutiv gestörten intestinalen Barriere und nachfolgenden neutrophilen Kolitis [15]. Als Folge der Toxinwirkung und granulozytären Entzündung kommt es zur Ausbildung weißlicher Pseudomembranen, die aus der nekrotischen Mukosa und Fibrin bestehen und der Erkrankung ihren Namen gegeben haben (► Abb. 28.4c). In den letzten Jahren wurden zunehmend virulente *C. diff.* Stämme nachgewiesen, die über eine effiziente Sporenbildung, gesteigerte Toxinproduktion und hohe Resistenz gegen Fluorchinolone verfügen und einen komplizierten Verlauf der Erkrankung verursachen.

Die Diagnostik bei *C.-diff.-Enteritis* beruht auf dem Nachweis des Keims in Stuhlkulturen bzw. dem direkten Toxinnachweis mittels ELISA. Zur antibiotischen Therapie kommen Metronidazol oder Fidaxomycin zum Einsatz, wodurch sich die Erkrankung meistens kontrollieren lässt. Im Rahmen einer fulminanten Kolitis kann es jedoch auch zur Ausbildung eines **toxischen Megakolons** mit der Gefahr einer Spontanperforation kommen, die notfallmäßig mittels endoskopischer Dekompression bzw. Kolektomie behandelt werden muss und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist.

Da die Sporen von *C. diff.* antibiotikaresistent sind, kommt es nach Beendigung der Therapie häufig durch er-

neute Aussprossung und Rekolonisierung des Darms zu Rezidiven. Diese können sehr wirksam durch die **Applikation von Darmflora** gesunder Spender (Fäkaltransplantation) behandelt werden. Im Vergleich zu einer wiederholten Vancomycintherapie kann hierdurch die Rate der rezidivfreien Patienten von 31% auf 96% hochsignifikant verbessert werden [24]. Zudem kommt es unter dieser Therapie zu einer raschen Normalisierung der bei diesen Patienten gestörten Diversität der Mikrobiota. Weitere innovative Therapieansätze befinden sich in klinischer Prüfung. So könnte sich die *C.-diff.-Enteritis* möglicherweise durch Impfstrategien gegen die beiden bakteriellen Toxine verhindern bzw. durch eine passive Immunisierung mit toxinbindenden Antikörpern behandeln lassen [15].

Merke

Die *C.-diff.-Enteritis* ist die häufigste nosokomial erworbene Diarrhö. Durch Toxinwirkung kommt es zur Schleimhautschädigung, neutrophilen Entzündung und Ausbildung einer pseudomembranösen Kolitis. Die Therapie erfolgt im Wesentlichen antibiotisch mit Metronidazol und Vancomycin. Aufgrund von persistierenden Sporen besteht ein hohes Rezidivrisiko.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Merke

Unter dem Begriff „chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ (CED) werden die Krankheitsbilder Morbus Crohn (► Abb. 28.5a) und Colitis ulcerosa (► Abb. 28.5b) zusammengefasst (► Tab. 28.2). Wenn eine eindeutige Zuordnung zu diesen Entitäten nicht möglich ist, spricht man von einer Colitis indeterminata.

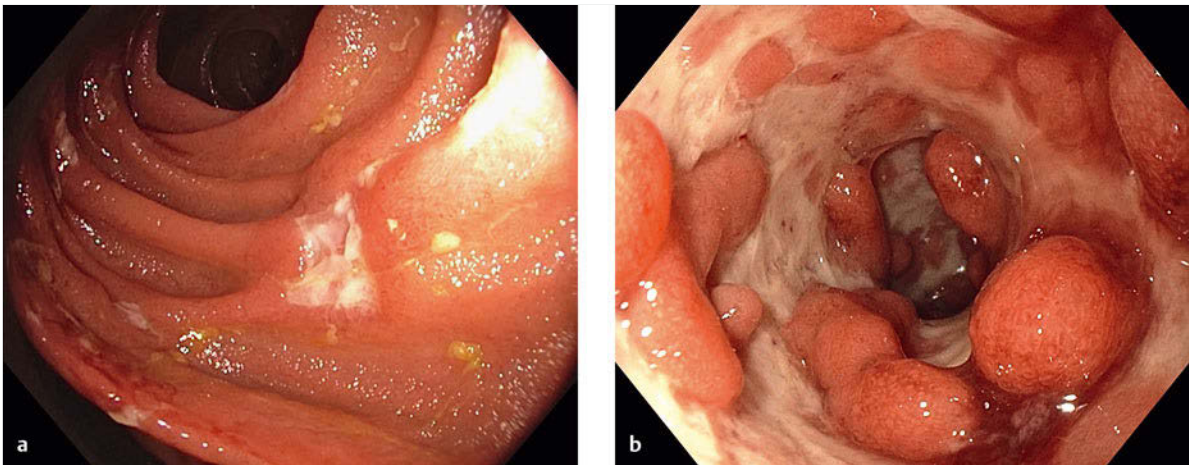


Abb. 28.5 Endoskopische Befunde bei CED.

a Kleine beginnende Ulzeration im terminalen Ileum bei Morbus Crohn.

b Floride Colitis ulcerosa.

Tab. 28.2 Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Aspekt	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Definition	• chronisch rezidivierende Entzündung des Gastrointestinaltrakts als Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion gegen die Darmflora	
Ursachen	• komplexe Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren sowie der Darmmikrobiota	
Epidemiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz in Europa und USA jeweils 10–200 Fälle/100000 Einwohner • höchste Inzidenz in entwickelten urbanen Regionen • deutliche Zunahme der Inzidenz in den letzten 40 Jahren 	
Befallsmuster	<ul style="list-style-type: none"> • Befall des gesamten Gastrointestinaltrakts möglich • Prädisloktionsstellen: Ileozökalregion, Perianalbereich und Kolon • typisch ist ein diskontinuierlicher segmentaler Befall 	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündung betrifft obligat das Rektum und breitet sich von dort kontinuierlich nach proximal aus, bleibt aber auf das Kolon beschränkt • terminales Ileum kann im Sinne einer Backwash-ileitis betroffen sein
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • transmurale Entzündung • Granulome bei 40–50 % der Patienten nachweisbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Entzündung auf Mukosa und Submukosa beschränkt • häufig Kryptenabszesse
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Schmerzen • Strikturen/Stenosen • aufgrund der transmuralen Entzündung Ausbildung von Fisteln und Abszessen 	<ul style="list-style-type: none"> • blutige Stühle • im schweren Schub ggf. toxisches Megakolon mit Gefahr der Perforation
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • extraintestinale Manifestationen betreffen Haut, Augen, Gelenke und Leber • Risiko für die Entstehung kolorektaler Karzinome bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit Kolonbefall als Folge der langjährigen Entzündung erhöht 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Steroide • Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) • Methotrexat • TNF-α-Antikörper • Integrinantikörper • IL-12-/IL-23-Antikörper • Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-Aminosalicylate • Steroide • Thiopurine • TNF-α-Antikörper • Integrinantikörper • Cyclosporin • Tacrolimus • Chirurgie (Proktokolektomie)

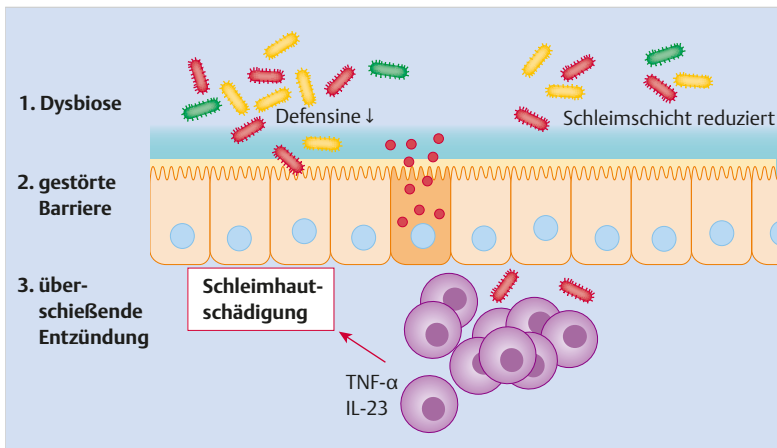


Abb. 28.6 Gestörte intestinale Barriere bei CED.

CED manifestieren sich meist mit Bauchschmerzen und Durchfällen bei jüngeren Patienten. Es kann aber auch zu einer späteren Erstmanifestation um das 60. Lebensjahr kommen. Da außer einer symptomatischen entzündungshemmenden Therapie bisher keine kausalen medikamentösen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, verlaufen diese Erkrankungen oft kompliziert und gehen dann mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Patienten durch Operationen, wiederholte Krankenhausaufenthalte, Arbeitsunfähigkeit und Behinderung einher.

Zusammenfassend entstehen CED als Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion des Immunsystems gegen die Darmflora bei Patienten mit entsprechender Prädisposition. Die zugrunde liegende Pathogenese ist multifaktoriell und beinhaltet mehrere Faktoren (► Abb. 28.6).

Umweltfaktoren

CED sind Erkrankungen der Industrienationen. Die Inzidenz und Prävalenz haben in diesen Ländern in den letzten 50 Jahren deutlich zugenommen. Ursächlich werden hierfür veränderte Lebens- und Ernährungsgewohnheiten angeschuldigt. Besonders augenfällig ist dies in den Ländern des ehemaligen Ostblocks wie Ungarn, in denen es seit 1990 zu einer erheblichen Zunahme der Inzidenz von CED gekommen ist.

Zudem scheinen **Hygienefaktoren** in der Kindheit einen gewissen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben, das bei Kindern, die auf dem Land aufwachsen, im Vergleich zur Stadtbevölkerung niedriger ist. Es wurde ferner spekuliert, ob die höhere Prävalenz von CED in nordischen Ländern möglicherweise durch eine verminderte Sonnenlichtexposition und nachfolgenden Vitamin-D-Mangel erklärt werden kann, da diesem Vitamin antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben werden. In der Tat haben CED Patienten mit **Vitamin-D-Mangel** eine schlechtere Prognose, wobei die kausalen Zusammenhänge bisher nicht zweifelsfrei bewiesen wurden.

Ein **Nikotinabusus** stellt einen weiteren Risikofaktor für Morbus Crohn dar. Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken, und in Folge ein deutlich erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf dieser Erkrankung. Dieses Risiko kann allerdings durch eine konsequente Nikotinkarenz wieder normalisiert werden. Im Gegensatz dazu vermittelt Rauchen möglicherweise einen gewissen Schutz vor einer Colitis ulcerosa. Die pathophysiologischen Grundlagen für die Wechselwirkungen zwischen Rauchen und CED sind noch weitgehend ungeklärt.

Störungen der Mikrobiota – „Dysbiose“

Die überschießende Entzündungsreaktion bei CED könnte ebenfalls durch eine gestörte Zusammensetzung der Mikrobiota bzw. eine proinflammatorische Wirkung einzelner Bakterienspezies erklärt werden. In der Tat sind die **Bakterienzahl** und **Diversität der Darmflora** bei Patienten mit CED deutlich reduziert, wobei noch unklar ist, ob diese Veränderungen Ursache oder Folge der chronischen Entzündungsreaktion sind. So wurden bei Kindern unmittelbar nach Diagnosestellung eines Morbus Crohn im Vergleich zu gesunden Kontrollen sehr reproduzierbare Veränderungen des Mikrobioms nachgewiesen [9]. Diese Dysbiose war durch eine Zunahme von Fusobakterien und Enterobakterien und ein Abnahme von Bacteroidetes und Bifidobakterien charakterisiert. Diese Veränderungen der Mikrobiota korrelierten sehr gut mit der Diagnose eines Morbus Crohn [9].

Diese Beobachtung weist darauf hin, dass Störungen der Mikrobiota möglicherweise doch ursächlich an der Pathogenese von CED beteiligt sind. Dies wird auch durch klinische Beobachtungen gestützt, dass die Krankheitsaktivität im akuten Schub durch die Gabe von Antibiotika oder „Ruhigstellung“ betroffener Darmabschnitte durch Ausleitung des Stuhls über ein proximal gelegenes Divertionsstoma günstig beeinflusst werden kann. Da **Ernährungsgewohnheiten** unmittelbaren Einfluss auf die Zu-

sammensetzung der Darmflora haben, ist es zudem plausibel, dass die Zunahme von CED in Industrieländern möglicherweise mit einer veränderten Darmflora aufgrund veränderter Ernährungsgewohnheiten zusammenhängen könnte.

Aus diesen Gründen wird derzeit in klinischen Studien untersucht, ob die Dysbiose und Krankheitsaktivität bei CED möglicherweise durch eine Fäkaltransplantation therapeutisch beeinflusst werden kann. Erste Ergebnisse von kontrollierten Studien belegen jedoch, dass die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes begrenzt sein dürfte [17].

Genetische Faktoren

Neben Umweltfaktoren, Dysbiose und immunologischer Dysregulation gilt eine genetische Prädisposition als zentraler Faktor in der Pathogenese von CED. So gibt es Hinweise, dass die **ethnische Zugehörigkeit** die Inzidenz von CED beeinflusst. In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass das Risiko, an Morbus Crohn zu erkranken, bei eineiigen Zwillingen besonders deutlich erhöht ist – die Konkordanz beträgt bei eineiigen Zwillingen mit Morbus Crohn etwa 50 % und bei Colitis ulcerosa 6 % im Vergleich zu 4 % bzw. 0 % bei zweieiigen Zwillingen.

Durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) konnten bisher mehr als 160 Gene identifiziert werden, die mit CED assoziiert sind [11]. Anhand ihrer genetischen Signatur lassen sich die Entitäten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aber nicht scharf abgrenzen. Vielmehr scheinen CED auf genetischer Ebene ein Kontinuum zwischen Morbus Crohn mit Ileozökalbefall, Morbus Crohn mit Kolonbefall und Colitis ulcerosa mit jeweils fließenden Übergängen darzustellen [6].

Zahlreiche der Gene, die mit CED assoziiert sind, beeinflussen intestinale Entzündungsreaktionen. So wurden bei Patienten mit Morbus Crohn bereits im Jahr 2001 Varianten im **NOD2/CARD15-Gen** nachgewiesen, die bei bis zu 40 % der Patienten mit Morbus Crohn vorkommen. Die NOD2-Polymorphismen führen am ehesten zu einer fehlerhaften Aktivierung der Toll-like-Rezeptor- und NF- κ B-Signalwege und somit zu einer fehlerhaften zellulären Entzündungsantwort auf bakterielle Antigene wie Lipopolysaccharide. Andere relevante Signalwege betreffen die sog. **ER-Stress-Antwort**, die infolge einer gestörten Funktion des endoplasmatischen Retikulums aktiviert wird (z. B. durch Mutationen des Transkriptionsfaktors X-Box Protein 1, XBP1) und die Autophagie (z. B. Mutationen von ATG16L).

Autophagie stellt einen wesentlichen zellulären Recycling-Mechanismus dar, durch den fehlerhafte bzw. überflüssige intrazelluläre Zellbestandteile und Organellen abgebaut werden. Dieser Stoffwechselweg hat ebenfalls erhebliche Bedeutung für den Stoffwechsel von mikrobiellen Antigenen in Immunzellen, was zur Immundysregulation bei CED beitragen könnte. Diese Polymorphismen bedingen jedoch nur ein gering erhöhtes Risiko für

CED, weshalb genetische Untersuchungen in der klinischen Routine bislang keine Rolle spielen.

Gestörte intestinale Barriere

Die zuvor erwähnten Störungen durch NOD2, ER-Stress-Antwort und Autophagie führen zu einer gestörten Antwort auf die Darmflora und somit funktionell zu einer Störung der intestinalen Barriere. Diese ist besonders bei Morbus Crohn zudem mit einer gestörten Sekretion **antimikrobiell wirksamer Substanzen** wie Defensinen und IgA-Immunglobulinen gekennzeichnet. Im Dünndarm scheint insbesondere eine verminderte Sekretion der α -Defensine HBD5 und HBD6 von Paneth-Zellen eine wesentliche Rolle für die Pathogenese des Morbus Crohn zu spielen, wohingegen es bei Befall des Kolons zu einer verminderten Sekretion von β -Defensinen und Cathelicidinen kommt [2]. Neben diesen antimikrobiellen Substanzen wird die Mukosa auch durch die **Schleimschicht** vor Bakterien geschützt, die u. a. aus Muzin und Phosphatidylcholin besteht. Bei Colitis ulcerosa ist die Dicke dieser Schleimschicht und der Gehalt an Phosphatidylcholin verringert [2].

All diese Veränderungen führen zu einer vermehrten Adhäsion und Invasion von Darmbakterien und nachfolgender Entzündung. Durch therapeutischen Einsatz von Defensinen und Phosphatidylcholin könnte daher künftig die intestinale Barriere therapeutisch beeinflusst und CED möglicherweise ursächlich behandelt werden.

Immundysregulation

Merke



Die durch das gestörte Mikrobiom und die defekte Barriere bedingte Entzündungsantwort ist durch eine Aktivierung von T-Lymphozyten und die Freisetzung von TNF- α aus Makrophagen gekennzeichnet. Aus diesem Grund kommt der Hemmung von TNF- α durch spezifische Antikörper eine wesentliche therapeutische Bedeutung zu.

In älteren Arbeiten wurde postuliert, dass T-Zellantworten bei Morbus Crohn mit einer überschießenden TH1-Antwort und Freisetzung von IFN- γ (IFN: Interferon) und IL-12 einhergeht, während die Colitis ulcerosa durch Freisetzung der TH2-Zytokine IL-5 und IL-13 gekennzeichnet ist. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist jedoch fraglich. Vielmehr scheint der Differenzierung von T-Helferzellen in TH17-Zellen und der Freisetzung der damit verbundenen **Botenstoffe IL-17A und IL-23** eine wesentliche Bedeutung in der Pathogenese von CED zuzukommen [4]. Ähnliche Immunantworten werden auch bei Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis beobachtet. Daher befinden sich Therapieansätze, basierend auf einer Hemmung von IL-23, bereits in klinischem Einsatz.

Die bei CED überschießende Entzündungsantwort setzt ferner einen ausreichenden „Nachschub“ von Immunzellen voraus. Deren Adhäsion in intestinalen Blutgefäßen und die nachfolgende Infiltration des Darmgewebes beruht auf spezifischen Interaktionen zwischen **$\alpha 4\beta 7$ -Integrinen** auf ihrer Oberfläche und **MadCam-Rezeptoren** auf Endothelzellen. Diese Interaktion lässt sich durch spezifische Integrinantikörper hemmen, die ebenfalls zur Therapie von CED eingesetzt werden. Bei schweren Verläufen reichen diese immunsuppressiven Therapiemethoden aber nicht aus, um die Entzündungsaktivität zu kontrollieren. In diesem Fall sind dann oft chirurgische Therapieverfahren (Entfernung entzündlicher Darmsegmente bei Morbus Crohn bzw. die Proktokolektomie bei der Colitis ulcerosa) erforderlich.

Merke

CED entstehen als Folge einer überschießenden Entzündungsantwort des Immunsystems gegen die Darmflora. Dies ist möglicherweise Folge einer genetischen Prädisposition, einer gestörten Darmflora (Dysbiose), gestörten Darmbarriere und von Umweltfaktoren. Die Entzündung beim Morbus Crohn ist diskontinuierlich, transmural und kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen, wohingegen die Entzündung bei der Colitis ulcerosa auf die (Sub-)Mukosa beschränkt ist und kontinuierlich vom Rektum nach proximal aufsteigt.



Mikroskopische Kolitis

Merke

Die mikroskopische Kolitis (MC) (jährliche Inzidenz 20/100000) geht mit wässrigen sekretorischen Diarrhöen einher. Sie ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet und tritt insbesondere bei älteren Frauen im Alter über 65 Jahre auf.



Histologie

Die MC ist oft schwer zu diagnostizieren, da sie keine in der Koloskopie sichtbaren Veränderungen hervorruft und nur histopathologisch zu diagnostizieren ist. Es lassen sich 2 Unterformen unterscheiden. Bei der **lymphozytären Kolitis** kommt es zu einer vermehrten Infiltration der Mukosa durch Lymphozyten (> 20 Lymphozyten/100 Epithelzellen), aber auch in geringerem Maße von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Bei der **kollagenen Kolitis** wird die Ablagerung eines Kollagenfaserbands unterhalb des Oberflächenepithels beobachtet, die Entzündungsaktivität ist weniger stark ausgeprägt.

Die Pathophysiologie der MC ist weitgehend ungeklärt, ist aber wahrscheinlich wie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion gegen einen luminalen Trigger bei Patienten mit entsprechender genetischer Prädisposition [18]. Diese These wird durch die Beobachtung gestützt, dass sich die Entzündung weitgehend zurückbildet, wenn der Stuhl über ein Deviationsileostoma ausgeleitet wird.

Die **genetische Prädisposition** umfasst möglicherweise bestimmte HLA-Genotypen (DQ2 oder DQ1/3) oder Polymorphismen der Matrix-Metalloprotease 9 (MMP9). Zudem wird eine gestörte mukosale Barrierefunktion beobachtet, die möglicherweise durch eine verringerte Expression der Tight-Junction-Proteine Occludin und Claudin 4 erklärt werden kann, die zu einer vermehrten Entzündungsantwort gegen die luminale Flora führt. Diese Entzündungsantwort ist insbesondere durch CD8⁺-T-Lymphozyten und die Freisetzung von IFN- γ gekennzeichnet. Folge all dieser Veränderungen sind wässrige Diarrhöen, die vor allem sekretorisch bedingt sind, jedoch auch osmotische Komponenten haben können.

Wesentliche **Risikofaktoren** für die Entstehung einer MC umfassen Rauchen und bestimmte Medikamente. So ist insbesondere die Einnahme von nicht steroidalen Antirheumatika oder Protonenpumpeninhibitoren mit der Entstehung einer MC assoziiert. Es ist aber unklar, ob diese Medikamente kausal zur Pathogenese beitragen oder lediglich Ausdruck der Tatsache sind, dass die betroffenen Patienten oft älter und multimorbide sind.

Die medikamentöse Therapie beruht auf der Gabe von Kortikosteroiden und ggf. Immunsuppressiva [18].

Merke

Die MC (lymphozytäre und kollagene Kolitis) manifestiert sich als sekretorische Diarrhö und erfordert eine histologische Sicherung. Die Therapie ist immunsuppressiv.



Divertikelkrankheit

Merke

Divertikel entstehen durch eine Ausstülpung der Mukosa und Submukosa durch muskelschwache Lücken der Kolonwand und entsprechen formal somit Pseudodivertikeln. Prädilektionsstellen sind die Durchtrittsstellen von Gefäßen durch die Darmwand (Vasa recta).



Die Prävalenz der Divertikulose nimmt mit zunehmendem Alter zu und betrifft ca. 50% der Bevölkerung über 70 Jahre. Die Pathophysiologie der Divertikelkrankheit ist vielfältig. In der westlichen Welt treten Divertikel insbesondere im linksseitigen Kolon auf. Sie können aber

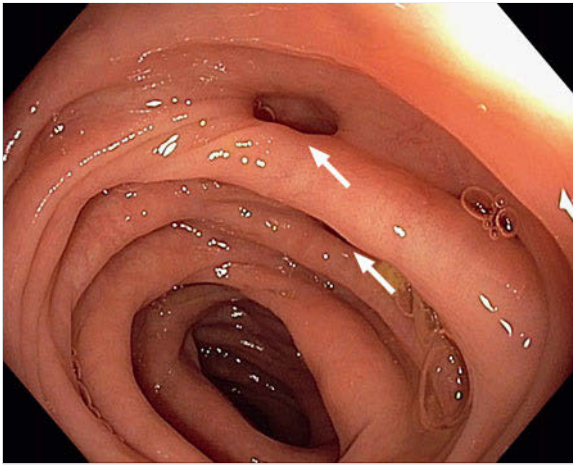


Abb. 28.7 Endoskopisches Bild einer Divertikulose.

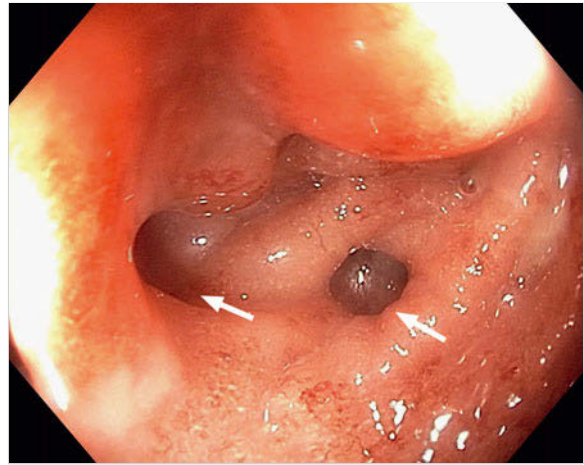


Abb. 28.8 Endoskopisches Bild einer Divertikulitis.

auch das gesamte Kolon betreffen, wohingegen die Lokalisation in Asien eher rechtsbetont ist.

Mehrere Faktoren tragen zu einer **Erhöhung des intraluminalen Drucks** bei und begünstigen so die Entstehung von Divertikeln. Im Sigma liegt eine „Hochdruckzone“ vor, die auf dessen relativ geringem Durchmesser und dem aufgrund des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes erhöhten Drucks sowie auf starken peristaltischen Wellen beruht, die auf den rektosigmoidalen Übergang wie auf einen Prellbock treffen. Zugleich wird bei Patienten mit Divertikulose (► Abb. 28.7) eine kompensatorische Muskelhypertrophie und nachfolgende Muskelverdickung („Myochosis coli“) sowie vermehrte Kontraktion der Taenien beobachtet, was Ausstülpungen der überschüssigen Mukosa und Submukosa und somit die Divertikelentstehung weiter begünstigt. Diese Veränderungen werden möglicherweise auch durch eine Störung der Darminnervation und Motilität gefördert. Zudem kann eine mit dem Alter zunehmende Bindegewebsschwäche zu einer Erweiterung der Blutgefäßdurchtritte führen und somit der Divertikelbildung Vorschub leisten.

So spielen neben dem Alter auch **genetische Faktoren** eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Divertikeln, die gehäuft bei Patienten mit Bindegewbserkrankungen (z. B. dem Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom) auftreten. Eine ursächliche Bedeutung von Ernährungsgewohnheiten (ballaststoffarme Kost, Popcorn, Nüsse, rotes Fleisch) wurde zwar vielfach angenommen, lässt sich durch große Studien bisher aber nicht belegen. Andererseits stellt die **Adipositas** einen gesicherten Risikofaktor dar. Reizlose Divertikel haben keinen Krankheitswert und führen mittelfristig nur etwa bei 5 % der Patienten zu den Komplikationen einer Divertikulitis oder Divertikelblutung.

Zur **Divertikulitis** (► Abb. 28.8) kann es als Folge der gestörten Motilität und Retention von Stuhlbestandteilen im Divertikel und einer konsekutiven bakteriellen Fehlbesiedlung kommen. Zudem führt die Herniation zu einer Kompression der Blutgefäße und lokalen Ischämie, was eine Störung der Schleimhautbarriere und somit lokale Entzündungsvorgänge weiter begünstigt. Klinisch manifestiert sich eine Divertikulitis mit linksseitigen Unterbauchschmerzen („linksseitige Appendizitis“) mit Infektionskonstellation. Die Therapie der unkomplizierten Divertikulitis basiert auf der Gabe von Antibiotika. Aufgrund der Entzündung und lokalen Ischämie kann es allerdings leicht zu einer Abszedierung, einer Perforation der dünnwandigen Divertikel und Phlegmone oder Penetration in das benachbarte Urogenitalsystem kommen.

Im Falle **chronisch rezidivierender Divertikulitiden** kann es ferner zu chronisch entzündlichen Schleimhautveränderungen kommen, die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ähneln und aufgrund narbiger Umbauvorgänge mit Stenosen einhergehen können. Als Folge der Entzündung und einer gestörten Freisetzung von Neurotransmittern können zudem, ähnlich wie beim postinflammatorischen Reizdarmsyndrom, chronische Bauchschmerzen auftreten.

Eine weitere Komplikation der Divertikelkrankheit stellt die **Divertikelblutung** dar. Durch Ruptur der Vasa recta im Divertikelhals kann es zu einer arteriellen Blutung kommen, die sich mit Haematochezien manifestiert. Relevante Risikofaktoren umfassen die Einnahme bestimmter Medikamente (NSAID, Kalzium-Antagonisten, Antikoagulanzen). Die Blutstillung erfolgt endoskopisch durch Unterspritzung oder Applikation von Haemoclips.

Merke

Divertikel entstehen durch Schleimhautausstülpungen durch Muskellücken infolge eines erhöhten intraluminalen Drucks und gestörter Motilität. Die Divertikulitis manifestiert sich mit Infektzeichen und linksseitigen Unterbauchschmerzen (Linksseitenappendizitis). Die Therapie erfolgt antibiotisch oder ggf. chirurgisch im Intervall.

28.3.3 Funktionelle Darmerkrankungen – das Reizdarmsyndrom

Merke

Das Reizdarmsyndrom (RDS, auch Colon irritabile genannt) stellt eine chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts dar, die etwa 20 % der Bevölkerung betrifft und der eine funktionelle Genese zugrunde liegt [8].

Ein RDS kann bei Vorliegen der folgenden 3 **Kriterien** diagnostiziert werden [14]:

- Chronische, länger als 3 Monate bestehende Beschwerden, die auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Veränderungen der Stuhlkonsistenz und -frequenz einhergehen.
- Die Beschwerden sind so stark, dass der Patient deswegen ärztliche Hilfe sucht und/oder sich sorgt und seine Lebensqualität relevant beeinträchtigt wird.
- Voraussetzung für die Diagnosestellung eines RDS ist ferner, dass sich in der Diagnostik keine für andere Krankheitsbilder charakteristische Veränderungen zeigen.

Je nach klinischem Beschwerdebild kann das RDS in spezifische Gruppen unterteilt werden (RDS mit Diarrhö, Obstipation oder wechselnder Stuhlkonsistenz). Die **auslösenden Faktoren** für die Entstehung eines RDS werden oft fälschlicherweise ausschließlich auf psychische bzw. psychosomatische Faktoren reduziert, beruhen aber wohl eher auf einem komplexen Zusammenspiel von Störungen der intestinalen Barriere, Motilität, und/oder viszeralen Sensibilität [8].

Auch beim RDS wird eine gestörte Zusammensetzung der **Mikrobiota** beobachtet [16]. Dies ist besonders gut für das Reizdarmsyndrom vom Diarrhötyp dokumentiert, das häufig als Folge gastrointestinaler Infekte auftritt und über eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth) Durchfälle auslöst. So ist das Risiko für die Entwicklung eines RDS infolge einer Gastroenteritis mehr als 7-fach erhöht [16]. Dies wurde eindrucksvoll in der Gemeinde Walkerton in Kanada bestätigt, wo durch eine Überschwemmung Gülle

mit humanpathogenen *E. coli* und *Campylobacter* in das Trinkwasser gelangte und bei 2300 Bewohnern eine schwere Gastroenteritis auslöste. In der Bevölkerung war das Risiko für die Entwicklung eines RDS in den folgenden Jahren insbesondere bei den Personen erhöht, die eine Gastroenteritis durchgemacht hatten.

Zusätzlich ist beim RDS die **intestinale Barrierefunktion** gestört und aufgrund vermehrter aktiver und passiver Transportprozesse die Permeabilität erhöht. Dies beruht möglicherweise auf einer gestörten Funktion der das Epithel „abdichtenden“ Tight Junctions durch verminderte Proteinexpression von Zona occludens 1, Occludin oder Claudin [8]. Auch Umweltfaktoren haben möglicherweise Auswirkungen auf die Darmpermeabilität.

Die **Beschwerdeintensität** beim RDS wird oft durch psychologische Faktoren und Stress verstärkt, wenn auch eine kausale Rolle von Stress bisher nicht bewiesen werden konnte. Dies könnte hormonell durch die im Rahmen der Stressantwort vermehrte Ausschüttung des Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) vermittelt sein, das im Darm eine Mastzellaktivierung und nachfolgende Permeabilitätssteigerung auslösen kann [8]. Zudem klagen Patienten mit RDS oft über Unverträglichkeiten von Nahrungsmitteln, die über eine geringe bzw. subklinische Entzündungsreaktion ebenfalls zu einer vermehrten Permeabilität beitragen können. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit RDS vom Diarrhötyp findet sich zudem eine Gallensäuremalabsorption im terminalen Ileum. Im Kolon aktivieren Gallensäuren (Desoxycholsäure und Chenodesoxycholsäure) dann die Elektrolytsekretion und verursachen Durchfall.

Unabhängig von der Ursache der gesteigerten Darmpermeabilität kommt es oft zu einer **Störung des enteralen Immungleichgewichts** mit einer Aktivierung von Mastzellen, CD4⁺- und CD8⁺-T-Helferzellen sowie zur Freisetzung von Serotonin aus enterochromaffinen Zellen. Dies führt gemeinsam mit im Rahmen der Entzündungsreaktion freigesetzten Mediatoren wie Histamin zu einer Aktivierung afferenter Schmerzneurone und vermehrter Schmerzwahrnehmung (viszerale Hypersensitivität). Auch die spinale Weiterleitung intestinaler Reize kann bei Patienten mit RDS gesteigert sein. Im Rahmen eines Feedback-Mechanismus dieser sog. Hirn-Darm-Achse kann es in Folge zu einer Modulation des autonomen Nervensystems, insbesondere zu einer Sympathikusaktivierung oder der Freisetzung hormoneller Faktoren kommen, die wiederum die Peristaltik und Verdauungsprozesse beeinflussen.

Klinisch führt die viszerale Hypersensitivität zu einer **gesteigerten Schmerzwahrnehmung**. Wird bspw. im Rektum ein Testballon mit definiertem Volumen aufgeblasen, reagieren Patienten mit RDS mit signifikant stärkeren Schmerzen im Vergleich zu Gesunden. Aus diesem Grund können bei RDS-Patienten auch die Passage von Stuhl oder vermehrte Blähungen bei Nahrungsmittel-

unverträglichkeiten über die nachfolgende Distension der Darmschlingen zu Schmerzen führen.

Trotz dieser vielfältigen pathophysiologischen Erklärungsansätze sind die therapeutischen Optionen beim RDS aber noch begrenzt und beruhen auf einer symptomatischen Therapie mit Analgetika und Modulation der Stuhlkonsistenz und Darmflora. Antidepressiva wie Amitriptylin können durch Dämpfung der Aktivität afferenter Neurone die viszerale Sensitivität bessern, supportive psychotherapeutische Maßnahmen dienen einer besseren Beschwerdeverarbeitung.

Merke

Funktionelle Darmbeschwerden (Reizdarmsyndrom) manifestieren sich mit chronisch abdominellen Beschwerden auf dem Boden einer gestörten Darmflora, gestörten Barriere, subklinischen Entzündung und viszeralen Hypersensitivität. Typischerweise sind die Patienten nachts beschwerdefrei. Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptomatik nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen gestellt, die Therapie erfolgt symptomatisch.

M!

28.3.4 Tumorerkrankungen des Dickdarms

Merke

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste Tumorerkrankung, in Deutschland beträgt die Inzidenz 70/100 000 Einwohner/Jahr. Der Tumor wird in Deutschland jährlich bei 64 000 Patienten neu diagnostiziert und verursacht 25 000 Todesfälle. Zwei Drittel der Tumoren entstehen durch spontane Genmutationen, 1/3 der Tumoren entsteht als Folge einer familiären Prädisposition.

M!

Die Pathophysiologie der Karzinomentstehung kann im Wesentlichen durch 3 unterschiedliche **Mechanismen** erklärt werden. Die Entstehung sporadisch auftretender KRKs basiert auf dem Prinzip der Multistep-Karzinogenese, das bereits 1975 durch Vogelstein etabliert werden konnte und bei dem Karzinome als Folge von Polypen und Adenomen entstehen [16]. Weitere Wege der Tumorentstehung beinhalten die Bildung hyperplastischer Polypen und serratierter Adenome (► Abb. 28.9). Etwa 5 % der KRKs entsteht im Rahmen erblicher Tumorsyndrome.

Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus benötigt die Tumorentstehung mehrere Jahre. Dies ermöglicht **effektive Vorsorgemaßnahmen**, da Tumorstadien (insbesondere Adenome) im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie frühzeitig erkannt und präventiv entfernt werden können. In den letzten Jahren konnte in der Tat gezeigt werden, dass die KRK-Mortalität effektiv durch die Vorsorgekoloskopie gesenkt werden konnte.

Siehe hierzu auch Kap. 2.

Genetische Stabilität und Tumorgenese

Wesentlich für die KRK-Pathogenese sind verschiedene Mechanismen, die zum Verlust der genetischen Stabilität führen. Im Rahmen der Chromosomeninstabilität (CIN) kommt es als Folge von Chromosomenalterationen zum Verlust von Tumorsuppressoren oder zur Aktivierung von Onkogenen. Mutationen von Genen der DNA-Reparaturmaschinerie, die im Rahmen der DNA-Replikation Mismatch-Mutationen korrigiert, sind insbesondere an der Entstehung von **hereditären nonpolypösen Kolonkarzinomen** (HNPCC) beteiligt.

Bei fehlerhafter Mismatch-Reparatur kommt es zudem zur Mikrosatelliteninstabilität, bei der repetitive DNA-Sequenzen mit sich wiederholenden Mononukleotiden oder Dinukleotiden fehlerhaft repliziert werden. Daher spricht man bei diesen Tumoren auch vom **Mikrosatelliteninstabilitäts-Pathway** (MSI). Hierdurch können Gene mit zahlreichen repetitiven DNA-Sequenzen wie der Rezeptor für TGF- β (transformierender Wachstumsfaktor β), TGFBR2

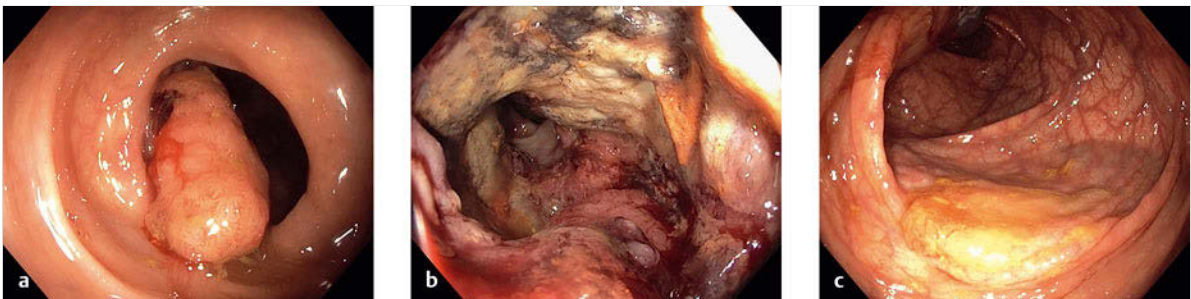


Abb. 28.9 Tumorentstehung. Endoskopische Aufnahmen.

- a Tubuläres Adenom.
- b Kolorektales Karzinom.
- c Sessil serratiertes Adenom.

oder das proapoptotische BAX aus der BCL-2-Familie inaktiviert werden, was die Tumorentstehung begünstigt. Andere Alterationen der DNA umfassen eine verstärkte Methylierung mit CpG-reichen Abschnitten in Promotorregionen, (CIMP: CpG Island Methylator Phenotype) die zum epigenetischen Silencing der Genexpression führen.

Siehe hierzu auch Kap. 2.

Spontane Karzinogenese

Bereits 1975 konnten die zugrunde liegenden molekularen Alterationen charakterisiert und mit histologischen Veränderungen korreliert werden, was das Prinzip der Multistep-Karzinogenese begründete (► Abb. 28.10).

Im ersten Schritt kommt es zum Expressionsverlust des APC-Gens (APC: Adenomatosis polyposis coli) durch somatische Mutation und Inaktivierung des intakten zweiten Allels durch Methylierung bzw. chromosomale Instabilität. APC ist ein zentraler negativer Regulator des Wnt-Signalwegs, da es dessen Effektorprotein β -Catenin bindet, dessen Degradation durch das Proteasom vermittelt und somit dessen Translokation in den Zellkern verhindert, wo β -Catenin gemeinsam mit anderen Transkriptionsfaktoren wie den Ternary Complex Factor (TCF) die

Expression zahlreicher Gene reguliert, die die Proliferation und Transformation der Zellen regulieren.

Im Kolonepithel führt die APC-Mutation zur klonalen Expansion von Epithelzellen und somit zur Bildung kleiner Polypen. Aufgrund der erhöhten Proliferationsrate können diese Zellen besonders leicht weitere Mutationen erwerben. Durch Mutation des **Proto-Onkogens k-Ras** (überwiegend Punktmutationen der Codons 12, 13 oder 61) oder durch Inaktivierung der Gene DCC (Deleted in Colon Cancer) oder SMAD4 aus dem TGF- β -Signaltransduktionsweg kommt es zur Größenzunahme der Adenome (Progression), die aber noch nicht invasiv wachsen. Die Progression zum KRK erfolgt meist durch **Mutation des p53-Gens**, einem zentralen Tumorsuppressor, der als „Wächter des Genoms“ unter zahlreichen Stressbedingungen und insbesondere nach DNA-Schädigung die Apoptose reguliert. Zusätzlich können aber auch Wachstumsfaktoren und Methylierungsveränderungen zur Karzinogenese beitragen.

Wachstumsfaktoren wie der epidermale Wachstumsfaktor EGF tragen wesentlich zur Tumorentstehung bei. Aus diesem Grund verbessert eine Hemmung dieses Signalwegs durch den monoklonalen Antikörper Bevacizumab das Überleben von Patienten mit KRK signifikant.

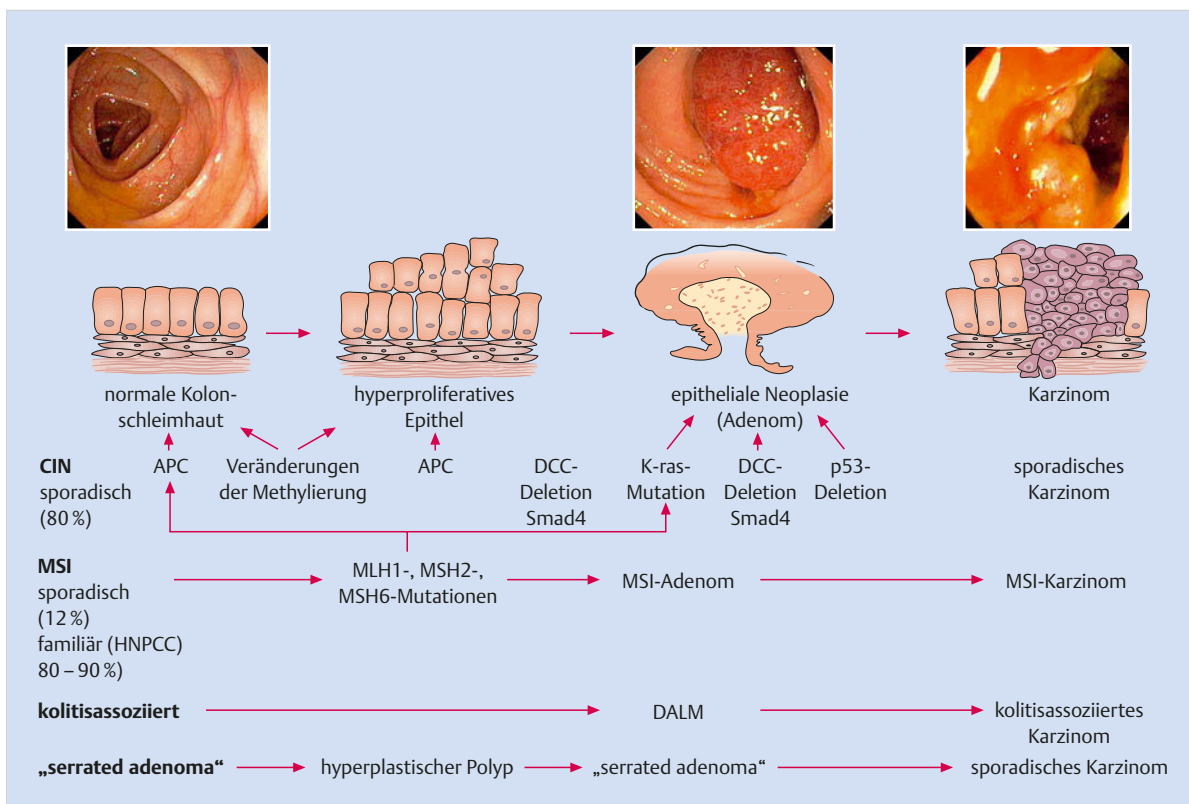


Abb. 28.10 Multistep-Karzinogenese des kolorektalen Karzinoms. (APC: Adenomatosis polyposis coli; CIN: Chromosomeninstabilität; DALM: Dysplasia-associated Lesions or Masses; DCC: Deleted in Colon Cancer; MSI: Mikrosatelliteninstabilität). (Quelle: Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie, 9. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2006)

Wachstumsfaktoren führen intrazellulär zur Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden wie der mitogenaktivierenden Proteinkinase (MAPK) oder Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), die wiederum die Zellproliferation begünstigen. Es finden sich bei $\frac{1}{3}$ der Patienten KRK-aktivierende Mutationen des PI3K-Gens.

Die KRK-Entstehung korreliert ferner mit **Entzündungsaktivitäten** im Darm. Die Expression der Cyclooxygenase COX2 und die nachfolgende Synthese von Prostaglandin E_2 korreliert mit der Tumorentstehung, weshalb COX-Inhibitoren wie Acetylsalicylsäure eine wichtige Rolle in der Tumoprävention zukommen könnte. Die Zusammenhänge zwischen chronischer Entzündung und Karzinogenese sind besonders relevant bei Patienten mit CED, die als Folge der chronischen Entzündung ein deutlich erhöhtes KRK-Risiko aufweisen.

Serratiertes Pathway

Etwa $\frac{1}{3}$ der sporadischen KRK entsteht auf dem Boden des erst kürzlich charakterisierten sog. serratierten Pathways, der hyperplastische Polypen, sessile serratierte Läsionen und traditionelle serratierte Adenome umfasst (► Abb. 28.9c). Histologisch ist all diesen Läsionen eine **sägezahnartige (serratierte) Struktur der Drüsen** gemeinsam. Hyperplastische Polypen sind in der Regel klein und im Sigma und Rektum lokalisiert und haben kein Potenzial für eine maligne Entartung. Allerdings ist bislang nicht eindeutig geklärt, ob hyperplastische Polypen Vorstufen für serratierte Läsionen darstellen. Letztere entstehen insbesondere im rechtsseitigen Kolon. Aufgrund ihrer flachen Struktur sind sie endoskopisch oft schwer zu diagnostizieren, was die relativ hohe Rate sog. **Intervallkarzinome** (Tumorentstehung nach unauffälliger Vorsorgekoloskopie) im rechten Kolon erklärt.

Die Pathogenese serratierte Läsionen unterscheidet sich von der Entstehung „klassischer“ Adenome. Die Bildung serratierte Läsionen ist Folge aktivierender Mutationen des BRAF-Gens oder epigenetischer Veränderungen mit CIMP [16]. Im nächsten Schritt kommt es durch Methylierung von MLH1 zur Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und zum Auftreten von Dysplasien. Diese Läsionen können schnell wachsen und in kurzer Zeit nach Erreichen einer weiteren Genmutation zu invasiven Karzinomen werden.

Hereditäre Kolonkarzinome



Merke

Etwa 5 % der KRK entstehen auf dem Boden monogenetisch bedingter Tumorsyndrome, wobei die Erkrankungen in nicht polypöse und polypöse Syndrome eingeteilt werden können. Das hereditäre nonpolypöse Kolonkarzinom (HNPCC) ist mit etwa 3 % aller Tumoren die wichtigste Erkrankung, weshalb bei jeder KRK-Erstdiagnose ein HNPCC anhand klinischer Kriterien (Amsterdam- bzw. Bethesda-Kriterien) ausgeschlossen werden muss (► Tab. 28.3).

Tumoren entstehen meist im Alter von 45 Jahren und bei Anlageträgern mit einer Lebenszeitprävalenz von 60–70 % und treten vorzugsweise im rechtsseitigen Kolon auf. Es können aber auch Karzinome anderer Organe auftreten (Endometrium, Magen, Dünndarm, Harnwege, Haut, Ovarien).

HNPCC basieren auf der **Mutation von DNA-Mismatch-Reparaturgenen**, die bei 80 % der Patienten die Gene MLH1 oder MSH2 betreffen. Seltener sind Mutationen von MSH6, PMS2 oder EPCAM. EPCAM ist zwar kein Bestandteil des Mismatch-Reparatursystems, seine Inaktivierung führt aber zu einer inaktivierenden Methylierung des MSH2-Promotors [23].

Bei der **klassischen familiären adenomatösen Polyposis** (FAP) kommt es durch Mutation des APC-Gens (S.950) zum Auftreten zahlreicher Adenome im Kolon (> 100), die sich meist in der 2. Lebensdekade manifestieren. Das Lebenszeitrisiko für eine KRK-Entstehung beträgt 100 %, weshalb alle Patienten in der Regel einer präventiven Kolektomie bedürfen.

Auch bei der FAP ist die Tumorentstehung nicht auf den Dickdarm beschränkt. Häufig kommt es zum Auftreten von Adenomen und Karzinomen im Duodenum sowie zu Desmoidtumoren, Schilddrüsenkarzinomen, Hirntumoren und Hepatoblastomen. Im Gegensatz zur klassischen FAP werden bei der **attenuierten Form der FAP** (aFAP) weniger Adenome beobachtet und das Erkrankungsalter ist später. Bei der aFAP kommen nur selten APC-Mutationen vor, die zugrunde liegenden genetischen Veränderungen sind noch nicht vollständig charakterisiert.

Die **MUTYH-assoziierte adenomatöse Polyposis** (MAP) stellt die einzige autosomal-rezessiv vererbte Polyposis dar, die mit einem KRK-Risiko von > 80 % einhergeht. Tumoren entstehen als Folge von Mutationen durch oxidative DNA-Schädigung, da MUTYH zur Korrektur oxidativer DNA-Schäden (8-Oxoguanin) benötigt wird. Seltener nicht adenomatöse Polyposis-Syndrome umfassen das Peutz-Jeghers-Syndrom (Mutation des Tumorsuppressors Serin/Threonin Kinase 11/Liver Kinase B1 [STK11/LKB1]), die familiäre juvenile Polyposis (Mutation von SMAD4, einem Teil des TGF- β Signalwegs, oder von BMPR1A, einem Regulator der Zelldifferenzierung und Apoptose) und das Cowden-Syndrom (Mutation von PTEN).

Siehe hierzu auch Kap. 2.

Tab. 28.3 Klinische und tumorpathologische Richtlinien zur Erfassung von HNPCC-Patienten.

Typ	Kriterien
Amsterdam-Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. mindestens 3 Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel [Urether/Nierenbecken]) 2. mindestens 2 aufeinanderfolgende Generationen betroffen 3. ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen 4. ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre 5. Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)
Bethesda-Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit Krebserkrankungen in Familien, die die Amsterdam-Kriterien erfüllen 2. Patienten mit 2 HNPCC-assoziierten Karzinomen einschließlich synchroner und metachroner kolorektaler Karzinome oder assoziierter extrakolischer Karzinome (Endometrium-, Ovarial-, Magen-, Dünndarm-, Gallenwegskarzinom, Karzinome im Bereich des Nierenbeckens oder Ureters) 3. Patienten mit kolorektalem Karzinom und einem erstgradigen Verwandten mit kolorektalem oder assoziiertem extrakolischem Karzinom und/oder einem kolorektalen Adenom; eine der Krebserkrankungen wurde im Alter <45 Jahre diagnostiziert, das Adenom <40 Jahre 4. Patienten mit kolorektalem Karzinom oder Endometriumkarzinom, diagnostiziert im Alter <45 Jahre 5. Patienten mit rechtsseitigem Kolonkarzinom mit einem undifferenzierten (solid/kribriformen) Zelltyp in der Histopathologie, diagnostiziert im Alter <45 Jahre
überarbeitete Bethesda-Kriterien (Tumoren von Patienten, die eines dieser Kriterien erfüllen, sollten auf eine Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose eines KRK vor dem 50. Lebensjahr 2. Diagnose von syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn [v. a. Glioblastom], Haut [Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome], Dünndarm) unabhängig vom Alter bei Diagnose 3. Diagnose eines KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelingzellartige Differenzierung, medulläres Karzinom) 4. Diagnose eines KRK bei mindestens einem erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, davon Diagnose mindestens eines Tumors vor dem 50. Lebensjahr 5. Diagnose eines KRK bei 2 oder mehr erstgradig Verwandten mit einem HNPCC-assoziierten Tumor, unabhängig vom Alter

Fazit



Die pathophysiologische Bedeutung des Dickdarms geht weit über die Funktion eines „Stuhlreservoirs“ hinaus. Vielmehr steht er im regen Austausch mit der komplexen bakteriellen Darmflora, dem Mikrobiom. Störungen dieser Interaktionen werden mit zahlreichen entzündlichen Darmerkrankungen, aber auch extraintestinalen Erkrankungen in Verbindung gebracht und könnten mittelfristig zu vielversprechenden neuen Therapieansätzen führen.

Aufgrund der hohen Proliferationsrate der Kolonmukosa ist dieses Organ zudem besonders anfällig für genetische Alterationen und die Entstehung neoplastischer Veränderungen, die frühzeitig im Rahmen von Vorsorgeprogrammen detektiert und entfernt werden müssen, um der Entstehung kolorektaler Karzinome vorzubeugen, die immer noch die dritthäufigste Tumorentität darstellen.

Literatur

- [1] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000; 118: 951–953
- [2] Antoni L, Nuding S, Wehkamp J et al. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165–1179
- [3] Bachmann O, Juric M, Seidler U et al. Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. *Acta physiologica* 2011; 201: 33–46
- [4] Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653–1664
- [5] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000; 190: 255–266
- [6] Cleyne I, Boucher G, Jostins L et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387(10014): 156–67
- [7] David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–563
- [8] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376(26): 2566–2578. doi: 10.1056/NEJMra1607547
- [9] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host & Microbe* 2014; 15: 382–392
- [10] Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014; 146: 1449–1458

- [11] Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–124
- [12] Kim SW, Suda W, Kim S et al. Robustness of gut microbiota of healthy adults in response to probiotic intervention revealed by high-throughput pyrosequencing. *DNA Res* 2013; 20: 241–253
- [13] Klar E, Rahmanian PB, Bucker A et al. Akute mesenteriale Ischämie – ein vaskulärer Notfall. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: 249–256
- [14] Layer P, Andresen V, Pehl C et al. Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237–293
- [15] Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 287–288
- [16] Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2449–2460. doi: 10.1056/NEJMra0804588
- [17] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102–109 e106
- [18] Munch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 228–236
- [19] Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573–1582
- [20] Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC et al. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock* 2001; 15: 329–343
- [21] Ritz JP, Buhr HJ. Akute mesenteriale Ischämie. *Der Chirurg* 2011; 82: 863–866, 868–870
- [22] Seo AY, Kim N, Oh DH. Abdominal bloating: pathophysiology and treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 433–453
- [23] Stoffel EM, Boland CR. Genetics and genetic testing in hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015; 149: 1191–1203 e1192
- [24] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407–415
- [25] Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2011; 396: 13–29
- [26] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916 e917

Kapitel 29

Leber

29.1	Physiologische Grundlagen	955
29.2	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	958

29 Leber

D. Moradpour, F. Lammert

29.1 Physiologische Grundlagen

- **Funktionen.** Die Leber ist das wichtigste Organ für den Stoffwechsel endo- und exogener Substanzen [16]. Sie übertrifft alle anderen Organe hinsichtlich der Vielfalt der Stoffwechselreaktionen.
- Die Leber nimmt über den Pfortaderkreislauf die im Verdauungstrakt resorbierten Stoffe zum überwiegenden Teil auf, baut sie ab und gibt sie nach Speicherung oder Metabolisierung wieder an den Kreislauf ab. Dadurch wird der Organismus kontinuierlich mit Kohlenhydraten, Aminosäuren und Proteinen sowie Lipiden versorgt.
- Daneben ist die Leber das wichtigste Organ der Entgiftung und Exkretion, da sie endogen gebildete oder exogen zugeführte, für den Organismus toxische Substanzen durch Biotransformation in wasserlösliche Derivate umwandelt, die über die Galle oder den Urin aus dem Körper eliminiert werden.
- Die Leber spielt zudem eine wichtige Rolle sowohl bei der Aktivierung von Prohormonen als auch beim Abbau der meisten Hormone.
- Schließlich ist sie ein zentrales Organ der Immunabwehr und der Säure-Basen-Regulation. Die Grundlage für diese vielfältigen Leberfunktionen bildet die spezifische Leberstruktur.

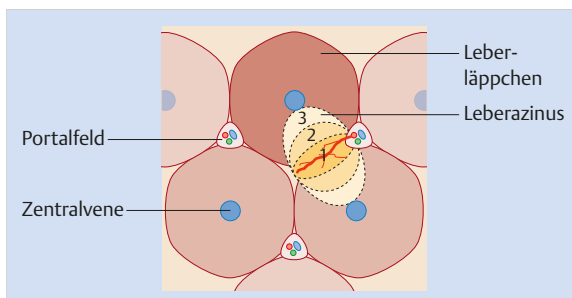


Abb. 29.1 Struktureller und funktioneller Mikraufbau der Leber. Hexagonales Leberläppchen (Lobulus) mit der Zentralvene im Zentrum und den Portalfeldern in der Peripherie. Funktionelle Gliederung des Leberazinus mit der Leberarterie als Achse und 2 Zentralvenen in der Peripherie. Blut aus den afferenten Gefäßen des Portalfelds, das über die Lebersinusoiden zu den Zentralvenen abfließt, umspült die Hepatozyten der Zonen 1, 2 und 3 mit absinkendem Gehalt an Sauerstoff, Nährstoffen und Hormonen. Die Zone 1 der Hepatozyten ist dem portalvenösen und arteriellen Bluteintritt, Zone 3 dagegen dem venösen Blutabfluss benachbart.

29.1.1 Leberstruktur

► **Leberläppchen.** Die klassische strukturelle Untereinheit der Leber ist das Leberläppchen. Das polygonale Leberläppchen (Lobulus) (► Abb. 29.1) wird von Leberzellbalken gebildet, die radiär auf eine Zentralvene zulaufen. In seinen Ecken liegen die Portalfelder, in denen sich die Äste der V. portae und der A. hepatica sowie der interlobuläre Gallengang befinden (Glisson-Trias). Von den in den Portalfeldern gelegenen Gefäßaufzweigungen strömt das Blut über die Lebersinusoiden zur Zentralvene, während die Galle in den Gallenkanälchen (Canaliculi biliferi) in entgegengesetzter Richtung zu den Portalfeldern fließt. Die Leber des Menschen ist aus 1–1,5 Mio. Leberläppchen mit einem Durchmesser von 1–2 mm aufgebaut.

► **Leberazinus.** Die strukturelle Gliederung in Leberläppchen entspricht keiner funktionellen Untereinheit, da jede Zentralvene Blut aus mehreren Portalvenenästen und Arterien erhält, wie auch umgekehrt die im Läppchen produzierte Galle den Gallengängen in mehreren Portalfeldern zugeführt wird. Der Leberazinus (► Abb. 29.1) als Untereinheit des Leberparenchyms wird diesem funktionellen Aspekt besser gerecht. Er orientiert sich an den zuführenden, interlobulär verlaufenden Ästen der Portalvene und Leberarterie, die zusammen mit dem hier verlaufenden Gallengang die Achse des Azinus bilden. Von dieser Achse aus ziehen die Sinusoiden radiär zur Zentralvene, die in diesem Zusammenhang auch als terminale Lebervene bezeichnet wird.

► **Funktionelle Zonen.** Im Leberazinus lassen sich 3 funktionelle Zonen abgrenzen, die schalenartig um die zentrale Gefäßachse angeordnet sind und die unterschiedliche Versorgung der Hepatozyten eines Azinus mit oxygeniertem Blut, Nährstoffen und Hormonen widerspiegeln (► Abb. 29.1).

- Die **Zone 1** umfasst die Hepatozyten, die mit Blut höchster Oxygenierung und höchsten Gehalts an Nährstoffen und Hormonen umspült werden.
- Die **Zone 3** umfasst die Hepatozyten, die am weitesten von der Blutversorgung eines Portalfelds entfernt sind.
- Die **Zone 2** liegt zwischen den Zonen 1 und 3.

Die Hepatozyten der verschiedenen Zonen des Leberazinus unterscheiden sich in ihren metabolischen Funktionen. Oxidativer Energiestoffwechsel, Glukoneogenese, Fettsäureoxidation, Cholesterinsynthese, Sulfatierung und Harnstoffsynthese sind vorwiegend in der periportal Zone 1, Glykolyse, Ketogenese, Liponeogenese, Gallensäurensynthese und -glukuronidierung sowie die Glutaminsynthese dagegen vorwiegend in der perivenösen