

**Diarrhoe durch gastrointestinale Infektionen-
Pathophysiologie und die Rolle der oralen Rehydrationslösung**

ao Univ.Prof.Dr.Thomas Hinterleitner
Karl-Franzens Universität Graz
Medizinische Universitätsklinik
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
Tel 43 (0) 316 385 2815
Fax 43 (0) 316 385 4387
email: thomas.hinterleitner@kfunigraz.ac.at

Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden große Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Infektionen des Gastrointestinaltraktes und deren Auswirkungen auf den gastrointestinalen Wasser- und Elektrolyttransport gemacht. Neue Bakterien, wie das *Tropheryma whippelii*, als auch völlig neue Typen von Erregern in den Subgruppen *E.coli*, den Protozoen, den Pilzen und enteropathische Viren wurden beschrieben. Ziel ist es, die Pathophysiologie und die Epidemiologie dieser Infektionen zu verstehen, um eine Basis für die Diagnose und das Management dieser Erkrankungen zu bilden. Im Zuge einer erweiterten aufwendigen Diagnostik entstehen neue ökonomische Probleme. Die Schwere des Krankheitsbildes wird wesentlich durch das Ausmaß des Flüssigkeitsverlustes bestimmt. Die orale Rehydratation bildet den wichtigsten Punkt in der Behandlung. In sehr schweren Fällen von infektiösen Durchfallserkrankungen oder gleichzeitig bestehenden schweren Grunderkrankungen sind auch antibiotische, antivirale, als auch antimykotische Therapien indiziert.

Epidemiologie

Weltweit nehmen die Durchfallserkrankungen nach den kardiovaskulären Erkrankungen in der Statistik der Todesfälle den 2. Platz ein. Vor allem in der Kindheit sind sie in vielen Teilen der Welt ein lebens-bedrohliches Krankheitsbild. Große Untersuchungen schätzen, daß 4.6 bis 6 Mio. Kinder jährlich an Durchfallserkrankungen in Asien, Afrika und Lateinamerika versterben. In Zentraleuropa ist es weniger die Mortalität, als viel mehr die Morbidität, die vor allem in niederen sozioökonomischen Schichten eine große Rolle spielt. Die Morbiditätsraten erreichen zwischen 2 und 5 Durchfallsepisoden pro Kind pro Jahr. Eine weitere Risikogruppe sind alte Menschen, die in Pflegeheimen untergebracht sind.

Pathophysiologie

Der Verdauungstrakt als inner Oberfläche des Körpers ist mit einer Schutzbarriere ausgestattet, die das Eindringen pathogener Keime in subepitheliales Gewebe und die Blutbahn verhindert. Einzelne Bakterienarten können diese Barriere mit Hilfe von Invasionsfaktoren und -mechanismen überwinden (Tabelle 1). Die Diarrhoe durch in das Darmepithel eingedrungene, am Darmepithel haftende oder intrazelluläre Keime ist dann durch einen entzündlichen Prozeß der Mukosa und der Submukosa bedingt. Sie ist eine Kombination von aktiver intestinaler Wasser- und Elektrolytsekretion und gesteigerter Motilität. Beide Wirkungen sind bedingt durch Entzündungsmediatoren, die von Mastzellen, Phagozyten, sowie Granulozyten im subepithelialen Gewebe sezerniert werden, als auch bedingt durch eine Exsudation von Serumproteinen und Blut durch das geschädigte Darmepithel. Diese Schädigung des Epithels entsteht durch direkte Toxizität von Mikroorganismen durch Apoptose der Wirtszelle, als auch durch proteolytische Enzyme aus subepithelialen Mastzellen und Phagozyten, durch deren Einwirkung sich Epithelzellen von der Basalmembran lösen. So können z. B. Rota-Viren oder Shigellen das intestinale Epithel direkt schädigen (Tabelle 2). Durch die Schädigung des Epithels an den Darmzotten und die gleichzeitige Zerstörung des Bürstensaums entsteht eine Malabsorption von Mikro- und Makronährstoffen. Es entwickeln sich atrophe Darmzotten und hyperplastischer Krypten, die durch subepitheliale Entzündungsmediatoren vermehrt Wasser und Elektrolyte sezernieren.

Klinik der Diarrhoe und ihre Pathophysiologie

Eine plötzliche Abnahme der Konsistenz des abgesetzten Stuhls bei gleichzeitig erhöhter Stuhlfrequenz und einem Stuhlgewicht von mehr als 250g pro Tag wird als akute Diarrhoe bezeichnet. Diese klinischen Zeichen können als wichtige Funktion des Körpers zur Beseitigung der Mikroorganismen betrachtet werden. Es kommt zu einem

Auswascheffekt, sowie durch die vermehrte Motorik zu einer Expulsion der schädigenden Erreger. Die systemische Reaktion auf diese intestinale Entzündung ist zumindest teilweise bedingt durch eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren in der Lamina propria. Die Freisetzung von Interleukinen durch subepitheliale Makrophagen bewirkt im betroffenen Patienten Fieber, Krankheitsgefühl, Lethargie und Appetitlosigkeit. Verschiedene bakterielle Pathogenitätsfaktoren wie Moduline können durch Bindung an CD14 oder anderen Oberflächenrezeptoren wie der MHC II Klasse oder anderen Glycoproteinrezeptoren auf Makrophagen, Fibroblasten, Lymphozyten die Synthese von Interleukinen in Gang setzen (Tabelle 3). Freigesetzte Zytokine induzieren im Hypothalamus und der Hypophyse eine Freisetzung von ACTH, das wiederum die Nebennieren stimuliert und über eine Freisetzung von endogenen Glucocorticoiden und Mineralokortikoiden eine Streßreaktion induziert. Die entzündungshemmende und natriumsparende Wirkung dieser Hormone der Nebennierenrinde bilden einen Rückkoppelungsmechanismus intestinaler Entzündungsvorgänge mit Wasser- und Elektrolytverlusten.

Pathophysiologie des intestinalen Wasser- und Elektrolyttransportes

Der Dünndarm ist vor allem verantwortlich für die Absorption von Wasser, zweiwertigen Ionen, Eiweiß, Fett und Kohlehydraten. Im Gegensatz dazu ist der Dickdarm vor allem verantwortlich für die Erhaltung von Wasser, Natrium, sowie den kurzkettigen Fettsäuren. Diese kurzkettigen Fettsäuren werden durch bakteriellen Abbau von nicht absorbierbaren Kohlenhydraten im Dickdarm produziert und aufgenommen. Sie sind für bis zu 10 % der eingenommenen Kalorien verantwortlich und sind die wichtigste Energiequelle für das Colonepithel. Dieses Epithel wird daher vor allem von der luminalen Seite des Darms ernährt. Der Dickdarm selbst ist außerdem verantwortlich für die Absorption von 80 % des Wassers und der Elektrolyte, die vom Dünndarm physiologischerweise sezerniert werden und in den Dickdarm gelangt sind.

Wie der Dünndarm hat auch das Colon eine große sekretorische Kapazität. Diese Kapazität kann durch luminale Toxine von Bakterien und endogene Hormone stimuliert werden. Sowohl Dünn- als auch Dickdarm haben ähnliche Transportmechanismen für den Transport von Elektrolyten und Wasser. Absorptive und sekretorische Mechanismen halten sich die Waage und werden erst durch pathologische Vorgänge, wie z. B. intestinale Infektionen in ihrem Gleichgewicht gestört.

Transportmechanismen

Geladene Ionen können die Phospholipidschicht von Plasmamembranen nicht durchdringen. Spezielle Proteine sind durch diese Plasmamembran eingelassen und kontrollieren den Ionentransport. Zwei prinzipielle Mechanismen sind bekannt: der aktive Transport und der passive Transport. Der aktive transepitheliale Transport ist energieabhängig und erfolgt transzellulär in Form von Ionenbewegungen durch Pumpen der Plasmamembran. Diese Pumpen sind vielfach gefältelte, langkettige Eiweißmoleküle, die sowohl in der apikalen als auch in der basalateralen Zellmembran der Epithelzelle eingelassen sind. Der passive Transport einer Substanz über transzelluläre und parazelluläre, d. h. interzelluläre, Routen erfolgt nur durch einen existierenden transepithelialen elektrochemischen Gradienten. Der Transport von Wasser folgt passiv sowohl trans- als auch parazellulär den gleichzeitig stattfindenden Ionenbewegungen.

1. Absorptive Mechanismen

Das wichtigste Ion für die Wasserabsorption im Darm ist das Natrium. Im Dünndarm sind der Co-Transport von Natrium mit Nährstoffen, sowie auch der elektroneutrale NaCl-Absorptionsmechanismus verantwortlich für beinahe die gesamte Wasser- und Elektrolytaufnahme. Im Dickdarm dagegen wird Natrium sowohl durch den elektroneutralen NaCl-Absorptionsmechanismus, als auch durch einen elektrogenen

Mechanismus aufgenommen. Auch im Epithel der Gallenblase sind diese Transportmechanismen verantwortlich für die Absorption von Wasser und Elektrolyten. Die Absorption von Natrium im Colon, vor allem in distalen Colon, erfolgt durch einen elektrischen Gradienten. Dieser Gradient wird erhalten durch eine Na^+ , K^+ ATPase an der basolateralen Membran. Diese Pumpe hält einen niedrigen intrazellulären Natriumgehalt aufrecht. Dieser elektrochemische Gradient zwischen dem intrazellulär niedrigen Na^+ und dem extrazellulär hohen Na^+ reicht aus, um Na^+ passiv durch die apikale Membran aufnehmen zu können.

Die Absorption von Nahrungsbestandteilen wie Kohlehydraten, Aminosäuren, Di- und Tripeptiden, Fett, Vitaminen und Gallensalzen ist die Hauptfunktion des Epithels des Dünndarms. Viele dieser Substanzen werden gemeinsam mit einem Co-Transport mit Natrium aufgenommen. Vor allem Glucose wird mittels eines Na^+ -Glukose Co-Transporters über die apikale Membran der Epithelzelle des Dünndarms aufgenommen. Die sich in der Zelle anhäufende Glukose diffundiert über einen passiven Transport an der basolateralen Seite in das Blut. Das Na^+ wird aktiv mittels Na^+ , K^+ ATPase an der basolateralen Membran aus der Zelle herausgepumpt. Da diese Aufnahme von Natrium eine vermehrte positive Ladung zwischen Darmlumen und Submukosa verursacht, muß ein Anion parazellulär dem Natrium folgen. Dieses Anion ist das Chloridion. Auch das Wasser selbst folgt passiv über den intrazellulären Raum. Dieser intestinale Glukosetransport bewirkt damit die die Aufnahme von Wasser und Elektrolyten. Die Fähigkeit dieses Transportmechanismus, die Elektrolyt- und Wasserbalance aufrecht zu erhalten ist vor allem im Epithel der Darmkrypten lokalisiert und bleibt bei sekretorischen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes erhalten. Der Na^+ -Glukose-Co-Transporter ist essentiell für die ElektrolytabSORption und erst sein Fehlen bei Kindern mit einem genetischen Syndrom, daß sich als lebensbedrohliche Diarrhoe manifestiert, zeigt seine Wichtigkeit der Wasser- und Ionenhomöostase.

Dieser Transportmechanismus bildet die Basis für den klinischen Gebrauch von glukosehaltigen oralen Rehydrationslösungen. Er bleibt bei nahezu allen Durchfallserkrankungen infektiöser Genese erhalten. Bei einer Prädisposition des Erregers auf bestimmte Darmabschnitte kann so der weitgehend gesunde Darm therapeutisch genutzt werden.

Sekretorische Mechanismen

Der Magendarmtrakt ist auch ein sekretorisches Organ. Bei einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 1500 ml erreichen durch Sekrete der Speicheldrüsen, des Magens, des Duodenums, der Leber und des Pankreas bis zu 9000 ml das terminale Ileum. Im Colon wird der Suhl auf 250 ml Wassergehalt eingedickt. Trotzdem besteht eine Absorptionsreserve im Dickdarm von 2000 ml. Erst bei Überschreiten derselben beginnt klinisch die Diarrhoe. Die meisten sekretorischen Mechanismen im gesamten Gastrointestinaltrakt beinhalten das Chloridion. Während im Magen die Salzsäure das Hauptprodukt der Sekretion darstellt, sind in anderen Teilen des Gastrointestinaltraktes das Bicarbonat gemeinsam mit dem Chlorid die Hauptprodukte der intestinalen Sekretion. Die intestinale Epithelzelle nimmt Kalium aus dem Blutstrom über einen basolateralen Na^+ , K^+ , 2Cl^- Co-Transporter auf. Das Chlorid akkumuliert intrazellulär über den elektrochemischen Gradienten. Über passive Chloridkanäle, die sich über intrazelluläre regulatorische Peptide öffnen und schließen, kann das Cl^- unter physiologischen Situationen in den Darm sezerniert werden. Blocker dieser Kanäle können bisher leider nur in experimentellen Modellen verwendet werden.

Im Colon wird auch das Kaliumion in das Lumen des Darms sezerniert. Diese Kaliumsekretion ist an eine Chloridsekretion gebunden und kann durch eine medikamentös bedingte Erhöhung des intrazellulären zyklischen AMPs stimuliert werden. Im proximalen Duodenum kann auch das Bicarbonat durch das Epithel des Duodenums sezerniert werden.

Durchfallserkrankungen mit vorwiegendem Befall des Colons führen durch fehlende Absorptionsreserven sofort zu heftigem Stuhldrang und zu Kaliumverlusten.

Therapie und die Rolle der oralen Rehydrationslösung

In der Behandlung der infektiösen Diarrhoe nimmt die symptomatische Therapie mit Ersatz der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste den zentralen Platz ein. Neben der intravenösen Therapie bei Schwerstkranken sind bei Patienten mit erhaltener Bewußtseinsklarheit die oralen Rehydrationslösungen die Mittel der Wahl. Die kommerziell erhältlichen Lösungen sind im klinischen Einsatz den Hausmitteln wie Limonade und Fruchtsäften überlegen. Bei milden bis mäßigen Erkrankungen werden bei Kindern 50-100 ml pro Stunde über 6 Stunden verabreicht. Von Erwachsenen können bis zu 1000 ml pro Stunde getrunken werden. Patienten mit akuter Diarrhoe sollen zusätzlich zur Rehydrationslösung leicht verdauliche Nahrungsmittel wie Suppe oder Reis verabreicht werden. Ein Hungern bei akuten Durchfallserkrankungen ist heute obsolet. Opiate sind bei akuter Diarrhoe ohne gleichzeitige Antibiotikagabe oder bei hohem Fieber und Blutstühlen wegen der Gefahr des toxischen Megacolons nicht indiziert. Aufgrund der selbstlimitierten Erkrankung ist eine antibiotische Therapie bei den meisten akuten Diarrhoen nicht notwendig. Ausnahmen bilden folgende gesicherte, oder auch nur differentialdiagnostisch in Erwägung gezogene Infektionen: Shigellose, Cholera, enterotoxischer E. coli, pseudomembranöse Colitis und Parasiten. Bei Risikopatienten ist bei Verdacht auf eine infektiöse Genese der Diarrhoe immer eine antibiotische Therapie indiziert. Risikopatienten sind Kinder unter 6 Jahren, Patienten älter als 80 Jahre, Patienten unter Immunsuppression oder mit AIDS als Grunderkrankung, Patienten mit künstlichen Herzklappen oder Patienten mit anderen schweren Grunderkrankungen.

Die orale Rehydratationslösung mit Zufuhr leicht verdaulicher Kost soll als frühe Therapieform bei allen Durchfallserkrankungen, die nicht mit Erbrechen einhergehen, empfohlen werden. Bei sehr früher Gabe wird das Krankheitsbild stabilisiert. Längerfristig werden so Komplikationen vermieden und teure und langdauernde Therapieformen verhindert.

Tabelle 1

Invasionsmechanismen von Bakterien im Gastrointestinaltrakt

Bakterium	bakterieller LigandRezeptor an der Wirtszelle	
Yersinia spp	Invasin	β_1 -Integrin
	YadA	β_1 -Integrin
	Ail	?
Shigella flexneri	Ipa β -D	$\alpha 5\beta 1$ Integrin?
Salmonella typhimurium	Sip β -D	?

mod nach Domann DMW 1998,123;8

Tabelle 3. Pathogenitätsfaktoren von Bakterien im Gastrointestinaltrakt

Module	Beispiele für den Gastrointestinaltrakt
Lipopolysaccharid (LPS)	Gramnegative Bakterien
Porine	Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica, Helicobacter pylori
Lipid-A-assoziierte Proteine	Salmonella typhi murium, Porphyromonas gingivalis
Fimbrien Proteine	E. coli, Salmonella enteritidis, Porphyromonas gingivalis
Protein A	Staphylokokkus aureus
Lipoproteine	Mycoplasmen
Polysaccharide der Zelloberfläche	Staphylokokkus aureus, Streptokokkus mutans, Pseudomonas
Peptidoglykane/Peptidoglykanfragmente	Staphylokokkus aureus, Streptokokkus pyogenes
Teichonsäuren	Enterokokkus faecalis, Staphylokokkus aureus, Streptokokkus mutans
Lipoarabinomannan	Mycobakterien
Superantigene	pyrogenes Exotoxin A-E (Staphylokokkus aureus),

mod nach Domann DMW 1998,123;8

Tabelle 2 Pathophysiologie der Klinik gastrointestinaler Infektionen

Pathophysiologie und Mikroorganismus	Übelkeit/ Erbrechen	Schmerzen im Abdomen	Fieber	Durchfälle
Toxin-produzierend				
<i>Allgemein wirksame Toxine</i>				
Bacillus cereus, Staphylokokkus aureus Clostridium perfringens	++++	++++	0-+	+++-----, wässrig
<i>Enterotoxine</i>				
Vibrio cholerae, enterotoxische E.coli, Klebsiella pneumoniae, Aeromonas spp.	+++++	++++	0-+	+++-----, wässrig
Enteroadhärent				
Enteroadhärente/enteropathogene E.coli, Giardia intestinalis, Cryptosporidiose, Helminthen	0-+	++++	+---	+---, wässrig
Cytotoxin-produzierende				
Clostridium difficile, Hämorrhagische E.coli	0-+ 0-+	+++++	+---	+---, oft wässrig, manchmal blutig +---, blutig
Invasive Erreger				
<i>Minimale Entzündung der Mukosa</i>				
Rotavirus, Norwalk agent	+---	+++++	+++-----	+---, wässrig
<i>Variable Entzündung der Mukosa</i>				
Salmonellen, Campylobacter, Aeromonas spp, Vibrio parahämolyticus	0-+++	+++++	+++-----	++++, wässrig oder blutig
<i>Massive Entzündung der Mukosa</i>				
Shigellen spp, enteroinvasive E.coli, Entamoeba histolytica	0-+	+++++	+++-----	+---, blutig
Systemische Infektionen				
Hepatitis, Masern, Listeriose, Legionär's Krankheit, Rocky mountain spotted fever, Chlamydia psittaci, toxic shock syndrome Hantavirus	Wässrige Diarrhoe kann bei diesen Infektionen vorkommen, sie tritt klinische jedoch gegenüber anderen Symptomen der Erkrankung in den Hintergrund			