

7. PATHOPHYSIOLOGIE DES GASTROINTESTINALEN (GI) SYSTEMS UND DER LEBER

7.1. DIE VORBEREITUNG DER SPEISE IN DER MUNDHÖHLE, DER SCHLUCKVORGANG UND DEREN STÖRUNGEN

Die Vorbereitung der Nahrung in der Mundhöhle bedeutet die Zerkleinerung der Nahrung, die Zumischung von Speichel mit dessen Enzymen und die Formung von verschluckbaren Nahrungsbissen (Bolus). Nach entsprechender Speichelabsonderung und Kauen tritt der vorbereitete Bolus durch den Schluckvorgang in den Magen über.

7.1.1. DIE STÖRUNGEN DER SPEICHELABSONDERUNG

Es kommt zu Störungen bei der Vorbereitung der Speise, oder es kann Schluckbeschwerden verursachen, wenn die Speichelabsonderung ungenügend ist. Bei andauernder Mundatmung oder bei anderen Erkrankungen (wie z.B. das Sjögren-Syndrom, das mit einer Speicheldrüsenatrophie autoimmuner Herkunft einhergeht) wird die austrocknende Mundschleimhaut oft beschädigt. Zu viel Speichelabsonderung kann vor allem bei einer gesteigerten Parasympathikusaktivität oder bei lokalen und oberen gastrointestinalen Entzündungen vorkommen.

7.1.2. FEHLFUNKTIONEN DES KAUENS

Zu den Störungen der Nahrungsvorbereitung gehören auch die Abnormitäten des Kauens, die vor allem zum Füllungsdefekt des Magens führen können. Ohne Vorbereitung kann eine Vielzahl von Nahrungsmitteln nicht verschluckt werden. Auf dieser Weise können die Störungen des Kauens wegen der unzureichenden Nahrungsaufnahme, d.h. dem Nahrungsmittelentzug entsprechend zu pathologischen Zuständen (z.B. in hohem Alter) führen. Sie sind nicht an sich lebensgefährlich. Daneben sind die Verdauung und die Absorption von verschluckter, aber schlecht gekauter Nahrung schwierig.

Die akute Störung des Kauens ist in Form von *Kiefersperre (Trismus)* in den Fällen von Epilepsie, Rabies, Tetanus, Strychninvergiftung charakteristisch. Am meisten wird es aber von dem (hauptsächlich entzündlichen) Schaden des Rachens und der Tonsillen verursacht. Auch das *Trauma des einen oder des anderen Kiefers* kann akute Kaustörungen verursachen. Folglich werden die Reinigungsprozesse der Mundhöhle ungenügend, die Bakterienflora der Mundhöhle verändert sich, und Mundhöhleninfektionen kommen häufig vor. Mundhöhlenentzündungen, Aphthen, Tumoren können auch an sich Kaustörungen mit sich bringen. Lückenhaftes *Gebiss* und *Malokklusion* (Zahnfehlstellung) können zu chronischen Kaustörungen führen, die vor allem Verdauungsschwierigkeiten zur Folge haben. Die Wichtigkeit von den Unregelmäßigkeiten des Gebisses kann nicht ausreichend betont werden.

7.1.3. DIE STÖRUNGEN DES SCHLUCKAKTES

Der Schluckakt bedingt die koordinierte Zusammenarbeit des Rachens, des Larynx und des Ösophagus. Seine Störungen (Dysphagien) können zu ungenügender Nahrungsaufnahme führen. Außerdem kann eine Gefahrsituation auftreten, weil z.B. der

gestörte Schluckreflex durch eine Aspiration (Speise gerät in die Atemwege) begleitet werden kann, oder weil das Mediastinum durch die entzündliche-ulzerative Veränderung der Speiseröhre geschädigt werden kann. Der gestörte Schluckreflex kann auch auf Schädigungen der Zentren in der Medulla oblongata hinweisen, als deren Warnzeichen die unerwarteten, wiederholten „Fehlschlucken“ angesehen werden können.

Organische Störung des Schluckakts kann durch Ösophagusgeschwür, Narbe, Einengung, Sklerodermie, Tumor, Entzündung verursacht werden. In diesen Fällen bedeutet vor allem das Schlucken von festen Nahrungsbestandteilen Schwierigkeiten.

Bei den funktionellen Störungen des Schluckaktes ist auch das Schlucken von Flüssigkeiten erschwert, meistens schmerzhaft (zwar kann die Gravitation die Störung mildern). Die wichtigsten funktionellen Störungen:

Achalasie: Die Peristaltik ist ursprünglich intakt, aber im unteren Abschnitt des Ösophagus erhöht sich der Druck. Wegen der degenerativen Veränderung im Auerbachschen Plexus myentericus öffnet sich die Kardia nicht (oder sie öffnet sich nicht gleichzeitig mit dem Schluckreflex), die stagnierende Speise dehnt den Ösophagus aus: es verursacht Entzündung und Schmerz (Röntgen: Schatzki-Ring an der Einengung). Die Ösophagitis deutet immer auf die Gefahr einer Ausbreitung der Infektion in Richtung Mediastinum.

Diffuser Ösophagusspasmus: Es gründet sich auf einer Innervationsstörung (Diabetes, emotionaler Stress, höheres Alter, Refluxösophagitis). Beim Schlucken entwickelt sich eine Reihe von sich kaum weiterbewegenden Kontraktionen von hoher Amplitude. Es geht mit großem Schmerz einher („Nussknackerösophagus“).

Gastroösophageale Refluxerkrankung (gastro-esophageal reflux disease, GERD): Die Kardia verschließt sich insuffizient, der zurückgeflossene saure Mageninhalt verursacht Refluxösophagitis, die sich in der Form von Sodbrennen meldet. Es kann auch Angina pectoris-ähnliche Beschwerden verursachen („heartburn“, atypische Thoraxschmerzen). Langfristig kann für Metaplasie empfänglich machen. Der Rückfluss von saurem Magensekret kann chronische Laryngitis, Tracheobronchitis verursachen, und es kann ein diagnostisches Problem bedeuten.

Hernia diaphragmatica (Zwerchfellhernie, Hiatushernie): ein Vorfall des ösophagealen Magenanteils durch den Hiatus oesophagei des Zwerchfells in den Thorax. Es ist ein oft vorkommender Zustand, der refluxähnliche Symptome hervorruft.

7.2. MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES GI-SYSTEMS

7.2.1. MOTILITÄTS- UND ENTLERUNGSSTÖRUNGEN DES MAGENS, ERBRECHEN

7.2.1.1. SELTENE STÖRUNGEN

Das Vorkommen der Pylorusstenose ist für das Säuglingsalter charakteristisch: der zirkuläre Muskel des Pylorus ist hypertrophisch, trotz starker Kontraktion der gastrischen Muskulatur lässt er den Magen nicht normal entleeren. Das Ergebnis der Störung der Magenentleerung sind *krampfartige Bauchschmerzen* (der spastische Magen ist auf der Bauchoberfläche gut sichtbar und durch die Bauchdecke tastbar), daneben ist das leitende Symptom, das *schwallartige Erbrechen* charakteristisch, mit konsekutiver *Exsikkose* und ernsthaftem Hungerzustand. Das schwallartige Erbrechen bedeutet, dass der Mageninhalt mit starkem Druck und Magenkontraktion entleert wird.

Diese Erbrechenform ist für das Erwachsenenalter und nicht für das Säuglingsalter typisch (vgl. beim Aufstoßenlassen nach den Mahlzeiten der Säuglinge erfolgt das Speien oder Spucken wegen verschluckter Luft). Sowohl die Exsikkose als auch der *Hungerzustand* im Säuglingsalter werden rasch lebensgefährlich. Die Pylorusstenose ist im Säuglingsalter chirurgisch relativ einfach zu lösen, so sind die ernsthaften, lebensgefährlichen Folgen vermeidbar.

Im Erwachsenenalter kann eine Magenpförtnerverengung wegen Tumoren, oder als Folge von vernarbten peptischen Geschwüren, oder als eine vorübergehende, funktionelle Störung mit Pylorusspasmus vorkommen.

Akut lebensbedrohlich ist auch die **Magenatonie**. Sie ist als Folge von autonomer Neuropathie (z.B. diabetische Neuropathie) bekannt, aber sie kann auch nach Bauchoperationen (wegen der Schädigung des Peritoneums) entstehen. Im hohen Alter kommt sie öfter vor. Der atonische, gelähmte Magen entleert sich nicht, die mischenden und peristaltischen Bewegungen fehlen. Wegen der Atonie ist kein Erbrechen möglich. Die passive Magenwandspannung setzt eine steigernde Magensaftsekretion in Gang, die zu einer riesigen Ausdehnung des Magens führt. Wegen der starken Sekretion, die zu Lasten des Blutkreislaufes erfolgt, entsteht Exsikkose (Hypovolämie) sehr schnell. Das klinische Bild entspricht dem Anzeichen des proximalen paralytischen Ileus (vgl. 7.2.2.2.).

Das **Dumping-Syndrom** besteht in einer beschleunigten Magenentleerung (Sturzentleerung des Magens). Es entsteht am meisten nach chirurgischer Gastroenteroanastomose.

In ihrer *frühen* Form entzieht die in den Dünndarm zu schnell kommende und dadurch eine erhöhte Darmsaftproduktion auslösende Nahrung dem Kreislauf das Wasser. (Mehr Flüssigkeit gelangt auch infolge der starken osmotischen Aktivität der zerfallenden Nahrungspartikel in den Darm). So kann sich, wegen Hypovolämie, eine Anfälligkeit für Synkope entwickeln. In distalen Darmabschnitten kann die Flüssigkeit noch absorbiert werden, und so verschwinden die Symptome spontan. In anderen Fällen ist dünnflüssiger Durchfall charakteristisch.

In der zweiten (*späten*) Form des Dumping-Syndroms ist der Anfall ein paar Stunden nach der Nahrungsaufnahme eher hypoglykämisch. In diesen Fällen löst die beschleunigte Glukoseabsorption eine schnelle und große Insulinsekretion aus. Da aber die Glukoseabsorption nicht so lange andauert, entsteht vorübergehend ein Insulinüberschuss und verursacht Hypoglykämie.

Keine der beiden Formen des Dumping-Syndroms gefährdet akut das Leben. Seine Behandlung ist aber notwendig, weil die schweren Anfälle nach jeder Nahrungsaufnahme den Zustand und die Lebensqualität des Kranken erheblich verschlechtern.

7.2.1.2. ERBRECHEN (*Vomitus, Emesis*)

Wegen seines häufigen Vorkommens ist das Erbrechen das Wichtigste unter den Entleerungsstörungen des Magens. Das Erbrechen gehört zu den Schutzmechanismen des Körpers, es hilft beim Mangel (oder Unzulänglichkeit) des Ekels oder Brechreizes den Körper von den potenziell gefährlichen Substanzen zu befreien. (Auch wenn der Brechreiz oder der Ekel in einer früheren Phase nicht ausreichend war, um die Nahrungsaufnahme von gefährlicher Menge oder Zusammensetzung zu vermeiden.)

Dem Erbrechen geht gewöhnlich ein Brechreiz (Nausea, Übelkeit) voran. Es wird als eine schwerere Form des Ekels beim Schutz vor der (weiteren) Nahrungsaufnahme

betrachtet. Unter dem psycho-physiologischen Aspekt sind seine Stufen: Sättigungsgefühl/Völlegefühl, Ekel, Nausea.

Mechanismus des Erbrechens:

Die Magenwand spannt sich, der Pylorus schließt sich, die antiperistaltischen Wellen und die Bauchpresse entleeren mit hohem Druck (im Schwall) den Mageninhalt durch den sich öffnenden Magenmund (Abb.7.1). Die simultanen Veränderungen des intrathorakalen Drucks gehen mit den Veränderungen der Herzfüllung, des Schlagvolumens und der Pulsfrequenz einher. Die das Erbrechen begleitende Parasympathikusaktivierung erzeugt direkt nach dem Erbrechen Bradykardie.

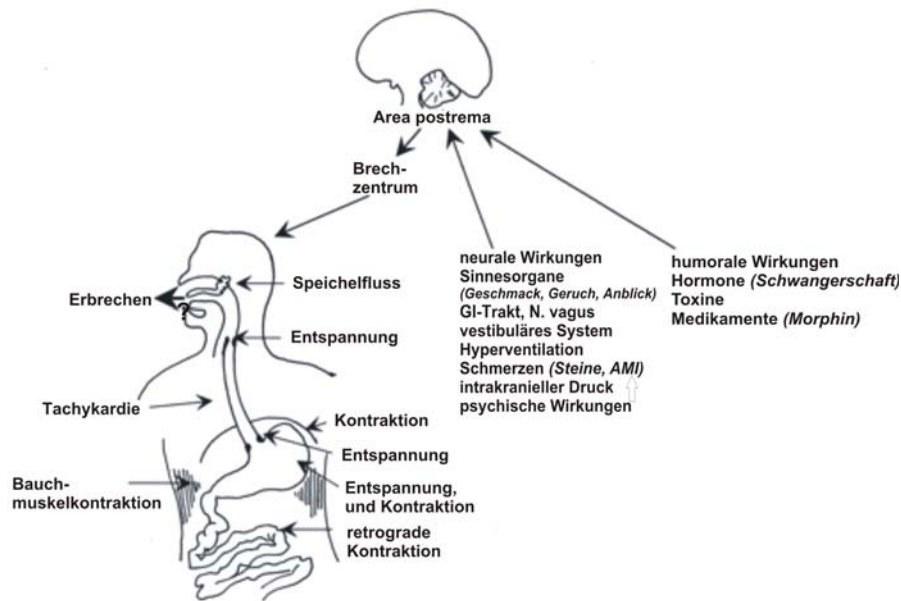


Abb. 7.1: Der Reflex des Erbrechens. Das "Breachzentrum" aktiviert sich durch die Auswirkung von neuralen und humoralen Faktoren und das Erbrechen erfolgt durch koordinierte Effektormechanismen.

Erbrechen auslösende Faktoren:

- Effekte aus dem GI-System (Gastritis, Enteritis, peritoneale/peridiaphragmale Reizung, mesenteriale Störungen, Leberstauung),
- reflektorische Faktoren, z.B. im Falle von Herzinfarkt (sogar von dem "stillen" postero-inferioren AMI), Gallenstein, Nierenstein oder Schmerzen anderer Herkunft, Rachenreflex,
- die Überempfindlichkeit des sich vermutlich in der Medulla oblongata befindenden chemosensitiven "Breachzentrums" (bzw. der Area postrema und ihrer Nähe), (z.B. Schwangerschaftserbrechen, Hypokapnie),
- Schädigung des Brechzentrums durch Druck, Trauma, Stroke, erhöhter intrakranieller Druck (Hypotonizität, Blutung, besonders schwere Hypertension),
- exogene/endogene toxisch wirkende Substanzen (Schwermetalle, Pilzgift, Medikamente /Morphinderivate, Digitalis/, Alkohol, bzw. urämische Toxine, Ketonkörper, Zytokine usw.)
- psychische Wirkungen (Angst, Aufregung, Bangigkeit) und Sinnesreize (Geschmack, Geruch, Anblick, Schmerz), vestibuläre Störungen (z.B. "motion sickness" = Kinetose, Reisekrankheit) können im Hintergrund stehen.

Die Folgen des Erbrechens:

Am meisten führt es nur zu ermäßigtem Salz/Wasser- und Säureverlust und das ab und zu vorkommende Erbrechen kann vielleicht Schleimhautschädigungen verursachen. Wichtiger ist das wiederholte Erbrechen (Abb. 7.2.). In diesem Fall entstehen Exsikkose, metabolische Alkalose, Hypokaliämie (verursacht vom sekundären Hyperaldosteronismus) und dem Hungerzustand entsprechender Energiemangel. Bereits beim Brechreiz erhöht sich der ADH-Spiegel. Im Falle vom sich wiederholenden Erbrechen und Hypovolämie ist das noch bedeutender. Die daraus folgende Wasserretention kann zur Hypotonizität führen, was an sich das weitere Erbrechen hervorruft. Eine Exsikkose, die zum Schock führt, geht eher mit einer metabolischen Azidose einher. Die hypokaliämische (und gleichzeitig hypochlorämische) Alkalose ist ein charakteristischer Laborbefund des Erbrechens, der nur durch die gleichzeitige Behandlung von Alkalose, Hypovolämie und Hypokaliämie aufgehoben werden kann. Mechanische Schleimhautschädigungen können Hämatemesis (Mallory-Weiss Syndrom) verursachen. Nicht selten kommt eine Aspiration des Erbrochenen als eine mechanische Störung vor, besonders bei Kranken mit gestörtem Bewusstsein.

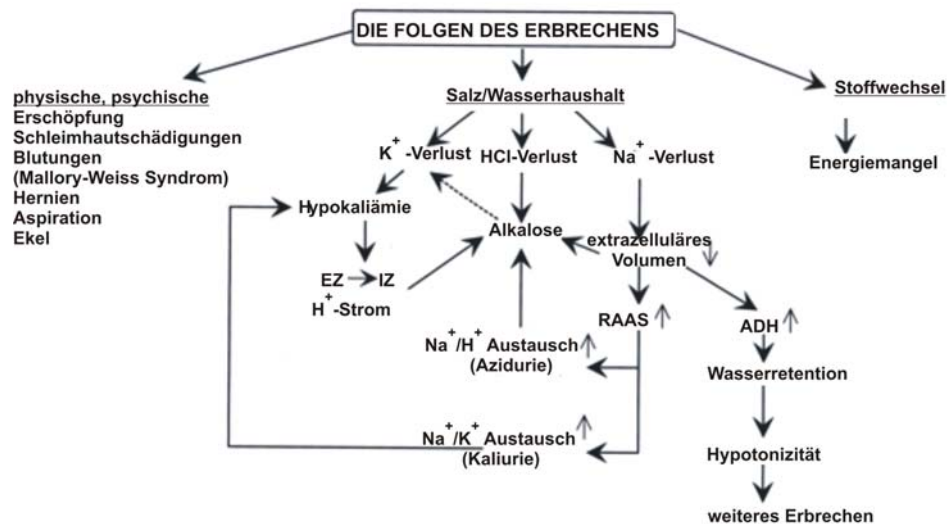


Abb. 7.2: Die wichtigsten Folgen des Erbrechens

Der Mechanismus der *hypokaliämischen Alkalose* als Folge von Erbrechen: die Salz/Wasser-Rückresorption, der Na^+/K^+ - und Na^+/H^+ -Austausch in den distalen Tubuli steigern sich durch Salzsäureverlust, Hypochlorämie, Alkalose, Hypovolämie und sekundären Hyperaldosteronismus. Das Kalium wird aus den Zellen ersetzt, an seine Stelle kann auch Wasserstoffion treten, so entsteht neben der Alkalose des Plasmas intrazellulärer Säureüberschuss. Dies bezieht sich auch auf die distalen Tubuluszellen, was zu immer stärker werdender paradoxer Azidurie und Kaliurie führt, und dadurch die Alkalose und Hypokaliämie im Plasma steigert. Ohne den NaCl-Ersatz wird die Resorption vom Wasser in den distalen Tubuli größer als die vom NaCl. Wegen der Hypovolämie aktiviert sich die ADH-Sekretion für Wasserrückresorption. Der osmotische Druck des Körpers mindert sich und die Hypotonizität ruft weiteres Erbrechen hervor.

Erwähnenswert ist das sog. *azetonämische Erbrechen*: in diesem Fall verursacht das aus irgendeinem Grund entstandene Erbrechen Ketonämie so schnell, dass das allein mit dem erbrechenbedingten Hungerzustand nicht mehr erklärt werden kann, denn sogar eine längere Nahrungskarenz würde keine Ketose verursachen. Im Hintergrund wird eine Störung der Stoffwechselregelung vermutet (vor allem die des Kohlenhydrats, d. h., die Symptome entsprechen einem beschleunigten Hungern /Abb. 8.4.2./, das wegen des

Defektes der Glukoneogenese entstanden ist. Selbst die Ketonkörper reizen das Brechzentrum und rufen immer wiederkehrendes Erbrechen hervor. Außer der Ketose können auch lebensgefährliche Hypovolämie (Schock) und Hypoglykämie entstehen.

7.2.2. STÖRUNGEN DER DARMMOTILITÄT. DURCHFALL. ILEUS

Bei der Verdauung von Nahrungsmitteln und bei der Weiterleitung des Darminhalts sind die unterschiedlichen Durchmischungs- und peristaltischen Bewegungen grundlegend. Sowohl pathologisch beschleunigte als auch pathologisch verlangsamte Darmassage kann vorkommen. Jede Form von Durchfall wird (mindestens zeitweise) durch die beschleunigte Motilität des GI-Systems begleitet. Die Motilität mindert sich oder fehlt dagegen bei der Obstipation, beim Ileus.

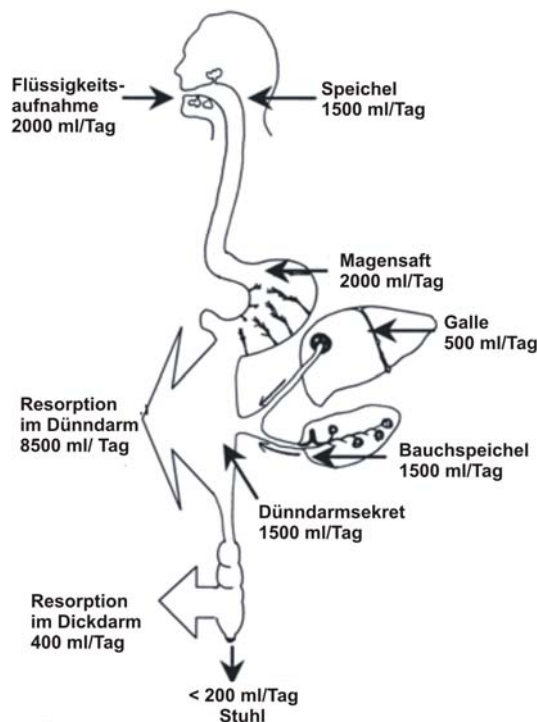


Abb. 7.3.: Salz- und Wasserbilanz im GI-Trakt

7.2.2.1. DURCHFALL (*Diarrhö*)

Definition, Typen

Der Wasserinhalt des Stuhls beträgt täglich etwa 200 ml oder etwas weniger (Abb.7.3.). Im Falle von Durchfall erhöht sich diese Menge bedeutend. Folglich verändern sich die Menge und die Konsistenz des Stuhls, die Peristaltik steigt und die Zahl der Stuhlgänge nimmt gewöhnlich zu. Wichtig ist, dass nicht die Zahl der Stuhlgänge sondern der Wasserinhalt des Stuhls entscheidend ist.

Osmotischer Durchfall: im Falle von sowohl Verdauungs- als auch primären Absorptionsstörungen können unabsorbierten Nahrungselemente im Darm bleiben. Der bakterielle Abbau von diesen kann zur Produktion von vielen, osmotisch aktiven Partikeln führen, die wiederum die Rückresorption des normal sekretierten Wassers verhindern (Abb. 7.4-7.5). Das Maß des Durchfalls ist unterschiedlich. Da die Menge des in unterschiedlichen Segmenten in den Darm geratenen Sekrets täglich 8-10 Liter erreichen kann (Abb.7.3.), kann der Flüssigkeitsverlust durch Durchfall auch sehr

signifikant sein. Charakteristisch ist, dass unter Nahrungskarenz der Durchfall sich mindert, weil die osmotisch aktiven Elemente mit dem Durchfall den Darm verlassen. Osmotischer Durchfall kommt vor:

- bei den Störungen des Kauaktes,
- nach der Aufnahme von zu vielem und faserreichem Nahrungsstoff,
- im Falle von unzureichenden Verdauungsenzymen,
- im Falle von stagnierendem Darminhalt,
- bei der Überwucherung von Darmbakterien,
- bei der Schädigung der Absorptionsoberfläche, in den Fällen von primären Absorptionsstörungen,
- in postoperativen Zuständen (Gastrostomie, Vagotomie),
- bei der Verwendung von salzigen und osmotischen (Lactulose) Abführmitteln.

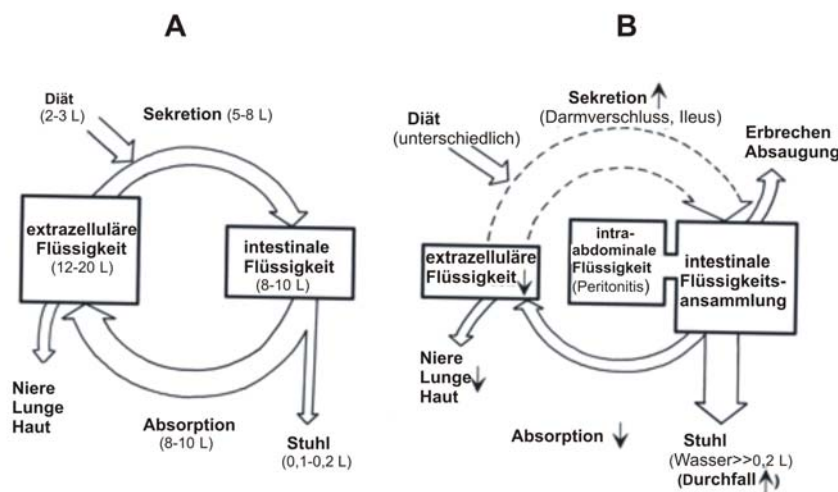


Abb.7.4.: Normale Salz/Wasserbilanz im GI-Trakt (A) und ihre möglichen Störungen (B). Sowohl die Unzulänglichkeit der Absorption, als auch die Steigerung der Sekretion erhöht den Wassergehalt des Stuhls, was sich in der Form von osmotischen bzw. sekretorischen Durchfall zeigt. Die Abbildung zeigt auch weitere Störungen, und macht deutlich, dass diese Störungen der Salz/Wasserbilanz den ganzen extrazellulären Raum verkleinern.

Die sekretorische Diarrhö: wenn die tägliche Sekretion der Verdauungssäfte die 8 Liter wesentlich übertrifft, wird der Überfluss nicht einmal bei normaler Absorption rückresorbiert. Der charakteristische wässrige Durchfall kann auch ohne Nahrungszufuhr bestehen und extreme Maße erreichen (Abb. 7.4.-7.5.). Die wegen des Durchfalls entstandene Exsikkose kann aber durch die Steigerung der Absorptionsfähigkeit des Dünndarms gemindert werden (Na-Glukose-Synport Mechanismus). — Beim Mangel an Infusionsmöglichkeiten, im Falle von Cholera, wird dieser als „orale Rehydrations-therapie“ angewandt (eine Lösung von 3-5 g NaCl, 1-5 g KCl, 2-5 g NaHCO₃ und 20 g Glukose pro Liter zu Trinken geben).

Die wichtigsten Gründe der sekretorischen Diarrhö:

- die Entzündung der Darmwand (Allergie, einige Bakterien, glutensensitive Enteropathie),
- unzureichende Durchblutung der Darmwand, nicht-okklusive mesenteriale Ischämie
- die Überproduktion von Darmsaftsekretion steigernden gastrointestinalen Hormonen (z.B. VIP, Gastrin → WDHA, ZES /vgl. 7.3.1.1./, GIP, CCK, Sekretin),

- Karzinoid (massive Produktion von Serotonin, Histamin, Prostaglandinen)
- einige Infektionen (z.B. Cholera, enterotoxische E. coli),
- Stimulierung des mukosalen cAMP-Systems (Enterotoxin, Koffein, PG, VIP, Gallensäure),
- früh dekonjugierte oder pathologisch (zu schnell, zu viel) in das Kolon geratene Gallensäure.

Die Entzündung der Darmwand und der aus dieser resultierende Durchfall führen in den Entwicklungsländern öfter zum Tod, als die allgemein bekannte Malnutrition. Die Mikroorganismen binden sich an die Epithelzellen (die Rezeptor-Ligand-Verbindung ist speziesspezifisch, wird von dem Phänotyp und vom Alter beeinflusst, und es hängt auch davon ab, welches Darmsegment betroffen ist). Die Wirkungsweise der Krankheitserreger ist unterschiedlich:

1) *Enterotoxische* Ssp, z.B. enterotoxische E. coli (= ETEC): Sie sollten eher zytotonisch genannt werden, denn sie die aktive Sekretion steigern und die Rückresorption mindern. Das Cholera-toxin und andere Stoffe ähnlicher Wirkung (Koffein, PG, VIP, Hydroxygallensäure) erreichen diese Wirkung durch die Aktivierung von dem cAMP-System der basolateralen Membran. Eine cAMP-unabhängige Wirkungsweise ist auch möglich (Sekretin, CCK, GIP, bakterielle Infektion: z.B. Shigella).

2) *Enteropathogene* Ssp, z.B. enteropathogene E. coli (= EPEC): Sie verursachen Mukosaverletzung ohne Invasion. Die Mikrovilli umgeben das Bakterium, dadurch geht die normale Struktur der Mikrovilli und des Zytoskeletons verloren, die Absorption mindert sich, und Entzündung entsteht. Wegen der Entzündung steigert sich die Sekretion. Der Pathomechanismus von Giardia ist ähnlich.

3) *Enteroinvasive* Ssp., z.B. enteroinvasive E. coli (EIEC), Shigella, Salmonella: Der invasive Krankheitserreger kann die Oberfläche der Epithelzelle verletzen, kann mit der Zelle fusionieren (Paramyxovirus), bzw. Endozytose kann hervorgerufen werden. In jedem Fall geraten Toxine in die Zelle, die die Proteinsynthese verhindern, es führt zum Absterben der Zellen, zur Ulzeration und zur Entzündung.

4) *Translokation* verursachende Ssp., z.B. Salmonella, Yersinia: Der Krankheitserreger gerät aus der Epithelzelle in die Lamina propria, verursacht eine akute Entzündung, gerät in die Lymphgänge und in den Blutkreislauf, es führt zu Bakteriämie.

Motorische Diarrhö: Auch die primäre Steigerung der Motilität kann Durchfall verursachen, z.B. aus emotionalen Gründen, oder wenn die *parasympathische* Aktivität überwiegt, z.B. bei Pilzvergiftung, Pflanzenschutzmittelvergiftung (cholinesterasehemmende Organophosphate) oder im Falle vom irritablem Darmsyndrom (= Reizdarmsyndrom: Bauchschmerzen, unregelmäßiger Stuhlgang, Dyspepsie). Gesteigerte Motilität sekundärer Art kann auch bei anderen Durchfalltypen auftreten.

Diese pathologischen Grundformen kommen in der klinischen Praxis meistens in Mischformen vor, z.B. dem Durchfall bei einigen enteralen Virusinfektionen liegt der Ausfall der membrangebundenen Verdauungsenzyme zugrunde, dies heißt eine Störung entsprechend der osmotischen Diarrhöform, aber die wachsende Darmwandspannung (Dehnung) steigert sowohl die Sekretion als auch die Motorik. Die VIP-verwandten Peptide und die Gallensäure steigern nicht nur die Sekretion sondern auch die Motilität. Diabetische Neuropathie kann Durchfall verursachen.

Diarrhö, deren Ursprung im Kolon liegt, kommt bei den Entzündungskrankheiten des Kolons (Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit /Ileitis terminalis/) vor. Steigende Sekretion und Motilität können aber auch durch die abnormal erhöhte Menge an Gallensäuren, Metaboliten und Phytotoxinen, die in das Kolon geraten sind, hervorgerufen werden.

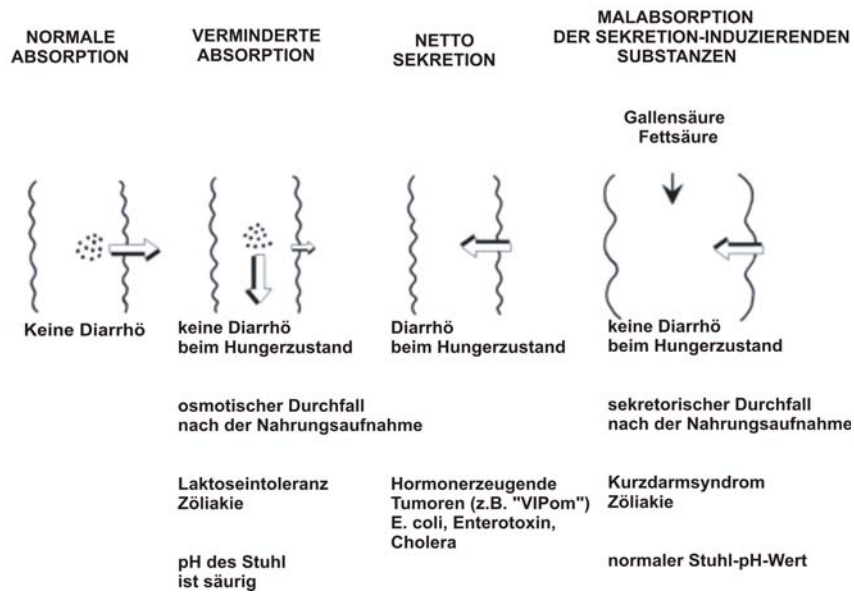


Abb. 7.5.: Die Charakterzüge der rein osmotischen (verminderte Absorption) und sekretorischen (Netto-Sekretion nimmt zu) Durchfälle. Die Sekretion im Kolon kann besonders durch die wegen der Malabsorption im Dünndarm pathologisch in das Kolon geratene Gallensäure und Fettsäure gesteigert werden. In der klinischen Praxis können die Pathomechanismen gemischt werden.

Die Folgen der Durchfälle (Abb. 7.6.)

Schwere Durchfälle können wegen des *Salz/Wasserverlustes* (und der daraus folgenden Exsikkose, extrarenalen Urämie und des Schocks) auch akut gefährlich sein. *K-Verlust* entsteht einerseits durch enteralen Verlust (K-Gehalt der Darmsäfte und der abgeschieferten Darmepithelzellen, deren K-Gehalt normalerweise rückresorbiert wäre), andererseits durch die RAAS-Aktivierung. Die *metabolische Azidose* kann durch den Verlust an Bikarbonat, das mit dem Darmsaft den Körper verlassen hat, erklärt werden. Akuter *Kalorienverlust* ist nur in besonderen Fällen (Säugling, sehr heruntergekommener Kranker) bedeutend. In chronischen Fällen ist neben den Störungen des Salz/Wasser-Haushalts und des Säuren-Basen-Gleichgewichts der Mangel an kalorienhaltigen und zusätzlichen Nahrungsmitteln (*Vitaminen, Mineralien*) entscheidend.

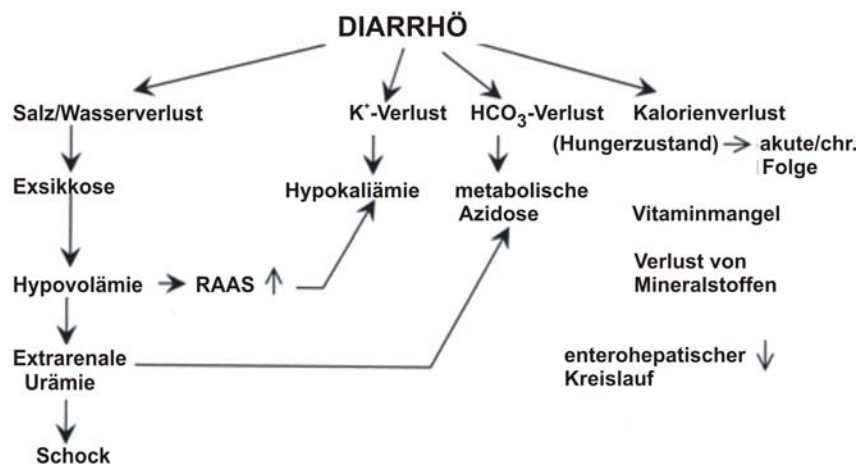


Abb.7.6.: Die allgemeinen Folgen der Durchfälle.

7.2.2.2. DARMVERSCHLUSS (ILEUS)

Definition, Typen

Die Weiterleitung (Passage) des Darminhalts hört auf. Es kann nicht nur durch einen mechanischen Verschluss (*obstruktiver Ileus*), sondern auch durch die Lähmung des Darmsystems (*paralytischer Ileus*) verursacht werden.

Die Symptome des Ileus

Es gehen weder Winde noch Stuhlgang ab, Erbrechen und Miserere (Kotbrechen) kommen oft vor. Unter konventioneller Röntgendurchleuchtung (Röntgenleeraufnahme) des Bauches sieht man Spiegelbildung (mit Flüssigkeit und Gas gefüllte, überblähte Darmschlingen, in denen die stagnierende Flüssigkeit halbmondförmige Schatten zeigt). Charakteristisches Symptom ist das hippokratische Plätschern (= im zur Seite geschobenen Bauch entsteht beim plötzlichen Loslassen, ein plätscherndes Geräusch). Erst sind Kolik und Darmgeräusche (nur bei mechanischen Formen!), dann "Totenstille" über den Bauch zu hören (Paralyse). Der Kranke kann ohne entsprechende Behandlung, in 1-3 (vielleicht mehr) Tagen, an progressivem Schock sterben.

Der Pathomechanismus des Ileus (Abb. 7.7.)

Im Pathomechanismus des Ileus ist nicht das Fehlen der Passage selbst entscheidend, denn sogar eine langwierige Obstipation kann auch ohne Symptome erduldet werden. Nach einer Darmresektion sichert die Verbindung der proximalen und distalen Darmenden, die in der Bauchhöhle geblieben sind, eine kontinuierliche Passage. Nach einer solchen Darmresektion in Tierversuchen ist es aber, trotz intakter Passage, zum Ileus gekommen, wenn das ausgeschaltete (über intakte Blut- und Nervenversorgung verfügende) Darmsegment, zwar blind verschlossen, aber in der Bauchhöhle geblieben ist.

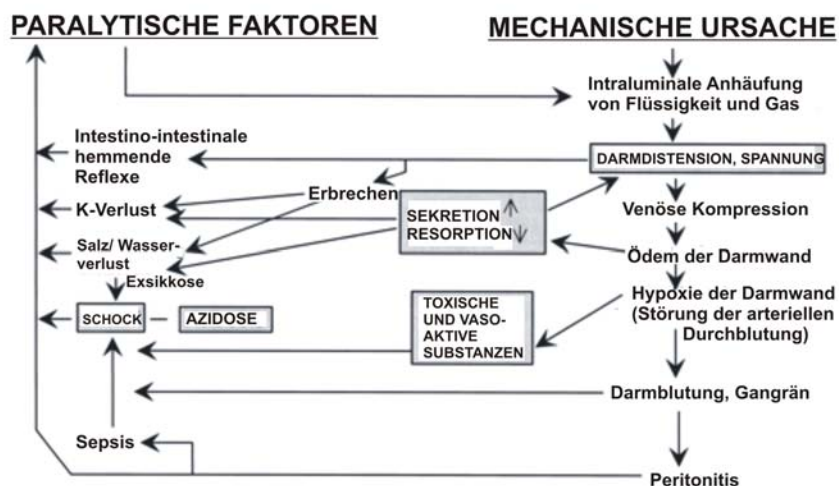


Abb.7.7.: Der Pathomechanismus des obstruktiven (mechanischen) und des paralytischen Ileus.

Entscheidend ist, dass die Sekretion des Salzes und Wassers, des Bikarbonats und des Kaliums steigt, und dadurch diese Stoffe in erhöhter Menge aus dem Kreislauf in das Lumen der verschlossenen und spannenden Darmschlingen gelangen. Folglich führt es zu schwerer Exsikkose (hypovolämischem Schock), Azidose und Hypokaliämie. Der bakterielle Abbau des Darminhalts führt zu einer verstärkten Gasbildung, was die

Spannung der Darmwand weiter steigert (der Druck kann statt des normalen 2-4 cmH₂O, 8-10, im Falle von Kolik 30-60 cmH₂O sein). Aus dem Darminhalt können toxische Stoffe (passiv) absorbiert werden. Dies verschlechtert den Kreislaufzustand, der für den Schock charakteristisch ist. Die Durchblutung der spannenden Darmwand mindert sich, sie wird hypoxisch, ihre Permeabilität wächst. Es können bakterielle Translokation, Nekrose, peritoneale Irritation und Peritonitis entstehen (septischer Schock). Wegen der Spannung erscheinen pathologische, die Motilität hemmende Reflexe, die gemeinsam mit der Hypokaliämie, einen paralytischen Faktor bedeuten.

Obstruktion kann durch den in das Lumen einwachsenden, oder den Darm von außen komprimierenden Tumor, oder durch Adhäsionen (Verwachsungen), Brucheinklemmung, Volvulus (Darmverschlingung), Invagination (Darmeinstülpung), Gallenstein (Gallensteinileus), usw. verursacht werden. Die Mehrheit der GI-Verschlüsse kommt im Dünndarm vor: je proximaler der Verschluss ist, desto gefährlicher ist sein Ausgang.

Die häufigen Ursachen des **paralytischen** Ileus: die Antagonisten des parasympathischen Systems (z.B. Atropintherapie bei schwerer Organophosphatvergiftung), Opiat- und Phenothiazinderivate, Hypothyreose, autonome Neuropathien (Diabetes mellitus, Neuropathien im hohen Alter), Sclerosis multiplex, Parkinsonsche Krankheit, Amyloidose. Weitere wichtige Ursachen: peritoneale Irritation (z.B. Bauchoperation, Blutung in der Bauchhöhle, Pankreatitis, Perforationen), die okklusive oder nicht-okklusive Ischämie der Darmwand (Abb.7.8.), retroperitoneale Blutung (z.B. auf Grund von der Wirbelkompression!), Pyelonephritis, Ureterstein, Krankheiten in der Brusthöhle (Lobärpneumonie im unteren Teil der Lunge, AMI, Rippenbruch), bzw. Hypokaliämie. Die Therapie von diesen ist meistens schwieriger als die von den obstruktiven Typen, die durch Operation gelöst werden können. Der obstruktive Ileus kann in seiner schweren Spätphase ebenfalls in die paralytische Form übergehen (Abb.7.7.).

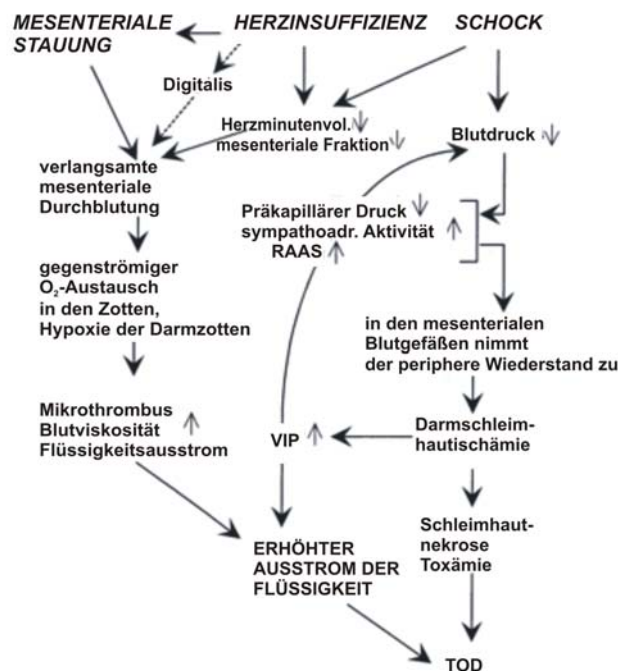


Abb.7.8.: Die Folgen der nicht-okklusiven mesenterialen Ischämie. Die funktionale Folge ist paralytischer Ileus.

Wir müssen die *nicht-okklusive mesenteriale Ischämie* besonders hervorheben, denn es wird oft nicht erkannt, oder an diese Möglichkeit wird nicht gedacht. Laut Autopsieberichten kann es in 3% aller Todesfälle (sogar in 5% in den Neugeborenenabteilungen) nachgewiesen werden. In ernsthafteren Fällen kann paralytischer Ileus entstehen, in weniger schweren Fällen sind blutiger Stuhl und Malabsorption charakteristisch, besonders bei älteren Patienten (aber Durchfall mit positiver Weber-Reaktion wurde auch bei 20% der Marathonläufer nachgewiesen). Im Hintergrund der nicht-okklusiven mesenterialen Ischämie stehen im Allgemeinen Zustände, die Herzleistungseinschränkung zur Folge haben (Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Hypovolämie), oder Digitaliswirkung (!), Papaverin, Vasopressoren, die alle zur Redistribution (Umverteilung) des Herzminutenvolumens bzw. zur lokalen Minderdurchblutung führen. Als Folge entsteht Hypoxie, parallel mit der Vermehrung von freien Radikalen, mit der Translokation von Verdauungsenzymen, Endotoxinen und anderen Toxinen.

Weniger akuter Zustand ist der Subileus. Die Verlangsamung oder die Unterbrechung der Peristaltik ist nur vorübergehend, die wieder anlaufende Motorik entleert den angehäuften, dünnen Darminhalt, d.h. Obstipation und Durchfall können sich wechseln. Sein Vorkommen ist für Kolontumoren charakteristisch, aber es ist ziemlich häufig auch bei den Obstipation verursachenden Divertikulosen (Vgl. 7.2.2.4.).

Der **spastische** (dynamische) Ileus kommt bei Schwermetallvergiftungen, Nikotinvergiftung, Urämie, Porphyrien und bei mehrfachen intestinalen Geschwüren vor.

7.2.2.3. DIE MOTILITÄTSSTÖRUNGEN DES DICKDARMS

Die Entzündungen der Kolonmukosa führen zu Diarrhö, ähnlich den hypersekretorischen Zuständen des Dünndarms (sekretorische Diarrhö). Eine ähnliche Folge hat auch, wenn mehr Gallensäure in den Dickdarm gerät als normal. Auch wegen vegetativer Innervationsstörungen kann sich die Dickdarmmotilität steigern. Z.B. bei der Aktivierung des gastrokolischen Reflexes, wenn die Nahrung in den Magen gelangt, steigert sich die Motilität des Kolons und es erfolgt eine schnelle Stuhlentleerung. An Innervationsstörung wird auch im Falle von irritablem Kolon (Reizdarmsyndrom) mit gesteigerter Motilität gedacht. Eine leichte Tonussteigerung des Kolons kann zu einer motorischen Diarrhö führen, aber eine stärkere Tonussteigerung (spastisches Kolon) hemmt die Peristaltik. Die vegetativen Störungen gehen mit Schleimüberproduktion einher. Die Motilität des Kolons kann auch bei autonomen Neuropathien nachlassen (Diabetes, hohes Alter, usw.).

Im Falle von Megacolon congenitum (Hirschsprung Krankheit) ist ein Segment des Dickdarms mit den Nervelementen des Plexus myentericus nicht versorgt (aganglionäres Segment). Dieses Darmsegment ist unfähig aktiv den Darminhalt weiter zu befördern, der stagnierende Darminhalt des ausgedehnten, proximalen Darmsegments sichert mit erhöhtem Druck die passive Weiterleitung des Darminhalts.

Die Störungen der Defäkation bedeuten Motilitätsstörungen des terminalen Segments. Der Grund dafür kann einerseits in der Verletzung des spinalen Reflexbogens (mit passiver Stuhlinkontinenz als Folge = permanenter Stuhlabgang), oder in der Kontaktstörung zwischen den lumbosakralen und den höheren Zentren liegen (aktive Inkontinenz = rezidivierender, durch den Dehnungsreflex ausgelöster, unwillkürlicher Stuhlabgang).

7.2.2.4. VERSTOPFUNG (OBSTIPATION, KONSTIPATION)

“Darmträgheit” ist die Verlangsamung der Weiterleitung des Darminhaltes. Es kann idiopathisch, sowohl isoliert, als auch als Teil einer systemischen Störung vorkommen. Hypokaliämie führt zur Verlangsamung der GI Motilität. Öfter kommt die Verstopfung aber doch bei den Störungen des autonomen Nervensystems, besonders bei den Neuropathien (Diabetes mellitus, im hohen Alter) vor. Die verlangsamte Motilität und die Stauung des Darminhalts können zwar zur Ansammlung von Gasen führen, und Blähungsgefühl (Meteorismus) verursachen, der größte Teil der Beschwerden kann aber eher mit dem schlechten Allgemeinbefinden in Zusammenhang gebracht werden. Früher hat man angenommen, dass die Symptome auf die, aus dem stagnierenden Darminhalt absorbierten, toxischen Stoffe zurückgeführt werden können, dies wird aber nicht bestätigt, eben dadurch, dass direkt nach Stuhlentleerung die Beschwerden aufhören. Heute werden eher die durch die Darmwanddehnung ausgelösten, neurogenen/reflektorischen Faktoren für die Symptome der Obstipation verantwortlich gehalten, ähnlich, wie für die Beschwerden bei Subileus.

Oft kann die Obstipation vom wegen eines Tumors entstandenen Subileus bzw. von der Divertikulose schwer unterschieden werden. (Divertikel = am meisten im Dickdarm oder seltener im Ileum vorkommene, bruchartige Ausbuchtung der Schleimhaut, die die muskuläre Wandschicht durchbricht, es bildet eine sackähnliche Ausstülpung, die kein Teil der Passage ist, sich sehr leicht entzündet und dadurch die Passage stören und mit der Gefahr einer Peritonitis einhergehen kann).

Behandlungsprinzipien: Um die Obstipationsbeschwerden abzuschaffen, kann fallweise ein Abführmittel angewandt werden. Eine regelmäßige Abführung ist aber nicht die entsprechende Methode (es kann an sich Kaliumverlust verursachen, was zu weiterer Obstipation führt), - das Problem soll möglichst mit einer entsprechenden Diätenwahl bzw. mit der Veränderung der Lebensweise gelöst werden.

7.3. SEKRETIONS- UND VERDAUUNGSSTÖRUNGEN

7.3.1. DIE SEKRETION DER VERDAUUNGSENZYME

Das Enzym Amylase im Speichel spielt zwar beim Abbau von Kohlenhydraten eine Rolle, die wichtigeren Verdauungsenzyme werden aber in den distalen Abschnitten des GI-Systems erzeugt. Die im Magen und im Pankreas produzierten Enzyme spielen vor allem bei der sogenannten luminalen Verdauung eine Rolle und sind bei der Zerkleinerung von größeren Nahrungsbestandteilen bedeutend. Das bedeutet noch keine resorptionsfähige Verdauungsphase, dazu sind noch weitere sog. membranassoziierte (membrangebundene) Verdauungsvorgänge nötig, dafür sind die Verdauungsenzyme (Oligosaccharidase, Oligopeptidase und weitere Enzyme) an der Oberfläche der Enterozyten verantwortlich. Bei der Verdauung der Fette spielt außer den Enzymen die Galle eine wichtige Rolle, die sowohl der Emulgation als auch der Resorption dient.

Die Beteiligung der **gastrointestinalen Hormone** an der Steuerung der Sekretion der Verdauungssäfte ist grundlegend. Neben der cholinergen Wirkung des N. vagus steigern das, in den G-Zellen des Antrums erzeugte *Gastrin* und das *Histamin* der Zellen, die den Mastzellen des Magens entsprechen, die Sekretion der Magensalzsäure. (Abb. 7.9.). Das in der Darmschleimhaut erzeugte *Sekretin* steigert die Menge des Pankreassaftes und dessen Bikarbonatgehalt, das Cholezystokinin (*CCK*) stimuliert die Sekretion von Pankreasenzymen und die Gallenblasenkontraktionen (dadurch die Entleerung der Galle), das vasoaktiv intestinale Polypeptid (*VIP*) stimuliert die pankreatische und intestinale Sekretion, aber alle hemmen die HCl-Sekretion. Solange das *Somatostatin* (*SS*) sowohl die

Sekretion des Sekretins, als auch die der Salzsäure hemmt, verhindert das *GIP* (gastric inhibitory polypeptide = gastrisches inhibitorisches Peptid) vor allem die Absonderung der Salzsäure. Dutzende von anderen gastrointestinalen Hormonen spielen eine Rolle in den Sekretionsprozessen. (Diese Hormone beeinflussen nicht ausschließlich die Sekretion. Das Gastrin stimuliert z.B. die Motilität des Magens. Das Enteroglukagon hat trophische Wirkung. Das Motilin steigert die interdigestive Motilität. Das Glukagon-artige insulinotrope Peptid (*GLIP* = glucagon-like insulinotropic peptide) ist vor allem wegen seiner Stoffwechsel- bzw. seiner endokrinen /z.B. Insulinsekretion stimulierenden/ Wirkung wichtig. Die gastrointestinalen Hormone haben auch im zentralen Nervensystem eine Rolle, siehe unten (7.3.1.1.), - dieses System wird Darm-Gehirn-Achse genannt.)

7.3.1.1. GASTROINTESTINALE HORMONE

Gemeinsame Charakteristika:

- Die sind alle Peptide (fallweise in unterschiedlichen Kettenlängen).
- Sie werden verstreut in Zellengruppen in den Wänden von Hohlorganen erzeugt (nicht in abgrenzbaren endokrinen Organen).
- Sie sind auch im zentralen Nervensystem zu finden ("brain-gut-axis" = Darm-Gehirn-Achse). Die peripherischen und die zentralen Wirkungen sind oft unterschiedlich: z. B. Das CCK wirkt in der Peripherie vor allem auf den Rezeptortyp CCK1 (CCK-A) und verursacht Sättigungsgefühl, bzw. Hypothermie. Zentral bindet sich das CCK an CCK2 (CCK-B) Rezeptoren und verursacht zwar Sättigungsgefühl, löst jedoch Hyperthermie aus.
- Aus einem Gen lassen sich mehrere wirkungsvolle Hormone ableiten.
 1. Gen-Abspaltung (Kalzitinin, calcitonin gene-related peptide)
 2. Die Verkürzung der Gene (Gastrine, CCKs).
 3. Mehrere Precursoren in einem Prohormon (Pro-Opiomelanokortin /POMC/: ACTH, MSH, Opioide)
- Sie werden in der Umgebung von Hohlorganen produziert (die Möglichkeit einer lokalen Regulation)
- Die meisten von ihnen üben eine Wirkung auf die Motorik, die Sekretion, den Blutfluss, bzw. trophisch auf die Stärke der Darmwand und der Darmschleimhaut.
- Sie gehören zum APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) System.

Mögliche Wirkungsweisen:

- endokrin: An das Blut abgegeben erreichen sie die Zielorgane (das GI-System oder das zentrale Nervensystem).
- parakrin, autokrin: Lokal wirken sie direkt auf die Nachbarzellen, bzw. zurück auf die sezernierenden Zellen selbst.
- neurokrin bzw. als Transmitter: im sogenannten enteralen bzw. "dritten" vegetativen Nervensystem

Klassifizierung:

1. Gastrinfamilie (Gastrin, CCK)
2. Sekretinfamilie (Sekretin, GIP, VIP, PHI, Glukagon, Enteroglukagon, PACAP)
3. Insulinfamilie (Insulin, IGF-I, IGF-II, Relaxin, Amylin)
4. Tachykinine (Substanz P /SP/, Neurokinin A und B)
5. Pankreatische Polypeptidfamilie (PP, PYY, NPY)
6. Somatostatinfamilie (SS)
7. EGF-Familie (EGF, TGF)
8. Sonstige (Neurotensin, Galanin, CGRP, usw.)

Pathophysiologie:

Hyperfunktion, Hypersekretion, Hyperplasie, Tumor

- GASTRIN - Gastrinom (Zollinger-Ellison Syndrom, ZES)*
 - G-Zellhyperplasie
 - Magengeschwür, perniziöse Anämie**

- SEKRETIN-om (bzw. VIP-om)
 - WDHA-Syndrom***

- INSULIN-om, GLUKAGON-om, SOMATOSTATIN-om
 MEN (multiple endocrine neoplasia = multiple endokrine Neoplasien)
 CARCINOID Syndrom (Serotonin Hypersekretion, Hypermotilität)

Hypofunktion: Kommt sehr selten vor. Meistens übernehmen die anderen Hormone die Rolle des ausgefallenen Peptids.

- Bei der Zöliakie führt die Atrophie der Darmschleimhaut zur verminderten CCK-Produktion, was Gallenblasenmotilitätsstörung verursacht. Bei der Entstehung einer kompletten Malabsorption spielt neben der Verkleinerung der Darmschleimhaut auch das eine wichtige Rolle.
- Im Falle von Gallensteinbildung vermindert sich das CCK.
- atrophische Gastritis (Achyilia gastrica): Die Schleimhaut des Magens atrophiert (es hat autoimmune Herkunft), es gibt keine Salzsäure, Pepsin, Intrinsic Factor. Wegen Vitamin-B₁₂-Mangel wird perniziöse Anämie hervorgerufen. (Da der pH-Wert des Magens steigt, wächst die Gastrinproduktion.)

Die potenzielle Anwendung der GI-Peptide:

- Glukagon: bei Endoskopie für die Minderung der Motilität
- Sekretin: Blutflusssteigerung im Pankreas bei Angiographie
- CCK: Gallenflusssteigerung, Verminderung des Hungergefühls (in Tierversuchen eignet es sich zur Reduktion der Nahrungsaufnahme, wegen seiner Nebenwirkungen und Dosierungsschwierigkeiten /bei oraler Anwendung zersetzt sich/ lässt es sich an Menschen nicht anwenden)
- Somatostatin-Analogen, z.B. Octreotid: als allgemeiner Hemmer der Hormonausschüttung wird es bei der Behandlung von endokrinen Tumoren, Prolaktinom und Akromegalie ausprobiert.

* Zollinger-Ellison Syndrom (ZES): Ektopisches (z.B. im Pankreas erzeugte) Gastrinom. Die entstehende Hyperazidität gibt kein negatives Feedback-Signal (es kann nur auf den G-Zellen des Magens wirken), es entsteht ernsthafte Hyperazidität, wiederkehrend verursacht viele, kleine, tiefe Ulzera im Magen. Der pH-Wert des Duodenums wird sauer, so ist die Wirkung der pankreatischen Enzyme unzureichend, was zur Malabsorption führt.

** Im Falle von Vitamin-B₁₂-Mangel mindert sich sowohl die Teilung der Knochenmarkzellen als auch die der Magenschleimhautzellen. Das Ergebnis: Magenschleimhautatrophie, Säure - Pepsin - Intrinsic Factor Produktion sinkt. Die G-Zellen werden vom negativen Feedback frei und die Gastrinproduktion steigt (das kann auch die Motilität stimulieren).

*** WDHA- (watery diarrhea, hypokalaemia, achlorhydria = wässrige Diarrhöe, Hypokaliämie, Achlorhydrie), bzw. WDHHA- (wässrige Diarrhöe, Hypokaliämie, Hypochlorhydrie, Azidose) Syndrom: die Überproduktion von VIP, Sekretin, oder anderen, ähnlich wirkenden Peptiden. Diese steigern die Darmsaftproduktion und die Darmmotorik, hemmen dagegen die Salzsäure- und Gastrinproduktion. Der sekretorische Durchfall bewirkt Hypokaliämie mit Azidose (enteraler K- und Bikarbonatverlust), neben Achlorhydrie/Hypochlorhydrie. Zum K-Verlust trägt auch der sekundäre Hyperaldosteronismus bei.

7.3.2. DARMSAFTSEKRETION. ULKUSKRANKHEIT

Die G-Zellen der Magenmukosa sezernieren täglich 1,5-2,0 L Magensaft. Außer der, in den Belegzellen der oxyntischen Drüsen erzeugten Salzsäure, sind das K, das Salz, das Pepsinogen (Hauptzellen), die Mukoproteine (Schleim produzierende Nebenzellen) und der Intrinsicfaktor (bzw. das R-Protein, das das Vitamin B₁₂ vorübergehend bindet) wesentliche Bestandteile des Magensafts. Eine andere Gruppe der Drüsen, die pylorische Düsengruppe produziert besonders viel Schleim und Gastrin.

Die Magensaftsekretion im Nüchternzustand ist 30-40 ml/h, es enthält 1-4 mEq (= mVal) Säure (basal acid output = basale Säuresekretion, BAO). Das Sekret der Belegzellen enthält etwa 150-160 mEq/l Salzsäure und 5-15 mEq/l KCl. Dieses Sekret wird im Lumen des Magens verdünnt. Die Sekretion kann mit maximaler Stimulierung (früher mit Histamin, heute mit Pentagastrin durchgeführt) auf das 5-10 fache vergrößert werden (maximal acid Output = maximale Säuresekretion, MAO).

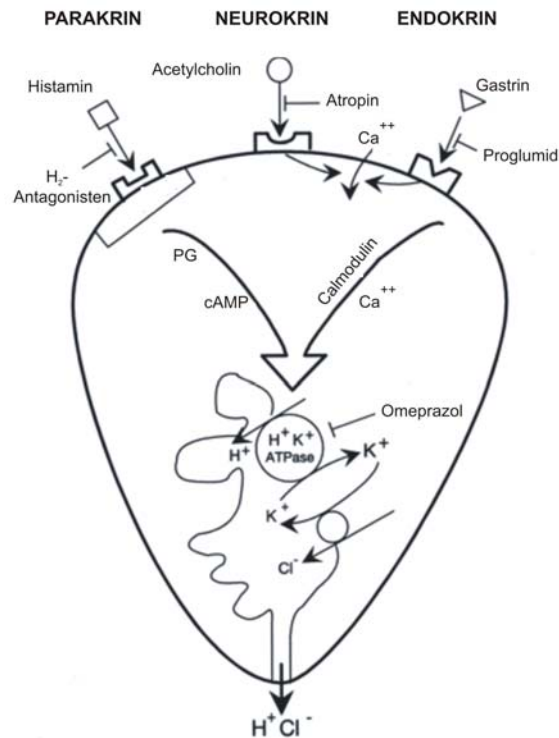


Abb.7.9.: Die Wirkungsweisen der HCl-Sekretion stimulierenden Faktoren im Magen (parakrin wirkendes Histamin, als Transmitter wirkendes Acetylcholin, endokrin wirkendes Gastrin) und die Möglichkeiten ihrer Hemmung. Physiologisch ist das Gastrin das Wichtigste, dessen Produktion von dem hohen pH-Wert des Mageninhalts und von der eingeführten Nahrung stimuliert, von einigen gastrointestinalen Hormonen dagegen gehemmt wird.

Wegen der abgesonderten Salzsäure ist im Allgemeinen der pH-Wert des Magensaftes, auch nach der Vermischung mit dem Mageninhalt stark sauer, etwa 1,5-4,0, dieser Wert ist für die Umwandlung des Pepsinogens ins Pepsin wichtig, und es entspricht dem pH-Optimum des Pepsins. Die weitere Gastrinsekretion in den Mukosazellen wird von dem sauren pH-Wert des Mageninhalts verhindert.

Die Quantität des Magensaftes kann größer als normal (**Hypersekretion**) oder kleiner (**Hyposekretion**) sein. Sein Salzsäureinhalt kann größer (**Hyperchlorhydrie**), kleiner (**Hypochlorhydrie**) sein, oder es kann ganz fehlen (**Achlorhydrie**). Hyperchlorhydrie im Nüchternzustand kommt beim duodenalen Ulkus oft vor. Gegen Stimulation unempfindlicher Magen ("histaminrefraktäre Achlorhydrie") ist im Falle von starker chronischer Gastritis, Magentumor, perniziöse Anämie charakteristisch. Wenn die Magenmukosa atrophisch ist, wird erst die Sekretion von Salzsäure, dann die vom Pepsinogen unzureichend, und letzten Endes fällt auch die Produktion von Intrinsic Factor zurück (Achyilia gastrica), aber die Gastrinsekretion kann beibehalten werden, (es gibt nur kein HCl-Feedback).

Das Magengeschwür (Ulcus ventriculi) wird oft von steigender HCl-Sekretion begleitet (sei es von Histamin-, Cholin-, oder von Gastrinwirkung induziert), während bei Duodenalgeschwür (Ulcus duodeni) die HCl-Produktion immer groß ist. Ulkus wird diejenigen Gewebemangel genannt, die mindestens bis zur Submukosa, oder tiefer reichen (die oberflächlichen Schleimhautdefekte sind als Erosion bekannt). Die Bedeutung des Ulkus besteht in seinem öfteren Vorkommen, teilweise in den verursachten Beschwerden bzw. in seinen schweren Komplikationen (Perforation, Blutung, Pylorusstenose, später die Entstehung von Tumor).

Der Magensaft spielt bei der Verdauung eigentlich eine kleine Rolle, denn das in dem Pankreas produzierte Trypsin kann den Mangel des Pepsins gut ersetzen, und nicht einmal die Magensäure ist zur Verdauung unentbehrlich. Bei Hyposekretion kann es jedoch zur Dyspepsie kommen. Das kann mit der schneller gewordenen Magenentleerung erklärt werden (bei Säuremangel wird nämlich mehr Gastrin produziert, das die Motilität noch beschleunigen kann), daran kann sich die Trypsinproduktion nicht anpassen. Wegen des Säuremangels fällt noch eine antibakterielle Wirkung aus. Neben den Verdauungsstörungen zieht der Magensaftmangel Unzulänglichkeit von Vitamin B₁₂ und auch Eisenresorptionsstörung nach sich. Andererseits verursacht die zu viel Säure genauso Verdauungsstörungen, weil der Speisebrei im Duodenum und im Dünndarm, wo das pH-Optimum der Verdauungsenzyme alkalisch ist, säurig bleibt.

7.3.2.1. ULKUSKRANKHEIT

Zur Ulkusbildung führen einerseits das Übergewicht von aggressiven und die Unzulänglichkeit von defensiven Faktoren (Abb. 7.10.).

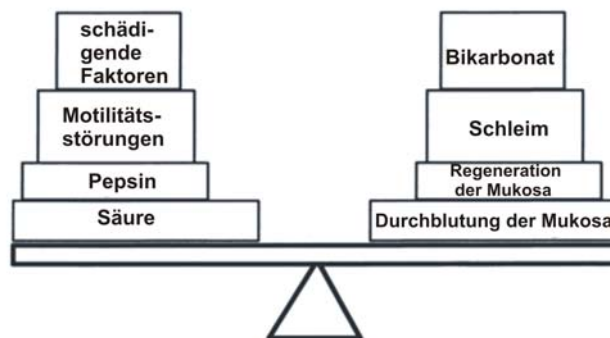


Abb. 7.10.: Die Verteidigung der Magenschleimhaut gegenüber den aggressiven Faktoren sichern die defensiven Faktoren. Im Hintergrund der Ulkuskrankheit steckt immer das Auflösen des Gleichgewichts dieser beiden Faktoren.

Der wichtigste aggressive Faktor ist die *Salzsäure*. Seit etwa 100 Jahren gilt das Postulat: ohne Säure kein Geschwür. Eine aggressive Rolle spielen noch *Pepsin*, sowie die *physischen* (z.B. mechanische, Wärme, osmotische) und *chemischen* Einwirkungen auf die Magenschleimhaut, als auch die *Motilitätsstörungen*. *Helicobacter pylori* überlebt im sauren Milieu des Magens und in langsamen, langfristigen Prozessen, sich an den Schleimhautzellen bindend, beschädigt (hauptsächlich durch seine Urease- und Katalaseaktivität) die Schleimhaut. Diese Infektion ist besonders unter der Bevölkerung häufig, wo die hygienischen Verhältnisse schlecht sind.

Die defensiven Faktoren: Der Wichtigste ist vielleicht der Blutfluss der *Schleimhaut*: das gibt 70% des ganzen Magenkreislaufs aus, es "spült" die, in das Intestinum diffundierte Säure aus und setzt Bikarbonat zugunsten der Mukosabarriere frei. Die positive Wirkung des Capsaicins auf die Schleimhaut lässt sich teilweise durch den verbesserten Blutfluss erklären. Ein schwacher Blutfluss ist dagegen für das riesige Stressulcus verantwortlich (besonders im hohen Alter ist eine Erosion großer Ausdehnung häufig). Defensiv sind die Mukosabarriere, die Schleim- und Bikarbonatproduktion (Abb. 7.11.): der *Schleim* (Muzin) ist eine 5-400 µm dicke Glykoproteinschicht, die einen mechanischen Schutz sichert und die H⁺-Diffusion

erschwert, das *Bikarbonat* bindet in der Schleimschicht, in die entgegengesetzte Richtung diffundierend, einen bedeutenden Teil der H^+ -Menge an sich.

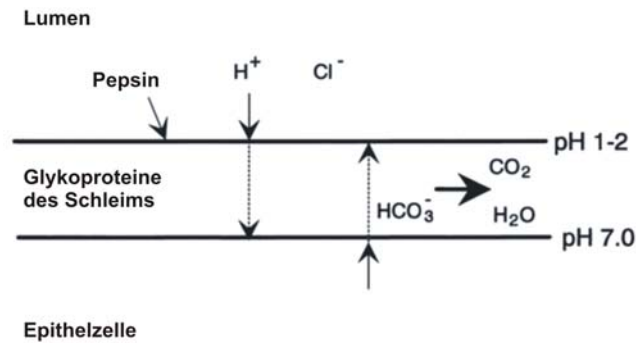


Abb. 7.11: Die Schutzfunktion des Magenschleims und des Bikarbonats gegenüber Säureschaden. Die, aus dem Lumen des Magens durch die Schleimhaut diffundierenden H^+ Ionen treffen sich mit den, aus der Richtung der Epithelzellen in das Lumen diffundierenden HCO_3^- Anionen. Es entstehen Kohlensäure, später CO_2 und Wasser, die durch den Kreislauf wegtransportiert werden. Der pH-Wert des Schleims auf der Seite des Lumens ist wegen der großen H^+ -Zahl niedrig (liegt zw. 1-2). Wegen des so entstehenden Gradienten ist in der Nähe der Epithelzellen die H^+ -Zahl niedrig und der pH-Wert liegt höher (7,0). Das Cl^- wird vom Na^+ des Bikarbonats gebunden.

Wenn der luminaire pH-Wert zw. 2-3 liegt, ist der Gradient stabil. Der Schleim ist auch fähig freie Radikale und Toxine zu binden. Salizylat und Steroid hemmen die Schleimbildung. Defensiv sind weiter die *Restitutions-* und die *Regenerationsfähigkeit* des Epithels (Abb. 7.12.): Eine Restitution ist es, wenn die lebensfähigen Zellen zuwandern, um die beschädigte Oberfläche zu überdecken (das ist nur bei einem pH-Wert >2 , und bei einer intakten Basalmembran und gutem Blutfluss möglich), die Regeneration ist dagegen ein mitotischer Prozess, der 1-2 Tage in Anspruch nimmt (wird von Steroiden gehemmt).

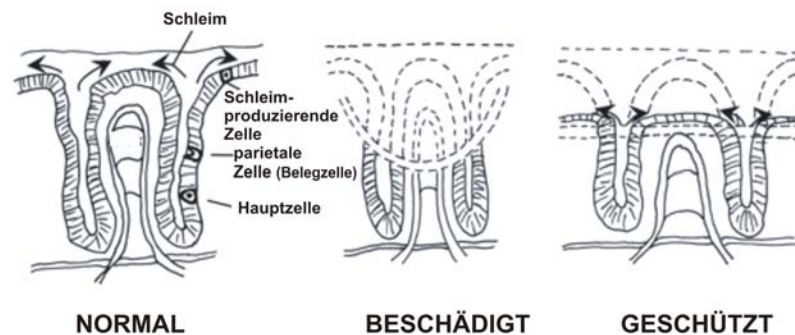


Abb. 7.12.: Die schnelle Restitution/Regeneration der Magenschleimhaut bedeutet einen gewissen "Schutz" im Falle von oberflächlichen Erosionen, (das sog. "zuwandernde" Nachwachsen der oberflächlichen Mukosazellen von den Drüsen ausgehend wird von den Pfeilen angedeutet). Wenn die Schäden tiefer und größer sind (mittlerer Teil der Abb.), werden auch die Gefäße beschädigt, die Regeneration ist nicht ausreichend, die "Zuwanderung" sichert keine Gewebekontinuität.

Die zytoprotektive Rolle der *Prostaglandinsynthese* in der Mukosa kommt durch die Steigerung der Durchblutung bzw. der Muzin- und Bikarbonatsekretion und durch die Verminderung der Säuresekretion zustande. Stress, Medikamente (COX-Antagonisten, Glukokortikoide), Detergenzien (Gallensäurerückfluss) können eine Störung in diesen Prozessen verursachen (Abb. 7.13.).

DIE LOKALE UND TEMPORALE ORGANISATION DER SCHUTZMECHANISMEN DER MAGENMUKOSA

1. Stoffe der Mukosa: Muzin, Bikarbonat, Immunglobine, Laktoferrin, Salzsäure (wenig!, als Reizmittel)
2. Mukosabariere: Zellrestitution, oberflächenaktive Phospholipidschicht
3. Mukosamikrozirkulation: zur Ausspülung der Salzsäure, zur Regeneration
4. Mukosale Immunzellen: Mastzelle, Makrophag (zu viel führt zu entzündlichen Schädigungen).
5. Die Regeneration von Mukosaschädigung: mit der Hilfe von Gefäßen und vasodilatativen Stoffen, wie CGRP, PGE, (COX-1, -2), eNOS/nNOS (endotheliale/neuronale NO-Synthase).

Im Falle von Ulkus duodeni spielen auch die vererbten Faktoren eine wichtige Rolle (es kommt z.B. bei Personen mit Blutgruppe 0 öfter vor.)

Die Lebensweise, das Rauchen (Pankreasbikarbonatsekretion lässt nach, die mukosale Durchblutung nimmt ab, die PG-Produktion wird vermindert, die Motilität wird langsamer, der duodenogastrische Reflux kommt öfter vor), die Essgewohnheiten, Alkoholismus können die Entwicklung der Ulkuskrankheit begünstigen.

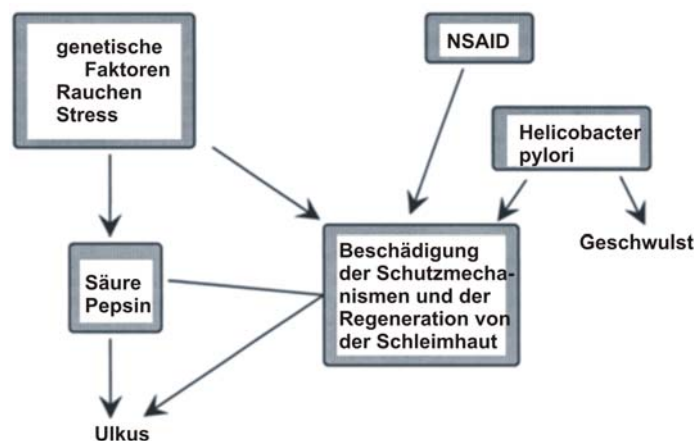


Abb. 7.13.: Die wichtigsten Risikofaktoren der Ulkuskrankheit.

Die Risikofaktoren der Ulkuskrankheit

- NSAID (COX-Antagonisten) Hemmung der PG- Synthese, direkte zytotoxische Wirkung
(nicht-steroidale Entzünd.-hemm.) Blutfluss+Regeneration ↓, Mukosapenetration ↑
- Ethanol Gefäßschädigung, Stase, zytotoxisch
(hochprozentige!), Steigerung der Säuresekretion (4-15%)
- Rauchen Hemmung der PG-Synthese (?),
Steigerung der Säuresekretion
- Kortikosteroide Regenerationshemmung, Entzündungsminderung
- Methilxantinen Steigerung der Säuresekretion
(Kaffee, Tee, Cola)
- Schock, Trauma, Verbrennung, Stress mukosale Durchblutung lässt nach
- Helicobacter pylori schädigende Wirkung von NH₃ und Toxinen
Die bakterielle Urease bildet aus dem Harnstoff alkalischen NH₃, Histamin-derivate werden produziert, Hemmung der Freisetzung von Somatostatin (durch H₃ Rezeptoren), G-Zellen Hemmung ↓, Hyperazidität, Gastritis, Ulkus

Behandlungsprinzipien der Ulkuskrankheit: Neben der Verstärkung der defensiven Faktoren und der Ausrottung von *Helicobacter pylori* mit Antibiotika ist die Senkung der Salzsäureproduktion (Abb. 7.9.) auch noch heute entscheidend, - es geschieht entweder mit (H₂)-Rezeptorantagonisten oder mit der Hemmung der Protonenpumpe. Die spezifischen Azetylcholinantagonisten und Gastrinantagonisten haben einseitig viele Nebenwirkungen. Lebensweisenfaktoren und die Vermeidung von Risikofaktoren haben eine bedeutende Rolle.

7.3.3. STÖRUNGEN DER PANKREASSEKRETION

Das Pankreas produziert die wichtigsten Enzyme der luminalen Verdauung. Das tägliche 1,5-2 Liter Sekret enthält außerdem viel Bikarbonat bzw. unterschiedliche Elektrolyten. Die Enzymproduktion kann akut (Pancreatitis acuta, febrile, ansteckende Krankheiten), oder chronisch (Sklerose der Pankreasgefäße, Eiweißmangel, Kachexie, toxische Pankreasschädigung, Pancreatitis chronica, zystische Fibrose, Rückfall der Sekretin- und CCK-Wirkung /Somatostatinom, Senkung des pH-Wertes im Doudenum z.B. im Falle von ZES und Zöliakie/, nach Vagotomie, usw.) niedrig sein. Der allgemeine Mangel von den Verdauungssäften des Pankreas führt zu Verdauungsstörungen bei jedwedem Nahrungsstoff, zur kombinierten (generalisierten) Malabsorption. Nicht das Fehlen von Enzymen, sondern ihre Inaktivierung verursacht Malabsorption, wenn die hierher gelangte Säuremenge zu groß ist. Langfristig zu große Pankreassekretion (z.B. bei chronischem Nierenversagen, wegen der steigenden CCK-Gastrin-GIP-Glukagon Werte, im Falle von VIP-om, bei Zirrhose /Sekretinabbau sinkt, Gastrinspiegel und Ca⁺⁺ sind erhöht/) verursacht leicht Eiweißausfällung in den Ausführungskanälen des Pankreas, dies führt zu Verstopfung von diesen und dadurch zu chronischer Pancreatitis. Eine Abnormität der Verdauungshormone kann auch in anderen Fällen die Pankreassaftsekretion steigern: bei Leberzirrhose steigt der Sekretinspiegel, dies stimuliert die Sekretion, VIP-produzierende Tumoren können akut zu große Pankreassaftsekretion und sekretorische Diarrhö verursachen.

7.3.4. STÖRUNGEN DER INTESTINALEN SEKRETION UND VERDAUUNG

In dem Dünndarm werden täglich ung. 2-3 Liter Darmflüssigkeit produziert. Ihre Produktion und Zusammensetzung werden durch parakrine (oder endokrine) Wirkung hauptsächlich von den gastrointestinalen Hormonen (Sekretin, CCK, VIP) beeinflusst. Auch der lokale Dehnungsreiz führt aber mit der Hilfe von den eigenen Nervelementen der Darmwand zur steigenden Sekretion. Die Darmflüssigkeit hat einen hohen K- und Bikarbonatgehalt, und sie enthält gewissermaßen die Enzyme (Oligosaccharidase, Oligopeptidase, usw.) der membrangebundenen Verdauung auch (diese Enzyme befinden sich hauptsächlich in der Bürstensaummembran der Darmzotten, an der "Oberfläche").

Eine zu große Sekretion ist für den Ileus und die sekretorischen Diarrhöen charakteristisch. Das Fehlen einiger Enzyme erschwert die letzten Schritte der Verdauung (Digestion) und führt zu Absorptionsstörungen. Ein charakteristisches Beispiel für das Fehlen der Enzyme der membrangebundenen Verdauung ist das Laktasemangelsyndrom (Laktoseintoleranz, Milchzuckerunverträglichkeit)*, was mit dem zunehmenden Alter immer öfter vorkommt. Das kombinierte Fehlen/Insuffizienz von membrangebundenen Verdauungsenzymen ist auch bei den einfacheren, zeitweiligen Infektionen (z.B. virale Enteritis) der Darmschleimhaut bzw. nach Gastrektomie (im Hintergrund steht vermutlich eine pathologische Überwucherung der

Darmflora infolge des Magensäuremangels) charakteristisch. In diesen Fällen ist der osmotische Durchfall eine gemeinsame Folge, deren Charakter auch von der Art des schlecht verdauten Nährstoffes abhängt.

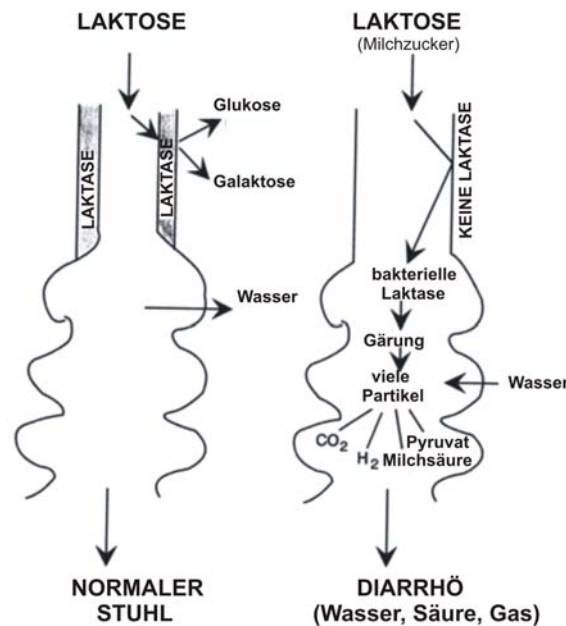


Abb. 7.14.: die Entstehung von Diarrhö durch Laktasemangel

* Das Laktaseenzym ist zu der Spaltung von Laktose (Milchzucker) nötig. Die Laktose ist ein Disaccharid, sie besteht aus Glukose und Galaktose. Wenn die Laktase fehlt (Abb. 7.14.), gelangt die ungespaltene (unresorbierbare) Laktose in die distalen Darmtrakte, wo der bakteriellen Gärung zufolge viele Milchsäure-, Brenztraubensäure-, Kohlendioxidmoleküle und andere Moleküle entstehen. Diese Moleküle sind osmotisch alle aktiv, sie halten viel Wasser im Dickdarm zurück. Das größere Volumen dehnt gemeinsam mit den produzierten Gasen die Darmwand, die Säuren irritieren die Darmwand, - das Ergebnis ist ein sehr schnell eintretender, dünnflüssiger/schaumiger (saurer) Durchfall, in der Begleitung von Kolik.

Normalerweise gibt es in dem Dickdarm keine bedeutende Sekretion, hier wird ausschließlich ein wenig Schleim produziert. Die Schleimproduktion kann pathologisch gesteigert werden. Pathologisch hier gelangende Gallensäuren können auch die Flüssigkeitssekretion steigern (auch ohne Nahrung).

7.4. DIE INTESTINALE ABSORPTION UND IHRE STÖRUNGEN

Die, in den Darm geratenen Nahrungsmittel werden von den sekretierten Enzymen teilweise durch luminale, teilweise durch membrangebundene Digestion gespalten und in absorbierbare Bruchstücke zerlegt. Während der Absorption gelangen die Stoffe aus dem Darmlumen über den Bürstensaum (luminale Membran) der Epithelzellen der Darmzotten in die Zelle, von hier wiederum über die basolaterale Membran in das Interstitium der Zotten, und entweder in die echten oder in die Lymphkapillaren. Die wichtigsten Mechanismen derartigen Übergangs sind: Diffusion, faziilitierte Diffusion, aktiver Transport, Endozytose, aber einige Stoffe kommen durch interzelluläre Verbindungen ("tight junction") über. Orte der Absorption sind hauptsächlich die Zottenspitzen: in den Lieberkühn-Krypten an den Zottenbasen geschieht die Sekretion der Darmflüssigkeiten und die Produktion der neuen Epithelzellen (diese Zellen wandern mit unterschiedlichen Transitzeiten in die Richtung der Spitze, mittlerweile werden sie reif für die Transportprozesse: in ihnen werden Enzyme, Transporteiweiße erscheinen, - zum Schluss

des Prozesses werden die bereits apoptotischen Zellen an der Spitze abgestoßen). Die Spitzen dagegen sind - wegen dem charakteristischen gegenströmigen Blutfluss (Abb.2.20.) - auf Hypoxie, Kreislaufstörungen sehr empfindlich. Im Falle von Kreislaufstörungen wird die Absorption eher beschädigt als die Darmflüssigkeitssekretion - dies führt schon an sich zur Diarrhö.

7.4.1. DIE MALABSORPTIONEN

Die Störung der Absorption kann in sekundärer Art auftreten, wegen der Unzulänglichkeit der Verdauung (Maldigestion): schlecht verdaute Nahrung kann selbstverständlich nicht absorbiert werden. Bei einer primären Absorptionsstörung, wenn die Absorptionsfläche kleiner, oder beschädigt wird, (z.B. die Abnormität der Mukosazellen), wenn die aktiven Transportbedingungen (ATP, O₂, Na) fehlen, oder eine postabsorptive Störung (z.B. Lymphgefäßobstruktion) vorhanden ist, können sogar die gut verdauten Nahrungsstoffe nicht absorbiert werden. Die Störungen, die aus irgendeinem Grund bei der Absorption entstehen, nennen wir Malabsorption.

DIE FORMEN DER MALABSORPTION

Die Malabsorption kann je nach der Stelle der funktionalen Störung gastrisch, pankreatisch, hepatobiliär, oder intestinal sein. Je danach, auf welchen Nahrungstyp sich die Störung bezieht, kann es substratspezifisch (z.B. Kohlenhydratmalabsorption, Laktosemalabsorption, Eiweißmalabsorption, usw.) bzw. generalisiert sein, wenn es mehrere Substrate betrifft. Intestinale Kohlenhydratmalabsorption ist z.B. der früher erwähnte Laktasemangel. Jene Diagnosen, deren Haupt- oder ausschließliches Symptom die chronische oder generalisierte Malabsorption ist, nennen wir *Malabsorptionssyndrom*.

GRÜNDE DER MALABSORPTION

1. Maldigestion (Gastrektomie, Mangel an den luminalen/membrangebundenen Enzymen)
2. Die Gallensäurekonzentration vermindert sich (Leberkrankheiten, bakterielle Überwucherung, Störung des enterohepatischen Kreislaufs, Antibiotika).
3. Reduktion der Absorptionsoberfläche (Darmresektion, Bypass, Gastroileostomie)
4. Lymphgefäßobstruktion
5. Kardiovaskuläre Störungen (mesenteriale Stauung/Ischämie)
6. Primäre Schleimhautschädigung (Entzündung, Zöliakie, Salmonella)
7. Endokrine/metabolische Abnormitäten (Diabetes, Hypothyreose, Addison-Krankheit)

Substratspezifische Malabsorption

Kohlenhydratmalabsorption: Die Glukose und die Galaktose werden durch ATP (und Na) -bedürftigen Transport, die Fruktose durch einfache Diffusion absorbiert. Malabsorption kommt bei Oligosaccharidasemangel (genetisch bestimmter Mangel /z.B. Laktasemangel/, Virusinfektion) und bei Transportproteinmangel (Störung der Galaktoseabsorption) oft vor. Es erfolgt die bakterielle Gärung der unabsorbierten Kohlenhydrate mit Gasbildung (H₂ in der ausgeatmeten Luft) und mit dünnflüssiger, saurer Diarrhö (mit K⁺ - und Bikarbonatverlust).

Eiweißmalabsorption: L-Aminosäuren, Di/Tripeptide werden durch aktiven Transport (was ATP und Na braucht, von Piridoxin- und Energiemangel gehemmt wird), einige Immunglobine via Pinozytose absorbiert. Die Cystinurie bzw. die Störung der Methioninabsorption beruhen auf Transportstörungen. Bei der Eiweißmalabsorption geschieht eher eine bakterielle Fäulnis, mit nicht so dünnflüssiger, aber (wegen der

fauligen Zersetzung der schwefelhaltigen Aminosäuren) außerordentlich übelriechender Diarrhö - dazu gesellen sich weiter noch hypoproteinämische Folgen.

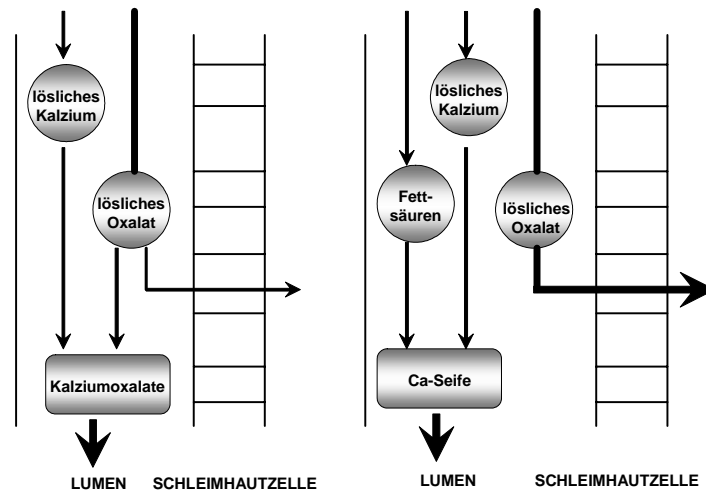


Abb. 7.15: Fettmalabsorption geht mit der Absorption von löslichem Oxalat einher.

Fettmalabsorption: Die Fettsäuren gelangen durch aktiven Transport, das Glycerin durch Diffusion in die Epithelzellen, wo Wiederveresterung geschieht, weiter kommt der Komplex als β -Lipoprotein in die Chylomikron-Fraktion. Die mittelkettigen Fettsäuren können auch in Esterform absorbiert werden, so geraten sie nicht mit dem Chylomikron zur Leber. Wenn das β -Apoprotein fehlt, sind die Epithelzellen voll von Fett, aber Fett kann nicht absorbiert werden. Im Falle von Lipasemangel ($\leq 10\%$ restliche Funktion) ist der Stuhl, wegen der Malabsorption der langkettigen Fette klebrig, fettglänzend (Steatorrhoe), der Kalorienverlust des Körpers ist groß, aber die Absorption der Gallensäuren, des Cholesterins und der fettlöslichen Vitamine ist beibehalten. Wenn es an Galle fehlt (Fettverlust $\geq 30\text{g/Tag}$) wird der kalorienarme Zustand von dem Fehlen der Letzteren schwer belastet. Die, im Darm gebliebenen Fette bilden mit dem Ca Seifen, so ist auch der Ca-Verlust bedeutend, gleichzeitig steigt die Absorption des Oxalats an (Abb.7.15.) (in den Nieren können Oxalatsteine entstehen). Die Mehrheit der Gallensäuren wird vom Ileum absorbiert. Gibt es eine Störung bei der Absorption, wird der enterohepatische Kreislauf beschädigt. Die, in das Kolon geratenen Gallensäuren steigern die sekretomotorische Funktion des Kolons.

Komplexe Malabsorptionssyndrome

Für die Entstehung dieser gibt es viele Möglichkeiten: sie können entweder erworben sein, aber auch die vererbten Faktoren können eine wichtige Rolle spielen.

Pankreatische Malabsorption: schließt sich am meisten der chronischen Pankreatitis an (s. 7.5.2.), aber eine langfristige Hyposekretion der Pankreasflüssigkeit kann auch ohne diese vorkommen, z.B. nach einem lang andauernden Hungerzustand, Kachexie, im Falle von Eiweißmangel, bei der Sklerose der A. pancreatica, in den Fällen von reduzierter Sekretinproduktion oder Sekretinwirkung (Somatostatinom, Reduktion des duodenalen pH-Werts), und die Pankreasflüssigkeit kann bei der Mukoviszidose vollständig fehlen. Wenn die Pankreasfunktion ausfällt, geht ein Drittel der Eiweiße, 40-70% der Fette verloren. Am wenigsten wird die Kohlenhydratdigestion beschädigt.

Zöliakie (glutensensitive Enteropathie, "Mehlunverträglichkeit"): Die bei uns verwendeten Getreidesorten (Weizen, Hafer, Gerste und Roggen), — aber nicht der Reis, der Mais, die Bohne oder die Kartoffel — enthalten eine der Eiweißfraktionen, das Gliadin, das entzündliche Immunreaktionen in der Schleimhaut des Dünndarms verursacht. Es bringt die Abflachung der Darmzotten mit sich (Abb. 7.16.). Die übriggebliebenen Zottenzellen sind noch unreif, unfähig zur Absorption, die Absorptionsfläche reduziert sich erheblich, die Sekretin- und die CCK-Sekretion ist niedrig, obwohl die Absonderung der Darmflüssigkeiten (an der Zottenbasis) noch beibehalten ist. Im Ganzen reduziert sich die Absorption der Nahrungsstoffe, der Vitamine, des Ca, des Eisens, der Gallensäuren, usw. Neben der ständigen Diarrhö (osmotischer Typ) bleibt ein Kind im Wachstum und in der Entwicklung zurück, aber auch bei Erwachsenen sind die Mangelsymptome und die Diarrhö nachweislich. Es ist bewiesen worden, dass bei der Entstehung der Zöliakie auch vererbter Faktor eine Rolle spielt. Die Anwendung einer Diät (eine strikte Vermeidung der oben genannten Getreidesorten in der Diät) ist erfolgreich, aber muss ein ganzes Leben lang eingehalten werden. Partielle Formen der Zöliakie sind auch bekannt, wenn die Diarrhö weniger ausgeprägt ist, aber die Mangelsymptome auch bei diesen Fällen vorhanden sind.

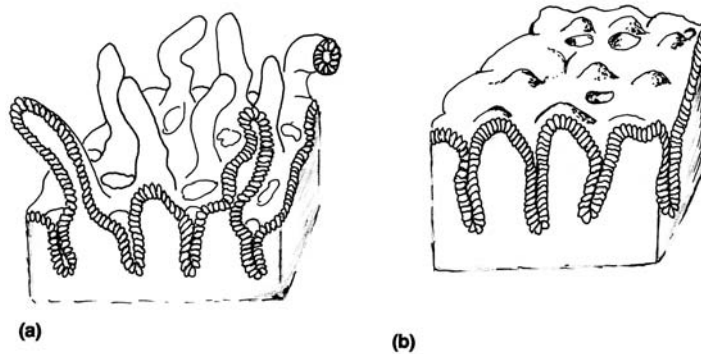


Abb. 7.16.: Die normalen Darmzotten (a) und ihre Abflachung (b).

Zystische Fibrose (Mukoviszidose): Diese hereditäre Krankheit bedeutet grundsätzlich die Störung des Chloridtransports. Eine Störung kann eigentlich in jedem Organ/Gewebe vorkommen (Lungen, Schweißdrüsen, Parotis, Leber, Reproduktivsystem, usw.), denn es gibt kein Drüsengewebe, das in seiner Funktion den Chloridtransport nicht anwenden würde. In diesem Fall sind die Drüsen des Pankreas und des Dünndarms betroffen. Charakteristisch ist das Vorhandensein von Zysten, die mit NaCl- und eiweißreichen, viskosen Massen ausgefüllt sind (die Ducti werden verschlossen), in fibrotisch umwandelnden Geweben. Die Menge der Verdauungssäfte ist unzureichend, und auch die Absorptionsfläche reduziert sich, - das zieht eine generell mangelhafte Funktion der Verdauung und der Absorption mit sich.

Kurzdarmsyndrom: Es bedeutet eine komplexe Störung der Dünndarmfunktionen, wenn aus irgendeinem Grund, ein längerer Abschnitt des Dünndarms ausgeschaltet wird. Neben den Verdauungs- und Absorptionsfunktionen werden auch die immunologischen Abwehrfunktionen und die Motilität beschädigt. Hervorzuheben ist der Ausfall der Gallensäurenabsorption, - wegen zu viel Gallensäure sind die Funktionen der distalen Dünndarmabschnitte und die des Dickdarms pathologisch.

Bakterielle Überwucherung: Im Dünndarm ist die Zahl der aeroben Bakterien $<10^5$ /ml, und es gibt keinen Anaerobier. Im Dickdarm gibt es etwa 10^8 /ml aerobe, und 10^{10-11} /ml anaerobe Bakterien. Die bakterielle Überwucherung wird im Dünndarm durch die Motilität und von der ileozökalen Klappe, von der Magensäure, der Galle, dem Schleim, der normalen Flora und dem sekretorischen IgA gehemmt. Divertikel, blinde Darmschlinge, verlangsamte Passage (Diabetes, Sklerodermie, hohes Alter, Hypokaliämie, mesenteriale Ischämie, usw.), Verwachsungen, Karzinome, usw. ermöglichen durch die Hemmung der Motilität, die Vervielfachung der aeroben Bakterienflora des Dünndarms, und die Erscheinung der anaeroben Bakterien in dem stagnierenden Darminhalt. Die Mangelhaftigkeit der ileozökalen Klappe kann zu ähnlichen Ergebnissen führen. Das Fehlen der Magensäure, der Ausfall der antimikrobiellen Wirkung der normalen Flora (bei der Einnahme von Breitspektrumantibiotika), Mangelhaftigkeit der Schutzfunktion der Galle, des Schleims, die Insuffizienz der spezifischen (IgA) Immunität kann auch zur Überwucherung führen. Wegen den Bakterien wird mehr Ammoniak gebildet, das, nach der Absorption, von der Leber entgiftet wird, andererseits erfolgt die Dekonjugation der Gallensäuren zu früh, und in zu großer Menge. Die freien Gallensäuren stimulieren den Dünndarm, die Sekretion steigert sich. Außerdem geht die gesteigerte bakterielle Verdauung mit pathologischer Gärung und Fäulnis und mit erhöhter Gasbildung einher. Klinisch wird es von Blähbauch,

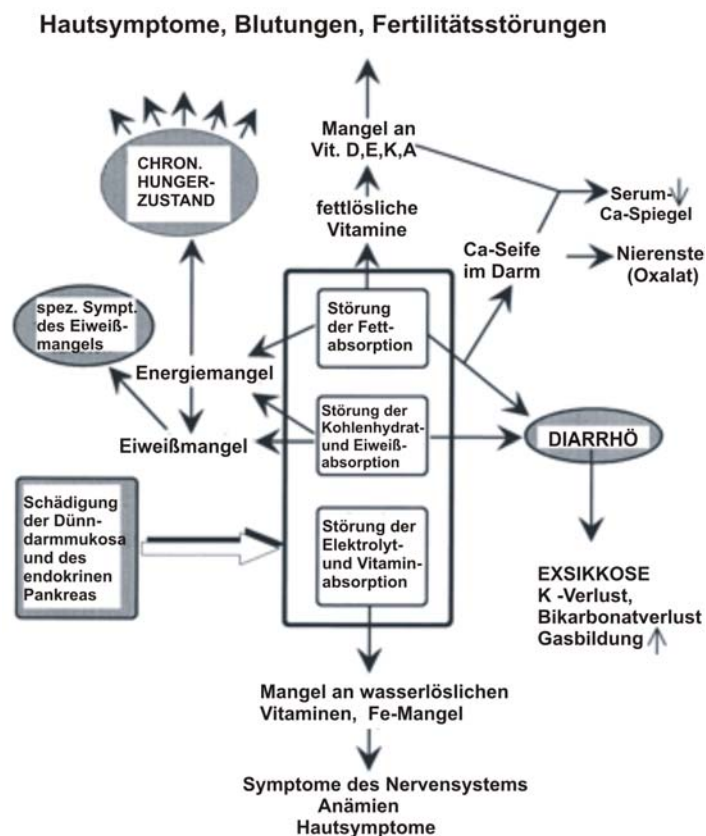


Abb. 7.17.: Die allgemeinen Folgen des komplexen Malabsorptionssyndroms. Die Schädigung der Dünndarmmukosa, des Pankreas oder andere Schädigungen führen zu der Absorptionsstörung der Kalorienträger, der Vitamine und der Mineralstoffe. Der Kalorienmangel verursacht einen chronischen Hungerzustand mit allen dessen Folgen. Dazu gesellt sich noch der Eiweißmangel infolge der Eiweißabsorptionsstörung, den der wegen des Hungerzustands entstehende, gesteigerte Eiweißkatabolismus weiter erschwert. Die Folge ist in jedem Fall eine osmotische Diarrhö, deren Zusammensetzung von der Art der Malabsorption abhängt.

Flatulenz, osmotischer und motorischer Diarrhö und von komplexer Malabsorption begleitet. Das, während der bakteriellen Aktivität gebildete H_2 gerät durch die Darmwand in den Kreislauf, bzw. in den Lungen, und es ist auch in der ausgeatmeten Luft nachweislich (H_2 -Atemtest). Neben dem H_2 entstehen noch: CH_4 , CO_2 , Azetat, Butyrat, Propionat.

Ausgedehnte Enteritis, Enterocolitis

Chronische entzündliche Ausartungen können komplexe Absorptionsstörungen verursachen. Die Entzündung lässt sich nicht notwendigerweise mit einer Infektion von spezifischem Krankheitserreger erklären.

DIE ALLGEMEINEN FOLGEN DER MALABSORPTION

Diese lassen sich teilweise auf den, aus der Malabsorption stammenden, Nährstoffmangel zurückführen. Teilweise darauf, dass die unabsorbierten Nahrungsmittel, von den Bakterien der distalen Darmabschnitte gespalten werden. Zwar hängen die so entstandenen Produkte von der Art der Malabsorption ab, entstehen jedenfalls viele kleinere Produkte, die wegen ihrer osmotischen Aktivität, aus den normal sekretierten Darmflüssigkeiten das Wasser im Darmlumen zurückhalten und Diarrhö verursachen. Charakteristisch sind noch die Blähungen (Blähbauch, Flatulenz), die wegen den Gasprodukten der Gärung/Fäulnis entstehen.

Die typischen Syndrome der chronischen Malabsorption (vgl. weiter Abb. 7.17.)

- osmotische Diarrhö, gesteigerte Gasbildung, Blähbauch,
- enteraler Eiweißverlust, Eiweißmangel, verschlechterte Immunität, Wasserverlust, Salzverlust, Hypokaliämie, Hypokalzämie
- Gewichtverlust, Leistungsfähigkeit lässt nach, Entwicklung/Wachstum bleibt zurück,
- Hypovitaminose, das Fehlen von Spurenelementen
- Anämie, Hämophilie
- Neuropathien

MALABSORPTIONSTESTE:

Fettgehalt des Stuhls: Normal gibt es maximal 6 g Fettentleerung im täglichen Stuhl (5% der Zufuhr). Mit Sudan III Farbe ist der Fettgehalt des Stuhls nachweislich.

^{14}C -Triolein-Test: Der oral eingenommene ^{14}C -Triolein metabolisiert sich im Verhältnis zur Absorption, das produzierte $^{14}CO_2$ ist in der ausgeatmeten Luft nachweislich.

^{14}C -Gallensäureatemtest: Cholyl- ^{14}C -Glyzin wird oral gegeben, was über den enterohepatischen Kreislauf größtenteils absorbiert wird, bis es das Ende des Ileums erreicht. Der unabsorbierte Stoff wird im Kolon dekonjugiert (Cholsäure + ^{14}C -Glyzin), im Verhältnis zum ^{14}C -Glyzin Stoffwechsel erscheint $^{14}CO_2$ in der ausgeatmeten Luft.

Pankreasfunktionsproben: Es wird der Trypsingehalt der duodenalen Flüssigkeit nach intravenöser Sekretin/CCK-Gabe oder nach Nahrungseinfuhr beobachtet.

Schillingtest: Sättigungsdose B_{12} wird intramuskulär, danach $^{58}CoB_{12}$ oral gegeben. Bei normaler Absorptionsfähigkeit wird das mit Isotop markierte B_{12} -Präparat absorbiert, ein großer Teil davon wird aber mit dem Urin entleert. Im Falle von Malabsorption gerät kaum etwas davon in den Urin.

H_2 -Atemtest: Nach der Einführung des auf eine Malabsorption verdächtigen Zuckers (z.B. Laktose) erscheint das, aus der bakteriellen Spaltung stammende und in den Kreislauf zurückgeratene H_2 -Molekül in der ausgeatmeten Luft.

D-Xyloseabsorption: Die Xylose wird auf der gleichen Weise resorbiert wie die Glukose/Galaktose. Wenig wird davon metabolisiert, so gerät aus 25 g Xylose, die oral gegeben wurde, normalerweise wenigstens 4 g in den Urin. Da ihre Verdauung nicht nötig ist, weniger als 4 g Entleerung weist eindeutig auf eine Malabsorption hin. (Außer Nierenversagen).

7.5. FUNKTIONSTÖRUNGEN DES PANKREAS

7.5.1. DIE AKUTE PANKREATITIS

Normal wird im Pankreas die Aktivierung der Enzyme und die Selbstverdauung nicht in Gang gesetzt, weil:

- die Verdauungsenzyme in inaktiver Proenzymform gebildet, und in von Membran umgebenen Zymogengranula in den Acinuszellen gespeichert werden
- der Druck in den Ausführungsgängen kleiner als im Parenchym ist
- das α -1-Antitrypsin die im Pankreas eventuell aktivierten Enzyme inaktiviert.

Bei akuter Pankreatitis wird das Parenchym des Pankreas wegen einer akuten Entzündung beschädigt. Dies betrifft gleichzeitig die exokrinen und endokrinen Systeme des Pankreas. Als Ursache wird immer die pathologische Aktivierung der Verdauungsenzyme (Trypsinogen/Trypsin, lysosomale Hydrolase: z.B. Kathepsin B) angesehen: die aktiven Enzyme gelangen in die Gewebe und beschädigen das Parenchym (eine experimentelle Pankreatitis lässt sich durch die Hemmung von lysosomalen Hydrolaseenzymen abwehren).

Die Heftigkeit des akuten Entzündungsprozesses kann sehr unterschiedlich sein: von leichtem Schmerz und Malabsorption bis hin zum tödlichen Ausgang kann alles vorkommen. Es kann restlos heilen, nur in einem sehr kleinen Teil der Fälle geht es in chronische Form über.

AUSLÖSER

Gallenrückfluss (Gallenstein, Verstopfung der Papilla Vateri infolge einer Entzündung — in England kommen diese am häufigsten vor) in die Ductus des Pankreas (Pankreasgänge). Die Galle:

- aktiviert das Trypsinogen, das wiederum die Enzyme Lipase, Amylase, Elastase
- beschädigt durch ihre detergenten Wirkung die Schleimhaut der Ductus, ermöglicht das Aussickern der Enzyme in das Parenchym
- verursacht Nekrose, durch die Aktivierung der Hydrolase in den Geweben steigert die Aktivierung der in das Parenchym geratenen Enzyme.

Der Verschluss des Ductus und die Steigerung des Drucks in den Pankreasgängen fördert den Austritt der Pankreasflüssigkeit in das Parenchym, wo sie aktiviert wird. Die Aktivierung kann auch ohne Galle erfolgen. Der Verschluss des Ductus (z.B. wegen Kompression durch einen Tumor oder wegen einer experimentellen Abbindung) des nicht funktionierenden (nicht stimulierten) Pankreas verursacht ohne Gallenrückfluss an sich noch keine akute Pankreatitis, eher eine Atrophie des Pankreas.

In den USA kommt es öfter vor: eine **zu große Nahrungszufuhr** verursacht, besonders zusammen mit ungewöhnlich großem **Alkoholkonsum**, eine vermehrte Produktion von eiweißreicher, viskoser Pankreasflüssigkeit, deren Entleerung, wegen der alkoholverursachten Tonussteigerung des Sphinkter Oddi, schwierig wird. Der Alkohol hindert auch die Aktivierung des α 1-Antitrypsins. Das Sekret wird in die Gewebe des überfunktionierenden Pankreas gepresst, wo es aktiviert wird. Es kommt typisch NICHT bei unter chronischer Alkoholwirkung leidenden Personen, sondern eher bei denjenigen vor, die an Alkoholkonsum nicht gewöhnt sind, nur gelegentlich zu viel Alkohol konsumieren (eine Überdosis an Nahrung/Getränke nach Fasten/Gefangenschaft/Hungerzustand; Hochzeit, Fete, Sylvesternacht usw.), - eine Anhäufung der Fälle ist besonders in größeren Festzeiten regelmäßig.

Eine ähnliche **Sekretionssteigerung** ist bei **Serum-Ca** Zunahme (Hyperparathyreose) zu beobachten. Die sekretagogischen Hormone (z.B. CCK) üben ihre Wirkung durch eine schwankende Steigerung des intrazellulären Ca-Spiegels aus, deren Überproduktion Hypersekretion verursacht. Die Viskosität wächst auch während der **Steroid**behandlungen. Der Tonus des Sphinkters kann auch von Medikamenten (**Morphin**) gesteigert werden. In **Hungernden** wird die Pankreasflüssigkeit, wegen der Atrophie des GI-Systems, dickflüssiger, ihre Weiterleitung wird schwieriger (eine plötzliche Steigerung der Flüssigkeitsbildung durch eine reiche Nahrungsaufnahme kann leicht zu akuter Pankreatitis führen).

Der akute Alkoholmissbrauch kann den Prozess an sich starten, aber in mehr als der Hälfte der Fälle ist die Rolle des Alkohols nachweisbar.

Mikrozirkulatorische Schädigung (Schock, Hypoxie). Eine Komplikation, die nach mit lange andauerndem Blutdruckabfall einhergehenden Zuständen (z.B. Koronarbypassoperation, Blutgefäßoperationen) entstehen kann. Experimentell wurde es auch in Blutungsschock von Ratten nachgewiesen, Endothelin-1 hat den Zustand verschlechtert.

Seltenere Ursachen:

Die Schädigung des Pankreas durch Operation/Trauma (z.B. von Steuerrad oder Fahrradlenkstange verursachte Verletzung), eine Hypoxie oder ein Tumor des Pankreas kann einen Spasmus oder eine Verengung des Sphinkter Oddi, bzw. ein Ödem des Gewebes verursachen. In Schwangerschaft können, neben der Kompression des Gewebes, auch Hyperlipämie, Gallengangverlaufsstörung und Gallenstein als Ursache der relativ oft vorkommenden akuten Pankreatitis zugrunde liegen.

Bei Virusinfektionen (Parotitis, Coxsackie, in AIDS-Kranken das Zytomegalievirus) autoimmunen Krankheiten (SLE), Parasiteninfektionen kann ein entzündliches Ödem im Pankreasgewebe entstehen.

Bei Hyperlipoproteinämien (z.B. bei Typ I und V, die mit hohem Triglyceridwert einhergehen) kann es zur Fettinfiltration und Fettembolie führen: wegen der aus den Ductus durchdiffundierenden Lipasen verursachen die freigesetzten Fettsäuren auf den Außenseiten der Ductus, Schädigung und Ödem, die Zellschädigung aktiviert das Trypsinogen.

Starke cholinergische Stimuli, die die Sekretion erheblich steigern (organische Phosphate, Skorpionenstich), fördern die Entstehung der akuten Pankreatitis.

Bei Krankheit Kwashiorkor taucht die Rolle des Aflatoxins auf.

Schlangengifte können das Trypsinogen aktivieren.

Einige Medikamente (manche Diuretika, orale Antikonzeptiva, Tetracyclin, Sulfonamide, Zytostatika) machen für die akute Pankreatitis empfänglich.

PATOMECHANISMUS (Abb. 7.18)

Der hohe Druck innerhalb der Pankreasgänge, das Ödem der Gewebe, und die Kompression der Pankreasazini kann bei leichter Störung die Enzymproduktion mindern - in diesem Fall stellt sich der Prozess ab. Öfter kommt es vor, dass die aktivierten Verdauungsenzyme wegen des großen Druckes zwischen die schon ödematösen Gewebe um die Pankreasgänge und Pankreasazini gepresst werden (oder nach dem Auspressen sich aktivieren), und eine Selbstverdauung in Gang setzen. Die weiteren entzündlichen-ödematösen Veränderungen dagegen steigern die Kompression der Ductus. Wie die Verdauungsenzyme (Trypsinogen) aktiviert werden, ist noch nicht geklärt: vermutlich kann das inaktive Trypsinogen nicht nur von der Galle, sondern auch von den lysosomalen Hydrolasen des Parenchyms aktiviert werden. Andererseits kann ein wenig Trypsin auch normal vorhanden sein, was die trypsinhemmenden Proteine (α 1-Antitrypsin) inaktivieren. Wenn diese fehlen, ist die Trypsinwirkung stärker. Die Aktivierung der Verdauungsenzyme startet eine anfängliche Entzündung

(inflammatorische Zytokine: IL-1, IL-6, TNF- α , PAF werden produziert, ihr Spiegel entspricht der Heftigkeit des Prozesses). **Die allgemeinen Symptome der akuten Entzündung:** Fieber, Hypermetabolismus, Leukozytose (12-20 G/L), beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit usw. Das Komplementsystem wird auch aktiviert, und stufenweise fängt eine lokale Selbstverdauung an.

Der intrapankreatischen Aktivierung des Trypsins folgt die Aktivierung der Lipase, der Phospholipase A₂, Elastase und die des Kallikrein-Kinin-Systems. Die Lipase verursacht **Fettnekrose** in der Umgebung des Pankreas, im Retroperitoneum. Die freigesetzten Fettsäuren binden Ca (Ca-Seifenbildung), die **Serum-Ca-Senkung** kann zu hypokalzämischen Symptomen (Tetanie) führen. Die Elastase erklärt die Schädigung der Gewebe und der Blutgefäße. Weitere Verdauung wird von den lysosomalen Enzymen verursacht. Infolge der Gewebeschädigung häufen sich vasoaktive Stoffe (Histamin, Bradykinin) an, so entsteht Vasodilatation und die Permeabilität steigert sich. Im Peritoneum sammelt sich eine eiweißreiche, Verdauungsenzyme enthaltende Flüssigkeit an (aus der Gefäßbahn). Es können sogar immer stärker werdende Blutungen vorkommen, die **hypovolämische (schockartige)** Folgen haben.

Während die Verdauungsenzyme lokal Blutgefäß- und Gewebeschädigungen verursachen können, beschädigt die, in den Kreislauf geratene Phospholipase A₂ auch die Lungen (ARDS). Das aktivierte Komplement- und das Kallikrein-Kinin-System können einen generalisierten entzündlichen Zustand (SIRS) bzw. einen **distributiven Verteilungsschock** bewirken.



Abb. 7.18: Faktoren im Pathomechanismus der akuten Pankreatitis

Die Entzündung der Blutgefäße bedeutet: präkapilläre Vasodilatation, Verklebung und Aktivierung der Thrombozyten in den Kapillaren, Endothelschädigung, Anfang der lokalen Blutgerinnung mit der Freisetzung der Kollagenfasern und mit der Aktivierung des Faktors XII. Der Faktor XII aktiviert gleichzeitig die permeabilitätssteigernden Mediatoren des Kallikrein-Kinin-Systems, die dazu beitragen, dass weitere Flüssigkeit auf der kapillären/venulären Ebene in das Interstitium gerät. Die in den Kapillaren entstehenden Thromben und der verlangsamende Blutfluss verursacht Gewebschämie, Nekrose, gemeinsam mit lokalen Blutungen. Unter der Einwirkung des Faktors XII steigert sich die fibrinolytische Aktivität, die die Fortsetzung der Blutungen begünstigt. Fortschreitend entwickelt sich das klinische Bild einer **DIC**. Wegen der Blutungen kann der Hämatokrit-Wert sinken.

Die retroperitoneale-peritoneale Blutung und ein signifikanter Flüssigkeitsverlust gehen unbedingt mit der Irritation des Peritoneums und dem Bild eines "**akuten Abdomens**" einher. Zu den, für das akute Abdomen charakteristischen **Schmerzen** trägt auch die Schädigung und die Kompression der Nerven um das Pankreas bei. Die gastrointestinalen Blutungen und die Irritation des Peritoneums verursachen **Ileus-Subileus**, und oft **Erbrechen**. Die lokale ödematöse Schädigung kann die Obstruktion der Gallenwege begünstigen. In diesen Fällen ist der **Ikterus** ausgeprägt.

Die freigesetzten Enzyme geraten gemeinsam mit den vasoaktiven (vasodilatatorischen) und permeabilitätssteigernden Stoffen (z.B. Bradykinin, Histamin), bzw. mit den aus den beschädigten Geweben stammenden toxischen Produkten (**MDF** = myokardial depressiver Faktor) und mit den gerinnungssteigernden Faktoren (Gewebethromboplastin), über die Lymphwege (die Leber umgehend) in den systemischen Kreislauf. (Das widerspiegelt das Ansteigen der Werte von Serum-Amilase, -Lipase, und Transaminase.) Der MDF gibt dem Schock eine kardiogene Komponente zu. Der Anstieg des Phospholipase A₂-Spiegels beschleunigt die Entstehung des **ARDS**, aber die gastrointestinalen (**nicht-okklusive mesenteriale Ischämie**), renalen (**ATN**) Folgen des Schocks entstehen auch sehr schnell. Metabolische und respiratorische Azidose, Hypoxämie melden sich rasch.

Die Betroffenheit der endokrinen Funktion des Pankreas wird vom Anstieg des **Blutzuckerspiegels** angezeigt.

Jede Nahrungszufuhr steigert die Sekretin- und CCK-Produktion und die Wirkung dieser, bzw. die enzymproduzierende Aktivität der pankreatischen Azinuszellen. Dadurch verschlechtert sich der Zustand dramatisch. Eben deshalb ist eine **orale Ernährung vorübergehend verboten!** - notfalls parenterale Ernährung oder Ernährung über eine jejunale Sonde sind möglich.

Bei mehr als der Hälfte von den Fällen gibt es eine gramnegative Superinfektion. Aus den nekrotischen Regionen können später Fistel, Abszesse, Zysten (in der Wirklichkeit Pseudozysten ohne Epithelfutter) entstehen. In diesen Fällen kann es auch zur Entstehung von chronischer Pankreatitis kommen. Die übriggebliebenen intakten Bereiche können jedoch im Allgemeinen eine normale Pankreasfunktion sichern: *restitutio ad integrum* ist möglich.

7.5.2. PANCREATITIS CHRONICA

Die akute Pankreatitis wandelt sich selten in eine chronische um, d.h., die chronische Form fängt latent, mit kleineren und größeren akuten Schüben, aber nicht

mit einer echten akuten Pankreatitis an. Dennoch kann jeder Faktor, der akute Pankreatitis verursachen kann (z.B. Alkoholwirkung, Hypertriglyzeridämie), die Progression der chronischen Form verschlechtern. Der Auslöser lässt sich nicht immer nachweisen, aber die Faktoren, die eine Verschlechterung bzw. akute Exazerbationen hervorrufen, soll man vermeiden.

Die akuten Symptome können auch sehr heftig sein, aber die chronische Malabsorption und der Schmerz deutlich verschlechtern den Allgemeinzustand und die Lebensqualität des Kranken auch ohne diese Ereignisse. Charakteristisch ist weiter der Diabetes mellitus (sekundär, mit Insulinmangel). Der Prozess progrediert, am Ende existiert weder die exokrine noch die endokrine Funktion.

DIE HÄUFIGSTEN URSACHEN

Chronischer Alkoholismus: Wegen des hohen Alkoholdehydrogenasegehalts des Pankreas wird mehr Alkohol in dieser Drüse in toxischen Azetaldehyd umgewandelt. Das inzwischen produzierte NADH beschädigt den Zellstoffwechsel (die NAD/NADH-Proportion sinkt = Pseudohypoxie, die einen anaeroben Stoffwechsel, eine Laktatazidose bedeutet). Mindestens wird am Anfang mehr viskoser Saft produziert, die trypsinhemmende (α 1-antitrypsin) Wirkung wird vermindert (das Trypsinogen aktiviert sich leichter), und der Tonus des Sphinkter Oddi steigert sich.

Idiopathische, meistens im hohen Alter, durch autoimmunen Mechanismus entstehende Formen sind relativ häufig.

Mukoviszidose: eine genetisch bedingte Krankheit, die schon im Kindesalter chronische Pankreatitis verursachen kann.

Chronische eiweißarme Ernährung (schon ab Kindesalter charakteristisch): es steht vermutlich im Hintergrund, dass das Sekret wegen seiner verlangsamten Entleerung viskoser wird. Folglich entstehen Eiweißablagerungen (Proteinpräzipitate) in den Gängen, die zur Obstruktion führen. Auch der Mangel an den essenziellen Fettsäuren, Zn, Se, Cu ruft die Entstehung der chronischen Pankreatitis hervor. Im Falle von Kwashiorkor kann neben der Protein- Energie-Malnutrition auch das Aflatoxin eine Rolle spielen.

Chronische Hyperkalzämie: die sich in den Gängen niederschlagenden Kristalle bilden, gemeinsam mit den Eiweißen des Sekrets, Pfropfe und Pankreassteine, die die einzelnen Gänge verschließen. Das kommt beim Proteinmangel leichter vor, weil das Ca, beim Mangel an einem speziellen Ca-stabilisierenden Protein, leichter ausgefällt wird.

Die Kompression des Ductus: Tumor, Vernarbung, Zysten tragen zur Entstehung von einer chronischen Pankreatitis durch wiederholte oder andauernde Obstruktionen bei.

In Zuständen, wo die **Pankreasflüssigkeit langfristig überproduziert** wird (wegen der Überproduktion vom Gastrin, Sekretin, CCK, VIP, oder wegen des unzureichenden hepatischen Abbaus dieser Hormone bei Zirrhose), ist die Gefahr einer chronischen Pankreatitis größer.

Hyperlipoproteinämien: eine Anhäufung von VLDL, Chylomikron. Eine fettreiche Diät ist schädlich.

Es weist auf die Rolle **genetischer Faktoren** hin, dass die Entstehung einer chronischen Pankreatitis bei Personen mit einer Blutgruppe "0" viel häufiger ist. (So ist auch die zystische Fibrose und die meisten Typen der Hyperlipoproteinämien genetisch bedingt.)

IHR PATHOMECHANISMUS, IHRE FOLGEN

Der Druck ist groß in den verschlossenen Ductus. Enzyme werden ins Interstitium gepresst, sie aktivieren sich, verursachen wiederholt kleinere Gewebeerstörungen, mit einer, für die chronischen Entzündungen charakteristischen, fibrotischen Gewebeer vermehrung. Das Ductusepithel wandelt sich um, ein fibröses Bindegewebe bildet sich zirkulär, den Ductus weiter verengend. Das Bindegewebe breitet sich zu den beschädigten Geweben aus, vernarbt und presst Nerven (das ist die Erklärung für die Schmerzen). Die Situation wird besonders von reichlicherer Nahrungsaufnahme erschwert: das Sekretin und das CCK des Duodenums stimuliert die Produktion von Verdauungsenzymen, die den pankreatitischen Zustand akut verschlechtert, — in diesen Fällen steigen auch die Serum-Amylase- und Lipasewerte bedeutend an. Mit der Zeit entwickelt sich die Atrophie der Azinuszellen, die Menge der in den Darmtrakt zu entleerenden Pankreasenzyme vermindert sich, was im weiteren chronische Verdauungsstörungen, komplexe Malabsorption verursacht. Bei kleinerer (aber öfterer) Nahrungszufuhr ist die Progression langsamer, aber der Zustand kann auch ohne den Auslösergrund weiter schlechter werden.

Folgen: Der Gewichtsverlust und der Durchfall können durch ein komplexes *Malabsorptionssyndrom* erklärt werden, der *Schmerz* dadurch, dass die Nerven von fibrotischen Fasern gedrückt werden. Besonders ernsthaft ist der Fettverlust bei der Malabsorption, aber es ist nur bei einer Lipaseaktivität unter 10% bedeutend (und die mittelkettigen Fettsäuren können auch noch in diesem Zustand absorbiert werden). Der Eiweißverlust erreicht auch nur bei verbreiteter Schädigung ein ernsthaftes Maß. Später wird auch der Kohlenhydratabbau gestört, aber es verursacht gewöhnlich keine bedeutende Symptome. Lipasemangel beeinflusst (in der Anwesenheit von Galle) die Absorption der fettlöslichen Vitamine nicht beträchtlich. Es kann B₁₂-Mangel entstehen, weil sich das Vitamin jetzt an die wegen Trypsinmangel ungespaltenen Eiweiße binden kann (statt an Intrinsic Factor).

Die Labilität des Glukosestoffwechsels bedeutet anfangs eher eine verminderte Glukosetoleranz, aber in der späteren Phase wird auch das endokrine Pankreas insuffizient, d.h., es entwickelt sich ein *Diabetes mellitus* mit absolutem Insulinmangel (es erinnert an DM 1, Kapitel 9.2.2.) (jetzt aber sinkt auch die Glukagonproduktion).

7.6 DIE STÖRUNGEN DES HEPATOPORTALEN SYSTEMS

7.6.1. LEBERFUNKTIONEN UND IHRE STÖRUNGEN. COMA HEPATICUM.

Die mehr als 1000 Funktionen der Leber untersucht man in unterschiedlichen Gruppen. Diese Gruppen sind: die Rolle der Leber im intermediären Stoffwechsel, im Stoffwechsel und in der Speicherung von Vitaminen, die Entgiftungsfunktionen, Gallenbildung, und sonstige (Salz/Wasser Haushalt, immunologische/hämatologische/endokrine) Rollen.

7.6.1.1. INTERMEDIÄRER STOFFWECHSEL BEI LEBERERKRANKUNGEN

Kohlenhydrate:

Im Normalfall ist die Leber die wichtigste Quelle des Nachschubs für den Blutzucker, sogar nach Nahrungsaufnahme, denn den größten Teil des absorbierten

Zuckers nimmt die Leber auf und dagegen mobilisiert sie für den Nachschub aus dem vorhandenen Glykogen. In Lebererkrankungen kommt sowohl Hypoglykämie als auch Hyperglykämie vor. Der Erstere ist vor allem für ernsthafte akute, oder für chronische Schädigungen in der Endphase und für Alkoholvergiftung charakteristisch. In anderen Fällen ist eher eine „diabetoide“ Blutzuckerbelastungskurve wegen der portalen Shuntbildung (die kranke Leber nimmt den absorbierten Zucker nicht auf), oder ein höherer Blutzuckerwert im Nüchternzustand typisch. Da ist der Insulinwert höher, und der Spiegel der einzelnen insulinantagonistischen Hormone (GH, Cortisol, Glukagon) kann auch höher sein, weil sie von der Leber weder gebunden, oder abgebaut, noch eliminiert werden.

Eiweiß-, Aminosäurestoffwechsel:

Im Allgemeinen nimmt die Proteinsynthese ab (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Transportproteine), obwohl sie gegebenenfalls auch zunehmen kann (z.B. Akutphasenproteine). Der Spiegel der leberspezifischen Enzyme, z. B. alkalische Phosphatase (bei Cholestase), Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), mehrere Transaminasen (AST, ALT, frühere Benennung: GOT, GPT) wächst in dem Plasma. Der Eiweißkatabolismus nimmt auch ab (z.B. der Katabolismus des Plasminogenaktivators nimmt ab, deshalb ist eine erhöhte Fibrinolyse möglich, es nimmt auch der Abbau von vasodilatatorischen Peptiden ab). Abnormale Proteine können entstehen (Dysfibrinogenämie, Alpha-Fötoprotein). Die Harnstoffsynthese wird auch vermindert (deshalb nimmt der Ammoniumspiegel des Plasmas zu).

Die Leber kann die aromatischen Aminosäuren nicht aufnehmen, deshalb wächst ihr Plasmaspiegel gegenüber den der verzweigt-kettigen. Das Überwiegen der aromatischen Aminosäuren wird bei der Synthese der falschen Neurotransmitter wichtig.

Lipide:

In pathologischen Fällen steigt der Fettgehalt der Leber an (sogar von 5% auf 50%), /Steatosis hepatis/. Der häufigste Grund ist dafür die Störung der Eiweißsynthese und die Bildung von ungenügenden (oder pathologisch zusammengesetzten) Apoproteinen. Im Blut erscheinen cholesterinreiche pathologische Lipoproteine (z.B. LPX bei Gallenstauung), die, in die Membran der roten Blutkörperchen eingebaut, die Resistenz dieser mindern, und Neigung zur Hämolyse verursachen. Auch der Plasmaspiegel der Lipoproteine steigt, charakteristisch ist die Hyperlipoproteinämie Typ III. Eine geregelte Entfernung des Cholesterins liegt einzigartig in der hepatischen Entfernung. In der Leber kann eine starke Störung der Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren (Cholsäure, Chenodesoxycholsäure) auftreten. Die Konjugation mit Taurin/Glyzin kann gestört werden, bzw. die Entleerung der Gallensäuren kann ungenügend sein, damit kann die geregelte Cholesterinelimination unzureichend werden.

7.6.1.2. VITAMINSTOFFWECHSEL UND SPEICHERUNG

In erster Linie werden die fettlöslichen Vitamine A und D, aber außerdem noch Folsäure und Vitamin B₁₂, in bedeutender Menge in der Leber gespeichert. Zur Freisetzung von Vitamin A werden in der Leber produzierte Transportproteine (Retinol-binding Protein) gebraucht. Der Mangel an diesen erzeugt eine intrazelluläre Vitaminakkumulation und Zellschädigung. Die Vitamin-A speichernden Ito-Zellen haben eine zentrale Rolle in der Entstehung der Zirrhose (s. 7.6.1.7.). Auch zur Bildung von aktivem Vitamin D wird die Wirkung der 25-Hydroxylase der Leber gebraucht. Das

Vitamin K ist bei der Bildung von Gerinnungsfaktoren wichtig und - obwohl das Vitamin K in der Leber nicht gespeichert wird, ist seine Wirkung zu den normalen Leberfunktionen gebunden.

7.6.1.3. ENTGIFTUNG IN DER LEBER

Die meisten, zu entgiftenden fettlöslichen Stoffe gelangen durch einen passiven Transport aus dem Kreislauf in die Leberzellen. Hier binden sie sich an Y und Z Proteine, dann werden sie metabolisiert (mit der Hilfe von Zytochrom P-450) und sie werden durch Konjugation (z. B. durch Anbindung von Glukuronsäure, Taurin) wasserlöslich. Obwohl die Metaboliten gegebenenfalls noch toxischer sind als der ursprüngliche Stoff, wird die konjugierte Form durch aktive Exkretion in den Darm abgelassen. Wasserlösliche Stoffe brauchen zur Entgiftung keine Konjugation, diese werden einerseits mit der Galle andererseits durch die Nieren entleert.

Die Entgiftungsstörungen der Leber können aus folgenden Gründen entstehen: Kreislaufstörung der Leber, Transportstörung zwischen den Blut- bzw. Leberzellen, Störung der intrazellulären Stoffwechsel oder zu langsame Exkretion. Wenn die Entgiftung langsam ist, bleibt das Toxin (und sein Stoffwechselprodukt) länger in den Leberzellen, die beschädigt und nekrotisiert werden, und es entsteht eine Zirrhose.

Die wichtigsten Stoffgruppen, die entgiftet/metabolisiert oder mithilfe der Leber entleert werden: 1) Ammonium, 2) Alkohol, Medikamente, Xenobiotika (= "körperfremde Stoffe"), die miteinander im Wettbewerb stehen und den Stoffwechsel des anderen erschweren, 3) Bilirubin und Gallensäuren.

Entgiftung des Ammoniums:

Im Harnstoffzyklus (Abb. 5.12.) bildet die gesunde Leber aus Ammonium und Kohlendioxid Harnstoff, der wasserlöslich ist, in den Kreislauf tritt, und durch die Nieren entleert wird. Bei der Leberinsuffizienz wird die Entgiftung des, aus mehreren Quellen stammenden (Desaminierung der Eiweißstoffe, der Glutaminabbau der Nieren, der bakterielle Abbau der Eiweißstoffe des Darminhaltes) Ammoniums schwer beschädigt. Das sich ansammelnde Ammonium ist stark giftig, besonders im zentralen Nervensystem, und führt zur Entstehung von hepatischer Enzephalopathie. Bei portaler Stagnation verursacht das aus dem Darm stammende Ammonium die hepatische Enzephalopathie, weil das Blut der portalen Ader die Leber umgeht (Shunt).

Entgiftung des Alkohols:

Die Entgiftung des Alkohols bedeutet der Abbau von Alkohol in der Leber. Der Alkohol, der in der Leber nicht abgebaut wird, wird aus dem Kreislauf durch die Nieren entleert.

Der maximale Ethanolabbau, bei einem Alkoholspiegel über 50 mg/dl beträgt etw. 10 g/Stunde (das bedeutet etw. 7 cal/g Energie), der Rest über diesen Wert hinaus gerät in den Urin. Der Alkohol also, obwohl er den Energiebedarf an sich nicht decken kann, bedeutet, neben einer ausreichenden Nahrungszufuhr, überflüssige Kalorienzufuhr.

Die Alkoholdehydrogenase, das mikrosomale Ethanol-oxidierende System (MEOS) und die peroxisomale Katalase katalysieren in der Leber die Umwandlungsprozesse: Ethanol → Azetaldehyd → Essigsäure (bzw. im Wettbewerb mit dem Ethanol, auch die Umwandlung von Methanol → Formaldehyd → Methansäure). Unter diesen sind die Aldehyde (besonders der Formaldehyd) sehr

toxisch, die sogar in den Kreislauf gelangen, an Albumin gebunden relative lange im Kreislauf bleiben und neben der Leber auch noch andere Organe beschädigen können. Beim Abbau von Alkohol entstehen auch kurzlebige, stark schädigende reaktionsfähige freie Radikale. (Die Kompetition von Ethanol-Methanol erklärt, dass bei Methanolvergiftung Ethanol helfen kann: es wird weniger Formaldehyd gebildet, inzwischen entleert sich das wasserlösliche Methanol auch renal, so ist seine toxische Wirkung weniger schädlich.)

Die Reaktionsgeschwindigkeit in der Leber wird von der NAD-Menge (das NAD nimmt den Wasserstoff aus der Dehydrogenierungsreaktion des Alkohols auf), bzw. von der Geschwindigkeit der Rückoxidation des im Prozess entstandenen NADH's entschieden. Das NADH hat bei der Rückoxidation zu NAD eine reduzierende Wirkung, deshalb wandelt sich das Pyruvat sukzessiv in Laktat um und die Möglichkeit der Glukoneogenese nimmt ab (bzw. die Fettsynthese steigert, die Fettsäurenverbrennung mindert sich). Im Prozess entstehen leichte Laktatazidose und Hypoglykämie (und Hyperlipämie, eventuell Ketose). Wenn das Pyruvat wenig ist, nimmt die NADH-Menge leichter zu, der Alkoholabbau ist langsamer (mehr bleibt in der Aldehydform stecken) und seine Toxizität ist größer, - das sehen wir z. B. im Hungerzustand, und damit lässt sich auch die kleinere Alkoholtoxizität nach einer kohlenhydratreichen Diät erklären.

Bei Indianern, fernöstlichen Völkern und bei Frauen (egal zu welchem Ethnikum angehörend) ist die weitere Umwandlung der Aldehydform langsamer, die größere Toxizität lässt sich damit erklären. Bei chronischem Alkoholeinfluss wächst die Bildung von MEOS und Zytochrom P-450, unter akutem Einfluss dagegen wird die oxidative Detoxikation gehindert und die Toxinwirkung ist verlängert. In akutem Fall bedeutet das die anwachsende Wirkung von anderen Toxinen (Medikamenten, Xenobiotika) bzw. in der Gegenwart von anderen Toxinen ist auch die Toxizität des Alkohols stärker. Dagegen muss man in chronischen Fällen an andere Medikamenteninteraktionen bzw. an schnellere Medikamentenelimination denken.

Die Detoxikation/Entleerung von Bilirubin und den Gallensäuren

Im Normalfall ist der Wert von Serum-Bilirubin 5-17 $\mu\text{mol/L}$, dessen Mehrheit in nicht konjugierter Form in Albuminbindungen zu finden ist (=indirekt), dieser Molekülkomplex ist wegen des Albumins sehr groß und kann in den Nieren nicht gefiltert werden. Andere Moleküle (Salizylat, Sulfonamid, usw.) konkurrieren, sie können das Bilirubin vom Albumin verdrängen, das so freigesetzte, nicht konjugierte Bilirubin ist stark toxisch. Weniger als 10% des Bilirubins ist mit einer polaren Gruppe (z. B. Glukuronsäure) konjugiert (=direkt), dieser wasserlösliche, relativ kleine Molekülkomplex ist in den Nieren filtrierbar, aber unter normalen Verhältnissen wird es aus den Leberzellen sekretiert, es wird gemeinsam mit der Galle in den Darm und in den enterohepatischen Kreislauf freigesetzt, bzw. es wird mit dem Stuhl entleert. Wenn der Wert des direkten Bilirubins in dem Plasma lange anhaltend steigt, wird ein Anteil von ihm kovalent an Albumin gebunden, so bleibt es lange im Kreislauf, bzw. das kovalent gebundene, direkte Bilirubin kann im Interstitium abgelagert werden. Dieses Bilirubin kann Gewebeschädigung verursachen.

Detoxikationsprozess bedeutet: das Bilirubin wird in die Leberzellen aufgenommen; Konjugation (vor allem mit Glukuronsäure); Sekretion aus den Leberzellen in den Darm. Aus dem Darm wird viel davon in UBG-Form resorbiert: der enteropathische Kreislauf (die Anwesenheit einer geringen Menge Bilirubin im Serum) ist wahrscheinlich wegen der radikalbindenden-antioxidanten Eigenschaft des Bilirubins

(bzw. der Bilirubinderivate) nötig. Die Gallensäuren (Cholsäure und ihre Derivate), die die Spaltenprodukte des Cholesterins sind, werden grundsätzlich in der Leber gebildet, und werden in mit Taurin oder Glyzin konjugierter Form von hier sekretiert. Sie nehmen dann an einem, dem Bilirubin ähnlichen, enterohepatischen Kreislauf teil. Bei Gallenwegobstruktion werden nicht nur das Bilirubin, sondern auch die Gallensäuren akkumuliert. Ihr Spiegel im Kreislauf erhöht sich, bzw. sie werden, dem kovalent gebundenen direkten Bilirubin ähnlich, in den Geweben akkumuliert, wo sie nicht spezifische Nervenendungen stimulieren können (das ist die Ursache des Juckreizes bei Ikterus).

Schritten des Bilirubinstoffwechsels:

- Hämoglobin (von alten roten Blutkörperchen, von erythroiden Zellen dissoziieren das Globin und das Fe ab)
- Häm (Ursprung: Hb, Myoglobin, Häm-enthaltende Enzyme, Cytochromen) (Weiterbildet: Hämoxidase mit hoher NO-Affinität, dies wächst auch bei Stress)
- Biliverdin (bildet sich im RES mit wenig CO)
- Bilirubin (durch Einwirkung von Biliverdin-Reduktase, Transport in die Leberzellen)
- Bilirubin-Glukuronid (in den Leberzellen durch die Einwirkung von Glukuronyl-Transferase), dies wird mit der Galle sekretiert, die Regurgitation in den Sinusoiden ist minimal.
- Urobilinogengruppe (UBG: wird im Darm gebildet, ein großer Anteil davon gerät durch den enterohepatischen Kreislauf in die Leber, bildet sich in direktes Bilirubin zurück und wird neu sekretiert, der Rest von UBG umgeht die Leber und gelangt in den Kreislauf, daher wird er in den Glomeruli filtriert, wird mit dem Urin entleert)
- die im Darm gebliebenen UBG-Derivate, Sterkobiline werden mit dem Stuhl entleert.

*Störungen des Bilirubinstoffwechsels, **Hyperbilirubinämien** (Abb. 7.19)*

Allgemeine Gründe: Gesteigerter Hämabbau, verminderte hepatische Aufnahme, Glukuronidierungsstörungen, - diese gehen mit Anhäufung von indirektem Bilirubin einher. Bei der Störung der Sekretion der glukuronidierten Form steigt der Spiegel des direkten Bilirubins. Bei prähepatischen Störungen (z.B. Hämolyse) steigt der Spiegel des indirekten Bilirubins, bei den posthepatischen (z.B. Gallenstein) der des direkten Bilirubins in dem Plasma; während die Veränderungen bei generalisierten Störungen der Leberzellen (z.B. Hepatitis) kombiniert vorkommen: wegen der verminderten hepatischen Aufnahme und der verringerten Glukuronidierung steigt die Menge des indirekten, wegen der Sekretionsstörung die des direkten Bilirubins.

Bei indirekter Hyperbilirubinämie wegen gesteigerter Hämolyse steigern die Leberzellen ihre Funktion. Es wird mehr direktes Bilirubin gebildet und in den Darm transportiert, deshalb wird die Farbe des Stuhls dunkler (Pleiochromie). Wegen der vergrößerten UBG-Bildung und -Resorption gerät mehr UBG auch in den Urin, im Urin gibt es aber kein Bilirubin. Es gibt Ikterus.

Bei direkter Hyperbilirubinämie wegen Gallenwegobstruktion gelangt das normal gebildete, direkte Bilirubin nicht in den Darm, der Stuhl ist deswegen hell (acholisch) und fettig, in den Urin gelangt kein UBG (weil es in dem Darm nicht gebildet wird), direktes Bilirubin wird aber in dem Urin in bedeutender Menge vorhanden sein. Es gibt Ikterus.

Im Falle von Leberzellenschädigung kann die Leber nur weniger direktes Bilirubin bilden, nicht alles davon gerät in den Darm, sondern ein Anteil kommt in den Kreislauf zurück: ein Ikterus entsteht, wegen direkter + indirekter Hyperbilirubinämie. In den Darm kommt weniger direktes Bilirubin, der Stuhl ist deshalb hell, sein Fettgehalt ist groß, es wird auch weniger UBG gebildet, aber das resorbierte UBG kann die Leber an den enterohepatischen Kreislauf nicht vollständig anschließen, deshalb gerät mehr UBG in den Urin. In dem Urin ist auch das direkte Bilirubin nachweisbar.

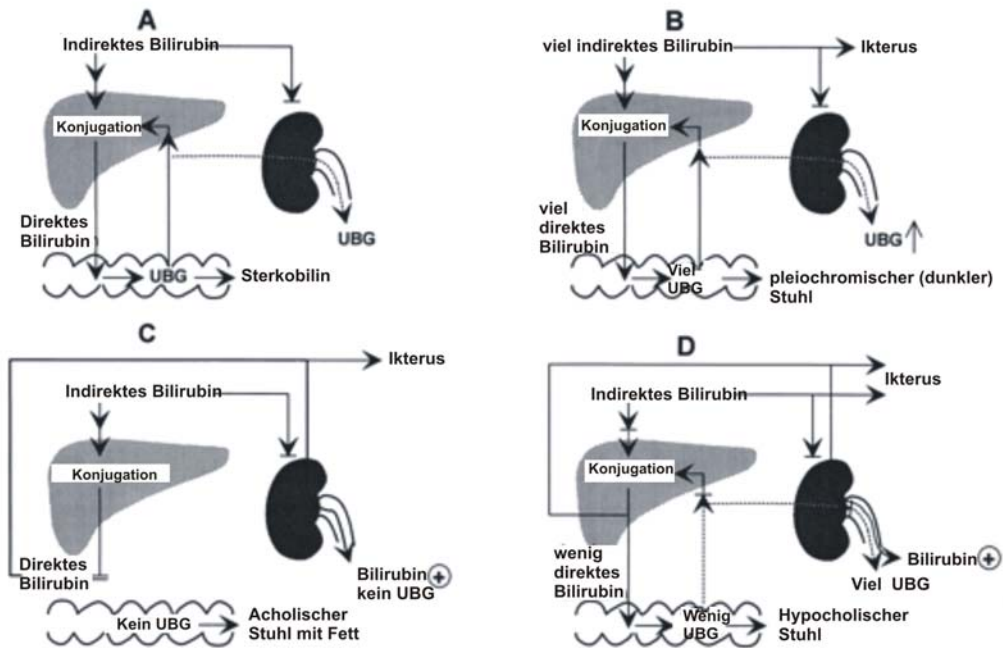


Abb.7.19: Bilirubinstoffwechsel und seine pathologische Veränderungen: A: normale Prozesse, B: hämolytischer Ikterus, C: posthepatische Obstruktion, D: generalisierte Leberschädigung.

Shunt-Hyperbilirubinämie: Obwohl der Lebensdauer der roten Blutkörperchen nicht kürzer wird, die Symptome des hämolytischen Ikterus dauern an (kommt z. B.: bei Leukämie, perniziöse Anämie vor).

Ikterus neonatorum: Bei einer zunehmenden Hämolyse des fötalen Hb funktionieren die Enzyme der Glukuronidierung nicht ausreichend (Barbituraten aktivieren die Enzyme).

Die Gilbert-Krankheit: Der Transport der Gallenfarbe, aus dem Blutplasma in die Leberzellen ist nicht ausreichend.

Hemmung der Glukuroniltransferase: Das Pregnandiol der Muttermilch hemmt die Glukuronidierung in den Leberzellen.

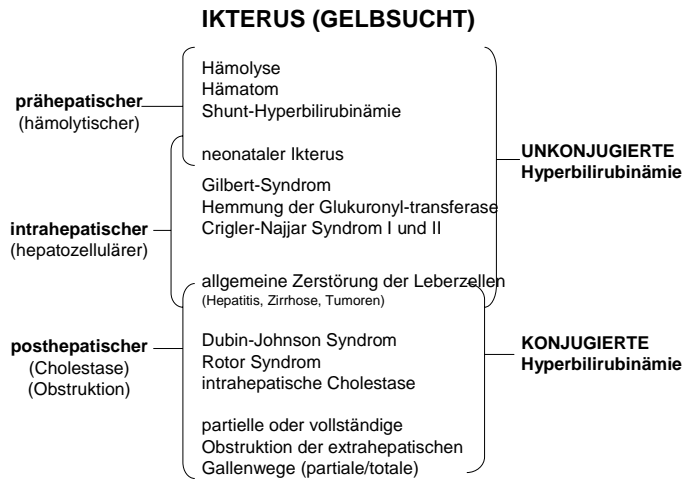
Crigler-Najjar Syndrom: Wegen der Defizienz des Transferaseenzym kommt die Bilirubinkonjugation nicht zustande (nach Heftigkeit unterscheiden wir Stärke I. und II.).

Dubin-Johnson Syndrom: Die Entleerung des konjugierten Bilirubins aus den Leberzellen kommt nicht zustande, aber es gibt keine Gallenwegobstruktion.

Rotor-Syndrom: Die Entleerung des konjugierten Bilirubins aus der Leber ist mangelhaft.

Intrahepatische Cholestase: Medikamentöse-, postoperative-, Schwangerschaftscholestase, bzw. Hepatitis, biliäre Zirrhose sind die wichtigsten Auslöser.

Gallenwegverschluss: Stein, Verengung, Lymphknoten, andere Kompression.



Der Farbton des Ikterus hängt von seinem Ursprung ab. Bei dem parenchymatösen Ikterus (Hepatitis) ist der rötliche *Rubinikterus* typisch, für die Hämolyse ist der hellgelbe *Flavinikterus* charakteristisch. Obstruktion geht mit grünlichem *Verdinikterus* einher, in lange andauernden Fällen (Tumoren) kann dunkle *Melas-Ikterus* entstehen. Der Farbton hängt einerseits von dem angehäuften Farbstoff, andererseits von der Durchblutung der Haut ab.

Die Toxizität des Bilirubins:

Der Ikterus ist eigentlich nur die Ablagerung des Bilirubins im Interstitium, die an der Haut, bzw. der Sklera gut sichtbar ist. Obwohl die Hämoxydase, NO, CO, die Durchblutung der Gewebe verbessern, und das Bilirubin in kleiner Menge die freien Radikale bindet, bei einer großen Bilirubinkonzentration ist die Toxizität bedeutend. Eine Gefahr bedeutet das vom Albumin abgespaltete, nicht konjugierte Bilirubin, das durch die schwache Blut-Liquor-Schranke passieren kann. Bei Neugeborenen (besonders bei einem hypoxischen-septischen Frühgeborenen) kann das einen Kernikterus (Einlagerung von Bilirubin und Degeneration in den Kerngebieten des Gehirns, in den Basalganglien) verursachen, (bei Erwachsenen ist die Funktion der Blut-Liquor-Schranke besser und die Bilirubinoxidase funktioniert auch). Das lipophile Bilirubin knüpft sich an die Phospholipidmembran der Zellen, hemmt die, an die Membran gebundenen Enzyme, lähmt die Funktion der Mitochondrien. Im Gehirn führt das zu der Störung der synaptischen Neurotransmission, zu EEG-Störungen, letztens zur Retardation. Auch andere Zellen kann das Bilirubin beschädigen: in der Pathogenese der biliären Zirrhose spielt es eine Rolle, auch die Nierentubuluszellen sind dafür empfindlich. Das kovalent gebundene, direkte Bilirubin häuft sich im Interstitium auf, von hier beschädigt es die Gewebe. Für einige Symptome (Jucken) des Ikterus sind eher die, auf gleicher Weise anhäufenden Gallensäuren verantwortlich.

7.6.1.4. DIE STÖRUNGEN DER GALLENBILDUNG

Die von der Leber gebildete Galle ist eine Gallensäuren (Cholsäurederivate), Bilirubin, Cholesterin, Lecithin (und Phospholipide), und Elektrolyte enthaltende Lösung, deren Menge zu der Menge der Gallensäuren in Relation steht. Die produzierte Galle kommt erst mit der Nahrung in den Dünndarm, sonst wird sie in der Gallenblase gespeichert und gedickt. Das Sekretin steigert vor allem die Produktion von Bikarbonat und Elektrolyt enthaltender Galle, während die Entleerung der Galle von dem CCK stimuliert wird. Die Rolle des Lecithins ist vor allem die, von Gallensäuren umgebenen Cholesterinpartikel in einer Lösung von Mizellarer Struktur zu halten, - ohne diese bildet das Cholesterin eher Kristalle, die den Grund einer Gallensteinbildung bilden kann.

Die Rolle der Galle :

1) Die in den Darm geratene Gallensäuren binden sich mit ihrem lipophilen Teil an den Fettpartikeln (und an den fettlöslichen Vitaminen) der Nahrung, ihr hydrophiler Teil ermöglicht, dass die Nahrung in wässriger Phase bleibt (detergierende Wirkung), was die Grundbedingung der Verdauung und Absorption von Lipiden ist. Die konjugierten Gallensäuren werden größtenteils durch aktiven Transport im Ileum rückresorbiert (später werden sie aus dem Kreislauf in die Galle sezerniert = enterohepatischer Kreislauf) und nur ein kleines Prozent gelangt in das Kolon, wo sie unter bakterieller Einwirkung dekonjugiert werden, und die hierher gelangte, wenige Gallensäure stimuliert die Mukosa des Dickdarms, steigert die Wassersekretion, begünstigt die Stuhleentleerung. Die aus dem Darm rückresorbierten Gallensäuren werden neu sezerniert, um ihre detergente Funktion wieder erfüllen zu können.

2) Gemeinsam mit der Galle können Bilirubin, Cholesterin, andere Verbindungen mit Steroidstruktur, Arzneimittel, Xenobiotika, Stoffe toxischer Wirkung, entleert werden. Das heißt, die Gallensekretion hat eine, den Nieren ähnliche Ausscheidungsfunktion. Das Bilirubin (als UBG) und das Cholesterin können als Endergebnisse des enterohepatischen Kreislaufs neu verwendet werden.

Störungen der Gallenbildung sind für Leberzellenschädigungen charakteristisch, Störungen der Gallenentleerung sind dagegen entweder für extra- oder intrahepatische Obstruktion, Cholestase typisch. Bei Mangel an Galle tritt Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen auf, und die Entgiftungsfunktion verschlechtert sich. Bei einer gesteigerten Sekretin- und CCK-Wirkung wird mehr Galle produziert und ausgeschieden. Bei Kurzdarmsyndrom gelangt mehr Gallensäure in das Kolon, das zum Durchfall führt. Bei einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms tritt die Dekonjugation der Gallensäuren bereits in dem Dünndarm ein, die einerseits den Dünndarm stimuliert, seine Sekretion steigert, andererseits können die dekonjugierten Gallensäuren ihre Rolle in der Absorption der Fette nicht erfüllen.

7.6.1.5. WEITERE LEBERFUNKTIONEN

Endokrine Störungen: Im Normalfall werden das Insulin, das Glukagon, das Sekretin, das CCK, die Steroidhormone (Östrogen) teilweise in der Leber inaktiviert (die Steroide werden mit der Galle entleert), deshalb mindert sich ihr Metabolismus bei einer Leberschädigung. In beiden Geschlechtern mindert sich die Menge der Gonadotrophormone, Hypogonadismus kommt oft vor, bei Männern, wegen des hohen Spiegels der nicht-inaktivierten Östrogene, geht es mit Feminisation einher.

Störungen des Salz/Wasser-Haushalts können vor allem auf die, die Leberkrankheiten begleitende portale Stauung, Aszitesbildung zurückgeführt werden. Die Störungen des Salz/Wasser-Haushalts haben teilweise endokrine Gründe (die relative Überfunktion des RAAS, die Unzulänglichkeit der natriuretischen Faktoren), die Salz/Wasser-Retention verursachen können. Die verminderte Wasserausscheidungsfähigkeit und die regelmäßige Wasserintoxikation (bedeutende Verminderung von Serum-Na) können auf eine gesteigerte ADH-Sekretion zurückgeführt werden, die wahrscheinlich von den hepatischen Osmorezeptoren verursacht worden sind. Zur Oligurie tragen auch die Verminderung der Nierendurchblutung (hauptsächlich die der Rindenschicht) und die Verringerung der einzelnen Nierenfunktionen bei. Das ist aber gleichzeitig der Grund für die Symptome von dem **hepatorenenalen Syndrom** (HRS).

7.6.1.6. DIE HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE, LEBERKOMA

Bei der schweren generalisierten Leberinsuffizienz entstehende hepatische Enzephalopathie ist ein komplexes neuropsychiatrisches Krankheitsbild (es geht mit

Asterixis, d.h. mit Flapping-Tremor („Flügelschlagen“, EEG-Veränderungen, Depression und Verwirrtheit einher). Die Bewusstseinsstörungen werden mit schwankendem Ablauf immer ernster, sie erreichen den schlimmsten, verhängnisvollen Zustand, das Koma bzw. die Bewusstlosigkeit. Im Hintergrund steht eine Störung der Stoffwechsel- und Entgiftungsfunktion der Leber, die die Funktion der Gehirnzellen beeinträchtigen.

Der Grund dafür kann eine hepatozelluläre Läsion (Zirrhose, Hepatitis, Lebertumor, Toxine /CCl₄, Halothan, Pilzgift, Alkohol, INH=Isoniazid Antituberkulotikum/, intra- bzw. extrahepatische Cholestase, vererbte Störungen /Mukoviszidose, α₁-Antitrypsinmangel, Glykogenosen/), und/oder eine portale Enzephalopathie (portale Hypertension, wegen der portokavalen Anastomosen gehen die Toxine die Leber um und gelangen ins Gehirn) sein.

Der Pathomechanismus der hepatischen Enzephalopathie (siehe weiter Abb. 7.21)

- 1) Wegen der Funktionsstörung der Blut-Liquor-Schranke
 - wächst die Permeabilität nicht spezifisch, die ins Gehirn gelangten Neurotoxine hemmen die Na/K-ATPase, was die Funktion der Gehirnzellen stört
 - steigern sich die nicht-spezifischen Transportprozesse, z.B. mehr kurzkettige Fettsäuren (SCFA: short chain fatty acids) gelangen ins Gehirn, die das Gehirn nicht abbauen kann (im Gehirn gibt es keine β-Oxidation) - diese Fettsäuren sind toxisch
 - wächst spezifisch der Transport der aromatischen Aminosäuren (Phe, Tyr, Trp), (gegenüber den verzweigtkettigen, die in den Muskeln metabolisiert werden). Diese sollten nämlich von der Leber abgebaut werden, jetzt sind sie aber angehäuft. Aus einem Anteil der aromatischen Aminosäuren bilden sich catecholaminartige Stoffe (falsche Transmitter, z.B. Oktopamin), diese verdrängen die normalen Transmitter. In anderen Fällen bilden sich mehr echte Transmitter (Serotonin).
- 2) Funktionsstörungen wegen der Neurotoxine
 - Ammoniak: Das Ammoniak (NH₃) sollte im Harnstoffzyklus von der Leber entgiftet werden. Bei Leberinsuffizienz funktioniert das auch nicht. Das anhäufende Ammoniak stimuliert das Atemzentrum und kann respiratorische Alkalose verursachen. Wegen der Alkalose tritt der größte Anteil des Ammoniaks in den Intrazellulärraum, wo es in der Form von Ammoniumion (NH₄⁺) stecken bleibt. Das intrazellulär an α-Ketoglutarat gebundene (und es aus dem Krebs-Zyklus abziehende) Ammoniak hemmt die Energie produzierenden Prozesse des Krebs-Zyklus. Die Folgen sind Insuffizienz der Na/K-ATPase, Zellschwellung. Aus dem Glutarat wird Glutamat gebildet, und aus der exzitatorischen Glutaminsäure Glutamin. Das Ammoniak bewirkt den Transport der aromatischen Aminosäuren in das Gehirn.
 - Toxine mit synergetischer Wirkung: Merkaptane (sie werden von den Darmbakterien aus Methionin, stickstoffhaltigen Aminosäuren gebildet, und nach der Absorption sollten sie von der Leber entgiftet werden), Phenol-Derivate, SCFA — sie beschädigen die Blut-Liquor-Schranke überwindend das Gehirn.
- 3) Die Veränderungen des Stoffwechsels im Gehirn: Die Hemmung des Krebs-Zyklus verschlechtert die zerebrale Glukoseutilisation, andererseits kann die akute Leberinsuffizienz mit Hypoglykämie einhergehen (wegen der fehlenden Glukoneogenese), die zur Insuffizienz der Energieversorgung im Gehirn führt.
- 4) Die Störungen der Neurotransmission:
 - falsche Neurotransmitter (Oktopamin, Phenylethanolamin), die aus den

aromatischen Aminosäuren gebildet werden, die sich an Benzodiazepinrezeptoren binden (der BZD-Antagonist Flumazenil mindert die Symptome)

- Serotoninwert (aus Trp) wächst, Serotonin verdrängt das Noradrenalin von seinen Rezeptoren

- die Aktivität der GABA (inhibitorische)-Neurone ist gesteigert (die GABA stammt aus dem Darm, die Leber kann sie nicht abbauen, auch wegen der permeablen Blut-Liquor-Schranke gelangt mehr davon ins Gehirn)

- das Glutamat (exzitatorisch) mindert sich, wegen des Ammoniaks wandelt sich in Glutamin um.

- 5) Veränderungen auf Zellenebene und an anderen Stellen: Solche sind der Energiemangel der Gehirnzellen, ihre Schwellung, ihr K-Verlust, und die schädliche Wirkung der reaktionsfähigen freien Radikale (die aus Stoffwechselstörungen stammen). Neben der respiratorischen Alkalose können renale Azidose, Hypokaliämie und Hypovolämie entstehen, die wiederum ungünstige Wirkung auf die Gehirnzellen ausüben.

Leberkoma provozierende Faktoren bei der Leberschädigung:

- gesteigerte Eiweiß- (NH₃)-Belastung (alimentär, das in den GI-Trakt gelangte Plasma bei einer Ösophagusvarizenruptur)

- Störungen der Elektrolytbilanz (Hypokaliämie, Alkalose, hypoxische Laktatazidose)

- Medikamente (Narkotika, Diuretika /Hypovolämie, Hypokaliämie/)

- andere Gründe (Infektion, chirurgische Eingriffe, direkte leberschädigende Wirkungen)

7.6.1.7. GENERALISIERTE LEBERSCHÄDIGUNGEN. FETTLLEBER. ZIRRHOSE. ASZITES. HEPATORENALES SYNDROM

Hauptzeichen der generalisierten Leberschädigungen:

- die Veränderung der Lebergröße und ihrer Palpabilität (bei hyperakuter Nekrose kann die Leber kleiner und weicher, bei chronischen Leberkrankheiten eher größer, bei Zirrhose schrumpfend härter sein)

- Ikterus (siehe Bilirubinstoffwechsel, und Detoxikation)

- Flüssigkeitsretention, Aszites, (es kann auch ohne Aszites sein), Hypovolämie

- Portale Hypertension (kann auch neben intakter Leber vorkommen)

- Enzephalopathie (von den leichten Verhaltensstörungen bis zum Koma)

- Generalisierte Atrophie (wegen der Malabsorption und der Appetitlosigkeit)

- Gerinnungsstörungen, Vitaminmangel

Der Prozess der generalisierten Leberschädigung:

Bei hochgradiger, akuter Schädigung (Atrophia hepatis flava) führt das Absterben der Leberzellen akut zu Verkleinerung der Lebergröße, zu ihrer unzureichenden Funktion und zum Koma.

Bei weniger akuten oder chronischen Prozessen entsteht zuerst eine **Fettleber** (Steatosis hepatis) mit Hepatomegalie, dann setzt die Schädigung einen lokalen

Entzündungsprozess in Gang, zum Schluss (mit der Hilfe von Kupfferzellen und Lymphozyten) starten diejenigen "Regenerationsprozesse", in denen eine übersteigerte Proliferation der Fibroblasten und Myofibroblasten zu beobachten ist (dabei haben die fett- und Vitamin-A-haltigen perisinusoidalen Ito-Zellen, die in den Disseschen Räumen zu finden sind, eine besondere Bedeutung: Unter der Wirkung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wandeln sie sich in Kollagen produzierende Myofibroblasten um). Darin ist die Proliferation der Bindegewebe, die Bildung von Narbengewebe begründet, die letztens die originelle Struktur (Abb. 7.20.) der Leber zerstört, die früher größer gewordene Leber schrumpft, das nennen wir **Zirrhose**. Die Zirrhose bewirkt teilweise weitere Leberzellfunktionsstörungen, teilweise die Zusammenpressung der intrahepatischen Venen (zentralen Venen, Sinusoide), die den Weiterfluss des Blutes in der V. portae erschwert und die infolgedessen **portale Hypertension** verursacht (siehe Abb. 7.22.). Die intrahepatische Obstruktion führt zur Entstehung vom Aszites, und die Begleiterscheinung des Salz-Wasser-Haushalts kann **hepatorenales Syndrom** bewirken.

Der Prozess der Entstehung der Zirrhose:

1) Präinflammatorische Phase:

Unter der Einwirkung von den schädlichen Agenzien mindern sich der Fettabbau und die β -Oxidation in der Leberzelle, aber auch die Bildung von Eiweißstoffen (Apoproteine). Die Zellen können die Lipide in der Form von Lipoproteinen nicht abgeben, es kann eine Steatosis hepatis entstehen. (Der Fettgehalt der Leber kann von 5% sogar bis auf 50% steigen). Gleichzeitig kann die Fettaufnahme in der Leberzelle gesteigert werden (bei Übergewicht, Glukokortikoidwirkung, Diabetes, lang anhaltendem Hunger /hepatische Atrophie/ wird die Mobilisation aus dem Fettgewebe verstärkt). Abnormale Lipoproteine können aus der Leber in den Kreislauf geraten, sekundäre Hyperlipidämie, Dyslipidämie sind charakteristisch.

2) Entzündungsphase:

Im geschädigten Leberparenchym steigert sich die Bildung von reaktionsfähigen freien Radikalen (ROS = reactive oxygen species), unter ihrer Einwirkung transformieren sich die fett- und Vitamin-A-haltigen Ito-Zellen in Myofibroblasten. Diese Zellen proliferieren, sie produzieren Bindegewebsmatrix und Enzyme, die diese abbauen (die Matrixbildung dominiert, nach Abbau mit Umbau). Im weiteren bilden sie auch Zytokine, die die Kupfferzellen (fixe Makrophagen) aktivieren. Die Werte von TNF- α , IL-1, IL-6, TGF (transforming growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor) erhöhen sich zunehmend, was die Entzündung, die Bildung und Umbau der Matrix weitersteigert. Die Matrix und ihre Kollagenkomponente verengen die Sinusoide, erhöhen den sinusoidalen Widerstand und den sinusoidalen Druck. Die Endothelzellen der Sinusoide werden geschädigt, die Fenestration der Sinusoide wird gesteigert. Wegen der Fenestration treten Proteine, Entzündungs- und Wachstumsfaktoren, Blutzellen, Thrombozyten und ihre Produkte (Serotonin, PDGF) in den Disseschen Raum und in das Interstitium über. Die Hepatozytenfunktion kann noch ausreichend sein (min. 20% des Parenchyms ist intakt), aber Hyperlipidämie kann schon entstehen.

3) Postinflammatorische (fibrotische) Phase:

Die Mehrheit der Ito-Zellen sind zu Myofibroblasten transformiert, sie sind bereits auch ohne die stimulierende Wirkung der Kupfferzellen aktiv. Sie speichern weder Fett noch Vitamin-A, aber sie bilden Matrix in vermehrter Menge (Kollagen, Hyaluronsäure,

Proteoglykan, Fibronectin). Für das geschädigte Lebergewebe ist in dieser Phase ein aggressiver bindegewebiger Umbau charakteristisch. Mit der Schrumpfung von Kollagenfasern kann eine lobuläre Zirrhose entstehen, mit einer irreversiblen Parenchymschädigung. Die Erhöhung des Spiegels der aus den geschädigten Leberzellen stammenden γ -GT (γ -Glutamyl-Transpeptidase) ist ein mit der Schädigung eng korrelierender Laborbefund.

Abb.7. 20: Die Struktur der Leber erklärt den Bildungsmechanismus der portalen Hypertension und des Aszites. Die Ito-Zellen befinden sich im Disseschen Raum, d.h. zwischen den Leber- und Endothelzellen unter den Kupfferzellen.

Die Entstehung des Aszites:

Bereits eine kleine Erhöhung des, in den intrahepatischen Venen herrschenden Druckes führt schnell zur Bildung vom Aszites. Es kann sich zu einer Zirrhose anschließen, aber kann auch ohne diese (bei posthepatischen Obstruktionen) vorkommen. Die Herausbildung des Aszites lässt sich dadurch erklären, dass die Sinusoide für Proteine permeabel sind, im Disseschen Raum der Proteingehalt (und der onkotische Druck) mit dem von Sinusoiden gleich ist, deshalb folgen diese Gefäße der, für andere Kapillaren charakteristischen Dynamik der Flüssigkeitsströmung nicht (siehe „Starling-Kräfte“, gemäß welcher die Flüssigkeit, als die Resultierende der extra- und intrakapillären onkotischen und hydrostatischen Drücke, aus den Kapillaren in das Interstitium oder umgekehrt strömt). Hier spielt der onkotische Druck keine Rolle, bereits eine kleinmäßige Zunahme des hydrostatischen Druckes (1-2 mm Hg) führt zum sofortigen Flüssigkeitsaustritt in die Disseschen Räume, die den Anfang der Lymphwege bedeuten. Bei guter Lymphströmung bedeutet es keine sofortigen Schwierigkeiten, aber nicht einmal ein guter Lymphabfluss kann die Gesamtheit des Überflusses in die Cysterna chyli abtransportieren, - dieser Prozess führt zum Aszites: eine eiweißreiche Flüssigkeit gerät perlend von der Oberfläche der Leber als Ausschwungung in die Bauchhöhle. Mit der Steigerung der Fenestration von Sinusoiden kommt Flüssigkeit in immer größerer Menge und mit immer höherem Proteingehalt in den Disseschen Raum. Der hohe onkotische Druck in der Bauchhöhlenflüssigkeit ermöglicht den Ausstrom der Flüssigkeit aus den mesenterialen Kapillaren (der große perikapilläre onkotische Druck saugt einfach die Flüssigkeit aus, den Starling-Kräften entsprechend). Bei generalisierter Hypoproteinämie kommt es leichter zur Aszitesbildung. Die Menge der Aszitesflüssigkeit kann sogar das 15-20 Liter erreichen. Da diese Flüssigkeit aus den Blutgefäßen stammt, ist zu ihrer Entstehung die Aktivierung von RAAS (sekundärer Hyperaldosteronismus) unerlässlich, gleichzeitig

bleibt aber das intravaskuläre Volumen ständig unter dem normalen Wert (Hypovolämie), außer dem portalen System, wo stagnierender Blutüberfluss herrscht. Wegen des anhaltenden Hyperaldosteronismus besteht die Neigung zur Hypokaliämie und der Entstehung von metabolischer Alkalose.

Die Behandlungsmöglichkeiten vom Aszites:

- Punktion (plötzlicher Flüssigkeit- und Eiweißverlust, schnelle Abnahme des intraperitonealen Druckes können Kreislaufstörungen verursachen)
- Zugabe von Diuretikum mit Proteinersatz
- Eintauchen ins Wasser: die Erhöhung des hydrostatischen Druckes kann den Rückfluss vom Aszites in den EZ-Raum begünstigen.
- LeVeen Shunt: aus der Bauchhöhle in die V. cava inferior geführte, mit einem Ventil unidirektional (ohne Rückfluß) gemachte Kanüle

Das hepatorenale Syndrom (HRS):

Anfangs bewirkt die Abnahme der effektiv zirkulierenden Blutmenge (arterielle Hypovolämie) die Verminderung der GFR, Oligurie, prärenale Azotämie, aber ohne eine strukturelle Veränderung der Niere. Die Nieren sind transplantierbar.

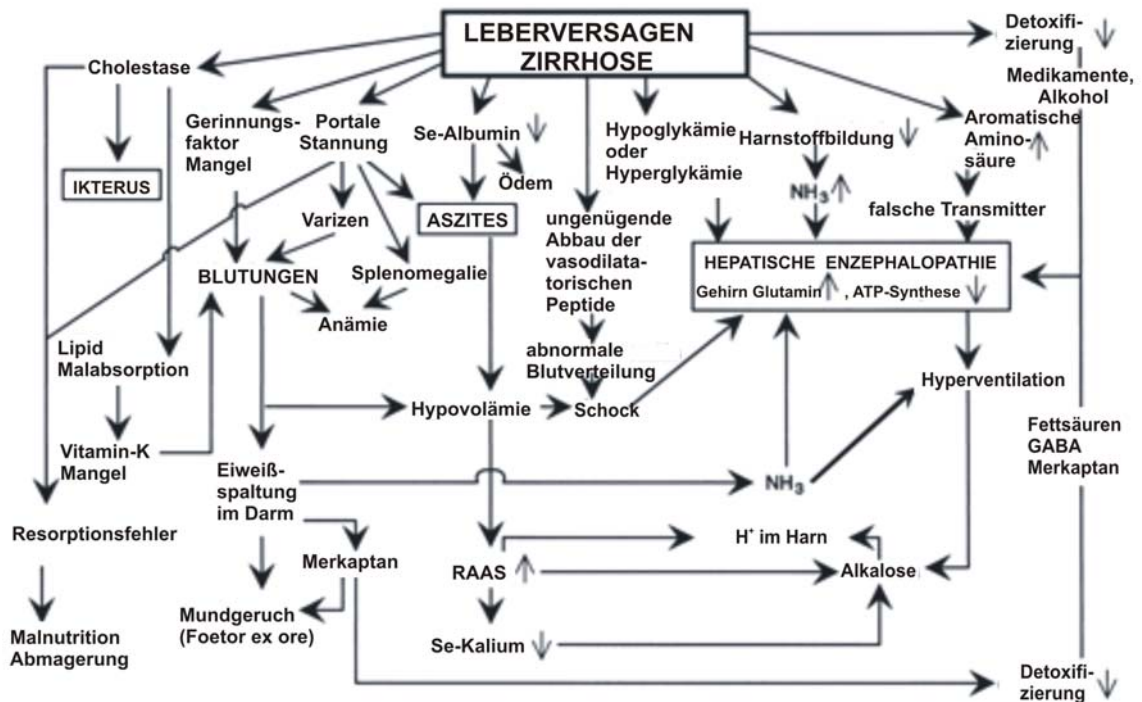


Abb. 7. 21.: Der Patomechanismus der komplexen Folgen von Leberinsuffizienz mit oder ohne Zirrhose. (Se = Serum)

Später führt die anhaltende Hypovolämie beim HRS zur bedeutenden Hypoperfusion der Nieren und zur tubulären Hypoxie, folglich mit Hyposthenurie. Die toxischen Stoffe steigern die Konstriktion der Nierengefäße (Thromboxane, Leukotrine, Endothelin, PAF), andererseits verschlechtern die systemischen vasodilatatorischen Stoffe (PGE, PGI, Kallikrein/Kinin, NO) indirekt durch Hypotension die Nierendurchblutung. Neben der Azotämie entstehen metabolische Azidose und Urämie. Die Tubuluszellen werden auch morphologisch beschädigt.

HRS entsteht in etwa 20% der Fälle von Leberinsuffizienz, die Mortalität ist sehr

groß. Ihre Entstehung kann durch starke Blutung, starke Diurese, die schnelle Punktion vom Aszites oder Sepsis provoziert werden.

Das komplexe Bild der Leberinsuffizienz

Die Zusammenhänge werden durch Abb. 7. 21. erklärt.

7.6.2. STÖRUNGEN DER GALLENSEKRETION UND DES GALLENSTOFFWECHSELS. GALLENSTEIN

Die Rolle der Galle haben wir im Kapitel 7.6.1.4. behandelt. Die Menge der Galle hängt außer der kanalikulären Sekretion auch von dem Sekretin, dem Gastrin, dem CCK, bzw. von der Stimulation durch den Vagus-Effekt ab (diese beeinflussen vor allem den Wasser-, Elektrolyt- und Bikarbonatgehalt). In den Gallenkanalikuli wird die Sekretion grundlegend von der Gallensäurebildung bestimmt, diese hängt auch von der Nahrungsaufnahme ab. Die Gallensäurebildung ist etwa 500-700 mg/Tag. Obwohl der Gallensäuregehalt des Körpers etwa 2,5-4,0 g ist, übertrifft die tägliche Sekretion (15-35 g) diese Menge bedeutend, weil das von dem enterohepatischen Kreislauf ermöglicht wird. Dazu braucht man einen gesunden Dünndarm, eine intakte Leber und einen normalen portalen Druck.

Die ausgeschiedene Galle gelangt erst während der Nahrungsaufnahme direkt in den Dünndarm, sonst wird es in der Gallenblase gespeichert und eingedickt. Die Störung der Gallensekretion (Cholestase) kann dementsprechend bei der Abnahme der Leberfunktionen auftreten, aber es kann auch wegen der Obstruktion der intra- oder extrahepatischen Gallenwege entstehen (z.B. wegen Antikonzipienten, Steroiden, bzw. mechanischer Obstruktion /Stein, Kompression, der Entzündung des Gallenganges, usw./). Die Folgen der Cholestase: biliäre Stauung, generalisierte Leberschädigung, Ikterus bzw. Malabsorption-Malnutrition.

Gallensteinbildung

In der Gallenblase, in stark eindickter Galle, erreicht das Cholesterin eine so hohe Konzentration, dass seine Lösung übersättigt wird, und später in Form von Kristallen abgeschieden wird, besonders in der Anwesenheit eines Kristallisationskeimes (z.B. abgelöste Epithelzellen), - jede weitere Steinbildung (die Zunahme des Steines) geschieht um diesen Kern. In Wirklichkeit ist die Cholesterin-Gallensäure-Lezithin Proportion bei der Steinbildung entscheidend. Die Ca-enthaltenden Steine kommen unabhängig vom Cholesterin zustande.

7.6.3. PORTALE HYPERTENSION (STAUUNG)

Ihre Entstehungsgründe, Formen:

Prähepatisch (z. B. die Thrombose, Kompression der V. portae)

Intrahepatisch (am häufigsten wegen Zirrhose)

Posthepatisch (z. B. Verschluss/Verengung der V. hepatica oder der V. cava inf., Insuffizienz der rechten Herzhälfte).

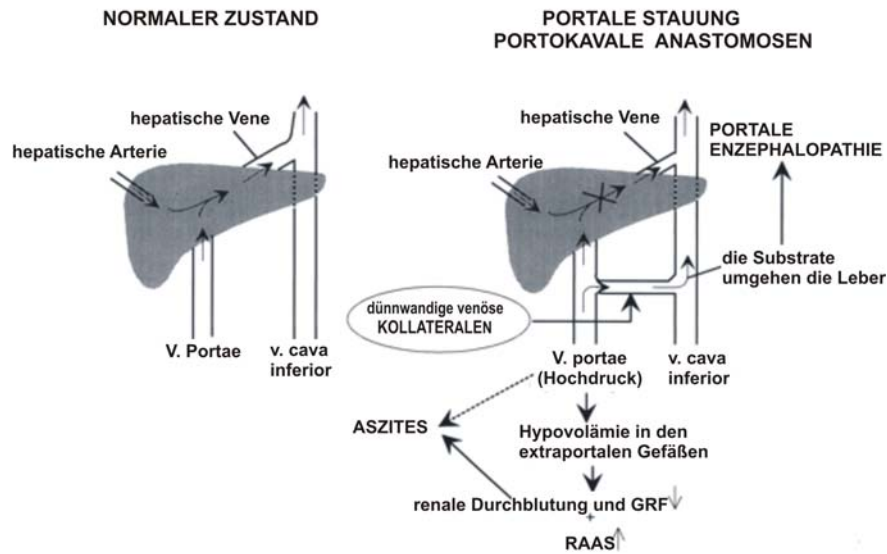


Abb. 7. 22: Die Entstehung und die Folgen der portalen Stauung, der portokavalen Anastomosen

Folgen:

- 1) Die splanchnische Blutmenge nimmt zu, besonders nach Ernährung. Das nicht-splanchnische Volumen demgegenüber nimmt ab (hypovolämische Symptome, mögliche Hypoperfusion). Sekundärer Hyperaldosteronismus ist unbedingt zu erwarten, auch dann, wenn es keinen Aszites gibt. Wegen der Hypovolämie werden auch vasokonstriktische Stoffe mobilisiert, die Nierendurchblutung nimmt ab (besonders in der Rinde), die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren nimmt ab, neben morphologisch intakten Nieren kann prärenale Azotämie entstehen (hepatorenales Syndrom). Die ADH-Bildung nimmt wegen Hypovolämie zu, das führt zur Hypotonizität.
- 2) In der Folge von splanchnischer Stauung: Splenomegalie, (gesteigerte Hämolyse, Panzytopenie), Darmmotilitätsstörungen, Malabsorption, Neigung zur mesenterialen Thrombose (wegen des verlangsamten Blutflusses).
- 3) Aszitesbildung, wenn die Obstruktion auf sinusoidaler Ebene oder danach zu finden ist (postsinusoidal).
- 4) Vaskuläre Störungen: Mit Hilfe von Kollateralen wird das Blut der V. portae in die V. cava inferior geführt, weil Abfluss Richtung Leber verhindert ist. (Die wichtigsten Kollateralen: Ösophagus, Retroperitoneum, Nabel, Rektum). Aus diesen entstehen leicht schwere Blutungen durch Varizenrupturen (vgl. Gerinnungsstörung).
- 5) Wegen der Kollateralen umgeht das Blut die Leber (Shunt-Kreislauf), das Ammoniak aus dem Darm stört besonders nach Proteinzufuhr, die Funktion des Gehirns (portale Enzephalopathie). Die GABA aus dem Darm trägt zur Enzephalopathie auch bei. Die Wirkung der Medikamente verändert sich durch die Ausschaltung der Leber. Der enterohepatische Kreislauf wird gestört.