

Wolfgang F. Caspary

Manfred Kist

Jürgen Stein

(Hrsg.)

Infektiologie des Gastrointestinaltraktes

Wolfgang F. Caspary
Manfred Kist
Jürgen Stein
(Hrsg.)

Infektiologie des Gastro- intestinaltraktes

Mit 108 Abbildungen, davon 41 in Farbe, und 218 Tabellen

Professor Dr. med. Wolfgang F. Caspary

Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Frankfurt/Main
Zentrum der Inneren Medizin
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main

Professor Dr. med. Manfred Kist

Abteilung für Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Str. 11, 79104 Freiburg

Professor Dr. oec. Dr. med. Jürgen Stein

Medizinische Klinik I des Universitätsklinikums Frankfurt/Main
Zentrum der Inneren Medizin
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main

ISBN-10 3-540-41359-6 Springer Medizin Verlag Heidelberg

ISBN-13 978-3-540-41359-2 Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.com

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Hinrich Küster

Projektmanagement: Gisela Zech

Lektorat: Angela Wirsig-Wolf, Wolfenbüttel

Design: deblik Berlin

SPIN 10769850

Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

In memoriam Wolfgang Stille † 2004

1973 bis 2002 Leiter des Schwerpunktes für klinische Infektiologie des
Universitätsklinikums Frankfurt am Main

Vorwort

Infektiöse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts haben seit der Antike nicht nur im Alltag große Bedeutung, sondern spielten auch in der Militärgeschichte oftmals eine schicksalhafte Rolle. Als Teil der natürlichen Evolution unseres Lebensraumes unterliegen auch sie wie alle Infektionen und Infektionskrankheiten einem ständigen Wandel. Während Cholera, Typhus und Ruhr heute als »Seuchen der 2. und 3. Welt« gelten, führen in den Wohlstandsländern der Welt Durchfallerreger wie Noro- und Rotaviren, Campylobacter und Salmonellen immer noch die Liste der Infektionskrankheiten an. Massentierhaltung von Nutztieren, weltweite Distribution von Lebensmitteln und ein zunehmender Reiseverkehr begünstigen dabei großräumige Krankheitsausbrüche und die internationale Verbreitung auch seltener Erreger. Prionenerkrankungen wie BSE gelten als ein Musterbeispiel einer durch industrielle Weiter-(Fehl-) Entwicklung verursachten Zoonose, die über die Nahrungskette den Menschen bedroht.

Etliche Erreger, so z. B. *Helicobacter pylori* als Ursache der peptischen Ulkuskrankheit, wurden zudem erst in den letzten Jahren und Jahrzehnten entdeckt.

Der medizinische Fortschritt hat auch Konsequenzen für die Durchfallserkrankungen. So führte die im Transplantationszeitalter weltweit zunehmende Zahl von immunkompromittierten Patienten, v. a. aber die AIDS-Pandemie zum Auftreten neuer bzw. der Verbreitung bis dato seltener opportunistischer Infektionen des Gastrointestinaltrakts.

Die Entwicklung und rasche Verbreitung neuer endoskopischer Techniken hat einerseits neue diagnostische und therapeutische Optionen eröffnet, andererseits aber auch bisher nicht gekannte Hygienrisiken aufgeworfen. Ausführlich wird daher im Teil IX auf Infektions- und Hygieneaspekte diagnostischer und therapeutischer Eingriffe in der Gastroenterologie und Endoskopie eingegangen.

Teil III widmet sich sinnvollen mikrobiologischen, molekularbiologischen wie auch bildgebenden Verfahren. Sie sind, wie auch sämtliche therapeutischen Empfehlungen, wenn möglich evidenzbasiert und/oder – soweit vorhanden – an Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften orientiert. Wobei den Herausgebern und Autoren klar ist, dass es den »leitliniengerechten« Patienten nicht gibt, sondern dass Diagnose und Therapie auf den Einzelfall abgestimmt werden müssen.

Zahlreiche Kapitel des Buches wurden von jetzigen und früheren Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I (Gastroenterologie/Hepatology) und II (Klinische Infektiologie) und von Kollegen aus den Nachbarinstituten und -Kliniken verfasst. Darüber hinaus konnten Autoren und Koautoren von anderen Universitäten im In- und

Ausland gewonnen werden, die auf den entsprechenden Gebieten durch erfolgreiche Forschung und klinische Erfahrung ausgewiesen sind. Die einzelnen Kapitel wurden von den Herausgebern kritisch und stets in Absprache mit den Autoren redigiert mit dem Ziel, Überschneidungen zwischen einzelnen Kapitel zu vermeiden, und entsprechende Textverweise eingefügt. Wir danken allen Kollegen, dass sie auf die Wünsche der Herausgeber so bereitwillig und konstruktiv eingegangen sind und mit wiederholten Überarbeitungen zur Aktualität des Buches beigetragen haben.

Dank gebührt dem Springer Verlag, v. a. dem Lektor Hinrich Küster, für die reibungslose und konstruktive Zusammenarbeit sowie Frau Gabi Lüdemann für die zügige Überarbeitung der Manuskripte und Erstellung des Sachverzeichnisses.

Frankfurt und Freiburg,
im April 2006

Wolfgang F. Caspary
Manfred Kist
Jürgen Stein

Sektionsverzeichnis

- Teil I** **Geschichtliche und epidemiologische Aspekte**
- Teil II** **Grundlagen**
- Teil III** **Diagnostische Verfahren**
- Teil IV** **Gastrointestinale Infektionen beim immunkompromittierten Patienten**
- Teil V** **Infektionskrankheiten des oberen Gastrointestinaltraktes**
- Teil VI** **Bakterielle Infektionen und Mykosen**
- Teil VII** **Parasitäre Infektionen des unteren Gastrointestinaltraktes**
- Teil VIII** **Virale Infektionen, Prionenerkrankungen**
- Teil IX** **Therapie und Prophylaxe**
- Teil X** **Seuchenhygienische und sozialmedizinische Aspekte**
- Teil XI** **Anhang**

Inhaltsverzeichnis

Teil I Geschichtliche und epidemiologische Aspekte		5 Nahrungsmittelintoxikationen 57
1 Geschichtliche und epidemiologische Aspekte ... 3	<i>H.R. Brodt</i>	<i>J. Stein</i>
Literatur 7		5.1 Staphylococcus-aureus-Intoxikation 58
		5.2 Clostridium-perfringens-Lebensmittelvergiftung 58
		5.3 Botulismus 59
		5.4 Bacillus-cereus-Lebensmittelvergiftung 60
		Literatur 61
Teil II Grundlagen		Teil III Diagnostische Verfahren
2 Molekulare Mechanismen des intestinalen Wasser- und Elektrolyttransportes und der Barrierefunktion 11	<i>U. Seidler, O. Bachmann</i>	6 Mikrobiologische Diagnostik 65
2.1 Funktionelle Morphologie des intestinalen Epithels... 12		<i>M. Kist</i>
2.2 Epitheliale Barriere 12		6.1 Krankheitsbilder 67
2.3 Epithelialer Transport 14		6.2 Epidemiologische Parameter 68
2.4 Regulation der resorptiven und sekretorischen Funktionen 23		6.3 Regionale Verteilung 68
2.5 Ausblick 26		6.4 Altersverteilung 69
Literatur 26		6.5 Abwehrschwäche 69
		6.6 Auslandsreisen 69
3 Bakterielle Enterotoxine 31	<i>R. Gerhard, I. Just</i>	6.7 Alimentäre Anamnese 69
3.1 Definitionen 31		6.8 Antibiotika 70
3.2 Klassifikation und Einteilung 32		6.9 Nosokomiale Diarrhö 70
3.3 Molekulare Wirkungsmechanismen 39		6.10 Empfehlungen zur mikrobiologischen Stufendiagnostik der Darminfektionen 70
Literatur 44		6.11 Geeignetes Probenmaterial für mikrobiologische Untersuchungen bei Darminfektionen 73
		Literatur 74
4 Ökologie des Darmes 45	<i>M. Blaut</i>	7 Stellenwert der Pathologie 77
4.1 Die Entwicklung der gastrointestinalen Mikroflora... 45		<i>A. von Herbay</i>
4.2 Die Substrate der intestinalen Mikroflora 46		7.1 Helminthen 77
4.3 Der bakterielle Stoffwechsel im Kolon 48		7.2 Protozoen 78
4.4 Einflüsse der Bakterienflora auf den Metabolismus des Wirtes 49		7.3 Pilze 80
4.5 Mikrobielle Habitats im Darm 50		7.4 Bakterien 80
4.6 Verteilung der Bakterien im humanen Gastrointestinaltrakt 50		7.5 Viren 81
4.7 Kultivierungsunabhängige Methoden zur Untersuchung der intestinalen Mikroflora 51		7.6 Zusammenfassung 82
4.8 Interaktion zwischen Bakterien 53		Literatur 83
4.9 Kommunikation zwischen Mikroorganismen und Wirt 53		8 Sonographische Diagnostik 85
4.10 Ausblick 53		<i>C.F. Dietrich</i>
Literatur 53		8.1 Untersuchungstechnik 85
		8.2 Sonomorphologie des Darmes 86
		8.3 Spezielle sonographische Charakteristika infektiöser Enterokolitiden 87
		8.4 Opportunistische Infektionen bei AIDS-Patienten 91
		8.5 Zusammenfassung 93
		Literatur 93

9	Radiologische Diagnostik	95
	<i>V. Jacobi, A. Thalhammer</i>	
9.1	Untersuchungstechnik	95
9.2	Röntgenmorphologie	96
9.3	Spezielle Charakteristika infektiöser Enteritiden.....	98
9.4	Spezielle Charakteristika infektiöser Kolitiden.....	100
9.5	Infektionen bei immungeschwächten Patienten	102
9.6	Bakterielle Überbesiedelung	104
9.7	Ischämien.....	105
9.8	Zusammenfassung.....	105
	Literatur	106
10	Endoskopische Diagnostik	107
	<i>N. Stergiou, T. Wehrmann</i>	
10.1	Indikation.....	107
10.2	Vorbereitung zur endoskopischen Untersuchung...	108
10.3	Durchführung.....	108
10.4	Spezielle Erkrankungen	110
	Literatur	113

Teil IV Gastrointestinale Infektionen beim immunkompromittierten Patienten

13.5	Histologie/Histopathologie.....	138
13.6	Therapie	138
	Literatur	139

Teil V Infektionskrankheiten des oberen Gastrointestinaltraktes

14	Infektionen des Ösophagus	143
	<i>J. Stein</i>	
14.1	Viren.....	143
14.2	Bakterien	145
14.3	Parasiten.....	145
14.4	Pilze	146
	Literatur	148
15	Molekulare Mikrobiologie und Immunpathogenese von Helicobacter pylori ..	151
	<i>J. Stein</i>	
15.1	Morphologische und biochemische Charakteristika	151
15.2	Virulenzfaktoren	152
15.3	Ätiologie und Pathogenese.....	154
15.4	Pathogenese des H.-pylori-assoziierten Magenkarzinoms und MALT-Lymphoms	156
	Literatur	157
16	Epidemiologie und Diagnostik der Helicobacter pylori-Infektion	159
	<i>B. Braden, M. Kist</i>	
16.1	Epidemiologie	159
16.2	H. -pylori-assoziierte Erkrankungen.....	160
16.3	Rationale Diagnostik	161
	Literatur	168
17	Klinik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion	171
	<i>W. Opferkuch, M. Kist, W.F. Caspary</i>	
17.1	Klinisches Bild.....	171
17.2	Therapie	174
17.3	Schlussbemerkung.....	181
	Literatur	181
18	»Helicobacter heilmannii« (früher: Gastrospirillum hominis) und andere Helicobacterspezies	185
	<i>J. Stein, M. Kist</i>	
18.1	Helicobacter heilmannii.....	185
18.2	Weitere Helicobacterspezies.....	186
	Literatur	186

Teil VI Bakterielle Infektionen und Mykosen	
19 Reisediarrhö	191
<i>W.F. Caspary</i>	
19.1 Epidemiologie	191
19.2 Klinik	192
19.3 Prävention	192
19.4 Therapie	192
Literatur	193
20 Tropische Enteropathie und tropische Sprue	195
<i>W.F. Caspary</i>	
20.1 Epidemiologie	195
20.2 Ätiologie und Pathogenese	196
20.3 Klinik	196
20.4 Diagnostik/Differenzialdiagnose	196
20.5 Therapie	197
Literatur	198
21 Morbus Whipple	199
<i>U. von Arnim, W.F. Caspary</i>	
21.1 Epidemiologie	200
21.2 Ätiologie und Pathogenese	200
21.3 Klinische Symptomatik	200
21.4 Diagnostik	201
21.5 Therapie	204
Literatur	204
22 Salmonellosen – Enteritissalmonellen, Salmonella Typhi und Salmonella Paratyphi ...	207
<i>M. Kist, J. Stein</i>	
22.1 Erreger	207
22.2 Epidemiologie	207
22.3 Ätiologie und Pathogenese	208
22.4 Typhus bzw. Paratyphus	211
Literatur	213
23 Campylobacterenteritis	215
<i>M. Kist, J. Stein</i>	
23.1 Epidemiologie	215
23.2 Ätiologie und Pathogenese	216
23.3 Klinik	216
23.4 Diagnostik	217
23.5 Therapie und Prophylaxe	217
Literatur	217
24 Yersiniose	219
<i>J. Stein, H.R. Brodt</i>	
24.1 Erreger	219
24.2 Epidemiologie	219
24.3 Ätiologie und Pathogenese	220
24.4 Klinik	220
24.5 Diagnostik	222
24.6 Therapie und Prophylaxe	222
Literatur	223
25 Infektionen mit enteropathogenen Escherichia coli	225
<i>A.W. Friedrich, H. Karch</i>	
25.1 Enteroinvasive Escherichia coli (EIEC)	226
25.2 Enterotoxische Escherichia coli (ETEC)	227
25.3 Enteropathogene Escherichia coli (EPEC)	227
25.4 Enterohämorrhagische E. coli (EHEC)	228
25.5 Enteroaggregative Escherichia coli (EAEC)	231
25.6 Therapie darmpathogener E. coli	232
25.7 Gesetzliche Bestimmungen	232
Literatur	232
26 Cholera	233
<i>H.R. Brodt</i>	
26.1 Erreger	233
26.2 Epidemiologie	233
26.3 Ätiologie und Pathogenese	235
26.4 Klinik	236
26.5 Diagnostik	236
26.6 Therapie	237
26.7 Prävention	239
Literatur	239
27 Listeria monocytogenes/Listeriose	241
<i>J. Stein, H.R. Brodt</i>	
27.1 Epidemiologie	241
27.2 Ätiologie und Pathogenese	241
27.3 Klinik	242
27.4 Diagnostik	243
27.5 Therapie und Prophylaxe	243
Literatur	244
28 Shigellenenteritis	245
<i>J. Stein, M. Kist</i>	
28.1 Epidemiologie	245
28.2 Ätiologie und Pathogenese	245
28.3 Klinik	246
28.4 Diagnostik	247
28.5 Therapie	247
28.6 Prophylaxe	247
Literatur	248
29 Arcobacter	249
<i>J. Stein, H.R. Brodt</i>	
29.1 Epidemiologie	249
29.2 Ätiologie und Pathogenese	249
29.3 Klinik	249
29.4 Diagnostik	249
29.5 Therapie und Prophylaxe	249
Literatur	250

30	Aeromonas hydrophilia	251	36	Appendizitis	287
	<i>M. Kist, J. Stein</i>			<i>E. Hanisch</i>	
30.1	Ätiologie und Pathogenese.....	251	36.1	Epidemiologie	287
30.2	Klinik	251	36.2	Ätiologie und Pathogenese.....	287
30.3	Diagnostik	251	36.3	Klinik	287
30.4	Therapie und Prophylaxe.....	251	36.4	Diagnostik und Differenzialdiagnose	288
	Literatur	252	36.5	Therapie	289
				Literatur	290
31	Plesiomonas shigelloides	253	37	Divertikulitis	291
	<i>J. Stein, H.R. Brodt</i>			<i>W.F. Caspary</i>	
31.1	Epidemiologie	253	37.1	Epidemiologie	291
31.2	Ätiologie und Pathogenese.....	253	37.2	Pathologie und Pathogenese.....	292
31.3	Klinik	253	37.3	Klinische Symptomatik	293
31.4	Diagnostik	254	37.4	Diagnostik	295
31.5	Therapie und Prophylaxe.....	254	37.5	Therapie	296
	Literatur	254		Literatur	299
32	Tuberkulöse Enterokolitis	255	38	Infektionen des Peritoneums	301
	<i>H.R. Brodt</i>			<i>M. Sachs, J. Stein</i>	
32.1	Epidemiologie und Pathogenese	255	38.1	Peritonitis	301
32.2	Klinik	257	38.2	Intraabdominelle Abszesse	309
32.3	Diagnose	257		Literatur	312
32.4	Therapie	258	39	Sexuell übertragbare Erkrankungen	
	Literatur	259		des Anorektums	313
33	Atypische Mykobakterien	261		<i>F.R. Ochsendorf, H. Schöfer</i>	
	<i>C. Schieferstein</i>		39.1	Untersuchungsgang	313
33.1	Epidemiologie	261	39.2	Differenzialdiagnose	314
33.2	Ätiopathogenese.....	262	39.3	Bakterielle Infektionen	315
33.3	Klinisches Bild.....	262	39.4	Viruserkrankungen.....	320
33.4	Diagnostik und Differenzialdiagnostik	263	39.5	Parasitäre Infektionen	323
33.5	Therapie	263	39.6	Schlussbemerkung.....	324
33.6	Prävention	264		Literatur	324
	Literatur	264			
34	Antibiotikaassoziierte Diarrhö und		Teil VII Parasitäre Infektionen des unteren		
	pseudomembranöse Kolitis	265			
	<i>J. Stein, O. Schröder</i>		Gastrointestinaltraktes		
34.1	Epidemiologie	265	40	Amöbiasis	329
34.2	Ätiologie und Pathogenese.....	265		<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>	
34.3	Klinik	269	40.1	Durch Protozoen bedingte Infektionen:	
34.4	Diagnostik	270		Entamoeba histolytica.....	329
34.5	Therapie	271		Literatur	334
	Literatur	274	41	Giardia lamblia	335
35	Bakterielle Überbesiedlung	277		<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>	
	<i>W.F. Caspary, J. Stein</i>		41.1	Durch Protozoen bedingte Infektionen:	
35.1	Definition	277		Giardia lamblia	335
35.2	Pathophysiologie	277	41.2	Balantidium coli.....	339
35.3	Ätiologie und Pathogenese.....	278	41.3	Blastocystis hominis.....	339
35.4	Klinische Symptomatik.....	281	41.4	Dientamoeba fragilis	339
35.5	Diagnostik	281		Literatur	340
35.6	Therapie	283			
	Literatur	284			

42 Kokzidien und Mikrosporidien	343	47.6 Therapie und Präventivmaßnahmen.....	390
<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>		Literatur	391
42.1 <i>Cryptosporidium parvum</i>	343		
42.2 <i>Cyclospora cayetanensis</i>	345		
42.3 <i>Isospora belli</i>	346		
42.4 <i>Sarcocystis</i> spp.	347		
42.5 Mikrosporidien.....	347		
Literatur	348		
43 Bandwurminfektionen (Zestoden)	351	48 Noroviren (Norwalk- und Norwalk-like-Infektion)	393
<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>		<i>H.R. Brodt, W.F. Caspary</i>	
43.1 Echinokokkose	351	48.1 Erreger.....	393
43.2 <i>Taenia saginata</i> / <i>Taenia solium</i>	356	48.2 Epidemiologie	394
43.3 <i>Hymenolepis</i>	358	48.3 Pathogenese.....	395
43.4 <i>Diphyllobothrium latum</i>	359	48.4 Klinisches Bild.....	395
43.5 <i>Dipylidium caninum</i>	360	48.5 Diagnostik	396
Literatur	360	48.6 Therapie und Prophylaxe.....	397
		Literatur	398
44 Saugwürmer (Trematoden)	363	49 Adenoviren	399
<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>		<i>H.R. Brodt</i>	
44.1 <i>Schistosoma species</i>	363	49.1 Erreger.....	399
44.2 <i>Fasciola hepatica</i>	369	49.2 Epidemiologie	400
44.3 <i>Fasciolopsis buski</i>	370	49.3 Pathogenese.....	400
44.4 Clonorchiasis (Opisthorchiasis)	371	49.4 Klinik und Diagnostik.....	401
Literatur	371	49.5 Therapie und Präventivmaßnahmen.....	401
		Literatur	402
45 Fadenwürmer (intestinale Nematoden)	373	50 Astroviren und Toroviren	403
<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>		<i>H.R. Brodt</i>	
45.1 Askariasis	373	50.1 Astroviren.....	403
45.2 <i>Trichinella spiralis</i>	374	50.2 Toroviren	404
45.3 Hakenwürmer.....	375	Literatur	405
45.4 <i>Strongyloides stercoralis</i>	377		
45.5 <i>Capillaria philippinensis</i>	379	51 Prionenbedingte Erkrankungen	407
45.6 <i>Enterobius vermicularis</i>	380	<i>H.F. Rabenau</i>	
45.7 Trichuriasis (<i>Trichuris trichiura</i>)	381	51.1 Erreger – das ätiologische Agens der SSE	408
Literatur	382	51.2 Epidemiologie	410
		51.3 SEE-Erkrankungen im Tierreich	411
		51.4 Ätiologie und Pathogenese.....	412
		51.5 Klinik	414
		51.6 Diagnostische Möglichkeiten.....	416
		51.7 Therapie und Präventivmaßnahmen.....	418
		Literatur	424
46 Nichtpathogene Protozoen	383		
<i>C. Schieferstein, G. Just-Nübling</i>			
Literatur	383		

Teil VIII Virale Infektionen, Prionenerkrankungen

47 Rotaviren	387
<i>H.R. Brodt</i>	
47.1 Erreger.....	387
47.2 Epidemiologie	387
47.3 Pathogenese.....	388
47.4 Klinisches Bild.....	388
47.5 Diagnostik	390

Teil IX Therapie und Prophylaxe

52 Symptomatische Therapie der Diarrhö	429
<i>W.F. Caspary</i>	
52.1 Orale Rehydratation.....	429
52.2 Opiode.....	429
52.3 Somatostatinrezeptorantagonisten.....	429
52.4 Racecadotril (Acetorphan).....	430
52.5 Bismuth.....	431
52.6 Probiotika.....	431
Literatur	431

53 Impfungen bei gastrointestinalen Infektionen 433
W. Jilg

53.1 Impfung gegen Hepatitis A 433

53.2 Impfung gegen Hepatitis B 435

53.3 Impfung gegen Typhus 437

53.4 Impfung gegen Cholera 438

53.5 Impfung gegen Rotaviren 439

53.6 Impfstoffe in Entwicklung 439

Literatur 439

54 Antibiotikaprophylaxe bei interventionellen gastroenterologischen Eingriffen 443
A. Dormann

54.1 Endokarditisprophylaxe 443

54.2 Bakteriämien bei diagnostischen Untersuchungen 445

54.3 Risiken von infektiösen Komplikationen und Prophylaxeindikationen bei Interventionen im Gastrointestinaltrakt 446

54.4 Zusammenfassung 450

Literatur 450

55 Infektionsrisiko und Prophylaxe in der Endoskopie 453
N. Hoeffner

55.1 Infektionsübertragung durch endoskopische Untersuchungen 453

55.2 Infektionsprävention in der Endoskopie 459

Literatur 460

Teil X Seuchenhygienische und sozialmedizinische Aspekte

56 Seuchenhygienische Aspekte 465
R. Gottschalk

56.1 Historischer Überblick 466

56.2 Epidemiologische Daten relevanter gastroenterologischer Krankheitserreger 467

56.3 Gesetzliche Bestimmungen 468

56.4 Beispiele zur Seuchenbekämpfung 471

56.5 Fazit 474

Literatur 475

57 Sozialmedizinische Aspekte 477
E. Zillessen

57.1 Arbeitsunfähigkeit und Invalidität 477

57.2 Reisediarrhö, importierte Krankheiten 477

57.3 Berufskrankheiten 478

57.4 Prophylaxe 478

57.5 Prävention 479

Literatur 479

Anhang

A1 Antiinfektiva 483
M. Eichel

A2 Beratung und spezielle Diagnostik 533

Stichwortverzeichnis 535

Farbteil 545

Autorenverzeichnis

Dr. med. Ulrike von Arnim

Gastroenterologie
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. M. Blaut

Abt. Gastrointestinale Mikrobiologie
Deutsches Institut für Ernährungsforschung
Arthur-Scheunert-Allee 114-116
15558 Nuthetal

Dr. med. O. Bachmann

Abt. Gastroenterologie,
Hepatology und Endokrinologie
Zentrum Innere Medizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Barbara Braden

348 The Avenue
Mellow Cottage HP18-9LE, Warming Hall
Aylesbury, Oxford, UK/England

Prof. Dr. med. H. R. Brodt

Medizinische Klinik III
Abt. Infektiologie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. W.F. Caspary

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. C.F. Dietrich

Innere Medizin II
Caritas Krankenhaus
Uhlandstraße 7
97980 Bad Mergentheim

Priv.-Doz. Dr. med. A. Dormann

Krankenhaus Holweide
Kliniken der Stadt Köln
51058 Köln

Dr. med. M. Eichel

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai
760590 Frankfurt am Main

Priv.-Doz. Dr. med. D. Faust

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Dr. med. A. Friedrich

Universitätsklinikum – Institut für Hygiene
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Robert-Koch-Str. 41
48149 Münster

Dr. rer. nat. R. Gerhard

Institut für Toxikologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Dr. med. R. Gottschalk

Stadtgesundheitsamt Frankfurt
Abt. Infektiologie
Braubachstraße 18-22
60311 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Dr. E. Hanisch

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Endokrine Chirurgie
Asklepios Klinik
Röntgenstraße 20
63225 Langen

Prof. Dr. med. A. von Herbay

G I Histopathology Service
c/o The London Clinic
20 Devonshire Place
London W1G 6BW
UK / England

Dr. med. St. Herrmann

Innere Medizin II
Caritas Krankenhaus
Uhlandstraße 7
97980 Bad Mergentheim

Dr. med. N. Hoepffner

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. V. Jacobi

Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostik und Radiologie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. W. Jilg

Institut für Med. Mikrobiologie u. Hygiene
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. I. Just

Institut für Toxikologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. med. Gudrun Just-Nübling

Medizinische Klinik II
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai
760590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. rer. nat. H. Karch

Universitätsklinikum – Institut für Hygiene
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Robert-Koch-Str. 41
48149 Münster

Prof. Dr. med. M. Kist

Abt. Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Freiburg
Hermann-Herder-Str. 11
79104 Freiburg

Prof. Dr. F. R. Ochsendorf

Zentrum der Dermatologie und
Venerologie
Universitätsklinikum der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. W. Opferkuch

Med. Mikrobiologie und Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum

Prof. Dr. med. H. Rabenau

Institut für Medizinische Virologie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. M. Sachs

Zentrum für Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Dr. med. Christiane Schieferstein

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. H. Schöfer

Zentrum der Dermatologie und
Venerologie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Dr. Oliver Schröder

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. Ursula Seidler

Zentrum Innere Medizin
Abteilung Gastroenterologie,
Hepatology und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Dr. J. Stein

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Dr. med. N. Stergiou

Asklepios Klinik Seligenstadt
Dudenhöferstraße 9
63500 Seligenstadt

Dr. med. A. Thalhammer

Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostik und Radiologie
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
60590 Frankfurt am Main

Priv.-Doz. Dr. med. J. Trojan

Medizinische Klinik I
Klinikum der Johann Wolfgang
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. T. Wehrmann

Medizinische Klinik I
Klinikum Hannover Siloah
Roesebeckstraße 15
30449 Hannover

Dr. med. E. Zillessen

Klinik Niederrhein
Hochstraße 13-19
53474 Bad Neuenahr-Ahrweiler

Teil I **Geschichtliche und epidemiologische Aspekte**

Kapitel 1 **Geschichtliche und epidemiologische Aspekte** – 3
H.R. Brodt

Geschichtliche und epidemiologische Aspekte

H.R. Brodt

Literatur – 25

Dysenterie und Durchfallerkrankungen gehören seit Menschengedenken bis in die heutige Zeit zu den Geißeln der Menschheit. Typhus, Cholera und Ruhr sind die bekanntesten Namen gastrointestinaler Erkrankungen, die neben anderen Infektionen wie Pest, Tuberkulose, Malaria, AIDS und Fleckfieber wesentliche Ursache für Erkrankungen und Tod auf dieser Welt waren und zumindest in Entwicklungsländern heute noch sind. Bereits lange vor der Kenntnis und den ersten Hypothesen von Infektionserkrankungen überhaupt haben in unterschiedlichen Kulturen schon frühe epidemiologische Beobachtungen zu besonderen Regeln geführt, die – ohne die Ursachen der Erkrankungen und ihrer exakten Übertragungswege zu kennen – bereits das Wesen der schweren und massenhaften Dysenterie und Durchfallerkrankungen zu beschreiben wussten.

Überall dort wo Menschen dichtgedrängt unter unsauberen Bedingungen zusammen leben müssen, dort wo keine sichere Trennung mehr zwischen Ernährung und Ausscheidung möglich ist, dort ist bis heute regelhaft die Geburtsstätte von schweren, oft zum Tode führenden Durchfallerkrankungen zu finden. Dies trifft v. a. die Ärmsten der Welt, heute wie früher die von Dürre und Trockenheit ebenso wie von Kriegen und Plünderung gepeinigten Menschen auf der Flucht oder in Lagern, die – häufig bereits unterernährt – in Mangel an Nahrung und Wasser die einfachsten Regeln der Hygiene nicht

mehr beachten können. Auf der anderen Seite findet sich aber auch eine lange Liste von Dysenterie und Durchfallerkrankungen in der Armeegeschichte, die – zumeist gut dokumentiert – oft mehr als strategisch-taktisches Geschick über Sieg oder Niederlage mitentschieden haben. Wer es nicht vermochte seine Armee – eine ungewöhnliche Ansammlung von vielen Menschen an zumeist unwirtlichen Orten – vor solchen Erkrankungen zu schützen, konnte v. a. in bestimmten Jahreszeiten sehr schnell damit rechnen, dass die Kampfkraft seiner Armee wesentlich geschwächt wurde. Viele Beispiele gibt es hierfür seit dem Altertum bis zur Neuzeit.

So berichtet Herodot von Xerxes, dass nach der Schlacht von Salamis beim Rückzug »unterwegs eine Seuche sein Heer befiel und es von der Dysenterie aufgegraben wurde«.

Neben der Cholera mit ihren besonderen epidemiologischen und historischen Aspekten waren es v. a. die bakterielle Ruhr und der Typhus, die bereits weit zurück im Altertum z. B. von Celsus in seiner Enzyklopädie »De medicina« klinisch unterschieden wurden. Andererseits wurden sie damals wie heute in den epidemiologischen Beschreibungen oft nicht sicher voneinander getrennt, zumal die Erkrankungen auch häufig gemeinsam auftraten.

Unter den wenigen bis heute ermittelten Angaben aus der Antike über infektiöse Darmerkrankungen befinden sich sowohl im ersten als auch den übrigen Büchern der

hippokratischen »Epidemien« immer wieder Hinweise auf wiederholte Krankheitsfälle von Dysenterie, die auf ein häufiges Vorkommen in dieser Zeit schließen lassen. Dort erwähnt der Wanderarzt, ab 434 v. Chr. in Thasos, dass »es dort viele dysenterieartige Leiden gab, mit Afterzwang und häufigen dünnen, rohen und beißenden Ausleerungen«. Im gleichen Buch befindet sich bereits eine Krankengeschichte, die sehr kenntnisreich das Krankheitsbild und den Verlauf des Typhus abdominalis beschreibt. Das Wort »Typhos« (Rauch, Dunst) bedeutete bei den Hippokratikern zunächst jedoch ein Symptom, einen fieberhaften, mit Bewusstseinstörung und Benommenheit einhergehenden Zustand (»status typhosus«) bei unterschiedlichen Erkrankungen. Die aus dieser Zeit vielfach fehlenden Beschreibungen von Exanthenen sind vermutlich Folge einer humoralpathologischen Sicht der Entstehung von Krankheiten, die in einer fehlerhaften Säftemischung begründet liegt, bei der jedoch Hautausschläge nur oberflächliche Nebenerscheinungen einer Störung der Säftemischung sind.

Unterschiedliche Autoren weisen v. a. am Beispiel von Athen während und nach dem peloponnesischen Krieg auf die unzulängliche Abfallentsorgung, die Fliegenplage, die Grundwasserverseuchung und erstmals die Notwendigkeit einer städtehygienischen Unterscheidung von Trink- und Brauchwasser hin – so z. B. Aristoteles in Band VII, 11 von »De re publica« oder Thukydides in Band II der »Geschichte des Peloponnesischen Krieges«. Die Praxis der Stuhlentleerung auf offener Straße, der Bau von Stallungen mit Dunggruben in den Häusern, das Essen mit den Händen ohne Kenntnis von Seife und Gabel sowie das Verwahren von Goldmünzen im Mund (Backentasche) konnte nur dazu führen, dass die »Krankheit der schmutzigen Hände« eine ständige Bedrohung in der Polis darstellte (Aristophanes, Der Frieden). Dies war im vorchristlichen Rom mit seinen bis zu 12 Stockwerken hoch reichenden Mietskasernen auch nicht anders, wenn auch mit den über 100 öffentlichen Bedürfnisanstalten, dem Bau und der regelmäßigen Reinigung von Kanälen, dem Urinsammeln (zur Wäsche) und Ähnlichem der Versuch unternommen wurde, allein dem Gestank in der Stadt Herr zu werden. Vermutlich spielten auch bei den zahlreichen Kriegszügen der Römer infektiöse Darmerkrankungen eine wesentliche Rolle, jedoch kann aus den bekannten Schilderungen nur selten die Art der Erkrankung ermittelt werden: Diodor beschreibt die Seuche der Karthager vor Agrigent 406 v. Chr. mit »nicht wenige wurden von Bauchkrämpfen und heftigen Schmerzen befallen und viele starben«. Cäsar berichtet in seinem »De bello gallico« sowohl über eine Lagerseuche in Aduatuca als auch über eine Ruhrepidemie unter den bei Durazzo eingeschlossenen Truppen gegen Pompeius, die tausende Tote forderte (De bello civili III, 44 und 47). In der medizinischen Literatur findet sich allerdings ab Celsius (25 v. Chr. bis 50 n. Chr.) mit seiner 8-bändigen Enzyklopädie

»De Medicina« eine deutliche Unterscheidung zwischen Durchfällen (diarrhoen), Brechdurchfällen (cholera) und der Ruhr, die im Gegensatz zum griechischen dysenteria nun »tormina« genannt wird. Ähnlich wie später Aretaios von Kappadokien (40–100 n. Chr.) und Archigenes von Apameia (54–117 n. Chr.) definiert er die Dysenterie mit »difficultates intestinorum« als Überwiegen einer der Kardinalsäfte wie folgt: »... die Därme gehen inwendig in Verschwärung über und sie entleeren Blut, welches bald mit flüssigem Kot, bald mit schleimigen Stoffen ausgeschieden wird. Bisweilen gehen sogar einige fleischartige Stücke mit ab. Es ist häufiger Stuhldrang neben Schmerz am After vorhanden und unter eben diesen Schmerzen wird nur ganz wenig Stuhl entleert ...« (zitiert nach Winkle 1997).

Mit dem zunehmenden Einfluss des Christentums hat die medizinische und hygienische Entwicklung bis über das Mittelalter hinaus nur noch wenige Fortschritte gemacht, und die »Behandlung« von Krankheiten beschränkte sich im Wesentlichen wieder auf ihre ursprüngliche Bedeutung – das Handauflegen. Beispiel hierfür ist die Errettung des Paulus nach einem Schiffsbruch in Malta aus der Apostelgeschichte 28.8: »Der Vater des Pulius lag gerade mit Fieber und Ruhr im Bett. Paulus ging zu ihm hinein und betete; dann legte er die Hand auf und heilte ihn.«

Das frühe Christentum verband die Körperpflege mit einer Beeinträchtigung des Seelenheils und betrachtete das Händewaschen und Reinigen des Essgeschirrs als suspektes, jüdische Sitte und Facette der Heuchelei der Pharisäer, die nur den äußeren Schein wahren wollten. Neben entsprechenden Beschreibungen im Markusevangelium (Mk 7.1-4; 7.15) sei eine Stelle aus dem Lukasevangelium zitiert: »... Als der Pharisäer sah, dass Jesus sich vor dem Essen nicht die Hände wusch, war er verwundert. Da sagte der Herr zu ihm: O ihr Pharisäer! Ihr haltet zwar Becher und Teller außen sauber, innen aber seid ihr voll Raubgier und Bosheit. Ihr Unverständigen! Hat nicht der, der das Äußere schuf, auch das Innere geschaffen?« (Lk 11,37-40). Bis ins 17. Jh. zeigen Heiligenbilder wie das letzte Abendmahl oder die Hochzeit zu Kana demzufolge auch weder Gabel und Löffel, und der Kardinal Pietro Damaiani beschimpft 1060 die vermessene Überheblichkeit der byzantinischen Prinzessin und Gattin des Dogen Domenico Silvio, weil sie das Essen – ein Geschenk Gottes – nicht mit den Fingern sondern mit einer goldenen Gabel zum Munde führte.

Vermutlich nur der geringste Teil des 730.000 Mann starken Heeres, das unter Gottfried von Bouillon nach Palästina zog und nur noch mit 50.000 in Jerusalem ankam, verstarb an den Folgen des damals nahezu ausschließlich möglichen Nahkampfes. Sie starben hingegen an Hunger, Strapazen und Seuchen, die, wie die Ruhr, auch später in Jerusalem weiter wüteten. Dies um so mehr, weil sich die Kreuzritter gezwungen sahen, unsauberes Wasser aus

Zisternen und dem Jordan zu trinken, obwohl sie in jedem Brunnen Gift der Sarazenen witterten (E. Heyck: Die Kreuzzüge, 1900). Aber auch Fürsten blieben von der Dysenterie nicht verschont, die damit auch die Politik wesentlich beeinflusste: Der fränkische König von Jerusalem Amalrich I. verstarb 1174 an den Folgen einer fieberhaften Durchfallerkrankung; der Hohenstaufe Kaiser Heinrich VI. erkrankte 1197 an Malaria und Ruhr und verstarb, sein Sohn Friedrich musste 1227 den 5. Kreuzzug abbrechen, nachdem in seinem Heer eine Ruhrepidemie ausbrach an der er selbst erkrankte (1250 verstarb Friedrich selbst während eines Jagdausflugs an den Folgen blutiger Durchfälle); der französische König Ludwig IX. erkrankte zunächst selbst an einer schweren »dissintère«, wegen seiner Genesung gelobte er, »das Kreuz zu nehmen«. Bereits bei diesem 7. Kreuzzug starben viele Teilnehmer an Seuchen und der Ruhr, er selbst und sein Sohn fielen erst im 8. Kreuzzug in Tunis einer Doppelinfektion mit Pocken und Ruhr zum Opfer.

Obwohl bereits ab dem 13. Jh. in unterschiedlichen Schriften über die Lagerhygiene oder die Trinkwasseraufbereitung (Arnold von Villanova) wichtige Hinweise auf die Vermeidung von Ruhrepidemien gegeben wurde, so waren diese Regeln doch wohl nicht verbreitet oder wurden nicht beachtet, weshalb bis lange in die Neuzeit in den ummauerten mittelalterlichen Städten mit ihrer zunehmenden Enge, der gemeinsamen Tierhaltung mit Misthaufen und fehlender Kanalisation bei gleichzeitigem Festhalten an unhygienischen Sitten (am besten dargestellt im Ulenspiegel oder Rabelais: Gargantua und Pantagruel) Ruhr und Dysenterie eine ständige Bedrohung war. Aus dieser Zeit sind auch erste Hinweise auf eine systematische biologische Kriegführung dokumentiert, wo bei der Belagerung von Schwanau 1333 und Karlstein in Böhmen 1422 zahllose Jauchefässer mit Katapulten – wie später im Übrigen auch Pestleichen – über die Festungsmauern geschleudert wurden.

Abtritterker hin auf die Straße, Vermischung von Brauch- und Trinkwasser, die kotigen Straßenspülungen bei Regen und Fäkalgruben mit Anschluss an das Grundwasser und Brunnen sorgten dafür, dass regelmäßig explosionsartige Epidemien entstanden, die in dieser Zeit nach dem folgenden Galenschen Satz oft fälschlich als Pest bezeichnet wurden: »Wenn eine Krankheit viele Menschen befällt, ist sie epidemisch. Wenn sie auch viele von ihnen tötet, ist es die Pest.«

Über die ätiologische Ursache der Dysenterien waren sich offensichtlich die Juden in ihren besonderen Wohnvierteln bereits klar, da ihre Ärzte im Ghetto bereits früh und zunächst mit großem Erfolg befohlen hatten, nur gekochtes Flusswasser zu trinken und die Ketten und Eimer der Ziehbrunnen zu entfernen. Jedoch war diese Erkenntnis im mittelalterlichen, tief verwurzelten Aberglauben nur von zweifelhaftem Nutzen: Unerklärlich von den Krankheiten verschont, wurden von den anderen

die Juden schnell als Brunnenvergifter identifiziert und waren deshalb immer wieder blutigen Pogromen in ihren Ghettos ausgesetzt.

Wurden in den mittelalterlichen Städten die Fäkalien zunächst über offene Gräben, die sog. »Ehgräben« und »Reulen« und in den Burgen über Abtritterker entsorgt, so wurden im Laufe der Zeit zunehmend Senkgruben »Schling- und Schwindgruben« geschaffen und diese auch in die Häuser und Schlösser verlegt – allerdings nur mit geringem hygienischem Fortschritt. Vielfach kam es über diese Gruben, die oft nur alle Jahrzehnte entsorgt wurden, zu einer Verseuchung des Grundwassers und damit der oft in unmittelbarer Nähe befindlichen Ziehbrunnen. Allein in Straßburg starben zwischen 1346 und 1417 in 4 Seuchenausbrüchen jeweils ca. 6.000 Menschen infolge der falschen Brunnenanlage.

Auch im 15. Jh. kam es bei den Schlachten gegen die Türken in Ungarn ebenso wie im Hunderjährigen Krieg zwischen den Engländern und Franzosen regelmäßig zu Ruhrepidemien (1415 bei Azincourt und 1428 bei der Belagerung von Orléans), was Voltaire dazu veranlasste, von den Engländern zu sprechen, die »mit nacktem Hintern den Sieg erfochten« (zitiert nach Winkle 1997).

Von Frankreich ausgehend entbrannte auch bald ein Streit unter den Gelehrten zunächst um den Gebrauch von Antimon (Tartarus stibiatus, »Brechweinstein«), mit dem es angeblich gelang, das typhöse Fieber von Ludwig XIV. zu heilen. Später erlangte dann Ipecacuanha Berühmtheit, mit dem andere Ärzte spektakuläre Heilungserfolge bei Dysenterie und Ruhr erzielten, so dass dies sowohl in Deutschland als auch in Italien weite Verbreitung fand. Im Gegensatz dazu zogen sich die Mediziner der Universitäten auf die Schriften der Klassiker Hippokrates und Galen zurück, mit der Maßgabe, die gestörte Säftemischung zu beseitigen, indem die »materia peccans« mit Aderlass und Klistier entfernt wurde. Der Streit um die allgemeine Klistierwut – von Moliere geistreich in Szene gesetzt – auf der einen Seite und um das Allheilmittel Antimon auf der anderen Seite, das nach dem Dekan der Pariser Fakultät Patin »mehr Menschen umgebracht hat als der König von Schweden in Deutschland«, zeigt den Tiefpunkt der Heilkunst in der Barockzeit, in der die Wissenschaft sich im scholastischen Streit von den Patienten völlig entfernte und die Empirie zugunsten erstarrter Theorien opferte.

Auch im Dreißigjährigen Krieg und den Türkenkriegen spielten Ruhr- und Dysenterieepidemien sowohl in den jeweiligen Heeren als auch in den vielfach belagerten Städten eine wesentliche Rolle und entschieden mit über Sieg oder Niederlage. Man schätzt, dass bei der Belagerung von Wien 1683 ca. 20.000 Menschen umkamen, mehr durch die Ruhr als direkt durch den Feind. Aber auch im Lager der Osmanen starben viele an der Dysenterie, allerdings auch am Fleckfieber.

Im Gegensatz zu seinen Kollegen war J.F. Struensee (1737–1772) einer der ersten, der als Physikus von Al-

tona nicht mehr an die »gallische Verderbnis« glaubte, sondern infolge guter Beobachtung in den Unterschieden der Trinkwassergewinnung und Abwasserentsorgung zwischen Hamburg und Altona die Ursache der unterschiedlichen Seuchenausbrüche erkannte. In seiner Abhandlung »Vom Ruhrgang und Faulfieber« identifizierte er die Exkremente der Ruhr- und Faulfieberkranken als Ursache der Verbreitung der Krankheiten. Weiterhin diskutierte er aber auch die Möglichkeit der Verschleppung der Krankheiten durch Insekten.

Lange Zeit wurde in der Schifffahrt neben den offenen Aborten über dem Bug auch Exkremente in die Bilge (Schiffsboden) entleert, in der sich das Leckwasser, die sog. »Grundsuppe«, ansammelte. Stank diese nur sehr ordentlich, so war es ein gutes Zeichen dafür, dass das Schiff kaum leck war! Es ist kaum vorstellbar, dass dies nicht sehr häufig die Brutstätte von Bordepidemien an Ruhr und Dysenterie war.

Als das preußisch-österreichische Koalitionsheer gegen die französische Revolutionsarmee zog, wurden die Koalitionäre unter Dauerregen von Lagerseuchen und der »verheimlichten Krankheit« befallen und erlitten eine folgenschwere Niederlage. Von 42.000 Mann allein der preußischen Armee hatte man ca. 1.000 im Gefecht verloren, jedoch ca. 19.000 verstarben an der Ruhr. Beispielhaft sei Goethe zitiert, der einen Lazaretttransport benutzte, um »aus dem Schlamm« herauszukommen, um »von einem bösen Traum zu erwachen, der mich zwischen Koth und Noth, Mangel und Sorge, Gefahr und Qual, zwischen Trümmern, Leichen, Äsern und Scheißhaufen gefangen hielt« (Winkle, Hamburger Ärzteblatt 42).

In der Zeit der Kriegszüge Napoleons verbreitet sich neben Ruhr und Fleckfieber auch der Typhus nicht nur in dem französischen Heer, sondern auch immer mehr in nahezu allen europäischen Städten. Gerade das aus Russland zurückziehende Heer verlor in Vilna und bei Leipzig viele tausend Mann an Typhus.

Durch die enorme gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung der Cholera ist diese Erkrankung seit Ende des 19. Jh. ein Hauptgegenstand der aufstrebenden Infektionsmedizin und kann als Prototyp einer gastrointestinalen Infektionserkrankung gelten, zu deren Verständnis bis in die jüngste Zeit auch mit Hilfe epidemiologischer Forschung immer noch neue Erkenntnisse beitragen.

Etwa ab 1870 ist es einer bis dahin beispiellosen Entwicklung der wissenschaftlich begründeten Medizin ansteckender Erkrankungen in Deutschland zu verdanken, dass innerhalb von etwa 30 Jahren neben vielem anderen die Ursachen der wichtigsten endemisch auftretenden gastrointestinalen Erkrankungen aufgedeckt und einschneidende Maßnahmen zur Behandlung und Prävention ergriffen werden konnten.

Bis etwa zum Ende des 19. Jh. waren die Ursachen für Typhus, Ruhr und Cholera noch weitgehend rätselhaft, und die verschiedenen rurartigen Erkrankungen konn-

ten kaum voneinander differenziert werden. Auch Max Pettenkofer (1818–1910), der 1865 in München den ersten deutschen Lehrstuhl für öffentliche Hygiene erhalten hatte, war 1867 in Weimar auf der Cholerakonferenz in Weimar noch der Meinung, dass v. a. die Bodenbeschaffenheit und deren Ausdünstungen für die Entstehung der Cholera verantwortlich seien. Bereits vorher hatte allerdings schon der Würzburger Arzt Karl Liebermeister die Ansteckung an Abdominaltyphus durch Kleinlebewesen postuliert, die dann 1880 mit der Entdeckung des Typhusbazillus durch Karl J. Ebert und dessen kulturellen Nachweis durch Georg Gaffky bestätigt werden konnte. Es dauerte bis 1883, als Robert Koch – schon als Leiter des neuen Reichgesundheitsamtes – den Erreger der Cholera entdeckte und zudem noch weitere Jahre, bis diese Erkenntnis und die Verbreitungswege allgemein akzeptiert wurden. Direkte Folge dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse und nicht zuletzt der Begründung der Mikrobiologie und Hygiene als Naturwissenschaft zeigen sich dann 1894 z. B. in einem der Beschlüsse der Magdeburger Cholerakonferenz: »Der sicherste Schutz gegen die Cholera ist die in cholerafreien Zeiten ausgeführte Gesundung der Städte und Ortschaften durch Beseitigung der Abfallstoffe und durch reichliche Versorgung mit reinem Trinkwasser.«

Im Sommer 1963 beschrieb der deutsche Kinderarzt Theodor Escherich (1857–1911) erstmals *Campylobacter jejunii* (Kist 1986). Er entdeckte im Darm von 72 an Durchfall erkrankten Kindern, wovon 12 verstarben, spiralförmige Keime, die mit »Cholera infantum« beschrieb (Escherich 1886).

1898 entdeckte dann der Japaner Kiyoshi Shiga als Erreger der bakteriellen Ruhr gramnegative, unbewegliche und geißellose Stäbchen in den glasigen Schleimflocken des dünnflüssigen Ruhrstuhls. Zwei Jahre später gelang es einem Schüler von Rudolf Virchow, Walter Kruse, im Kreis Ruhrort ebenfalls die Dysenteriebazillen zu isolieren und verschiedene Spezies zu identifizieren, die dann zu Ehren von Shiga *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *boydii* etc. genannt wurden.

Zwar veröffentlichte der aus Russland stammende Forscher Fedor Lesh (auch Friedrich Lösch genannt) bereits 1875 im Virchow-Archiv seine Entdeckung der massenhaften Entwicklung von Amöben im Dickdarm, es dauerte jedoch bis zum Jahre 1903, in dem der Zoologe Fritz Schaudinn als Leiter des Protozoenlabors im kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin die Amöben *Entamoeba histolytica* als pathogene Erreger und *Entamoeba coli* als Saprophyten im menschlichen Darm erkannte.

Wenn auch die Geschichte der »modernen« Virologie schon im 18. Jh. mit der Variolation und Edward Jenners Kuhpockenimpfung begann, so dauerte es doch bis 1898, bis Löffler und Frosch das erste animale Virus (Maul- und Klauenseuche) und 1901 Walter Reed das erste menschenpathogene Virus (Gelbfieber) entdeckte. Die Erfor-

schung des »contagium vivum fluidum« und später Virus (lat. Gift) genannten Erregers, der im Lichtmikroskop nicht sichtbar, aber filtrierbar ist und als obligater intrazellulärer Parasit ohne eigenen Stoffwechsel sich nur in lebenden Zellen vermehren kann, war wesentlich an die Entwicklung neuer Technik und biologischer Methoden gebunden. Dennoch ist es erstaunlich, dass es bis 1975 bedurfte, dass mit der Entdeckung der Norwalk- und Rotaviren virale Erreger als Ursache von Gastroenteritiden gefunden werden konnten.

Literatur

- Aristophanes. Der Frieden (Eirene). Reclam, Ditzingen 1989
- Escherich T. (1886). Beiträge zur Kenntniss der Darmbakterien (Teil 3).
Über das Vorkommen von Vibrionen im Darmkanal und den Stuhlgängen der Säuglinge. Münchner Med. Wschr. Band 333.46
- Herodot, Historien. Deutsche Gesamtausgabe. Übersetzt von A. Horneffer. Mit einer Einführung von W.F. Otto, Stuttgart 1979
- Heyck, E. Die Kreuzzüge und das heilige Land. Velhagen u. Klasing, Bielefeld Leipzig 1900
- Hippokrates. Die Werke des Hippokrates: die hippokratische Schriftensammlung in neuer deutscher Übersetzung, hrsg. von Richard Kapferer unter Mitw. von Georg Sticker. Stuttgart, Hippokrates Marquardt 1933/1940
- Jankrift, Kay Peter. Krankheit und Heilkunde im Mittelalter, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt
- Karlen, Arno. Die fliegenden Leichen von Kaffa – Eine Kulturgeschichte der Plagen und Seuchen, Berlin 1996
- Kist M. (1986) Who discovered *Campylobacter jejuni/coli*? A review of hitherto disregarded literature. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg. 261:177–86
- Thukydides: Geschichte des Peloponnesischen Krieges, hrsg. von H. Vrestska und W. Rinner (Reclam), Stuttgart 2000
- Vasold, Manfred. Pest, Not und schwere Plagen – Seuchen und Epidemien vom Mittelalter bis heute, München 1991
- Winkle, Stefan. Die Ruhr als Kriegsseuche während der Campagne in Frankreich 1792 in den Aufzeichnungen von Goethe und Laukhard. Hamburger Ärzteblatt, Heft 42, S 13–20
- Winkle, Stefan. Johann Friedrich Struensee. Arzt, Aufklärer und Staatsmann – Beitrag zur Kultur-, Medizin- und Seuchengeschichte der Aufklärungszeit. Gustav Fischer, Stuttgart 1983
- Winkle, Stefan. Kulturgeschichte der Seuchen, 2000

Teil II Grundlagen

Kapitel 2 Molekulare Mechanismen des intestinalen Wasser- und Elektrolyttransportes und der Barrierefunktion – 11

U. Seidler, O. Bachmann

Kapitel 3 Bakterielle Enterotoxine – 31

R. Gerhard, I. Just

Kapitel 4 Ökologie des Darmes – 45

M. Blaut

Kapitel 5 Nahrungsmittelintoxikationen – 57

J. Stein

Molekulare Mechanismen des intestinalen Wasser- und Elektrolyttransportes und der Barrierefunktion

U. Seidler, O. Bachmann

2.1 Funktionelle Morphologie des intestinalen Epithels – 12	2.4 Regulation der resorptiven und sekretorischen Funktionen – 23
2.1.1 Die Krypten-Villus-Achse – 12	
2.1.2 Räumliche und funktionelle Trennung der Transportcharakteristika – 12	2.5 Ausblick – 26
2.2 Epitheliale Barriere – 12	Literatur – 26
2.2.1 Tight Junctions – 13	
2.3 Epithelialer Transport – 14	
2.3.1 Beteiligte Transportproteine – 14	
2.3.2 Sekretions- und Resorptionsmechanismen – 20	

Das Gleichgewicht von Resorption und Sekretion unterliegt einer sorgfältigen Regulation. Täglich wird das intestinale Epithel mit durchschnittlich 9 l Flüssigkeit konfrontiert, von denen ca. 2 l mit der Nahrung aufgenommen und der Rest von der Darmschleimhaut und den assoziierten Organen sezerniert werden. Im Stuhl wird noch ca. 100 ml Flüssigkeit ausgeschieden. Neben dieser enormen Resorptionskapazität hat das intestinale Epithel auch die Fähigkeit zur Sekretion zur Aufrechterhaltung eines wässrigen Milieus im Darm, wichtig für die Durchmischung des Darminhaltes, das Vordringen der Verdauungsenzyme zu ihren Substraten und eine normale Darmassage. Deshalb können Patienten, deren Flüssigkeitssekretion im Darm gestört ist, intestinale Obstruktionszustände bis hin zum manifesten Ileus entwickeln, wie z. B. im Falle der zystischen Fibrose.

Leitsymptom der meisten Infektionserkrankungen des Gastrointestinaltraktes sind Störungen der Sekretions- und Absorptionsprozesse in den befallenen Organabschnitten. Bakterielle Toxine wie das hitzestabile Enterotoxin von *Escherichia coli* (STa) oder Cholera-toxin modulieren direkt intrazelluläre Signaltransduktionswege und verändern dadurch den Funktionszustand von Ionen-transportproteinen. Andere Erreger induzieren Entzündungsreaktionen, in deren Verlauf durch die Wirkung von Zytokinen oder bakteriellen Stoffwechselprodukten eine Beeinflussung der Ionen-transporter und eine Verän-

derung der Durchlässigkeit der Schlussleisten auftritt. Ein Untergang von Enterozyten, bedingt durch Erregerbefall oder durch die darauffolgende Immunreaktion, führt natürlich zum Verlust der Resorptions- bzw. Sekretionsfunktionen. Bakterielle Toxine lösen über eine Interaktion mit enteroendokrinen Zellen zusätzlich die Reflexe innerhalb des enteralen Nervensystems aus.

Eine Störung des intestinalen Ionen-transportes durch infektiöse Erreger ist in vielen Fällen die primäre Ursache für die Symptome der Patienten. Eine symptomatische Behandlung dieser Elektrolytstörungen ist oft einzige Therapieoption infektiöser Diarrhöen. Da die meisten Infektionen vom Wirtsorganismus ohne antimikrobielle Therapie überwunden werden, ist sie in der überwiegenden Zahl der Fälle auch ausreichend, aber, v. a. wenn sie stationär erfolgen muss, unbequem, langwierig und teuer. Eine gezielte pharmakologische Beeinflussung der Ionen-transportproteine oder der intrazellulären Signaltransduktionswege der im Rahmen der Diarrhö aktivierten Anionensekretion und gehemmten NaCl-Resorption wäre deshalb in vielen Fällen wünschenswert, steht aber noch nicht zur Verfügung.

Bis zu Beginn der 90er-Jahre waren sämtliche intestinale Ionen-transportprozesse lediglich auf Grund von funktionellen Untersuchungen in isolierten Zellen, Membranen und Organabschnitten charakterisiert. Im letzten Jahrzehnt wurden eine Vielzahl von Transportproteinen und ihre regulatorischen Proteine molekular identifiziert.

Diese molekulare Analyse hat gezeigt, dass die meisten Transportprozesse durch molekular verschiedene Ionen-transportproteine ausgeübt werden können und dass wiederum an jedem transepithelialen Transportvorgang viel mehr Proteine in der apikalen und basolateralen Membran und im Zytoplasma beteiligt sind, als wir uns je vorgestellt haben. Dieses Kapitel befasst sich schwerpunktmäßig mit der molekularen Identität der Transport- und Schlussleitenproteine, die den Elektrolyt- und Wassertransport auf enterozytärer Ebene bewerkstelligen.

2.1 Funktionelle Morphologie des intestinalen Epithels

2.1.1 Die Krypten-Villus-Achse

In der Nähe der Kryptenbasis befinden sich pluripotente Stammzellen, um die eine Proliferationszone entsteht. Die meisten Zellen wandern entlang der Krypten-Villus-Achse aufwärts, was ca. 4–7 Tage in Anspruch nimmt (Podolsky 1993). Im Rahmen dieser Migration proliferieren die Zellen nicht mehr, sondern beginnen sich zu differenzieren und zu reifen. Die meisten Zellen, die entlang der Krypten-Villus-Achse aufwärts migrieren, differenzieren zu resorptiven Enterozyten, einige zu Becherzellen (Lamont et al. 1992) und enteroendokrinen Zellen, die mit ihren Produkten die epitheliale Funktion regulieren und als Sensor für das luminaire Milieu fungieren (Cooke 1994). An der Kryptenspitze (bzw. im Kolon an der Oberfläche) gehen die Zellen dann in die Apoptose und werden ins Lumen abgeschilfert. Bei intestinalen Entzündungszuständen kann die Zeit der epithelialen Erneuerung jedoch deutlich kürzer sein, was wegen dann ungenügender Differenzierung Konsequenzen für die spezialisierten Funktionen der Zellen hat. Einige Zellen migrieren zur Kryptenbasis und sind dort möglicherweise chloridsekretorisch aktiv, andere differenzieren zu Paneth-Zellen (Brye et al. 1994), um dort antimikrobielle Substanzen und Wachstumsfaktoren zu sezernieren (Darmoul u. Quellette 1996).

2.1.2 Räumliche und funktionelle Trennung der Transportcharakteristika

Im Rahmen eines normalen Verdauungsprozesses finden in allen Darmabschnitten gleichzeitig resorptive und sekretorische Ionen-transportprozesse statt. Frühere Untersuchungen sprachen dafür, dass intestinale Sekretion in den Krypten und Resorption in den Villus- bzw. Oberflächenzellen des Kolons stattfindet (Welsh et al. 1982). So sind beispielsweise Transportmechanismen, die eine wichtige Rolle bei der Chloridsekretion haben, vorwiegend in den Krypten lokalisiert. Im Gegenzug kommt es bei der Aufwärtsmigration der Zellen zu einer Ver-

minderung der Expression dieser Proteine und zu einer Hochregulation der für die resorptive Funktion wichtigen Transportsysteme.

In letzter Zeit mehren sich jedoch die Hinweise, dass auch Villuszellen sezernieren (Guba et al. 1996, Kockering u. Fromm 1993) und Kryptenzellen absorbieren können (Alper et al. 1999). Die o. g. Unterschiede in den Expressionsniveaus von Transportproteinen für die Resorption und Sekretion von Nährstoffen und Elektrolyten im Verlauf der Krypten-Villus-Achse im Dünndarm und dem Oberflächen- und Kryptenepithel im Kolon sprechen aber dafür, dass eine räumliche Trennung von Transportprozessen entlang der Krypten-Villus-Achse einer der Mechanismen ist, mit denen das Darmepithel seine verschiedenen Funktionen organisiert, aber nicht der einzige.

In einem erheblichen Teil der Enterozyten sind also die Transportproteine für die Elektrolytsekretion und -resorption in derselben Zelle vorhanden. In diesen Enterozyten können nervale, hormonelle oder parakrine Botenstoffe eine Signalkaskade auslösen, die zu einer gleichzeitigen Stimulation der Anionensekretion und einer Hemmung der NaCl-Resorption führt. Erst im Ansatz verstanden, sind einige diese Regulationsmechanismen unten kurz aufgeführt.

Durch die Expression verschiedener Ionen-transport-systeme entlang der duodenokolischen Achse ist der Darm in der Lage, in kürzester Zeit sehr große Elektrolyt- und Wassermengen fast vollständig zu resorbieren. Dabei sind die hochkapazitiven Transportsysteme, die aber nur gegen niedrige Konzentrationsgradienten transportieren können, im Dünndarm und proximalen Kolon angeordnet, während im distalen Kolon Elektrolyte gegen hohe Gradienten transportiert werden können. Sehr großvolumiger Durchfall spricht deshalb immer für eine Dünndarmbeteiligung. Durch die Hintereinanderschaltung dieser verschiedenen Systeme gibt es – mit Ausnahme der Cholera – kaum eine intestinale Infektionskrankheit, die tatsächlich die intestinale Elektrolytresorptionsfähigkeit fast vollständig zusammenbrechen lässt.

2.2 Epitheliale Barriere

Der Begriff »Mukosabarriere« beschreibt die Tatsache, dass die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes eine hochselektive Durchlässigkeit besitzt. Während täglich riesige Mengen an Wasser, Ionen und gelösten Substanzen diese Schleimhaut passieren, ist sie so gut wie impermeabel für andere Substanzen wie bestimmte Pharmaka, Proteine, Mikroorganismen und eine große Zahl organischer und anorganischer Verbindungen.

Transport im Darm (wie überall sonst im Organismus) kann auf transzellulärem und parazellulärem Weg geschehen. Der transzelluläre Transport erfolgt mit Hilfe

spezifischer Membrantransporter in und aus dem Zytoplasma sowie durch endosomale Transzytose. Die durch transzellulären Transport hergestellten elektroosmotischen Gradienten generieren die Triebkraft für parazelluläre Transportprozesse, die im Wesentlichen durch die Eigenschaften der Schlussleisten bestimmt werden. Somit tragen Dichte und Selektivität des parazellulären Weges wesentlich zu den allgemeinen Transporteigenschaften des Epithels bei.

Weil bereits im Abschnitt über die Schlussleistenmorphologie und -funktion Ionen-transportproteine erwähnt werden, folgt an dieser Stelle eine Übersicht über die für den intestinalen Elektrolyt- und Wassertransport wichtigen Transportproteine mit den üblichen Abkürzungen. In diesem Kapitel wird nicht auf Transportsysteme eingegangen, die ausschließlich dem Nährstofftransport dienen, auch wenn es sich um Ionen-transporter handeln sollte, weil sie für die Pathophysiologie intestinaler Infektionskrankheiten eine untergeordnete Rolle spielen.

2.2.1 Tight Junctions

Molekularer Aufbau des Schlussleistenkomplexes

Die wichtigste Barriere des parazellulären Weges bilden die Schlussleisten, die Tight Junctions (TJ). In der Elektronenmikroskopie stellen sich die TJ als fokale Kontakte zwischen benachbarten Zellen dar. Die Gefrierbruch-elektronenmikroskopie identifiziert diese Kontakte als fortlaufende transmembranäre Fasern, die den apikalen Aspekt der lateralen Oberfläche jeder Zelle umschließen und deren Dichte die Permeabilität der Pore bedingt. Im intestinalen Epithel liegt eine Kationenselektivität vor, d. h. Kationen permeieren gut, Anionen schlecht, was mit den elektrischen Ladungen im Bereich der TJ zusammenhängen muss (Mitic et al. 2000). Für größere Moleküle sind die TJ impermeabel, die Aufnahme intakter Proteine im Darm erfolgt z. B. durch Transzytose.

Bestandteile der TJ sind die eigentlichen Transmembranproteine Occludin und Mitglieder der Claudinfamilie sowie an sie assoziierte Proteine wie die Plaqueproteine ZO1-3, Cingulin, 7H6 und möglicherweise einer Reihe weiterer Proteine, die auf der zytoplasmatischen Seite der TJ einen Multiproteinkomplex bilden. Occludin ist ein 65kd-Phosphoprotein, das die Membran 4-mal durchläuft und 2 extrazelluläre Schleifen bildet. Mutationen, Disruption oder Überexpression von Occludin in kultivierten Zellen beeinflusst die parazelluläre Permeabilität dieser Monolayer (Balda u. Matter 1998). Aus diesen Gründen wurde Occludin lange für das primäre »Sealingprotein« gehalten. Überraschenderweise hatten chenderweise hatten Occludin-Knockout-Mäuse dennoch eine parazelluläre Barriere (Saitou et al. 1998).

Inzwischen wurde eine weitere im Bereich der TJ exprimierte Proteinfamilie entdeckt, die Claudine. Ihre

Membrantopologie ähnelt der von Occludin; sie sind mit ca. 22 kd deutlich kleiner. Deletion bzw. Überexpression von Claudinen in Zelllinien beeinflusst deren Fähigkeit, TJ-Strukturen auszubilden, mindestens so stark wie von Occludin (Furuse et al. 1998, Inai et al. 1999). In den TJ verschiedener Epithelien finden sich jeweils unterschiedliche Vertreter aus dieser Genfamilie und es wird vermutet, dass die einzelnen Claudine jeweils charakteristische Permeabilitätseigenschaften haben und Kombinationen der verschiedenen Claudine die parazellulären Eigenschaften unterschiedlicher Epithelien definieren. Vor kurzem wurde z. B. Paracellin-1 gefunden, ein Mitglied der Claudingenfamilie, das in den TJ der Henle-Schleife eine Art Ionenkanal bildet (Weber et al. 2001). Ähnliche Eigenschaften von am Aufbau der intestinalen TJ beteiligten Claudinen könnten deren Kationenselektivität erklären.

An die TJ schließt sich ein dichtes Netz zytoplasmatischer Proteine an. Die COOH-terminalen Enden von Occludin und Claudin binden an eine Familie eng verwandter Proteine, die Zonula-occludens-Proteine ZO1-3 (Fanning et al. 1998, Itoh et al. 1999). ZOs sind ein Teil der membranassoziierte Guanylatkinase(MAGUK)-Superfamilie, deren Mitglieder durch eine oder mehrere PDZ(postsynaptic protein-95/disks large/zonula occludens-1)-Domänen, eine src-homologe (SH-3) Domäne und eine enzymatisch inaktive guanylatkinaselike (GUK) Domäne charakterisiert sind. Alle 3 Domänen stellen proteinbindende Module dar und andere MAGUKs haben eine gut dokumentierte Rolle bei der Organisation von Membranproteinen (Gisler et al. 2001).

Unterhalb des apikalen junctionalen Komplexes befindet sich ein Ring von Aktin-Myosin-Mikrofilamenten, dessen Kontraktion mutmaßlich die parazelluläre Permeabilität reguliert und an den die MAGUKs binden können. Eine Reihe weiterer Proteine an der apikalen Zelloberfläche besitzen PDZ-Domänen und/oder binden an ZOs.

Regulation der Permeabilität der Tight Junctions

Untersuchungen an Epithelzellmonolayern und an isolierten Epithelien haben bereits Ende der 80er-Jahre Hinweise dafür erbracht, dass die Permeabilität der intestinalen TJ durch Signaltransduktionsvorgänge im Enterozyten reguliert werden kann (Bakker u. Groot 1984, Dharmasathaphorn et al. 1985). Eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration führte z. B. zu einem Verlust der Kationenselektivität und der Stimulation einer Anionenleitfähigkeit in den TJ, die in ihrer Anionenselektivität der der CFTR-Leitfähigkeit ähnelte, interessanterweise ohne wesentliche Erhöhung der Fluxrate für kleine ungeladene Zucker wie Mannitol (Bijlsma et al. 1997). Stimulation der Proteinkinase C dagegen führte zu einer deutlichen Zunahme der TJ-Permeabilität auch für Mannitol, umgekehrt führt die Inhibition von Tyrosinkinase zu einer Abnahme. Cholinerge Stimulation, z. B. ausgelöst durch

Stress, erhöhte die Permeabilität für größere Moleküle (Bijlsma et al. 1997, Kiliaan et al. 1996).

Nährstoffe im Lumen beeinflussen ebenfalls die Schlussleistendichtigkeit. Besonders gut untersucht ist die Zunahme der Permeabilität der Dünndarmschleimhaut durch Glukose. Elektronenmikroskopisch sieht man Aufweitungen innerhalb der TJ und eine räumliche Dissoziation zwischen ZO-1 und der eigentlichen TJ-Zone (Atisook u. Madara 1991). Die Aktivierung des Na⁺-Glukose-Kotransporters führt, möglicherweise über einer Stimulation der Na⁺/H⁺-Austauscher Isoform 3, zu einer Phosphorylierung der Myosinleichtkettenkinase (Turner et al. 1997) und damit zu einer Kontraktion des perijunktionalen Aktomyosinrings und Öffnung der TJ.

Auf Grund der beobachteten Zunahme der Permeabilität der Darmschleimhaut im Rahmen von Entzündungsprozessen wurde in den letzten Jahren die Beeinflussung der TJ-Funktion durch Entzündungsmediatoren besonders intensiv untersucht. In T84-Monolayerkulturen wurde eine verminderte Expression von ZO-1, eine Umverteilung der TJ-Proteine, eine Disorganisation des apikalen F-Aktin und eine daraus resultierende erhöhte Permeabilität nach Applikation von Interferon χ beobachtet. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) beobachtet. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) führt zu einer Zunahme der Permeabilität von epithelialen Zellkulturen (Schmitz et al. 1999) und intaktem Kolongewebe (Grotjohann et al. 2000) und ist mit einer Reihe von Effekten auf TJ-Proteine assoziiert (Nusrat et al. 2000). Wachstumsfaktoren, die bei chronischen Entzündungsvorgängen oft vermehrt freigesetzt werden, beeinflussen ebenfalls die intestinale Permeabilität. »Hepatocyte growth factor« (HGF) setzt die TJ-Permeabilität herab, u. a. über eine Aktivierung von MAP-Kinasen und Rho-Proteinen (Nusrat et al. 1994), während »epidermal growth factor« die TJ-Organisation beschleunigt.

Die TJ werden auch im Rahmen enterischer Infektionen geschädigt. Die Wirkung TJ-zerstörender Virulenzfaktoren kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen:

- direkte Spaltung von Schlussleistenproteinen,
- Veränderungen des Zytoskeletts,
- Interaktionen mit Signaltransduktionsmechanismen und
- Stimulation der Neutrophilenmigration ins Lumen, die wiederum die parazelluläre Permeabilität beeinflussen können.

Eine Reihe von Bakterientoxinen greift gezielt in die Integrität der TJ ein (Sears 2000). So bindet z. B. ein Enterotoxin von *Clostridium perfringens* bestimmte Claudinmoleküle (Fujita et al. 2000), das Hämolyysin von *Vibrio cholerae* degradiert Occludin. Das A- und B-Toxin von *Clostridium difficile* führt zu einer Monoglukosylierung und damit zum Funktionsausfall von Rho, einem kleinen GTP-bindenden Protein, das u. a. essentiell für die Stabili-

tät des Zytoskeletts ist (Aktories et al. 2000, Genth et al. 1999). Das apikale F-Aktin wird degradiert, die Zellen runden ab und die TJ öffnen sich. Das Zonula-occludens-Toxin von *Vibrio cholerae* führt wahrscheinlich über eine Aktivierung der Proteinkinase C zu einer erhöhten TJ-Durchlässigkeit. Eine selektive TJ-Schädigung ist allerdings als Ursache für Durchfallentstehung bisher nicht gefunden worden.

2.3 Epithelialer Transport

Wie oben erwähnt, kann transepithelialer Transport im Intestinum entweder transzellulär oder parazellulär erfolgen. Die beim transzellulären Transport beteiligten Proteine lassen sich ihrer Funktion nach in verschiedene Gruppen unterteilen: Zum einen in die unmittelbar Energie verbrauchenden ATPasen, welche die Triebkraft für andere Transportprozesse erzeugen können, in Austauscher und Kotransporter, bei denen in vielen Fällen der elektrochemische Gradient eines Teilchens genutzt wird um ein anderes zu transportieren, und in Proteine mit Kanalfunktion.

2.3.1 Beteiligte Transportproteine

ATPasen

Na⁺/K⁺-ATPase

Die in Epithelien basolateral lokalisierte Na⁺/K⁺-ATPase kommt in allen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes vor (DiBona et al. 1979) und katalysiert unter dem Verbrauch eines ATP-Moleküls pro Reaktion den Export von 3 Na⁺-Ionen und den Import von 2 K⁺-Ionen (Kaplan 1983). Sie besteht aus mindestens 2 Untereinheiten (α - und β -Untereinheit (Agarwal et al. 1994). Mehrere Isoformen beider Untereinheiten sind bekannt, und Kombinationen verschiedener Isoformen der α - und β -Untereinheit haben unterschiedliche Affinitäten für ATP und die translozierten Na⁺- und K⁺-Ionen. Die klassische Hemmsubstanz für die Na⁺/K⁺-ATPase ist Strophantin (engl. »ouabain«), die allerdings nicht in allen Spezies wirksam ist (Hansen 2001). Die Na⁺/K⁺-ATPaseaktivität hält die intrazelluläre Na⁺-Konzentration niedrig und K⁺-Konzentration hoch. Da mehr positive Ladungen die Zelle verlassen als aufgenommen werden, ist die Na⁺/K⁺-ATPase elektrogen und generiert ein negatives Membranpotenzial. Die niedrige intrazelluläre Na⁺ Konzentration und/oder das negative Membranpotenzial ist die Triebkraft für alle sekundär aktiven (also nicht durch ATP-, sondern durch elektrochemische Gradienten getriebene) Transportprozesse im Darm und deshalb der wesentliche Motor für den intestinalen Ionentransport.

Die Mukositis im Rahmen der Colitis ulcerosa führt zu einer Verringerung der basolateralen Na⁺-Abgabe, u. a.

durch eine stark verringerte Expression der $\alpha 1$ -Isoform der Na^+/K^+ -ATPase. Das kann ein Grund für die stark reduzierte Fähigkeit des entzündeten Dickdarms sein, Na^+ und damit Wasser zu resorbieren.

H^+/K^+ -ATPase

Aktive K^+ -Aufnahme wird im Kolon einiger Spezies durch eine H^+/K^+ -ATPase aus der Familie der P-Typ-ATPasen vermittelt. Die kolonische H^+/K^+ -ATPase transportiert ein Proton im Austausch gegen ein Kaliumion aus der Zelle (Suzuki und Kaneko 1989), wird im distalen Kolon besonders stark exprimiert und ist im Rahmen der elektrogenen Na^+Cl^- -Resorption für die Rezirkulation der sezernierten K^+ -Ionen verantwortlich. Sie wird durch Strophantin und SCH28080 gehemmt (Del et al. 1991, Kaunitz u. Sachs 1986). Pharmakologische Untersuchungen legen die Existenz von 2 unterschiedlichen H^+/K^+ -ATPasen im Darm mit unterschiedlicher Strophantinhemmbarkeit nahe Binder et al. 1999). Eine α -Untereinheit (HKcalpha) wurde aus dem Kolon der Ratte kloniert, und die entsprechende mRNA sowie das Protein finden sich selektiv in oberflächlichen Epithelzellen bzw. deren apikaler Membran. Auch eine β -Untereinheit (HKcbeta) wurde aus dem Rattenkolon kloniert; sie könnte die β -Untereinheit der kolonischen H^+/K^+ -ATPase repräsentieren. Kombinationen der α -Untereinheit mit verschiedenen β -Untereinheiten könnten, wie bei der Na^+/K^+ -ATPase, eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Strophantin verursachen (Binder et al. 1999).

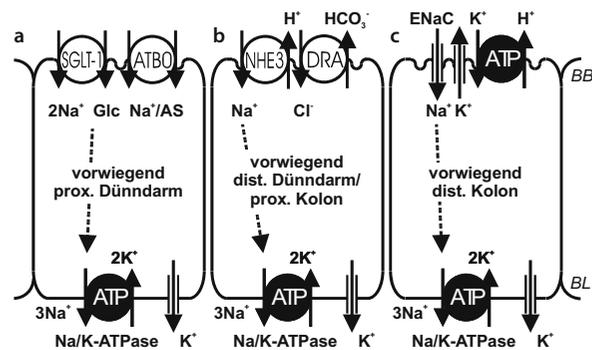
Kotransporter (■ Tab. 2.1) und Austauscher (■ Tab. 2.2)

Apikale Na^+ -Substrat-Kotransporter

Nach einer Mahlzeit befinden sich im Darmlumen große Menge von Nahrungsbestandteilen, wie Glukose, Peptide, Aminosäuren, Vitamine und anorganische Anionen wie z. B. Phosphat. Sie werden zum großen Teil durch spezifische Kotransportsysteme aufgenommen. Da die Nahrungsbestandteile zum Großteil im Dünndarm aufgenommen werden, sind die meisten dieser Kotransporter dort zu finden. Viele Mechanismen des Na^+ -Kotrans-

portes mit den oben genannten Nahrungsmitteln sind beschrieben worden und tragen wesentlich zur postprandialen Na^- und Wasserresorption im Intestinaltrakt bei.

Eines der am besten beschriebenen Transportsysteme ist der Na -Glukose-Kotransporter, für den das SGLT-1-Gen kodiert (Ferraris et al. 1997). Er ist im Bürstensaum des Dünndarms lokalisiert (Hediger et al. 1994) und kann durch elektrogenen Transport von 1 Zucker- und 2 Na^+ -Molekülen Glukose und Galaktose entgegen ihrer Konzentrationsgradienten in die Zelle aufnehmen. Die Membrantopologie von SGLT1 ist noch unklar, vorgeschlagen wurden 11–14 transmembranäre Domänen. Mutationen im SGLT-1-Gen können zur Glukose-Galaktose-Malabsorption führen, einer seltenen Erkrankung, bei der Nahrungsaufnahme zu einer osmotischen Diarrhö führt (Turk et al. 1991). Die Na^+ -Homöostase dieser Patienten ist jedoch nicht beeinflusst, weil andere Na^+ -Resorptionsmechanismen im Darm eine wesentlich wichtigere Rolle spielen (■ Abb. 2.1a).



■ **Abb. 2.1a–c.** Mechanismen der intestinalen Na^+ -Resorption. **a** Im proximalen Dünndarm wird Natrium vorwiegend an Nahrungsbestandteile wie Glukose (*Glc*) oder Aminosäuren (*AS*) gekoppelt aufgenommen. **b** Im distalen Dünndarm und proximalen Kolon erfolgt die NaCl -Resorption hauptsächlich elektroneutral über Koppelung des Na^+/H^+ -Austauschers (*NHE3*) und des $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschers (*DRA*), wobei Protonen und HCO_3^- exportiert werden. **c** Im distalen Kolon spielt die elektrogene Na^+ -Resorption über den epithelialen Na^+ -Kanal (*ENaC*) die vorherrschende Rolle. Im Gegenzug wird K^+ sezerniert, das über die H^+/K^+ -ATPase wieder in die Zelle aufgenommen wird

■ **Tab. 2.1.** Molekular definierte intestinale Kotransporter, die für die Absorption und Sekretion von Elektrolyten und Wasser eine wesentliche Rolle spielen

Transportmechanismus	Molekulare Form	Lokalisation	Funktion
Na^+ -Glukose-Kotransporter	SGLT-1	Apikal	Intestinale Na^+ -, Glukose- und Wasserresorption
Na^+ -Aminosäuren-Kotransporter	ATBO	Apikal	Na^+ -abhängiger Aminosäuretransporter
$\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -Kotransporter	NKCC1	Basolateral	Intestinale Cl^- -Aufnahme
$\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Kotransporter	NBC1	Basolateral	HCO_3^- -Import Alternativer Cl^- -Importmechanismus im Kolon

Die Na^+ -Substrat-Kotransporter werden im Gegensatz zum gekoppelten Na^+/H^+ - und $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austausch und dem elektrogenen Na^+ -Kanal durch die typischen diarrhöverursachenden Enterotoxine oder endogene Sekretagoga wie VIP, Prostaglandine, Histamin u. v. a. nicht gehemmt. Das macht man sich bei der oralen Rehydrierungstherapie bei schweren Durchfallerkrankungen zunutze. Diese Lösungen enthalten neben Elektrolyten und Basenäquivalenten auch Glukose und z. T. Aminosäuren, damit Na^+ und im Gefolge Flüssigkeit über die o. g. Ko-transportssysteme aufgenommen werden können.

Na^+/H^+ -Austauscher

Na^+/H^+ -Austauscher sind in allen Eukaryoten hochkonserviert und an verschiedenen zellulären Funktionen beteiligt, wie der intrazelluläre pH - (pH_i) und Volumenregulation, dem Salz- und Wasserhaushalt, aber auch der Proliferation, Migration und Gentranskription (Noel u. Pouyssegur 1996). Im Gastrointestinaltrakt spielen sie eine wichtige Rolle beim vektoriiellen Ionentransport. Bis heute sind 6 Mitglieder der Na^+/H^+ -Austauscher-Genfamilie gefunden worden (Counillon u. Pouyssegur 2000). Sie vermitteln unter physiologischen Bedingungen einen elektro-neutralen Austausch eines extrazellulären Na^+ -Ions gegen ein intrazelluläres H^+ -Ion. Vier der sechs bisher klonierten Isoformen werden im Gastrointestinaltrakt exprimiert. Na^+/H^+ -Austauscher werden, allerdings mit stark unterschiedlicher Wirkstärke, durch Amilorid gehemmt, seine Derivate und eine Reihe von isoformspezifischen Hemmstoffen, die nicht mit dem Amilorid verwandt sind. Wenn auch noch nicht für die klinische Anwendung zugelassen, lässt die Entwicklung dieser extrem nebenwirkungsarmen NHE-isoformspezifischen Hemmstoffe das prinzipielle therapeutische Potenzial solcher Ionentransportproteinhemmstoffe in der modernen Medizin erahnen.

NHE1 wird in allen Zellen exprimiert und durch niedrigen intrazellulären pH und Zellschrumpfung, aber auch Wachstumsfaktoren und Hormone aktiviert. Die hydrophobe Transmembrandomäne mediiert den Ionentransport, während am hydrophilen zytoplasmatischen C-terminalen Ende die Aktivität und pH_i -Empfindlichkeit reguliert wird (Sardet et al. 1990). Die Aktivierung von NHE1 durch Hormone, Integrine und nahezu allen Wachstumsfaktoren wird durch eine Affinitätssteigerung des Transporters für intrazelluläre Protonen, möglicherweise durch Interaktion des zytoplasmatischen C-Terminus mit dem zentralen pH -Sensor bewerkstelligt (Wakabayashi et al. 1997). Im C-terminalen Bereich von NHE1 befinden sich mehrere regulatorische Kassetten, die beispielsweise mit der mitogenaktivierten Proteinkinasekaskade (MAPK) oder Calmodulin interagieren (Wakabayashi et al. 1997).

In Epithelzellen ist NHE1 basolateral lokalisiert (Coupaye-Gerard et al. 1996). Er wird besonders stark im Magen und Duodenum exprimiert und ist dort ein wich-

tiger pH_i -Regulationsmechanismus, der bei niedrigem luminalen pH die Aufrechterhaltung eines neutralen pH in den Epithelzellen ermöglicht. Außerdem ist er bei der Säuresekretion der wichtigste Volumenregulationsmechanismus der Parietalzellen (Bachmann et al. 1998), und bei der duodenalen Bikarbonatsekretion ein wesentlicher Basenaufnahmemechanismus (Jacob et al. 2000).

Der distale Dünndarm und das proximale Kolon sind der wichtigste Ort der NaCl -Resorption im Gastrointestinaltrakt, und ein großer Teil dieser Funktion wird durch gekoppelten Na^+/H^+ - und $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Transport mediiert (Rajendran u. Binderv 1993). NHE2 und NHE3 werden beide in diesen Darmabschnitten hoch exprimiert. NHE3 ist apikal lokalisiert (Hoogerwerf et al. 1996), und NHE3-defiziente Mäuse entwickeln eine Diarrhö (Schultheiss et al. 1998a). NHE3 wird durch intrazelluläre cAMP , cGMP und Ca^{2+} -Erhöhung gehemmt, und diese Second-Messenger-vermittelte NHE3-Hemmung ist nach jetzigem Wissensstand einer der wesentlichen Mechanismen der Diarrhöentstehung durch Enterotoxine. Der C-Terminus von NHE3 bindet intrazelluläre Adapterproteine wie NHERF oder E3KARP (Lamprecht et al. 1998). Diese Adapterproteine binden auch an Ankerproteine wie z. B. Ezrin, mit denen Proteinkinasen an zytoskeletale Strukturen in der Nähe der Membrantransporter räumlich fixiert werden, um mit den Transportproteinen interagieren zu können. Eine Phosphorylierung von NHE3 durch die Proteinkinase A bewirkt eine Hemmung der Transportaktivität durch Veränderung der V_{max} und der Affinität für intrazelluläre Protonen. Allerdings ist die Phosphorylierung nur einer der Hemmmechanismen für NHE3, dessen Transportaktivität auch sehr stark durch subzelluläre Umverteilung reguliert wird (Janecki et al. 1998). Interessanterweise haben neuere Experimente mit der NHE3-Isoform gezeigt, dass Epitope innerhalb der C-terminalen Region des Proteins nach extrazellulär reichen (Biemesderfer et al. 1998). Die physiologische Bedeutung ist noch unklar, legt aber eine Regulation der Transportaktivität auch durch extrazelluläre Faktoren nahe.

Die Bedeutung von NHE2 für die elektroneutrale NaCl -Rückresorption ist unklar. Zwar gibt es eine Reihe von Hinweisen für eine apikale Lokalisation (Chow et al. 1999, Hoogerwerf et al. 1996) und eine Beteiligung an der Na^+ -Resorption in intestinalen Zelllinien, aber NHE2-defiziente Mäuse haben keine intestinalen Auffälligkeiten, keinen Durchfall und keine Störungen im Elektrolytgleichgewicht, sondern entwickeln eine Atrophie ihrer Magenschleimhaut (Ledoussal et al. 2001). Im Kolonepithel der Maus ist NHE2 besonders stark im Kryptenepithel, NHE3 in den Oberflächenzellen exprimiert (Bachmann et al. 2001), und die Regulation beider Isoformen ist unterschiedlich.

NHE4 wird im Gastrointestinaltrakt nur im Magenepithel exprimiert, ist dort basolateral lokalisiert und wird durch Hyperosmolarität und cAMP -abhängige Sti-

mulation der Säuresekretion, nicht aber durch niedrigen pH_i aktiviert (Rossmann et al. 2001). Somit scheint seine Bedeutung in der Volumenregulation der Epithelzellen zu liegen. Besonders stark wird er in den hochdifferenzierten und langlebigen Parietal- und Hauptzellen exprimiert.

$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher (■ Tab. 2.2)

Anionenaustauscherproteine werden in allen Geweben exprimiert und sind an der Regulation von pH_i und Zellvolumen sowie an Sekretions- und Absorptionsvorgängen beteiligt. Der durch sie vermittelte $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austausch ist elektroneutral, Na^+ -unabhängig und durch Stilbenderivate inhibierbar. Es wurden mehrere Isoformen des Anionenaustauschers kloniert (Anion Exchanger AE1, AE2, AE3) (Kopito et al. 1990), wobei AE1 in Erythrozyten und der Niere, AE2 in zahlreichen Organen und AE3 in Muskel- und Nervengewebe gefunden wird (Alper 1991). Eine hohe AE2-Expression findet sich im Magen, wo er basolateral die apikale HCl-Sekretion ausgleicht, aber auch in Dick- und Dünndarm und den Gallenwegen (Kudrycki et al. 1990). Alternative Promotoren bewirken die gewebespezifische Expression von 3 AE2-Subtypen (AE2a, AE2b, AE2c), die sich am N-Terminus unterscheiden. AE2a wird im gesamten Darmtrakt, aber besonders stark im Kolon gefunden. AE2b wird hauptsächlich und AE2c nahezu ausschließlich im Magen gefunden. Hinsichtlich der Lokalisation gibt es unterschiedliche Ergebnisse, wir selbst haben AE2 im Gastrointestinaltrakt nur basolateral gefunden (Alper et al. 1999). Im Kolon ist AE2, zusammen mit einem $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ -Kotransporter, neben dem $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -Kotransporter ein weiterer Transportweg für die basolaterale Cl^- -Aufnahme während der Anionen- und Flüssigkeitssekretion.

Vor kurzem wurde ein als DRA bezeichnetes Protein näher charakterisiert, das vermutlich zusammen mit Na^+/H^+ -Austausch an der apikalen Zellmembran die NaCl -Re-

sorption bewerkstelligt. DRA steht für »down-regulated in adenoma«, eine Bezeichnung, die auf die Expression des Proteins im normalen Kolon, nicht aber in den meisten Adenokarzinomen begründet ist (Abrahamse et al. 1992). Zunächst als Sulfattransporter beschrieben, konnten kürzlich die Fähigkeit von DRA nachgewiesen werden, auch $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austausch zu bewerkstelligen (Melvin et al. 1999). Mutationen im DRA-Gen wurden als Ursache für die kongenitale Chlorididiarrhö identifiziert. DRA ist stark in Kolon und Zökum und im Dünndarm besonders im Duodenum exprimiert. DRA ist in der apikalen Membran der Oberflächenzellen und der Zellen im oberen Kryptenanteil lokalisiert (Jacob et al. 2002) und scheint somit der die apikale $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauschaktivität vermittelnde Austauscher in Enterozyten zu sein. Über seine Regulation ist bisher wenig bekannt, der zytoplasmatische Teil von DRA bindet aber z. T. dieselben Adapterproteine wie NHE3 und CFTR, was eine funktionelle Interaktion dieser Transportproteine wahrscheinlich macht.

Basolaterale Elektrolytkotransporter $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -Kotransporter

$\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -Kotransporter (NKCC) vermitteln den gekoppelten, elektroneutralen Transport von Na, K, und Cl über die Zellmembran, wobei die Stöchiometrie überwiegend 1Na:1K:2Cl beträgt. Der NKCC wird durch Schleifendiuretika wie Furosemid, Bumetanid und Azosemid gehemmt, wobei die unterschiedliche Wirksamkeit dieser Substanzen in unterschiedlichen Gewebetypen und Zellen (Abrahamse et al. 1992) bereits die Existenz verschiedener Isoformen vermuten lässt.

Bisher wurden 2 $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ -Kotransporterisoformen identifiziert: NKCC1 ist in einer Vielzahl von sekretorischen Epithelien und nichtepithelialen Zelltypen vorhanden; NKCC2 kommt ausschließlich apikal in den Zellen der Henle-Schleife vor (Haas u. Forbush 2000).

■ Tab. 2.2. Intestinale Kationen- und Anionenaustauscher und ATPasen, die am intestinalen Elektrolyt- und Wassertransport maßgeblich beteiligt sind

Transportmechanismus	Molekulare Form	Lokalisation	Funktion
Na^+/H^+ -Austauscher	NHE1	Basolateral	pH- und Volumenregulation Basenaufnahme bei der duodenalen Bikarbonatsekretion
	NHE2	Apikal?	Ähnlich NHE3?
	NHE3	Apikal	Elektroneutrale NaCl -Resorption im Darm
	NHE4	Basolateral (nur Magen)	Volumenregulation
$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher	AE2	Basolateral	Ausgleich bei der HCl-Sekretion im Magen Cl^- -Aufnahme im Kolon
	DRA	Apikal	Elektroneutrale NaCl -Resorption mit NHE3 HCO_3^- -Sekretion
H^+/K^+ -ATPase	H^+/K^+ -ATPase	Apikal	K^+ -Resorption

Na-K-2Cl-Kotransport wird durch Zellschrumpfung aktiviert und trägt dann zusammen mit anderen Transportsystemen wie der Na⁺/H⁺-Isoform NHE1 und der Cl⁻/HCO₃⁻-Austauscherisoform AE2 zur Zellvolumenregulation bei. Obwohl die Beobachtung, dass Schleifendiuretika die elektrogene Anionensekretion nur in Abwesenheit von CO₂/HCO₃⁻ stark hemmen, vor mehr als einem Jahrzehnt gemacht wurde, hielt man bis vor kurzem den NKCC1 für den für die Cl⁻-Sekretion wesentlichen Cl⁻-Aufnahmemechanismus in die Enterozyten. Überraschend war deshalb die erhebliche elektrogene Anionenrestsekretion der NKCC1-Knockout-Mäuse (Flagella et al. 1999). Eine Untersuchung der alternativen Möglichkeiten der Cl⁻-Aufnahme für die Anionensekretion im Dickdarm der Maus zeigte, dass die Oberflächenzellen einen Teil des sezernierten Cl⁻ über apikalen Cl⁻/HCO₃⁻-Austausch aufnehmen (und dafür also HCO₃⁻ nach extrazellulär abgeben), die Zellen in den Krypten dagegen durch eine Na⁺HCO₃⁻-kotrportermedierte Aufnahme von HCO₃⁻, das dann wahrscheinlich durch den basolateralen Anionenaustauscher AE2 gegen Cl⁻ ausgetauscht wurde (Seidler et al. 2001).

Na⁺HCO₃⁻-Kotransporter

Eine der Möglichkeiten zur basolateralen HCO₃⁻-Aufnahme ist der Na-gekoppelte Transport durch den Na⁺/HCO₃⁻-Kotransporter (NBC), dessen molekulare Struktur kürzlich aufgeklärt werden konnte (Burnham et al. 1997). Bislang wurden 3 NBC-Isoformen, NBC1, NBC2 und NBC3, oder auch NBCe (elektrogen), NBCn (elektro-neutral) und Cl⁻-abhängiger NBC genannt, identifiziert (Abuladze et al. 1998, Amlal et al. 1998). Diese Isoformen existieren als verschiedene Subtypen bzw. Splicevarianten. Auf Grund der partiellen Sequenzen, die man zusätzlich

gefunden hat, muss davon ausgegangen werden, dass noch gar nicht alle Mitglieder dieser Genfamilie bekannt sind (Romero und Boron 1999).

Im Gastrointestinaltrakt wird der NBC1 oder NBCe besonders hoch in den Schleimzellen des Magenepithels, den Villuszellen des Duodenum, den Kolonkrypten, den Pankreasgangzellen und den Gallenblasenepithelien exprimiert (Jacob et al. 2000, Seidler et al. 2000). Die Kopplung von Na⁺ zu HCO₃⁻ scheint im Gastrointestinaltrakt 1:2 zu sein (Gross et al. 2001); damit kann HCO₃⁻ unter Ruhemembranpotenzialbedingungen in die Zelle transportiert werden (während man im proximalen Tubulus der Niere eine Kopplung von 1:3 und damit einen Transport von HCO₃⁻ aus der Zelle vermutet (Boron et al. 1983). Neuere Daten legen nahe, dass sich das Transportverhältnis bei verschiedenen Funktionszuständen ändern kann.

Alle genannten Zelltypen weisen besonders hohe HCO₃⁻-Sekretionsraten auf, mit Ausnahme der Kolonkrypten. Untersuchungen am Duodenal-, Pankreas und Gallenblasenepithel zeigten, dass der Na⁺HCO₃⁻-Kotransporter ein wesentlicher Mechanismus der HCO₃⁻-Aufnahme für die epitheliale HCO₃⁻-Sekretion ist und dass er im Rahmen der Sekretion aktiviert wird (Ishiguro et al. 1996, Jacob et al. 2000). Im Kolon, das wenig HCO₃⁻ sezerniert, scheint er – gekoppelt mit einem basolateralen Anionenaustauscher – einen alternativen Cl⁻-Aufnahmemechanismus zum NKCC1 darzustellen (Seidler et al. 2001).

Kanäle (Tab. 2.3)

Cl⁻-Kanäle

Das 1989 klonierte CFTR-Protein (»cystic fibrosis transmembrane conductance regulator«) stellt den Hauptweg für die apikale Cl⁻- und wahrscheinlich auch die elektro-

Tab. 2.3. Molekular definierte intestinale Ionen- und Wasserkanäle, die für die intestinale Anionensekretion sowie die Na⁺- und Wasserresorption sicher oder wahrscheinlich von großer Bedeutung sind

Transportmechanismus	Molekulare Form	Lokalisation	Funktion
Cl ⁻ -Kanal	CFTR	Apikal	Cl ⁻ -Sekretion
	CIC-2	Tight-Junction-Komplex?	Cl ⁻ -Sekretion?
	CIC-4	Apikal?	Unklar
	HCLCA1, hCLCA4	Unklar	Unklar
Na ⁺ -Kanal	ENaC	Apikal	Elektrogene Na ⁺ -Resorption
K ⁺ -Kanal	KCNQ1/KCNE (KvLQT1)	Basolateral	Aufrechterhaltung der Cl ⁻ -Sekretion
	SK4	Basolateral	Ähnlich KvLQT1
Aquaporine (Wasserkanäle)	AQP2	Apikal	Transep. Wasserflux?
	AQP3	Unklar	Unklar
	AQP4	Basolateral	Erleichtert Wasserpermeabilität im Kolon
	AQP8	Unklar	Unklar

gene HCO_3^- -Sekretion dar. Die intestinale Anionensekretion ist bei Patienten mit zystischer Fibrose defekt, was bei 10% der Neugeborenen mit CF zum Mekoniumileus und zum intestinalen Obstruktionsyndrom (Mekoniumileus-äquivalent) in späteren Jahren führt (Grubb u. Boucher 1999, Quinton 1999). Andererseits fallen bakterielle Diarrhöen bei Heterozygotie für CF möglicherweise weniger schwer aus, durch diesen potenziellen Selektionsvorteil könnte die hohe Frequenz des mutierten Gens in der Bevölkerung bedingt sein (Quinton 1999). Heterozygotie für ein mutiertes CFTR-Gen war mit einer geringeren sekretorischen Antwort auf bakterielle Toxine verbunden (Grubb u. Boucher 1999), was aber nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt wurde (Cuthbert et al. 1995).

Das CFTR-Protein besteht aus mehreren funktionellen Domänen und kommt als Dimer in der apikalen Zellmembran vor. Es besitzt 2 transmembranäre Anteile, die jeweils 6-mal die Membran durchlaufen und die Kanalpore bilden, 2 nukleotidbindende Domänen und 1 regulatorische Domäne, die Konsensusstellen für verschiedene Kinasen enthält. Die CFTR-Chloridleitfähigkeit wird zwar durch eine Reihe von Kanalblockern gehemmt, die aber alle nicht spezifisch für den CFTR Kanal sind.

Die Regulation der CFTR-Funktion ist sehr komplex und nicht in allen Einzelheiten verstanden. Wie in einem späteren Abschnitt dargelegt, wird die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Kanals durch Phosphorylierung durch cAMP-, cGMP- und Ca^{++} -abhängige Kinasen beeinflusst, aber auch durch Dimerisierung mit Hilfe von Adapterproteinen, zusätzlich wird der Einbau von CFTR in die Membran second-messenger-abhängig reguliert. Im intestinalen Epithel ist CFTR vorwiegend in den Krypten und der Basis der Villi exprimiert, wobei jedoch auch in den oberflächennahen Villuszellen des Dünndarms einzelne Zellen mit sehr hohen Expressionsraten zu finden sind, deren funktionelle Bedeutung aber noch unklar ist (Ameen et al. 1995).

Auf Grund der Aktivierung des CFTR-Kanals durch cAMP-, cGMP und Ca^{2+} -abhängige Agonisten ist er an der Entstehung aller sekretorischen Diarrhöen, oder solcher mit einer Sekretionskomponente, wesentlich beteiligt. Dazu gehören auch die meisten infektiösen Diarrhöen. Ein nichtresorbierbarer und damit darmspezifischer CFTR-Kanalhemmstoff wäre somit ein ideales Antidiarrhoikum.

Na⁺-Kanäle

Epitheliale Na⁺-Kanäle (Alvarez et al. 2000) vermitteln Na⁺-Absorption in den meisten Epithelien mit hohem elektrischem Widerstand und können Na⁺ gegen einen erheblichen Gradienten transportieren. Sie finden sich in der apikalen Membran von Nierentubuli, distalem Kolon, sekretorischen Drüsen, Luftwegen und Amphibienhaut (Duc et al. 1994). Der epitheliale Na⁺-Kanal ENac wird durch Zusammenlagerung der homologen Untereinheiten

α, β und γ gebildet (Canessa et al. 1997), über die genaue Zahl der Untereinheiten besteht noch Unklarheit (Firsov et al. 1998, Kosari et al. 1998)]. Jede Untereinheit durchläuft die Plasmamembran wahrscheinlich 2-mal, und die Untereinheiten sind zu 35% homolog. α-Untereinheiten alleine können Komplexe mit Kanaleigenschaften bilden, jedoch sind andere Untereinheiten mutmaßlich für den Einbau in die Plasmamembran notwendig (Fyfe u. Canessa 1998, McNicholas et al. 1997).

ENac wird durch verschiedene Faktoren reguliert, wie z. B. die CAP1-Protease (Abuladze et al. 1998) oder durch die Ligase Nedd4 (Goulet et al. 1998). ENac-Aktivität wird durch CFTR inhibiert, und in CFTR-defizienten Epithelien wurde eine verstärkte elektrogene Na-Resorption gefunden. Als Regulationsmechanismen werden direkte Interaktion der beiden Proteine, der Transport von ATP durch CFTR mit nachfolgender Bindung an purinerge Rezeptoren sowie Interaktionen auf der Ebene von Adapter- und zytoskeletalen Proteinen diskutiert (Schwiebert et al. 1999). Pharmakologisch werden ENacs durch Amilorid und -derivate inhibiert.

Bei entzündlicher Diarrhö wird der ENac gehemmt (Greig u. Sandle (2000), wobei es Hinweise gibt, dass eine Minderexpression einzelner Untereinheiten auf transkriptioneller Ebene erfolgt (Schmitz et al. 2000). Umgekehrt wird durch den Volumenverlust bei Diarrhö (z. B. beim Kurzdarmsyndrom) das Aldosteronsystem aktiviert, was zu einer ENac-Aktivierung und Mehrexpression führt. Darüber hinaus sind noch weitere Na⁺-Kanäle im Gastrointestinaltrakt funktionell identifizierbar, die molekular noch nicht identifiziert sind.

K⁺-Kanäle

K⁺-Kanäle existieren im Gastrointestinaltrakt sowohl in der apikalen als auch in der basolateralen Membran. Die K⁺-Kanäle der luminalen Membran sind im Magen für die Säuresekretion und im Darm für die elektrogene Na⁺-Resorption essentiell, weil die Ladungsverschiebung (im Magen durch Cl⁻, im Darm durch Na⁺-Ionen) über die apikale Membran ausgeglichen werden muss. Die apikale K⁺-Leitfähigkeit im Kolon ist durch Aldosteron aktivierbar (Lomax et al. 1994).

In der basolateralen Membran von Kolonozyten existieren mindestens 2 Arten von K⁺-Kanälen: KCNQ1 (KvLQT1) wird durch cAMP aktiviert und SK4 durch Ca^{2+} (Greger 2000). Ihre Rolle liegt v. a. in der Aufrechterhaltung der elektrogenen Cl-Sekretion. Inhibition von KCNQ1 mit dem spezifischen Inhibitor 293B führt zum kompletten Erliegen der mit dem cAMP-abhängigen Stimulus PGE₂ aktivierten Cl-Sekretion, nicht aber bei Stimulation mit CCh. Hier kann der Ca^{++} -abhängige SK4 die Cl-Sekretion sichern (Greger 2000). Kürzlich wurde ein neues Protein namens KCNE1 identifiziert, das mit dem KCNQ1 interagiert und dessen pharmakologische und funktionelle Eigenschaften wesentlich bedingt (Schro-