

# Erkrankungen und Therapieformen des unteren Gastrointestinaltrakts

*J. Fuchs, V. Ellerkamp, K.-P. Zimmer, J.-O. Steiß, A. C. Hauer, S. Buderus, K.-M. Keller, D. von Schweinitz, F. Lacaille, F. M. Rümmele, O. Goulet, H. Müller, K.-L. Waag, C. Petersen*

- 10.1 Dünndarmanomalien – 267**
  - 10.1.1 Duodenalatresie und Pancreas anulare – 267
  - 10.1.2 Dünndarmatresien – 268
  - 10.1.3 Dünndarmduplikaturen – 270
  - 10.1.4 Meckel-Divertikel – 270
- 10.2 Nahrungsmittelallergie – 271**
- 10.3 Zöliakie – 282**
- 10.4 Autoimmunenteropathie (AIE) – 290**
- 10.5 Akute Gastroenteritis – 292**
- 10.6 Therapieresistente Diarrhö – 295**
- 10.7 Postenteritisches Syndrom – 299**
- 10.8 Bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms – 300**
- 10.9 Kurzdarmsyndrome – 303**
- 10.10 Stomata und Stomapflege – 308**
- 10.11 Dünndarmtransplantation – 310**
- 10.12 Exsudative Enteropathie und intestinaler Eiweißverlust – 314**
- 10.13 Kolonpolypen, Polyposissyndrome und intestinale Tumoren – 316**
  - 10.13.1 Kolonpolypen – 316
  - 10.13.2 Polyposissyndrome – 317

- 10.13.3 Intestinale Tumoren – 320
- 10.14 Hernien – 320**
  - 10.14.1 Zwerchfellhernien – 320
  - 10.14.2 Relaxatio diaphragmatica – 322
  - 10.14.3 Hernien des Abdomens – 322
- 10.15 Mesenterialzysten – 324**
- 10.16 Bauchwanddefekte – 325**
- 10.17 Peritonitis – 327**
  - Literatur – 328**

## 10.1 Dünndarmanomalien

J. Fuchs, V. Ellerkamp

Bei 30 % aller intestinalen Obstruktionen des Neugeborenen findet man eine Darmatresie. Die Diagnose kann in 15–30 % aller Fälle bereits pränatal gestellt werden. Atresien sind komplette Verschlüsse des Darmlumens, wogegen die Stenosen nur inkomplette Obstruktionen darstellen, so dass sich die klinischen Symptome verzögert offenbaren. In rund 15 % aller Fälle treten mehrfache Atresien auf. Es existiert immer ein enormer Kaliberunterschied zwischen dem proximalen Darm und dem postatretischen „Hungerdarm“. Das Leitsymptom ist das gallige Erbrechen innerhalb der ersten Lebensstage. Die zystische Fibrose ist bei Kindern mit Dünndarmatresien 200-fach häufiger anzutreffen.

### 10.1.1 Duodenalatresie und Pancreas anulare

#### ■ Definition

Duodenalatresien sind Hemmungsfehlbildungen und können proximal oder distal der Papilla Vateri entstehen, wobei die präpapillären Obstruktionen selten sind. Grundsätzlich kann zwischen einer **Membranatresie** und einer **Defektatresie** unterschieden werden. Die Unterscheidung beruht nicht nur auf embryologischen Gesichtspunkten, sondern hat auch eine klinische Bedeutung: Bei der Membranatresie kann die quer gestellte, partiell offene oder geschlossene Membran weit in den distalen Duodenalanteil reichen („Windsackphänomen“), was zu diagnostischen und auch intraoperativen Problemen führen kann. Ein Pancreas anulare findet sich bei etwa 20 % aller Patienten mit Duodenalatresie.

#### ■ Klinisches Bild

Die meisten Duodenalatresien werden bereits pränatal diagnostiziert. Sonographisch findet man in der Regel ein **Polyhydramnion** und in Analogie zum postnatalen Röntgenbild ein „Double-bubble-Phänomen“, wobei die Darmschlingen prästenotisch mit Flüssigkeit gefüllt sind (■ Abb. 10.1).

➤ **Der pränatale Verdacht auf eine Duodenalatresie impliziert immer eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von chromosomalen Anomalien, Herzfehlbildungen und Fehlbildungen der Harnwege.**

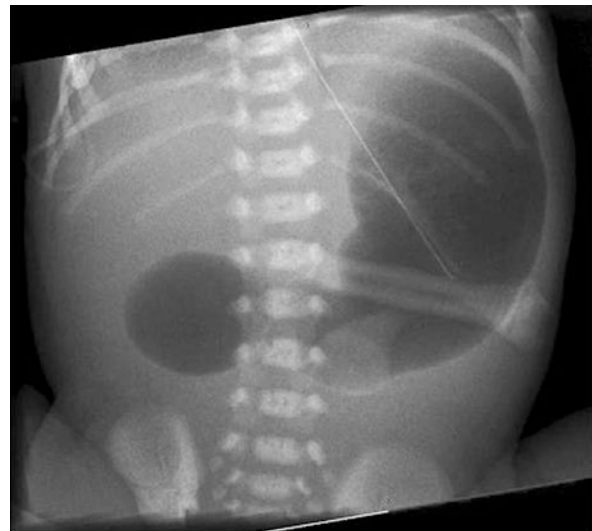
Innerhalb der ersten 12–24 Lebensstunden kommt es bei den Kindern zum galligen Erbrechen (außer bei präpapillärer Atresie). Bei genauer Inspektion des Abdomens fallen eine Vorwölbung des Oberbauchs und ein eingefallener Unterbauch („**Kahnbauch**“) auf. Im Regelfall setzen die Kinder zeitgerecht Mekonium ab.

#### ■ Diagnostik

Der klinische Verdacht wird durch eine **Röntgenübersichtsaufnahme** des Abdomens im Hängen bestätigt (■ Abb. 10.2). Findet man neben den 2 großen Spiegeln zusätzlich Luft im



■ Abb. 10.1 Pränatales Sonogramm bei Duodenalatresie



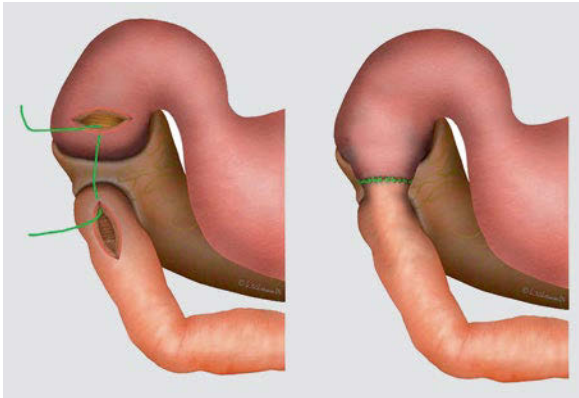
■ Abb. 10.2 Postnatale Abdomenleeraufnahme bei Duodenalatresie mit typischem „Double-bubble-Phänomen“

Abdomen, liegt eine Duodenalstenose vor. Die orale Applikation von wasserlöslichem Kontrastmittel ist nicht erforderlich, da das Röntgenbild pathognomonisch ist.

Die konventionelle Sonographie des Abdomens und die Kardiosonographie haben ihren Stellenwert beim Ausschluss von Begleitfehlbildungen.

#### ■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch kommen der hohe **Volvolus** und eine **Malrotation** in Betracht. Hilfreich ist hier die Sonographie des Abdomens, bei der man dopplersonographisch ein „hurricane sign“ sieht. Zur Abklärung einer Malrotation ist häufig eine Magen-Darm-Passage bzw. ein Kolonkontrasteinlauf hilfreich.



■ **Abb. 10.3 a,b** Schematische Darstellung des intraoperativen Situs bei Pankreas anulare (a) mit Duodenoduodenostomie (b)

### ■ Therapie

Sowohl für die Duodenalatresie als auch für das Pankreas anulare gelten die gleichen chirurgischen Therapieprinzipien. Die Methode der Wahl ist eine **Duodenoduodenostomie** („kissing anastomosis“, „diamond anastomosis“; ■ Abb. 10.3). Der Zugang kann offen chirurgisch über eine rechtsbetonte quere Oberbauchlaparotomie oder auch laparoskopisch über 3 Trokare erfolgen. Alternativ kann eine Jejunoduodenostomie angelegt werden. Allerdings kommt es hierbei nicht selten zu funktionellen Darmpassagestörungen. Sollte eine sog. Windsackmembran bei membranöser Atresie vorliegen, kann diese partiell reseziert werden. Hier ist jedoch besondere Vorsicht geboten, da innerhalb der Membran der Ductus choledochus bzw. der Ductus pancreaticus verlaufen kann.

### ■ Prognose

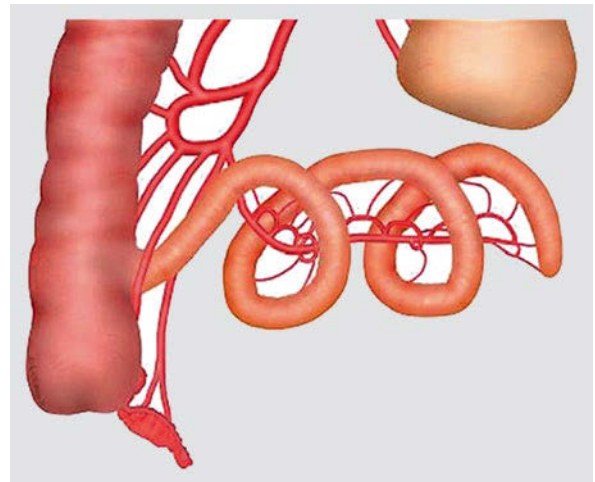
Die Langzeitergebnisse sind in den meisten Fällen exzellent. Probleme ergeben sich durch 2 Sachverhalte: Zum einen wird die Prognose durch **Begleitfehlbildungen** und insbesondere chromosomale Aberationen bestimmt, zum anderen kommt es zu **gastrointestinalen Störungen**; dazu zählen Megaduodenum, duodenogastrischer Reflux, Gastritis, „Blind-loop-Syndrom“ und gastroösophagealer Reflux.

## 10.1.2 Dünndarmatresien

### ■ Definition

Die Atresien von Jejunum und Ileum kommen in annähernd gleicher Häufigkeit vor. Grundsätzlich unterscheidet man 4 unterschiedliche Formen:

- Typ I: solitäre Atresie mit intraluminalen Diaphragma,
- Typ II: solitäre Atresie mit narbigem Strang zwischen den Darmenden,
- Typ III: solitäre Atresie mit Mesenteriallücke (Sonderform: „Apple-peel-Syndrom“; ■ Abb. 10.4),
- Typ IV: multiple Atresien.



■ **Abb. 10.4** Schematische Darstellung der Apple-peel-Atresie

### ■ Klinisches Bild

Im Rahmen der Pränataldiagnostik fällt ein **Polyhydramnion** mit weiten Darmschlingen des Feten auf. Im Gegensatz zu den Duodenalatresien sind Begleitfehlbildungen sehr selten. Postnatal kommt es innerhalb der ersten 4 Lebenstage zu klinischen Symptomen wie **galligem Erbrechen**. Die Distension des Abdomens (■ Abb. 10.5) ist ein Frühsymptom. Je höher die Atresie lokalisiert ist, desto eher kommt es zum galligen Erbrechen und desto geringer ist die Abdominaldistension. Die Auskultation offenbart hochgestellte Darmgeräusche. In 20–30 % der Fälle finden sich ein Ikterus und eine erhöhte Konzentration des indirekten Bilirubins. Dieses Phänomen ist durch eine Störung im enterohepatischen Kreislauf erklärbar. Der Mekoniumabgang ist verzögert und mengenmäßig insuffizient.

### ■ Diagnostik

Die **Röntgenübersichtsaufnahme** des Abdomens im Hängen zeigt mehrere Flüssigkeitsspiegel im Oberbauch und einen gasleeren Unterbauch. Bei den proximalen Jejunumatresien bilden sich 3–4 Spiegel. Weitere Flüssigkeitsspiegel im Mittel- bzw. Unterbauch deuten eher auf eine Ileumatresie hin (■ Abb. 10.6). Die Applikation von Kontrastmittel ist eigentlich nie erforderlich und birgt nur unnötige Risiken.

### ■ Differenzialdiagnostik

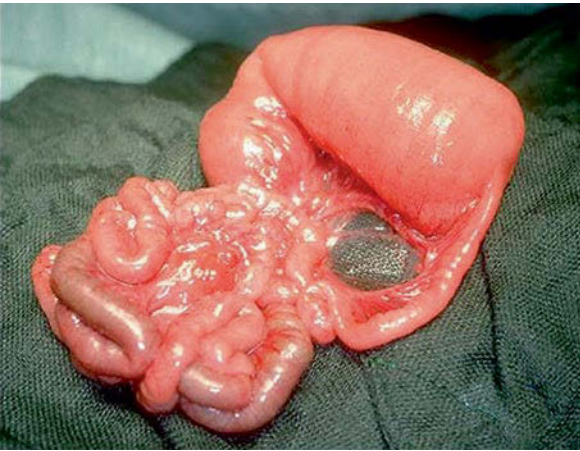
Eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen ist der akute **Volvolus** – ein lebensbedrohliches Krankheitsbild. Wegweisend ist hier die Dopplersonographie. Andere Differenzialdiagnosen sind der Mekoniumileus, das „Small-left-colon-Syndrom“ und ein langstreckiger M. Hirschsprung. Für die Diagnostik der letztgenannten Krankheitsbilder ist ein Kolonkontrasteinlauf hilfreich.

### ■ Therapie

Die Korrektur der Dünndarmatresie ist ein Eingriff mit aufgeschobener Dringlichkeit. Erste Priorität hat der Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolyt- bzw. des Säure-Basen-Haushalts.



■ **Abb. 10.5** Darmsteifungen bei einem Neugeborenen mit Dünndarmatresie



■ **Abb. 10.7** Intraoperativer Situs mit postatretischem Hungerdarm

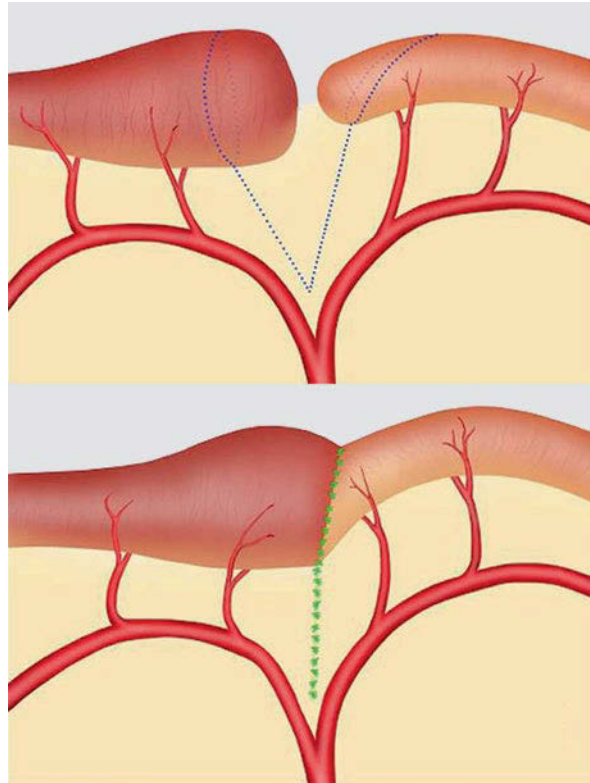
In der Regel wird als Zugangsweg eine quere Oberbauchlaparotomie gewählt. Das Ende des proximal atretischen Darms wird wegen seiner massiven Distension aufgrund zu erwartender funktioneller Probleme reseziert und danach eine Anastomose zwischen dem oralen Darm und dem aboralen Mikrodarm realisiert. Da der Chirurg immer einen großen Lumensprung zwischen dem proximalen und dem distalen Darm vorfindet (■ **Abb. 10.7**), sollte ein „Tapering“ des proximalen Darms oder eine „End-to-back-Anastomose“ durchgeführt werden (■ **Abb. 10.8**). Grundsätzlich ist immer eine **Primäranastomose** des Darms anzustreben, weshalb diese Operation kinderchirurgische Erfahrung erfordert. Die Anlage einer passageren Enterostomie ist nur noch bei einer bestehenden Darmperforation oder evtl. bei multiplen Atresien indiziert. Einige wenige Chirurgen favorisieren noch die Bishop-Koop-Fistel.

#### ■ ■ Postoperative Behandlung

Ein wichtiger Aspekt der Nachbehandlung ist die Darmdekompression durch eine Magensonde ausreichender Größe. In der Regel ist zunächst eine parenterale Ernährung notwendig.



■ **Abb. 10.6** Präoperatives Röntgenbild mit Darstellung multipler Spiegel



■ **Abb. 10.8** Schematische Darstellung der chirurgischen Korrektur einer Dünndarmatresie mit End-to-back-Anastomose

Der Beginn der enteralen Ernährung hängt vom intraoperativen Befund ab. Kinder mit Duodenalatresie können bei transanastomotischer Schienung schon am 2. postoperativen Tag sondiert werden. Kinder mit einem Apple-peel-Syndrom hingegen benötigen oft Wochen, bis sie komplett oral ernährbar sind.

### ■ Prognose

Die **Überlebensrate** liegt heute bei 95 %. Die Erfolge sind zum einen durch moderne chirurgische Techniken mit Minimierung von Blind-loop- und Kurzdarmsyndromen, zum anderen durch die parenterale Ernährung zu erklären. Todesursachen sind meist schwere Begleitfehlbildungen, aber auch Komplikationen durch langzeitparenterale Ernährung und Kathetersepsis. Kinder mit Jejunalatresien haben längerfristig Passageprobleme und werden oft mehrfach operiert (Anastomoserevisionen, Tapering des dilatierten Darms). Patienten mit Atresien vom Apple-peel-Typ oder vom Typ IV weisen häufiger Motilitätsprobleme oder ein Kurzdarmsyndrom auf.

## 10.1.3 Dünndarmduplikaturen

### ■ Definition

Darmduplikaturen sind seltene Fehlbildungen (Inzidenz 1:20.000–30.000) und im gesamten Verdauungstrakt anzutreffen. Die häufigste Lokalisation ist das Endileum. Sie sind häufig mit weiteren Fehlbildungen wie Spaltwirbeln, Herzfehlern, Myelomeningozele etc. kombiniert. Embryologisch liegt den Duplikaturen eine **Abspaltungsstörung der Chorda** vom Entoderm zugrunde. Morphologisch können Darmduplikaturen zystisch oder tubulär sein. Bei Letzteren besteht meist eine Kommunikation mit dem Darmtrakt.

### ■ Klinisches Bild

Verständlicherweise ist die klinische Symptomatik von der Lokalisation, der Größe, der Form und der Innenauskleidung der Duplikatur abhängig. Zystische Dünndarmduplikaturen stellen nicht selten Zufallsbefunde bei sonographischen Untersuchungen dar. **Schmerzen und Erbrechen** sind oft bereits Folgen eingetretener Komplikationen wie Invagination, intestinale Obstruktion, Perforation oder Volvulus. Die tubulären Duplikaturen bereiten oft erst im späteren Kindesalter Beschwerden, da sie sich durch die Kommunikation mit dem Intestinum entleeren können. Rezidivierende Bauchschmerzen, Blutungsanämie und Gewichtsverlust sind Zeichen eines sog. Blindsacksyndroms.

### ■ Diagnostik

Die **Sonographie** ist eine gute Screeningmethode. Der Untersucher findet ovaläre, weitgehend echofreie Strukturen mit Schleimhautreflexen. Häufig ist aber eine Magnetresonanztomographie, eine Computertomographie oder auch eine Röntgenkontrastuntersuchung notwendig.

### ■ Therapie

Kleine, zystische Duplikaturen können ausgeschält werden. In Fällen mit Zysten, welche die Blutversorgung des Darms kompromittieren, ist eine **Darmresektion** mit Primäranastomose notwendig. Duodenalduplikaturen stellen eine Herausforderung dar, da der Ductus choledochus und der Ductus pancreaticus nicht verletzt werden dürfen. Hier ist eine weite **Fensterung** in das originäre Duodenum erforderlich.

Tubuläre Duplikaturen sollten wegen der häufig vorhandenen Gewebedystopie entfernt werden. Da diese aber auch den gesamten Dünndarm betreffen können, ist gelegentlich ein isoliertes Stripping der Mukosa in der Duplikatur indiziert, um die Durchblutung des regulären Darms zu erhalten.

### ■ Prognose

In der Literatur existieren kaum Berichte zu Langzeitverläufen. Die Mortalität nach Resektion von Darmduplikaturen ist jedoch extrem gering. Maligne Entartungen von intestinalen Duplikaturen sind beschrieben.

## 10.1.4 Meckel-Divertikel

### ■ Definition

Die Erstbeschreibung als ein **Rudiment des Ductus omphaloentericus** erfolgte im Jahre 1812 durch Johann Meckel. Das Meckel-Divertikel ist 40–80 cm proximal der Bauhin-Klappe lokalisiert. Meist handelt es sich um einen abdominalchirurgischen Zufallsbefund. Die Inzidenz beträgt ungefähr 2 %.

### ■ Klinisches Bild

➤ **Eine klinische Symptomatik findet sich nur bei einem Teil der Kinder mit Meckel-Divertikel.**

Das Meckel-Divertikel präsentiert sich durch eine intestinale **Blutung oder Obstruktion** (Leitschiene für eine Invagination oder einen Strangulationsileus durch bindegewebigen Strang zum Nabel) bzw. durch rezidivierende **Bauchschmerzen** (Divertikulitis). Insbesondere bei Kleinkindern kann das Meckel-Divertikel zu profusen Blutauflagerungen im Stuhl führen, die in ihrer Färbung von pechschwarz bis hellrot reichen. Ursache sind meist peptische Ulzerationen aufgrund dystoper Magenschleimhaut.

### ■ Diagnostik

Eine spezifische diagnostische Methode existiert nicht. Der **szintigraphische Nachweis** mit <sup>99m</sup>Tc-Technetium-Perchnetat hat eine Spezifität von 98 % und eine Sensitivität von 60–80 % und basiert auf dem Nachweis von dystoper Magenschleimhaut. Es handelt sich also um eine klinische Verdachtsdiagnose, die heute durch eine diagnostische **Laparoskopie** gesichert wird.

### ■ Therapie

Die Therapie der Wahl ist die **Resektion** des Divertikels. Im Regelfall wird dieser Eingriff minimal-invasiv durchgeführt, da – wie oben beschrieben – die Laparoskopie auch der Diagnostik dient. Die Resektion sollte immer die Basis des Divertikels mit erfassen, da sich hier häufig noch dystopes Gewebe befindet.

### ■ Prognose

Die Prognose nach Resektion ist gut und die Mortalität gering.

■ **Tab. 10.1** Prävalenzen bei Nahrungsmittelallergien

| Bevölkerungsgruppe/Nahrungsmittelallergie                          | Prävalenzen (%) |
|--|-----------------|
| Gesamte Bevölkerung  | 1–4             |
| Säuglinge und Kleinkinder  | 5–10            |
| Allergie gegen Nahrungsmitteladditiva (gesamte Bevölkerung)        | 0,01–0,2        |
| Kuhmilchallergie (ältere Kinder und Erwachsene)                    | Etwa 0,4        |
| <b>Kuhmilchallergie (Säuglinge)</b>                                | <b>2,5</b>      |
| Davon mit Bronchitis oder Asthma                                   | 30              |
| Davon mit atopischer Dermatitis                                    | 40              |
| Davon mit gastrointestinaler Symptomatik                           | 90              |
| <b>Nahrungsmittelallergie bei Asthma</b>                           |                 |
| Nahrungsmittelallergie bei leichtem Asthma                         | 2,5             |
| Nahrungsmittelallergie bei schwerem Asthma                         | 50              |
| <b>Nahrungsmittelallergie bei (schwerer) atopischer Dermatitis</b> | <b>(&gt;)33</b> |
| Davon (bei positiver Belastung) mit Hautsymptomen                  | 74              |
| Davon mit gastrointestinalen Symptomen                             | 50              |
| Davon mit respiratorischen Symptomen                               | 45              |

## 10.2 Nahrungsmittelallergie

*K.-P. Zimmer, J.-O. Steiß*

Deutschsprachige Pädiater waren bereits früh an der Erforschung der Nahrungsmittelallergie federführend beteiligt. Arthur Schlossmann (Dresden) schrieb 1905 „Über die Giftwirkung des artfremden Eiweißes in der Milch auf den Organismus des Säuglings“ – ein Jahr, bevor Klemens Johann von Pirquet (Wien) den Begriff „Allergie“ prägte. Heinrich Finkelstein erfand 1910 mit Ludwig Ferdinand Meyer (beide Berlin) die „Eiweißmilch“, eine Säuremilch mit vermindertem Molken- und Laktosegehalt, wobei die Reduktion des  $\beta$ -Laktoglobulins als Bestandteil der Molke möglicherweise zum Therapieerfolg dieser Nahrung beigetragen hat.

### ■ Definition

Die Nahrungsmittelunverträglichkeit/-intoleranz ist als „unangenehme (aber reproduzierbare) Reaktion auf spezifische Nahrungsmittel (oder Zutaten)“ definiert. Bei den Nahrungsmittelunverträglichkeiten unterscheidet man obligate Reaktionen (z. B. Vergiftungen durch Afla- oder Staphylotoxine), Nahrungsmittelabneigungen, denen eine psychologische Genese zugrunde liegt sowie angeborene Malabsorptionen (u. a. Disaccharidasenmangel und Transporterdefekte; ► Kap. 6) und Maldigestionen (zystische Fibrose). Von einer Nahrungsmittelunverträglichkeit wird nicht gesprochen, wenn die Reaktion bezüglich der Art der Nahrung unspezifisch ist, z. B. bei der Mikrovillusinklusionserkrankung oder der Tufting-Enteropathie (► Kap. 6), bei Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltrakts und bei entzündlichen bzw. infektiösen

Darmerkrankungen. *Sensu stricto* liegt eine Nahrungsmittelallergie nur dann vor, wenn eine immunologisch vermittelte Hypersensitivität auf einen spezifischen Nahrungsbestandteil besteht.

### ■ Epidemiologie

Prävalenzangaben zur **Nahrungsmittelallergie** im Kindesalter schwanken erheblich (1–10 %); Selbsteinschätzungen von Patienten führen zu einer Überbewertung ihrer Relevanz. Eine realistische Einschätzung ihrer Häufigkeit gelingt für Nahrungsmittelallergien, wenn sie durch doppelblind und placebokontrolliert durchgeführte Belastungen bestätigt wurden. Die Prävalenz der Nahrungsmittelallergie auf Basis einer positiven Anamnese variiert für Kuhmilch zwischen 1,2 und 17 %, für Hühnerei zwischen 0,2 und 7 %, für Erdnuss und Fisch zwischen 0 und 2 % und für Schalentiere zwischen 0 und 10 %. Nimmt man die wenigen Studien, die als Kriterium eine Nahrungsmittelprovokation verwendet haben, beträgt die Prävalenz für Kuhmilch zwischen 0 und 3 %, für Hühnerei zwischen 0 und 1,7 % und für Erdnüsse zwischen 0,2 und 1,6 %. Mit dem EU-geförderten EuroPrevall-Projekt werden in Kürze durch doppelblind placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation erhobene verlässliche Daten in den verschiedenen europäischen Ländern einschließlich Deutschland zur Verfügung stehen. Derzeit geht man von einer Prävalenz von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter zwischen 2 und 6 % aus.

Die Prävalenz **atopischer Erkrankungen** nimmt in industrialisierten Ländern zu. In der KIGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts wurde für Deutschland eine Allergieprävalenz

von etwa 20 % festgestellt. Bei der atopischen Dermatitis, die bei 13 % der Kleinkinder auftritt, und beim Asthma mit einer Prävalenz von 5 % ist häufig eine Nahrungsmittelallergie nachweisbar (■ Tab. 10.1).

### ■ Genetik

Die **Konkordanzraten** der atopischen Dermatitis liegen für monozygote Zwillinge bei 77 % und für dizygoten bei 15 %. Ist in der Familienanamnese ein Elternteil von einer Atopie betroffen, so ist das Risiko ihrer Kinder, eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln, 2-fach erhöht, bei Belastung beider Eltern 4-fach. Bei 16 % der Kinder mit Kuhmilchallergie weisen beide Eltern eine Atopie auf. Hat bereits ein Kind in einer Familie eine Kuhmilchallergie ausgebildet, so liegt das Risiko für ein nachfolgendes Kind bei 30 %.

Den Toll-like-Rezeptoren TLR2 und TLR4 wird als **genetischen Faktoren** der Allergiepathogenese eine besondere Bedeutung beigemessen; sie binden Lipopolysaccharide gramnegativer und Peptidoglykane grampositiver Bakterien. Dies induziert die Produktion und Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen und Interferonen. Das Konzept der Induktion von Immuntoleranz und spezifischer Immunsuppression durch eine eigene T-Zell-Subpopulation, den „regulatorischen T-Zellen“ ( $T_{reg}$ ), ist inzwischen allgemein akzeptiert.

### ■ Pathophysiologie und Pathogenese

Die genetischen Faktoren sind ein wesentlicher, aber nicht der alleinige Faktor der komplexen (multifaktoriellen) Pathogenese der Nahrungsmittelallergie bzw. des Versagens der oralen Toleranzentwicklung des Kindes (► Abschn. 4.4).

### ■ Exogene Faktoren der Nahrungsmittelallergie

**Immunsystem und gastrointestinale Flora** Das gastrointestinale Immunsystem (► Abschn. 4.4) spielt bei der Pathogenese der Nahrungsmittelallergie eine zentrale Rolle. Seine Reifung in den ersten Lebensjahren wird – neben zahlreichen exogenen Faktoren (z. B. Infektionen) – wesentlich von der postpartalen **Darmbesiedlung mit Bakterien** (► Kap. 30) geprägt. Stillen fördert die Darmbesiedlung mit Laktobazillen und Bifidobakterien, die – möglicherweise über Toll-like-Rezeptoren vermittelt – ein Th1-Zytokinprofil begünstigen; Letzteres inhibiert eine Atopieentwicklung. Eine Th2-Immunreaktion der Lymphozyten mit Produktion von Interleukin (IL)-4 begünstigt eine Allergie. Zellen, die die Funktion von Th2- und Th1-Zellen supprimieren ( $T_{reg}$ -Zellen), spielen dabei eine wichtige Rolle. Regulatorische T-Zellen lassen sich einteilen in konstitutiv natürlich vorkommende und antigeninduzierte regulatorische T-Zellen, die inhibitorische Zytokine, wie IL-10 und/oder „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ) sezernieren. Beim Menschen scheint die Menge an induzierten  $T_{reg}$ -Zellen von der Allergendosis abzuhängen. So entstehen unter dem Einfluss niedriger Dosen von Allergenen eher große Mengen an  $T_{reg}$ -Zellen, wohingegen hohe Allergenkonzentrationen eher antigenspezifische Effektor-T-Zellen hervorrufen. Bei allergischen Erkrankungen ist offensichtlich das natürliche Gleichgewicht zwischen regulatorischen T-Zellen und erkrankungsfördernden Th2-Zellen zugunsten der allergieein-

duzierenden Th2-Zellen verschoben. Dagegen überwiegen bei nichtallergischen Personen als Zeichen der Toleranz spezifische  $T_{reg}$ -Zellen gegen häufige, harmlose Umweltallergene. Die gezielte Beeinflussung dieser regulatorischen T-Zellen lässt in Zukunft auf rationalere Verfahren zur Behandlung und Prävention von allergischen Erkrankungen hoffen. Bei der Spätreaktion der Nahrungsmittelallergie scheint eine Th1-Reaktion zu überwiegen. Obwohl Parasiten wie Schistosomen eine Th2-Reaktion verursachen, scheinen sie protektiv gegenüber Allergien zu wirken. Das erhöhte Atopierisiko nach Sectio caesarea wird mit der veränderten postpartalen Darmbesiedlung im Vergleich zur Spontangeburt in Verbindung gebracht. Die antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und TGF  $\beta$  fördern die Toleranzinduktion. Auch langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (18:3, n-3) der  $\alpha$ -Linolensäure haben antientzündliche Effekte. Die Bedeutung des zellulären Immunsystems wird dadurch unterstrichen, dass Nahrungsmittelallergien durch Leber-, Nieren-, Darm- und Knochenmarktransplantation übertragbar sind. Entzündungszustände der Darmschleimhaut (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelantigenen beeinflussen sich (bei vermehrter Permeabilität) möglicherweise gegenseitig.

Die Häufung von Sensibilisierungen gegenüber Kuhmilch und Ei bei Kindern, die zwischen November und Januar geboren wurden, erklärt man durch vermehrte Exposition gegenüber Infektionen und häuslichem Staub. Das „respiratory syncytial virus“ scheint – im Gegensatz zu anderen (gastrointestinalen) Infektionen – das Risiko einer Sensibilisierung zu erhöhen.

➤ **Ein Großteil der nahrungsmittelallergisch bedingten Erkrankungen (inklusive der eosinophilen Gastroenteropathien) ist nicht Immunglobulin-E-(IgE) vermittelt; bei der Kuhmilchallergie sind 53–64 % der Fälle durch IgE induziert. Die gastrointestinale Symptomatik bei Nahrungsmittelallergie verursacht meist eine allergische Spätreaktion.**

Bei der **Spätreaktion** der Nahrungsmittelallergie sollen das Chemokin Eotaxin und antigenspezifische T-Helfer-Lymphozyten beteiligt sein. Kinder, die gegen Kuhmilch allergisch sind und gastrointestinale Spätreaktionen, einen negativen oder schwachen Prick-Test sowie zu Beginn der Erkrankung bei der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper niedrige Werte zeigen, haben eine größere Chance, bis zum 4. Lebensjahr eine sekundäre Toleranz zu entwickeln. Die Bestimmung des IgE-Spiegels beim Neugeborenen zur Einschätzung des Atopierisikos wird aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht empfohlen.

Obwohl es vergleichbare Merkmale der Nahrungsmittelallergie und der **Zöliakie** gibt (Organbeteiligung von Darm und Haut, Induzierbarkeit durch Nahrungsbestandteile, genetische und infektiöse Faktoren), unterscheiden sich diese wesentlich: Die Nahrungsmittelallergie ist eine Th2-, die Zöliakie eine Th1-Immunreaktion. Die Lymphozytenantigene HLA-DQ2 und HLA-DQ8 prädisponieren zur Zöliakie. Ferner ist die



Chance einer sekundären Toleranzentwicklung bei der Zöliakie im Gegensatz zur Nahrungsmittelallergie nicht vorhanden.

**Hygienetheorie** Mit der abnehmenden Inzidenz von Infektionen (Hepatitis A, rheumatisches Fieber, Masern, Mumps, Tuberkulose) ist seit den 1950er Jahren ein Häufigkeitsanstieg allergischer und autoimmun vermittelter Erkrankungen (Asthma, insulinabhängiger Diabetes mellitus, M. Crohn, multiple Sklerose) zu verzeichnen. Kinder mit mehreren, insbesondere älteren Geschwistern, die früh im Säuglingsalter eine Kinderkrippe besuchten, zeigten im Vergleich zu Kindern, die mit wenigen Geschwistern aufwuchsen und zudem erst spät eine Krippe besuchten, ein geringeres Allergierisiko. Der Zeitpunkt und die Dauer einer Exposition zum bäuerlichen Lebensumfeld scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Es wird vermutet, dass die verstärkte Exposition mit mikrobiellen Bestandteilen vom angeborenen Immunsystem erkannt wird und über veränderte adaptive Immunantworten zu einer verminderten Produktion von IgE-Antikörpern gegen Allergene führt.

Mit einem relativ **geringen Allergierisiko** verbunden sind:

- Aufwachsen in Entwicklungsländern, mit Haustieren, auf dem Land bzw. in Slums,
- physiologische intestinale Darmflora,
- seltene Verabreichung von Antibiotika,
- häufige orofäkal übertragene Infektionen,
- Kontakte mit Endotoxinen (Lipopolysaccharid, Staphylokokkus-B-Enterotoxin, Acinetobacter Iwoffii).

**Intestinale Barriere und Enterozyten** Permeabilitätstests weisen bei der Nahrungsmittelallergie eine Störung der intestinalen Barriere nach. Der Antigentransport zu den immunkompetenten Zellen der Lamina propria erfolgt jedoch nicht nur parazellulär über erweiterte „tight junctions“, sondern insbesondere transzellulär über Enterozyten. Möglicherweise ist der endozytische Apparat des intestinalen Epithels daran beteiligt, ein Allergen im Sinne einer oralen Toleranz oder einer allergischen Immunreaktion zu bearbeiten. Die (hydrolytische) Degradation eines Antigens zu Peptiden steht mit deren inhibitorischem Potenzial auf Lymphozyten in Verbindung. Wachstumsfaktoren der Muttermilch (Glukagon-like-Peptid 2) tragen zur Integrität der Barrierefunktion der Darmmukosa bei. Neu- und Frühgeborene weisen eine noch unterentwickelte intestinale Barriere auf, so dass gelegentliche, kleinere oder vereinzelte Gaben von Kuhmilch innerhalb der ersten 6 Lebensmonate als gefährlicher angesehen werden als regelmäßige Gaben größerer Mengen.

**Nikotin** In zahlreichen Studien wurde eine prä- und postpartale Nikotinexposition als eindeutiger Atopierisikofaktor identifiziert. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft beeinflusst IL-4- und Interferon- $\gamma$ -Spiegel im Nabelschnurblut im Sinne einer Atopiebegünstigung.

**Stillen** Muttermilch bietet neben einer ausgewogenen, speziesspezifischen Zusammensetzung von Nährstoffen, Nukleotiden, Wachstumsfaktoren, Lymphozyten, Immunglobulinen

sowie antientzündlichen und immunmodulatorischen Substanzen (Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IgA) emotionale und entwicklungsneurologische Vorteile für den Säugling. Der protektive Effekt des Stillens zur Prävention von Allergien ist umstritten, zumal eine Sensibilisierung über Nahrungsmittelallergene in der Muttermilch (Kuhmilch, Ei, Erdnuss) möglich ist. Allerdings scheint Stillen keinen Risikofaktor für die **atopische Dermatitis** darzustellen. Ausschließliches Stillen in den ersten 4 Lebensmonaten stellt bei familiärer Belastung gegenüber einer kuhmilchhaltigen Formelnahrung einen signifikanten Schutz vor einer atopischen Dermatitis dar. Eine Kuhmilchgabe über 8 Wochen erhöht gegenüber der Ernährung mit menschlicher Milch das Risiko von Frühgeborenen mit familiärer Allergiebelastung, eine atopische Dermatitis zu entwickeln, fast 4-fach. Ob der protektive Effekt der Muttermilch vor Infektionen das Risiko einer Atopie vermindert oder verstärkt, wird kontrovers diskutiert. Eine mütterliche Diät (unter Weglassen von Kuhmilch, Ei und Fisch) in den ersten 3 Stillmonaten führt zu einer verminderten Sensibilisierung und einer verringerten Entwicklung nahrungsmittelallergischer Symptome. Bis zum 6. Lebensjahr scheint Stillen einen Schutz vor Asthma darzustellen.

#### ■ ■ Proteinchemie der Nahrungsmittelallergie

Die häufigsten **Nahrungsmittelallergene** sind Milch, Hühnerei, Erdnuss, Soja, Weizen und Fisch, im Erwachsenenalter Erdnuss, Baumnüsse (Walnuss, Haselnuss) und Fisch (Schalentiere) (■ Tab. 10.2). In einigen Nahrungsmitteln (Kuhmilch, Ei, Erdnuss) wurden mehrere Allergene charakterisiert, in anderen (Kabeljau, Paranuss) scheint ein einzelnes Allergen für die allergische Reaktion verantwortlich zu sein. Fleischproteine lösen selten Allergien aus. Viele Allergene sind gegenüber Verdauungsenzymen, Säure und Hitze stabil. Länderspezifische Prävalenzdaten bestimmter Nahrungsmittelallergien (gegenüber Erdnuss, Fisch, Buchweizen) hängen oft damit zusammen, dass diese Allergene in größeren Mengen mit der täglichen Nahrung zugeführt werden. So werden Allergien gegen Sesamsamen häufiger in Australien und solche gegen Buchweizen in Südostasien beschrieben. Altersabhängige Ernährungsunterschiede spielen bei der Allergiemanifestation ebenfalls eine Rolle, wobei Säuglinge und Kleinkinder für eine Sensibilisierung besonders anfällig sind. Bei älteren Kindern kommt die Sensibilisierung häufiger inhalativ zustande. Eine vorübergehende Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen (mit niedrigen Spiegel an spezifischem IgE) ist bei 25 % der gesunden Kinder nachweisbar. Obwohl eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln in utero bereits beschrieben wurde, scheint eine hypoallergene Ernährung in der Schwangerschaft wenig Einfluss auf die Entwicklung einer Allergie des Kindes zu haben.

Kinder mit **Kuhmilchallergie** reagieren beim Prick-Test zu 68 % auf Kasein (Allergen Bos d 8) und bei der oralen Provokation zu 66 % auf  $\beta$ -Laktoglobulin (Bos d 5) und nur selten auf das Minor-Allergen  $\alpha$ -Laktalbumin (Bos d 4). Die meisten Kinder reagieren auf mehr als ein Kuhmilchprotein. Während Kasein relativ hitzestabil ist, sind die beiden anderen Allergene weitgehend hitzelabil. Die Prognose der Kuhmilchallergie ist

**Tab. 10.2** Nahrungsmittel, die eine Nahrungsmittelallergie auslösen

| Bevölkerungsgruppe/Nahrungsmittel    | Häufigkeit der Nahrungsmittelallergie bei Nahrungsmittelallergikern  |
|--------------------------------------|--|
| <b>0–9 Jahre</b>                     |  |
| Milch                                | 24 %   |
| Hühnerei                             | 34 %   |
| Fisch                                | 30 %   |
| Früchte und Nüsse                    | 21 %   |
| Gemüse                               | 19 %   |
| Fleisch                              | 3 %  |
| <b>Säuglinge</b>                     |  |
| Milch                                | Am häufigsten  |
| <b>Auftreten nach 10. Lebensjahr</b> |  |
| Früchte und Gemüse                   | Am häufigsten  |
| <b>US-Amerikaner</b>                 |  |
| Erdnuss                              | 20 % der Nahrungsmittelallergien, etwa 1 % der Bevölkerung betroffen |

gut. Bis zu 80 % der Kinder haben bis zum 5. Lebensjahr eine Toleranz entwickelt.

Die hauptsächlichen Allergene des **Hühnereis** sind Ovalbumin (Gal d 2), Ovomukoid (Gal d 1) und Conalbumin (Gal d 3). Ovomukoid ist relativ hitzestabil. Eine Sensibilisierung ist häufig vorhanden, ohne dass eine bewusste Exposition stattgefunden hat. Mögliche versteckte Kontakte können über Muttermilch oder sogar eihaltigen Küchenstaub erfolgen. Patienten, die bei inhalativer Exposition gegenüber Vögeln und bei oraler Zufuhr gegenüber Ei allergisch sind, reagieren auf  $\alpha$ -Livetin, ein Bestandteil sowohl von Federn als auch von Eigelb. Eine Toleranzentwicklung bis zum Schuleintritt ist bei etwa 70 % der Fälle zu erwarten.

**Sojaproteine** verursachen eine zellvermittelte Mukosaläsion des Intestinaltrakts, die in 10–35 % der Fälle – allerdings nur zu 14 % IgE-vermittelt – mit einer Kuhmilchallergie assoziiert ist. Die Gabe von Säuglingsnahrungen auf Sojabasis wird aufgrund eines hohen Phytatgehaltes mit schlechter Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen nicht mehr generell empfohlen. Der hohe Gehalt an Isoflavonen mit östrogenartiger Wirkung führt bei Säuglingen zu hohen Serumkonzentrationen. Reines Sojaöl ist für sojaproteinsensitive Patienten nicht gefährlich. Allerdings kann Sojalecithin Spuren von Proteinen enthalten, die – ebenso wie Sojabohnenstaub (inhalative Exposition) – sensibilisieren können. Allergene sind Profilin (Gly m 3), PR-10-Protein (Gly m 4), Vicilin (Gly m 5) und Glycinin (Gly m 6).

Die **Erdnuss** ist eine Hülsenfrucht und keine Nuss im eigentlichen Sinne. Die Hauptallergene sind u. a. Ara h 1–3 und Ara h 8. Sensibilisierungen gegen Erstere sind mit anaphylaktischen Reaktionen vergesellschaftet, gegen Letzteres weniger, da es auf birkenpollenassoziierte Kreuzreaktionen hinweist. Teilweise löst eine Exposition gegenüber kleinsten Mengen bereits eine lebensbedrohliche Sofortreaktion aus.

Die Erdnussproteine sind hitzestabil. Die Prognose ist eher ungünstig, nur rund 20 % der Kinder entwickeln eine Toleranz.

Allergien gegen **Weizen** sind unter den Allergien gegen Getreidearten (Roggen, Gerste, Hafer) am häufigsten. Sie haben die Tendenz, auszuwachsen und keine stark ausgeprägten Reaktionen zu verursachen. Eine Weizenallergie kann Auslöser einer „Exercise-Induced-Anaphylaxis“ sein. Dabei liegt zu meist eine Sensibilisierung gegen Omega-5-Gliadin (Tri a 19) vor, ein Protein des Weizens.

Das bekannteste **Fischallergen** ist Gad c 1 (Parvalbumin) vom Kabeljau, das bemerkenswert hitzestabil ist. Es ist in den meisten Fischarten vorhanden. Das Kochen von Thunfisch und Lachs mag dagegen zu einer gewissen Toleranz führen. Fischallergien kommen häufiger in Skandinavien vor. Über die Prognose der Fischallergie ist wenig bekannt.

Im Bereich der Allergien gegen **Krebstiere** ist Pen a 1 (Tropomyosin) als Hauptallergen von Shrimps am besten charakterisiert. Allergien gegen Krebstiere kommen häufiger im Erwachsenenalter und in Asien vor.

Gelangt **Baumwollsaamen** in die Nahrung, kann es allergische Reaktionen auslösen.

Bei der **multiplen Nahrungsmittelallergie**, die zu einer schweren Dystrophie führen kann, reagieren die Patienten neben Kuhmilch gleichzeitig auf andere Allergene: Hühnerei, Erdnuss, Huhn, Weizen, Reis, Kartoffeln, Apfel und andere.

**Kreuzreaktionen** Kinder mit Kuhmilchallergie entwickeln häufig auch eine Allergie gegen Milch nichthumaner Spezies (Ziege/Schaf). Bei einer Hühnereiallergie besteht häufig auch eine Allergie gegen Eier anderer Vogelarten. Kreuzreaktionen unter Hülsenfrüchten (Erdnuss) sind eher selten (trotz positivem Prick-Test); bekannte Kreuzallergien bei Erdnussallergie bestehen zu Soja, Pistazien, Walnüssen, Cashew-Nüssen und

Lupine. Die Lupine ist eine kalorienarme Hülsenfrucht, die reich an Mineralien, Eiweiß und Ballaststoffen, aber arm an verdaulichen Kohlenhydraten ist. Lupinenmehl als Zutat z. B. von Pizza oder Lebkuchen kann auch isoliert allergische Reaktionen auslösen. Weitere Kreuzallergien sind zwischen Pollen und bestimmten Früchte- und Gemüsearten zu beobachten, z. B. beim **oralen Allergiesyndrom (OAS)**, wobei die Sensibilisierung durch das Inhalationsallergen erfolgt und teilweise zu lokalen Symptomen im Mund- und Rachenraum führt. Systemische Reaktionen werden nur selten beobachtet. Weitere mögliche Kreuzreaktionen sind:

- Birken-, Erle-, Haselpollen: Apfel, Haselnuss, Pfirsich, Kirsche, Anis und andere;
- Beifußpollen: Sellerie, Mango, Karotten, Fenchel, Petersilie, Gewürze, Weintrauben, Sonnenblumensamen und andere,
- Traubenkrautpollen („Ragweed“ bzw. Ambrosia): Melone und Banane;
- Gräser-, Roggenpollen: Kartoffeln, Soja, Getreide, Erdnuss, Hülsenfrüchte;
- Forelle: Lachs;
- Kabeljau: Schalentiere;
- Latex: Avocado, Banane, Kiwi, Tomate, Kartoffel, Ananas, Esskastanie.

## ■ Klinisches Bild

### ■ ■ Symptomatik

Eine Nahrungsmittelallergie kann sich im Magen-Darm-Trakt, im Respirationstrakt, an der Haut, im Zentralnervensystem und im Herz-Kreislauf-System manifestieren:

- Magen-Darm-Trakt:
  - Mundwinkelrhagaden,
  - orale Aphthen,
  - Fütterungsprobleme,
  - Erbrechen,
  - gastroösophagealer Reflux,
  - Bauchschmerzen, Säuglingskoliken,
  - Diarrhö,
  - Hämatochezie,
  - exsudative Enteropathie,
  - Malabsorption (Eisenmangelanämie),
  - Gedeihstörung (■ Abb. 10.9),
  - Obstipation (Pseudoobstruktion),
  - eosinophile Ösophagitis, Gastroenteropathie,
  - Entero-/ Proktokolitis (Säuglinge),
  - orales Allergiesyndrom (■ Abb. 10.10);
- Respirationstrakt:
  - Rhinokonjunktivitis,
  - Larynxödem,
  - Husten, Heiserkeit, Stridor,
  - Asthma (■ Abb. 10.9),
  - Zyanose, Atemstillstand,
  - Lungenhämosiderose (Heiner-Syndrom);
- Haut:
  - Urtikaria, Exanthem, Flush,
  - atopische Dermatitis,
  - Angioödem,

- Stigmata: Dermographismus, Dennie-Morgan-Infraorbitalfalte, periorbitale Verschattung, Hertoghe-Zeichen, palmare Hyperlinearität;
- Zentralnervensystem:
  - Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS),
  - Migräne,
  - Schlafstörungen,
  - Anfallsleiden, Angst, Lethargie;
- Herz-Kreislauf-System: Anaphylaxie.

Von den 3 bei Nahrungsmittelallergie hauptsächlich betroffenen Organen ist der **Gastrointestinaltrakt** neben der Haut (Inspektion) und dem Respirationstrakt (u. U. provokationsabhängige Lungenfunktion) am schwierigsten mittels objektiver, nichtinvasiver Methodik zu evaluieren – zumal die Mehrheit der gastrointestinalen Symptome nicht durch IgE vermittelt ist und einer Spätreaktion entspricht. Insgesamt 27 % der Patienten mit atopischer Dermatitis reagieren bei oraler Provokation allein mit der Haut. Eine klinische Beteiligung des Gastrointestinaltrakts wird bei 25–50 % der Patienten mit Nahrungsmittelallergie beobachtet; die Häufigkeit der rein intestinalen Manifestation (ohne Befall von Haut und Respirationstrakt) wird auf 15–50 % der Fälle geschätzt.

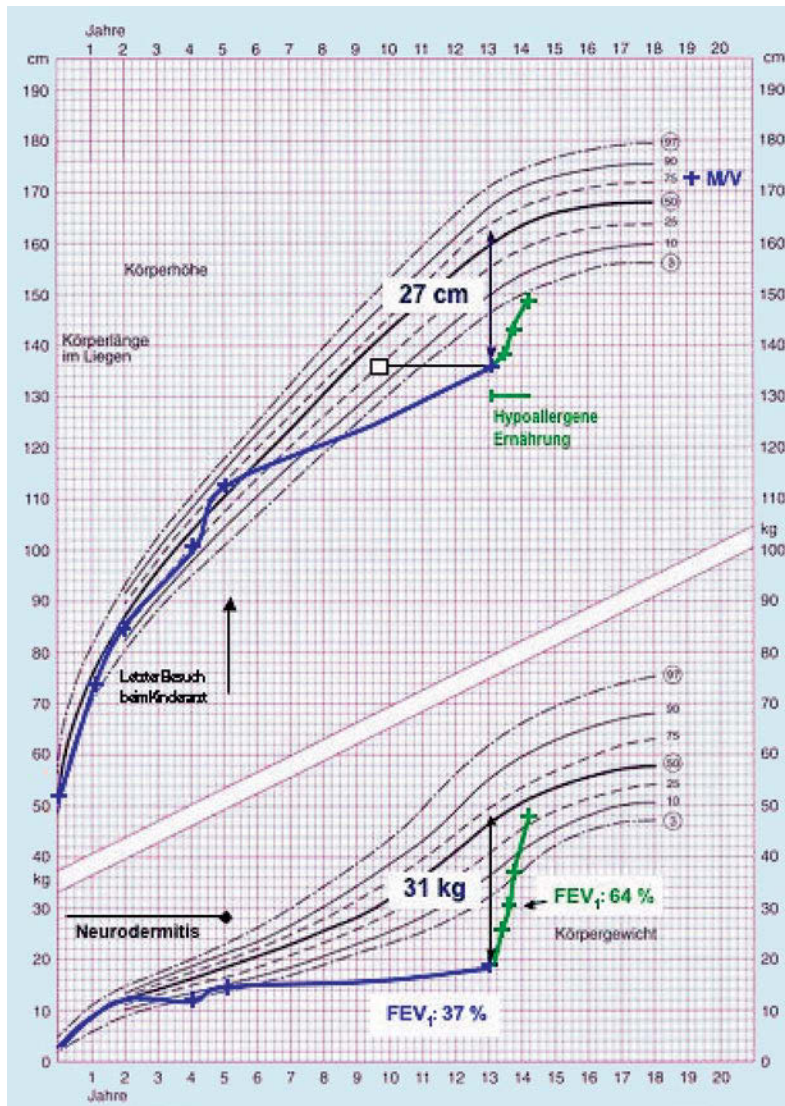
### ■ ■ Besondere Verlaufsformen

Bei der **Kuhmilchallergie** grenzt man Patienten ab, die bereits innerhalb einer Stunde auf geringe Mengen des allergenen Nahrungsmittels (0,5–100 ml) mit respiratorischen, dermatischen und teils anaphylaktischen Erscheinungen reagieren (Gruppe A). Andere entwickeln Bauchschmerzen und weitere gastroenterologische Symptome innerhalb von 24 h nach Aufnahme von etwa 10–500 ml Milch (Gruppe B). Ältere Kinder zeigen erst nach häufiger Aufnahme großer Mengen Kuhmilch (100 ml bis 2 l) innerhalb von bis zu 5 Tagen Symptome der K(C)utis, des Respiration- und Gastrointestinaltrakts sowie des Zentralnervensystems (Gruppe C). Nur in der Gruppe A und bei Hautbefall in der Gruppe C sind IgE-Antikörper nachweisbar bzw. fallen Hauttests positiv aus.

Beim **oralen Allergiesyndrom**, das besonders nach Verzehr von Äpfeln, Karotten, Sellerie, Haselnüssen und Mandeln eintritt, verspürt das Kind Juckreiz an Lippen und Zunge sowie ein pelziges Gefühl in der Mundhöhle, zudem treten Lippen- und Zungenschwellungen oder auch Heiserkeit, Dysphagie und Dyspnoe auf. Meist besteht gleichzeitig eine Kreuzallergie gegen Pollen.

Die schwerste pulmonale Manifestation der Kuhmilchallergie ist das **Heiner-Syndrom**, bei dem wiederholte Pneumonien sowie Hämosiderose, Anämie und Gedeihstörung bestehen. In der Flüssigkeit der Bronchiallavage gelingt der Nachweis eisenbeladener Makrophagen. Die Werte für Transferrinsättigung und Ferritinkonzentration sind deutlich erhöht. Das Heiner-Syndrom ist nicht durch IgE vermittelt. Es wurde auch in Assoziation mit der Zöliakie beschrieben.

In den USA sind etwa 1,5 Mio. Menschen von einer **Erdnussallergie** betroffen; dort besteht eine Mortalität von 50–100 Toten/Jahr. Die IgE-vermittelte allergische Reaktion



■ **Abb. 10.9** Dystrophie und Asthma bei multipler Nahrungsmittelallergie.  $FEV_1$  forciertes Einsekundenvolumen;  $M$  Perzentile der mütterlichen Körperhöhe;  $V$  Perzentile der väterlichen Körperhöhe



■ **Abb. 10.10** Lippenschwellung bei oralem Allergiesyndrom

kann bereits nach Aufnahme geringer Antigenmengen auftreten und besteht meist lebenslanglich.

Eosinophile Gastroenteropathien manifestieren sich als eosinophile Ösophagitis (► Abschn. 2.5 und 9.5), eosinophile Gastroenteritis und eosinophile Kolitis. Eine atopische Erkrankung ist in 25–75 % der Fälle nachweisbar; in vielen Fällen besteht eine Nahrungsmittelsensibilisierung. Eosinophile Leukozyten akkumulieren in der Mukosa und tieferen Wandschichten. Die Symptomatik hängt von Ort und Tiefe der eosinophilen Entzündung ab. Bei mukosalem Befall der **eosinophilen Gastroenteritis**, die sich meist in der Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter manifestiert, stehen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, okkultes Blutverlust, Anämie und exsudative Enteropathie im Vordergrund. Bei muskulärem Befallsmuster besteht eine Magenentleerungsstörung (Pylorusstenose) oder intestinale Obstruktion mit kolikartigen Bauchschmerzen. Die Serosa ist häufiger bei Erwachsenen befallen und führt zur Aszitesbildung. Das

endoskopische Bild ist sehr uncharakteristisch und in der Regel fokal ausgeprägt (Erythem, weiße Mukosaplaques, Erosionen, Ulzerationen, Faltenverdickung, Fragilität der Schleimhaut, lymphatische Hyperplasie); ein makroskopisch unauffälliger Befund schließt eine eosinophile Gastroenteritis nicht aus. Zum Nachweis einer Gewebeeosinophilie sollen mehrere Biopsien aus unterschiedlichen Regionen entnommen werden.

Die **allergische oder eosinophile (Prokto-)Kolitis des Säuglings** fällt oft bereits in den ersten beiden Lebensmonaten durch Blutauflagerungen des Stuhls auf, auch bei ausschließlich gestillten Kindern. Der Altersgipfel liegt unter dem 1. Lebensjahr und es besteht vor allem gegen Kuhmilch, Soja, Reis, Getreide, Fleisch und Gemüse eine Sensibilisierung. Kolikartige Beschwerden oder dünnflüssige Stühle mit Schleimauflagerungen können auftreten. Auch Erbrechen, Lethargie, Blässe, Hypothermie und Thrombozytose sind zu beobachten. Eine gastrointestinale Infektion ist nicht nachweisbar. Sono-

graphisch fällt eine Verdickung des Kolons auf. Endoskopisch und histologisch lässt sich die Kolitis verifizieren (und ein Polyp ausschließen). Bei schweren Verläufen entwickelt sich eine hypochrome, mikrozytäre Anämie.

### ■ Diagnostik

Bei der **Anamnese** werden Zusammenhänge zwischen Nahrungsaufnahme und (wiederholten) Reaktionen auf einzelne Nahrungsbestandteile sowie der zeitliche Verlauf und die Entwicklung der Symptome erfasst. Bei der Familienanamnese interessieren vor allem Atopieerkrankungen der Eltern und Geschwister. Ein Nahrungsprotokoll gibt nicht nur Auskunft über zeitliche Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von bestimmten Nahrungsmitteln und allergischen Reaktionen, sondern (bei Dystrophie) auch über die Versorgung des Kindes mit Energie, Eiweiß, Kohlenhydraten, Fetten, Spurenelementen und Vitaminen.

Die **körperliche Untersuchung** ermöglicht es, eine Beteiligung der Haut (z. B. Ekzem) sowie des respiratorischen (z. B. Giemen) und intestinalen (z. B. orale Aphthen, Druckschmerz, Peristaltik) Systems festzustellen. Bei einer allergischen Kolitis ist neben der analen Inspektion (Differenzialdiagnose: Fissur) eine Rektaluntersuchung erforderlich. Selbstverständlich sind der Ernährungszustand und die körperliche Entwicklung zu dokumentieren.

#### Diagnostische Abklärung der Nahrungsmittelallergie

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Differenzialblutbild (Eosinophilie)
- IgG-, IgA-, IgM-, IgE-Konzentration
- Spezifische IgE-Antikörper
- Hauttests: Prick- und Patch-Test
- Orale Provokation (doppelblind, placebokontrolliert)
- Stuhluntersuchung auf Eosinophile\*
- Urinuntersuchung (Methylhistamin, eosinophiles kationisches Protein)\*
- Beurteilung der intestinalen Mukosa (Entzündungsreaktion, Gewebeeosinophilie)\*
- Endoskopische Lavage: Konzentrationen / Aktivitäten von IgE, eosinophilem kationischem Protein, Histamin und Mastzelltryptase (koloskopische Allergenprovokation)\*
- Lungenfunktionstest (Heiner-Syndrom)
- C<sub>1</sub>-Inaktivator (Komplement)\*

\* **Anmerkung:** Nicht Bestandteil der Basisdiagnostik / fehlende Standardisierung / in Abhängigkeit von der klinischen Problematik

### ■ Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper

Zum Nachweis einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie sind vor allem spezifische IgE-Antikörper im Serum und der Prick-Test geeignet. Der positive Voraussagewert der spezifischen IgE-Werte im Serum erreicht bei Konzentrationen von

>32 kU/l für Kuhmilch, >6 kU/l für Ei und >15 kU/l für Erdnuss jeweils 95 %.

Molekulare Perspektiven ergeben sich durch die Möglichkeit der komponentenbasierten Diagnostik, bei der spezifische IgE gegen einzelne, meist rekombinant hergestellte, allergene Proteine statt des gesamten Allergens nachgewiesen werden können. Das Risiko für schwere Reaktionen lässt sich somit besser abschätzen (z. B. Ara h 2 für Erdnuss oder Cor a 9 für Haselnuss). Bei einer frühkindlichen Hühnereiweißsensibilisierung etwa auf das hitzestabile Ovomucoid Gal d 1 persistiert die Eiallergie häufiger bis ins Erwachsenenalter und Beschwerden sind öfter auch bei Genuss von gekochtem Ei zu beobachten.

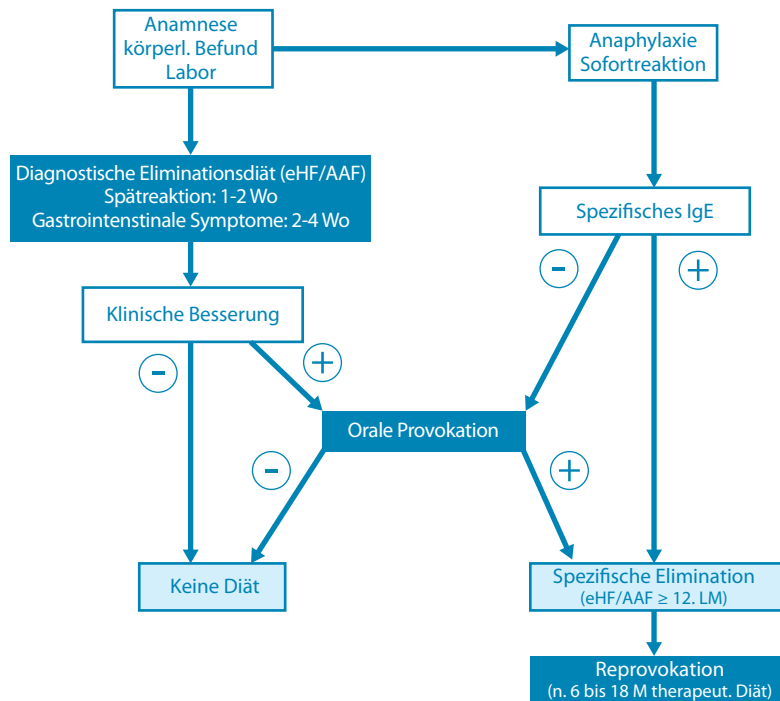
Der **Basophilenallergenstimulationstest** ist (selten) bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie vom Soforttyp ohne positives Hautest- oder IgE-RAST-Resultat erforderlich. Dabei werden die auf basophilen Leukozyten gebundenen IgE-Antikörper indirekt nachgewiesen, d. h. durch Induktion bzw. Freisetzung von Histamin, Sulfidoleukotrienen und CD63 nach Allergenstimulation der Basophilen.

### ■ Hauttests

Der **Haut-Prick-Test** sollte mit nativen Nahrungsmitteln durchgeführt werden. Als Prick-zu-Prick-Test kann dieser auch bei festen Nahrungsmitteln (z. B. Nüssen) erfolgen. Der positive Voraussagewert des Prick-Tests wird für die Kuhmilchallergie zwischen 69 und 100 % (Durchmesser der Quaddel von  $\geq 8$  mm, bei Eiallergie  $\geq 7$  mm) und der negative Voraussagewert zwischen 20 und 86 % angegeben; insgesamt geht man bei Allergieklienten von einer 75%igen Trefferquote aus. Im Prick-Test mit nativer Kuhmilch war bei Kindern mit positiver Anamnese ein Quaddeldurchmesser von mindestens 13 mm mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit mit einer positiven Reaktion bei der oralen Provokation assoziiert.

### ➤ Bei ausgeprägter Sensibilisierung ist mit verdünnten Testlösungen zu beginnen.

Der **Atopie-Patch-Test** (APT, Epikutantestung mit nativen Nahrungsmitteln) wird von einigen Autoren bei der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien favorisiert. Während die allergischen Frühreaktionen bei der Nahrungsmittelallergie meist leicht zu klären sind, bereitet die Einschätzung von (nicht IgE-vermittelten) Spätreaktionen wie die Ekzemverschlechterung nach 24 h weit mehr Schwierigkeiten. Hierbei könnte der APT hilfreich sein. Bei der Durchführung des APT wird ein Tropfen des nativen Nahrungsmittels auf ein Filterpapier gegeben und in einer Aluminiumkammer („Finn chamber“) für 48 h okkludierend auf den Rücken geklebt. Nach 72 h wird der APT bewertet. Ein APT kann bei Verdacht auf nahrungsmittelbezogene Symptome indiziert sein, wenn ein atopisches Ekzem vorliegt, eine Spätreaktion erwartet wird oder spezifisches IgE im Serum negativ ist. Vergleicht man jedoch den Zeitaufwand und die Subjektivität der Beurteilung mit dem geringen zusätzlichen Informationsgehalt bezüglich der Entscheidung für eine orale Provokation, kann der APT zur Routinediagnostik in der täglichen Praxis nicht mehr generell empfohlen werden.



■ **Abb. 10.11** Vorgehen bei Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie im Säuglingsalter. Positionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ). AAF Aminosäurenformelnahrung; eHF extensiv hydrolysierte Formelnahrung. (Mod. nach Koletzko et al. 2009)

#### Kontraindikationen für Hauttests sind:

- heftige Reaktion in der Anamnese,
- urtikarieller Dermographismus,
- Zufuhr von Antihistaminika (je nach Antihistaminikum 1–2 Tage vor Testdurchführung absetzen),
- Verdacht auf Allergie gegen Nahrungsmittel mit hautirritierenden Eigenschaften wie Gewürze, Aubergine und Tomate,
- Kinder unter 6 Jahren.

- Ein positiver Hauttest oder IgE-RAST ist für die klinische Relevanz nicht beweisend. Ein negativer Hauttest oder IgE-RAST schließt eine allergische Symptomatik/Erkrankung nicht aus.

#### ■ ■ Provokationstests

Der Goldstandard der Diagnostik ist die doppelblinde, placebokontrollierte, orale Nahrungsmittelprovokation. Eine **Eliminationsdiät** für 1–3 Nahrungsbestandteile oder eine grundsätzliche Eliminationsdiät (Elementardiät) über mindestens 3–4 Wochen ist nicht nur therapeutisch, sondern auch diagnostisch wegweisend (■ Abb. 10.11).

Die **Goldman-Kriterien** wurden zur Sicherung von Reproduzierbarkeit, Spezifität und Sensitivität eingeführt:

- Verschwinden der Symptome während der Eliminierung,
- erneutes Auftreten der Symptome innerhalb von 48 h nach der Belastung,
- 3 Belastungen mit Reaktion.

- **Belastung bei bekannter Anaphylaxie ist unethisch. Mehrfache Belastungen sind meist unmöglich, da Reaktionen erst nach 48 h auftreten können.**

Während eine offene Provokation mit negativem Ergebnis eine Nahrungsmittelallergie sicher ausschließt, ist eine **positive Provokation** nur placebokontrolliert und doppelblind zu verwerten: „double-blind, placebo-controlled food challenge“ (DBPCFC). Während diese Form der Provokation für Studienbedingungen unverzichtbar ist, besteht ihr Wert im klinischen Alltag darin, bei unklarer Serologie und Hauttestung die Anzahl der suspekten Nahrungsmittelallergene einzugrenzen, insbesondere bei Spätreaktionen. Die Belastung eines Kindes mit Verdacht auf Kuhmilchallergie beginnt mit einem oral applizierten Tropfen Kuhmilch und Steigerung dieser Dosis auf 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 ml in Halbstunden- (bis Stunden-)Intervallen. Falls nach 2 Stunden keine Sofortreaktion eintritt, erfolgt die weitere Steigerung der Kuhmilchdosis bis auf die normale, häusliche Fütterungsmenge (mindestens 250 ml/Tag). Bei Nachweis von spezifischen IgE und klarer Zuordnung zur allergischen Sofortreaktion kann von einer Kuhmilchproteinallergie ausgegangen und mit der therapeutischen Eliminationsdiät begonnen werden.

- **Bei der Kuhmilchallergie des Säuglings besteht Konsensus, eine orale Provokation bei einer eindeutigen, schweren Sofortreaktion mit Nachweis von spezifischem IgE zunächst nicht durchzuführen, sondern für 6–18 Monate eine therapeutische Eliminationsdiät einzuhalten (■ Abb. 10.11).**

Vorgehen und Beispiel zur Durchführung einer oralen Provokation sowie ein Vorschlag für eine titrierte DBPCFC sind in den folgenden ► Übersichten dargestellt.

### Vorgehen bei oralen Provokationen (DBPCFC) nach der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), dem Arztverband Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

- Verdächtige Nahrungsmittel für 5–7 Tage (Eliminationsdiät) bzw. 7–14 Tage (oligoallergene Basisdiät) vor und während der Provokation streng meiden
- Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika mindestens 72 h vorher absetzen
- Topische Therapien (z. B. Glukokortikoide) auf ein Minimum reduzieren
- Bei Anaphylaxie in der Anamnese möglichst Verzicht auf  $\beta$ -Blocker und Angiotensin-converting-Enzym-(ACE-)Hemmer
- Sicherstellen, dass das Verblinden gewährleistet ist (z. B. durch eine Ernährungsfachkraft)
- Native oder lyophilisierte Nahrungsmittel einsetzen
- Nahrungsmittel möglichst in flüssigem Medium anbieten
- Verhältnis von Placebo- zu Verum-Episoden (mindestens) 1 : 2
- Immer gleiche Volumina von Verum und Placebo geben
- Nahrungsmittel sollten möglichst nüchtern oder nach einer nur leichten Zwischenmahlzeit verabreicht werden
- Dosis alle (15–)30(–60) min steigern (bis zur Höchstdosis oder klinischen Reaktion)
- Die Gesamtdosis sollte ungefähr einer altersangepassten Portion entsprechen (z. B. ein Ei, 250 ml Milch)
- Die Beobachtungsdauer sollte 24 h bei erwarteten Frühreaktionen, mindestens 48 h bei möglichen Spätreaktionen (also immer bei atopischer Dermatitis) betragen
- Bei atopischer Dermatitis muss ggf. repetitiv über mehrere Tage mit dem gleichen Nahrungsmittel provoziert werden
- Provokationen sollten nur von in allergologischen Notfallmaßnahmen erfahrenen Personen durchgeführt werden; Notfallset muss immer griffbereit und fertig für den Einsatz sein
- Sicherstellen, dass die klinische Beurteilung (Monitoring) gleichbleibend (durch dieselbe Person) gewährleistet ist (z. B. SCORAD-Score, FEV<sub>1</sub>)

### ■ ■ Gastrointestinale Manifestationsdiagnostik

Die intestinale Permeabilität wird mit Hilfe von **Permeabilitätstests** (mit Laktulose / Rhamnose oder Laktulose / Mannitol; ► Abschn. 3.8) beurteilt, die nicht invasiv sind und eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität aufweisen. Sie sind in der klinischen Routine eher zum Ausschluss einer intestinalen Beteiligung geeignet.

Endoskopisch können pathologische Schleimhautbefunde des Ösophagus, des Magens, des Duodenums, des terminalen

### Beispiel für eine titrierte DBPCFC

- Basislösung (flüssiges Medium) = z. B. 100 ml extensiv hydrolysierte Formelnahrung (eHF) oder Aminosäurenformelnahrung (AAF)
- Placebo = 100 % Basislösung
- Verum = 1 : 1-Mischung von Basislösung plus Allergen in Basislösung

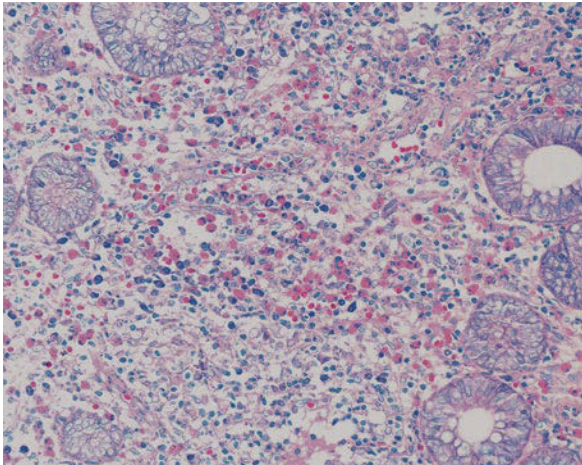
|          |   |          |   |        |                  |
|----------|---|----------|---|--------|------------------|
| 0,1 ml   | + | 0,1 ml   | = | 0,2 ml | z. B. in         |
| 1,0 ml   | + | 1,0 ml   | = | 2 ml   | Spritze          |
| 3,0 ml   | + | 3,0 ml   | = | 6 ml   |                  |
| 10,0 ml  | + | 10,0 ml  | = | 20 ml  | z. B. in         |
| 30 ml    | + | 30 ml    | = | 60 ml  | Flasche,         |
| 100,0 ml | + | 100,0 ml | = | 200 ml | Becher,<br>Tasse |

Ileums und des gesamten Kolons evaluiert werden. Ob eine **Ösophagogastroduodenoskopie** und / oder eine **Koloskopie** durchgeführt wird, entscheidet sich anhand des klinischen Bildes. Makroskopisch äußert sich die allergische Entzündung akut als Ödem, als Erythem und in Form von Hämorrhagien, chronisch mit fokaler Ausbildung von Aphthen, fehlender Gefäßzeichnung, Erosionen, Ulzerationen, vermehrter Vulnerabilität und Blutungsneigung. Unter diesen unspezifischen Entzündungszeichen der Mukosa ist eine lymphatische Hyperplasie mit „höckriger Gänsehaut“ immer hinweisend (aber nicht beweisend) auf eine allergische Genese.

Die endoskopische Abklärung sollte zeitnah, d. h. unter Zufuhr der vermuteten Nahrungsmittelallergene (z. B. Provokation), also nicht unter allergenfreier Diät erfolgen. Gelangt die Mukosa im Rahmen einer allergenfreien Ernährung in Remission, so wird das pathogenetische und therapierelevante Behandlungskonzept bestätigt.

Bei der Endoskopie sollten wegen der fokalen Ausprägung der allergischen Mukosaveränderungen immer mehrere Biopsate entnommen werden. Die histologische Beurteilung ist (bei erfolgtem Ausschluss einer Infektion) für die Gesamtbewertung der klinischen und laborchemischen Befunde, differenzialdiagnostisch und zum Nachweis einer allergischen Genese von großer Bedeutung. Eine **Gewebeeosinophilie** (Ösophagus: >15 Eosinophile / Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung; Antrum: >5; Duodenum: >15; Rektosigmoid: >10) ist zwar für die allergische Läsion nicht absolut spezifisch (Differenzialdiagnosen: Medikamenteneinnahme, Wurmfektion, hypereosinophiles Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, gastroösophagealer Reflux), jedoch diagnostisch wegweisend (► Abb. 10.12). Die Eosinophilen können auch intraepithelial vorhanden sein. Das Chemokin Eotaxin 1 ermöglicht die Anreicherung von Eosinophilen im Gastrointestinaltrakt. Bei schweren Läsionen ist eine (partielle) Zottenatrophie zu erkennen.

Während der Effekt der Nahrungsmittelprovokation primär klinisch (z. B. Hautbeteiligung), aber auch serologisch sowie u. U. mittels Lungenfunktionstest festgehalten wird, ist der direkte und objektivierbare Nachweis bzw. Ausschluss



■ Abb. 10.12 Gewebeeosinophilie

einer rein gastroenterologischen Manifestation einer Nahrungsmittelallergie nur mittels koloskopischer Allergenprovokation oder mit Hilfe einer jejunalen Perfusionstechnik (mit der Induktion von eosinophilem kationischem Protein und Histamin) möglich, die allerdings insbesondere für Kinder und Jugendliche in der klinischen Praxis nicht etabliert sind.

▶ **IgG-Antikörper gegen Nahrungsmittel sind Teil einer intakten Immunantwort und haben keine pathologische Bedeutung. Tests, die auf einem nahrungsmittelspezifischen IgG-Nachweis beruhen (u. a. „Allergoscreen“, „IgG-Nahrungs-Antikörpertest-100“, „Imupro 300“, „Novo Test“, „Select 181“), der zytotoxische Lebensmitteltest („ALCAT-Test“) sowie andere Verfahren (Elektroakupunktur nach Voll/Vegatest, Bioresonanz nach Mora, Kinesiologie) sind aufgrund fehlender Evaluation diagnostisch nicht verwertbar.**

### ■ Differenzialdiagnostik

Da für die Nahrungsmittelallergie keine klinischen und laborchemischen Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität existieren, grenzt der erfahrene Kindergastroenterologe bereits klinisch die breite Palette der Differenzialdiagnosen ein. Hiervon sind typischerweise ein Reihe gastrointestinaler Leitsymptome betroffen: Bauchschmerzen (▶ Abschn. 5.1), Erbrechen (▶ Abschn. 5.2), Hämatochezie (▶ Abschn. 5.5), Diarrhö (▶ Abschn. 5.7 und 5.8) und Gedeihstörung (▶ Abschn. 5.4).

### ■ Therapie, Prävention und Prognose

#### ■ Spontanverlauf (sekundäre Toleranz)

Beginnt die Nahrungsmittelallergie vor Beginn des 3. Lebensjahres, so bildet sich in 44 % der Fälle eine sekundäre Toleranz heraus; entsteht sie danach, so ist nur in 19 % der Fälle mit einer **Rückbildung** zu rechnen. Beginn die Nahrungsmittelallergie vor 3 Jahren, so ist sie in 71 % der Fälle noch vorhanden; nach 6 Jahren besteht sie noch in 50 % und nach 9 Jahren in 28 % der Fälle. Vorschulkinder mit Nahrungsmittelallergie ha-

ben eine 2-fach höhere Chance, eine Toleranz zu entwickeln, als Schulkinder.

Die **Kuhmilchallergie** von Säuglingen ist nach dem ersten Lebensjahr zu 56 %, nach dem 2. Lebensjahr zu 77 % und nach dem 3. Lebensjahr zu 85 % nicht mehr nachweisbar. Der Nachweis von IgE-Antikörpern gegen Kuhmilchproteine zeigt eine schlechtere Prognose an. Die **Eiallergie** klingt meist vor Erreichen des 7. Lebensjahres ab; die Prognose ist bei früher Manifestation ungünstiger. Eine geringe Tendenz zur sekundären Toleranzentwicklung besteht bei einer Allergie gegenüber Fisch, Nüssen, Getreide und Sojabohne.

Hohe IgE-Antikörper-Konzentrationen, ein deutlich positiv ausfallender Prick-Test, Empfindlichkeit gegenüber multiplen Nahrungsmittelallergenen, eine länger anhaltende Symptomatik und der Befall mehrerer Organe sprechen eher für eine schlechtere Prognose.

### ■ Prävention

#### Empfehlungen zur Prävention von Nahrungsmittelallergien

##### ■ Allgemeine Empfehlungen:

- Keine Eliminationsdiät der Mutter während Schwangerschaft und Stillzeit
  - Ausschließliches Stillen in den ersten 4 Lebensmonaten
  - Keine Beikost vor dem vollendeten 4. Lebensmonat
  - Fisch wird in Schwangerschaft/Stillzeit und im Rahmen der Beikost empfohlen
  - Keine Gabe einer „versteckten Flasche“ (vorübergehendes Zufüttern mit Kuhmilchformelnahrung)
  - Nikotinfreie Umgebung
  - Beachten einer ausgewogenen und nährstoffdeckenden Ernährung in Schwangerschaft/Stillzeit und im 1. Lebensjahr
  - Vermeidung von Übergewicht
  - Vermeidung eines schimmelpilzfördernden Innenraumklimas
  - Minimierung der Exposition gegenüber Luftschadstoffen des Innen- und Außenraums
  - Impfung nach STIKO-Empfehlungen
- ##### ■ Gesunde Säuglinge mit familiärer Atopiebelastung:
- Gabe von Hydrolysat-(Hypoallergen-)Nahrungen, falls (vorübergehend) keine Muttermilch vorhanden ist
  - Keine Anschaffung von felltragenden Tieren, Vermeidung von Katzenhaltung

Die Datenlage zum Einfluss von **Probiotika** auf die Allergientwicklung ist widersprüchlich. Es gibt derzeit nur aus skandinavischen Studien bezüglich der Entwicklung eines atopischen Ekzems Hinweise, dass die Gabe von Probiotika präventive Effekte hat.



### ■ ■ Allergeneelimination

Ist die Nahrungsmittelallergie eingetreten, besitzt die Entfernung des Allergens aus der täglichen Nahrung therapeutische Priorität. Folgende hypoallergene Nahrungsmittel und Formelnahrungen stehen zur Verfügung:

- **eHF** (extensiv hydrolysierte Formelnahrung):
  - Alfare (Molke),
  - Althera (Molke),
  - Aptamil Pregomin (Soja/Kollagen),
  - Aptamil Pepti;
- **AAF** (Aminosäurenformelnahrung/Elementardiät):
  - Neocate,
  - Aptamil Pregomin AS.

Extensiv hydrolysierte **Formelnahrungen** scheinen ähnlich protektiv bezüglich der Ausbildung einer atopischen Dermatitis zu sein wie Muttermilch; sie enthalten ähnliche Konzentrationen an  $\beta$ -Laktoglobulin. Aminosäurenformelnahrungen sind nicht selten bei multiplen Nahrungsmittelallergien nach dem ersten Lebensjahr erforderlich, obwohl auch diese eine Rückbildungsneigung zeigen.

Tierexperimentell sensibilisiert Soja seltener als Kuhmilch. Bis zu 35 % der Kinder mit Kuhmilchallergie entwickeln jedoch eine allergische Kreuzreaktion (vom Spättyp) gegenüber Sojaproteinen. Der allergiepräventive Effekt von Soja ist bisher in Studien nicht bewiesen worden. **Sojaproteine** verursachen im Vergleich zu Kuhmilchproteinen prolongierte (intestinale) Allergieverläufe und sind schwieriger diätetisch auszuschließen. Es werden zudem nachteilige Wirkungen der Sojanahrungen durch den hohen Gehalt an Isoflavonen (mit östrogenartiger Wirkung), Aluminium und Phytat (mit schlechter Resorption von Mineralien und Spurenelementen) befürchtet. Daher wird Sojaformelnahrung weder zur Therapie noch zur Prävention der Nahrungsmittelallergie innerhalb der ersten 6 Lebensmonate empfohlen.

Bei Verdacht auf **Kuhmilchallergie** im Säuglingsalter erfolgt die Verordnung einer hypoallergenen Formelnahrung nach Indikationslage (■ Abb. 10.11).

Bei der Behandlung der **allergischen (eosinophilen) (Prokto-)Kolitis** des Säuglings ist häufig bereits eine Diät der stillenden Mutter (unter Entfernung von Kuhmilch, Ei, Nüssen und Fisch) erfolgreich. Bei ausbleibendem Erfolg und drohender Anämie sind in seltenen Fällen Abstillen und die Ernährung mit einer eHF- oder AF-Nahrung zu empfehlen. Der klinische Therapieerfolg kann zusätzlich mit Haemocult-negativen Stühlen und sonographisch bestätigt werden.

Bei einem Teil der Säuglinge mit **Viermonatskoliken** und **Refluxösophagitis** ist ein Zusammenhang mit einer Nahrungsmittelallergie (Kuhmilch) nachweisbar, wobei ein Ernährungsversuch mit hypoallergener Formelnahrung erfolgversprechend ist.

- **Wird eine kuhmilchfreie Ernährung über mehr als 4 Wochen durchgeführt, so ist auf eine regelmäßige Kalzium- bzw. Vitamin-D-Substitution zu achten.**

Empfohlene tägliche Kalziumzufuhr (in mg):

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| 1.–3. Lebensjahr:     | 600            |
| 4.–6. Lebensjahr:     | 700            |
| 7.–9. Lebensjahr:     | 900            |
| 10.–12. Lebensjahr:   | 1100           |
| 13.–14. Lebensjahr:   | 1200           |
| Während des Stillens: | zusätzlich 550 |

Eine **oligoallergene Basisdiät** für ältere Kinder besteht beispielsweise aus geschältem Reis, Lamm, Pute, Blumenkohl, Brokkoli, Gurke, raffiniertem Pflanzenöl, milchfreier Margarine, Mineralwasser, schwarzem Tee, Salz und Zucker. Wenn sich darunter die Symptomatik zurückbildet, werden potenzielle Nahrungsmittelallergene schrittweise und unter klinischem Monitoring wieder in die Ernährung eingeführt.

### ■ ■ Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie der Nahrungsmittelallergie beschränkt sich auf die anaphylaktische Reaktion und multiple Nahrungsmittelallergien mit schwer eliminierbaren Allergenen. Sie eignet sich als kurzfristige symptomatische Maßnahme (► Übersicht „Notfalltherapie bei schwerer allergischer Reaktion“). Die Indikationen für die Verordnung eines Notfallsets sind in der ► Übersicht „Indikationen für eine Autoinjektion“ aufgelistet. Die prophylaktische Wirksamkeit von **Cromoglycat** wurde empirisch, jedoch nicht placebokontrolliert gezeigt.

#### Notfalltherapie bei schwerer allergischer Reaktion

- Suprarenin 1 : 1000: im Verhältnis 1 : 10 verdünnen, davon 0,1 ml/kg KG i.v.
- Volumen: z. B. NaCl 0,9 % 20 ml/kg KG i.v.
- Salbutamol: z. B. Sultanol 2 Hübe des Dosieraerosols inhalativ
- Antihistaminikum: z. B. Tavegil ½–1 Amp. i.v.
- Steroid: z. B. Decortin 2–5 mg/kg KG i.v.
- **Notfallset:**
  - Intramuskulär zu verabreichendes Epinephrin: z. B. 150  $\mu$ g Autoinjektor Fastject Junior (15–30 kg) oder 300  $\mu$ g Autoinjektor Fastject (>30 kg)
  - Inhalierbares kurz wirksames  $\beta_2$ -Sympathomimetikum: z. B. Salbutamol DA
  - Antihistaminikum: z. B. Desloratadin (Aerius 2,5/5 mg Schmelztabletten)
  - Steroide: z. B. Decortin, Celestamine oder InfectoCortikrupp, Rectodelt
  - Notfallausweis mit Nennung des Allergens

Sind die Patienten allergisch auf Erdnuss- oder Baumnussallergene, sollte ein Notfallset auch dann verordnet werden, wenn nur eine Haut- oder Schleimhautbeteiligung nach Allergenkontakt aufgetreten ist. Die Eltern und Patienten müssen regelmäßig in der Handhabung des Notfallsets geschult werden.

**Indikation für einen Autoinjektor**

- Nach Auftreten einer Anaphylaxie
- Bei progredienter Ausprägung der allergischen Symptome
- Bei systemischer Allergie auf Erdnüsse, Baumnüsse, Sesam
- Bei Patienten, die auf geringste Mengen des Allergens reagieren
- Bei Patienten mit Mastozytose

Bei einem großen Teil der Patienten mit **eosinophiler Ösophagitis** (► Abschn. 9.5) und **eosinophiler Gastroenteropathie** gelingt es, einen nahrungsmittelallergischen Zusammenhang nachzuweisen. Sollte eine Allergenelimination nicht erfolgreich sein, so bietet sich (zusätzlich) eine Therapie mit Cromoglycat, Montelukast oder Steroiden an.

Bei der Typ-I-Reaktion der **Erdnussallergie** zeigte ein humanisierter, monoklonaler IgG<sub>1</sub>-Antikörper (Omalizumab), der gegen die CH3-Domäne des IgE-Immunglobulins gerichtet ist und die Bindung an FCεRI und FCεRII verhindert, im Rahmen einer klinischen Studie gute Ergebnisse (Toleranzsteigerung von einer halben Erdnuss auf 9 Erdnüsse).

Die parenterale **Hyposensibilisierung** spielt im Gegensatz zu Pollenallergenen bei der Nahrungsmittelallergie keine Rolle. Sie sollte nicht in der Schwangerschaft begonnen werden; eine laufende Hyposensibilisierung kann man in der Schwangerschaft jedoch fortsetzen. Ein Ansatz zur kausalen Therapie ist die spezifisch orale Toleranzinduktion (SOTI). Obwohl erste Ergebnisse vielversprechend sind, müssen weitere prospektive Studien folgen, um die Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu evaluieren. Für die Behandlung der Nahrungsmittelallergie gibt es bisher keine kausale Therapie. Die Durchführung einer Eliminationsdiät mit Vermeidung des entsprechenden Allergens ist nach wie vor die einzig Erfolg versprechende Therapieoption.

### 10.3 Zöliakie

*K.-P. Zimmer*

Nachdem ca. 200.000 Jahre Getreide in der Ernährung des Menschen nicht im Vordergrund stand, wurde Weizen zuerst vor ca. 15.000 Jahren im Zweistromland als energiereiches Nahrungsprodukt zur Lagerung in Kornkammern genutzt. Die Kultivierung von Weizen ermöglichte die Urbanisierung und Entstehung von Hochkulturen in Vorderasien, Ägypten und Griechenland. Der Name „Zöliakie“ geht auf „koilia“ zurück, die bauchige Krankheit (Aretaeus von Kappadozien, 2. Jh. n. Chr.). Die synonyme Bezeichnung „Sprue“ bezieht sich auf „Sprouw“ (niederländisch: Schwamm; im weiteren Sinn Bläschen bzw. Aphthe). Im deutschen Sprachraum wurde die Zöliakie oder glutensensitive Enteropathie früher als Herter-Heubner-Syndrom oder intestinaler Infantilismus bezeichnet. S. J. Gee (London, 1888) wird als Erstbeschreiber der Erkrankung angesehen („coeliac affection“). Bereits O. Heubner (Berlin)

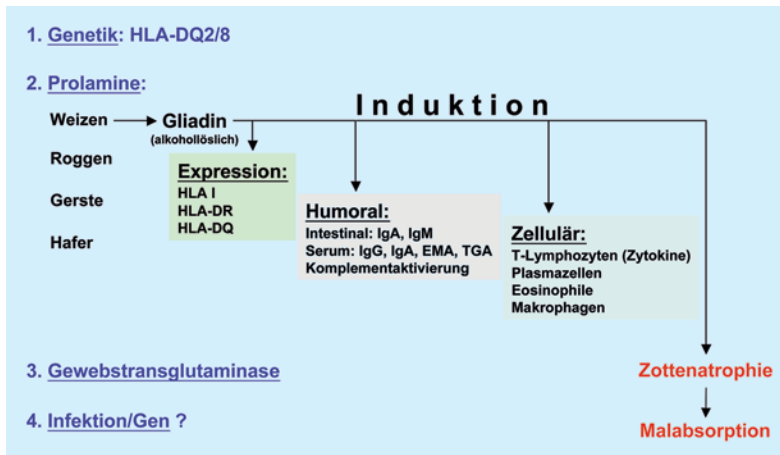
erkannte 1909 den entzündlichen Charakter der Erkrankung. Bis zur Einführung der glutenfreien Ernährung sind wahrscheinlich nahezu 60 % der Zöliakiepatienten verstorben. Dass Brotbestandteile die Erkrankung auslösen, wurde bereits von dem römischen Arzt Aretaeus von Kappadozien vermutet. Die auch heute noch gültige glutenfreie Diät der Zöliakie geht auf klinische Beobachtungen des Kinderarztes K. W. Dicke (Den Haag / Utrecht) in den frühen 1930er Jahren zurück, wobei sich seine Zöliakiepatienten im Zweiten Weltkrieg unter Brotrationierungen erholten und später nach Brotverteilungen durch die Befreiungsarmee wieder verschlechterten. Vor Dickes Entdeckung wurden partielle Therapieerfolge mit der von S. V. Haas (New York, 1923) eingeführten „Bananendiät“ und der von G. Fanconi (Zürich, 1928) vorgeschlagenen „Frucht-Gemüse-Diät“ erzielt. Die glutenfreie Diät war die erste Diät – lange vor der Entdeckung der Phenylketonuriediät, mit der eine gefürchtete Erkrankung spezifisch, zuverlässig und nebenwirkungsfrei behandelt werden konnte. Die perorale Dünndarmbiopsie wurde im Jahre 1956 von M. Shiner (London) eingeführt, nachdem L. W. Paulley (Ipswich) die Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut bei Zöliakiepatienten nachwies. Die biopsiebezogenen Interlaken-Kriterien (1969) der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) wurden 1989 von den Budapester Kriterien der ESPGHAN abgelöst, in denen die von E. Berger (Basel) im Jahre 1958 beschriebenen zöliakiespezifischen Antikörper berücksichtigt sind. Im Jahre 1997 wurde das Autoantigen der Zöliakie, die Gewebstransglutaminase 2, von der Arbeitsgruppe um D. Schuppan (Berlin) entdeckt. Die neuesten diagnostischen ESPGHAN-Kriterien (2011) berücksichtigen neben den glutenabhängigen Parametern Symptomatik, Serologie, duodenale Mukosa auch HLA-DQ2 / 8-Status und Höhe des Antikörpertiters gegen Gewebstransglutaminase 2. Die Zöliakie wird heute nicht mehr als eine auf den Dünndarm beschränkte Entzündung mit Malabsorption, sondern aufgrund von glutenabhängigen extraintestinalen Verlaufsformen als eine (systemische) Multiorganerkrankung angesehen.

#### ■ Epidemiologie und Genetik

Mit Hilfe serologischer Screeninguntersuchungen hat sich herausgestellt, dass die Zöliakie in Westeuropa und den USA mit einer **Prävalenz** von etwa 1 % auftritt. Die bisher in Deutschland durchgeführten Studien sprechen für eine etwas geringere Verbreitung dieser Erkrankung. Mädchen sind häufiger betroffen als Jungen.

- **Der Zöliakie liegt eine genetische Disposition (serologisch HLA-DQ2 und HLA-DQ8, genotypisch HLA-DQβ1\*0201 / α1\*0501 und HLA-DQβ1\*0302 / α1\*0301) zugrunde, ohne die die Immunreaktion der Zöliakie nicht zustande kommt.**

Etwa 25 % der Normalbevölkerung tragen diese Veranlagung, allerdings entwickelt der Großteil (96 %) eine orale Toleranz gegenüber den auslösenden Getreideprodukten. Die **genetische Komponente** der Erkrankung spiegelt sich in einer Konkordanzrate monozygoter Zwillinge von 75 % wider. Erstgradige Verwandte von Zöliakiepatienten sind mit einer Häufigkeit von 10–20 % betroffen.



■ **Abb. 10.13** Pathogenesefaktoren der Zöliakie. EMA Endomysiumantikörper; Ig Immunglobulin; TGA Transglutaminaseantikörper

### ■ Pathophysiologie

Die Zöliakie ist eine Entzündung der Darmschleimhaut, die durch alkohollösliche Proteinanteile (Prolamine) von Weizen, Roggen, Gerste und Hafer ausgelöst bzw. unterhalten wird (■ Abb. 10.13). Die Zöliakie verläuft chronisch, wenn die toxischen Produkte der Nahrung nicht entzogen werden. Der Schleimhautschaden der Zöliakie führt zu einer Zottenatrophie, verbunden mit einer Malabsorption, die Mangelerscheinungen an Nährstoffen inklusive Vitaminen (z. B. Vitamine K und D) und Spurenelementen (z. B. Eisen) verursacht. Die Immunreaktion der Zöliakie wirkt sich – geringer als in der Dünndarmschleimhaut – auch in der Magen- und Kolonschleimhaut aus.

### ■ Prolamine

Das Prolamin des Weizenproteins (Gluten oder Klebereiweiß) heißt **Gliadin**. Die  $\alpha$ -,  $\gamma$ - und  $\omega$ -Fraktionen des Gliadins erwiesen sich in vitro und in vivo als toxisch. Sie enthalten in einem hohen Prozentsatz Prolin und Glutamin, vor allem in Form von konstanten Aminosäuresequenzen („repeats“: PQQQF, PQQFPQQ, QPQFPQQPYP und andere). Auch die hochmolekularen Glutenine des Glutens, die die Backqualität des Weizens ausmachen, sind toxisch. Die Toxizität von Hafer ist im Gegensatz zu Weizen, Roggen und Gerste geringer. Hafer ist weniger als Weizen mit Gerste und Roggen verwandt, enthält im Vergleich zu Weizen weniger Proteinanteil und geringere Mengen an Prolinen und Glutaminen, aber es enthält Aminosäuresequenzen, die T-Lymphozyten von Zöliakiepatienten erkennen können. Die vermehrte Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei Zöliakiepatienten hängt wahrscheinlich von Dauer und Menge der Glutenzufuhr ab. Proteasen (Prolylendopeptidase) schwächen das proteolytisch resistente Prolin der Prolamine in seinem antigenen Potenzial.

### ■ Autoimmunerkrankung

Als Autoantigen der Zöliakie wurde die Gewebstransglutaminase 2 entdeckt, die das Antigen des Endomysiumantikörpers (s. unten) darstellt. Die Gewebstransglutaminase 2 verstärkt durch Deamidierung von Glutamin bzw. Überführung von

Glutamin (Q) zu Glutaminsäure (E) die Bindung des Gliadinpeptids an HLA-DQ2.

### ■ Humorale und zelluläre Immunreaktionen

Die Immunreaktion der Zöliakie verhält sich auf humoraler und zellulärer Ebene charakteristisch: Spezifisches IgG und vor allem (sekretorisches) IgA sind vermehrt nachweisbar; zusätzlich besteht eine Komplementaktivierung. Im **zellulären Infiltrat** der Lamina propria sind neben Plasmazellen und Eosinophilen auch Th1-Lymphozyten, dendritische (HLA-DQ2-positive) Makrophagen und CD8-Lymphozyten vorhanden. Unter den intraepithelialen Lymphozyten kommt es zu Ungunsten der  $\alpha/\beta$ -T-Zell-Rezeptor-(TCR-)positiven Lymphozyten zu einer Vermehrung der  $\gamma/\delta$ -TCR-positiven Zellen. Th1-Lymphozyten produzieren Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 2 (IL-2), IL-6 und Interferon  $\gamma$ . Dabei führen IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  zu einer Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, und IL-2 stimuliert B-Zellen zur Produktion von Antikörpern.

Die immunmodulatorische Funktion der Enterozyten und die intestinale Barriere sind bei der Pathogenese der Zöliakie bisher unzureichend erforscht. Es werden weitere genetische und infektiöse Faktoren (z. B. Adenovirus 12, Rotavirus, Candida albicans) vermutet, die bei der Auslösung der Zöliakie eine Rolle spielen.

➤ **Studien weisen darauf hin, dass eine allmähliche Zufütterung von Gluten nach dem 4. Lebensmonat bei gleichzeitigem Stillen einen präventiven Effekt gegenüber einer Zöliakie darstellt.**

### ■ Klinisches Bild

Anamnestisch können erste Symptome bereits nach dem Einführen prolaminhaltiger Nahrungsprodukte im Rahmen der Beikost bzw. nach dem Abstillen beobachtet werden. Einige Patienten meiden solche Produkte. Eine genaue **Ernährungs-anamnese** ist notwendig, um einzuschätzen, wie viel Gluten pro Tag zugeführt wird bzw. wie sensitiv die serologische und biopsische Diagnostik ist. Die Toxizitätsschwelle, die notwendig ist, um die Immunreaktion der Zöliakie auszulösen, liegt bei 18 g Gluten (d. h. etwa 6–9 g Gliadin) pro Tag.



■ **Abb. 10.14** Kleinkind mit klassischer Zöliakie: ausladendes Abdomen, Tabaksbeutelgesäß, Muskelhypotonie, vermindertes subkutanes Fettgewebe

#### ■ ■ Klassische Zöliakie

Das Beschwerdebild der Zöliakie reicht von typisch symptomatischen bis hin zu asymptomatischen Formen. Von 0,5–1 % serologisch und histologisch positiv getesteten Screeningteilnehmern entwickeln nur etwa 10–20 % das Vollbild der

■ **Tab. 10.3** Häufige Symptome der Zöliakie (Literaturangaben und eigene Patienten)

| Symptom                        | Häufigkeit (%) |
|--------------------------------|----------------|
| Durchfall                      | 41–87          |
| Gewichtsabnahme                | 40–66          |
| Erbrechen                      | 10–62          |
| Appetitlosigkeit               | 31–48          |
| Bauchschmerzen                 | 22–60          |
| Gedeihstörung                  | 27–60          |
| Ausladendes Abdomen            | 15–44          |
| Müdigkeit                      | 34–62          |
| Mislaunigkeit                  | 34–58          |
| Atemwegsinfekte                | 2–27           |
| Obstipation                    | 7–10           |
| Eisenmangel                    | 5–11           |
| IgA-Mangel (selektiv/sekundär) | 3–10           |
| Kleinwuchs                     | 2–34           |

Erkrankung, das zöliakietypische Symptome häufig und prominent beinhaltet. Klassische **Symptome** wie Durchfall, ausladendes Abdomen, Müdigkeit, Irritabilität und Gedeihstörung (■ **Abb. 10.14**, ■ **Tab. 10.3**) kommen häufiger bei Kindern vor Beginn des 2. Lebensjahres vor, während bei älteren Kindern häufiger Kleinwuchs, verzögerte Pubertät, Anämie und Verhaltensstörungen im Vordergrund stehen.

#### ■ ■ Nichtklassische Zöliakien

Auch die nichtklassischen Zöliakien sind von klinischer Relevanz (■ **Tab. 10.4**). Der extraintestinale Organbefall dieser Erkrankungen ist bei nicht allzu später Diagnosestellung und strikter Einhaltung der glutenfreien Diät zumindest partiell reversibel. Atypische Zöliakien sind selten und aufgrund ihrer überwiegend extraintestinalen Manifestation (z. B. IgA-Nephropathie, Lungenhämosiderose, Gobbi-Syndrom) schwer zu erkennen. Die Dermatitis herpetiformis Duhring mit ihren gruppierten, exkorierten, juckenden Bläschen und Papeln auf erythematösem Grund, vorwiegend an der unteren Extremität, entspricht ebenfalls einer extraintestinalen Zöliakie, die allerdings bei Kindern und Jugendlichen seltener vorkommt als im Erwachsenenalter. Die silente und mono- oder oligosymptomatische Zöliakie tritt wesentlich häufiger auf als die klassische Zöliakie (bei etwa 50–80 % der Zöliakiepatienten). Oft werden erst nach Einführung einer glutenfreien Diät (retrospektiv) zusätzlich zu einer Eisenmangelanämie, Obstipation, rezidivierenden Bauchschmerzen oder einem Kleinwuchs weitere zöliakietypische Symptome festgestellt. Die latente Zöliakie mit ihrem intermittierenden und unvollständigen Auftreten oligosymptomatischer Beschwerden sowie serologischer und histopathologischer Befunde stellt eine

■ **Tab. 10.4** Zöliakieformen

| Formen  | Klinik         | Serologie | Histologie     | Glutenfreie Diät<br>K – S – H |
|---|----------------|-----------|----------------|-------------------------------|
| Klassische (symptomatische) Zöliakie                    | +              | +         | +              | +                             |
| Atypische Zöliakie                                      | + <sup>a</sup> | +         | +              | +                             |
| Oligosymptomatische (asymptomatische, silente) Zöliakie | (+)            | +         | +              | +                             |
| Latente Zöliakie  | (+)            | -/+       | -/+            | +                             |
| Potenzielle Zöliakie                                    | (+)            | -/+       | - <sup>b</sup> | + <sup>b</sup>                |
| Refraktäre Zöliakie <sup>c</sup>                        | +              | +         | +              | -/+                           |
| Kollagene Zöliakie <sup>c</sup>                         | +              | +         | + <sup>d</sup> | -                             |

<sup>a</sup> Extraintestinale Symptome.

<sup>b</sup> Immunhistologie (γ/δ-T-Zell-Rezeptor, CD25), Mukosabelastungstest.

<sup>c</sup> In der Regel Erwachsene (Zustand nach längerfristiger Glutenzufuhr).

<sup>d</sup> Kollagenschicht >10 μm

+ deutlich vorhanden; (+) schwach vorhanden; -/+ nicht vorhanden oder vorhanden; – fehlend.

Klinik, Serologie und Histologie verhalten sich in Abhängigkeit von Menge und Dauer des Glutens der Nahrung (latente Zöliakie).

Für die Diagnose einer Zöliakie ist die histologische Beurteilung nach Marsh, d. h. mindestens ein Typ 2 (hyperplastischer Typ), erforderlich.

Eine genetische Disposition (HLA-DQ2 oder HLA-DQ8) ist bei allen Formen der Zöliakie (außer der transienten Zöliakie) vorhanden.

diagnostische Herausforderung dar und bedarf einer konsequenten Verlaufskontrolle unter einer täglichen Glutenzufuhr von über 15 g. Eine (alleinige) klinische Remission nach ex juvantibus eingeführter glutenfreier Diät ist diagnostisch nicht ausreichend. Es ist möglich, dass mit dem neuen Begriff „Glutensensitivität“ (Permeabilität ↓, Claudin 4 ↑, Tolllike-Rezeptor 2 ↑, FOXP3 ↓, intraepitheliale Lymphozyten ↑, Transglutaminase-Antikörper negativ, Marsh-Typ 0–1) Patienten mit latenter Zöliakie beschrieben werden.

#### ■ **Auf eine Zöliakie hinweisende Symptome und Erkrankungen**

Im Zusammenhang mit einer Zöliakie wurden beschrieben (■ Tab. 10.4):

- Zahnschmelzdefekte,
- Hepatopathien:
  - Aktivitätssteigerungen der Transaminasen,
  - Autoimmunhepatitis,
  - primär biliäre Zirrhose,
  - kryptogene Leberzirrhose,
- Pankreasinsuffizienz,
- neuropsychiatrische Beteiligung:
  - elektroenzephalographische Veränderungen,
  - Läsionen der weißen Substanz,
  - Epilepsie,
  - Kopfschmerzen,
  - zerebelläre Ataxie,
  - Verhaltens- und Wesensauffälligkeiten (ADHS),
  - psychomotorische Retardierung,
- Kardiomyopathie,

- pulmonale Häm siderose,
- M. Addison,
- Hautläsionen:
  - Alopezie,
  - Vitiligo,
  - Cheilitis,
  - Stomatitis aphthosa,
- Pubertas tarda,
- Osteoporose,
- Infertilität, Geburt von Frühgeborenen oder hypotrophen Neugeborenen.

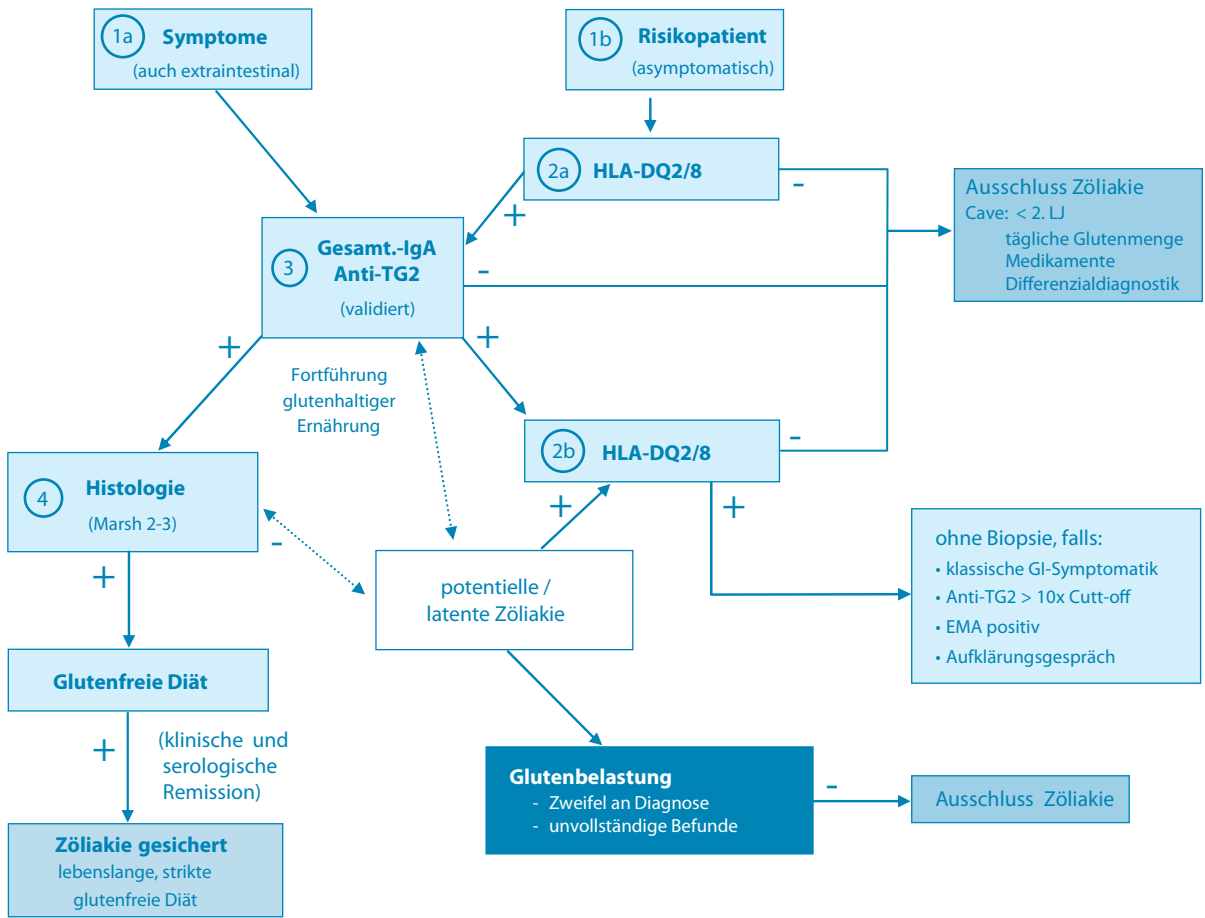
Bei einer Reihe von Erkrankungen tritt **vermehrt** eine Zöliakie auf („**Risikopatienten**“):

- selektiver IgA-Mangel (2–8 %),
- Turner-Syndrom (2–5 %),
- Down-Syndrom (5–12 %),
- Williams-Beuren-Syndrom,
- Diabetes mellitus Typ 1 (2–12 %),
- autoimmune Hepatitis (12–13 %),
- autoimmune Thyreoiditis (2–7 %).

#### ■ **Diagnostik**

Da es keinen Goldstandard der Zöliakiediagnostik gibt, sind für alle Zöliakieformen folgende **Grundpfeiler der Diagnostik** (Kriterien der ESPGHAN) zu beachten (■ Abb. 10.15):

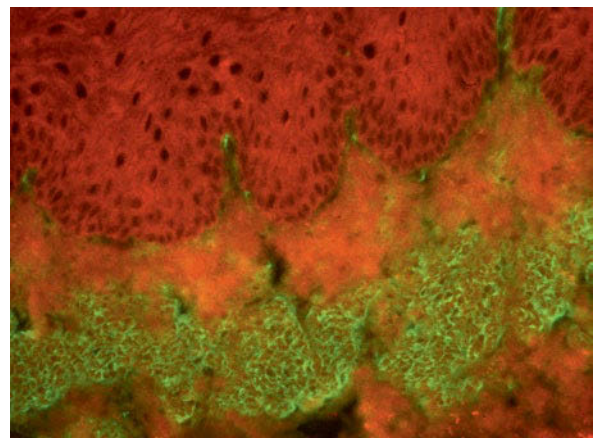
1. klinische Untersuchung (zöliakietyppische Befunde),
2. serologische Diagnostik (Endomysium- oder Transglutaminase-2-Antikörper),



■ **Abb. 10.15** Entscheidungsprozesse der Zöliakiediagnostik (Kriterien der ESPGHAN 2011). *EMA* Endomysiumantikörper; *IgA* Immunglobulin A; *TG2* Transglutaminase 2

3. HLA-DQ2/8-Positivität (genotypische Bestimmung),
4. histologische Untersuchung der duodenalen Schleimhaut (Marsh-Typ 2–3).

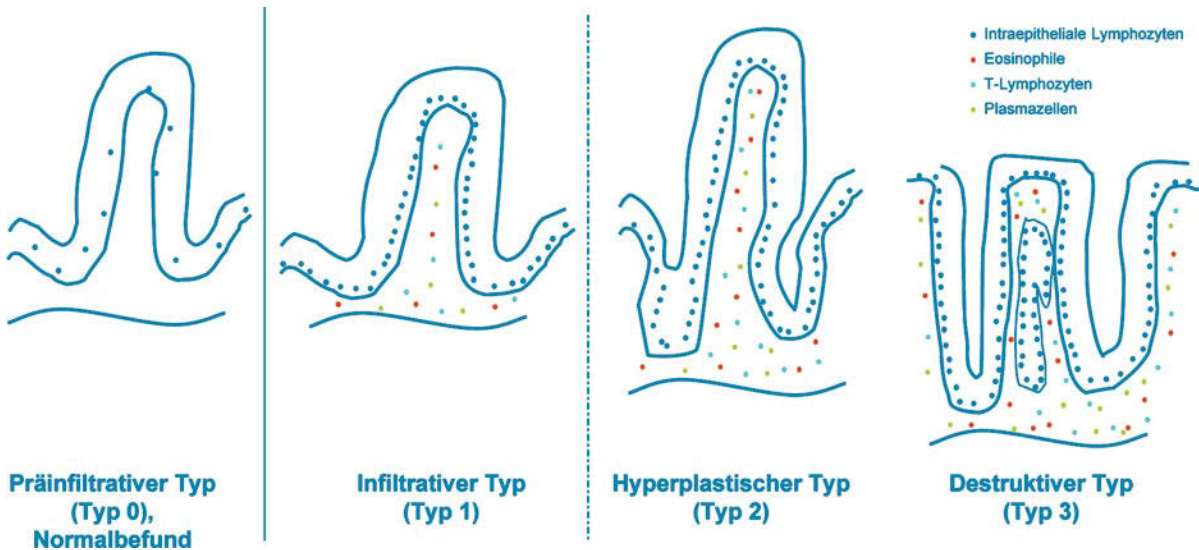
Mindestens 3 der genannten 4 Kriterien müssen erfüllt sein. Da hohe Titer der Endomysium- bzw. Gewebstransglutaminase-2-Antikörper mit einem höhergradigen Mukosaschaden verbunden sind, kann bei zöliakietyperischer (gastrointestinaler) Symptomatik und Nachweis von HLA-DQ2/8 auf eine duodenale Biopsie nach einem Aufklärungsgespräch mit den Eltern verzichtet werden, wenn der Transglutaminaseantikörper eines validierten Assays 10-fach über dem Cut-off erhöht ist und der Endomysiumantikörper gleichzeitig positiv ist. Diese Vorgehensweise bietet sich für die (Minderzahl der) Patienten mit klassischer Zöliakie an. Die Normalisierung von Serologie und Beschwerdebild unter glutenfreier Diät ist zur Bestätigung der Diagnose Zöliakie erforderlich.



■ **Abb. 10.16** Immunfluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Endomysiumantikörpern

➤ **Das Fehlen eines Zöliakiesymptoms (z. B. Durchfall oder Gedeihstörung) schließt eine Zöliakie nicht aus. Wenn eine zöliakietyperische Symptomatik allein ohne weitere Diagnostik (Serologie und Duodenalbiopsie)**

**zum Anlass genommen wird, einen Patienten mit Hilfe einer glutenfreien Diät ex juvantibus zu behandeln, so besteht die Gefahr einer Überdiagnostik und -therapie.**



■ **Abb. 10.17** Histologische Klassifikation der Zöliakie nach Marsh

### ■ Serologie

Die Zöliakieserologie (IgG-Gliadin-, IgA-Gliadin- und Endomysium- oder Gewebstransglutaminaseantikörper; ▶ Abschn. 3.6) sollte in einem zertifizierten Labor („Ringversuch“) mit evaluierten Tests durchgeführt werden. Sensitivität und Spezifität der IgA-bezogenen Antikörper, insbesondere der **Endomysium-** (■ Abb. 10.16), **Gewebstransglutaminaseantikörper** und **IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide**, erreichen 95–98 %, Letztere sind beim IgA-Mangel indiziert. Ein selektiver IgA-Mangel oder ein in Folge des Zottenschadens sekundärer IgA-Mangel ist auszuschließen. Der (humane) Gewebstransglutaminasetest kann als ELISA („enzyme-linked immunosorbent assay“) durchgeführt werden. Er ist damit praktikabler als der Immunfluoreszenztest des Endomysiumantikörpers und erreicht annähernd dessen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte. Sensitivität und Spezifität der zöliakietypischen Antikörper (auch gegen deamidierte Gliadinpeptide) sind unterhalb des 2. Lebensjahrs vermindert. Antikörpertests gegen natives Gliadin sind obsolet. Zöliakieantikörper in Stuhl oder Speichel sind diagnostisch ungeeignet.

- Ein (selektiver) IgA-Mangel muss laborchemisch ausgeschlossen werden, da ansonsten die spezifischen Zöliakieantikörper (Endomysium- und Gewebstransglutaminaseantikörper) falsch-negativ befundet werden.

### ■ Duodenalbiopsie

Die Untersuchung eines Duodenalbiopsats – lupenmikroskopisch (Zottenstruktur) und im Phasenkontrast (Lamblien?) – ist unverzichtbar. Die histologische Beurteilung (▶ Abschn. 2.5) schließt eine **Einteilung nach Marsh** (■ Abb. 10.17) inklusive Quantifizierung der intraepithelialen Lymphozyten mit Hilfe der CD3-Immunzytochemie (Normwert: <20/100 Epithelzellen im Duodenum; pathologisch: >30/100 Epithelzellen im Duodenum) ein.

- Bei der Diagnose „unspezifische Duodenitis“ sollte eine Zöliakie hinterfragt werden. Für die Diagnose einer Zöliakie ist eine Typ-2- bis -3-Läsion nach Marsh (hyperplastischer Typ) erforderlich. Die Typ-2-Läsion bleibt der kapselendoskopischen Untersuchung verborgen. Eine Typ-1-Läsion (lediglich Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten) reicht für die Diagnose einer Zöliakie nicht aus. Wird mit der glutenfreien Diät bereits vor der Entnahme der Duodenalbiopsie begonnen, so wird ein falsch-negatives oder ein zweideutiges Ergebnis begünstigt.

Die histologische Aufarbeitung des Duodenalbiopsats schließt die **Differenzialdiagnostik der Zottenatrophie** ein (▶ Abschn. 2.5). Es gibt keine Korrelation zwischen Symptomatik und Schleimhautschaden, d. h. bei Patienten mit geringer intestinaler Symptomatik kann eine komplette Zottenatrophie (Typ 3 nach Marsh) vorliegen. Weil der Mukosachaden der Zöliakie als „patchy lesion“ ausgebildet sein kann, sollten 5 Biopsien (davon eine aus dem Bulbus) endoskopisch entnommen werden. Die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten der duodenalen Biopsie tragen wesentlich zur diagnostischen Sicherheit und zur Begründung einer lebenslangen strikt glutenfreien Diät bei.

### ■ Kontrollbiopsie

Gemäß den neuen ESPGHAN-Kriterien ist in der Regel keine zweite Duodenalbiopsie erforderlich. Eine „Kontrollbiopsie“ ist dann angezeigt, wenn unter glutenfreier Diät klinisch oder serologisch keine eindeutige Antwort zu erkennen ist. Auch der Verdacht auf eine latente Zöliakie oder eine fehlende Diät-Compliance kann eine zweite Biopsie indizieren.

### ■ Glutenbelastung

Eine Glutenbelastung ist (bei HLA-DQ2/8-positiven Patienten) unverzichtbar, wenn Arzt und/oder Patient z. B. aufgrund

unvollständiger oder zweideutiger Befunde an der Diagnose Zöliakie zweifeln. Sie wird nicht unterhalb des 5. Lebensjahres oder während der Pubertät empfohlen. Bei der Glutenbelastung, durchgeführt mit Normalkost oder verdeckt mit Glutempulver, strebt man je nach Alter eine tägliche Glutenmenge von mindestens 10–18 g an; 10 g Weizenprotein sind in etwa 120 g bzw. 4 Scheiben Brot enthalten. Zöliakieserologie und Duodenalbiopsie werden durchgeführt, wenn sich im Rahmen der Glutenbelastung eine Symptomatik einstellt oder spätestens 6 Monate und erneut 24 Monate nach Beginn der Belastung.

Wenn die Zöliakie vor Beginn des 2. Lebensjahres (Differenzialdiagnosen: infektiöse oder allergische Enteritis, transiente Zöliakie) mit charakteristischer Serologie (inklusive positivem Endomysiumantikörper), Mukosachaden und HLA-DQ2/8-Positivität diagnostiziert wurde, ist entsprechend den neuen ESPGHAN-Kriterien keine Glutenbelastung im weiteren Verlauf erforderlich. Dementsprechend bezieht sich der Begriff „transiente Zöliakie“ auf HLA-DQ2/8-negative Patienten.

### ■ Screening

Da die Zöliakieserologie im Vergleich zur Biopsie weniger invasiv ist, eignet sie sich nicht nur zum Timing der Biopsie, sondern auch als Screeningmethode (Abb. 10.18). Bei asymptomatischen Risikopatienten ist neben positivem HLA-DQ2/8-Status und positiver Zöliakieserologie immer eine duodenale Biopsie zur Diagnose erforderlich. Bei der Diskussion um ein „Massenscreening“ überwiegen die Gegenargumente.

### ■ Differenzialdiagnostik

Die breite Palette der Differenzialdiagnosen der Zöliakie lässt sich durch **Anamnese** (inklusive Ernährungsanamnese) und sorgfältige **Verlaufsbeobachtung** (inklusive körperliche und psychosomatische Entwicklung) eingrenzen. Enthält die Ernährung eines Patienten kein Gluten, so kann auch keine Zöliakie für die Symptomatik verantwortlich sein. Zusammenhänge zwischen Ernährungsumstellungen und Symptomatik oder klinischen Befunden sind nicht überzubewerten, insbesondere wenn eine Objektivierung fehlt. Ist die Zöliakiediagnose nicht eindeutig – fehlt beispielsweise eine Rückbildung der Symptome nach Einführung einer glutenfreien Diät –, ist eine weitere Abklärung notwendig.

#### Differenzialdiagnosen der Zöliakie (Zottenatrophie)

- Nahrungsmittelallergie
- Infektiöse Enteritiden (inklusive Lamblieenteritis), postenteritisches Syndrom
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn)
- Autoimmunenteropathie
- Therapieresistente (intraaktale) Diarrhöen
- Immundefekte
- Protein-/Energie malnutrition
- Colon irritabile (Toddler's diarrhea)
- Transiente Zöliakie / Glutenintoleranz

#### Dermatitis herpetiformis

#### Genetik

Erstgradige Verwandte betroffen  
Down-Syndrom  
Turner-Syndrom

#### Autoimmunität

Thyreoiditis  
Diabetes mellitus Typ 1

#### Symptom/ Erkrankung unklarer Ätiopathogenese

Eisenmangelanämie  
Kleinwuchs  
Neurologische/psychiatrische Erkrankung  
Infertilität  
Osteoporose

■ Abb. 10.18 Zöliakieserologie: Screeningindikationen

### ■ ■ Ausschluss einer Zöliakie

Der Nachweis von HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 ist zum Nachweis der Zöliakie nicht geeignet, da dieses Merkmal bei etwa 25 % der Normalbevölkerung vorhanden ist. Bei einem Patienten, der negativ für diese beiden HLA-Merkmale getestet wurde, ist jedoch eine Zöliakie weitgehend ausgeschlossen. Weitere Parameter zum Ausschluss einer Zöliakie stellen ein normaler Xylose- oder Permeabilitätstest und eine unauffällige Glutenbelastung dar.

### ■ Therapie und Prognose

Die gesicherte Diagnose einer Zöliakie erfordert eine lebenslange strikt glutenfreie Diät. Für klassische, monosymptomatische und atypische Zöliakieformen ist diese Therapieform eindeutig indiziert; für die silente Zöliakie ist die Indikationsstellung weniger evidenzbasiert.

➤ **Die glutenfreie Diät bedeutet einen Verzicht auf Nahrungsmittel aus Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Wildreis, Dinkel, Grünkern, Einkorn und Malz. Somit ist der Genuss von Nudeln, Pizza, Müsli, Brot, Gebäck, Kuchen, Malzbier und Bier ausgeschlossen. Erlaubte Nahrungsmittel sind u. a. Mais, Amaranth, Quinoa (ein gliadinfreies Getreideprodukt aus Südamerika), Teff (Zwerghirse), Reis, Kartoffeln, alle Gemüse- und Obstsorten, Milch, Fleisch, Fisch, Kakao, Buchweizen, Soja, Eier und Tee. Problematisch ist es, den Gehalt an Gluten in Fertigprodukten einzuschätzen.**

Hafer könnte durch seinen Geschmack, seinen Faser- und Nährstoffgehalt (ungesättigte Fettsäuren, Kalzium, Eisen, Zink, Vitamin B<sub>1</sub> und B<sub>2</sub>) und die größere Nahrungsmittelauswahl zur Lebensqualität und Diät-Compliance eines Zöliakiepatienten beitragen. Aufgrund seines geringeren Gehaltes an Prolinen und Glutaminen und seiner Abstammung sind wahrscheinlich größere Mengen als die tägliche Zufuhr von 50 g erforderlich, um die Toxizität der Zöliakie auszulösen. Die klinischen Studien zur Hafertoxizität sind insgesamt nicht überzeugend und die individuelle Suszeptibilität eines Zöliakiepatienten gegenüber Hafer ist nicht vorhersehbar, so dass seine generelle bzw. gesicherte Zulassung in der glutenfreien Diät nicht ratsam ist. Es ist daher empfehlenswert, einen Zöliakiepatienten, der Hafer



verzehren möchte, ausführlich über den Wissensstand aufzuklären, die tägliche Hafermenge bei Kindern auf unter 25 g zu begrenzen und sorgfältige Verlaufskontrollen durchzuführen.

Eine glutenfreie Ernährungsweise aufgrund der Diagnose „Glutensensitivität“, bei der serologische und biopsische Befunde unauffällig sind, ist ohne Doppelblindbelastung nicht begründet.

In Deutschland besteht seit 2006 eine **EU-Kennzeichnungspflicht** für glutenhaltige Nahrungsmittel. Gluten ist bei der Herstellung von Nahrungsmitteln und Medikamenten aufgrund seiner Eigenschaft als Bindemittel beliebt. Die Positivliste der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG, Stuttgart) enthält eine Zusammenstellung glutenfreier Nahrungsmittel (► Abschn. 40.1).

### 🔍 Die Prognose der Zöliakie ist bei Einhaltung einer strikt glutenfreien Diät exzellent.

Die **klinische Erholung** nach Beginn einer glutenfreien Ernährung beginnt bereits nach 1–2 Wochen. Der Durchfall sistiert innerhalb weniger Wochen, die Regeneration der Mukosa kann bis zu einem Jahr in Anspruch nehmen. Ein positiver Effekt bei Wachstumsretardierung ist nach einjähriger Diät zu erkennen. Der Endomysium-/Transglutaminaseantikörper, der als Compliance-Parameter im Rahmen der Verlaufskontrolle dient, normalisiert sich nach 6 bis spätestens 12 Monaten.

Die von Dicke etablierte **Diät** garantiert nicht nur eine Remission von Symptomen, Zottenatrophie und akuten Komplikationen der Zöliakie (z. B. Unterernährung, Rachitis, Hypoprotrombinämie, Wachstumsretardierung), sondern sie hat auch bei der Vermeidung langfristiger Komplikationen wie Osteoporose und Malignome des Magen-Darm-Trakts einen Stellenwert. Ferner reagieren extraintestinale Manifestationen bei frühzeitiger Behandlung auf eine strikte Diät. Besteht neben der Zöliakie ein (insulinabhängiger) Diabetes (IDDM), so ist von einer glutenfreien Diät nicht nur die Vermeidung zöliakiebedingter Komplikationen zu erwarten, sondern auch die Zahl der Hypoglykämien und die Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes werden günstig beeinflusst.

Eine laktosefreie Ernährungsweise oder eine gezielte **Substitution**, z. B. mit Eisen, Folsäure, Magnesium, Vitamin B<sub>12</sub> oder fettlöslichen Vitaminen, ist nur bei schweren Verlaufsformen indiziert. Die glutenfreie Therapie ist sicher und verursacht weder Mangelerscheinungen noch Nebenwirkungen. Die Lebensqualität erscheint insbesondere in den ersten Jahren nach Beginn der Diät und bei Patienten mit schwerer Symptomatik verbessert. Die glutenfreie Ernährung ermöglicht jedoch keine Heilung oder Prävention der Zöliakie.

Evidenzen für experimentelle Therapieansätze der Zöliakie (Genweizen, Enzymtherapie mit Propylpeptidasen, Inhibition von Gewebstransglutaminase, HLA-DQ2-Präsentierung, IL-15, Zonulin, Impfung) gibt es bisher nicht, so dass die glutenfreie Diät bezüglich ihrer Nebenwirkungsfreiheit und Wirkungssicherheit absehbar alternativlos ist.

### ■ ■ Malignomrisiko

Das Malignomrisiko erwachsener Zöliakiepatienten ist nach neuen Studien gegenüber Kontrollkollektiven um das 2- bis

3-Fache erhöht, wobei das **Non-Hodgkin-Lymphom des Darms** mehr als 5-mal häufiger vorkommt. Das enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom ist bei Patienten mit refraktärer Zöliakie besonders gefürchtet. Auch die Dermatitis herpetiformis Duhring birgt ein erhöhtes Malignomrisiko. Für beide Erkrankungen erwies sich eine strikt glutenfreie Ernährung in Hinblick auf maligne Tumoren als protektiv.

### ■ ■ Diät-Compliance

Bei präpubertären Patienten, deren Eltern bei der Durchführung der Diät gut beraten werden (Mitgliedschaft in der DZG), ist die Compliance am höchsten (70 %). Am niedrigsten ist sie bei silenten Verlaufsformen. Im Gegensatz zu vielen anderen europäischen Ländern müssen die monatlichen Zusatzkosten von etwa 75–130 Euro von deutschen Patienten selbst getragen werden – ein Faktor, der möglicherweise die Compliance erschwert. Allerdings erhalten Hartz-IV-Empfänger einen monatlichen Zuschuss von 66 Euro, und Normalverdiener können mit einem Behindertengrad von 20 % bei der Steuererklärung einen Härtefall anmelden.

### 🔍 Jährliche Wiedervorstellungen mit Durchführung einer Zöliakieserologie, Verlaufskontrolle von somatischer, psychomotorischer und Pubertätsentwicklung, Beratung insbesondere zu Diätproblemen mit positiver Verstärkung und Heranführen des Jugendlichen an die im Kindesalter gestellte Diagnose tragen wesentlich zu einer guten Diät-Compliance bei.

Da bereits ab einer täglichen Zufuhr von 10–100 mg Gluten („Toleranzschwelle“) bei Zöliakiepatienten intestinale Toxizitätszeichen gefunden wurden, hat der **Codex alimentarius** 2008 den Glutenanteil in „glutenfreier“ Nahrung auf 20 ppm, d. h. 2 mg Gluten pro 100 g Lebensmittel, begrenzt; dies würde etwa 24 mg (!) reinem Brot entsprechen. Die Verwendung von Prima-Weizenstärke in glutenfrei deklarierten Lebensmitteln muss im Zutatenverzeichnis angegeben werden. Die durchschnittlich zugeführte Menge an Getreidemehl liegt pro Tag bei max. 300 g – etwa 36 g (!) Gluten entsprechend.

Einzelne Zöliakiepatienten tolerieren subjektiv deutlich weniger, andere deutlich mehr Gluten in ihrer Nahrung. Letztere repräsentieren den Großteil der Zöliakiepatienten und neigen zu einer schlechten Diät-Compliance. Die bisher durchgeführten Studien weisen darauf hin, dass Zöliakiepatienten mit geringer intestinaler Symptomatik (silente Zöliakie, Dermatitis herpetiformis Duhring) ähnlich wie Patienten mit klassischer Zöliakie Spätkomplikationen entwickeln. Neuere Studien weisen auf eine erhöhte Mortalität bei unerkannter Zöliakie hin.

### Spätkomplikationen der Zöliakie

- Autoimmunerkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, Thyreoiditis)
- Infertilität, erhöhte Abortrate, Frühgeburtlichkeit, „Small-for-gestational-age-Kinder“
- Osteoporose

- Malignome des Gastrointestinaltrakts (enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom)
- Erhöhte Mortalität

Hinweise für einen protektiven Effekt der Muttermilch zur Vermeidung einer Zöliakie in genetisch veranlagten Individuen bieten Studien, in denen gestillte Säuglinge noch vor dem Abstillen, d. h. bereits nach dem 4. Lebensmonat, erste Glutenportionen erhielten.

## 10.4 Autoimmunenteropathie (AIE)

*K.-P. Zimmer*

Bei der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes entwickelte ein 14-jähriger Junge, bei dem neben einem Immunglobulin-(Ig-) A-Mangel Autoantikörper gegen Enterozyten nachweisbar waren, eine schwere Durchfallerkrankung, die sich nicht auf eine glutenfreie Diät, sondern erst nach Gabe von Cyclophosphamid zurückbildete. Die Autoimmunenteropathie (AIE) ist definiert als chronische Durchfallerkrankung, bei der Autoantikörper gegen Enterozyten zusammen mit weiteren systemischen (extraintestinalen) Autoimmunphänomenen diagnostisch wegweisend sind. Das Krankheitsbild ist sehr heterogen, wobei das IPEX-Syndrom („immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked systemic autoimmunity“) (► Abschn. 43.5), eine FOXP3- (Forkhead-Box-Protein-3-)unabhängige und einer isolierte intestinale Form unterschieden werden.

### ■ Epidemiologie

Zunächst wurde der Begriff Autoimmunenteropathie für Patienten mit therapierefraktärer Diarrhö mit Nachweis von Autoantikörpern gegen Enterozyten benutzt, die in der Regel männliche Säuglinge mit weiteren Autoimmunmanifestationen (z. B. insulinabhängiger Diabetes mellitus, IDDM) darstellten. Autoimmunenteropathien kommen bei folgenden Entitäten vor (■ Tab. 10.5):

- Das X-chromosomale **FOXP3-abhängige IPEX-Syndrom (AIE 1)** stellt mit weniger als 150 Fällen weltweit eine sehr seltene Erkrankung dar.
- Die **FOXP3-unabhängige AIE (AIE 2)**, die sich auch bei Mädchen entwickelt, manifestiert sich isoliert im Intestinaltrakt (ohne systemische Beteiligung) gewöhnlich bei älteren Kindern mit schwächerer Symptomatik.

Die autoimmunen Manifestationen der polyglandulären Autoimmunsyndrome im Magen-Darm-Trakt unterscheiden sich nicht nur in ihrem Pathomechanismus, sondern auch in ihrer klinischen und therapeutischen Relevanz von der klassischen AIE:

- Das **juvenile polyglanduläre Autoimmunsyndrom (PGA 1)**, das dem APECED-Syndrom (autoimmune Polyendokrinoopathie, Candidiasis und ektodermale Dysplasie, Whitaker / Blizzard-Syndrom, ► Abschn. 18.2.4) bzw. dem autoimmunen Polyendokrinen Syndrom (APS 1) entspricht, kommt bei Jungen und Mädchen

(3 : 4) mit einer Inzidenz von weniger als 1 : 100.000 pro Jahr vor, wobei in Vicenza, Norwegen und unter iranischen Juden höhere Prävalenzen berichtet wurden. Die gastrointestinale Symptomatik scheint durch autoantikörperbedingten Verlust von enteroendokrinen Zellen bedingt zu sein.

- Beim **adulten PGA (PGA 2, APS 2, Schmidt / Carpenter-Syndrom)**, das mit einer Häufigkeit bis zu 1–2 : 10.000 pro Jahr vorkommt, imponiert als Autoimmunerkrankung des Magen-Darm-Trakts eine Zöliakie, Autoimmunhepatitis und Typ-A-Gastritis.

Neben der frühen Manifestation der AIE im Säuglingsalter – wobei andere Autoimmunmanifestationen (z. B. IDDM) der Durchfallerkrankung vorausgehen können – wurden zwischenzeitlich auch Krankheitsverläufe mit Beginn im Erwachsenenalter beschrieben.

### ■ Pathophysiologie

Beim klassischen IPEX-Syndrom ist typischerweise der Dünndarm befallen, aber auch das Kolon und der Magen können betroffen sein. Im Jahre 2001 haben Wildin und Bennett das FOXP3-Gen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms als pathogenetischen Faktor des IPEX-Syndroms beschrieben. FOXP3 besitzt ein Molekulargewicht von 48 kDa und ist vor allem in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-T-Lymphozyten exprimiert, spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von T-regulatorischen Zellen und unterdrückt den Promotor von verschiedenen Zytokinen (z. B. Interleukin-[IL]-2 und „granulocyte macrophage colony-stimulation factor“, GM-CSF). Auch im Scurfy-Maus-Modell liegt ein Defekt von FOXP3 vor. Es wurden zwischenzeitlich mehr als 20 unterschiedliche Mutationen des FOXP3-Gens nachgewiesen.

Typischerweise, aber nicht obligat wird ein Autoantikörper gegen ein 75-kDa-Antigen nachgewiesen, das im Bürstensaum, aber auch im apikalen Zytoplast und der basolateralen Membran lokalisierbar ist und in den Zottenspitzen stärker als in den Krypten in der Immunfluoreszenz anfärbt; niedrigere Titer dieses Antikörpers sind bei M.-Crohn-Patienten gefunden worden. Bei einem Teil der Patienten sind Autoantikörper gegen das aktinbindende Protein Villin (95 kDa) oder Becherzellen nachzuweisen. Es ist bisher nicht geklärt, ob diese Antikörper bei der Auslösung der Erkrankung eine Rolle spielen oder nur als Epiphänomen anzusehen sind.

Beim APECED-Syndrom stehen die chronische Candidiasis, der Hypoparathyreodismus (vor dem 10. Lebensjahr) und M. Addison (vor dem 15. Lebensjahr) im Vordergrund. Molekulargenetisch ist das AIRE-Gen („autoimmune regulator“) auf Chromosom 21 betroffen, das die Expression von peripheren Antigenen im Thymus und die negative Selektion von autoreaktiven T-Lymphozyten beeinflusst. Bei der Entstehung der gastrointestinalen Symptomatik scheint ein durch Antikörper gegen Histidindecarboxylase bedingter Verlust von enteroendokrinen Zellen im Magen-Darm-Trakt eine Rolle zu spielen (► Abschn. 6.4).

Das adulte PGA ist polygenetisch bedingt und assoziiert mit HLA-DR3, -DR4 und -DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302).

■ **Tab. 10.5** Nosologie der intestinalen Autoimmunerkrankungen bei Kindern<sup>a</sup>

|                                 | AIE 1 = IPEX-Syndrom   | AIE 2                                     | PGA 1 = APECED-Syndrom = APS 1                                      | PGA 2 = APS 2                            |
|---------------------------------|--|---|---|--|
| Genetik                         | <i>FOXP3</i> -abhängig                                       | <i>FOXP3</i> -unabhängig                  | <i>AIRE</i> -abhängig   | Assoziation mit HLA-DR3, -DR4, -DR8      |
| Autoantikörper<br>→ Darmepithel | Anti-Enterozyten<br>Anti-Becherzellen                        | Anti-Enterozyten<br>Anti-Becherzellen     | Anti-Histindecarboxylase (anti-enteroendokrine Zellen)              | Anti-Transglutaminase 2                  |
| Polyglanduläre Autoantikörper   | +  | -   | +<br>Anti-Interferon $\omega$                                       | -  |
| Intestinale Kardinalsymptome    | Darmversagen   | Darmversagen                              | Durchfall/Malabsorption<br>Hepatitis<br>Typ-A-Gastritis<br>Zöliakie | Hepatitis<br>Typ-A-Gastritis<br>Zöliakie |
| Assoziierte Autoimmunität       | IDDM<br>Thyreoiditis<br>M. Addison<br>Hypoparathyreoidismus  | -   | Candidiasis<br>Hypoparathyreoidismus<br>M. Addison                  | Thyreoiditis<br>IDDM<br>M. Addison       |
| Therapie (gastrointestinal)     | Parenterale Ernährung<br>Immunsuppression<br>Transplantation | Parenterale Ernährung<br>Immunsuppression | Symptomatisch   | Symptomatisch<br>Diätetisch              |

<sup>a</sup> Ohne Berücksichtigung autoimmuner Mechanismen der Zöliakie und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

AIE Autoimmuneropathie; APECED autoimmune Polyendokrinerkrankung, Candidiasis und ekto-dermale Dystrophie; IDDM insulinabhängiger Diabetes mellitus; IPEX, „immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked systemic autoimmunity“; PGA polyglanduläres Autoimmunsyndrom.

Eine IPEX-ähnliche Symptomatik, bei der sich eine Zottenatrophie der Darmmukosa ausbildet, liegt beim STAT5b- und CD25-(IL-2R $\alpha$ )-Mangel vor.

#### ■ Klinisches Bild

Das bei Jungen auftretende **IPEX-Syndrom** ist am häufigsten mit IDDM, protrahierter Diarrhö, Gedeihstörung, Ekzem und hämolytischer Anämie assoziiert. Chronischer Durchfall, Malabsorption und Gedeihstörung entstehen meist in den ersten Lebensmonaten. Weniger häufig liegt eine Thrombozytopenie, Hypothyreose, Lymphadenopathie mit Splenomegalie vor.

- **Gastrointestinale Symptomatik:** Die Durchfälle sind wässrig, blutig und schleimhaltig. Bei neurodermitischen Herde gibt es Hinweise für eine nahrungsmittelallergische Komponente. Die meisten Patienten bedürfen (vorübergehend) einer parenteralen Ernährung.
- **Autoimmune Endokrinopathien:** Der IDDM manifestiert sich in der Regel sehr früh bzw. neonatal und gehört neben der Thyreoiditis zu den häufigsten endokrinen Beteiligungen; seltener sind Nebenschilddrüse und Nebennierenrinde betroffen.
- **Hautsymptomatik:** Neben einem erythematösen Ausschlag können sich pemphigoide und psoriasiforme Effloreszenzen, eine Alopezie und Onychomycose ausbilden.

Zusätzliche Krankheitszeichen entstehen beim IPEX-Syndrom durch eine Pneumonitis, interstitielle Nephritis/membranöse

Glomerulonephritis, Autoimmunehepatitis, Myositis, Infektionen und eine neurologische Beteiligung.

Die **immunoossäre Schimke-Dysplasie** kann mit einer AIE vergesellschaftet sein. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch Kleinwuchs, Immundefizienz, Knochenmarkversagen, zerebrale Ischämien, hyperpigmentierte Makulae, feines Haar, spondyloepiphysäre Dysplasie und progrediente Niereninsuffizienz; ihr liegen Mutationen des *SMARCA1* („SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A-like 1“)-Gens zugrunde.

Beim **APECED** oder **juvenilen PGA** kann neben der chronischen Candidiasis, dem Hypoparathyreoidismus und dem M. Addison eine Diarrhö mit Malabsorption, Typ-A-Gastritis und eine Autoimmunhepatitis ausgebildet sein; zusätzlich wurde die Assoziation mit Hypogonadismus, Autoimmunthyreoiditis, perniziöser Anämie, Alopezie, Vitiligo, Asplenie, Diabetes insipidus, Hypopituitarismus, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Nagel- und Zahnschmelzdystrophien, Keratokonjunktivitis und Cholelithiasis beschrieben. Die gastrointestinale Symptomatik besteht in Durchfall, Erbrechen, Malabsorption oder Obstipation.

Beim **adulten PGA**, bei dem eine Typ-A-Gastritis, Autoimmunhepatitis und Zöliakie neben einer Autoimmunthyreoiditis, IDDM, M. Addison, Hypogonadismus, Vitiligo, Alopezie u. a. zu beobachten ist, liegt keine AIE im strengen Sinne vor; eine Candidiasis tritt bei dieser Form nicht auf und ein Hypoparathyreoidismus ist wesentlich seltener als bei der juvenilen PGA vorhanden.

### ■ Diagnostik

In der Routinediagnostik des IPEX-Syndroms ist eine Coombs-positive hämolytische Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nachweisbar. Es besteht eine Eosinophilie mit erhöhtem IgE und IgA. Die T-Lymphozyten-Zahl ist unauffällig (evtl. niedrige NK- und B-Zellen), sie reagieren normal auf Mitogene; die naiven T-Lymphozyten sind gegenüber den vermehrten Memory-T-Lymphozyten vermindert. Molekulargenetisch ist bei Verdacht auf IPEX-Syndrom *FOXP3* zu analysieren bzw. eine differenzierte Immundefektdiagnostik (► Abschn. 43.5) zu initiieren. Infektiologische (Viruserologie, Erregernachweis aus Sputum, Stuhl, Urin und Rachenabstrich), endokrinologische (Kalzium, Phosphat, Parathormon, orale Glukosetoleranz, HbA1c, Hormonbasalwerte) und hämatologische Befunde (Knochenmark) sind in der Differenzialdiagnostik zu berücksichtigen. Neben den Anti-Enterozyten-Antikörpern können Autoantikörper gegen Becherzellen, Inselzellen (GAD<sub>65</sub>, Insulin), thyreoidale Peroxidase, Thyreoglobulin, Nebenschilddrüse, Nebennierenrinde, Intrinsic Factor/Parietalzellen, Liver-Kidney-Microsomen (LKM) und nukleäre Antigene (ANA) u. a. gerichtet sein, die diagnostisch wegweisend, aber allein nicht beweisend sind. In der Darmmukosa besteht eine lymphozytäre Infiltration der Lamina propria, wobei die intraepithelialen Lymphozyten nicht vermehrt sein bzw. CD8<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>-T-Lymphozyten darstellen sollen.

Beim APECED oder juvenilen PGA sind Anti-Interferon- $\omega$ -Antikörper diagnostisch wegweisend. Die molekulargenetische Diagnostik kann eine Mutation des *AIRE*-Gens bestätigen. Die Darmmukosa zeigt eine geringe uncharakteristische Vermehrung von Lymphozyten in der Lamina propria ohne Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten. Charakteristisch ist der Verlust von enteroendokrinen bzw. serotoninpositiven Zellen.

### ■ Differenzialdiagnose

Abzugrenzen ist die AIE von **kongenitalen Diarrhöen**, wobei diese sekretorischer Natur sind und die AIE eine exsudative Enteropathie darstellt. Weitere Differenzialdiagnosen sind das **Wiskott-Aldrich-Syndrom** (Ekzem, Thrombozytopenie, rezidivierende Infektionen, Diarrhö, Autoimmunphänomene, Mangel an CD8-Lymphozyten, Mutationen des *WASP*-Gens) und das **Omenn-Syndrom** (schwere Erythrodermie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Alopezie, Pneumonie, Eosinophilie mit hohem IgE-Spiegel, Kolitis, Mangel an B-Lymphozyten, Mutationen des *RAG*-Gens).

### ■ Therapie und Prognose

**Symptomatisch** werden die Patienten mit AIE mit parentaler Ernährung, Insulingaben, Antibiotika, Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen behandelt. Neben Steroiden werden heute zur **Immunsuppression** vor allem Azathioprin und FK506 (alternativ Sirolimus) eingesetzt, so dass eine Entwöhnung von parentaler Ernährung möglich ist. Trotz konsequenter Therapie überleben die Patienten oft nicht die 2. oder 3. Lebensdekade. Eine kurative Option stellt die Knochenmarktransplantation dar, insbesondere wenn die Konditionierung bei einer hämatopoetischen Stammzelltrans-

plantation (HSCT) angepasst wird. Zwei Patienten entwickelten ein AIE-assoziiertes T-Zell-Lymphom – ein erwachsener Patient nach langjähriger Erkrankung bzw. Immunsuppression (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>) und ein Kleinkind mit Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Induktion nach Rapamycin.

Die Behandlung der Durchfalls- und Malabsorptionssymptomatik bei den polyglandulären Autoimmunsyndromen bedarf keiner Immunsuppression und erfolgt symptomatisch bzw. diätetisch.

## 10.5 Akute Gastroenteritis

A. C. Hauer

Die akute Gastroenteritis ist eine akute Durchfallerkrankung infektiöser Genese. Das klinische Leitsymptom ist die akute Diarrhö (► Abschn. 5.7), oft kombiniert mit Erbrechen, Übelkeit, abdominalen Beschwerden oder Fieber. Der Begriff „Gastroenteritis“ wird unabhängig davon, ob die Infektion den Dünndarm oder den Dickdarm betrifft, verwendet. Die Erkrankungsdauer beträgt meist 5–7 Tage, maximal 2 Wochen.

### ■ Epidemiologie

Die akute Gastroenteritis ist weltweit eine der häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität von Kindern unter 5 Jahren (Altersgipfel 6–24 Monate; Black et al. 2008). Bei uns sind die meisten Gastroenteritiden endemisch. Der Übertragungsmechanismus erfolgt meist fäkal-oral über verunreinigte Nahrung oder Trinkwasser. Der weltweit häufigste Erreger ist das **Rotavirus** (Industrieländer: bis zu 40 %, Entwicklungsländer: 60 %): Im Jahre 2003 starben 2,5 Mio. Kinder an einer Rotavirusenteritis, davon 82 % in Entwicklungsländern mit dem niedrigstem Bruttosozialprodukt. Neonatale Infektionen sind meist nosokomial und verlaufen eher mild. Wiederholte Exposition führt oft zu natürlicher Immunität, und vor Einführung der Impfung hatte fast jedes Kind unter 3 Jahren zumindest eine Rotavirusinfektion durchgemacht. In gemäßigten Klimazonen gibt es einen charakteristischen Infektionsgipfel im Winter (► Kap. 7).

### ■ Pathophysiologie

Prinzipielle Pathomechanismen viraler Enteritiden wurden am Beispiel der Rotavirusenteritis genauer untersucht. Von den bakteriellen Erregern wurden die *Escherichia*-(*E.*-)*coli*-Untergruppen in ihren **Interaktionen mit dem Wirt** (Invasivität, Enteroadhärenz, Enteroaggregation etc.) besonders gut erforscht (► Abschn. 5.7, ► Kap. 7).

### ■ Klinisches Bild

Die klinischen Leitsymptome spiegeln die lokale Beteiligung des Gastrointestinaltrakts (Stuhlmuster, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) und die systemischen Auswirkungen der Infektion (Fieber) und Dehydration wider. Da die Dehydration lebensbedrohend werden kann, muss der Dehydrationsgrad so rasch wie möglich bestimmt werden. Dabei ist der klinische Gesamteindruck und nicht das Einzelsymptom entscheidend (► Tab. 10.6). In Industrieländern ist bei akut erkrankten Kin-

■ **Tab. 10.6** Klinische Erfassung der Dehydratation bei akuter Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter (WHO-Kriterien)

| Symptome                             | Dehydration <3 %  | Dehydration 3–8 %   | Dehydration ≥9 %  |
|--------------------------------------|---|---|---|
| Allgemeinzustand, Bewusstsein        | Gut, wach   | Unruhig, irritabel, müde  | Apathisch, lethargisch, bewusstlos                            |
| Anzahl dünnflüssiger Stühle pro 24 h | 1–4   | 4–10  | >10   |
| Erbrechen                            | Geringe Menge   | Mehrmals pro 24 h   | >10-mal pro 24 h  |
| Durst                                | Normal  | Verstärkt   | Unfähig zu trinken  |
| Harn                                 | Normal  | Verminderte Menge   | Kein Harn seit >6 h   |
| Konjunktiven/Bulbus                  | Unauffällig   | Eingesunken   | Trocken, stark eingesunken                                    |
| Tränen                               | +   | 0   | 0   |
| Mundschleimhaut, Zunge               | Feucht  | Trocken   | Sehr trocken  |
| Atmung <sup>a</sup>                  | Normal  | Beschleunigt  | Stark beschleunigt; vertieft                                  |
| Hautturgor                           | Normal (elastisch)  | Vermindert  | „Stehende“ Hautfalten   |
| Pulsfrequenz <sup>a</sup>            | Normal  | Beschleunigt  | Stark beschleunigt  |
| Fontanelle (Säuglinge)               | Im Niveau   | Eingesunken   | Stark eingesunken   |
| Diagnose                             | <b>Minimale Dehydratation</b><br>(Verlust von <40 ml / kg KG) | <b>Leichte bis mittelschwere Dehydratation</b><br>(Verlust von 40–100 ml / kg KG) | <b>Schwere Dehydratation</b><br>(Verlust von >100 ml / kg KG) |

<sup>a</sup> Bezogen auf altersentsprechende Normwerte.

Zur groben klinischen Orientierung **Gewichtskontrolle** (z. B. akuter Gewichtsverlust von 1 kg bei bisher 10 kg = 10 % Dehydratation).

den die **normonatriämische** Dehydratation die Regel. Klinische Hinweise auf die bei uns sehr seltene **hypernatriämische** Dehydratation sind ein teigig wirkendes Integument, das eine bessere Hydratation vortäuscht, zerebrale Symptome mit Unruhe und schrillen Schreien bis zum generalisierten Krampfanfall und Zeichen der Zentralisation. Bei der ebenfalls seltenen **hyponatriämischen** Dehydratation bewirkt der ausgeprägte extrazelluläre Flüssigkeitsverlust eine Abnahme des Hautturgors und kann bis zum hypovolämischen Schock mit Anurie führen.

### ■ Diagnostik

#### ■ Anamnese

Eine Einschätzung der Ätiologie ist durch eine präzise Anamnese möglich: Eine akute Gastroenteritis in der Familie oder Umgebung (Gemeinschaftseinrichtungen: Noroviren) in den vergangenen 1–14 Tagen weist auf eine eher **virale Genese** hin. Hingegen lässt ein Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsmitteln (Geflügel: Salmonellen), einer antibiotischen Medikation vor 2–4 Wochen (antibiotikaassoziierte Gastroenteritis) oder ein Aufenthalt im südeuropäischen oder tropischen Ausland die Vermutung einer **bakteriellen** oder sogar **parasitären Infektion** (Shigellose, Amöbiasis) zu, die dann spezifischer Therapie bedarf (► Abschn. 5.7, ► Kap. 6).

➤ **Für die symptomatische Therapie der viralen Gastroenteritis (Rehydratation) ist die Erhebung der Leitsymptome (Stuhlmuster, Symptombdauer) wesentlich.**

#### ■ Klinischer Untersuchungsbefund

Die initiale **Bestimmung des Dehydrationsgrades** ist essenziell (► Tab. 10.6). Auskultatorisch sind verstärkte Darmgeräusche die Regel, können aber bei einer schweren infektiösen Diarrhö mit paralytischem Subileus oder Ileus fehlen. Palpatorisch findet man das Abdomen oft diffus druckschmerzhaft, was in Kombination mit lokaler Abwehrspannung im rechten Unterbauch eine Appendizitis vortäuschen kann („Pseudoappendizitis“ bei Yersinieninfektion). Wässrige, nichtblutige Stühle mit einem Volumen <200 g / Tag sind charakteristisch für virale Enteritiden (klinische Symptome, Folge- und Begleiterkrankungen anderer infektiöser Gastroenteritiden ► Kap. 7).

#### ■ Labordiagnostik

Bei leichter Dehydratation ist die genaue klinische Untersuchung und Kontrolle des Patienten innerhalb von 4–6 h meist ausreichend (► Abschn. 5.7). Bei ausgeprägter Dehydratation sollten die Werte des Säure-Basen-Haushaltes, die Serumelektrolyte, das spezifische Harngewicht und der Blutzuckerspiegel bestimmt werden, evtl. ergänzt durch eine Blutbildanalyse.

#### ■ Mikrobielle Diagnostik

Ein mikrobieller **Erregernachweis** ist bei Verdacht auf Gruppenerkrankung oder Epidemie, invasive Diarrhö (hohes Fieber, blutig-schleimige Stühle, kein Erbrechen) oder beeinträchtigte Immunität des Kindes (Chemotherapie) indiziert (► Abschn. 3.3, 3.4 und ► Kap. 7).

■ **Tab. 10.7** Praktische Umsetzung der oralen Rehydratation

| Untersuchungsgang  | Dehydrationsgrad               | Rehydratation mit ORL <sup>a</sup> | Ersatz pro Flüssigkeitsverlust (diarrhoischer Stuhl) |
|--|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Anamnese<br>Gewichtsbestimmung<br>Untersuchungsbefund                              | <i>Minimal</i>                 |                                    |  |
|  | 0–3 %: Säuglinge               | 50 ml/kg KG                        | ca. 10 ml/kg KG/Stuhl                                |
|  | 0–3 %: Kleinkinder             | 30 ml/kg KG                        |  |
|  | <i>Leicht bis mittelschwer</i> |                                    |  |
|  | 3–9 %: Säuglinge               | 60–100 ml/kg KG                    |  |
| 3–9 %: Kleinkinder   | 30–60 ml/kg KG                 |                                    |  |
| Labor (fakultativ)<br>– Säure-Basen-Haushalt, Elektrolyte<br>– Stuhluntersuchungen |                                |                                    |  |

<sup>a</sup> „Kühlschränkalt“ in kleinen Mengen (Löffel, Insulinspritze) mit kurzen Zeitintervallen über 4 h.

### ■ ■ Erweiterte Labordiagnostik, Bildgebung und Endoskopie

Bei **blutiger Diarrhö** ohne Nachweis einer bakteriellen oder parasitären Infektion müssen eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder andere nichtinfektiöse Ursachen ausgeschlossen werden (► Abschn. 2.1, 2.2, 2.4, 3.4 und 3.6)

### ■ ■ Abdominale Sonographie

Bei der differenzialdiagnostischen Möglichkeit einer **Appendizitis** ist primär die Sonographie des Abdomens durchzuführen.

### ■ Differenzialdiagnostik

Hier kommen alle Erkrankungen mit dem Leitsymptom „akute Diarrhö“ und nichtinfektiöser Ätiologie infrage (akute Diarrhö als Symptom eines immunmedierten, pharmakologischen oder toxischen Geschehens bzw. als Ausdruck eines Enzymmangels; ► Abschn. 5.7).

### ■ Therapie

Im Jahre 1997 wurden die geltenden Empfehlungen zur adäquaten Therapie der akuten Gastroenteritis von Säuglingen und Kleinkindern veröffentlicht (■ Tab. 10.7). Sie beinhalten die korrekte orale **Rehydratation und Realimentation** leicht bis mäßig dehydrierter Kinder (Konsens von ESPGHAN, WHO und American Academy of Paediatrics). Ihre Grundlage ist der wissenschaftliche und klinische Nachweis vergleichbarer Resultate oraler und intravenöser Rehydratation, wobei die orale Rehydratation komplikationsärmer und preisgünstiger ist. Initial sollte eine ausschließliche orale Rehydratation mit oraler Rehydrationslösung (ORL) über 3–4 h erfolgen, anschließend eine rasche Realimentation mit zuvor gewohnter normaler Nahrung. In Industrieländern sind hypoosmolare ORL (Na<sup>+</sup>-Gehalt: 50–60 mmol/l) vorzuziehen, da sie bei Kindern mit akuter, nichtcholeraabedingter Diarrhö die Stuhlmenge und den Bedarf an intravenöser Rehydratation stärker als höher osmolare ORL reduzieren. Getränke wie

Tee, Fruchtsäfte oder hausgemachte ORL sind wegen inadäquater Elektrolyt- und Glukosekonzentrationen bzw. Osmolarität obsolet (► Kap. 31). (Tagelanges) „Fasten“ ist nicht gerechtfertigt, da sich Kinder bei früher Realimentation viel rascher von der Gastroenteritis erholen. Da bei uns die meisten eutrophen Kinder unverdünnte laktosehaltige Milchfermentnahrungen problemlos vertragen und kaum sekundäre Kuhmilchprotein- oder Laktoseintoleranz entwickeln, sind Milchverdünnungen und Spezialnahrungen nicht mehr nötig (► Abschn. 10.7). Während der gesamten Erkrankung sollte weitergestellt werden. Wasser- und Elektrolytverluste (diarrhoische Stühle) sollten stets durch ORL ersetzt werden. Eine antibiotische Therapie ist selten indiziert und eher komplizierend (z. B. antibiotikaassoziierte Kolitis). Für toxinadsorbierende Medikamente oder Homöopathika fehlt die Evidenz therapeutischer Wirksamkeit. Die Umsetzung der oralen Rehydratation ist in ■ Tab. 10.7 dargestellt.

### „9 Säulen der guten Behandlung“ bei akuter Gastroenteritis und leichter bis mäßiger Dehydratation (nach ESPGHAN)

5. Verwendung oraler Rehydrationslösungen (ORL)
6. Hypotone Lösung (Na<sup>+</sup> 60 mmol/l, Glukose 74–111 mmol/l)
7. Rasche orale Rehydratation über 3–4 h
8. Anschließend rasche Realimentation mit normaler Nahrung (inklusive Beikost)
9. Verwendung von Spezialnahrungen nicht gerechtfertigt
10. Verwendung von verdünnter Milchfermentnahrung (MFN) nicht gerechtfertigt
11. Weiterstillen (zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung)
12. Ersatz weiterer Flüssigkeitsverluste mit ORL
13. Keine unnötige Medikation

## 10.6 Therapieresistente Diarrhö

A. C. Hauer

### Einführung

Der Begriff „therapieresistente Diarrhö“ ist weniger eine Definition als eine Beschreibung, der die 1968 von Avery erstmals beschriebene Entität des „chronic diarrhea of infancy syndrome“ zugrunde liegt (Avery et al. 1968):

- Diarrhö für >2 Wochen (chronische Diarrhö; ► Abschn. 5.8);
- Säuglinge, die jünger sind als 3 Monate;
- >3 Stuhlkulturen ohne mikrobiellen Erregernachweis;
- Management nur mit i.v. Flüssigkeitssubstitution möglich;
- trotz stationärer Behandlung persistierende, letztlich therapie-refraktäre Diarrhö;
- hohe Mortalität.

In den folgenden Jahren wurde diese Entität auf die Altersgruppe unter 12 Monate (in Industrieländern unter 24 Monate) ausgedehnt, wobei der Begriff „protrahierte Diarrhö mit nutritiver Defizienz“ teils synonym verwendet wird. Prinzipiell ist die therapieresistente Diarrhö dadurch charakterisiert, dass sie durch Modifikationen der oralen Ernährung unbeeinflusst bleibt und die Besserung der Diarrhö, die klinische Stabilisierung des Kindes und sein Gedeihen von parenteraler Ernährung abhängen. Die klinische Ausprägung ist sehr variabel und kann durchaus ein transientes Problem bei noch nicht gestellter Diagnose sein. Gerade in Industrieländern ist die therapieresistente Diarrhö kaum mehr ausschließlich ernährungsassoziiert, sondern viel eher kongenital (► Kap. 6) oder idiopathisch.

### ■ Epidemiologie

Epidemiologische Daten spiegeln die Komplexität der differenzialdiagnostischen Möglichkeiten der chronischen (respektive therapieresistenten) Diarrhö und des sich ändernden Spektrums wider: Ist die chronische Diarrhö Symptom der Malabsorption bei noch nicht diagnostizierter **Zöliakie**, so ist in Industrieländern von einer Prävalenz von 1–2 % auszugehen. Dagegen ist eine chronische Diarrhö als Symptom eines **Immundefekts** sehr viel seltener. Die bisher größte epidemiologische Untersuchung zu „intractable diarrhea in infancy syndromes“ erfasste in Italien insgesamt 32 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 6 Wochen bei Diagnosestellung, entsprechend einer Inzidenz von 0,94–1,34/100.000.

### ■ Pathophysiologie

Die therapieresistente Diarrhö ist ein Leitsymptom der **Malabsorption**, die durch verschiedenste anatomische und funktionelle Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts, aber auch extraintestinaler Organe bzw. Organsysteme bedingt sein kann. Prinzipiell können die resorptiven oder sekretorischen Funktionen des Gastrointestinaltrakts betroffen sein:

- Verminderte Resorption von Wasser und Elektrolyten:
  - Verlust an funktionierender Resorptionsfläche: Jede Verkürzung der Dünndarmlänge verkleinert die Resorptionsfläche, weshalb es beim echten Kurzdarmsyndrom zu massiver sekundärer Malabsorption

kommt (Vanderhoof 2000; ► Tab. 10.8). Außerdem ist der Dünndarm von Erkrankungen, die durch mikrobielle oder nutritive Antigene hervorgerufen werden, besonders betroffen (z. B. M. Crohn).

- Verminderte intraluminale Digestion: Beispiele für die Maldigestion verschiedener Nährstoffe, die zu sekundärer Malabsorption führt, sind die exokrine Pankreasinsuffizienz (zystische Fibrose, chronische Pankreatitis) und angeborene oder erworbene Mangelzustände, die die Verdauungsenzyme, die im Bürstensaum der Darmepithelzellen lokalisiert sind, betreffen. Störungen der Synthese, Sekretion oder Dekonjugierung von Gallensalzen haben eine Fettmalabsorption zu Folge, da die nichtverdauten Substrate nicht am gekoppelten Transport in den Enterozyten teilhaben können, sondern im Darmlumen bleiben und so eine osmotische Diarrhö bewirken.
- Verminderte Resorptionsfunktion der Enterozyten: Manche Substrate (z. B.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , Glukose, Galaktose, Aminosäuren, Triglyceride, Folsäure) werden mittels spezifischer intestinaler Transporter resorbiert. Angeborene Defekte dieser Transporter führen ebenfalls zu osmotischer Diarrhö, sind aber sehr selten (► Abschn. 6.1).
- Verminderte intestinale Transitzeit: Verschiedene Medikamente und Toxine können das enterische Nervensystem in der Weise direkt beeinflussen, dass die Darmmotilität zunimmt und sich daher die intestinale Transitzeit verkürzt. Die Folge ist eine verminderte Resorption von Wasser und Substraten und damit eine Diarrhö.
- Verstärkte Sekretion oder Verlust von Wasser und Elektrolyten ins Darmlumen:
  - Nettozunahme sekretorischer Zellen: Kompensatorische „Reparaturmechanismen“ zugrunde gehender resorbierender Villuszellen bestehen in Zunahme und Hyperplasie „sekretorischer“ Kryptenzellen mit entsprechendem Sekretverlust ins Darmlumen (z. B. bei Rotavirusenteritis oder Zöliakie).
  - Stimulation sekretorischer „pathways“: Die meisten bakteriellen Erreger und auch das Rotavirusprotein NSP4 wirken enterotoxisch. Bakterielle Enterotoxine können selektiv die intrazelluläre Signalvermittlung im Enterozyten aktivieren („second messenger pathways“), wodurch u. a. der Chloridreflux verstärkt wird und Wasser ins Darmlumen verloren geht (► Abschn. 5.7).
  - Epithelschädigung: Verschiedenste Noxen erhöhen die Durchlässigkeit des intestinalen Epithels und vermindern so dessen Barrierefunktion. So zerstören z. B. Escherichia-(E.coli-)Enterotoxine oder Clostridium-(C.-)difficile-Toxine das Zytoskelett der Enterozyten, was bis zu Schleimhautulzera und -blutungen führt.
  - Osmotischer Shift und transepithelialer Flüssigkeitsverlust: Intraluminale aktive Moleküle ziehen eine zu ihrer eigenen Konzentration proportionale Was-

■ **Tab. 10.8** Ursachen therapieresistenter Diarrhö im Kindesalter

| Ursache  | Entität  | Pathomechanismus  |
|--|--|---|
| <b>Beeinträchtigung der Dünndarmlänge („abnorme Anatomie“)</b>                 |  |   |
| Anatomische Malformation:<br>– kongenital<br>– Säuglinge, Kleinkinder          | – Atresien, Stenosen<br>– M. Hirschsprung<br>– Volvulus  | Resektion nichtfunktionellen Darms  |
| Motilitätsstörungen  | – Intermittierende partielle intestinale Obstruktion<br>– Intestinale Pseudoobstruktion  |   |
| Idiopathisch: ab Säuglingsalter  | Chronisch-entzündliche Darmerkrankung  | Multifaktoriell   |
| Sekundär   | Strahlenenteritis  |   |
| <b>Verlust an Darmzotten und resorbierenden Enterozyten („abnorme Mukosa“)</b> |  |   |
| Virusinfektion   | – Rotavirus<br>– Adenovirus<br>– Norovirus   | Enterozytenlyse   |
| Bakterielle Infektion  | – Yersinia spp.<br>– Salmonella spp.<br>– Shigella spp.<br>– Campylobacter spp.<br>– Enteroinvasive E. coli spp.<br>– Enteropathogene E. coli (Postenteritissyndrom mit sekundärem Laktasemangel) spp. | Invasion und immunmedierte Destruktion von Enterozyten  |
| Malnutrition   | – Vitamin-A-Mangel<br>– Zinkmangel   | Relative Immundefizienz mit verzögerter Mukosaheilung   |
| Allergische Enteropathie   | – Kuhmilchsensitive Enteropathie<br>– Andere nahrungsmittelsensitive Enteropathien (Sojaprotein)   | Immunmediierter Mukosaschaden mit partieller Zottenatrophie   |
| Zöliakie   | Glutensensitive Enteropathie   | T-zell-mediierter Mukosaschaden bei Glutenexposition und genetischer Suszeptibilität  |
| Kongenitale Diarrhö  | Primäre epitheliale Dysplasien:<br>– „Microvillus inclusion disease“<br>– Tufting-Enteropathie   | – Autophagozytose der apikalen Enterozytenmembran mit Einstülpung der Mikrovilli<br>– Mangel des intestinalen $\alpha 6 \beta 4$ -Integrins     |
|  | Immunmediert/Immundefizienz:<br>– Primäre Immundefizienzen („severe combined immunodeficiency“, „common variable immunodeficiency“, Thymushypoplasie)<br>– Erworben (HIV)<br>– Autoimmunenteropathie   | – Beeinträchtigte intestinale Immunität (durch Grunderkrankung)<br>– Bei Nachweis von Auto-(Enterozyten-)Antikörpern ohne nachweisbaren Trigger |
|  | Therapieresistente Diarrhö unbekannter Ätiologie (syndromoide therapieresistente Diarrhö)  | U. U. primäre epitheliale Komponente und milder Immundefizient  |
| <b>Beeinträchtigung der Dickdarmmukosa</b>                                     |  |   |
| Infektiös  | – Enteropathogene E.coli spp.<br>– Enterohämorrhagische E.coli spp.<br>– Yersinia spp.<br>– Salmonella spp.<br>– Shigella spp.<br>– Campylobacter spp.<br>– Clostridium spp.<br>– Entamoeba spp.       | Invasion und Zerstörung der Kolonmukosa durch bakterielle Proteine (mit Ulzeration und Blutung)   |



sermenge ins Darmlumen und wirken osmotisch, woraus letztlich Malabsorption und Maldigestion resultiert. Diese osmotische Diarrhö wird im Kolon durch bakterielle Fermentation noch verstärkt, die  $\text{Na}^+$ -Absorption beeinträchtigt und der intraluminale pH-Wert gesenkt. Die vermehrte intraluminale Flüssigkeitsmenge stimuliert zusätzlich die Peristaltik.

- Auswirkungen auf das enterische Nervensystem: Afferente Neurone des enterischen Nervensystems können über Freisetzung von Serotonin aktiviert und die Kryptzellsekretion durch vasoaktive Peptide (VIP) stimuliert werden.

Je nach zugrunde liegendem Pathomechanismus unterscheidet man die **globale** (z. B. generalisierter Mukosaschaden bei Infektion) und die **partielle Malabsorption** (z. B. kongenitaler Disaccharidasemangel).

### ■ Klinisches Bild

Das klinische Leitsymptom ist die **chronische Diarrhö** (► Abschn. 5.8), oft kombiniert mit diffusen abdominalen Schmerzen und Meteorismus. Die resultierende Malabsorption bewirkt typischerweise eine Gedeihstörung (► Abschn. 5.4) und zusätzliche Mangelzustände (Eisenmangelanämie bei Zöliakie, Hypalbuminämie bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung), die letztlich die somatische und psychosoziale Entwicklung des Kindes beeinträchtigen. Ansonsten werden sehr variable zusätzliche klinische Symptome beobachtet: Bei einer kongenitalen Diarrhö vom sekretorischen Typ (► Abschn. 5.7 und 6.1) sind die diarrhoischen Stühle so profus, dass das Neugeborene rasch in den Zustand einer schweren, vital bedrohlichen Dehydratation kommt; bei Säuglingen mit Mikrovillusatrophie beträgt die Stuhlmenge auch ohne orale Ernährung bereits 50–300 g/kg KG/Tag und steigt bei oralem Ernährungsversuch bis auf 100–500 g/kg KG/Tag an (Phillips u. Schmitz 1992). Ist aber die chronische Diarrhö Symptom eines Immunmangelsyndroms, so stellen rezidivierende (respiratorische) Infektionen oder Septikämien wesentliche klinische Probleme dar.

### ■ Diagnostik

#### ■ Anamnese

Da die chronische Diarrhö das Leitsymptom einer intestinalen Insuffizienz per se sein kann, muss primär geklärt werden, ob es sich um ein **kongenitales Problem** handelt und ob **anatomische Malformationen** (gastrointestinal/extraintestinal) vorliegen (z. B. funktionelles Kurzdarmsyndrom bei Malrotation). Eine weitere diagnostische Zuordnung ergibt sich aus pränatal im Ultraschall erfassten Auffälligkeiten und dem Typ der Diarrhö (osmotisch oder sekretorisch, z. B. Polyhydramnion und kongenitale sekretorische Diarrhö bei kongenitaler Chlorididiarrhö; ► Abschn. 5.7 und ► Kap. 6.). Auch die **Familienanamnese** kann diagnostisch bedeutsam sein (z. B. Konsanguinität der Eltern, orientalisches Herkunftsland, an kongenitaler Diarrhö erkrankte/verstorbene Geschwister bei epithelialen Dysplasien; ► Abschn. 5.8).

War aber das Stuhlmuster eines Kindes seit der Geburt zunächst unauffällig, so ist die Chronizität der Diarrhö Ausdruck entstehender bzw. zunehmender Malabsorption, evtl. im Zusammenhang mit der Einführung eines Nahrungsmittels (**Ernährungsanamnese**) oder, seltener, als Folge einer Gastroenteritis (► Abschn. 10.7). Häufige (respiratorische) Infektionen können auf ein Immunmangelsyndrom hinweisen und aus der **Umgebungsanamnese** kann sich der Verdacht auf bei uns selteneren Infektionen ergeben (z. B. Tropenaufenthalt bei Giardiasis). Der makroskopische Stuhlaspekt lässt weitere differenzialdiagnostische Möglichkeiten zu (z. B. blutige Diarrhö bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung).

#### ■ Untersuchungsbe fund

Der klinische Untersuchungsbe fund und die Beurteilung der bisherigen somatischen und psychomotorischen Entwicklung des Kindes spiegelt Schwere und Dauer der Diarrhö wider: So kann ein Neugeborenes mit kongenitaler Diarrhö rasch massiv dehydriert und vital bedroht sein. Typischerweise aber leiden Kinder mit chronischer Diarrhö an den Folgen der Malabsorption mit Gedeihstörung, geblähtem Abdomen, Blässe der Haut und Schleimhaut, schlechter Haarqualität, vermindertem subkutanem Fettgewebe, hypotoner Muskulatur, Misslaunigkeit und evtl. sogar Ödemen.

#### ■ Weitere Diagnostik

Das Management der therapieresistenten Diarrhö kann insbesondere beim Säugling sehr schwierig sein, wobei es um zwei prinzipielle Aspekte geht:

- die Sicherung adäquater Flüssigkeitssubstitution und Ernährung sowie
- die möglichst rasche Diagnose und Einleitung einer spezifischen Therapie.

Daher sollte zunächst eine chirurgisch korrigierbare Ursache der chronischen Diarrhö ausgeschlossen werden (z. B. Malrotation, M. Hirschsprung). Ebenso sollte an jene Entitäten gedacht werden, bei denen eine Eliminationsdiät rasch zur Beherrschung der Diarrhö führen würde (z. B. Glukose-Galaktose-Malabsorption, ► Abschn. 6.1).

Prinzipiell richtet sich der Untersuchungsgang nach Anamnese und klinischem Zustand des Kindes, ist aber meist bei einer kongenitalen sekretorischen Diarrhö umfassender und unter größerem Zeitdruck durchzuführen als bei einer erst später aufgetretenen osmotischen Diarrhö. Allenfalls ist eine umfassende **morphologische** (Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes mit Licht- und Elektronenmikroskopie, Immunhistochemie) und **funktionelle Untersuchung** (z. B. Disaccharidasenbestimmung aus der Duodenalmukosa) der intestinalen Mukosa und auch extraintestinalen Organe bzw. Organfunktionen nötig (► Abb. 10.19, ► Tab. 10.9).

#### ■ Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose der chronischen Diarrhö ist im Kindesalter besonders vielgestaltig. Zunächst muss geklärt werden, ob es sich um eine kongenitale oder erst später auf-

■ **Tab. 10.9** Chronische (therapieresistente) Diarrhö bei intestinalen und extraintestinalen Erkrankungen

| Erkrankungen                              | Beispiele   |
|---|---|
| Erkrankungen des Dünndarms                |   |
| Abnorme Mukosa (Enteropathien)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zöliakie</li> <li>– Kuhmilchsensitive Enteropathie</li> <li>– Infektionen (Giardiasis, Kryptosporidiasis)</li> <li>– Intestinale Lymphangiektasie</li> <li>– M. Crohn</li> </ul> |
| „Intractable diarrhea syndromes“          |   |
| – Primäre Epitheldefekte                  | – Mikrovillöse Atrophie   |
| – Immunmediert/immundefektbedingt         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primäre Immundefekte</li> <li>– Autoimmunenteropathie</li> </ul>   |
| – „of unknown origin“ (syndromoid)        |   |
| Abnorme Anatomie                          | – Malrotation   |
| Selektive angeborene Resorptionsstörungen | – Glukose-Galaktose-Malabsorption   |
| Erkrankungen des Dickdarms                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>– M. Hirschsprung</li> <li>– Amöbiasis</li> </ul>   |
| Erkrankungen des Pankreas                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zystische Fibrose</li> <li>– Shwachman-Syndrom</li> </ul>  |
| Erkrankungen der Leber                    | – Jede Gallengangobstruktion (Gallengangatresie, neonatale Hepatitis)   |
| Endokrine Erkrankungen                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zollinger-Ellison-Syndrom</li> <li>– Katecholaminproduzierende Tumoren</li> <li>– Pankreatische Cholera (Verner-Morrison Syndrom)</li> <li>– Karzinoid</li> </ul>                |

tretende chronische Diarrhö handelt und welcher Diarrhötyp vorliegt (sekretorisch oder osmotisch). Bei einer **kongenitalen sekretorischen Diarrhö** kann es sich z. B. um eine selektive angeborene Störung der Absorption handeln (► Abschn. 6.1) oder um eine der unter dem Begriff der „intractable diarrhea of infancy“ im engeren Sinn zusammengefassten Entitäten: primäre Epitheldefekte, immunmedierte therapieresistente Diarrhö (► Abschn. 5.7).

Bei einer **später auftretenden Diarrhö** sollte zugeordnet werden, inwiefern sie Symptom einer intestinalen (Dünn- oder Dickdarm) oder extraintestinalen Erkrankung ist. Häufigere Ursachen mit primär intestinaler Beteiligung sind chronische Infektionen (z. B. Giardiasis) und Nahrungsmittelunverträglichkeiten (z. B. Zöliakie). Auch bei Erkrankungen extraintestinaler Organe bzw. Organsysteme kann zunächst eine therapieresistente Diarrhö vorliegen (■ Tab. 10.9).

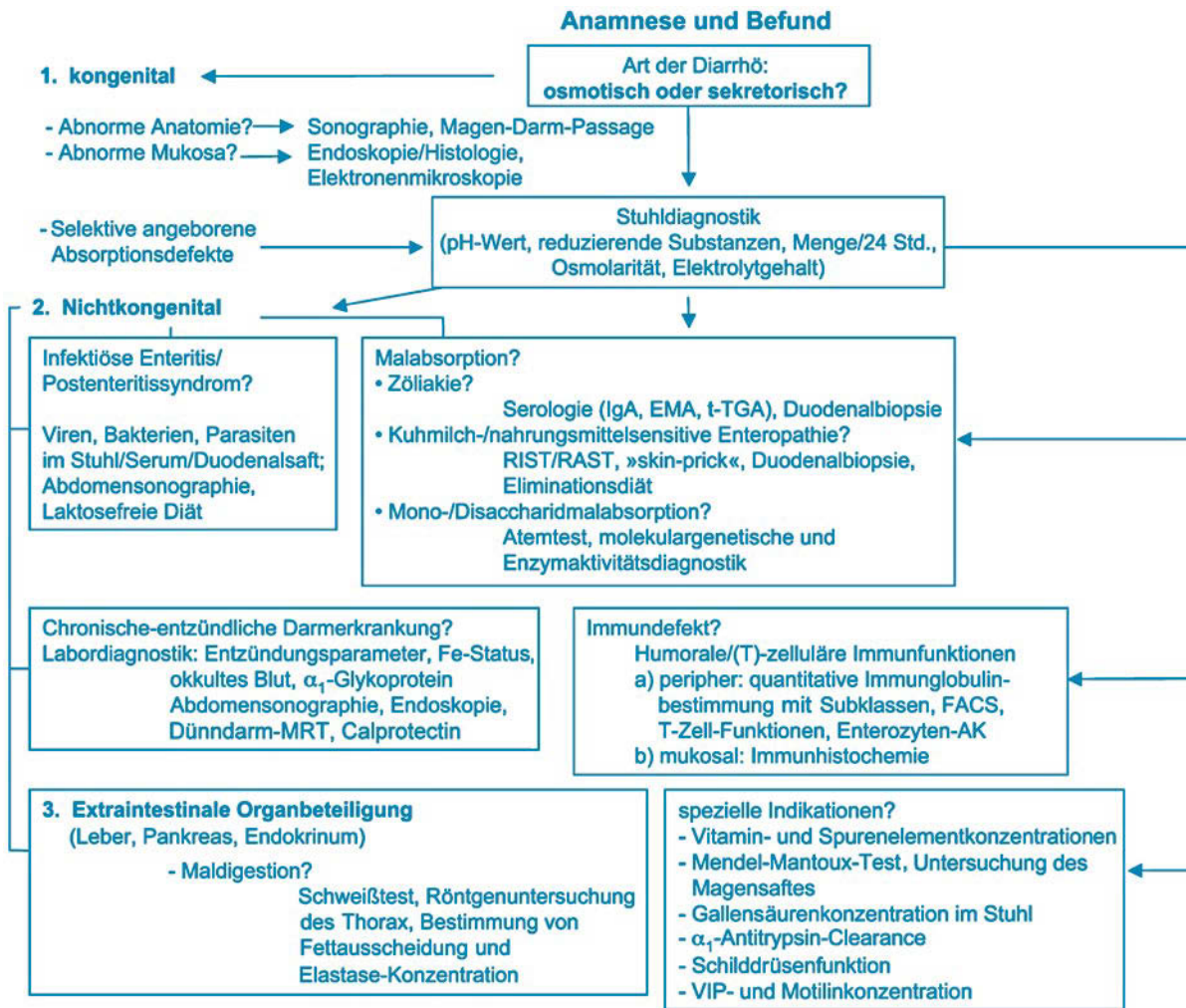
### ■ Therapie

Jede therapeutische Bemühung muss zunächst die **adäquate Hydrierung** des Kindes und sodann seine individuell abgestimmte **Ernährung** gewährleisten. Bei schwerer kongenitaler Diarrhö sind Elektrolytimbalancen und metabolische Acidose häufig, die die intravenöse Rehydratation erfordern. Handelt es sich um eine sekretorische Diarrhö, ist meist die parenterale

Ernährung notwendig. Je nach Diagnose kann manchmal zu spezifisch supplementierter oraler Ernährung übergegangen werden (z. B. orale NaCl-Supplementierung bei kongenitaler Chloriddiarrhö), in der Regel ist aber die parenterale Ernährung fortzusetzen. Dabei bemüht man sich stets, so viel an Nahrung enteral zu verabreichen, wie individuell vertragen wird (► Kap. 37). Bei später auftretenden, meist osmotischen Diarrhöen richtet sich die Therapie nach dem Grundproblem (z. B. laktosefreie Ernährung beim postenteritischen Syndrom). Bei nahrungsmittelinduzierter chronischer Diarrhö ist eine vorübergehende (z. B. kuhmilchproteinfreie Formula bei kuhmilchsensitiver Enteropathie) oder lebenslange (z. B. glutenfreie Ernährung bei Zöliakie) Eliminationsdiät notwendig.

### ■ Prognose

Je nach Ätiologie divergiert die Prognose: So sind Kinder mit Autoimmunenteropathie auf evtl. lebenslange parenterale Ernährung mit allen Schwierigkeiten angewiesen. Hingegen ist die Prognose für Kinder mit Fruktosemalabsorption bei entsprechender Ernährungsmodifikation exzellent.



■ **Abb. 10.19** Diagnostisches Vorgehen bei therapieresistenter Diarrhö. AK Antikörper; EMA Endomysiumantikörper; FACS fluoreszenzaktivierter Zellsorter; IgA Immunglobulin A; MRT Magnetresonanztomographie; RAST Radioallergosorbenstest; RIST Radioimmunosorbenstest; t-TGA Transglutaminase-2-Antikörper; VIP vasoaktives intestinales Polypeptid

## 10.7 Postenteritisches Syndrom

### A. C. Hauer

Das postenteritische Syndrom (Postenteritisyndrom) ist ein Malabsorptionssyndrom, das sich nach einer akuten Gastroenteritis entwickelt und durch protrahierte bzw. rezidivierende Diarrhö über 4–8 Wochen charakterisiert ist. Während es in Entwicklungsländern eine problematische Folgeerkrankung ist, die den Ernährungszustand der a priori unterernährten Kinder noch verschlechtert, sind in Industrieländern junge, nicht gestillte Säuglinge die empfindlichste Gruppe und bedürfen häufig eines individuellen Ernährungsregimes.

#### ■ Epidemiologie

In Entwicklungsländern haben bis zu 25 % der Kinder nach akuter Gastroenteritis ein Postenteritisyndrom. In Industrieländern ist die Inzidenz des Postenteritisyndroms mit

1,2 / 1000 wegen akuter Gastroenteritis stationär behandelter Kinder gering.

#### ■ Pathophysiologie

Die bei akuter Gastroenteritis geschädigte intestinale Mukosa hat Funktionsstörungen, meist der Disaccharid- (vor allem Laktose), manchmal auch der Monosaccharidabsorption (Fruktose), zur Folge. Nichtresorbierte Kohlenhydrate verstärken die osmotische Diarrhö und tragen zu ihrer Persistenz und der sekundären Malabsorption bei. Wegen der erhöhten intestinalen Permeabilität und daher verstärkten Antigenaufnahme ist auch eine transiente Kuhmilchproteinunverträglichkeit möglich.

#### ■ Klinisches Bild

Leitsymptom ist die persistierende bzw. die rezidivierende Diarrhö ohne Normalisierungstendenz ab 2 Wochen nach einer akuten Gastroenteritis. Der Stuhlaspekt ist wässrig-schleimig.

■ **Tab. 10.10** Differenzialdiagnosen des postenteritischen Syndroms

| Differenzialdiagnosen (Industrieländer) | Differenzialdiagnostische Kriterien      |  |
|---|--|--|
|   | Hauptkriterium                           | Zusatzkriterien  |
| Kuhmilchallergie (Typ-IV-Allergie)      | Keine akute Gastroenteritis vor 2 Wochen | Familiäre Atopie   |
| Zöliakie                                |  | Glutenexposition?<br>Zöliakieserologie   |
| Giardiasis                              |  | Umgebungs-/Reiseanamnese (Südosteuropa/Tropen), Stuhlmikroskopie, Duodenalsaft |
| Zystische Fibrose                       |  | Pulmonale Infekte, Schweißtest   |

Meist sind junge Säuglinge betroffen, die zunehmend blass und müde imponieren, häufig ein großes Abdomen haben und schlecht an Gewicht zunehmen.

➤ **Die Rekonvaleszenz dauert umso länger, je jünger das Kind ist.**

#### ■ Diagnostik

##### ■ Anamnese

Der wesentliche Hinweis ist die Erkrankung an einer akuten Gastroenteritis vor zumindest 2 Wochen und die fehlende Normalisierung bzw. neuerliche Verschlechterung des Stuhlmusters seither. Die diarrhoischen Stühle treten meist nach (erneuter) Gabe von üblicher Milchfertiernahrung (ohne Laktose- oder Kuhmilchproteinmodifikation) bzw. bei Fruchtsäften (Früchten) mit hohem Fruktoseanteil (z. B. Apfel) auf.

##### ■ Untersuchungsbefund

Charakteristisch ist der etwas eingeschränkte Allgemeinzustand mit Blässe, u. U. Zeichen inzipienter Dehydration sowie zunehmender Müdigkeit bzw. Lethargie, außerdem ein meteoristisch geblähtes, selten diffus druckempfindliches Abdomen. Beim jungen Säugling ist bald ein Gewichtsstillstand auffällig. Durch häufige flüssige Stühle ist die Haut der Perianalregion oft wund, gelegentlich auch durch einen Soor superinfiziert.

##### ■ Laboruntersuchungen

Stuhluntersuchungen ergeben einen niedrigen Stuhl-pH-Wert und/oder Positivität der reduzierenden Substanzen. Hinweisend auf die Malabsorption im oberen Duodenum wäre ein Eisenmangel. Invasivere Diagnostik (Duodenalbiopsie mit Disaccharidasebestimmung oder Nachweis partieller Zottenatrophie) ist nur selten notwendig.

##### ■ Differenzialdiagnostik

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind in ■ Tab. 10.10 angeführt.

##### ■ Therapie, Prävention und Prognose

Das Postenteritissyndrom kann bei schlecht ernährten Kindern zu einem **Circulus vitiosus** aus Malabsorption, Malnutrition und chronischer Gedeihstörung führen, vor allem bei Kindern in Entwicklungsländern, aber auch bei jungen, nichtgestillten Säuglingen. Bei uns ist es insofern kaum ein Problem, da eutrophe Kinder in Europa nach einer akuten Gastroenteritis nur extrem selten eine sekundäre Laktose- oder Kuhmilchunverträglichkeit entwickeln. Daher soll die **Realimentation** auch mit zuvor vertragener (laktose- und kuhmilchproteinhaltiger) Milchfertiernahrung erfolgen. Eine ausgezeichnete Prävention ist bei jungen Säuglingen das Stillen, ältere Kinder sollten in den ersten Wochen der Rekonvaleszenz keine Getränke mit hohem Fruktosegehalt erhalten. Therapeutisch ist die Gabe einer laktose- (z. B. Comformil) oder einer kuhmilchproteinfreien (Pregomin) bzw. aminosäuredefinierten (Neocate) Formula über einige Wochen effektiv.

## 10.8 Bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms

### S. Buderus

Normalerweise finden sich im oberen Magen-Darm-Trakt keine oder nur sehr wenige Bakterien. Eine Störung der normalen Mikrobiologie durch eine unphysiologische Kolonisation vor allem des Duodenums und Jejunums durch zu viele Bakterien führt zur sog. bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms (BÜD). Das Erkrankungsbild ist charakterisiert durch chronische Durchfälle, z. T. als Steatorrhö oder auch proteinverlierende Enteropathie, sowie durch Bauchschmerzen und einvariables Malabsorptions- und Malnutritionsyndrom. Häufig, aber nicht immer besteht eine prädisponierende Grunderkrankung wie z. B. ein Kurzdarmsyndrom oder eine intestinale Motilitätsstörung.

##### ■ Physiologie

Die normale „Besiedlung“ des Magen-Darm-Trakts mit Mikroorganismen unterliegt einem Verteilungsmuster, das der Anatomie und den physiologischen Funktionen des Organismus folgt (Bures et al. 2010; Simon u. Borbach 1984; Singh

u. Toskes 2003): Im Magen gibt es aufgrund der Säure so gut wie keine Bakterien und auch im oberen Dünndarm finden sich typischerweise weniger als  $10^5$  Bakterien (die Zahlenangaben in diesem Kapitel bedeuten jeweils „koloniebildende Einheiten [CFU]/ml lumbales Aspirat“), darunter in der Regel keine Anaerobier. Bis zum terminalen Ileum steigt die Konzentration der Bakterien auf bis zu  $10^8$  an, darunter auch schon einige Anaerobier. Das Kolon schließlich ist der Darmanteil mit der größten bakteriellen Population von bis  $10^{12}$ . Die dort lokalisierte Fermentation von bis dahin nicht „verdauten“ Nahrungsbestandteilen bzw. Stoffwechselprodukten ist insbesondere eine Leistung der in hoher Anzahl vorhandenen Anaerobier.

Für die Aufrechterhaltung des charakteristischen bakteriellen Kolonisationsmusters sind insbesondere 4 Mechanismen notwendig:

- ausreichende Säureproduktion im Magen,
- normale, anterograde intestinale Motilität,
- Ileozökalklappe als „Barriere“ vor dem hochgradig besiedelten Kolon,
- ausreichende Menge von Immunglobulinen im Darmlumen.

#### ■ Pathophysiologie

Häufig, aber nicht immer, besteht bei den Patienten eine **Vorerkrankung**, die dazu führt, dass oben genannte physiologische Mechanismen, die zur Aufrechterhaltung der intestinalen mikrobiotischen Homöostase notwendig sind, gestört sind. Bei pädiatrischen Patienten zählen hierzu insbesondere Kinder, die aufgrund einer nekrotisierenden Enterokolitis resezierende darmchirurgische Operationen hatten, die im Extremfall in einem Kurzdarmsyndrom (KDS) resultieren können (Bures et al. 2010; de Boissieu et al. 1996; Singh u. Toskes 2003; Vanderhoff et al. 1998; Vanderhoof u. Langnaas 1997). Oft muss im Rahmen dieser Grunderkrankung auch die Bauhin-Klappe entfernt werden, was einen weiteren Risikofaktor darstellt. Weitere neonatale oder frühkindliche Erkrankungen, zu deren Therapie die Notwendigkeit einer Darmresektion bestehen kann, sind Gastroschisis, intestinale Atresien, Omphalozele oder auch der Volvulus. Neben der postoperativ veränderten Anatomie des Darms sind Motilitätsstörungen im Restdarm, z. B. durch Dilatationen von Darmsegmenten oder durch das sog. Blind-loop-Syndrom, weitere Ursachen der Pathogenese. Auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere M. Crohn, oder nach schwer verlaufenen invasiven bakteriellen Darminfektionen sollte bei entsprechender Symptomatik eine BÜD ausgeschlossen werden. Eine seltene Erkrankung, die aber mit einer sehr schweren intestinalen Motilitätsstörung einhergeht und somit ein hohes Risiko für eine BÜD trägt, ist die chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO, ▶ Abschn. 8.3). Auch chronische und schwerwiegende Leber-, Pankreas- (darunter sicherlich Patienten mit zystischer Fibrose die größte Gruppe) und Nierenerkrankungen können im Verlauf durch eine begleitende Motilitätsstörung kompliziert werden. Einen iatrogenen Risikofaktor stellt die insbesondere längerfristige säuresekretionshemmende Therapie mit

Protonenpumpen- oder  $H_2$ -Blockern dar. Durch die fehlende Bakteriozidie der Magensäure entfällt einer der wesentlichen vor Überbesiedlung schützenden Mechanismen. Ähnlich im Sinne einer Schwächung der normalen Abwehrsituation der intestinalen Mukosa sind Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten prädisponiert, eine BÜD zu entwickeln.

➤ **Interessanterweise haben jedoch de Boisseau et al. (1996) in einer Studie gezeigt, dass auch Kinder, die nur unter Bauchschmerzen, Durchfall oder der Kombination der Symptome ohne weitere der oben beschriebenen „Risikofaktoren“ litten, zu einem bemerkenswerten Anteil (34 %) an einer per  $H_2$ -Atemtest diagnostizierten BÜD litten und auf die entsprechende Therapie gut ansprachen.**

#### ■ Klinisches Bild

Eine Übersicht über die möglichen körperlichen Symptome gibt die folgende ▶ Übersicht. Wie bereits erwähnt, sind die wesentlichen Leitsymptome **Bauchschmerzen**, die teils krampfartig sind, sowie **Diarrhöen**. Die Stuhlentleerungen erfolgen bei einigen Patienten explosionsartig, auch eine Steatorrhö ist möglich. Eine starke abdominale Distension und auch eine laut hörbare Peristaltik gehören zum Spektrum der Symptome. Wird die Erkrankung nicht zeitig diagnostiziert, kann es aufgrund einer wegen der Symptome verminderten Nahrungsaufnahme und durch das Malabsorptionsproblem zu einem Gewichtsstillstand bzw. zu einem Gewichtsverlust kommen. Eine seltene und schwerwiegende Komplikation der BÜD stellt die sog. D-Laktatacidose dar, die bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom (▶ Abschn. 10.9) auftreten kann (Vanderhoof u. Langnaas 1997). Zum Teil schwere neurologische Symptome bis hin zum Koma können von der eigentlichen Grundproblematik ablenken.

#### Symptome bei bakterieller Überbesiedlung des Dünndarms

- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Durchfall, z. T. Steatorrhö
- Gewichtsverlust
- Gedeihstörung
- Neurologische Symptome: Neuropathie, Bewusstseins- und Vigilanzstörungen

Andererseits ist auch ein durch die BÜD verursachter **Vitamin- $B_{12}$ -Mangel** eine mögliche Ursache für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie bzw. einer makrozytären Anämie. In der folgenden ▶ Übersicht ist dargestellt, welche Laborveränderungen durch die bakterielle Überbesiedlung verursacht und im Rahmen der Diagnostik gefunden werden können. Der Vitamin- $B_{12}$ -Mangel ist auch mögliche Ursache einer makrozytären Anämie, im Gegensatz ist bei mikrozytärer Anämie ein Eisenmangel wahrscheinlich. Bedingt durch

die Konkurrenz der Bakterien um die Substrate und die Entzündung der Darmschleimhaut entsteht ein variables Malabsorptionssyndrom: Die Bakterien benötigen für ihren eigenen Stoffwechsel Vitamin B<sub>12</sub>, so dass dessen Serumkonzentration erniedrigt sein kann, andererseits ist Folsäure aus bakterieller Produktion eine mögliche Ursache hoch normaler bzw. erhöhter Folsäurespiegel. Eine Fettmalabsorption, die durch bakterielle Dekonjugation von Gallensäuren verstärkt werden kann, führt potenziell zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen und zur Steatorrhö. Bei hochgradiger Malabsorption treten Eiweißmangelödeme auf.

#### Laborveränderungen bei bakterieller Überbesiedlung des Dünndarms

- Anämie (mikrozytär/makrozytär)
- Eisenmangel
- Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel
- Mangel an fettlöslichen Vitaminen
- Hochnormaler bzw. erhöhter Folsäurespiegel
- Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie
- Erhöhte Stuhlfettausscheidung

#### ■ Diagnostik

Goldstandard ist die methodisch sehr aufwendige endoskopische Gewinnung von **Dünndarmsekret** zur mikrobiologischen Analytik. Als Beleg einer Überwucherung wird ein Befund von  $\geq 10^5$  CFU/ml Aspirat aus dem proximalen Jejunum angegeben (normal:  $\leq 10^4$  CFU/ml Aspirat). Diese Methode findet jedoch fast nur im Rahmen von Studien Verwendung. Werden im Rahmen einer oberen Endoskopie Dünndarmbiopsien entnommen, so können sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit BÜD auffällige Befunde finden (Lappinga et al. 2010): Es kommt zu einer Verplumpung und Verkürzung der Zotten, die durch die Bestimmung des Verhältnisses von Villus zu Krypten (V/C) quantifiziert werden kann, als pathologisch gilt dieser Parameter bei  $< 3:1$ . Außerdem können weitere entzündliche Veränderungen nachweisbar sein.

Bei den indirekten Nachweismethoden sind verschiedene **Atemtests** zu erwähnen (■ Tab. 4): Während heutzutage die nuklearmedizinischen Tests unter Verwendung von <sup>14</sup>C trotz guter Sensitivität und Spezifität aufgrund der Strahlenbelastung verlassen wurden, sind alternativ Messungen der Verstoffwechslung des stabilen Isotops <sup>13</sup>C in Form von <sup>13</sup>C-Glykocholat- oder <sup>13</sup>C-Xylose-Tests mit laut Literatur guter Sensitivität und Spezifität möglich. Diese Untersuchungsmethode ist jedoch bisher nur an wenigen Kliniken etabliert, so dass die weniger aufwendigen, weiter verbreiteten und kostengünstigeren H<sub>2</sub>-Atemtests eine Alternative darstellen. Prinzip des H<sub>2</sub>-Atemtests ist die Messung von pulmonal exhalierendem Wasserstoff, der aus der bakteriellen Verstoffwechslung des Testzuckers stammt (► Abschn. 3.1). Zur Diagnostik bei der Frage nach einer BÜD werden Laktulose oder besser Glukose verwendet. Entscheidend ist ein zeitlich früher Anstieg der H<sub>2</sub>-Abatmung, der durch die weit oralwärts kolonisierenden Bakterien verursacht wird. Es wird der Leerwert und dann

im Abstand von jeweils 10 min gemessen. Ein Leerwert von  $> 10$  ppm H<sub>2</sub> gilt zumindest als erhöht, ein früher Anstieg auf über 20 ppm absolut erhöht und ein Anstieg von mehr als 10 ppm im Vergleich zum Leerwert als pathologisch (de Boissieu et al. 1996; Romagnuolo et al 2002). Die Sensitivität der Atemtestung mit Glukose wird mit 62 % angegeben, die Spezifität mit 83 %, in der klinischen Anwendung ist der Test aber vor allem in Kombination mit den anderen Parametern sehr hilfreich. Auch kann er nach einer Therapie zur Erfolgskontrolle verwendet werden.

#### Diagnostische Verfahren

- Aspiration von Dünndarmsekret (Mikrobiologie, ggf. Gallensäureanalytik)
- Dünndarmbiopsie (Histologie: Zottenatrophie mit Villus/Krypten-Ratio  $< 3:1$ , entzündliche Infiltrate)
- Atemtests:
  - H<sub>2</sub>-Test; Substrate: Glukose oder Laktulose
  - <sup>13</sup>C-Test; Substrate: Glykocholat oder Xylose
  - <sup>14</sup>C-Test; Substrate: Glykocholat oder Xylose
- Bestimmung des Blutzuckerspiegels nach Glukosegabe: unzureichender Anstieg (normal:  $\geq 20$  mg/dl)

#### ■ Therapie

Ziel der Therapie ist es, eine möglichst **physiologische Besiedlung des Darms** mit Bakterien wiederherzustellen. Ist ein direkter Erregernachweis aus der Kultur von Dünndarmsekret gelungen, erfolgt eine gezielte antibiotische Therapie nach Antibiogramm. Ansonsten werden empirisch die Substanzen Metronidazol, Ampicillin (ggf. plus  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor), oral applizierte Aminoglykoside wie Colistin oder auch Gentamycin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol eingesetzt (Bures et al. 2010; Singh u. Toskes 2003; Vanderhoof et al. 1998; Vanderhoof u. Langnaas 1997), neuerdings auch das nach aktuellen Studien kaum enteral resorbierte Antibiotikum Rifaximin (Adachi u. DuPont 2006). Wenn das Alter der Patienten die Anwendung erlaubt, sind Ciprofloxacin und Tetracyclin oder Doxizyclin Alternativen. Die Dauer der Antibiose beträgt üblicherweise 10–14 Tage, bei Patienten mit ausgeprägter oder rekurrierender Problematik haben sich auch zyklische Schemata mit z. B. einer Woche antibiotischer Therapie pro Monat bewährt. Zusätzliche Behandlungsoptionen sind die Verwendung von Probiotika oder der Einsatz von Polyethylenglykol (Makrogol) zur Darmlavage. Durch die Lavage sollen die pathologischen Bakterien sprichwörtlich „weggespült“ werden, so dass die intestinale Mukosa regenerieren kann.

Eine **chirurgische Therapie** kann indiziert sein, um amotile Darmsegmente zu entfernen bzw. eine bessere Passage zu ermöglichen oder um Bereiche mit Stenosen zu resezieren oder plastisch zu erweitern, um die prästenotische Dilatation und Motilitätsstörung der vorgeschalteten Darmschlingen zu beheben. Eine begleitende **Ernährungstherapie** dient dem Ausgleich von Mangelzuständen, für Patienten mit Kurzdarmsyndrom und D-Laktat-Acidose stellt die Modifikation

der Ernährung durch Reduktion bzw. Verzicht auf Mono- u. Dissacharide ein wesentliches Therapieprinzip dar.

## 10.9 Kurzdarmsyndrome

*K.-M. Keller*

Das Kurzdarmsyndrom ist definiert als ein funktioneller Begriff für intestinale Malabsorption infolge ausgedehnter Darmresektion (mindestens 50 % des Dünndarms mit oder ohne Kolonresektion). Ein angeborener Kurzdarm ohne Operation ist extrem selten (■ Abb. 10.20). Das Ausmaß der Malabsorption ist trotz vergleichbarer Resektionen individuell sehr variabel und hängt zusätzlich vom Alter des Patienten und damit seinen Adaptationsfähigkeiten, außerdem vom resezierten Darmabschnitt ab. Individuell sehr unterschiedlich stehen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, Vitamin- und Spurenelementdefizite oder die ungenügende enterale Kalorien- und Proteinaufnahme im Vordergrund.

### ■ Ätiologie

Während beim Erwachsenen maligne und vaskuläre Erkrankungen sowie Bestrahlungsfolgen im Vordergrund stehen, sind im Kindesalter eher Resektionen bei nekrotisierender Enterokolitis (41 %), intestinalen Anomalien wie Atriesen (25 %), Bauchwanddefekte (18 %) und Volvulus (16 %) sowie seltener langstreckige Aganglionosen, eine intestinale Pseudoobstruktion und ausgedehnte Resektionen bei M. Crohn führende Ursachen für ein Kurzdarmsyndrom. Exakte Angaben zur Häufigkeit des Kurzdarmsyndroms fehlen. Funktionelle Kurzdarmsyndrome infolge schwerer Malabsorption (z. B. intestinale Pseudoobstruktion, Mikrovilluskrankheit) sind nicht Gegenstand dieser Übersicht.

### ■ Pathophysiologie

Einen bis 2 Tage nach der akuten postoperativen Phase beginnt der **Adaptationsprozess** des Dünndarms mit epithelialer Hyperplasie; Zotten und Krypten hypertrophieren. Das Ileum ist dazu besser in der Lage als das Jejunum, wo die meisten Nährstoffe inklusive Elektrolyte und Wasser resorbiert werden. Nur im Ileum können Vitamin B<sub>12</sub> und die Gallensäuren aufgenommen werden. Eine enterale Ernährung ist für die Dünndarmadaptation unabdingbar. Trophische Faktoren sind Hormone wie z. B. Gastrin, Enteroglukagon, Glukagon-peptid II, Wachstumshormon, Cholezystokinin, Insulin, Neutrotenin, „epidermal growth factor“ (EGF) und „insulin-like growth factor 1“ (IGF-1) sowie die Sekrete von Magen, Dünndarm, Pankreas und Leber. Je komplexer die Nahrung sein kann, desto potenter ist der Stimulus für die gastrointestinale Adaptation im Sinne einer „funktionellen Arbeitsbelastung“ (z. B. Disaccharide, Monosaccharide, lang- und mittelkettige Triglyceride in abnehmender Potenz). Mit der Zeit entwickelt sich eine regelrechte Hyperphagie der Kinder als Kompensation für die reduzierte Resorptionsfläche.

Je nach **reseziertem Darmabschnitt** sind unterschiedliche pathophysiologische Prozesse für die Nährstoffverluste



■ **Abb. 10.20** Röntgenkontrastuntersuchung des Darms bei einem 5 Monate alten Säugling mit kongenitalem Kurzdarm ohne Operation

(■ Tab. 10.11) und damit für das Management (■ Tab. 10.12) zu bedenken. Entscheidend ist ferner ein möglichst langes erhaltenes Kolon als Resorptionsreserve für Elektrolyte, besonders Natrium, und Wasser. Eine intakte Ileozökaliklappe ist ein wichtiges Element zur Prävention einer bakteriellen Dünndarmüberwucherung (► Abschn. 10.8). Malabsorbierte Kohlenhydrate können im Kolon durch Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren fermentiert werden und damit die enterale Kalorienzufuhr verbessern (bei Jugendlichen und Erwachsenen mehr als bei Kleinkindern und Säuglingen). Kohlenhydrate erhöhen andererseits die Gefahr osmotischer Durchfälle. Fette und Eiweiße sind dagegen im Darmlumen weniger osmotisch wirksam (► Abschn. Therapie). Malabsorbierte Fette und ein Gallensäurenmangel (Ileumresektion) sind Faktoren für die Möglichkeit einer chologischen Diarrhö, einer Steatorrhö und von Kalziumseifenstühlen mit Hyperoxalurie sowie u. U. Oxalatsteinen.

### ■ Klinisches Bild

Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch **Malabsorption** von Kohlenhydraten und Fetten (Steatorrhö), chronische **Diarrhö** (► Abschn. 5.8) und **Gedeihstörung** (► Abschn. 5.4). Kinder mit Kurzdarmsyndrom sind initial und im Verlauf oder z. B. bei interkurrenten gastrointestinalen Infektionen durch exzessive Flüssigkeits- und Elektrolytverluste gefährdet, die zu Dehydration, Hypovolämie, Acidose, Hyponatriämie und Hypokaliämie, insbesondere bei fehlendem Kolon, führen können. Je proximaler im Dünndarm angelegte Stomata erforderlich sind, desto größer sind die Verluste an Wasser und Elektrolyten; aggressive Enzyme mazerieren die Haut sehr leicht. Blähungen, Bauchschmerzen und saure Stühle mit Dermatitis im Windelbereich sind häufig.

■ **Tab. 10.11** Resezierter Darmabschnitt und klinische Konsequenzen

| Resezierter Darmabschnitt | Klinische Konsequenzen  |
|---------------------------|---|
| Duodenum                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eisenmalabsorption</li> <li>– Folsäuremalabsorption</li> <li>– Kalziummalabsorption</li> </ul>   |
| Jejunum                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Besonders Verluste an Makronährstoffen: Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße</li> <li>– Verlust an Eisen, Magnesium, Kalzium und Zink</li> <li>– Fehlende Verdünnung hyperosmolarer Nahrung: osmotische Diarrhö; mit der Zeit durch Ileumadaptation bessere Toleranz</li> </ul>   |
| Ileum (Kolon erhalten)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Massive Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste</li> <li>– Gedeihstörung infolge Salz- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel</li> <li>– Verringerter Gallensäuren-Pool: Malabsorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen</li> <li>– Hyperoxalurie, Oxalatsteine</li> <li>– Chologene Diarrhö</li> <li>– Verlust der „Ileumbremse“ durch Peptid YY: gesteigerte Transitzeit mit zu kurzer Dünndarmkontaktzeit der Nahrung</li> </ul> |
| Ileum und Kolon           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verlust der „Ileumbremse“</li> <li>– Massive Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste mit höherem Substitutionsbedarf</li> <li>– Fehlende Resorptionsreserve für kurzkettige Fettsäuren</li> </ul>   |
| Ileozökalklappe           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bakterielle Überwucherung des Dünndarms</li> <li>– Osmotische Diarrhö durch malabsorbierte Kohlenhydrate</li> <li>– D-Laktat-Acidose</li> </ul>  |

Ein besonderes Problem ist die **bakterielle Dünndarmüberwucherung** (► Abschn. 10.8) mit Blähungen, krampfartigen Bauchschmerzen, kollernden, lauten Darmgeräuschen, spritzenden, übelriechenden Durchfällen sowie zunehmender Gedeihstörung und Cholestase. Neurologische Auffälligkeiten mit psychotischen Reaktionen, Verwirrtheit und komatösen Zuständen weisen auf eine D-Laktat-Acidose hin. Neurologische Symptome kommen bei Kurzdarmsyndrom sonst noch bei Mangel an Thiamin, Biotin, Vitamin B<sub>12</sub> und Vitamin E vor. Eine Anämie mit Blässe der Haut und der Schleimhäute kann Folge eines Mangels an Eisen, Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> sein; chronisch schuppige Haut, Haarausfall und gestörtes Nagelwachstum sind mögliche Folgen eines chronischen Zink-, Biotin- oder Spurenelementmangels. Haut- und innere Blutungen, Wachstumsstörungen, Nachtblindheit, Wundheilungsstörungen und neurologische Entwicklungsstörungen stellen dank regelmäßiger Substitution fettlöslicher Vitamine eine Ausnahme dar.

Akute Abdominalkoliken mit entfärbten Stühlen, Fieber und Cholestase oder Hämaturie können auf die Komplikationen eines **Gallen- bzw. Nierensteinleidens** hinweisen. Thrombosen, Sepsitiden und zunehmender cholestatischer Ikterus sind typische klinische Zeichen im Rahmen von Komplikationen einer totalen parenteralen Ernährung über zentralvenöse Katheter (► Kap. 37).

### ■ Diagnostik

Entscheidend sind die anamnestischen Hinweise auf eine **Darmresektion**. Dabei sind das Alter bei der Operation sowie Länge und Lokalisation der Darmresektion mit oder ohne Einbeziehung der Ileozökalklappe wichtig. Postoperativ sind

häufige Kontrollen der Serumelektrolyt- und Blutgaswerte, des Blutbildes sowie renaler und hepatobiliärer Parameter erforderlich. Zudem sind die Konzentrationen der fettlöslichen Vitamine sowie von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure, außerdem die Anionenlücke und der L-Laktat-Spiegel zu bestimmen (Verdacht auf **D-Laktat-Acidose**).

► **Eine Acidose mit großer Anionenlücke bei normalem L-Laktat-Spiegel weist auf eine D-Laktat-Acidose hin, so dass die schwierige Bestimmung der D-Laktat-Konzentration entfallen kann.**

Spurenelemente und Gastrin werden bei speziellen klinischen Verdachtsmomenten seltener untersucht. Intermittierende Sammlungen des **24-h-Urins** zur Bestimmung der Kalzium- und Magnesiumverluste und einer Hyperoxalurie sind zu empfehlen. Mit der Bestimmung des Stuhl-pH-Wertes und der Durchführung des Kerry-Tests (Test auf reduzierende Zucker) kann die Menge der jeweils möglichen enteralen Kohlenhydratzufuhr zur Vermeidung osmotischer Durchfälle gesteuert werden.

Der Verdacht auf eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms kann mit dem **H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest** mit frühem Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration erhärtet werden, was mitunter bei sehr raschem gastrointestinalem Transit sehr schwierig ist. Ein fehlender Anstieg des Blutzuckerspiegels nach oraler Fütterung und hohe Serumfolsäurespiegel sind verdächtig; endoskopisch gewonnene Dünndarmsaftaspirate können mikrobiologisch weiterhelfen.

Die **Computersonographie** des Abdomens erfasst Komplikationen des Kurzdarmsyndroms wie Nieren- und Gallen-



■ **Tab. 10.12** Phasen des Kurzdarmsyndroms nach Resektion und klinische Maßnahmen

| Phasen                    | Klinische Maßnahmen   |
|---------------------------|---|
| Frühe postoperative Phase | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausgleich der Flüssigkeits- und Elektrolytverluste</li> <li>– TPE</li> <li>– Behandlung der initialen Hypergastrinämie (größere Kinder)</li> </ul>   |
| Adaptationsphase          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ausgleich der Verluste</li> <li>– TPE</li> <li>– Früher Beginn einer kontinuierlichen subnutritionalen enteralen Ernährung (Muttermilch, Aminosäurenformula)</li> </ul>  |
| Erhaltungsphase           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Abbau der TPE</li> <li>– Substitution der Verluste und Defizite</li> <li>– Enterale oder orale Ernährung zur Vermeidung sekundärer Essstörungen</li> <li>– Prävention bzw. Therapie von cholestatischer Hepatopathie, bakterieller Dünndarmüberwucherung und TPE-assoziiierter Komplikationen</li> </ul> |

TPE totale parenterale Ernährung.

steine, Lebersteatose, Abszesse im Bauchraum und Darmstenosen. **Röntgenkontrastuntersuchungen** des Darms sind bei chirurgischen Komplikationen, vor Reoperationen oder zur Erfassung eines kongenitalen Kurzdarms (■ Abb. 10.20) erforderlich. Mit dem Handradiogramm lassen sich Knochenalter und Demineralisationen determinieren.

### ■ Therapie

Das Management des Kurzdarmsyndroms ist je nach **Krankheitsphase** durch unterschiedliche Maßnahmen gekennzeichnet (■ Tab. 10.12). Die frühe postoperative Periode macht 1–3 Tage aus, Adaptations- und Erhaltungsphase können Wochen oder Jahre in Anspruch nehmen.

Nach dem initial üblichen postoperativen transienten Ileus stehen massive Flüssigkeits- und Elektrolytverluste im Vordergrund, die von Tag zu Tag stark schwanken können. Es hat sich daher bewährt, eine altersgerechte Basisstandardlösung zur totalen parenteralen Ernährung einzusetzen und je nach täglicher Bilanz eine zusätzliche Substitutionslösung zum Ausgleich der Verluste zu verwenden (Analyse der Stomasekrete). Die initial häufige Hypergastrinämie (besonders bei älteren Kindern) kann mit Protonenpumpenhemmern, eine sekretorische Diarrhö mit Octreotid behandelt werden.

So früh wie möglich sollte mit einer **enteralen Ernährung** in subnutritionalen Mengen begonnen werden, bevorzugt als enterale Dauerinfusion, wodurch die intestinale Adaptation besser erreicht werden kann als durch Bolusfütterung. Vorteilhaft erscheinen wegen des Gehalts an langkettigen Triglyceriden (und wegen häufiger allergischer Sensibilisierungen gegen Latex, Kuhmilch und Hühnereiweiß) Muttermilch, extensiv hydrolysierte Formelnahrungen (eHF) und Aminosäurenahrungen (AAF). Unter Kontrolle des Stuhl-pH-Wertes und der Befunde des Kerry-Tests kann die enterale Infusion langsam gesteigert werden; die Restkalorienzufuhr erfolgt parenteral. Nach unterschiedlichen Zeitintervallen kann man dann auf eine intermediäre oder auch eine zuhause durchgeführte totale parenterale Ernährung übergehen (► Kap. 37 und 38). Beim Ersatz von Salzverlusten mittels

oraler Rehydrationslösungen muss darauf geachtet werden, keine bakterielle Dünndarmüberwucherung durch die Glukose zu unterhalten. Insgesamt ist jedoch zu empfehlen, dass die Patienten bei Durst statt reinem Wasser besser orale Rehydrationslösungen zu sich nehmen. Hypertone Fruchtsäfte sollten vermieden werden. Häufige kleinere Mahlzeiten alle 2–3 h mit einem Fettgehalt von 40 % der Gesamtenergiezufuhr sind zu empfehlen.

**Medikamentöse Maßnahmen** zur Beschleunigung der intestinalen Adaptation sind schwierig. Glutamin und Wachstumshormon sind nicht zu empfehlen, bezüglich des Einsatzes des Glucagon-like-Peptids 2 ist die Studienlage noch uneinheitlich.

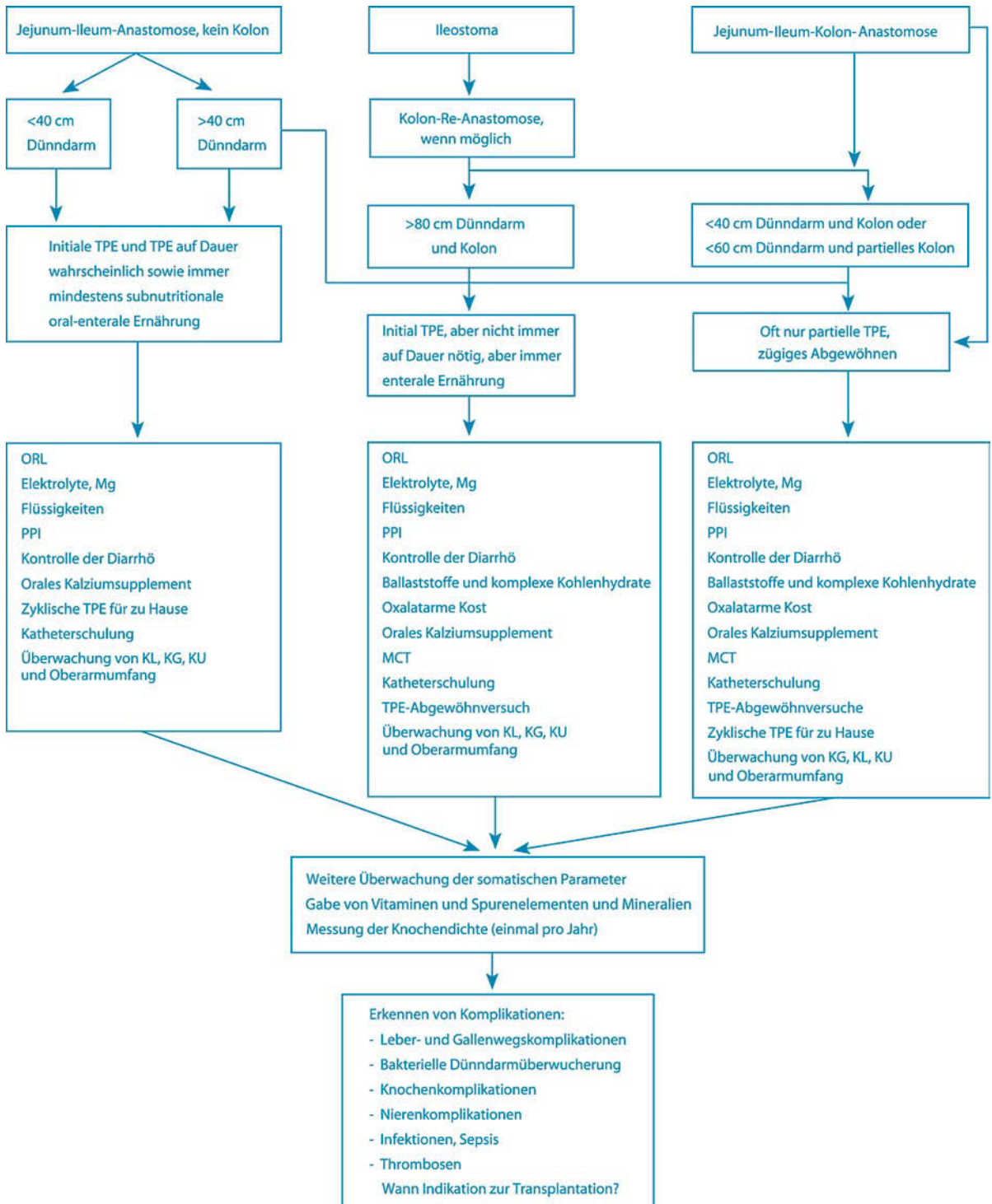
Das klinische Management des Kurzdarmsyndroms ist zusammenfassend in ■ Abb. 10.21 dargestellt.

### ■ Komplikationen

#### ■ Bakterielle Überwucherung des Dünndarms

► Abschn. 10.8.

Eine eingeschränkte gastrointestinale Motilität, eine Dünndarmdilatation während des Adaptationsprozesses und eine fehlende Ileozökalklappe stellen die **Hauptrisikofaktoren** dar. Manchmal kann auch ein erheblicher Kotstau eine Rolle spielen. Eine bakterielle Dünndarmüberwucherung kann eine Ursache für eine Ileokolitis u. U. mit Arthritis und vor allem für Kathetersepsis sein. Wenn die klinische Symptomatik, der klinische Untersuchungsbefund, ein ausbleibender Anstieg des Blutzuckerspiegels nach Fütterung, hohe Serumfolsäurespiegel und/oder eine zunehmende Cholestase Hinweise auf eine bakterielle Dünndarmüberwucherung geben, haben sich orale antibiotische Behandlungen mit Metronidazol, Humatin, Cotrim, Gentamycin oder Vancomycin – auch in zyklischer Form, z. B. jede erste Woche des Monats oder des Quartals oder auch kontinuierlich – bewährt. Eine Sonderform der bakteriellen Dünndarmüberwucherung ist die D-Laktat-Acidose. Die orale/enterale Ernährung dieser Kinder sollte fettreich sein. Die Kohlenhydrate müssen mehr Stärke als Mono- und Disaccharide aufweisen. Motilitätshemmer wie



■ **Abb. 10.21** Algorithmus zum klinischen Management des Kurzdarmsyndroms. *KG* Körpergewicht; *KL* Körperlänge; *KU* Kopfumfang; *MCT* mittelkettige Triglyceride; *Mg* Magnesium; *ORL* orale Rehydrationslösung; *PPI* Protonenpumpeninhibitoren; *TPE* total parenterale Ernährung

■ **Tab. 10.13** Oxalatgehalt von Nahrungsmitteln

| Keiner/sehr geringer Gehalt (<3 mg/Mahlzeit) – unbeschränkter Verzehr erlaubt   | Mäßiger Gehalt (2–10 mg/Mahlzeit) – Verzehr limitieren  | Hoher Gehalt (>10 mg/Mahlzeit) – meiden   |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Säfte aus Äpfeln, Orangen und/oder Ananas</li> <li>– Milch, Joghurt</li> <li>– Kaffee</li> <li>– Eier, Käse</li> <li>– Lamm-, Rind- und Schweinefleisch, Geflügel</li> <li>– Meeresfrüchte</li> <li>– Nudeln, Spaghetti, Reis</li> <li>– Haferflocken, Weißbrot</li> <li>– Kartoffeln, Kohl, Pilze</li> <li>– Bananen, Melonen, Nektarinen, Birnen, Ananas, Kirschen, Grapefruits, Pflaumen</li> <li>– Mayonaise, Pflanzenöl, Butter</li> <li>– Zucker, Marmelade</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Traubensaft</li> <li>– Kaffeepulver</li> <li>– Sardinen</li> <li>– Cornflakes</li> <li>– Tomaten (eine kleine), Erbsen, Gurken, Kopfsalat</li> <li>– Äpfel, Aprikosen, Orangen, Pflirsiche, Sauerkirschen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tomatensaft, Beerensäfte</li> <li>– Tee</li> <li>– Kakao</li> <li>– Erdnussbutter</li> <li>– Tofu</li> <li>– Süßkartoffeln, Bohnen, Rote Beete, Sellerie, Endivienalat, Grünkohl, Lauch</li> <li>– Beeren, Mandarinen</li> <li>– Nüsse</li> <li>– Pfeffer</li> <li>– Schokolade</li> </ul> |

Loperamid oder Racecadotril sind dabei kontraindiziert, Probiotika für die Zukunft evtl. vielversprechend.

#### ■ ■ Wässrige Durchfälle

Intermittierende Durchfälle können besonders bei älteren Säuglingen und Kleinkindern Folge gastrointestinaler Infektionen sein (z. B. durch Rota- oder Noroviren). Fruktosemalabsorption und Laktoseintoleranz können ebenfalls eine Rolle spielen (► Abschn. 5.8). Am häufigsten handelt es sich jedoch um **osmotische Durchfälle** durch zu viele Kohlenhydrate in der Nahrung und Überlastung der gastrointestinalen Absorptionssysteme (Stuhl-pH-Wert <5, Kerry-Test positiv). Mehr Fette statt Kohlenhydrate in der Ernährung können Abhilfe schaffen. Einige Patienten profitieren gerade in der Initialphase des Kurzdarmsyndroms von Protonenpumpenblockern zur Therapie der Hypergastrinämie als Ursache wässriger Durchfälle. Octreotid oder neuerdings Racecadotril sind weitere Optionen. Eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Gallensäuren nach Ileumresektion kann eine **chologene Diarrhö** auslösen, so dass der Einsatz von Cholestyramin auch probatorisch gerechtfertigt sein kann. Allerdings können dadurch der Gallensäuren-Pool weiter vermindert sowie eine Steatorrhö und ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen verstärkt werden. Gelegentlich kommt eine nichtinfektiöse Kolitis mit blutigen Stühlen vor, die gut auf Sulfasalazin anspricht. Die Aufnahme oral verabreichter Medikamente kann je nach Patient, resezierten Darmabschnitten und Geschwindigkeit des intestinalen Transits unterschiedlich stark beeinträchtigt sein.

#### ■ ■ Hyperoxalurie und Oxalatsteine

Besonders bei proximalen Dünndarmresektionen mit erhaltenem Kolon können malabsorbierte Fette und Kalzium unlösliche **Kalkseifen** bilden und die sonst übliche Bindung von Oxalat aus der Nahrung an Kalzium verhindern, was wieder-

rum zu Hyperoxalurie und Oxalatnierensteinen führt. Gallensäuren im Kolon verstärken die Kalziumoxalataufnahme im Kolon noch zusätzlich. Entscheidende Therapiemaßnahme ist eine oxalatarme Kost für Kinder mit Kurzdarm und erhaltener Kolonkontinuität (■ Tab. 10.13). Der Stellenwert von Pankreasenzymen zur Optimierung der luminalen Digestion oder von Ursodeoxycholsäure zur Anhebung des Ursoanteils in der Galle ist nicht validiert. Letztere mag eine Bedeutung zur Vermeidung von Gallensteinen infolge der Unterbrechung der enterohepatischen Gallensäurenzirkulation haben.

#### ■ ■ Ernährungsdefizite

Während Makronährstoffe wie Kohlenhydrate, Fette und Proteine meist mit der Zeit adäquat aufgenommen werden können, sind Defizite an fettlöslichen **Vitaminen** und Vitamin B<sub>12</sub> sowie an **Mineralstoffen** wie Zink, Magnesium, Kalzium, Eisen und Selen recht häufig, wenn die standardisiert substituierten Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung reduziert oder abgesetzt werden. Mangelsituationen an wasserlöslichen Vitaminen kommen nur bei ausgedehnten proximalen Dünndarmresektionen vor. Regelmäßige Untersuchungen des Serums (fettlösliche Vitamine, Magnesium, Zink, alkalische Phosphatase, Eisen und Ferritin, Vitamin B<sub>12</sub>) und des Urins (Kalzium, Magnesium, Zink, Natrium, Oxalat) sind erforderlich. Vitamin K wird durch die Kolonbakterien synthetisiert. Bei fehlendem Kolon oder lang andauernder Antibiotikatherapie ist auf eine adäquate Vitamin-K-Substitution zu achten. Ein Zinkmangel kann Ursache für eine schlechte intestinale Adaptation und für Kleinwuchs sein. Die Entwicklung eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels kann u. U. Jahre in Anspruch nehmen und irreversible neurologische Folgen haben. Dauersubstitutionen von oralen Multivitaminen und Spurenelementen sind hilfreich, besonders wenn die Kinder nur unregelmäßig zu den Langzeitkontrollen erscheinen. Die Patienten sollen häufig kleine Mahlzeiten zu sich nehmen und auf eine mög-

licht normale hochkalorische Kost achten. Flüssigkeiten und feste Nahrung müssen dabei nicht getrennt werden. Eine peptidbasierte Ernährung ist auf Dauer nicht erforderlich. Eine Fettrestriktion birgt immer die Gefahr einer Kalorien-deprivation, zudem sind langkettige Fettsäuren zur Versorgung mit essenziellen Fetten obligat. Eine exzessive Zufuhr von mittelkettigen Triglyceriden kann Übelkeit, Erbrechen und eine Ketose auslösen. Die Zufuhr von Ballaststoffen und komplexen Kohlenhydraten ist nur bei intaktem Kolon und erhaltener Kontinuität sinnvoll (Kalorienreserve durch kurz-kettige Fettsäuren).

Zu den Komplikationen der totalen parenteralen Ernährung ► Kap. 37.

### ■ ■ Chirurgische Optionen

Jeder Chirurg sollte bei der initialen Darmresektion so sparsam wie irgend möglich vorgehen; „Second-look-Operationen“ können hilfreich sein. Eine möglichst frühe **Wiederherstellung der intestinalen Kontinuität** (Rückverlagerung des Anus praeter) vermindert das Cholestaserisiko. Insbesondere bei Patienten mit Kurzdarm und bakterieller Überwucherung können Stenosen – auch im Stomabereich – und Strikturen funktionell so bedeutsam sein, dass Strikturoplastiken oder sparsame Resektionen erhebliche klinische Verbesserungen bewirken. Bei sehr raschem gastrointestinalem Transit werden mitunter künstliche Klappen oder antiperistaltische Darmin-terponate versucht. Stark dilatierte Dünndarmschlingen können nach longitudinaler Eröffnung erfolgreich zu halb so weiten, aber doppelt so langen Darmabschnitten verlängert werden (Bianchi-Operation). Chirurgisch-technische Fortschritte und Neuentwicklungen bei der Immunsuppression (Tacrolimus) haben mit der Dünndarmtransplantation in der letzten Zeit völlig neue Perspektiven eröffnet, auch für Patienten mit extremem Kurzdarm (► Abschn. 10.11).

### ■ Prognose

Entscheidende prognostische Faktoren sind nach wie vor:

- Alter bei der Operation,
- verbliebene Restdünndarmlänge,
- vorhandene Ileozökalklappe,
- erhaltenes Kolon,
- verbesserte und möglichst kurze totale parenterale Ernährung,
- fehlende bakterielle Dünndarmüberwucherung bzw. konsequente antibiotische und diätetische Behandlung,
- Vermeiden einer mit der totalen parenteralen Ernährung assoziierten Lebererkrankung durch konsequente kontinuierliche enterale Ernährung und Prävention von Kathetersepsis (totale parenterale Ernährung zuhause) und anderen Komplikationen.

Jedoch hat sich der Einsatz von Muttermilch oder Aminosäurenformula für eine schnelle intestinale **Adaptation** als besonders günstig erwiesen, ebenso eine frühe chirurgische Wiederherstellung der intestinalen Kontinuität und eine postoperativ frühestmöglich begonnene enterale Ernährung. Mit erhaltener Ileozökalklappe haben Patienten mit

einer Dünndarmlänge von <15 cm, ohne erhaltene Klappe solche mit einer Restdünndarmlänge von >15 cm die Chance einer intestinalen Adaptation. Ein Serumcitru-llinspiegel >19 umol/l scheint ein guter prädiktiver Marker für die erfolgreiche intestinale Adaptation zu sein. Erwachsene Patienten mit Kurzdarmsyndrom benötigen mindestens 100 cm Restdünndarm (ohne Kolon) bzw. 60 cm bei erhaltenem Kolon, um nicht von einer totalen parenteralen Ernährung abhängig zu bleiben.

➤ **Eine frühestmögliche Etablierung der oralen Nahrungszufuhr hilft, sekundäre Essstörungen zu vermeiden.**

### ■ Prävention

Eine Prävention ist in den meisten Fällen nicht möglich, wenn man von Frühdiagnostik sowie früher konservativer bzw. operativer Therapie bei nekrotisierender Enterokolitis und operativer Therapie bei Volvulus absieht.

## 10.10 Stomata und Stomapflege

### D. von Schweinitz

Enterostomata können auch im Kindesalter fast an jeder Stelle des Gastrointestinaltrakts angelegt werden. Sie sind für eine Di-  
version, eine Ernährung, beides in Kombination oder auch für die Irrigation gestaltbar. Es steht eine Vielzahl spezialisierter Techni-  
ken zur Verfügung. Eine gute Pflege ist oft aufwendig, aber für das Wohlbefinden des betroffenen Kindes essenziell. Die Komplika-  
tionsrate ist auch bei Kindern hoch. Stets sollte ein Enterostoma  
nur als eine vorübergehende Hilfsmaßnahme oder ggf. palliativ  
angesehen und in ein umfassendes Therapiekonzept der Grund-  
erkrankung bzw. der Fehlbildung integriert werden.

### ■ Definition

Enterostomata dienen dazu, vorübergehend oder permanent in einem bestimmten Abschnitt einen künstlichen **Zugang zum Gastrointestinaltrakt** zu schaffen. Prinzipiell können sie fast auf jeder Höhe desselben angelegt werden. So können künstliche Ausgänge von Ösophagus, Magen, Jejunum und Ileum sowie des Kolons vom Zökum bis zum Sigmoid geschaffen werden.

➤ **Gerade im Kindesalter muss dabei insbesondere die Maxime gelten, dass Enterostomata Hilfsmaßnahmen sind, um Perioden bis zur Behandlung einer Krankheit oder Korrektur einer Fehlbildung zu überbrücken, die nur in extrem seltenen Fällen als permanente Lösung betrachtet werden dürfen. Dabei gilt es zu bedenken, dass die Anlage eines Enterostomas einen schwerwiegenden Eingriff in die normale Physiologie des Gastrointestinaltrakts darstellt, oft das Kind und die Eltern psychisch und pflegerisch stark belastet sowie häufig mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist (Borkowski 1998).**

Bei Kindern gibt es eine Vielzahl von Erkrankungen, welche eine **Indikation** für die Anlage eines Enterostomas darstellen, entsprechend auch vielfältige Techniken, mit oft großen Unterschieden im Vergleich zu Erwachsenen. Deshalb sollte der Eingriff stets von kinderchirurgisch erfahrenen Operateuren durchgeführt werden, um falsche Indikationen, inadäquate Techniken und Komplikationen zu vermeiden. Detaillierte Beschreibungen der verschiedenen Stomata für die jeweiligen Entitäten finden sich in kürzlich erschienenen kinderchirurgischen Monographien (von Schweinitz u. Ure 2009; Holcomb, et al. 2010)

Nach Gauderer (1998) kann man entsprechend ihres Zweckes **4 Typen von Enterostomata** unterscheiden:

- Stomata zur Ernährung und Medikamentengabe:
  - Gastrostoma,
  - Jejunostoma;
- Diversionsstomata:
  - zervikales Ösophagostoma,
  - (Gastrostoma),
  - Dünndarmstomata,
  - Kolostomien,
  - Cholezysto-Jejunostoma (M. Byler);
- Stomata zur proximalen Dekompression und distalen Ernährung: 2 Katheterstomata – doppelläufig oder getrennt in Dünndarm und / oder Kolon;
- Stomata zur antegraden Irrigation:
  - Katheterstoma des Ileums (Mekoniumileus),
  - Katheterstoma des Zökums oder des Colon descendens,
  - Nippel-Kolostomie,
  - Appendiko-Kolostomie.

#### ■ Vorgehen

Stomata zur **enteralen Ernährung** und / oder zur **Medikamentenzufuhr** werden bei Fehlbildungen des oberen Gastrointestinaltrakts bzw. bei Erkrankungen mit Schluckstörungen in der Regel im Magen oder im oberen Jejunum angelegt. Hierfür wird die Wand des Magens oder des Jejunums über eine offene Operation oder endoskopisch an die vordere Bauchdecke adaptiert und über eine Punktion oder offen durch diese ein Katheter oder Button eingelegt, durch den die Zufuhr, aber auch das Abfließen von Flüssigkeiten möglich ist.

Zur **Diversion** des Ösophagus bei langstreckiger kongenitaler Atresie oder sekundärer Stenose ist die zervikale Ausleitung der proximalen Speiseröhre geeignet. Oft wird diese mit einem Gastrostoma zur Ernährung kombiniert. Die Höhe eines Stomas zur Diversion im Dün- oder Dickdarm richtet sich nach den zugrunde liegenden Erkrankungen und deren Lokalisation. Bei einer nekrotisierenden Enterokolitis des distalen Ileums und des Kolons wird dieses im oberen Ileum, bei einem typischen M. Hirschsprung mit Befall von Rektum und Sigma im Querkolon und bei einer Rektumatresie im Sigma anzulegen sein (Holcomb u. Ostlie 2005). Dabei muss der Chirurg auch die spätere Verwendung des Darms, z. B. für eine anale Durchzugsoperation, bedenken. Diese Stomata werden oft doppelläufig angelegt, entweder als ausgeleitete Schlinge

oder mit getrennten Schenkeln; gelegentlich wird der distale Darmschenkel auch blind verschlossen.

Bei Säuglingen mit einem Mekoniumileus kann auch ein endständiges **ileostoma** mit End-zu-Seit-Anastomose zum proximalen Darmschenkel angelegt werden. Das herausgeleitete Darmende ist pilzförmig hervorstehend derart zu gestalten, dass eine einfache Beutelversorgung möglich ist. Beim M. Byler (PFIC Typ 1) hat sich in den letzten Jahren bewährt, im Sinne eines Überlaufventils die bei dieser Erkrankung toxische Galle über die Gallenblase und ein kurzes Jejunumsegment durch die Bauchdecke abzuleiten. Bei jungen Säuglingen mit Darmpassagestörungen, z. B. bei Dünndarmatresie, und Verhältnissen, die eine primäre Anastomose nicht ratsam erscheinen lassen, müssen die Stomata so angelegt werden, dass ein Umfüllen des Inhalts vom proximalen in den distalen Darm technisch möglich ist. Bei Neugeborenen hat sich in letzter Zeit für diesen Zweck auch lediglich das Implantieren von Kathetern in die fixierten Darmschenkel bewährt.

Für die postoperative Beherrschung eines Mekoniumileus bei zystischer Fibrose hat sich ebenfalls die Einlage eines **Spülkatheters** in das fixierte Ileum bewährt (Gauderer 1998). Kolostomien zur Irrigation werden vor allem bei Problemen der Kontinenz und / oder bei anderweitig nicht beherrschbarer Obstipation im Rahmen schwerer anorektaler Fehlbildungen, insbesondere bei hoher Rektumatresie, angelegt. Je nach Bedarf können diese im Zökum bzw. im Colon ascendens oder im Colon descendens platziert werden. Sie sollten kontinent und geruchsfrei sein. Dies lässt sich mit Hilfe spezieller Techniken mittels implantiertem Katheter, über einen Ventil-Nippel aus Darmwand oder durch Implantation der Appendix als Katheterisierungskanal erreichen (Holcomb u. Ostlie 2005).

Nach jeder Stomaanlage muss dafür gesorgt werden, dass eine ständige professionelle **Pflege** auch nach Verlassen der Klinik gewährleistet ist. Hierfür ist die Beschäftigung eines geschulten Stomatherapeuten mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten wichtig, um dann die Eltern ausreichend zu schulen. Bei Bedarf ist auch die professionelle ambulante Stomaversorgung zuhause zu organisieren (Borkowski 1998).

#### ■ Komplikationen

Die Zahl der möglichen Komplikationen eines Enterostomas ist groß, die häufigsten sind:

- ungünstige Lage in der Bauchdecke,
- schwierige Beutelversorgung durch Einsinken,
- Hautprobleme um das Stoma herum,
- postoperative Wundeiterung,
- Durchblutungsprobleme des Stomas,
- Darmprolaps,
- Stenose des Stomas mit Obstruktion,
- Blutung der Schleimhaut,
- Candidabesiedlung,
- peristomale Hernie,
- Leckage eines „kontinenten“ Stomas,
- Probleme / Perforation beim Katheterwechsel.

Im Kindesalter muss mit einer Komplikationsrate von bis zu 50 % aller Stomata gerechnet werden (Gauderer 1998). Aus

diesem Grund sind große Erfahrung und minutiöse Technik bei der Stomaanlage wichtig. Operative Revisionen sind häufig nur ein Notbehelf und tragen darüber hinaus nicht zur Heilung des Grundproblems bei. Prinzipiell sollen Stomata bei Kindern nur so kurz wie irgend möglich belassen werden. Zudem ist stets ein Therapiekonzept zu erstellen, das die Möglichkeit der baldigen **Entfernung des Stomas** mit einbezieht. Für diese ist häufig eine Exzision mit Darmanastomose notwendig, in einzelnen Fällen auch eine ausgedehntere Laparotomie. Häufig bereitet intra- und postoperativ ein erheblicher Kaliberunterschied von zu- und abführendem Darmschenkel Probleme. Somit darf auch dieser Eingriff nicht als kleine oder nebensächliche Operation eingestuft werden. Auch hier bedarf es derselben chirurgischen Expertise wie für die Stomaanlage und die Korrektur einer eventuellen gastrointestinalen Fehlbildung.

#### ■ Beratung

Für eine umfassende Beratung außerhalb der Klinik können sich betroffene Familien auch an folgende Selbsthilfegruppe wenden:

Selbsthilfegruppe Stoma-Kinder e. V.  
Dorfanger 5, 86946 Stadl  
Tel.: 08194/999599, Fax: 012125/10327179  
E-Mail: [info@stoma-kinder.de](mailto:info@stoma-kinder.de),  
Homepage: [www.stoma-kinder.de](http://www.stoma-kinder.de)

## 10.11 Dünndarmtransplantation

*F. Lacaille, F. M. Rümmele, O. Goulet*

Die ersten Versuche einer Dünndarmtransplantation am Menschen wurden in den frühen 1960er Jahren durchgeführt. Die initiale Euphorie verflog allerdings rasch, denn schwerste Abstoßungsreaktionen führten regelmäßig zum Verlust des transplantierten Organs. Erst durch den Einsatz neuer immunsuppressiver Medikamente wie Tacrolimus, welches Ende der 1980er Jahre verfügbar wurde, konnten diese Abstoßungsreaktionen kontrolliert werden. Initial wurde die Indikation zu einer Dünndarmtransplantation auf Kinder mit Dünndarminsuffizienz beschränkt, welche infolge einer parenteralen Ernährung eine schwerwiegende Leberzirrhose entwickelten. Die meist kombinierte Leber-Dünndarm-Transplantation hatte den Charakter einer ultimativen, lebensrettenden Maßnahme. Über die letzten 15 Jahre hat sich der Stellenwert der Dünndarmtransplantation allerdings klar geändert. Sie stellt nun eine etablierte Therapieform für eine Subgruppe von Patienten mit definitiver und permanenter Intestinalinsuffizienz dar. Dennoch sind die Langzeitergebnisse derzeit noch nicht befriedigend. Zwar wurden viele Fortschritte hinsichtlich Frühkomplikationen erzielt, jedoch steht ein langzeitiger Funktionserhalt des Transplantats über die ersten Jahre hinaus noch aus, indem das Risiko für Spätkomplikationen vermindert wird.

#### ■ Indikationen

Eine Dünndarmtransplantation kann entweder als **isolierte Dünndarmtransplantation** oder als **kombinierte Leber-**

**Dünndarm-Transplantation** durchgeführt werden. Je nach Art der Transplantation sind die Indikationen unterschiedlich:

- permanente Intestinalinsuffizienz,
- Kurz- und Ultrakurzdarmsyndrom,
- konstitutionelle Epithelerkrankungen,
- Mikrovillusatrophie,
- epitheliale Dysplasie,
- Motilitätsstörungen,
- M. Hirschsprung,
- chronische intestinale Pseudoobstruktion,
- Intestinalinsuffizienz, kompliziert durch:
  - multiple Gefäßthrombosen,
  - multiple, schwere Katheterinfektionen,
  - schwere Hepatopathie oder Leberinsuffizienz.

Falls die Grunderkrankung durch eine schwere Hepatopathie bzw. Leberfunktionsstörung kompliziert ist, muss eine kombinierte Leber-Dünndarm-Transplantation angestrebt werden. Ansonsten sind die Patienten a priori Kandidaten für eine isolierte Darmtransplantation.

Alle Patienten, welche an einer definitiven, lebenslanglich bestehenden **Dünndarminsuffizienz** leiden (s. unten), sind potenzielle Kandidaten für eine Dünndarmtransplantation (Goulet et al. 2004). Im Gegensatz zu nieren- oder leberinsuffizienten Patienten muss eine Dünndarmtransplantation allerdings nur für wenige darminsuffiziente Patienten in Erwägung gezogen werden. Dies liegt darin begründet, dass wesentliche Fortschritte bei der Durchführung einer parenteralen Ernährung erzielt wurden, welche eine angemessene Lebensqualität mit guter Langzeitperspektive ermöglicht.

Eine parenterale Langzeiternährung zuhause („home parenteral nutrition“) wird von vielen erfahrenen Zentren seit über 15 Jahren erfolgreich durchgeführt. Die Zusammensetzung der parenteral zugeführten Nahrung kann derart gestaltet werden, dass eine Lebertoxizität bei nahezu allen Patienten minimiert wird oder gar vermeidbar ist. Die Lebensqualität und die soziale Integration eines Patienten mit parenteraler Ernährung können nahezu normal sein. Falls allerdings während einer parenteralen Langzeiternährung Komplikationen auftreten und die Durchführbarkeit dieser Ernährungsform eingeschränkt ist, kann eine Dünndarmtransplantation eine alternative oder gar die einzige Therapieform darstellen.

Eine allgemein akzeptierte Indikation für eine isolierte Dünndarmtransplantation stellt ein progredienter **Gefäßverlust** durch multiple Thrombosen dar, so dass kein zentraler Venenkatheter mehr angelegt werden kann. Eine weitere Transplantationsindikation sind rezidivierende lebensbedrohliche **Infektionen** eines zentralen Venenkatheters. Kinder, welche an einer schweren **kongenitalen Durchfallerkrankung** leiden, die rasch zu massiven Wasser- und Elektrolytverlusten führt, können oftmals nur schwer mittels parenteraler Ernährung stabilisiert werden; sie erleiden häufig ischämische Komplikationen. Deshalb besteht bei dieser Patientengruppe (s. unten) a priori eine klare Indikation zur Dünndarmtransplantation.

Die Entscheidung, ob bei einem Patienten eine Transplantation indiziert ist, ist oftmals schwierig und bedarf einer

umfassenden Evaluation durch ein erfahrenes Transplantationssteam. Eine wesentliche Rolle bei der Indikation zu einer Dünndarmtransplantation spielt zudem das **soziale Umfeld**, insbesondere die Motivation und das Verständnis der Eltern. In unserer Klinik wird jeder potenzielle Transplantationskandidat multidisziplinär evaluiert (pädiatrischer Gastroenterologe, Transplantationschirurg, Anästhesist, Intensivmediziner, Psychologe und Sozialarbeiter).

Eine lebenslang bestehende, **absolute Intestinalinsuffizienz** kann definiert werden als kompletter Verlust sämtlicher intestinaler Funktionen, welche für die adäquate Aufnahme von Flüssigkeit und Nährstoffen benötigt werden, um den täglichen Bedarf abzudecken. Die Ursachen hierfür können in 3 Kategorien eingeteilt werden:

- kongenitale, konstitutionelle Enterozytenerkrankungen (Mikrovillusatrophie oder epitheliale Dysplasie),
- Kurzdarmsyndrom,
- intestinale Motilitätsstörungen.

#### ■ ■ **Kongenitale, konstitutionelle Enterozytenerkrankungen**

Hier können 2 unterschiedliche Erkrankungsformen klar von einander abgegrenzt werden: die **Mikrovillusatrophie** und die **epitheliale Dysplasie**. Beide Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt. Die genetischen wie auch die molekularen Ursachen beider Erkrankungen sind bislang unklar. Bei der Mikrovillusatrophie liegt eine Störung des Assembly der apikalen Enterozytenmembran vor, hierdurch entstehen die charakteristischen „microvillus inclusion bodies“. Im Gegensatz dazu finden sich bei der epithelialen Dysplasie morphologisch veränderte Enterozyten, vermutlich infolge einer pathologischen Verankerung an der Basalmembran. Bei beiden Erkrankungen kommt es zu einer massiven neonatalen wässrigen Diarrhö, meist mit Beginn in den ersten Lebenstagen. Diese Kinder haben einen extrem hohen Flüssigkeitsbedarf in Form einer parenteralen Ernährung. Pausen der parenteralen Ernährung von mehr als 4 h werden in den ersten beiden Lebensjahren meist nicht toleriert.

➤ **Bei diesen Erkrankungen bietet die Dünndarmtransplantation die einzige Langzeitperspektive (Ruemele et al. 2004; Halac et al. 2011).**

#### ■ ■ **Kurzdarmsyndrom**

Beim Kurzdarmsyndrom können die intestinalen Funktionen durch einen massiven **Dünndarmverlust** nicht mehr gewährleistet werden. Dieser Dünndarmverlust kann Folge einer Ischämie (Laparoschisis, Volvulus bei Mesenterium commune, Radiatio etc.), eines entzündlichen Prozesses (nekrotisierende Enterokolitis, M. Crohn, ulzerostenosierende Enterokolitis), multipler intestinaler Atresien oder intestinaler Tumoren sein. Das Adaptationsverhalten des Dünndarms ist immens, so dass aus der Tatsache eines Kurzdarms per se noch keine klare Indikation zu einer Dünndarmtransplantation abgeleitet werden kann. Die Mehrzahl der Kinder mit einem Kurzdarmsyndrom kann mittels parenteraler Ernährung stabilisiert werden, und die meisten Patienten gewinnen im Laufe mehrerer Jahre eine

intestinale Autonomie zurück. Nach unserer Erfahrung bleibt bei etwa 10–15 % der Kinder mit einer Darmresektion in der Neonatalperiode eine permanente Intestinalinsuffizienz bestehen. Ein schlechter prognostischer Faktor ist eine Jejunumlänge von  $\leq 10$  cm. Hier besteht eine klare Indikation zu einer Dünndarmtransplantation. Weiterhin haben Kinder mit einer Jejunumlänge von  $< 30$ – $40$  cm ohne Ileozökalklappe mit schlechter Toleranz gegenüber oraler Nahrungszufuhr nahezu keine Chance, jemals von der parenteralen Ernährung entwöhnt zu werden. Die Indikation zu einer Transplantation kann in der Mehrzahl der Fälle allerdings erst nach einem längeren, manchmal mehrjährigen Überwachungsintervall gestellt werden.

#### ■ ■ **Intestinale Motilitätsstörungen**

Eine wichtige Gruppe stellen Patienten mit einem auf den Dünndarm ausgedehnten **M. Hirschsprung** dar. Diese Erkrankung kann in ihrer Maximalform den gesamten Dünndarm bis einschließlich des Magens betreffen. Die Indikation zu einer Dünndarmtransplantation hängt von der Ausdehnung der aganglionären Segmente und der Restdarmfunktion ab.

Eine zweite Form massiver Motilitätsstörungen stellt die heterogene Gruppe der **chronischen intestinalen Pseudoobstruktion** dar, wobei eine muskuläre von einer neurogenen Form unterschieden werden kann. Eine Dysfunktion der neuromuskulären Einheit des Intestinaltrakts führt zu massiven obstruktiven Krisen, welche eine normale orale oder enterale Nahrungsaufnahme oftmals nahezu unmöglich machen. Der Schweregrad der Erkrankung kann sehr variabel sein. Der Verlauf ist oftmals durch Phasen mehr oder weniger schwerer Transportstörungen charakterisiert. Eine Indikation zu einer Dünndarmtransplantation ist nur für die schwersten Formen dieser Erkrankung reserviert.

#### ■ ■ **Isolierte Dünndarmtransplantation vs. kombinierte Dünndarm-Leber-Transplantation**

Die Entscheidung, ob isoliert (Darm) oder kombiniert (Leber und Darm) transplantiert werden soll, ist nicht immer einfach zu treffen und hängt letztlich von der konkreten **Leberfunktion** ab. Diese kann bei Patienten mit Intestinalinsuffizienz durch die Grunderkrankung oder auch durch die parenterale Ernährung beeinträchtigt sein. Falls sich eine weit fortgeschrittene Leberfibrose oder Leberzirrhose eingestellt hat und eine Veränderung der Zusammensetzung der parenteralen Ernährung keine Verbesserung der Leberfunktion bewirkt, muss eine kombinierte Transplantation in Erwägung gezogen werden. Wenig positive Erfahrungen bestehen mit einer isolierten Lebertransplantation bei Patienten mit kombinierter Leber- und Intestinalinsuffizienz, denn das Grundproblem der Intestinalinsuffizienz bleibt meist weiter bestehen (Gottrand et al. 1999). Ein unabdingbares diagnostisches Element stellen wiederholte Leberbiopsien dar. In unserem Zentrum zeigte sich bei 3 Kindern, welche initial für eine kombinierte Leber-Dünndarm-Transplantation vorgesehen waren, während der Wartezeit eine Verbesserung der Leberfunktion, so dass letztlich eine isolierte Intestinaltransplantation erfolgreich durchgeführt werden konnte. Regelmäßige Leberbi-

opsien (alle 6 Monate) sind sinnvoll, um den individuellen Verlauf zu überwachen.

Bei einigen wenigen Patienten mit intestinalen Motilitätsstörungen kann eine **Multiviszeraltransplantation** („Cluster“) in Erwägung gezogen werden (Kato et al. 2002). Hierbei wird zusätzlich zu Leber und Darm en bloc der Magen zusammen mit Duodenum und Pankreas transplantiert. Diese Therapieform kann vor allem bei Patienten mit massiven Magenmotilitätsstörungen sinnvoll sein.

## ■ Therapie

### ■ ■ Chirurgische Technik

Die chirurgische Technik einer isolierten Dünndarm- oder einer kombinierten Dünndarm-Leber-Transplantation ist in der Zwischenzeit weitgehend standardisiert und wird von den meisten Transplantationsteams in nahezu identischer Weise durchgeführt (Kato et al. 2002).

Bei einer **isolierten Dünndarmtransplantation** (Jejunum und Ileum) wird proximal eine terminoterminal duodeno-jejunale oder jejunajejunale Anastomose angelegt; der distale Darmschenkel wird direkt terminoterminal an das verbleibende Kolon anastomosiert. Oftmals transplantiert man zudem ein Stück Dickdarm (Zökum mit Colon ascendens) mit, so dass eine terminoterminal Kolon-Kolon-Anastomose angelegt wird. Um einen sicheren Zugang zum transplantierten Organ zu gewährleisten, wird ein temporärer lateraler Ileum-Anus-*praeter* angelegt, über welchen auf einfache Weise Biopsate zur histologischen Kontrolle zu gewinnen sind. Dieser Anus *praeter* wird in der Regel etwa 3–6 Monate post transplantationem verschlossen. Die Gefäßanastomosen des Transplantats werden durch eine Implantation der A. mesenterica direkt oder per Patch auf die Aorta als arterieller Zugang angelegt, und die V. mesenterica anastomosiert man direkt an die V. cava inferior. Im Fall einer Thrombose der V. cava kann die V. mesenterica auch an die V. portae anastomosiert werden.

Im Fall einer **kombinierten Leber-Dünndarm-Transplantation** wird die Leber zusammen mit dem Dünndarm en bloc transplantiert, d. h. die Gallenwege des Spenderorgans bleiben erhalten. Hierzu wird das duodenale C mit einem Teil des Pankreaskopfes mittransplantiert, so dass der Ductus choledochus unverletzt bleibt. Somit hat der Empfänger 2 Duodenumabschnitte, den eigenen und den blind endenden transplantierten. Der transplantierte Darm wird terminolateral als duodenojejunale oder als Roux-Y-Anastomose anastomosiert. Die distale Anastomose und die Anlage eines Ileum-Anus-*praeter* erfolgen in nämlicher Weise wie oben beschrieben. Die Gefäßanastomosierungen erfolgen ebenfalls als direkte Anstomose der A. hepatica und der A. mesenterica bzw. des Truncus coeliacus auf die Aorta. Eine venöse Anastomose wird wie bei einer isolierten Lebertransplantation über die V. hepatica an die V. cava hergestellt.

Bei Patienten mit massiven intestinalen und gastralen Motilitätsstörungen wie einer Pseudoobstruktion kann eine Cluster- oder Multiorgantransplantation durchgeführt werden, wobei Magen und Pankreas und manchmal sogar die Nieren mittransplantiert werden.

## ■ ■ Immunsuppressive Therapie

Die Dünndarmtransplantation stellt eine extreme **immunologische Herausforderung** dar, da der transplantierte Darm gleichzeitig ein körperfremdes und immunologisches Organ repräsentiert, d. h. der immunologische Konflikt post transplantationem ist vielschichtig. Im Gegensatz zu anderen transplantierten Organen besitzt der Dünndarm ein explizites Homing-System, mit dem Ziel, immunkompetente Zellen gezielt in der Darmmukosa anzusiedeln. Dies ist im Fall einer Allotransplantation äußerst schädlich, denn die immunkompetenten mononukleären Elemente erkennen sofort die Fremdnatur des transplantierten Organs und initiieren eine massive Abstoßungsreaktion. Aus diesem Grunde war und bleibt die akute Abstoßungsreaktion die Hauptkomplikation der Dünndarmtransplantation (s. unten).

Erst mit dem Einsatz neuer, hochaktiver **Immunsuppressiva** konnten massive, perakute Abstoßungsreaktionen kontrolliert werden. In unserem Zentrum wird die folgende Kombination immunsuppressiver Medikamente eingesetzt:

- Kortikosteroide,
- blockierende Anti-CD25-Antikörper (Basiliximab),
- Tacrolimus.

Unser **immunsuppressives Schema** besteht aus einem initialen Steroidbolus (Methylprednisolon, 500 mg/m<sup>2</sup> KOF) direkt vor Transplantation. Am Ende der chirurgischen Intervention wird die erste Basiliximabdosis (10 oder 20 mg) verabreicht und die initial i.v. verabreichte Tacrolimusmedikation begonnen.

### Immunsuppressionsschema des Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

- Methylprednisolon:
  - Bolusgabe von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF direkt vor der Operation
  - Anschließend 2 mg/kg KG/Tag für 4 Wochen
- Prednisolon: Kontinuierliche Dosisreduktion bis auf 0,25–0,5 mg/kg KG/Tag an jedem 2. Tag
- Tacrolimus:
  - 0,1 mg/kg KG/Tag in 2 Einzeldosen p.o.
  - Ab dem 2. postoperativen Tag p.o. unter Berücksichtigung des Plasmaspiegels
- Basiliximab: 10 oder 20 mg am 1., 4. und 8. postoperativen Tag, dann wöchentlich

Nach 24 h wird **Tacrolimus** gegeben, meist p.o. (über Sonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie, PEG). Initial strebt man einen Tacrolimusspiegel von 25 ng/ml an. Die Tacrolimusgaben unterliegen während der ersten 4 Wochen einem täglichen Drugmonitoring; die Dosierungen werden täglich an die Medikamentenspiegel angepasst.



### Tacrolimusspiegel

|   |             |
|---|-------------|
| 1. Woche post transplantationem:        | 18–20 ng/ml |
| 2. Woche post transplantationem:        | 15–18 ng/ml |
| 3. und 4. Woche post transplantationem: | 12–15 ng/ml |
| Nach Ablauf von 4 Wochen:               | 10–12 ng/ml |

Die **Basiliximabgaben** werden nach 4 und 8 Tagen wiederholt. Falls keine komplette Sättigung des Interleukin-2-Rezeptors besteht, geben wir während der ersten 4 Wochen nach der Transplantation zusätzliche Basiliximabdosen.

**Methylprednisolon** wird während des ersten Monats i.v. verabreicht (2 mg/kg KG/Tag) und die Dosis dann bis auf 0,5 mg/kg KG an jedem 2. Tag reduziert.

Wir verwenden Azathioprin und Mycophenolat nicht in der Akutphase der Transplantation. Mycophenolat wird u. U. später eingesetzt, um im Falle einer Nierenfunktionsverschlechterung die Dosis von Tacrolimus zu reduzieren; dabei kommt es allerdings häufig zur Entwicklung von Durchfällen. Inhibitoren des Mammalian Target of Rapamycin (mTOR), Sirolimus und Everolimus, werden nicht frühzeitig verwendet, da sie die Wundheilung stören. Auf lange Sicht können sie in Kombination mit kleinen Dosen Tacrolimus eingesetzt werden, um die Nieren vor medikamentös induzierter Toxizität zu schützen (obwohl dieser Effekt bisher nicht bewiesen wurde) oder um durch ihren antiproliferativen Effekt das Risiko für Tumoren als Spätkomplikation zu vermindern.

#### ■ ■ Antinfektiöse Therapie

Mit Beginn der Transplantation wird eine prophylaktische **Antibiotikatherapie** initiiert (Augmentan oder Tazobact), welche an die individuelle Risikosituation des Patienten angepasst ist. Eine **Zytomegalieprophylaxe** wird ab dem 4. postoperativen Tag begonnen (falls indiziert). Bei Verdacht auf eine Kontamination des transplantierten Organs mit Pilzen oder dem geringsten Verdacht auf eine Pilzinfektion des Patienten wird eine **antimykotische Therapie** eingeleitet; eine prophylaktische Gabe von Ambisome praktizieren wir in unserem Zentrum allerdings nicht. Der transplantierte Dünndarm wird während der ersten 4 Wochen mit nichtresorbierbaren Antibiotika (Vancomycin, Tobramycin, Colimycin) und Nystatin dekontaminiert.

#### ■ Komplikationen

Die Komplikationen der Dünndarm- und der Leber-Dünndarm-Transplantation können im Wesentlichen in 3 Gruppen eingeteilt werden: Abstoßungsreaktionen, Infektionen und chirurgische Komplikationen.

#### ■ ■ Abstoßungsreaktionen

Wie bereits erwähnt, stellt die akute Abstoßungsreaktion die **Hauptkomplikation** einer Dünndarmtransplantation dar. Diese Abstoßungsreaktion ist u. a. deshalb so schwer kontrollierbar, weil der Dünndarm ein immunkompetentes Organ ist. Im Laufe der ersten Tage nach der Transplantation wird das transplantierte Organ von den verschiedenen im-

munkompetenten Zellen des Empfängers besiedelt, und die lymphatischen Strukturen wie Mukosalymphfollikel oder Peyer-Plaques werden von einer Mischpopulation gestaltet, d. h. Zellen des Donors und des Akzeptors. Dieser Prozess wird während der ersten 5 oder 6 Tage initiiert, so dass die kritische Phase einer Abstoßungsreaktion mit der 2. Woche post transplantationem beginnt. Meist setzt eine Abstoßungsreaktion mit zunehmender Intensität über 1–2 Tage ein. Aus diesem Grund führen viele Zentren regelmäßige histologische Kontrollen des transplantierten Organs durch. Wir biopsieren alle 2 Tage über den Ileum-Anus-Präer. Dies hat den Vorteil, eine beginnende Abstoßungsreaktion frühzeitig erkennen und sofort behandeln zu können.

In unserem Zentrum behandeln wir Abstoßungsreaktion mit 3 **Methylprednisolonbolusgaben**, angepassten oder erhöhten **Tacrolimusdosen** und gelegentlich mit Antithymozytenglobulin (ATG). In den meisten Fällen kann hierdurch der immunologische Prozess geblockt und das Organ erhalten werden. Allerdings gibt es auch perakute, foudroyante Abstoßungsreaktionen, welche zu einer kompletten Mukosazerstörung mit Organverlust innerhalb von 24 h führen (Ishii et al. 2003). Diese perakute, exfoliative Abstoßungsreaktion kann nur selten medikamentös kontrolliert werden. In aller Regel muss man den Darm rasch entfernen, um einer drohenden bakteriellen Translokation mit massiver Sepsis zuvorzukommen. Der Einsatz von Anti-T-Lymphozyten-Antikörpern oder kombinierten Anti-T- und Anti-B-Lymphozyten-Antikörpern (z. B. Alemtuzumab) kann in dieser Situation diskutiert werden. Nur selten kann das transplantierte Organ durch die verstärkte Immunsuppression erhalten werden. Der massiv immunsupprimierte Patient hingegen befindet sich in einer extrem geschwächten Position, um sich gegen mikrobiellen Stress zu wehren. Als Folge stellen sich schwer verlaufende Infektionen ein.

Die Rolle von Anti-HLA-Antikörpern – ob präformiert oder nicht – in der akuten, steroidresistenten Abstoßungsreaktion wird allmählich besser verstanden. Die Immunreaktion ist in Biopsien anhand von Komplementablagerungen (C4d) nachweisbar. Die Abstoßungsreaktion kann nicht durch herkömmliche Immunsuppressiva behandelt werden, sondern erfordert die Entfernung der Antikörper mittels Plasmapherese, Chelatbildung mit Immunglobulinen und mitunter die Blockade der Antikörperproduktion mit Rituximab.

#### ■ ■ Infektionen

Diese Komplikationen sind bei dünndarmtransplantierten Patienten sehr häufig. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem Niveau der Immunsuppression und der Häufigkeit infektiöser Zwischenfälle. Die häufigsten Komplikationen sind **bakterieller Natur** und meist durch eine gezielte Antibiotikatherapie beherrschbar. Pilzinfektionen sind bei dünndarmtransplantierten Patienten keine Seltenheit. In der Vergangenheit war mit dem Auftreten einer **mykotischen Komplikation** stets die Vitalprognose des Patienten reduziert. Durch den Einsatz neuer Antimykotika hat sich die Situation glücklicherweise erheblich verbessert, auch wenn das Letalitätsrisiko weiterhin deutlich erhöht ist, beispielsweise beim Auftreten einer Aspergillose.

**Viren**, vor allem Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus (CMV und EBV) spielen im unmittelbaren und weiteren Verlauf nach der Transplantation eine wichtige Rolle. Eine CMV-Primärinfektion oder -Reaktivierung unter Immunsuppression kann regelmäßig beobachtet werden. Aus diesem Grund ist eine Gancyclovirprophylaxe bei CMV-positivem Patienten oder Donor unabdingbar, wie auch eine regelmäßige (mindestens wöchentliche) Kontrolle der Virusreplikation mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), um eine virostatische Therapie unmittelbar zu initiieren. Eine EBV-Reaktivierung kann mit vielen verschiedenen, oft uncharakteristischen Symptomen verbunden sein. Es ist sehr hilfreich, beim geringsten Verdacht eine EBV-Replikation mittels PCR zu quantifizieren. Jüngste Untersuchungen zeigen, dass bei einem Anstieg der Viruslast eine präemptive Therapie (mit Anti-CD20-Antikörpern) das Behandlungsergebnis deutlich verbessert (van Esser et al. 2002). Ein großes Problem in der Transplantationsmedizin und insbesondere bei Patienten nach einer Dünndarmtransplantation stellt das Risiko eines EBV-induzierten lymphoproliferativen Syndroms dar, welches mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Infektionen mit epitheliotropen Viren wie Rota- oder Adenovirus spielen bei Patienten nach einer Dünndarmtransplantation ebenfalls eine wichtige Rolle, denn die intestinalen Symptome können mit einer akuten Abstoßungsreaktion verwechselt werden. Es kann sehr schnell zur schweren Dehydratation kommen, da der transplantierte Dünndarm für einen Virenangriff sehr empfindlich ist.

### ■ ■ Chirurgische Komplikationen

Diese Komplikationen sind bei Patienten mit einer isolierten Dünndarmtransplantation deutlich geringer als bei Patienten mit einer kombinierten Leber-Dünndarm-Transplantation. Am häufigsten kann es zu **Blutungen** oder **biliären Komplikationen** kommen. Wundheilungsstörungen kommen bei transplantierten Patienten ebenfalls recht häufig vor. Dennoch sind sie durch die Einführung von Goretex-Patch-Implantaten, die auch bei der Behandlung der Gastroschisis verwandt werden, sehr viel seltener geworden.

Eine chirurgische Reintervention in den ersten 2 Wochen post transplantationem ist relativ häufig erforderlich.

### ■ Prognose

Das Behandlungsergebnis nach Intestinaltransplantation wird zentral über das International Intestinal Transplant Registry (<http://www.intestinaltransplant.org>) erfasst und ausgewertet. Weltweit sind inzwischen mehr als 2000 Dünndarmtransplantationen durchgeführt worden, wobei die meisten Transplantationen in großen Zentren in den USA sowie in Kanada, Frankreich und Großbritannien erfolgten. Follow-up-Daten sind von 696 Transplantationen an 2038 Patienten an 73 verschiedenen Transplantationszentren ausgewertet worden. Die letzten publizierten **Gesamtüberlebensraten** des International Intestinal Transplant Registry stammen aus dem Jahr 2009: Von 1238 Überlebenden liegen die Überlebensraten nach 10 Jahren bei 30–40 % für die Transplante bzw. bei 50–60 % für die Patienten. In unserem Zentrum

liegt nach 100 Transplantationen (davon zwei Drittel isolierte Dünndarmtransplantation) die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten bei 50 %, die der kombinierten Dünndarm-Leber Transplantation bei 50 % und die der isolierten Dünndarmtransplantation bei lediglich 33 %.

Die Erfolgs- und Überlebensraten sind stark von der Erfahrung des einzelnen Zentrums und der immunsuppressiven Behandlung abhängig. So weisen Zentren mit weniger als 10 Transplantationen wesentlich schlechtere Ergebnisse auf als die großen Zentren mit mehr als 50 Transplantationen. Die häufigsten **Todesursachen** nach Transplantation sind infektiöser Natur (49 %), gefolgt von Multiorganversagen (26 %) und Lymphomen (10 %).

Die Hauptursachen für das **späte Transplantatversagen** sind die verzögerte Akutabstoßung, die häufig durch virale Gastroenteritiden ausgelöst wird, und die chronische Abstoßung, welche in der Hälfte der Fälle durch ungenügende Therapieüberwachung verursacht wird. Die häufigsten Spät komplikationen sind Niereninsuffizienz (bis jetzt bei allen unseren Patienten eher selten) und teilweise durch EBV ausgelöste Lymphome.

Ein positiver Outcome-Parameter ist das Erlangen einer **intestinalen Autonomie** nach der Transplantation. Ein initial enteraler und dann oraler Ernährungsaufbau wurde in der Regel ab der 2. Woche post transplantationem begonnen. Die Absorptionsfunktion des transplantierten Darms ist in den meisten Fällen nahezu normal. Das Längenwachstum bleibt während des ersten Jahres nach der Dünndarmtransplantation durch die massive Kortikoidmedikation blockiert, erreicht aber im weiteren Verlauf eine normale Dynamik, falls es nicht zu massiven Komplikationen kommt (Lacaille et al. 2008). Der längste Follow-up-Zeitraum nach Dünndarmtransplantation liegt bei 22 Jahren. Diese Patientin, welche in unserem Zentrum transplantiert wurde, erreichte eine komplette intestinale Autonomie. Inzwischen hat sie die Pubertät beendet und eine normale Erwachsenengröße erreicht (Medianperzentile). Die Evaluation des transplantierten Darms zeigt eine normale absorptive Funktion und Morphologie. Somit besteht die Hoffnung, dass ein erfolgreich transplantiertes Dünndarm eine reelle Langzeitprognose hat.

## 10.12 Exsudative Enteropathie und intestinaler Eiweißverlust

*K.-M. Keller*

Bei einer Vielzahl ganz unterschiedlicher Erkrankungen spielt der intestinale Eiweißverlust eine große Rolle, wenn er nicht mehr durch die hepatische Albuminsynthese und die dafür obligate Ernährung gedeckt werden kann. Man könnte ätiologisch einem Eiweißverlust über die Lymphgefäße einen Verlust über eine entzündete oder abnormale Mukosa gegenüberstellen, oder – mehr klinisch orientiert – Krankheiten, bei denen der Eiweißverlust ein Symptom von vielen ist, im Vergleich zu Erkrankungen, bei denen der Proteinverlust das vorherrschende Leitsymptom darstellt; Letzteres soll Gegenstand dieses Kapitels sein.

### ■ Epidemiologie

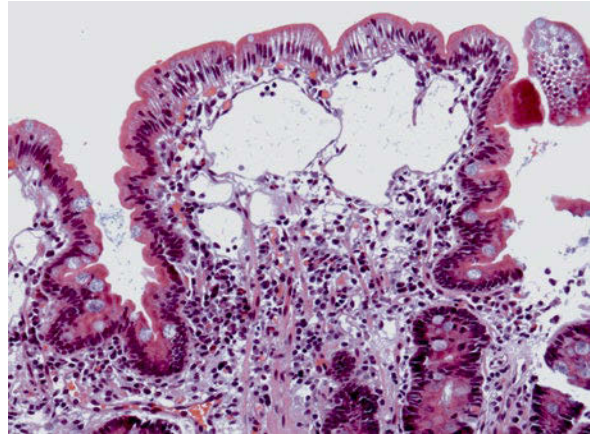
Die primäre und sekundäre Lymphangiektasie sowie der M. Ménétrier sind eher seltene Erkrankungen. Die anderen in der folgenden ► Übersicht aufgeführten Krankheiten mit Eiweißverlust sind dagegen weit häufiger und werden andernorts beschrieben.

#### Erkrankungen mit erhöhtem intestinalen Eiweißverlust

- Eiweißverlust durch bzw. über die Lymphgefäße:
  - Primäre intestinale Lymphangiektasie
  - Sekundäre intestinale Lymphangiektasie
  - Pericarditis constrictiva
  - Kongestives Herzversagen
  - Kardiomyopathie
  - Fontan-Operation
  - Obstruierte Lymphgefäße durch:
    - Malrotation
    - Lymphom
    - Tuberkulose, Sarkoidose
    - Chemotherapie, Radiatio
    - Retroperitoneale Fibrose oder retroperitonealer Tumor
- Eiweißverlust über die anomale oder entzündete Mukosa:
  - Bakterielle Infektionen:
    - Salmonellose, Shigellose etc. (► Kap. 7)
    - Clostridium-difficile-Infektion (► Kap. 7)
    - Helicobacter-pylori-Infektion (► Abschn. 9.6)
    - Bakterielle Überbesiedlung (► Abschn. 10.8)
    - M. Whipple
  - Parasitäre Infestationen (► Kap. 7)
  - Aids (► Kap. 7)
  - Immunologische und chronisch-entzündliche Krankheiten:
    - M. Ménétrier
    - Eosinophile Gastroenteritis, Autoimmunenteropathie (► Abschn. 10.4)
    - Zöliakie (► Abschn. 10.3)
    - Nahrungsmittelallergie (► Abschn. 10.2)
    - Immundefekte (► Abschn. 4.4 und 10.11)
    - M. Crohn (► Abschn. 11.1)
    - Colitis ulcerosa (► Abschn. 11.2)
    - M. Hirschsprung (► Abschn. 8.5)
    - Nekrotisierende Enterokolitis (► Abschn. 40.1)
    - Vaskulitische Krankheiten: systemischer Lupus erythematodes, „mixed connective tissue disease“, Purpura Schönlein-Henoch (► Abschn. 43.3)

### ■ Pathophysiologie

Die hepatische **Albuminsynthese** ist entscheidend von einer adäquaten Ernährung abhängig. Vierundzwanzigstündiges Hungern führt zu einer Halbierung der Albuminsynthese. Proinflammatorische Zytokine können diese ebenfalls drastisch reduzieren. Ein Drittel des Körperalbumins befindet sich



■ **Abb. 10.22** Stark dilatierte Lymphgefäße in den Zottenspitzen bei einem 4 Monate alten Säugling mit primärer intestinaler Lymphangiektasie (HE-Färbung). Mit freundlicher Genehmigung von Fr. Dr. W. Coerd, Abteilung für Kinderpathologie, Universität Mainz

intravaskulär, der Rest verteilt sich auf Haut, Muskulatur und innere Organe. Weitere 6–8 g/kg KG (im ersten Lebensjahr) bzw. 3–4 g/kg KG (ältere Kinder) machen einen austauschbaren extravaskulären Pool zur Stützung des intravasalen Albumins aus. Pro Tag werden 6–10 % des Plasmaalbumins degradiert, bei Gesunden max. 1 % durch gastrointestinale Verluste (abgeschilferte Enterozyten, Galle, Pankreassekrete).

Trotz gesteigerter Albuminsynthese kann der intestinale Eiweißverlust irgendwann nicht mehr kompensiert werden, es entstehen **Ödeme**. Die genaue Lokalisation des Eiweißverlustes im Darm ist nach wie vor umstritten: Diffusion zwischen den Epithelzellen, Ruptur von Lymphgefäßen an den Zottenspitzen (■ Abb. 10.22), Proteinverlust über Mukosaulzerationen, gesteigerter intestinaler Venendruck.

### ■ Klinisches Bild

Leitsymptom sind die meist symmetrischen bzw. lageabhängigen **Eiweißmangelödeme** (früh treten z. B. Lidödeme auf). Hinter asymmetrischen Ödemen verbergen sich bei der primären intestinalen Lymphangiektasie oft die damit assoziierten peripheren Lymphgefäßfehlbildungen. Gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Erbrechen, Übelkeit und Bauchschmerzen können fehlen. Schwere Formen können zu Aszites, Chylothorax und Wachstumsstörungen führen. Syndromatische Assoziationen kommen vor (Noonan-, Klippel-Trenaunay-Syndrom). Zu den sekundären Lymphangiektasien gehören periphere Lymphgefäßfehlbildungen nicht; kardiale Symptome können im Vordergrund stehen: Tachykardie, Tachypnoe, fehlende Belastbarkeit, leise Herztöne, Klicks, Hepatomegalie. Anamnestisch ist eine Herzoperation bekannt.

### ■ Diagnostik

Bei den **Laboruntersuchungen** fallen eine Leuko- und eine Lymphopenie auf, außerdem sind der Gesamteiweißgehalt, insbesondere der Albumingehalt, und die Serumimmunglobulinspiegel (außer IgE) vermindert. Gelegentlich können

eine Hypokalzämie und eine Steatorrhö (mit Mangel an fettlöslichen Vitaminen) vorkommen.

Leber- und Nierenfunktion sind in Ordnung, eine Proteinurie fehlt. Die beste Untersuchung zur Dokumentation des intestinalen Eiweißverlusts ist die Bestimmung des **fäkalen  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Gehalts**. Einzelstuhlproben ergeben ein ebenso gutes Resultat wie Bestimmungen aus 24-h-Sammelstuhl. Irreführend erhöhte fäkale  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Konzentrationen können bei starkem gastrointestinalem Blutverlust vorkommen. Bei pH-Werten von  $<3$  – sonst nicht – kann  $\alpha_1$ -Antitrypsin im Gastrointestinaltrakt gespalten und abgebaut werden, so dass diese Methode bei M. Ménériet und gastralem Einweißverlust falsch-normale Ergebnisse liefert. Eine Testwiederholung nach mehrtägiger Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann hier weiterhelfen.

Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden miniaturisierten Videoendoskopie ist eine **obere Endoskopie** in jedem Alter durchführbar und in der Lage, bereits makroskopisch die weißlich glänzenden Plaques in der Duodenalmukosa zu detektieren (■ Abb. 10.23). Am besten ist das Kind bis 4–6 h vorher fettreich ernährt worden. Dünndarmsaugbiopsien können fokale Läsionen verpassen, endoskopisch kann gezielter biopsiert werden (■ Abb. 10.22). Gleichzeitig ist natürlich endoskopisch auch ein M. Ménériet zu diagnostizieren, dabei muss nach Zytomegalievirus (CMV) und *Helicobacter pylori* gefahndet werden. Ist in diesem Stadium der Diagnostik noch keine Lokalisation des intestinalen Eiweißverlusts dokumentiert, bieten sich – auch im Hinblick auf eine möglicherweise segmentale, u. U. chirurgisch angehbare Darmveränderung – Methoden wie die Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung nach Emons, die Lymphszintigraphie mit  $^{99m}$ Technetium-markiertem Dextran oder selten eine Lymphographie an. Auffällige Dünndarmareale könnten dann mit einer weit distal applizierten Saugbiopsiekapsel erreicht werden. Neuerdings ergeben sich hierbei Indikationen für die Kapselendoskopie.

Sekundäre intestinale Lymphangiektasien infolge **kardialer Grunderkrankungen** sind sehr selten und ohne kardi-ale Vorgeschichte wie stattgehabte Herzoperation u. U. sehr schwierig zu diagnostizieren. Die vermehrte Halsvenenfüllung, die große Leber, leise Herztöne und eine Niedervoltage im EKG können Hinweise für eine Pericarditis constrictiva sein. Diese muss kinder-kardiologisch verifiziert werden (Echokardiographie, Herzkatheterangiographie).

Die Differenzialdiagnostik ist sehr umfangreich und wird in anderen Kapiteln abgehandelt.

#### ■ Therapie

Die wichtigsten Säulen der Therapie sind der Einsatz von **mittelkettigen statt langkettigen Triglyceriden** und eine oral-enterale **Eiweißsubstitution**. Da mittelkettige Triglyceride direkt unter Umgehung des Lymphgefäßsystems in das Portalvenenblut aufgenommen werden, glaubt man, damit den Druck und die Flussrate in den Lymphgefäßen und so die Eiweißleckage zu vermindern. Fettlösliche Vitamine sollten u. U. in wasserlöslicher Form substituiert werden. Trotz niedriger Immunglobulinspiegel sind die Kinder aufgrund der erhaltenen Fähigkeit einer Antikörperproduktion nicht



■ **Abb. 10.23** Videoendoskopisches Bild des Duodenums bei einem 10-jährigen Kind mit den typischen weißlichen Punkten auf der Mukosaoberfläche bei intestinalem Eiweißverlust

unbedingt infektionsgefährdet und benötigen in der Regel auch keine Immunglobulinsubstitution. Eine neue, mittlerweile erprobte Applikationsweise für Immunglobuline wäre hier die s.c.-Infusion. Therapierefraktäre Patienten können im Einzelfall von einer Darmresektion profitieren. Anekdotisch wird vom erfolgreichen Einsatz einer Antiplasmintherapie und der Gabe von Octreotid berichtet.

Die Behandlung der Pericarditis constrictiva erfolgt kardiochirurgisch. Bei M. Ménériet sind Therapieverfahren wie Protonenpumpenhemmer- und Octreotidgabe oder sogar Gastrektomien durchgeführt worden, wenn der Krankheitsverlauf nicht selbstlimitierend, sondern chronisch war.

## 10.13 Kolonpolypen, Polyposissyndrome und intestinale Tumoren

H. Müller

### 10.13.1 Kolonpolypen

#### Juvenile Kolonpolypen

##### ■ Definition

Es handelt sich um gutartige epitheliale Polypen des Kolons.

##### ■ Epidemiologie

Juvenile Kolonpolypen stellen die häufigste intestinale Raumforderung im Kindesalter dar. Exakte Daten zur Inzidenz liegen nicht vor. Sie können einzeln oder gehäuft nachgewiesen werden. Die juvenilen Kolonpolypen werden vornehmlich zwischen dem 2. und dem 6. Lebensjahr diagnostiziert. Jungen sind häufiger betroffen. Eine genetische Prädisposition

besteht nicht. Die juvenilen Kolonpolypen sind die häufigsten aller gastrointestinalen Polypen im Kindes- und Jugendalter. Im Gegensatz zu früheren Vorstellungen, dass sie etwa 97 % aller gastrointestinalen polypösen Veränderungen ausmachen, deuten aktuelle Daten auf einen etwas niedrigeren Anteil der benignen juvenilen Kolonpolypen hin, der zwischen 75 % und 85 % liegt (Hood et al. 2011; Thakkar et al. 2012).

#### ■ Histologie

Etwa 90 % der juvenilen Kolonpolypen sind breitbasig gestielt und von einer glatten, glänzenden Mukosa überzogen. Im Querschnitt weisen sie z. T. weite, zystische, schleimgefüllte Hohlräume auf, die durch Stroma getrennt sind. Dies spiegelt sich im histologischen Befund („Schweizer Käse“) wider. Die Lamina propria weist eine gemischte Infiltration von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten auf. Oberflächlich können Blutungen und Ulzerationen nachweisbar sein. Es finden sich keine epithelialen zellulären Atypien, damit besteht keine Malignität.

#### ■ Klinisches Bild

Juvenile Kolonpolypen fallen zumeist durch schmerzlose, wiederkehrende und oft über Monate anhaltende rektale Blutungen auf. In etwa 30 % der Fälle kann dies zu einer Eisenmangelanämie führen. Andere abdominale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Durchfälle und Blähungen werden selten beobachtet.

➤ **Die Autoamputation mit Spontanabgang des Polypen ist nicht selten und bedarf im Regelfall – abgesehen von der histologischen Untersuchung – keiner weiteren Abklärung.**

#### ■ Diagnostik

Durch die digital-rektale Untersuchung können tief sitzende Rektumpolypen getastet werden. Gelegentlich wird sogar ein transanaler Vorfall des Polypen beobachtet. Die Koloskopie ist in jedem Fall die Diagnostik der Wahl und sollte nicht auf Rektum und Sigmoid beschränkt bleiben. Ein Drittel aller Polypen treten nicht einzeln, sondern mehrfach und nicht nur im Rektosigmoid, sondern auch in proximalen Kolonabschnitten auf. Deshalb ist die Pankoloskopie in jedem Fall anzustreben.

#### ■ Therapie

In jedem Fall ist eine Polypektomie mit histologischer Untersuchung vorzunehmen. Sehr kleine, bis zu 5 mm große juvenile Polypen können mittels einer Biopsiezange entfernt werden. Größere Polypen werden durch Diathermieschlingen abgetragen, z. T. in mehreren Schritten (Piecemeal-Technik). Gelegentlich ist eine Blutstillung durch Clips oder eine lokale Argonplasmakoagulation erforderlich. Iatrogene Darmwandperforationen stellen eine absolute Seltenheit dar.

#### ■ Prognose

Die Prognose ist gut. Die Rezidivquote juveniler Kolonpolypen liegt in 2 unterschiedlichen Studien bei 7 % bzw. 4 %

(Mougenot et al. 1998; Rodesch u. Cadranel 1994). Dies sollte bei erneuten rektalen Blutungen berücksichtigt werden.

➤ **Bei einer familiären Belastung und dem Nachweis zahlreicher juveniler Kolonpolypen muss die Möglichkeit eines juvenilen Polyposissyndroms (JPS; s. unten) mit dem Risiko der malignen Entartung differenzialdiagnostisch beachtet werden.**

### Hyperplastische Polypen

Hyperplastische Polypen treten im Kindes- und Jugendalter selten auf. Sie sind vorwiegend in Sigma und Rektum lokalisiert, einzeln oder in größeren Gruppen. Meist sind die tropfenförmigen Polypen kaum größer als 5 mm. Die histologische Diagnostik zeigt elongierte Krypten und papilläre Epithelzellen. Es gibt keine Hinweise für Malignität, und damit entfallen koloskopische Kontrollen.

## 10.13.2 Polyposissyndrome

### Adenomatöse Polyposissyndrome

Diese umfassen genetisch bedingte polypöse Adenome in großer Zahl im Kolon, z. T. gekoppelt an definierte extrakolische Auffälligkeiten, welche sowohl gastrointestinal als auch skelettär oder okulär lokalisiert sind.

#### Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und Varianten

##### ■ Definition

Die FAP ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit frühem Auftreten und rascher Zunahme der Anzahl adenomatöser Polypen im Kolon und hohem Entartungsrisiko im jungen Erwachsenenalter.

##### ■ Epidemiologie und Genetik

Die FAP betrifft etwa einen unter 10.000–13.000 Menschen. Sie ist Folge eines mutierten APC-(„Adenomatous-polyposis-coli“-)Gens auf Chromosom 5, welches ein multifunktionelles APC-Protein kodiert. Bislang sind mehrere hundert Mutationen bekannt, in den meisten Fällen Nonsense- oder Frameshift-Mutationen; sie sind vorwiegend auf Exon 15 lokalisiert. Obschon die phänotypische Variabilität groß ist, konnten bei einem Teil der Mutationen gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelationen hergestellt werden (Bisgaard et al. 2004). Dem APC-Protein werden als Signalprotein Tumorsuppressoreigenschaften zugeschrieben, die – stark vereinfacht – bei Nichtfunktionsfähigkeit zu einem unkontrollierten Zellwachstum führen können.

##### ■ Klinisches Bild

Es werden folgende Krankheitsbilder unterschieden:

— **FAP:** Meist entstehen ab dem 2. Lebensjahrzehnt im Kolon hunderte bis tausende adenomatöser Polypen mit sekundärer karzinomatöser Entartung. Zusätzlich können glanduläre oder polypöse Adenome in Magen und Dünndarm entstehen sowie eine kongenitale Hypertro-

phie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE). Das Risiko der malignen Entartung der Kolonpolypen beträgt 100 %. Außerdem ist das Risiko für die Entwicklung eines Hepatoblastoms, von Duodenal-, Pankreas- und Schilddrüsenkarzinomen sowie des Medulloblastoms deutlich erhöht.

- **Gardner-Syndrom:** Zusätzlich zu den genannten FAP-Manifestationen bestehen Zahnanomalien, und es können sich Osteome, Desmoidtumoren und Epidermoidzysten entwickeln.
- **Attenuierte FAP:** Hierbei handelt es sich um eine deutlich mildere Ausprägung der FAP mit meist weniger als 100 Adenomen bei Diagnosestellung. Auch bleibt das Karzinomrisiko auf das Kolon beschränkt und wird zudem später manifest.
- **Turcot-Syndrom:** Zusätzlich zu den adenomatösen Polypen im Kolon werden Adenome in Magen und Dünndarm sowie Tumoren des Zentralnervensystems nachgewiesen.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird durch den makroskopischen und histologischen Nachweis von adenomatösen Polypen im Kolon bei familiärer Belastung häufig frühzeitig gestellt. Histologisch lassen sich die polypösen Adenome in vielfältiger Form als villöse, tubuläre und tubulovillöse Adenome darstellen. Das Ausmaß einer bereits vorhandenen dysplastischen Veränderung wird nach dem Schweregrad graduiert: leicht, schwer und Carcinoma in situ. Die Diagnose kann bei Mitgliedern betroffener Familien zu etwa 90 % durch die APC-Mutationsanalyse gestellt werden. In diesen Fällen ist neben der Koloskopie unter Berücksichtigung der Familienanamnese eine ergänzende Organdiagnostik vorzunehmen:

- Beurteilung des Augenfundus,
- Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts,
- bildgebende Diagnostik von Zentralnervensystem und Bewegungsapparat.

#### Routinediagnostik bei Risikopopulation

- Positiver APC-Mutationsnachweis: jährliche Koloskopie ab dem 10. Lebensjahr
- Ausschluss einer APC-Mutation: Sigmoidoskopie ab dem 25. Lebensjahr
- APC-Mutationsnachweis nicht möglich: jährliche Sigmoidoskopie oder Koloskopie ab dem 10. Lebensjahr
- Nachweis von Polypen: jährliche Gastroduodenoskopie bei Nachweis von Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt, ansonsten alle 4 Jahre
- Nach ileorektaler Anastomose: halbjährliche bis jährliche Sigmoidoskopie

#### ■ Therapie

Die Kolektomie stellt die empfohlene Therapie bei FAP dar, um der Entstehung eines Kolon- oder Rektumkarzinoms zuvorzukommen. Offen sind Zeitpunkt und Umfang der

Darmresektion. Für Betroffene, welche bereits im Kindes- und Jugendalter eine manifeste FAP aufweisen, scheint die Proktokolektomie mit Pouch-Anlage vorteilhaft zu sein: Es besteht damit kein Risiko der Entwicklung eines Rektumkarzinoms, wie dies ggf. nach einer ileorektalen Anastomose der Fall ist (van Duijvendijk et al. 2000). Auch wäre die Notwendigkeit eines Zweiteingriffs wegen sekundär überzählig sich entwickelnder Rektumpolypen hinfällig. In jedem Fall sind jährliche endoskopische Untersuchungen nötig, um die Anastomosenverhältnisse zu überprüfen. Die Medikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (Sulindac) oder Zyklooxygenase-(COX-)-2-Inhibitoren (Celecoxib) kann zur partiellen Regression und Reduktion adenomatöser Polypen bei manifester FAP beitragen (Cruz-Correa et al. 2002; Matsumoto et al. 2006). Allerdings konnte kein präventiver Effekt von Sulindac hinsichtlich der Neubildung von Polypen bei genotypisch positiven FAP-Patienten ohne manifeste Polyposis erzielt werden (Giadiello et al. 2002).

#### MUTHY-assoziierte Polyposis

Die MUTHY-Polyposis ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (*MUTHY*-Gen) und wird meist in der 4. Lebensdekade manifest. Allerdings wurde sie bereits bei 12-Jährigen diagnostiziert. Sie stellt klinisch die wichtigste Differenzialdiagnose zur FAP dar.

Die Häufigkeit liegt unter 1 : 10.000. Die Adenome sind im Duodenum (bei etwa 17 %) und Kolon nachweisbar und können gelegentlich auch im Magen auftreten. Die Zahl der erfassten Polypen liegt zwischen 20 und einigen Hunderten Adenomen. Damit ähnelt sie klinisch der attenuierten FAP. Dem entspricht auch das diagnostisch-therapeutische Vorgehen.

#### Hamartöse Polyposissyndrome

Diese Syndrome umfassen Erkrankungen mit polypöser Proliferation ortsständiger Zellen und Gewebe. Eine prinzipielle Präkanzerose besteht nicht, wenngleich das Risiko der intestinalen und extraintestinalen Malignombildung erhöht ist.

#### Juveniles Polyposissyndrom (JPS)

##### ■ Definition

Das JPS ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit höchst unterschiedlicher Penetranz und genetischer Heterogenität, gekennzeichnet durch multiple Polypen, welche im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können, ohne extraintestinale Manifestation. Nach Giardello et al. (1991) liegt ein JPS dann vor, wenn 3 oder mehr juvenile Polypen im Kolon oder mehrere juvenile Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt oder Polypen bei einem Mitglied einer JPS-Familie nachgewiesen werden.

##### ■ Epidemiologie und Genetik

Die Inzidenz des JPS ist unbekannt. Es stellt jedoch das häufigste hamartöse Polyposissyndrom dar. Der Erbgang ist autosomal-dominant, die genetische Heterogenität außerordentlich groß. In einer Reihe von Familien wurden Mutationen in einem Suppressorgen (*PTEN*) auf Chromosom 10

nachgewiesen, ohne dass bislang eine offensichtliche Kausalität zwischen den Mutationen und dem JPS akzeptiert ist. Dasselbe gilt für *SMAD4*-Mutationen (Chromosom 18q21), welche bei fast 50 % der JPS-Familien nachgewiesen werden konnten.

#### ■ Histologie

Der histologische Befund entspricht dem juveniler Polypen.

#### ■ Klinisches Bild

Das JPS ist fast immer symptomatisch: Rektale Blutungen, Anal- oder Rektumprolaps, rezidivierende abdominale Koliken und Invaginationen sind die häufigsten Beschwerden (Dupont et al. 1985). Selten wurden Gedeihstörungen oder Eiweißverlustenteropathien beschrieben. Die Anzahl der Polypen schwankt zwischen einigen wenigen und mehreren hundert; 98 % der Polypen befinden sich kolorektal, 15 % im Dünndarm und 14 % im Magen. Etwa 15 % der JPS-Fälle sind mit kongenitalen Fehlbildungen des Magen-Darm-Trakts, des Herzens oder der ableitenden Harnwege kombiniert. Das Malignitätsrisiko ist erhöht: Bei etwa 20 % der Betroffenen wurden kolorektale Karzinome diagnostiziert. Berechnungen gehen davon aus, dass die Karzinominzidenz im Alter von 60 Jahren bei knapp 70 % liegen dürfte.

#### ■ Diagnostik

Es erfolgt ein Endoskopiescreening ab dem 10. Lebensjahr bei beschwerdefreien Familienmitgliedern in 2-jährigen Intervallen. Die generelle radiologische Dünndarmdiagnostik ist umstritten und sollte im Einzelfall nach der Anzahl und der Lokalisation endoskopisch nachgewiesener Polypen indiziert werden.

#### ■ Therapie

Die Polypektomie nachgewiesener Polypen ist obligat. Bei massiver Polyposis ist die Kolektomie in Erwägung zu ziehen. Für das Kindesalter liegen zur medikamentösen Therapie mit Sulindac oder COX-2-Hemmern keine Daten vor.

### Juvenile Polyposis des Magens

Es handelt sich um eine isoliert auftretende hamartöse Polyposis des Magens ohne weitere intestinale Polyposis. Leitsymptome sind Anämie und Hypoproteinämie. Das Entartungsrisiko steigt im Erwachsenenalter.

### Cowden-Syndrom

Dieses Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit multiplen ektodermalen, mesodermalen und endodermalen nävoiden und neoplastischen Manifestationen. Der Gastrointestinaltrakt ist bei etwa 40 % der Erkrankten betroffen, wobei neben juvenilen Polypen auch intestinale Ganglioneurome und Adenome in 90 % der Fälle vor dem 20. Lebensjahr auftreten (Leao et al. 2005). Pathognomisch für das Syndrom sind dermatologische Veränderungen in Form von multiplen Papillomen mit keratotischer Oberfläche an Lippenrot und Mundschleimhaut sowie zentrofaziale Papeln im Gesicht.

### Peutz-Jeghers-Syndrom

#### ■ Definition

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist eine genetisch determinierte heterogene Erkrankung, die durch eine hamartöse Polyposis des gesamten Gastrointestinaltrakts und mukokutane, durch Melanin induzierte Pigmentierungen im Gesicht sowie bukkal und perianal gekennzeichnet ist.

#### ■ Epidemiologie und Genetik

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit variabler Penetranz. Es tritt mit einer Inzidenz von etwa 1/1.200.000 auf. Mindestens 2 Gene sind verantwortlich. Bei 70 % der erkrankten Familien und 50 % der sporadisch Erkrankten sind Mutationen am gesamten *STK11/LKB1*-Gen (Chromosom 19p13.3) nachweisbar.

#### ■ Histologie

Eine Hyperplasie der glatten Muskulatur mit z. T. eingeschlossenen Epithelzellen ist für die Peutz-Jeghers-Polypen kennzeichnend, in denen zystisch dilatierte Hohlräume (im Vergleich zu juvenilen Polypen) fehlen.

#### ■ Klinisches Bild

Die äußerst typischen perioralen, bukkalen und gelegentlich perianalen Pigmentierungen treten häufig bereits im Kleinkindesalter auf und gehen den intestinalen Manifestationen voraus. Die intestinalen Polypen sind vornehmlich im Dünndarm (in abnehmender Häufigkeit in Jejunum, Ileum und Duodenum) oder gleichmäßig in Magen und Dünndarm sowie kolorektal verteilt. Klinisch führen sie zu intermittierenden Bauchschmerzen durch intestinale Obstruktionen, Invaginationen und Infarzierungen sowie rezidivierenden intestinalen Blutungen mit relevanter Anämie. Etwa 30 % der Betroffenen werden im ersten Lebensjahrzehnt symptomatisch, 60 % bis zum 20. Lebensjahr. Die simultane kutane und gastrointestinale Manifestation ist nicht obligat.

➤ **Das Risiko der malignen Entartung ist deutlich erhöht. Dies gilt sowohl für die intestinalen Polypen als auch für Pankreas-, Granulosazell-, Hoden-, Zervix-, Mamma- und Schilddrüsenkarzinome.**

#### ■ Diagnostik

Ab dem 10. Lebensjahr erfolgt in 2-jährigen Abständen eine Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts mit Polypektomie im Fall nachweisbarer Polypen. Analog sind bildgebende Verfahren zur regelmäßigen Dünndarmdiagnostik indiziert.

#### ■ Therapie

Im Rahmen von Episoden eines akuten Abdomens muss die Laparotomie oder Laparoskopie mit Teilresektionen infarzierter Darmabschnitte ins Auge gefasst werden. Nach Möglichkeit sollte die Option einer intraoperativen Endoskopie vorgehalten werden, um die Feststellung und elektive Abtragung weiterer Polypen zu ermöglichen.

■ **Tab. 10.14** Gastrointestinale Tumoren des Kindesalters

| Lokalisation | Benigne Tumoren  | Maligne Tumoren   |
|--------------|--|---|
| Ösophagus    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulosazelltumor</li> <li>– Leiomyom</li> <li>– Papillom</li> </ul>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenokarzinom</li> <li>– (Barrett-Ösophagus)</li> </ul>  |
| Magen        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyp/Polyposis</li> <li>– Gastrisches Teratom</li> <li>– Hämangion</li> <li>– Lymphangiom</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenokarzinom</li> <li>– Lymphom</li> <li>– Leiomyosarkom</li> <li>– Neuroendokrine Tumoren</li> </ul> |
| Dünndarm     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyp/Polyposis</li> <li>– Lymphangiom</li> <li>– Leiomyom</li> <li>– Neuroendokrine Tumoren</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Lymphom</li> <li>– Leiomyosarkom</li> <li>– Neuroendokrine Tumoren</li> </ul>                          |
| Kolon        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyp/Polyposis</li> <li>– Leiomyom</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenokarzinom</li> <li>– Leiomyosarkom</li> </ul>  |

## Tuberöse Sklerose

Die tuberöse Sklerose ist eine genetische Erkrankung, geprägt vom Adenoma sebaceum, einer geistigen Retardierung und Epilepsie. Außerdem neigen die Betroffenen zu Hamartomen in verschiedenen Organbereichen. Dazu zählen intestinale Polypen vom Peutz-Jeghers-Typ, welche sich im Schulalter bilden, und später auftretende adenomatöse Polypen, welche bei Erwachsenen diagnostiziert werden.

### 10.13.3 Intestinale Tumoren

Sowohl benigne als auch maligne gastrointestinale Tumoren sind im Kindesalter insgesamt selten, aber vielfältig (■ Tab. 10.14; Ladd u. Grofeld 2006). Zum Teil entstehen sie als Folge primärer Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, z. B. bei chronischer Refluxösophagitis oder Polyposissyndromen, oder sie können im Rahmen extraintestinaler Systemerkrankungen auftreten. Das jeweilige diagnostische und therapeutische Vorgehen muss individuell und in Abhängigkeit von der Art des Tumors interdisziplinär abgestimmt werden. Betreuung und Koordination der diagnostisch-therapeutischen Maßnahmen maligner Neoplasmen wird von pädiatrischen Onkologen übernommen.

## 10.14 Hernien

*K.-L. Waag*

Während inguinale, umbilikale und epigastrische Hernien zur alltäglichen Operationsroutine eines Kinderchirurgen gehören, sind alle Hernien und Defekte im Bereich des Zwerchfells schwerwiegende Erkrankungen, die mit Parenchymfehlbildungen und Lungenkompression zu erheblichen Ventilationsstörungen bis zum Tod führen können.

### 10.14.1 Zwerchfellhernien

#### ■ Epidemiologie

Embryologisch entwickelt sich die Muskelschicht (Septum transversum), die zwischen der Pleura und dem Peritoneum liegt, in der 10. Fetalwoche und kann nach dieser Zeit entweder lokal oder insgesamt in ihrer Anlage gestört werden.

Eine Zwerchfellhernie findet man einmal pro 1000 Lebergeburt. Hierbei sind doppelt so viele **Mädchen** wie männliche Neugeborene betroffen. Die **linke Seite** ist 4- bis 8-mal häufiger beteiligt als die rechte.

#### ■ Pathophysiologie

Die frühzeitige Schädigung der Zwerchfellentwicklung erklärt die fast immer vorhandene **Fehlbildung der Lungenanlagen** mit vermindertem spezifischem Gewicht der Lunge und verminderter Ausbildung von Bronchien sowie einer Hypertrophie der Muskularis der Gefäßwände, auch weit in die Peripherie hinein. Auch in der kontralateralen Lunge sind diese Veränderungen immer vorhanden.

Prinzipiell kann ein Zwerchfellddefekt überall am Diaphragma auftreten, am häufigsten als lumbokostale **Bochdalek-** oder dorsolateral als **Morgagni-Hernie**. Sternokostale (Larry-) Hernien sind eher selten. Extreme Ausmaße eines Defekts reichen bis zur völligen Aplasie des Zwerchfells ohne jeglichen Rand.

#### ■ Klinisches Bild

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine **Persistenz der fetalen Durchblutung** mit einem Rechts-links-Shunt am Herz, der durch einen offenen Ductus botalli unterhalten und oft verstärkt wird. Unmittelbar postnatal bestehen Atemnot mit Zyanose, Dyspnoe und Tachypnoe als Zeichen der pulmonalen Hypertonie. Über der betroffenen Seite ist – je nach Verlagerung von Darm in die Thoraxhöhle – kaum oder kein Atemgeräusch auskultierbar. Das Abdomen ist eingefallen, evtl. sind Darmgeräusche über dem Thorax zu hören.



Bleiben kleine Defekte primär abgedeckt, so kann ein solcher Defekt zunächst klinisch unauffällig bleiben. Erst im Rahmen eines Infekts mit akutem Husten oder in anderen Situationen mit akuter abdominaler Druckerhöhung kommt es zu einem akuten Durchtritt von Darmschlingen durch die Zwerchfelllücke in den Thorax, so dass die Akutsymptomatik mit **Atemnot** erst im späteren Säuglings- oder Kleinkindesalter auffällig wird, dann oft von Passagestörungen des Intestinums begleitet.

#### Initialsymptome

- Massive Dyspnoe
- Eingefallenes Abdomen
- Fehlendes Atemgeräusch über der betroffenen Thoraxhälfte
- Darmgeräusche über dem Thorax auskultierbar
- Herzverlagerung
- Zusätzliche Verschlechterung durch Maskenbeatmung

#### ■ Diagnostik

Die Diagnostik umfasst:

- pränatale Sonographie,
- pränatale Magnetresonanztomographie,
- postpartale Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax,
- postpartale Auskultation und Lungenperkussion.

Die pränatale Sonographie und Magnetresonanztomographie können den Defekt gut darstellen und definieren, so dass etwa 60 % der Zwerchfellhernien heute pränatal bekannt sind. Durch die postpartale Maskenbeatmung wird in typischer Weise der Darm mit Gas gefüllt, so dass die Mediastinalverdrängung zunimmt und die Situation durch die Maskenbeatmung verschlechtert wird. Auf der Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax sind die Mediastinalverschiebung und die blasigen Strukturen des Darms in der Thoraxhöhle sowie die Kompression der kontralateralen Lunge eindeutig zu erkennen.

#### ■ Differenzialdiagnostik

Postpartal bestehen differenzialdiagnostisch kaum Schwierigkeiten, während Zwerchfellhernien jenseits der Neugeborenenperiode gegen abszedierende **Pneumonien und Empyeme**, aber auch Lungenzysten und Duplikaturen abgegrenzt werden müssen. Differenzialdiagnostisch ist die Beachtung des akuten Beginns im Sinne einer Einklemmung hilfreich, bevor eine intrathorakale Darmschlinge probepunktiert wird.

#### ■ Therapie

Die Therapie beinhaltet:

- sofortige postpartale Intubation,
- intensivpädiatrische Stabilisierung,
- maschinelle Beatmung (Hochfrequenz- und Stickstoffmonoxidbeatmung),
- extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO),
- operativer Zwerchfellverschluss mit oder ohne Fremdmaterial.

Als **Erstmaßnahmen** haben sich die sofortige Intubation und die unmittelbar postpartale Beatmung bewährt. Eine Magensonde wird zur Entlüftung des Intestinums eingebracht. Das Warmhalten des Patienten vermindert eine Acidose, deren medikamentöse Korrektur ebenso wie die Gabe des Surfactant-Faktors umstritten ist. Je nach primärer pulmonaler Hypertension wird die Beatmung durch Hyperventilation, positiven endexpiratorischen Druck und vasoaktive Substanzen unterstützt. Ist eine Stabilisierung nicht erreichbar, wird die Beatmung durch Hochfrequenzoszillation und Stickstoffmonoxidinsufflation ergänzt. Ein Sauerstoffpartialdruck von <40 mmHg über <2 h und eine anhaltend fehlende Oxygenierung, die sich auch erst im Verlauf nach den ersten 12–48 h der Honeymoon-Phase entwickeln kann, gelten heute als Kriterien für die ECMO.

Die ECMO soll eine transiente, mit dem Leben nicht vereinbare Oxygenierungsstörung überbrücken. Dabei gilt es heute, auch sekundäre Lungenparenchymschäden und Hirnblutungen durch zu lange und zu starke Überdruckbeatmung zu vermeiden. Für die ECMO gilt folgender Algorithmus:

- operative Kanülierung und Anschluss der ECMO (für max. 10 Tage),
- Rekonstruktion der Gefäße nach Beendigung der ECMO (fakultativ),
- nach klinischer Stabilisierung des Patienten (eher gegen Ende der ECMO) Reposition des Intestinums und operativer Verschluss des Zwerchfells (bei erhöhtem intraabdominalem Druck evtl. auch Verschluss der Abdominalwand mit einem zusätzlichen Patch).

#### ■ Prognose

Die Prognose ist von folgenden **Faktoren** abhängig:

- Hämodynamik mit Links-rechts-Shunt,
- Ausmaß von Acidose und Hypoxämie,
- Höhe des Lungengefäßwiderstandes,
- Ausmaß der CO<sub>2</sub>-Retention,
- Größe des betroffenen Lungenflügels (Lung-head-Ratio >0,9–1,0 als Grenzwert),
- Funktionsqualität der kontralateralen Lunge.

Faktoren, welche laut Literatur die Prognose beeinflussen, sind:

- primäre Größe der Lungenflügelanlage,
- intrathorakale Verlagerung von Leber (Magen und Milz),
- Auftreten eines Pneumothorax.

➤ **Bei einer plötzlichen Verschlechterung der Kinder während des post- bzw. intraoperativen Verlaufs muss immer an einen Spontanpneumothorax der Gegenseite gedacht werden.**

Bisher gibt es kaum Faktoren, welche die postnatale ECMO-Bedürftigkeit voraussagen. Der einzige Anhalt ist die Lung-head-Ratio bzw. das Lungenvolumen im pränatalen MRT. Da bei früh in der Schwangerschaft entdeckten Zwerchfellher-

nien der Verdacht auf eine große Lücke besteht, sollten diese Kinder zur Geburt in ein Zentrum mit der Möglichkeit einer ECMO überwiesen werden. Da im Krankenhaus Geborene nachweislich eine deutliche bessere Überlebensrate aufweisen, steigt die Überlebensrate in ECMO-Zentren insgesamt auf etwa 80 %.

Bei den klinischen Nachuntersuchungen muss auf Rezi-divhernie, gastroösophagealen Reflux und Skoliosen geachtet werden.

### 10.14.2 Relaxatio diaphragmatica

#### ■ Pathophysiologie

Zum einen handelt es sich um eine **konnatale Fehlbildung**, wobei die Störung der Muskelbildung zwischen Pleurablatt und Peritoneum lokalisiert ist. Als Zeichen des kongenitalen Ursprungs finden sich häufig Kombinationen mit Lungenhypoplasien, Herzfehlbildungen und anderen Auffälligkeiten. Die zweite Form der Relaxation wird intrapartal durch einen **Innervationschaden** erworben. Die häufigste Ursache ist ein Schaden des N. phrenicus, der durch Zerrung in den Segmenten C4 bis C7 in unterschiedlichem Ausmaß geschädigt wird, was die Innervation des Zwerchfells beeinträchtigt. Anamnestisch sind besonders häufig schwere Geburten zu eruieren, inklusive Zangen- und Steißgeburt.

#### ■ Klinisches Bild

Die Relaxation des Zwerchfells verursacht folgende **Initialsymptome**:

- Zyanose,
- Tachypnoe,
- Acidose,
- Mediastinalverschiebung,
- kontralaterale Lungenkompression,
- Atelektasen der betroffenen Lungenanteile.

Die Beatmungssituation wird bei einer vollständigen Lähmung des Zwerchfells dadurch kompliziert, dass das ipsilaterale, gelähmte Zwerchfell den Bewegungen des kontralateralen Zwerchfells nachgibt und der O<sub>2</sub>-Austausch somit erschwert wird. Diese Schaukelbewegung des Zwerchfells wird „paradoxe Atmung“ genannt.

#### ■ Diagnostik

Die Diagnose wird durch eine **Röntgenaufnahme der Lunge** gestellt, wobei das Zwerchfell der betroffenen Seite deutlich höher steht. Erst bei der Durchleuchtung oder mit Hilfe der Sonographie kann eine paradoxe Bewegung des Zwerchfells festgestellt werden.

#### ■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch ist an Folgendes zu denken:

- Lobärpneumonie,
- Tumor des Mediastinums oder des Perikards,
- Lungensequstration,
- Lungenabszess.

#### ■ Therapie

Erst bei entsprechender Ateminsuffizienz ist eine **maschinelle Beatmung** über einen Tubus notwendig. Sind andere geburtstraumatische Zeichen wie Klavikulafraktur, Armlähmungen oder Hämatome des M. sternocleidomastoideus als Zeichen intrapartaler Komplikationen auszumachen, ist eine weitere maschinelle Beatmung einzuleiten, da sich oft nach vielen Wochen eine spontane Besserung einstellen kann. Eine nachgewiesene paradoxe Zwerchfellbeweglichkeit wird in der Literatur als Operationsindikation unterschiedlich gesehen.

Es bestehen folgende **Therapievarianten**:

- klinische Beobachtung,
- Intubation und Dauerbeatmung,
- operative Zwerchfellraffung von thorakal oder abdominal.

Die Dauer der **konservativen Therapie** sollte durch den Beatmungszeitraum (etwa 3 Monate) oder durch das erste Zeichen einer Pneumonie limitiert sein, da danach die Letalität schnell ansteigt.

**Operativ** wird das Diaphragma von thorakal oder abdominal aus freigelegt, gefaltet und somit gestrafft. Der Effekt bedeutet eine Ausdehnung der basalen, bisher komprimierten Lungenabschnitte und durch die Straffung des Zwerchfells die Aufhebung der paradoxen Zwerchfellbewegungen; auch das Mediastinum wird so in seine Ausgangslage zurückverlagert.

#### ■ Prognose

➤ **Einer evtl. beginnenden Pneumonie kommt eine entscheidende Rolle für das Überleben des Kindes zu, da bereits die erste schwere Pneumonie häufig zum Tod führt.**

Spätergebnisse zeigen sowohl nach operativer als auch nach konservativer Behandlung hinsichtlich Lungenfunktion und Zwerchfellstand gute Ergebnisse.

### 10.14.3 Hernien des Abdomens

#### Innere Hernien

##### ■ Formen

Es werden **Litré-Hernien** und **Mesenterialhernien** unterschieden.

##### ■ Pathophysiologie

Im Rahmen innerer Hernien wird bei den Litré-Hernien nur ein Teil der Darmwand eingeklemmt, ohne dass das Lumen komplett verlegt ist. **Muskelwanddefekte** des Abdomens oder **Mesenterialdefekte** führen zu einer solchen Hernie. Mesenterialdefekte sind selten angeboren, werden jedoch häufiger operativ als Durchtrittsmöglichkeit belassen oder nicht ausreichend vernäht. Wandert Dünndarm durch diese Mesenterialschlitze hindurch, führt dies über eine Einklemmung bis zum mechanischen Ileus.

### ■ Klinisches Bild

Die klinischen Zeichen entsprechen denen eines Subileus oder eines kompletten **Ileus**, da durch die Lücke das Darmlumen und damit die Passage komplett obstruiert wird. Die typischen Schmerzen entsprechen peristaltikabhängigen Bauchschmerzen. Außerdem bestehen Übelkeit, Erbrechen, geblähtes Abdomen und Stuhlverhalt bis zum Vollbild eines Ileus.

### ■ Diagnostik

Die ileustypische Luftverteilung auf der **Röntgenübersichtsaufnahme und die Sonographie des Abdomens** weisen auf das Passagehindernis hin. Bei Subileuszuständen findet sich bei der Kontrastdarstellung des Darms vor dem Hindernis eine Dilatation. Littré-Hernien entziehen sich oft der Routinediagnostik.

### ■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch ist an kongenitale intraabdominale **Bänder** sowie postoperative **Briden** zu denken.

### ■ Therapie und Prognose

Der Defekt im Mesenterium oder in der Bauchwand ist nur operativ zu beheben. Hierzu stehen heute die Laparoskopie und die offene Operation zur Darmreposition und zum **Verschluss des Defekts** zur Verfügung.

## Äußere Hernien

### ■ Formen

Unterschieden werden folgende Formen:

- indirekte Hernie,
- direkte Hernie,
- Nabelhernie,
- supraumbilikale / epigastrische Hernie,
- Femoralhernie,
- Narbenhernie.

### ■ Epidemiologie und Pathophysiologie

Die häufigste Hernie im Kindesalter ist die indirekte Leistenhernie, wobei etwa 60 % isoliert rechtsseitig, 20 % isoliert linksseitig und 20 % beidseitig vorkommen. Sie resultiert aus einer Rückbildungsstörung, wobei der physiologisch angelegte offene Processus vaginalis während der letzten Phase der Embryonalzeit nicht verschlossen wird. Auch die Umbilikalhernie resultiert aus einem unvollständigen postpartalen Verschluss des Nabelrings. Epidemiologisch ist die schwarze Bevölkerung hier überproportional beteiligt. Epigastrische und supraumbilikale Hernien dagegen entsprechen Fasziendefekten in der Linea alba zwischen der Rektusmuskulatur, wobei hier fast ausschließlich nur Omentum durchtritt bzw. einklemmt. Die Femoralhernie ist im Kindesalter eine ausgesprochene Rarität. Sie entsteht aus einer Faszienlücke entlang der Lacuna vasorum dorsal des Lig. inguinale. Wie durch den Namen definiert, sind Narbenhernien nach vorausgegangenen Operationen zu verzeichnen, wenn die Naht selbst an den Rändern ausreißt bzw. durch Infektion Gewebe zugrunde geht oder sich das Fadenmaterial vorzeitig auflöst.

### ■ Klinisches Bild und Diagnostik

Allen äußeren Hernien gemeinsam ist das klinische Bild einer **Vorwölbung** im Leistenbereich, im Bereich der Nabelmitte oder im Bereich einer Narbe. Supraumbilikale und epigastrische Hernien dagegen sind selten nach außen sichtbar vorgewölbt, sondern lassen sich am stehenden Kind tasten, nicht selten mit Auslösung eines lokalen Druckschmerzes. Zur **Inkarzeration** neigen fast ausnahmslos die indirekten Inguinalhernien, besonders diejenigen mit kleiner Bruchpforte. Direkte Hernien und Femoralhernien sind bezüglich ihres Inkarzerationsrisikos im Kindesalter aufgrund ihrer Rarität nicht zu beziffern. Nabelhernien inkarzerieren im Gegensatz zum Erwachsenenalter im Kindesalter nie. Die Inkarzeration bei supraumbilikalischen und epigastrischen Hernien betrifft nur Omentum, das im Rahmen der Einklemmung durch die lokale Nekrose äußerst schmerzempfindlich wird.

- **Auch Narbenhernien inkarzerieren im Kindesalter so gut wie nie, können aber bei entsprechender Größe und Progredienz zu einem subkutanen oder kompletten Platzbauch führen.**

Die Vorwölbung an den jeweiligen Stellen ist sicht- und tastbar. Bei der **Palpation** wird eine weiche, verformbare Resistenz getastet, die vor allen Dingen im Nabel- und Inguinalbereich jeweils reponibel ist. Bei großen Lücken wird ein sofortiges Wiederaustrreten beobachtet. Epigastrische und supraumbilikale Hernien lassen sich konservativ nicht reponieren.

Das klinische Bild der **Inkarzeration** ist durch einen akut auftretenden Schmerz sowie eine pralle Vorwölbung ohne Möglichkeit der Reposition gekennzeichnet.

- **Eine Reposition bei Inkarzeration ist nur dann erfolgreich, wenn das Kind anschließend spontan schmerzfrei ist und aufhört zu weinen.**

### ■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch kann bei der Inguinalhernie die Abgrenzung gegenüber einer **Hydrocele funiculi** oder einer **Hydrocele testis**, die ebenfalls akut auftreten kann, Schwierigkeiten bereiten, da die Abgrenzung der Hydrocele funiculi beim Eintritt in den äußeren Leistenring manchmal schwer palpabel ist. Die Differenzialdiagnose ergibt sich meist aus der Charakteristik des Schmerzes, der bei der akuten Hydrozele lediglich in einem Spannungsgefühl besteht, während sich ein Kind mit inkarzierter Hernie nicht beruhigen lässt.

### ■ Therapie und Prognose

Ein konservatives Zuwarten ist vor allen Dingen bei der Nabelhernie im 1. Lebensjahr sinnvoll, sofern nicht progrediente Vorwölbungen die Nabelhaut und den Nabelsack immer mehr ausdünnen und vergrößern. Persistierende Nabelbrüche sollten nach dem 2. Lebensjahr operativ verschlossen werden, da kaum mehr mit einem Spontanverschluss zu rechnen ist. Epigastrische, supraumbilikale, Inguinal- und Femoralhernien müssen aktiv operativ verschlossen werden. Besonders darf die Zeit zwischen der Diagnose einer Inguinalhernie und der

Operation nicht zu lange sein, damit nicht in der Zwischenzeit Inkarzerationen entstehen, deren Hauptkomplikationen sekundäre Hodenschämien (bis 30 %) und ein erhöhtes Rezidivrisiko umfassen.

Die **Rezidivhäufigkeit** einer adäquat operierten Leistenhernie im Kindesalter liegt bei 0,3 % und die Häufigkeit einer postoperativen **Hodenschädigung** bei unkomplizierten Hernien bei etwa 0,2 %. Eine entstehende Hodenatrophie ist nicht unmittelbar nachweisbar, sondern entwickelt sich erst im Laufe der folgenden 6 Monate, ebenso wie eine sekundäre Narbenretraktion des Hodens entlang des Funikuluskanals.

Auch ein in den Bruchsack vorfallendes **Ovar** kann eine ischämische Schädigung erleiden, wenn es nicht innerhalb von 24 h operativ reponiert und die Hernie verschlossen wird. Massiv geschwollene prolabierte Ovarien gelten als inkarzeriert und müssen akut operiert werden.

## 10.15 Mesenterialzysten

*D. von Schweinitz*

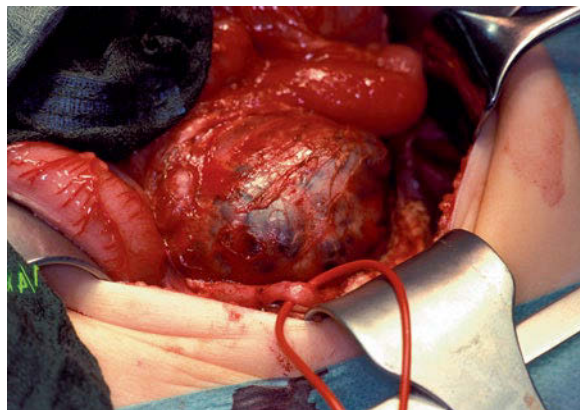
Mesenterialzysten sind konnatale zystische Malformationen, die von den mesenterialen Lymphgefäßen ausgehen. Sie führen in der Mehrzahl der Fälle zu unspezifischen abdominalen Beschwerden, selten zu Ileus oder Perforation. Nach bildgebender Diagnostik ist die chirurgische, komplette Entfernung die Therapie der Wahl. Der Eingriff kann – auch um die Diagnose endgültig festzulegen – laparoskopisch begonnen werden. Die Prognose ist in der Regel gut und nur bei sehr großen und multiplen Zysten mit inkompletter Entfernung durch Lymphleckage und Rezidive langfristig beeinträchtigt.

### ■ Epidemiologie

Mesenterialzysten sind sehr selten. Die **Inzidenz** ist nicht geklärt, man rechnet im nordamerikanischen Raum für das Kindesalter mit etwa einem Fall pro 100.000 Klinikaufnahmen. Mesenterialzysten können in jedem Lebensalter symptomatisch werden, davon etwa 25–40 % während der Kindheit, manche bereits in der frühen Säuglingszeit. Obwohl Mesenterialzysten als angeborene Fehlbildungen betrachtet werden, ist ein gehäuftes familiäres Auftreten nicht zu beobachten, und ein Erbgang ist nicht bekannt (Aiken 2005).

### ■ Pathophysiologie

Am wahrscheinlichsten ist die These, dass Mesenterialzysten bereits während der embryonalen Ausbildung des Mesenteriums durch lokales **abnormes Wachstum der Lymphgefäße** entstehen. Dies führt zu der beobachteten Variabilität der Lokalisationen und Ausdehnung der zystischen Veränderungen im Mesenterium. Histologisch bestehen die Zysten aus einer dünnen, fibrösen Wand und einer Auskleidung mit lymphatischem Endothel; der Inhalt ist serös bis chylös. Eine zentrale Obstruktion von Lymphbahnen als Ursache der Zystenbildung konnte nicht nachgewiesen werden. Bei entsprechender Größe kann die Zyste zur Darmobstruktion und zur Kompression anderer Organe führen (Aiken 2005).



■ **Abb. 10.24** Mesenterialzyste des Sigmas bei einem 5-jährigen Mädchen. Hier erfolgte eine Resektion mit Sigmasegmentresektion im Gesunden

### ■ Klinisches Bild

Eine langsam zunehmende abdominale Distension sowie Bauchschmerzen und rezidivierende intestinale Transportstörungen stehen im Vordergrund. Durch allmähliche Kompression der Umgebung kann es auch zu Galleabflussstörungen mit Ikterus, Stau in einem oder beiden Nierenbecken oder Blasenfunktions- bzw. Defäkationsstörungen kommen. Selten entwickelt sich durch Zystenruptur, Einblutung oder Torsion das Bild eines akuten Abdomens. Ein beträchtlicher Teil der Mesenterialzysten wird jedoch als **Zufallsbefund** entdeckt.

### ■ Diagnostik

Labordiagnostische Parameter sind unspezifisch. Auf einer aufgrund eines akuten Abdomens angefertigten **Röntgenleeraufnahme** sieht man eine unspezifische Raumforderung mit Verdrängung des umliegenden Darms. Die Diagnose wird meistens mittels bildgebender Verfahren gestellt. Hier steht die **Sonographie** im Vordergrund. Mit ihr lassen sich die Zysten erkennen, oft auch dem Mesenterium zuordnen und die lokale Beziehung zu großen Gefäßen darstellen. Demgegenüber bietet die Computertomographie selten Vorteile, sie kann aber als schnelles Verfahren, z. B. zum Ausschluss eines Abszesses, dienen. Die genaueste anatomische Darstellung gelingt mittels **Magnetresonanztomographie**. Hierfür bedarf es allerdings meist einer Sedierung, bei jungen Kindern auch einer Narkose.

### ■ Differenzialdiagnostik

Es sollte, wenn immer möglich, bereits vor einem operativen Eingriff versucht werden, die folgenden Differenzialdiagnosen abzugrenzen (de Perrot et al. 2000):

- Ovarialzyste,
- zystisches Teratom,
- ventrale Meningozele,
- Darmduplikaturen,
- Hydronephrose,
- Leber-, Milz-, Pankreaszysten,
- Omentumzyste,

■ **Tab. 10.15** Unterschiede zwischen Omphalozele und Gastroschisis

| Merkmal                  | Omphalozele | Gastroschisis     |
|--------------------------|-------------|-------------------|
| Zelensack                | Vorhanden   | Nicht vorhanden   |
| Lokalisation des Defekts | Nabel       | Rechts des Nabels |
| Begleitfehlbildungen     | Häufig      | Selten            |
| Chromosomenaberration    | Häufig      | Selten            |
| Darmatresie              | Selten      | Häufig            |
| Alter der Mutter         | Eher höher  | Eher geringer     |

- abgekapselter Aszites oder Chylaskos,
- intraabdominaler Abszess.

### ■ Therapie

Die Therapie der Wahl besteht in der **kompletten chirurgischen Entfernung** der Zyste(n). Oft bietet es sich an, zunächst – auch bei jungen Kindern – laparoskopisch vorzugehen, um die Differenzialdiagnose endgültig zu sichern und die Möglichkeiten der Resektion zu evaluieren (Asoglu et al. 2003). Kleine Zysten können ggf. über diesen minimal-invasiven Zugang exzidiert werden, bei großen und multiplen Zysten bedarf es oft einer offenen Laparotomie. Wenn größere Zysten die Mesenterialgefäße umschließen und die Darmwand mit einziehen, kann eine begrenzte Darmresektion mit End-zu-End-Anastomose eine Heilung herbeiführen (■ Abb. 10.24). Bei sehr ausgedehnten und multiplen Zysten ist gelegentlich lediglich der Versuch einer lokalen Exzision oder auch einer Marsupialisation möglich.

### ■ Prognose

Bei kompletter Resektion ohne Verlust substanzialer Darmanteile ist die Prognose exzellent, es kommt quasi immer zur vollständigen **Ausheilung** (Tan et al. 2009).

Sehr ausgedehnte und multiple Mesenterialzysten, die nicht ohne übermäßigen **Darmverlust** reseziert werden können, haben eine ungünstige Prognose. Bei inkompletter lokaler Exzision oder Marsupialisation muss mit lang andauernden Lymphleckagen sowie mit Rezidivzysten gerechnet werden. Diese Patienten entwickeln auch häufig chronische Darmpassage- und Resorptionsstörungen. In seltenen Fällen wird eine parenterale Langzeiternährung notwendig, in denen eine Darmtransplantation notwendig wird, sind extrem selten (Aiken 2005).

## 10.16 Bauchwanddefekte

### C. Petersen

Zu den isolierten Bauchwanddefekten zählen Omphalozele und Gastroschisis, die heute meistens im Rahmen der pränatalen Diagnostik festgestellt werden. Die Modalitäten der Entbindung und das postnatale Management lassen sich dadurch besser planen. Die Prognose der Kinder mit Omphalozele wird durch die Größe

des Defekts und durch die häufig auftretenden Begleitfehlbildungen bestimmt. Die Gastroschisis hat eine prinzipiell gute Prognose, und ein primärer Bauchdeckenverschluss gelingt in den meisten Fällen.

### ■ Epidemiologie

Die **Inzidenz** der Bauchwanddefekte wird in der Literatur bisher mit etwa 1 : 2000 angegeben. Diese Zahlen beziehen sich allerdings auf Lebendgeborene und berücksichtigen nicht, dass die meisten Defekte heute mittels pränataler Ultraschalldiagnostik entdeckt werden. Typ und Ausprägung der Fehlbildung lassen sich bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche gut beobachten, und ergänzende Untersuchungen zeigen dann, ob weitere relevante Fehlbildungen und/oder eine Chromosomenaberration vorliegen. In Zusammenschau aller Befunde kann dann eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft erwogen werden. Diese Entwicklung könnte der Grund dafür sein, dass die Inzidenz der Neugeborenen mit einer Omphalozele gegenüber denen mit Gastroschisis kontinuierlich abnimmt. Denn während Omphalozelen oft Begleitfehlbildungen aufweisen und auch Teil eines Syndroms sein können, sind diese Kombinationen bei der Gastroschisis selten (■ Tab. 10.15).

### ■ Embryologie

Schon nach der 2. Schwangerschaftswoche beginnt der Embryo mit der Ausbildung seiner Körperwand. Dabei wachsen 4 Falten aufeinander zu und vereinigen sich in der 4. Woche zum Nabelring. Während dieser 2 Entwicklungswochen wächst auch der Darm, der allerdings überproportional an Größe zunimmt und darum in der entstehenden Bauchhöhle noch keinen Platz findet. Während dieser Zeit bestehen also eine **physiologische Hernie** und ein extrakorporales Wachstum des Darms bis zur 10. Woche. Erst dann gleicht sich das Missverhältnis zwischen der zu kleinen Bauchhöhle und dem Volumen des Darms aus, so dass dieser in den Bauch eintreten kann und dabei seine physiologische Drehung um die Mesenterialwurzel vollzieht.

Wird dieser Prozess gestört, so resultieren ein entsprechend großer Bauchwanddefekt und eine **Omphalozele** von variabler Größe. Bei ausgeprägten Befunden enthält der Omphalozelensack außer dem Darm auch andere Organe wie z. B. Leber und Milz. Bei komplexen Verschlussdefekten sind auch benachbarte Strukturen und Organsysteme mit-



■ **Abb. 10.25** Gastroschisis ohne makroskopisch erkennbare Darm-schädigung

betroffen (Cantrell-Pentalogie, Blasenekstrophie, kloakale Fehlbildungen).

Die Entstehung der **Gastroschisis** lässt sich embryologisch nicht so offensichtlich nachvollziehen. Denn im Gegensatz zur Omphalozele hat sich bei den betroffenen Kindern die Bauchwand fast komplett geschlossen, nur eine kleine Lücke ist neben der normal inserierenden Nabelschnur offen geblieben. An dieser Stelle tritt der Gefäßstiel des Darms nach draußen, wobei der Darm niemals von einer Hülle umgeben ist (■ Abb. 10.25).

Mögliche gemeinsame Auslöser für beide Formen der Bauchwanddefekte werden diskutiert, konnten jedoch bisher nicht nachgewiesen werden.

### ■ Therapie und Prognose

#### ■ Omphalozele

Die Prognose der Kinder mit Omphalozele wird durch folgende **3 Faktoren** bestimmt: Größe des Defekts, Begleitfehlbildungen und chromosomale Aberrationen (z. B. Trisomie 13, 18 oder 21). Aus diesem Grund müssen im Rahmen der pränatalen Diagnostik so viele Informationen wie möglich zusammengetragen werden, um die Eltern über die Möglichkeiten und Grenzen einer Therapie zu informieren. Die Beratung bezüglich einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft sollte darum auch nur in einem Perinatalzentrum erfolgen, an dem alle Disziplinen vertreten sind, die eine spätere Behandlung auch durchführen können.

Der Zeitpunkt der **Entbindung** richtet sich ausschließlich nach geburtshilflichen Kriterien, so dass eine vorzeitige Geburt nicht anzustreben ist. Die Frage nach dem richtigen Entbindungsmodus kann nicht abschließend beantwortet werden. Allerdings gibt es bisher keinen Beleg dafür, dass für den Verlauf dieser Patienten eine elektive Sectio von Vorteil ist.

Die **chirurgische Therapie** der Omphalozele strebt so schnell wie möglich einen Verschluss der Bauchdecke an. Bei kleinen Defekten, zu denen auch die kongenitale Nabelhernie gezählt wird, bereitet der primäre Verschluss keine Probleme. Besteht allerdings ein Missverhältnis zwischen dem Volumen der extrakorporal liegenden Organe und dem Abdomen, dann ist ein mehrzeitiges Vorgehen nicht zu ver-

meiden. Dabei wird sowohl ein ständiger Zug auf die Bauchdecke ausgeübt als auch der Inhalt des Omphalozelensacks durch kontinuierlichen Druck in die Bauchhöhle gedrängt. Dieses Ziel ist mit mehreren Techniken zu erreichen, die aber alle auf dem gleichen Prinzip beruhen. Ein wesentlicher Unterschied besteht nur darin, ob man den Omphalozelensack primär reseziert und durch ein Silastiksilo ersetzt oder ob man die Omphalozele intakt lässt. Dieser Prozess kann je nach der Größe des Defekts mehrere Wochen in Anspruch nehmen, während derer eine nichtbeherrschbare Sepsis die größte Gefahr darstellt. Wenn der Bauchdeckenverschluss erreicht und der orale Kostaufbau abgeschlossen ist, dann ist die Behandlung zunächst abgeschlossen. Bei den meisten Kindern gelingt dieser sekundäre Verschluss zunächst nur mit Haut, so dass weiterhin eine Bauchwandhernie besteht. Diese lässt sich meist bis zum Vorschulalter plastisch verschließen.

➤ **Liegen bei einer Omphalozele Begleitfehlbildungen vor, dann bestimmen diese den weiteren Verlauf, z. B. die Blasenfunktion bei Blasenekstrophie und die Stuhleentleerung bei kloakalen Fehlbildungen.**

#### ■ Gastroschisis

Die Größe des Bauchwanddefekts spielt bei der Gastroschisis meist keine Rolle. Die Lücke liegt fast immer auf der rechten Seite des erhaltenen Nabels und ist meist so weit, dass die Gefäßversorgung des Darms nicht kompromittiert wird. Trotzdem gibt es Hinweise darauf, dass die **Vorschädigung der Darmschlingen** auch durch eine sehr enge Durchtrittsstelle mitbedingt sein kann. Als erwiesen gilt, dass Inhaltsstoffe der Amnionflüssigkeit den extrakorporal gelegenen Darm schädigen. Die Serosa ist dann mit einer fibrösen Haut überzogen und der Darm oft zu einem Konvolut verschmolzen. Darmatresien, die bei Gastroschisis häufiger auftreten, sind dann nicht sicher auszuschließen und können u. U. erst später korrigiert werden. Diese Schädigungen des in Amnionflüssigkeit schwimmenden Darms, der nicht wie bei der Omphalozele durch einen Sack geschützt ist, beginnen wahrscheinlich ab der 30. Schwangerschaftswoche. Auf dieser Annahme beruht auch ein Algorithmus der pränatalen Diagnostik. Wenn in der Frühschwangerschaft eine Gastroschisis ohne komplexe Begleitfehlbildungen und/oder Chromosomenaberrationen diagnostiziert wird, scheint die Dicke der Darmschlingen mit dem postnatalen Verlauf zu korrelieren. Allerdings sind diese Daten noch zu unsicher, um eine klinische Konsequenz zu rechtfertigen und damit eine vorzeitige Entbindung anzustreben. Der Vorteil einer elektiven Sectio ist auch für Kinder mit Gastroschisis nicht belegt.

Nach der Geburt sollten der Darm in einer sterilen Plastikhülle feucht geschützt und das Kind in Rechtsseitenlage stabilisiert werden. Die **operative Korrektur** beginnt meist mit einer kleinen Erweiterung der bestehenden Bauchwandlücke. Nach vorsichtigem manuellem Dehnen der Bauchwand kann der Darm in das Abdomen reponiert werden; der primäre Bauchwandverschluss gelingt in nahezu allen Fällen. Erhöhter Beatmungsdruck und reduzierte kardiale

Vorlast normalisieren sich meist nach wenigen Stunden, wenn die Patienten postoperativ adäquat relaxiert sind. Damit ist, wenn keine Darmatresien vorliegen, die chirurgische Behandlung der Gastroschisis in der Regel abgeschlossen. Wenn das beschriebene Manöver nicht gelingt, weil zwischen dem Darmvolumen und der Bauchhöhle ein Missverhältnis besteht, dann kann die Silotechnik angewandt werden, die bei dem sekundären Verschluss einer Omphalozele erwähnt wurde (s. oben). In jedem Fall erfolgt unter totaler parenteraler Ernährung ein langsamer Kostaaufbau, der sich bei stark vorgeschädigtem Darm über mehrere Wochen erstrecken kann.

Seit einigen Jahren wird für Neugeborene mit Gastroschisis eine **nichtoperative Alternative** propagiert. Dabei wird der Darm ohne Erweiterung des Bauchwanddefekts entweder manuell oder durch die Schwerkraft ohne Allgemeinnarkose behutsam in das Abdomen reponiert. Bisher hat sich diese Technik jedoch nicht durchgesetzt, und es bleibt abzuwarten, ob es sich als ein weiteres Verfahren zur Behandlung der Gastroschisis etablieren wird.

## 10.17 Peritonitis

*K.-M. Keller*

Bei einer Peritonitis, einer **Entzündung des Peritoneums** durch Infektionserreger (eitrige Peritonitis) oder organische Substanzen wie Galle, Urin etc. (nichteitrig Peritonitis), unterscheidet man bei Infektionen eine **primäre** oder hämatogene Peritonitis von einer sekundären mit Verletzung der Integrität eines intraabdominalen Organs (Darmperforation, Abszess). Es handelt sich um ein schweres Krankheitsbild, welches eine rasche Diagnostik und Therapie erfordert.

### ■ Ätiologie

Eine **primäre Peritonitis** im Kindesalter kann sich bei Aszites im Rahmen eines nephrotischen Syndroms oder bei Leberzirrhose bzw. portaler Hypertension entwickeln. Eine autoimmune Peritonitis ist sehr selten. Die **sekundäre Peritonitis** kann pränatal, neonatal und im späteren Kindesalter auftreten. Die folgende ► Übersicht gibt einen Überblick über die Ursachen. Eine Peritonitis kann akut oder chronisch sowie als lokalisierte oder diffuse Form verlaufen.

#### Ursachen der primären und sekundären Peritonitis

- Primäre Peritonitis:
  - Spontane bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose bzw. portaler Hypertension
  - Bakterielle Peritonitis bei nephrotischem Syndrom oder Peritonealdialyse
  - Bakterielle Peritonitis ohne Aszites (hämatogen)
  - Peritonitis bei Aids
  - Peritonitis autoimmuner Genese:
    - Polyarteriitis nodosa

- Systemischer Lupus erythematoses
- Sklerodermie
- Familiäres Mittelmeerfieber
- Peritoneale Metastasen

#### ■ Sekundäre Peritonitis:

- Pränatal:
  - Darmperforation bei Mekoniumileus (zystische Fibrose)
  - Darmatresie
  - Appendixperforation bei M. Hirschsprung
  - Infektion mit Parvovirus B19
- Neonatal:
  - Darmperforation bei nekrotisierender Enterokolitis
  - Idiopathische Magen- oder Darmperforation
  - Appendixperforation bei M. Hirschsprung
  - Spontane biliäre Perforation
  - Omphalitis
  - Perforation einer Urachuszyste
- Bei älteren Kindern:
  - Appendicitis perforata
  - Perforation eines Meckel-Divertikels
  - Ulkusperforation
  - Traumatische Perforation
  - Iatrogene Perforation (z. B. perkutane endoskopische Gastrostomie, Polypenabtragung)
  - Infektion eines Katheters zur Peritonealdialyse
  - Infektion eines ventrikuloperitonealen Shunts
  - Neutropenische Kolitis
  - Tuberkulöse Peritonitis
  - Salpingitis
  - Pilz- oder Parasitenperitonitis bei Aids oder Darmperforation

### ■ Pathophysiologie

Das Peritoneum ist eine hochaktive Membran, die auf Kontakt mit Bakterien mit einer **Hyperämie** und Bildung eines protein-, zytokin- und neutrophilenreichen **Exsudats** reagiert, mit dem Ziel, die Bakterien zu eliminieren. Eine weitere Neutrophilenquelle ist das Omentum minus, das versucht, einen Entzündungsprozess lokalisiert zu halten.

Bei der Entwicklung einer **primären spontanen bakteriellen Peritonitis** spielen verschiedene Faktoren eine pathophysiologische Rolle:

- bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung durch gestörte Peristaltik,
- bakterielle Translokation, begünstigt durch das Schleimhautödem bei portaler Hypertension oder Albuminmangel,
- hämatogene Keimbesiedlung durch eine gestörte Funktion des retikuloendothelialen Systems bei Leberzirrhose.

Über portosystemische Shunts können translozierte Bakterien auch aus urologischen oder respiratorischen Infektionsherden länger überleben und hämatogen den Aszites infizieren. Im

Peritoneum liegende Katheter (zur Peritonealdialyse, ventrikuloperitonealer Shunt) können sich infizieren.

➤ **Nach Durchführung einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie resultiert immer eine lokalisierte Peritonitis, die nur bei klinischen Auffälligkeiten antibiotisch behandelt werden muss.**

#### ■ Klinisches Bild

Bei pränataler Peritonitis steht das distendierte Abdomen mit Ileus und/oder Aszites sowie Verkalkungen ganz im Vordergrund. Neugeborene mit Peritonitis entwickeln in der Regel ein **septisches Krankheitsbild** mit:

- grauem Hautkolorit,
- raschem klinischen Verfall mit Tachypnoe und Tachykardie,
- „Magenrest“ (verzögerte und inkomplette Magenentleerung vor der nächsten Fütterung),
- gespanntem, prall-elastischem Abdomen,
- galligem Erbrechen,
- Zeichen des septischen Schocks mit Fieber und u. U. blutigen Stühlen oder fehlendem Mekoniumabgang.

Ältere Kinder mit Peritonitis präsentieren sich mit einem plötzlich beginnenden, schweren Krankheitsbild mit akutem Abdomen, Fieber, Erbrechen, bretthartem und sehr schmerzhaftem Abdomen und „Jagdhundstellung“ mit angezogenen Beinen sowie später mit dem klinischen Bild einer Sepsis.

#### ■ Diagnostik

Laborchemisch finden sich eine Erhöhung der CRP-Konzentration, eine Leukozytose oder auch eine Leukopenie mit Linksverschiebung sowie u. U. eine Thrombozytopenie und Zeichen einer disseminierten intravasalen Gerinnung. **Blutkulturen** sollten angelegt werden, ebenso sollte eine Aszitespunktion mit Anlage einer Kultur bei Verdacht auf eine bakterielle Peritonitis erfolgen. Eine **Sonographie** des Abdomens kann die Menge des Aszites, intraabdominale Verkalkungen sowie einen Ileus erfassen. Bei nekrotisierender Enterokolitis fällt die Pneumatosis intestinalis oder sogar ein Pneumoperitogramm ins Auge. Ein Ileus und eine Perforation werden jedoch am besten mit einer **Röntgenaufnahme des Abdomens** in anterior-posteriorer und seitlicher Ausrichtung diagnostiziert.

#### ■ Therapie

Die Behandlung orientiert sich an den Richtlinien der pädiatrischen Intensivmedizin zur **Stabilisierung** von Atmung und Kreislauf sowie zentralnervöser und Nierenfunktion und umfasst ferner die i.v. **antibiotische Behandlung** der Infektion. Je nach Grunderkrankung müssen gramnegative Stäbchen, grampositive Kokken und Anaerobier abgedeckt werden. Die Ernährung erfolgt zunächst parenteral, Perforationen müssen chirurgisch angegangen werden (► Abschn. 10.1). Im Peritoneum liegende Katheter (Dialysekatheter, ventrikuloperitonealer Shunt) müssen in der Regel entfernt werden. Eine primäre spontane bakterielle Peritonitis wird parenteral antibiotisch

behandelt. Intraperitoneale Abszesse behandelt man sonographisch oder computertomographisch gesteuert mittels Katheterdrainage und Antibiotika.

#### ■ Prognose

Die Prognose ist abhängig von der Grunderkrankung, der frühzeitigen Diagnosestellung und der zügigen adäquaten Behandlung. Mögliche **Komplikationen** sind:

- paralytischer Ileus,
- septischer Schock,
- Abszessbildung,
- später Briden und mechanischer Ileus.

#### Literatur

##### Literatur zu Abschn. 10.1

- Basu R, Burge DM (2004) The effect of antenatal diagnosis on the management of small bowel atresia. *Pediatr Surg Int* 20: 177–179
- Escobar MA, Ladd AP, Grosfeld LJ et al. (2004) Duodenal atresia and stenosis: long-term follow up over 30 years. *J Pediatr Surg* 39(6): 867–871
- Festen S, Brevoord JC, Goldhoorn GA et al. (2002) Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia. *J Pediatr Surg* 37(1): 61–65
- Kay S, Yoder S, Rothenberg S (2009) Laparoscopic duodenoduodenostomy in the neonate. *J Pediatr Surg* 44(5): 906–908
- Rescorla FJ, Grosfeld JL (1985) Intestinal atresia and stenosis: Analysis of survival in 120 cases. *Surgery* 98(4): 668–676
- Roberts HE, Cragan JD, Cono J et al. (1998) Increased frequency of cystic fibrosis among infants with jejunoileal atresia. *Am J Med Genet* 78: 446–449
- Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE, Howard ER (1998) Pediatric surgery and urology: long term outcomes. Saunders, Philadelphia
- Swaniker F, Soldes O, Hirschl RB (1999) The utility of technetium 99 m pertechnetate scintigraphy in the evaluation of patients with Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg* 34(5): 760–764

##### Literatur zu Abschn. 10.2

- Akdis CA, Akdis M (2009) Mechanism and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123(4): 735–746
- Bischoff S, Crowe SE (2005) Gastrointestinal food allergy: new insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterology* 128: 1089–1113
- Brostoff J, Challacombe SJ (2002) Food allergy and intolerance, 2nd edn. Saunders, London
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (2009) Sonderheft Nahrungsmittelallergie. *Pädiatr Allergologie Klinik Praxis* 12: 1–35
- Heppt W, Bachert C (2011) Praktische Allergologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS (1986) Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr* 109: 270–276
- Jäger L, Wüthrich B (2002) Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, 2. Aufl. Fischer, Ulm
- Keil et al. (2010) The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65: 482–490
- Khan S (2005) Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19: 177–198



## Literatur

- Koletzko S, Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B (2009) Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 157: 687–691
- Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A et al. and GINI Study Group (2004) Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life – Results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 144: 602–607
- Mettcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (1997) Food allergy: adverse reactions to foods and food additives, 2nd edn. Blackwell Science, Cambridge
- Muche-Borowski et al. (2009) S3-Leitlinie Allergieprävention. *Dtsch Ärztebl* 106(39): 625–631
- Niggemann B et al. (2011) Standardisierung von oralen Provokationstests bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 20: 149–160
- Rona RJ, Keil T, Summers C et al. (2007) The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 120(3): 638–646
- Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007) Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs) Bundesgesundheitsbl. *Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 50: 701–710
- Sicherer SH, Sampson HA (2010) Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125: 116–125
- Strobel S, Mowat A (1998) Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 19: 173–180
- Verstege A et al (2005) The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 35: 1220–1226
- Wang J, Sampson HA (2011) Food allergy. *J Clin Invest* 121(3): 827–835
- Literatur zu Abschn. 10.3**
- Catassi C, Fabiani E, Corrao G et al. and Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma (2002) Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 287(11): 1413–1419
- Fasano A, Catassi C (2001) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 120: 636–651
- Henker J, Lösel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W (2002) Prävalenz der asymptomatischen Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen in der Region Dresden. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1511–1515
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. (2012) ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents: an evidence-based approach. *JPGN* 54: 136–160
- Keller KM (2003) Klinische Symptomatik: „Zöliakie, ein Eisberg“. *Monatsschr Kinderheilkd* 151: 706–714
- Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al. (2003) Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 348 (25): 2517–2524
- Marsh MN (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 102: 330–354
- Schuppan D (2000) Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 119: 234–242
- Stern M, Ciclitira PJ, Eckert R van et al. (2001) Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13(6): 741–747
- Troncone R, Greco L, Auricchio S (1966) Gluten-sensitive enteropathy. *Pediatr Clin North Am* 43: 355–373
- Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK (1990) Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 65: 909–911
- Zimmer KP (1999) Zöliakie. *Monatsschr Kinderheilkd* 147: 60–72
- Zimmer KP (2002) Die klinische Bedeutung der nicht-klassischen Zöliakie-Formen. *Dtsch Ärztebl* 98 (49): 3285–3292
- Zimmer KP (2003) Pathophysiologie der Zöliakie. *Monatsschr Kinderheilkd* 151: 698–705
- Zimmer KP (2011) Nutrition and celiac disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41: 244–247
- Literatur zu Abschn. 10.4**
- Malamut G, Verkarre V, Callens C et al. (2012) Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 142: 726–729
- Maurer A, Schwarting A, Kahaly GJ (2011) Polyglanduläre Autoimmunsyndrome. *Z Rheumatol* 70: 752–759
- Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B et al. (2010) Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 139: 770–778
- Quiros AB, Sanz EA, Ordiz DB, Adrados JAG (2009) From autoimmune enteropathy to the IPEX (immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) syndrome. *Allergol Immunopathol* 37: 208–215
- Posovszky C, Lahr G, Schnurbein J von et al. (2012) Loss of enteroendocrine cells in autoimmune-polyendocrine-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) syndrome with gastrointestinal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E292–E300
- Ruemmele FM, Moes N, Patey-Mariaud de Serre N et al. (2008) Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 24: 742–748
- Literatur zu Abschn. 10.5**
- Black RE, Cousens S, Johnson HL et al.; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF (2010) Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 375(9730): 1969–1987
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al.; ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group (2008) European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46(5): 619–621
- Kosek M, Bern C, Guerrant RL (2003) The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 81: 197–204
- Szajewska H, Hoekstra JH, Sandhu B, Hauer AC et al. (2000) Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30: 522–527
- Walker-Smith JA, Sandhu B, Isolauri E et al. (1997) Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis: guidelines prepared by the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 619–620
- Waters V, Ford-Jones EL, Petric M et al. (2000) Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. The Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 19(9): 843–848

**Literatur zu Abschn. 10.6**

- Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR (1968). Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics* 41: 712
- Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MI, Barera G, Guarino A (1999) Severe and protracted diarrhea: results of the 3-year SIGEP multicenter survey. Working Group of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 29(1): 63–68
- Murch S (1999) Intractable diarrhea. In: Walker-Smith JA, Murch S (eds) *Diseases of the small intestine in childhood*, 4th edn. Isis Medical Media: Oxford, pp 279–298
- Phillips AD, Schmitz J (1992) Familial microvillous atrophy: a clinico-pathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 14: 380–396
- Vanderhoof JA (2000) Short bowel syndrome and intestinal adaptation. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, 3rd edn. Decker, Hamilton, pp 583–603

**Literatur zu Abschn. 10.7**

- Armitstead J, Kelly D, Walker-Smith JA (1989) Evaluation of infant feeding in acute Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 8(2): 240–244
- Bhan MK, Bhandari N, Bhatnagar S, Bahl R (1996) Epidemiology and management of persistent diarrhoea in children of developing countries. *Indian J Med Res* 104: 103–114 (Review)
- Black RE, Brown KH, Becker S (1984) Effects of diarrhoea associated with specific enteropathogens on the growth of children in rural Bangladesh. *Pediatrics* 73: 799–805
- Conway SP, Phillips RR, Panday S (1990) Admission to hospital with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 65(6): 579–584
- Henry FJ, Udoy AS, Wanke AZ, Aziz KMA (1992) Epidemiology for persistent diarrhoea and aetiological agents in Mirzapur, Bangladesh. *Acta Paediatr* 35: S27–31
- Paerregard A, Hjelt K, Christiansen L, Krasilnikoff PA (1990) Postinfectious enteropathy in infancy. A prospective study of 10 patients with specific reference to growth pattern, long-term outcome and incidence. *Acta Paed Scand* 79 (111): 1045–1051
- Walker-Smith JA, Sandhu BK, Isolauri E et al. (1997) Guidelines prepared by the ESPGAN Working Group on Acute Diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. *European Society for Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24(5): 619–620

**Literatur zu Abschn. 10.8**

- Adachi JA, DuPont HL (2006) Rifaximin: A novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis* 42: 541
- Bures J, Cyran J, Kohoutova D et al. (2010) Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 16: 2978–2990
- Boissieu D de, Chaussain M, Badoual J et al. (1996) Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr*. 128: 203–207
- Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A (1990) The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 98: 302–309
- Lappinga PJ, Abraham SC, Murray JA et al. (2010) Small intestinal bacterial overgrowth – Histopathologic features and clinical correlates in an underrecognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 134: 264–270
- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ (2002) Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 97: 1113–1126

- Simon GL, Gorbach SL (1984) Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 86: 174–193
- Singh VV, Toskes PP (2003) Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 5: 365–372
- Vanderhoof JA, Langnas A (1997) Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 113: 1767–1778
- Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kaufman SS (1998) Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27: 155–160

**Literatur zu Abschn. 10.9**

- Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW et al. (2001) Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 139: 27–33
- Booth IW (1994) Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut* 35 (Suppl 1): S69–S72
- Buchman AL, Scolapio J, Fryer J (2003) AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 124: 1111–1134
- Cole CR, Frem JC, Schmotzer et al. (2010) The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr* 156: 941–946
- Goulet OJ, Revillon Y, Jan D et al. (1991) Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 119: 18–23
- Kaufman SS, Fishbein TM (2004) Intestinal failure. 4. Outcomes. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, vol 1. Saunders, Philadelphia, pp 782–788
- Nordgaard I, Stenbaek Hansen B, Mortensen PB (1994) Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet* 343: 373–376
- Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L et al. (2004) Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome. A 25-year experience. *J Pediatr* 145: 157–163
- Stringer MD, Puntis JWL (1995) Short bowel syndrome. *Arch Dis Child* 73: 170–173
- Sturm A, Layer P, Goebell H, Dignass AU (1997) Short-bowel syndrome: an update on the therapeutic approach. *Scand J Gastroenterol* 32: 289–296
- Taylor SF, Sondheimer JM, Sokol RJ, Silverman A, Wilson HL (1991) Non-infectious colitis associated with short gut syndrome in infants. *J Pediatr* 119: 24–28
- Vanderhoof JA, Langnas AN (1997) Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 113: 1767–1778
- Wales PW (2004) Intestinal failure. 3. Aspects of surgery. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*, vol 1. Saunders, Philadelphia, pp 774–781

**Literatur zu Abschn. 10.10**

- Borkowski S (1998) Pediatric stomas, tubes, and appliances. *Pediatr Clin North Am* 45: 1419–1435
- Gauderer MWL (1998) Stomas of the small and large intestine. In: O'Neill JA, Rowe MJ, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds) *Pediatric surgery*. Mosby, St Louis, pp 1349–1359
- Holcomb GW III, Murphy JP, Ostlie DJ (eds) (2010) *Ashcraft's pediatric surgery*. Saunders Elsevier, Philadelphia
- Holcomb GW III, Ostlie DJ (2005) *Clinical principles of abdominal surgery*. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglion RP, Skinner MA (eds) *Principles and practice of pediatric surgery*. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia
- Schweinitz D von, Ure B (2009) (eds) *Kinderchirurgie – Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Springer, Heidelberg

**Literatur zu Abschn. 10.11**

- Esser JW van, Niesters HG, Holt B van der et al. (2002) Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 99: 4364–4369
- Fishbein TM, Florman S, Gondolesi G et al. (2002) Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation* 73: 1538–1542
- Fishbein TM, Gondolesi GE, Kaufman SS (2003) Intestinal transplantation for gut failure. *Gastroenterology* 124: 1615–1628
- Goulet O, Ruemmele FM, Lacaillie F, Colomb V (2004) Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38: 250–269
- Gottrand F, Michaud L, Bonnevalle M et al. (1999) Favorable nutritional outcome after isolated liver transplantation for liver failure in a child with short bowel syndrome. *Transplantation* 67: 632–634
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J et al (2005) 2003 Report of the Intestine Transplant Registry. *Ann Surg* 241: 607–613
- Halac U, Lacaillie F, Joly F et al. (2011). Microvillous inclusion disease: how to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52: 460–465
- Ishii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J (2003) Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 7: 185–191
- Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G et al. (2006) Intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 243: 756–766
- Lacaillie F, Vass N, Sauvat F et al. (2008) Long term outcome, growth and digestive function in children 2 to 18 years after intestinal transplantation. *Gut* 57: 455–461
- Ruemmele FM, Jan D, Lacaillie F et al. (2004) New perspectives for children with microvillous inclusion disease: early small bowel transplantation. *Transplantation* 77: 1024–1028
- Ruemmele FM, Sauvat F, Colomb V et al. (2006) 17 years after successful small bowel transplantation – longterm graft acceptance without immune tolerance. *Gut* 55: 895–904

**Literatur zu Abschn. 10.12**

- Emons D (1981) Semitransparente Dünndarmdarstellung per os. *RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 135: 446–452
- Keller K-M, Knobel R, Ewe K (1997) Fecal  $\alpha_1$ -antitrypsin in newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24: 271–275
- Magazzu G, Iacono D, Di Pasquale G et al. (1985) Reliability and usefulness of random fecal  $\alpha_1$ -antitrypsin concentration: further simplification of the method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4: 402–407
- Proujansky R (2004) Protein-losing enteropathy. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 194–202

**Literatur zu Abschn. 10.13**

- Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen AL et al. (2004) Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut* 53: 266–270
- Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE et al. (2002) Long-term treatment sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 122: 642–645
- Duijvendijk P van, Slors JF, Taat CW et al. (2000) Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or proctocolectomy and ileo pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 87: 590–596
- Dupont C, Le Luyer B, Mougenot JF (1985) Polyps et polyposis rectocoliques. *J Paris Ped X*: 183–190
- Giardello FM, Hamilton SR, Kern SE et al. (1991) Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child* 66: 971–975

- Giadiello FM, Yang VW, Hylind LM et al. (2002) Primary chemoprophylaxis of familial adenomatous polyposis with Sulindac. *N Engl J Med* 346: 1054–1059
- Hood B, Bigler S et al. (2011) Juvenile polyps and juvenile polyp syndromes in children: a clinical and endoscopic survey. *Clin Pediatr (Phila)* 50(10): 910–915
- Ladd AP, Grofeld JL (2006) Gastrointestinal tumors in children and adolescents. *Semin Pediatr Surg* 15: 37–47
- Leao JC, Batista V, Guimaraes PB et al. (2005) Cowden's syndrome affecting mouth, gastrointestinal and central nervous system: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med* 99: 569–572
- Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yao T, Iida M (2006) Effect of non-steroidal anti-inflammatory drug sulindac on colorectal adenomas of uncolectomized familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 251–257
- Mougenot JF, Baldassarre ME, Mashako LM et al. et al. (1998) Polyps recto-coliques de l'enfant. Analyse de 183 cas. *Arch Fr Pediatr* 48: 245–248
- Rodesch P, Cadranet S (1994) Polypes et polypectomies chez l'enfant. *Acta Endosc* 14: 303–308
- Thakkar K, Alsarraj A et al. (2011) Prevalence of colorectal polyps in pediatric colonoscopy. *Dig Dis Sci* 57: 1050–1055

**Literatur zu Abschn. 10.15**

- Aiken JJ (2005) Mesenteric, omental, and retroperitoneal cyst. In: Oldham KT, Colombani PM, Fogliion RP, Skinner MA (eds) *Principles and practice of pediatric surgery*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1341–1344
- Asoglu O, Igci A, Karanlik H et al. (2003) Laparoscopic treatment of mesenteric cysts. *Surg Endosc* 17: 832
- Perrot M de, Brundler M, Totsch M et al. (2000) Mesenteric cysts. Toward less confusion. *Dig Surg* 17: 323–328
- Tan JJ, Tan KK, Chew SP (2009) Mesenteric cysts: an institution experience over 14 years and review of literature. *World J Surg* 33: 1961–1965

**Literatur zu Abschn. 10.16**

- Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC (2011) Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 16: 164–172
- Cooney DR (1998) Defects of the abdominal wall. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds) *Pediatric surgery*, 5th edn. Mosby, St Louis, pp 1045–1069
- Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK (2002) Elective delayed midgut reduction – No anesthesia for gastroschisis: selection and conversion criteria. *J Pediatr Surg* 37: 1334–1336
- Moir CR, Ramsey PS, Ogburn PL, Johnson RV, Ramin KD (2004) A prospective trial of elective preterm delivery for fetal gastroschisis. *Am J Perinatol* 21: 289–294

**Literatur zu Abschn. 10.17**

- Laplace C, Podevin G, Piloquet H, Leclair M-D, Heloury Y (2004) Peritonitis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. (eds) *Pediatric gastrointestinal disease*. Decker, Hamilton, pp 589–596
- Runyon BA, Such J (2002) Surgical peritonitis and other diseases of the peritoneum, mesentery, omentum, and diaphragm. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH et al. (eds) *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, Philadelphia, pp 2357–2369