

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 intraluminale 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 Stuhl drang 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.

niert. Dies spielt insbesondere bei infektiösen Diarrhöen wie der Cholera eine Rolle, bei denen durch die Wirkung mikrobieller Toxine die Synthese von cAMP und die nachfolgende Elektrolytsekretion stimuliert wird. Andererseits ist bei Patienten mit Mukoviszidose die Funktion des apikalen Cl⁻-Kanals (CFTR) im Dünndarmepithel und in Kolonkrypten gestört und es resultiert ein sehr fester und zäher Stuhl. Die Sekretion kann aber auch durch endoluminale Faktoren wie Gallensäuren stimuliert werden, die im Falle einer unzureichenden Resorption im terminalen Ileum (z. B. nach größeren Resektionen) die Darmmotilität und Chloridsekretion stimulieren und so zur einer sekretorischen chologischen Diarrhö führen können.

28.1.3 Darmflora (Mikrobiota) und Darmbarriere

Die Darmschleimhaut stellt eine große Oberfläche dar, an der das sterile Körperinnere einer großen Menge potenziell pathogener Mikroben ausgesetzt ist. Die Gesamtheit der Darmflora (die sog. Mikrobiota bzw. die Gesamtheit mikrobieller Genome, das sog. Mikrobiom) besteht aus 10¹¹–10¹² Zellen/g Stuhl mit einer Gesamtmasse von bis zu 2 kg und beinhaltet mit > 10 Mio. nicht redundanten Genen ein Vielfaches der genetischen Information des menschlichen Genoms [10]. Die Mikrobiota etabliert sich in den ersten Lebensjahren in Abhängigkeit vom Geburtsweg, genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (z. B. der Ernährung) und ist unter physiologischen Bedingungen während des Lebens weitgehend konstant.

Da sich die meisten im Darm vorkommenden Bakterienstämme bisher nicht kultivieren lassen, haben erst die biotechnologischen Fortschritte der letzten Jahre eine genauere **Charakterisierung** des Mikrobioms durch bspw. Sequenzierung der bakteriellen 16S-ribosomalen

RNA ermöglicht. Unter physiologischen Bedingungen setzt sich das Mikrobiom aus über 1000 Spezies zusammen, wobei Firmicutes und Bacteroidetes, Proteobakterien und Actinobakterien mit Abstand die häufigsten Stämme darstellen.

Das Mikrobiom hat unter physiologischen Bedingungen zahlreiche **Funktionen**. Zum einen verhindert es in seiner Diversität eine Kolonisierung des Darms mit fakultativ pathogenen Bakterien wie Clostridium difficile, die unter gesunden Bedingungen weniger als 0,1% des Mikrobioms ausmachen. Andererseits ist es essenziell für die Produktion von Vitaminvorstufen, den Kohlenhydrat- und Bilirubinstoffwechsel und die Synthese kurzkettiger Fettsäuren, die eine wesentliche trophische Bedeutung für das Darmepithel haben.

Um potenziellen Infektionen durch die Darmflora entgegenzuwirken, verfügt der Dickdarm über eine hochwirksame physikalische und immunologische Barriere (► Abb. 28.1). Die Epithelzellen der Mukosa sind über „Tight Junctions“ eng miteinander verknüpft und bilden so eine **semipermeable Barriere**, die lediglich einen kontrollierten Transport von bspw. Elektrolyten und Wasser erlaubt. Zudem wird die Mukosa von einer Schleimschicht bedeckt, die u. a. aus Muzinen und Phosphatidylcholin besteht und die Schleimhaut vor Bakterien, mechanischem Trauma und der Wirkung destruktiver Enzyme im Stuhl schützt. Eine antibakterielle Wirkung dieses Schleims wird durch die Sekretion von Defensinen, Cathelicidinen und IgA-Immunglobulinen erreicht. Auf diese Weise wird ein direkter Kontakt der Bakterien mit der Mukosa weitgehend verhindert.

Neben dieser mechanischen Barriere verfügt der Darm auch über ein hochaktives **Immunsystem**. Bakterielle Oberflächenproteine werden über Rezeptoren (PRR: „Pathogen Recognition Receptors“) erkannt und führen zur Aktivierung einer balancierten, zeitlich und räumlich

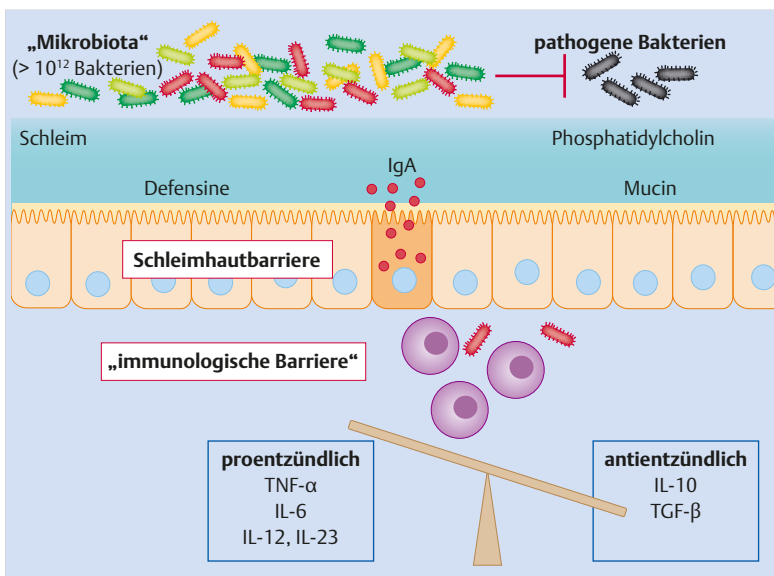


Abb. 28.1 Intestinale Barrierefunktionen im Dickdarm.

kontrollierten Entzündungsantwort, die die Freisetzung sowohl proinflammatorischer (z. B. TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23) als auch antiinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-10, TGF- β) umfasst. Zudem werden Proteine und Aminosäuren durch Bakterien in biogene Amine und andere immunmodulatorische Substanzen umgewandelt, die wiederum in Wechselwirkung mit dem mukosaassoziierten lymphatischen System und enterischen Nervensystem treten können.

Es ist offensichtlich, dass **Störungen** dieses komplexen Systems durch bspw. eine Antibiotikatherapie, veränderte Ernährungsgewohnheiten oder andere Umwelteinflüsse erheblichen Einfluss auf die Zusammensetzung und Diversität des Mikrobioms haben können. Störungen der Zusammensetzung des Mikrobioms (eine sog. Dysbiose) wurden in den letzten Jahren nicht nur mit entzündlichen Darmerkrankungen (z. B. Clostridium-difficile-Enteritis, Morbus Crohn) in Zusammenhang gebracht, sondern könnten sich über gestörte Stoffwechselfunktionen auch auf andere „extraintestinale“ Erkrankungen, z. B. den Diabetes mellitus, auswirken.

The story behind

Therapieansätze zur Beeinflussung der Darmflora

Parallel zu den wachsenden Erkenntnissen über das Mikrobiom wurden mehrere Ansätze etabliert, um dieses therapeutisch zu beeinflussen.

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die sich günstig auf die Zusammensetzung des Mikrobioms auswirken. Typische Vertreter dieses Therapieansatzes sind Laktobazillen oder E. coli Nissle 1917, ein Bakterienstamm, der bei einem Soldaten im 1. Weltkrieg isoliert wurde, der nicht an einer Durchfallerkrankung erkrankt war. Dieser erreicht durch die Expression spezifischer Adhäsine eine effiziente Kolonisierung des Darms und stimuliert darmprotektive Eigenschaften wie die Defensinproduktion. In Anbetracht der komplexen Zusammensetzung des Mikrobioms und der Vielzahl der darin enthaltenen Bakterienstämme ist aber nicht davon auszugehen, dass eine vorübergehende Probiotikatherapie zu einer langfristigen und anhaltenden Modulation des Mikrobioms führt [12].

Im Gegensatz zu Probiotika stellen **Präbiotika** Nahrungsbestandteile dar, die über den Bakterienstoffwechsel (das sog. Metabolom) die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflussen. So konnte in einer Studie an 10 gesunden Probanden gezeigt werden, wie sich die Nahrung reproduzierbar auf die Zusammensetzung des Mikrobioms auswirkt. Unter einer faserreichen Diät kam es nach nur 4 Tagen zu einer deutlichen Zunahme von protektiven Bakterien der Familie der Firmicutes, die über die Produktion kurzkettiger Fettsäuren antientzündliche und schleimhautprotektive Eigenschaften ausüben.

Unter einer „karnivoren“ fleischreichen Diät kam es hingegen zu einer signifikanten Zunahme von Bakterien, die über einen veränderten Gallensäurestoffwechsel proinflammatorische Funktionen ausüben [7].

Diese Erkenntnisse bieten möglicherweise eine Erklärung dafür, wie sich Ernährungsgewohnheiten auf die Immunhomöostase im Darm auswirken und so das Risiko für entzündliche Darmerkrankungen beeinflussen könnten.

Eine Therapie mit **Antibiotika** führt zu einer Reduktion der bakteriellen Diversität im Darm und begünstigt so die Besiedlung mit humanpathogenen Keimen wie Clostridium difficile.

Die wohl durchgreifendste Modulation des Mikrobioms stellt jedoch die **Fäkaltransplantation** (Stuhltransplantation) dar, bei der das Mikrobiom gesunder Spender in den Darm von Patienten übertragen wird. Dieser Therapieansatz ist in der Tierwelt und Veterinärmedizin weit verbreitet. Einerseits führt die Aufnahme von Stuhl (Koprophagie) bei vielen Tierarten (z. B. Nagern) zu einem Schutz vor der Besiedlung mit pathogenen Bakterien und zu einer optimierten Stoffwechselaktivität. Andererseits wird die Stuhlübertragung zur Therapie chronischer Diarrhö bei Pferden verwendet [19]. Aber auch beim Menschen wird die Fäkaltransplantation seit vielen Jahrhunderten angewandt.

In der alten chinesischen Medizin wurden Stuhlpräparationen zur Therapie zahlreicher gastroenterologischer Erkrankungen eingesetzt. Im 17. Jahrhundert wurde vom deutschen Arzt Franz Christian Paullini die „Heilsame Dreckapotheke, wie nämlich mit Kot und Urin fast alle, ja auch die schwersten und giftigsten Krankheiten und bezauberte Schäden vom Haupt bis zu den Füßen, in- und äußerlich, glücklich kurieret worden“ veröffentlicht. Im Jahr 1958 wurden erstmals Stuhleinläufe zur Therapie der pseudomembranösen Kolitis eingesetzt. Dies stellt seitdem in der Tat einen sehr wirksamen Ansatz zur Therapie rezidivierender Clostridium-difficile-Infektionen dar [24].

Eine Fäkaltransplantation ist aber auch mit potenziellen **Risiken** verbunden: Neben Infektionskrankheiten könnten auch Risikofaktoren für andere Erkrankungen übertragen werden. So konnte bei Patienten mit metabolischem Syndrom zwar durch eine Transplantation des Stuhls normalgewichtiger Personen die periphere Insulinresistenz gebessert werden [26], andererseits könnte die Übertragung des Mikrobioms übergewichtiger Personen zur Entstehung eines Diabetes mellitus prädisponieren.

28.2 Allgemeine Pathophysiologie

Erkrankungen des Dickdarms manifestieren sich in der Regel mit einer gestörten Motilität, also Durchfall oder Obstipation. Durch direkte Schädigung der Schleimhaut oder Gefäßarrosionen können Frischblutbeimengungen im Stuhl (sog. Haematochezien) auftreten. Als unmittelbare Folge einer Schleimhautschädigung oder im Rahmen einer fehlerhaften Aktivierung afferenter Schmerzneurone im Rahmen funktioneller Darmbeschwerden kann es ferner zu Bauchschmerzen kommen, die meistens krampfartig sind und, wenn mit der Stuhlentleerung assoziiert, als Tenesmen bezeichnet werden.

28.2.1 Diarrhö

Merke



Diarrhöen sind durch eine verminderte Stuhlkonsistenz und vermehrte Stuhlfrequenz definiert (≥ 3 breiige bzw. flüssige Stuhlentleerungen/Tag). Die Bestimmung des Stuhlgewichts (> 250 g/Tag) hat für den klinischen Alltag keine praktische Bedeutung. Beimengungen von Blut und Schleim werden als Dysenterie bezeichnet.

Klinisch führen ausgeprägte Diarrhöen zum Verlust von Wasser und Elektrolyten mit nachfolgenden Elektrolytstörungen, metabolischer Azidose durch den Verlust von Bikarbonat, Hypovolämie und konsekutiv häufig zu einem prärenalen Nierenversagen. Ein chronischer Blutverlust über den Stuhl (z. B. bei Colitis ulcerosa oder bei Kolonpolypen) resultiert oft in einer Eisenmangelanämie.

Von der Diarrhö ist eine „falsche Diarrhö“ abzugrenzen, bei der die Stuhlfrequenz, nicht aber das Stuhlgewicht als Folge einer Inkontinenz, Proktitis oder vermehrten Stuhldranges bei Reizdarmsyndrom erhöht ist. Einer paradoxen Diarrhö liegen meist Stenosen zugrunde, die nur von flüssigem Stuhl passiert werden können.

Je nach Dauer der Beschwerden unterscheidet man **akute** (Dauer < 7 Tage) und **chronische Diarrhöen** (Dauer > 4 Wochen). Diarrhöen sind Folge eines Ungleichgewichtes sekretorischer und resorptiver Transportprozesse im Gastrointestinaltrakt (Kap. 28.1.2), die sich nach ihrer Genese in sekretorische/entzündliche, osmotische und motilitätsbedingte Diarrhöen einteilen lassen.

Bei **sekretorischen Diarrhöen** findet sich eine aktive Sekretion von Wasser und Elektrolyten. Im Rahmen von Entzündungsprozessen können ebenfalls erhebliche Flüssigkeitsmengen „ausgeschwitzt“ werden. Eine **osmotische Diarrhö** ist Folge einer gestörten Verdauung (Mal-digestion) oder Resorption (Malabsorption) von Nahrungsbestandteilen im Dünndarm. Dies bedingt zunächst

aufgrund der osmotischen Wirkung dieser Substanzen einen passiven Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen.

Gelangen metabolisierbare Substanzen in das Kolon, werden sie durch die Dickdarmflora weiter verstoffwechselt. Im Falle einer Laktosemalabsorption entstehen so bspw. aus 1 Mol dieses Disaccharids 3,7 Mol kurzkettige Fettsäuren, was zur Vervierfachung der osmotisch wirksamen Teilchen führt. Dies resultiert in einer osmotischen Lücke zwischen diesen osmotisch wirksamen Substanzen und der Summe anorganischer Ionen. Diese **osmotische Lücke** ist charakteristisch für die osmotische Diarrhö und kann durch Messung der Gesamtmolarität und der Elektrolytkonzentrationen im Stuhlwasser ($[Na^+ \text{ plus } K^+] \times 2$) abgeschätzt werden.

Aufgrund ihrer Pathophysiologie ist es verständlich, dass osmotische Diarrhöen in der Regel nahrungsabhängig sind und charakteristischerweise während Nüchternphasen und nachts sistieren. Im Gegensatz dazu sind sekretorische Diarrhöen nahrungsunabhängig und führen daher oft auch zu nächtlichen Beschwerden. So lassen sich klinisch viele Durchfallursachen bereits durch einen Fastentest abgrenzen. Die wichtigsten Ursachen für chronische Diarrhöen sind in ► Abb. 28.2 zusammengefasst.

Sekretorische Diarrhö

Sekretorische Diarrhöen lassen sich in entzündliche und nicht entzündliche Formen unterteilen. In der klinischen Diagnostik werden hierfür klinische Untersuchungsbefunde (z. B. Fieber) und Laboruntersuchungen wie das Blutbild (Leukozytose, Thrombozytose), oder Entzündungswerte wie das C-reaktive Protein herangezogen. Für die Differenzialdiagnose von Durchfallerkrankungen ist besonders die Bestimmung von **Calprotectin** im Stuhl hilfreich. Calprotectin besteht aus den Proteinen S100A8 und A9, die einen wesentlichen Anteil des Zytoplasmas neutrophiler Granulozyten ausmachen. Der Nachweis von Calprotectin im Stuhl ist also beweisend für eine endoluminale Entzündungsaktivität, lässt aber keine Rückschlüsse auf die Genese dieser Entzündung zu.

Zu den wichtigsten Ursachen einer **entzündlichen sekretorischen Diarrhö** gehören chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die mikroskopische und die ischämische Kolitis. Infektiöse Diarrhöen sind in der Regel selbstlimitierend, können aber insbesondere bei immunsupprimierten Patienten chronifizieren. Klassisches Beispiel für eine entzündlich bedingte, wenn auch akut verlaufende, sekretorische Diarrhö ist die Cholera, bei der es durch Wirkung des Cholera-toxins zu einer direkten Aktivierung der Adenylatzyklase in Epithelzellen, Produktion von cAMP und nachfolgend aktiven Sekretion von Wasser und Elektrolyten kommt.

Ursachen einer **nicht entzündlichen sekretorischen Diarrhö** umfassen die chologene Diarrhö, neuroendokrine Tumoren und kolorektale Karzinome. Bei der chologischen Diarrhö ist die Resorption von Gallensäuren im ter-