

Chronische Obstipation aus Sicht des Pathologen

Prof.Dr.med. Klaus Richter

**Vortrag vor Ges. f. Colo-Proktologie
in Hannover2003**

www.pathologie-richter.de

eMail: richter@pathologie-richter.de

Obstipation

aus morphologischer Sicht

(mögliche Ursachen)

- I. Diät- u. Umweltfaktoren,
Medikamente, Verhaltensstörungen
- II. Metabolische und endokrine
Erkrankungen
- III. Obstruktive Erkrankungen
- IV. **Neuropathologische Erkrankungen**
- V. **Erkrankungen von Kollagen,
Gefäßen und Muskulatur**

I. Diät- u. Umweltfaktoren, Medikamente, Verhaltensstörungen

1. Mangel an faserhaltiger Kost
2. reduzierte Flüssigkeitszufuhr
3. Immobilität, sitzende Tätigkeit
4. Gravidität
5. Medikamente (u.a. Opiate)
6. Metallintoxikationen (Blei, Eisen)
7. Übergehen des Stuhldranges

II. Metabolische u. endokrine Erkrankungen

- 1. Diabetes mellitus**
- 2. Hypothyreoidismus**
- 3. Hyperkalzämie, Hypokaliämie**
- 4. Porphyrie**
- 5. Panhypopituitarismus**
- 6. Phäochromozytom**
- 7. Urämie**
- 8. NNR-Insuffizienz**

III. Obstruktive Erkrankungen

1. Tumore
2. Entzündung
3. Fremdkörper (Bezoare)
4. Beckenboden-Dyssynergie
5. Darmprolaps, Rekto(zysto)zele
6. Invaginationen, Volvulus ect.

IV. Neuropathologische Erkrankungen

A. Erkrankungen des ZNS

1. Rückenmarkverletzungen
2. Myelodysplasie
3. Multiple Sklerose
4. Parkinsonismus
5. Shy-Drager-Syndrom
6. Zerebrovaskuläre Erkrankungen

IV. periphere neuropathologische Erkrankungen

1. Nicht-hereditäre Neuropathien des peripheren autonomen Nervensystems

„funktionelle“ Anomalien auf Grund von sekundären Polyneuropathien und dadurch bedingte vegetative Störungen sind ein relativ häufiges Ereignis mit meist passagerer Symptomatik

betroffen sind vorwiegend :

- Herz-Kreislauf-System
- Magen-Darm-Trakt
- Urogenitalsystem
- Pupillen
- Haut

2. Hereditäre Neuropathien des peripheren autonomen Nervensystems

wegen einer gemeinsam zu Grunde liegenden Differenzierungsstörung der Progenitorzellen der Neuralleiste resultieren verschiedene und z.T. sich überlappende Krankheitsbilder z.B.

- Hirschsprung-Syndrom
Waardenburgsyndrom
Horst-Syndrom

IV. Neuropathologische Erkrankungen

Hereditäre (und nicht-hereditäre) Neuropathien des peripheren autonomen Nervensystems

z.B. Hirschsprung-, Waardenburg- und Horst-Syndrom

Pathogenese: Differenzierungsstörung der Progenitorzellen der Neuralleiste

Leitsymptom-morphologisch : kongenitales Fehlen der parasympathischen Innervation infolge Fehlens oder Mangel an Ganglienzellen des Plexus submucosus und Plexus myentericus (kompensatorische Hyperplasie der parasympathischen Faszikel !)

Leitsymptom

klinisch: Obstipation

Häufigkeit: 1:6000

Genetik : Mutationen auf Gen f. Rezeptor der Tyrosinkinase

IV. Neuropathologische Erkrankungen

Hereditäre (und nicht-hereditäre) Neuropathien des peripheren autonomen Nervensystems

1. Hirschsprung-, Waardenburg- und Horst-Syndrom inkl.

- Intestinale neuronale Kolondysplasie
- familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC)
- multiple endokrine Neoplasie Typ MEN 2A (+ Phäochromozytom + Parathyreoidea-Hyperplasie)
- MEN 2B (schwere Form) wie MEN 2A aber : frühes Auftreten der Tumore + Ganglioneurome i. Bereich der Lippen, Zunge, des Kolon +/- Skelett- und Augenanomalien
- Bevorzugt Chromosom 10q11.2 betroffen

2. Infantile hypertrophische Pylorusstenose

3. Adie-Syndrom

4. Chagas-Krankheit

5. Lyme-Borreliose

Intestinale neuronale Dysplasie

Pathogenese

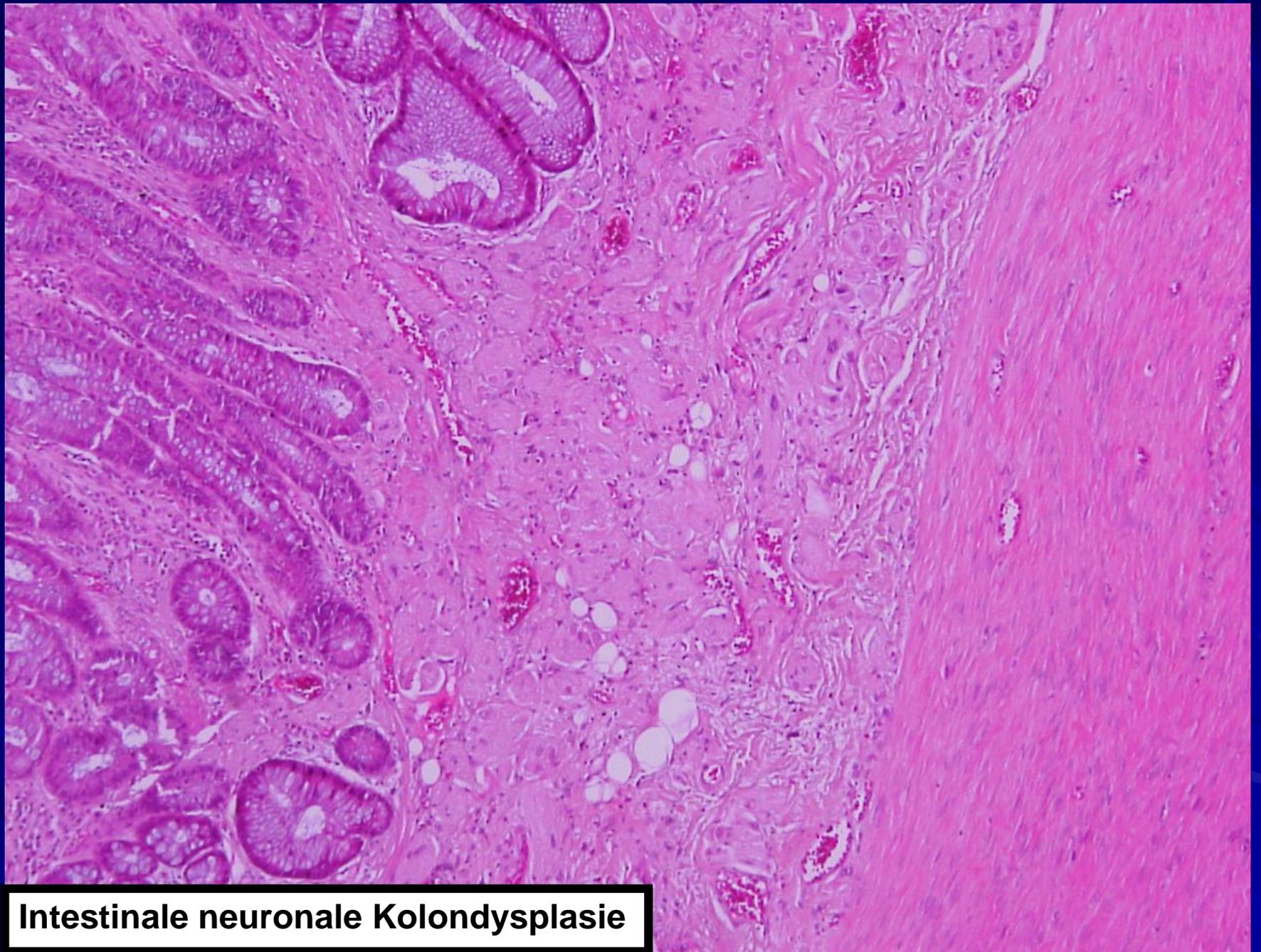
Kongenitale Differenzierungsstörung
des Plexus submukosus

Hemmung der Auswanderung funktionstüchtiger
Nervenzellen in die Submukosa

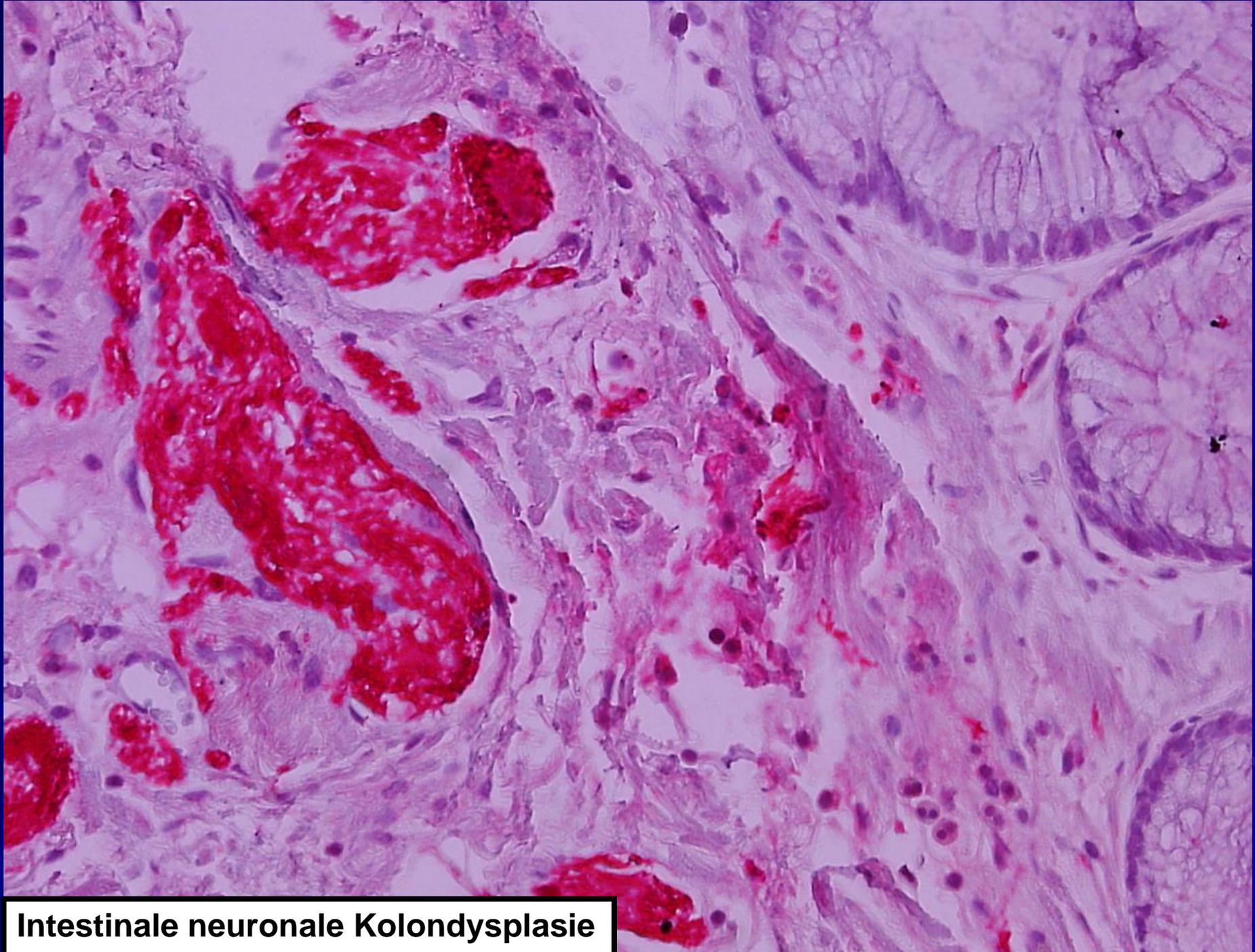
Keine Ausbildung von Druckrezeptoren in der Mukosa

Keine Kontrolle der Darmfüllung

Primäre chronische Obstipation



Intestinale neuronale Kolondysplasie



Intestinale neuronale Kolondysplasie



133.2μm

Intestinale neuronale Kolondysplasie - Riesenganglion

Intestinale neuronale Dysplasie

morphologische Diagnostik

1. Biopsieentnahmen 2,4,8 und 16 cm proximal der Anokutanlinie
2. Submukosa miterfassen
3. Tiefgefroren -80°C (Kohlensäureschnee) in Labor bringen
4. Gefrierschnittserien
5. Histochemie (Acetylcholinesterase, Lactathydrogenase, Succinatdehydrogenase, Nitroxidreduktase-Rkt.)
6. Immunhistologie
7. **Bester diagnostischer Indikator:** 6 -10 Riesenganglien mit >7 Nervenzellen in 15 Biopsieschnitten

Chronische idiopathischen intestinale Pseudo-Obstruktion

- Definition :** CIIPO ist ein Symptom von intestinaler Obstruktion ohne mechanische Obstruktion
- Normal :** interstitielle Cajal-Zellen umgeben die sympathischen und parasymphatischen Nerven
Cajal-Zellen sind mitverantwortlich für elektrische Erregbarkeit
Mittler zwischen vegetativer Innervation und glatter Muskulatur
Schrittmacherfunktion
- Pathologisch:** Cajal-Zellen fehlen aufgrund kongenitaler Differenzierungsstörung oder erworben nach Erkrankungen (z.B. Diabetes, Sklerodermie)
- Folge :** **Obstipation**

Mangelhafte bzw. gestörte Differenzierung der Progenitorzellen der Neuralleiste

Waardenburg-Syndrom I

- Irisheterochromasie
- Kanthusdystopie
- Peliosis
- Innenohrschwerhörigkeit
- ggf. Tumore

Waardenburg-Syndrom II

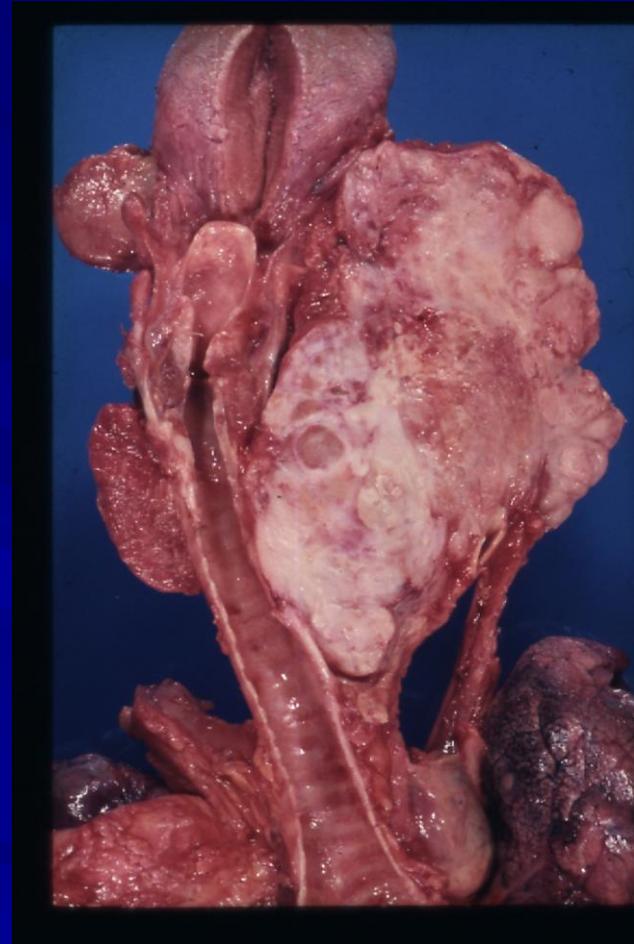
- Irisheterochromasie
- Taubheit
- M.Hirschsprung
- Neuropathie – peripher demyelinisierend
- ggf. Tumore

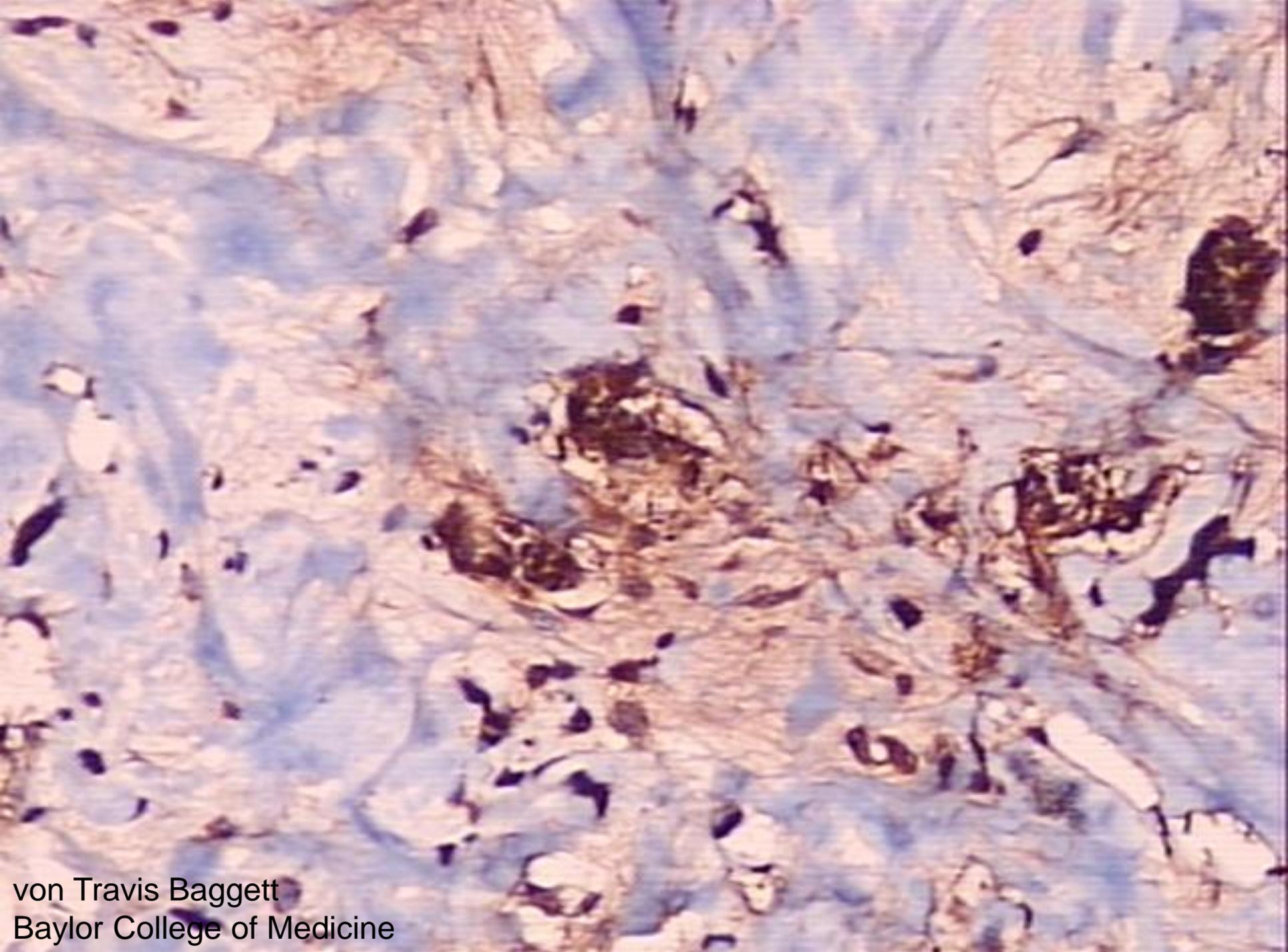
Horst-Syndrom

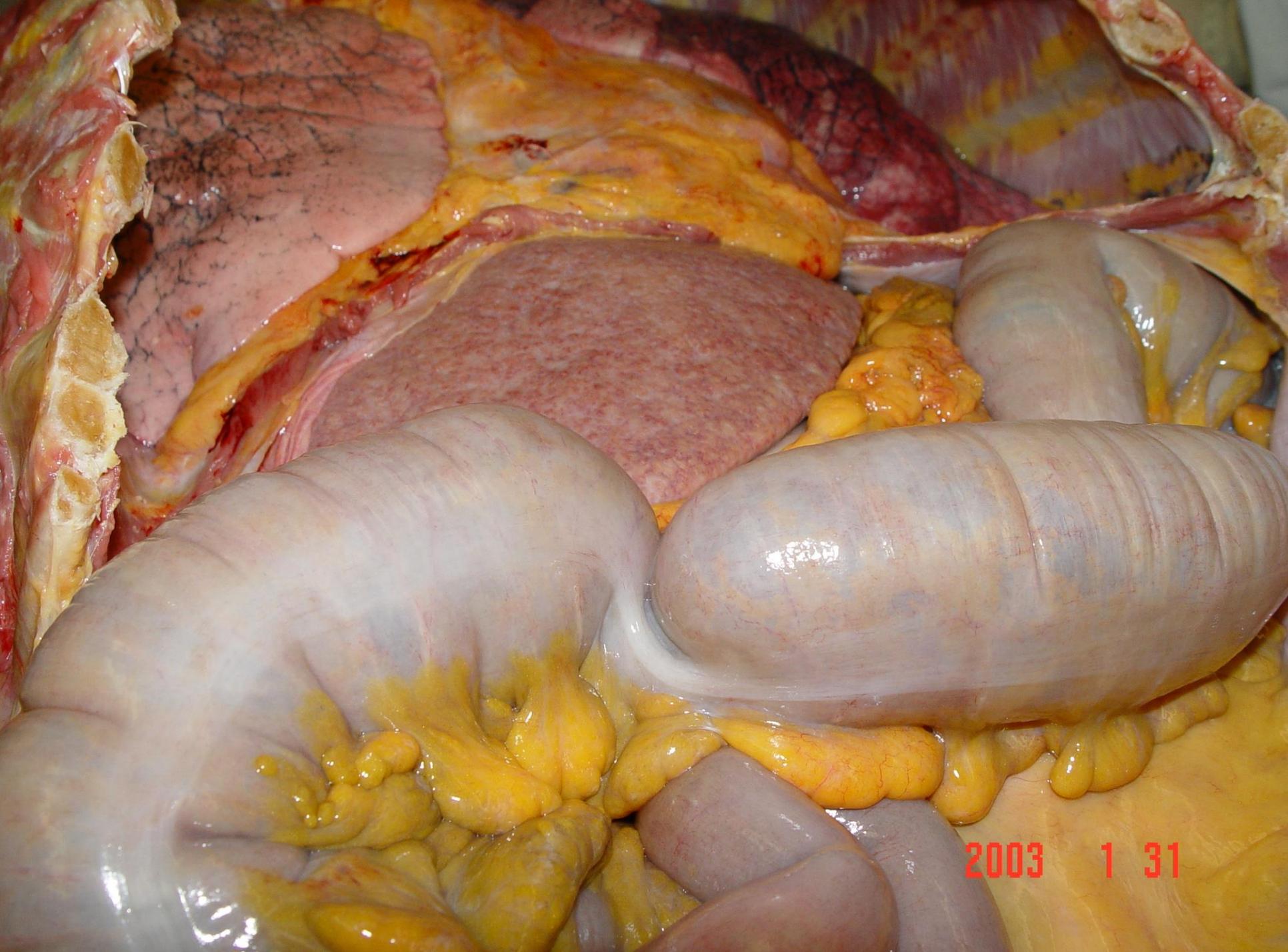
- M.Hirschsprung
- Kolobome
- Zerebrale Dysgenese
- ggf. Tumore

Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC)

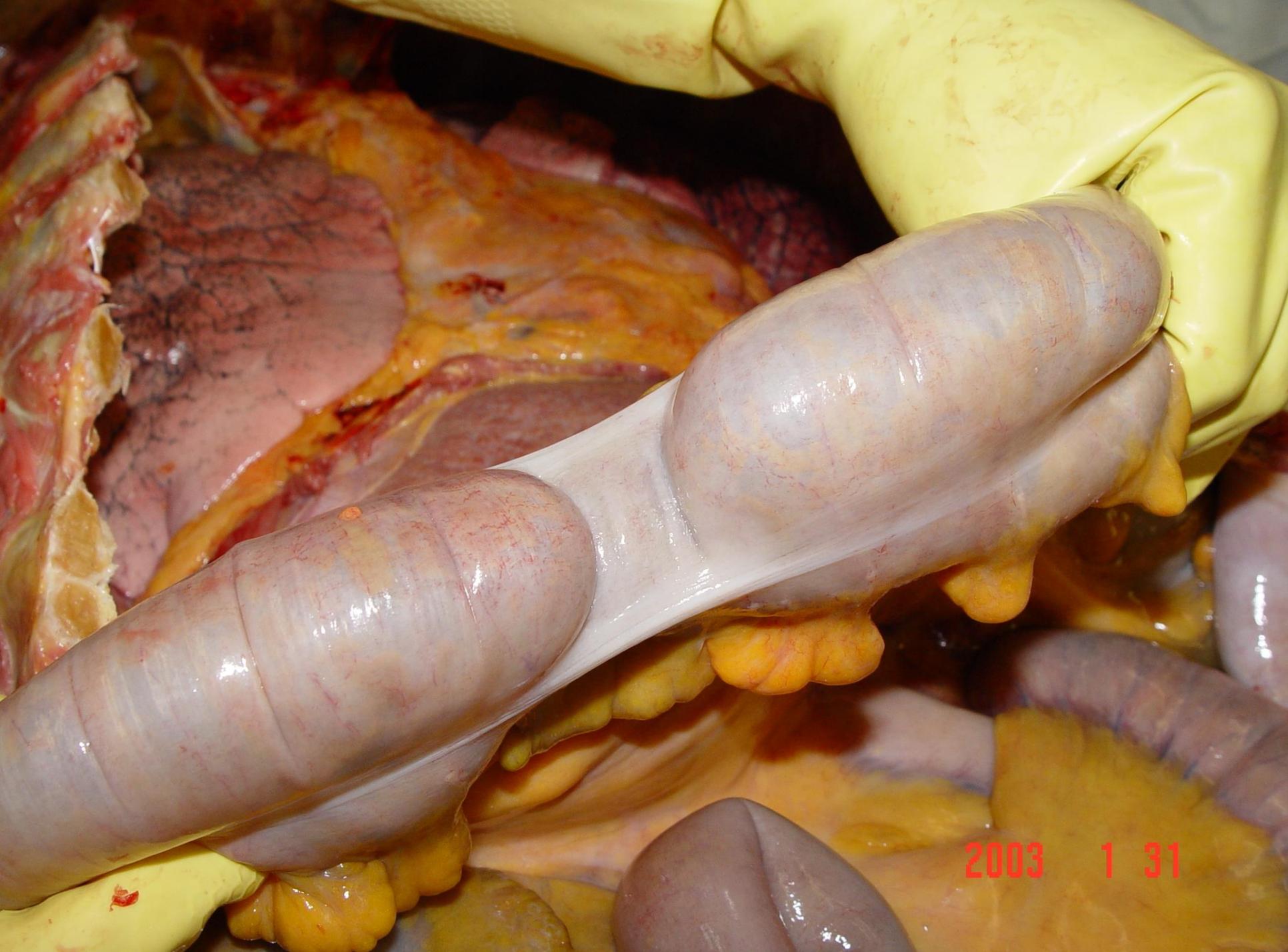
1. Schilddrüsenkarzinom
2. aganglionäres Segment







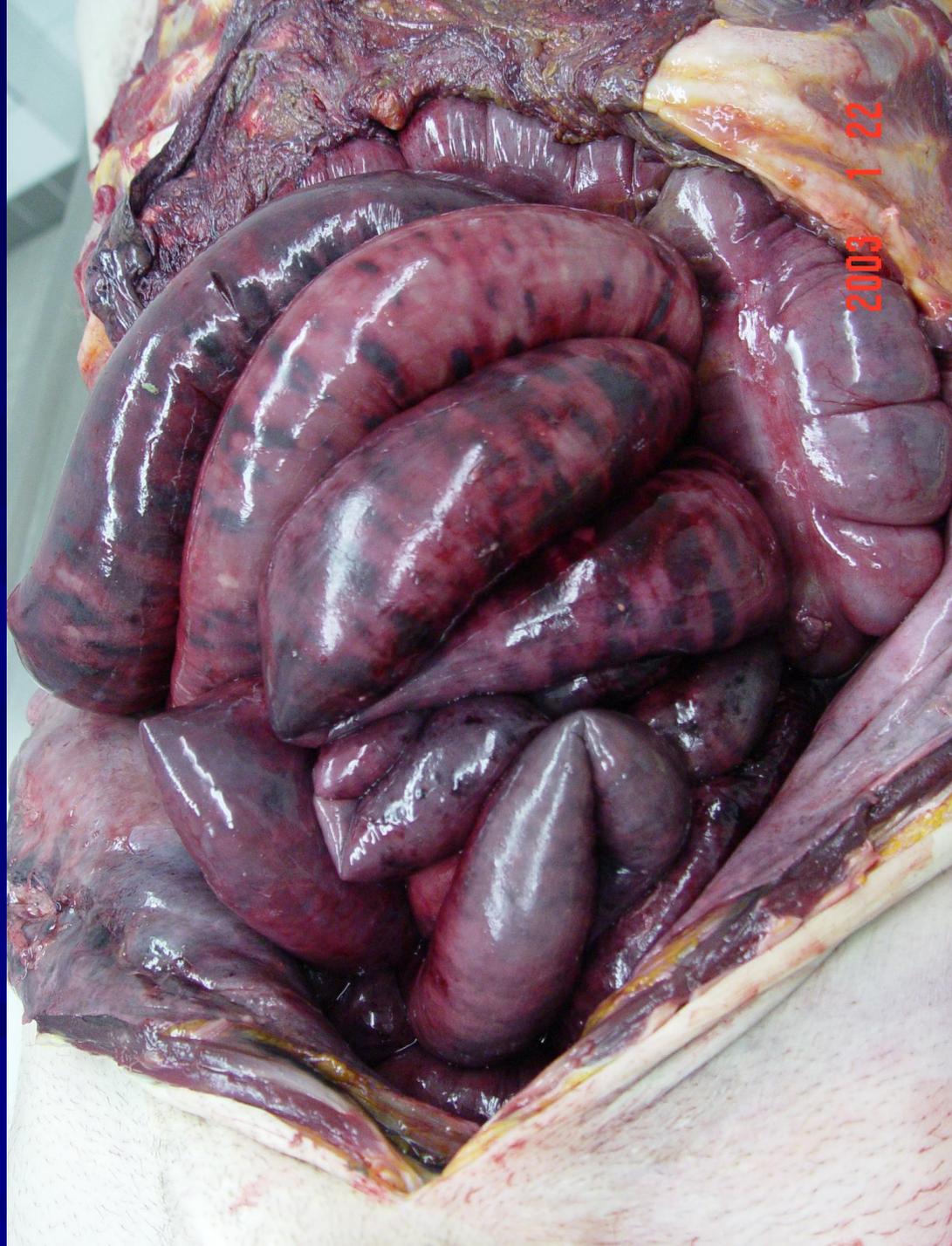
2003 1 31



2003 1 31

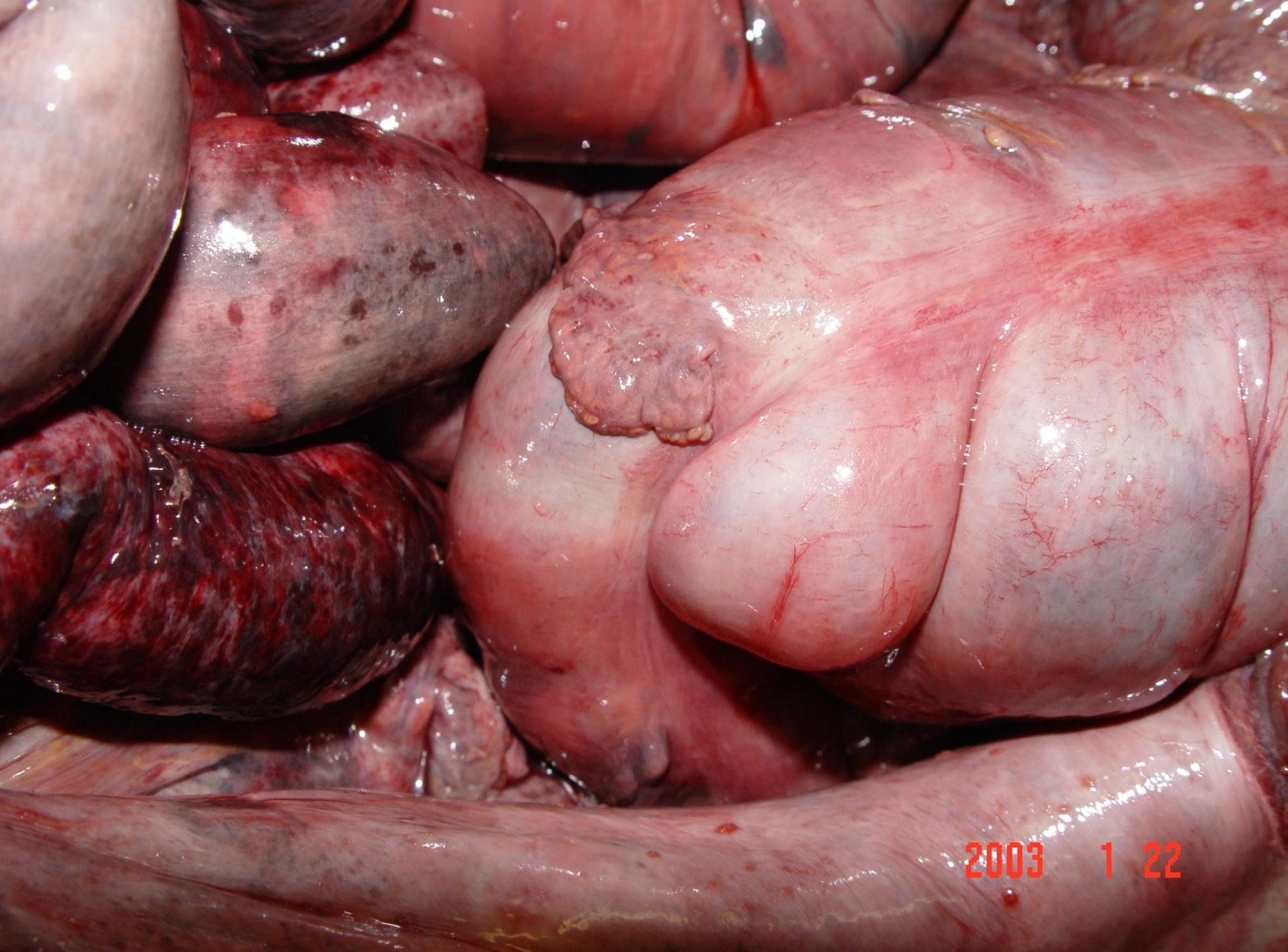
46 Jahre alter Patient mit unklarem Krankheitsbild

1. Unklares akutes Abdomen und therapierefraktäre Obstipation
2. Laparotomie und Sigmaresektion –Nach vorübergehender Besserung rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes
3. Ileus-Symptomatik
4. Septisches Krankheitsbild
5. Exitus letalis

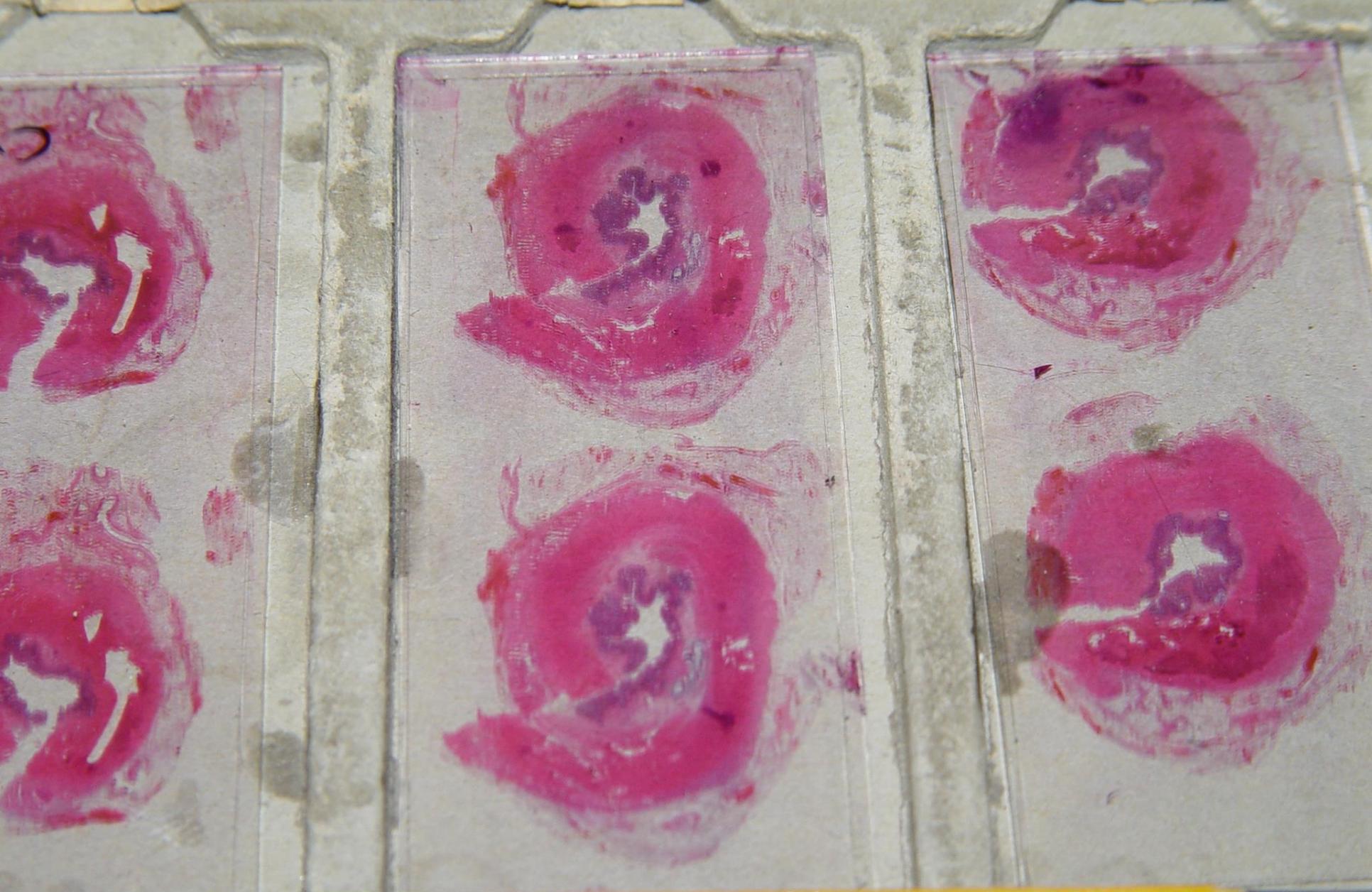




2003 1 22



2003 1 22



2003 3 19

33

34

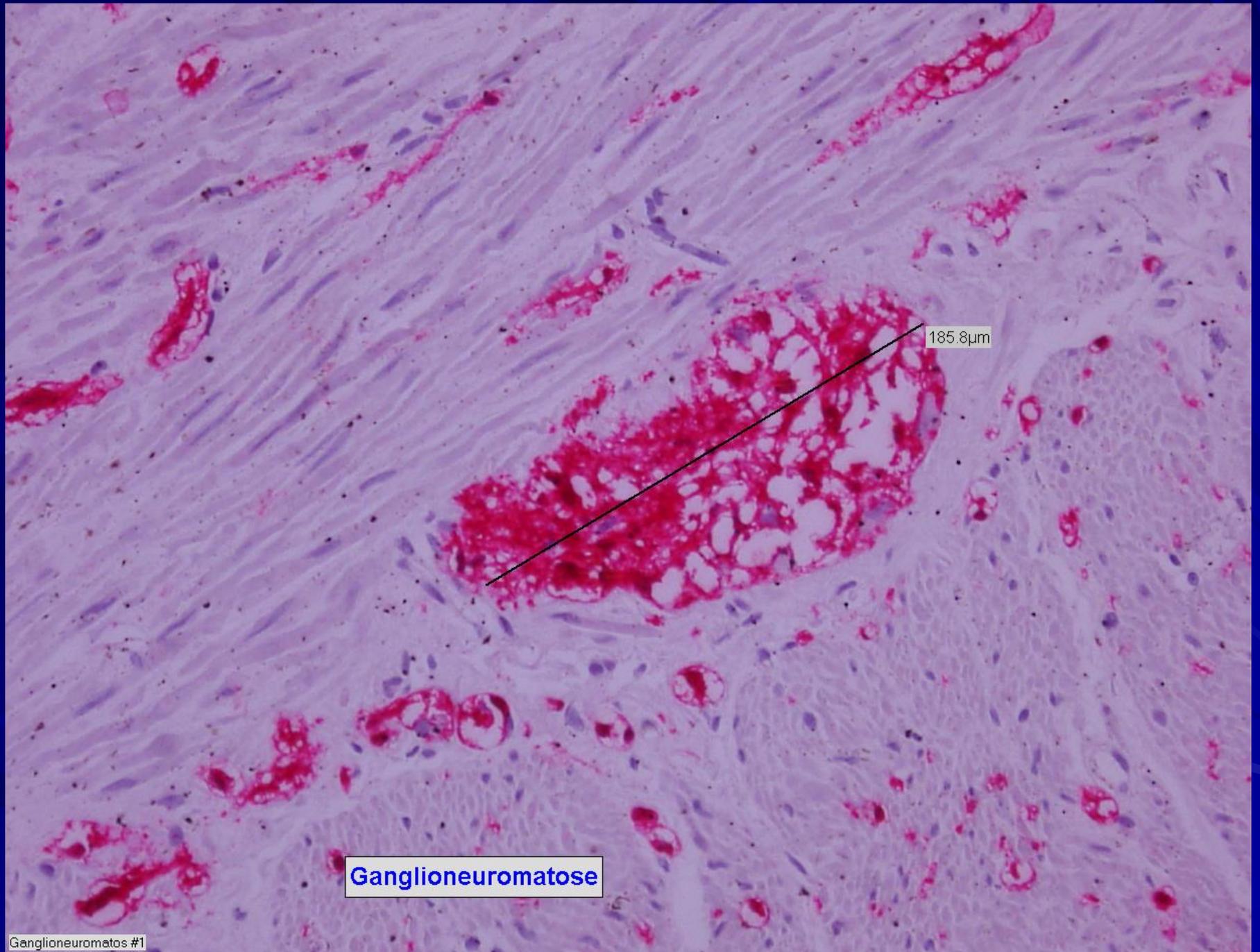
35

36

37

38

39



185.8μm

Ganglioneuromatose

Ganglioneuromatos #1

46 Jahre alter Patient mit Ganglioneuromatose

1. Unklares akutes Abdomen und therapierefraktäre Obstipation
2. Laparotomie und Sigmaresektion – Diagnose einer **Ganglioneuromatose vom mukosalen Typ**
3. Nach vorübergehender Besserung rapide Verschlechterung des Allgemeinzustandes
4. Ileus-Symptomatik
5. Septisches Krankheitsbild
6. Exitus letalis im **irreversiblen infektiös-toxischen Schock** bei diffuser Enterokolitis mit Durchwanderungsperitonitis und sekundärem Dick- und Dünndarmileus

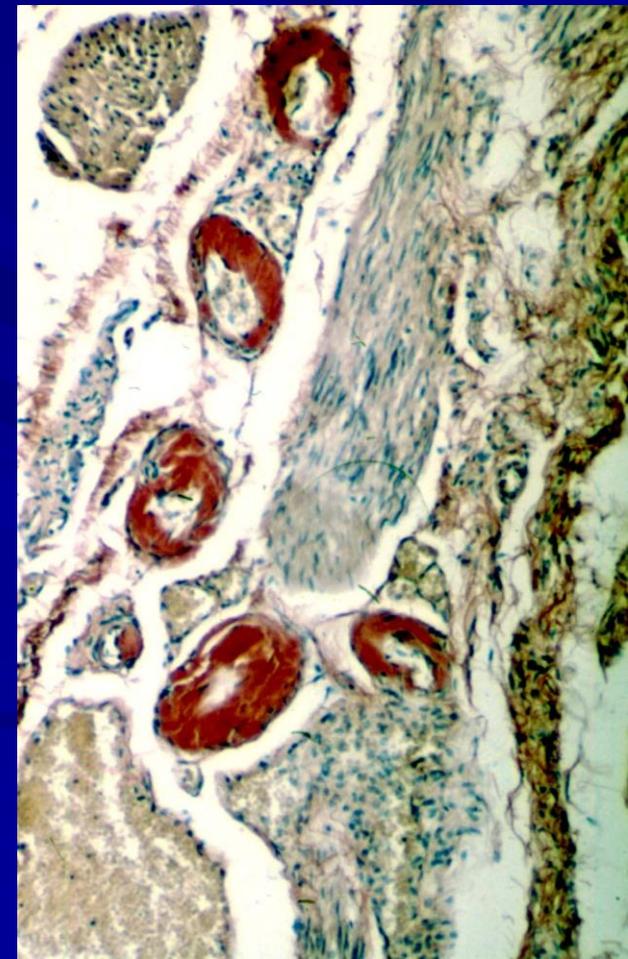
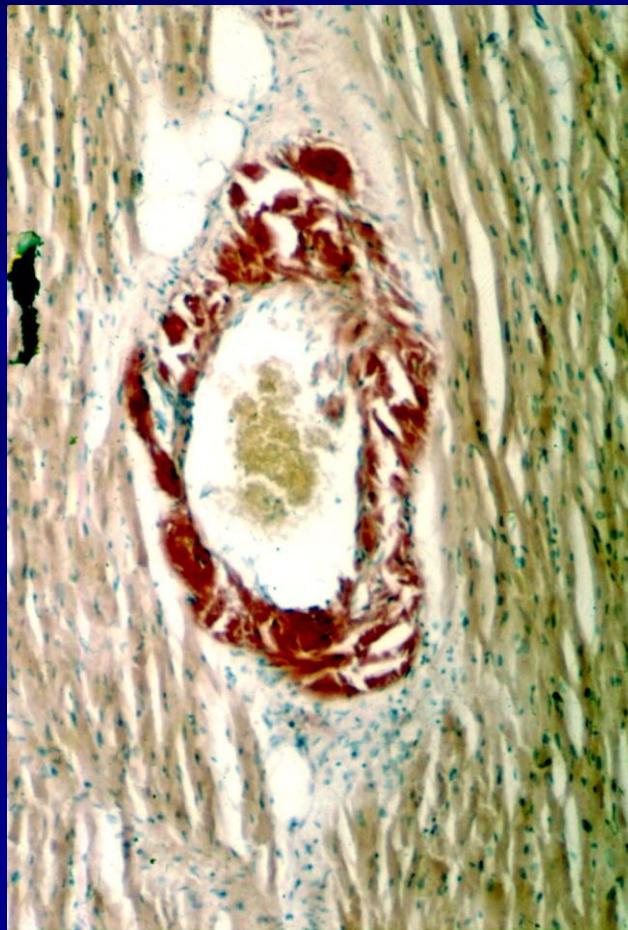
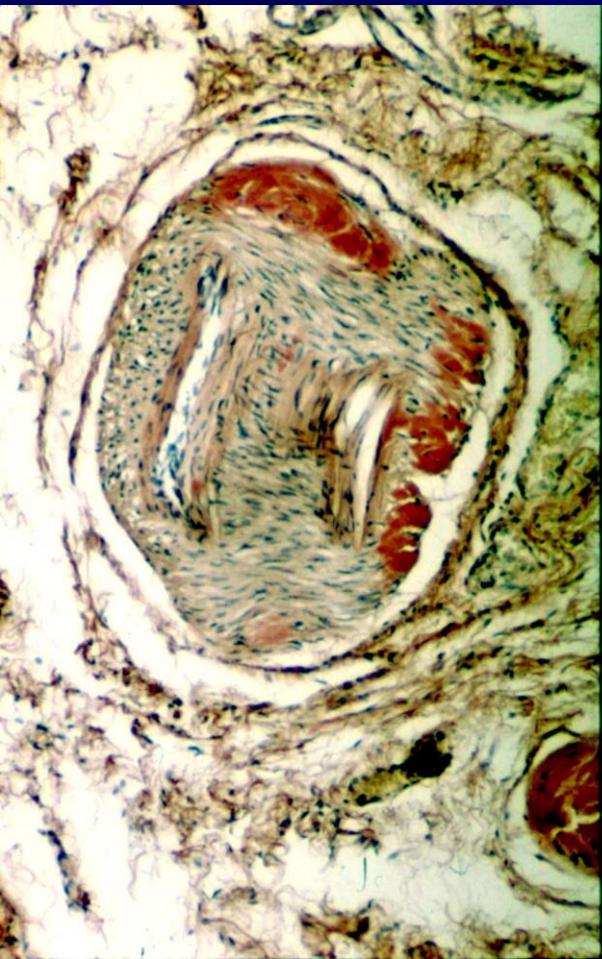
Obstipation

aus morphologischer Sicht

(mögliche Ursachen)

- I. Diät- u. Umweltfaktoren,
Medikamente, Verhaltensstörungen
- II. Metabolische und endokrine
Erkrankungen
- III. Obstruktive Erkrankungen
- IV. **Neuropathologische Erkrankungen**
- V. **Erkrankungen von Kollagen,
Gefäßen und Muskulatur**

Amyloidose als Grundleiden einer chronischen Obstipation



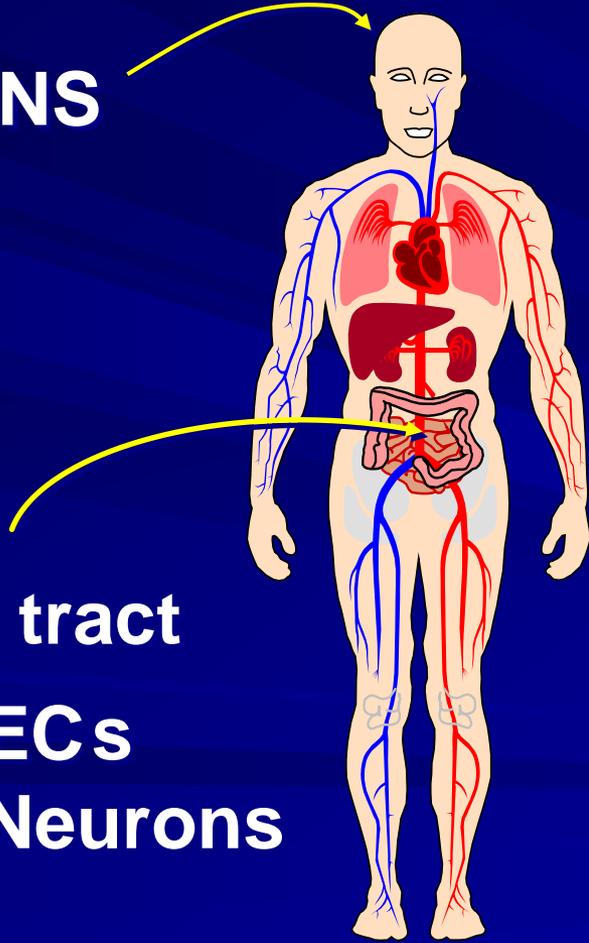
Obstipation

mögliche Ursachen

**Reduktion von enterochromaffinen
Zellen im Darm mit zunehmendem
Alter**

Physiologic Distribution of Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

5% CNS



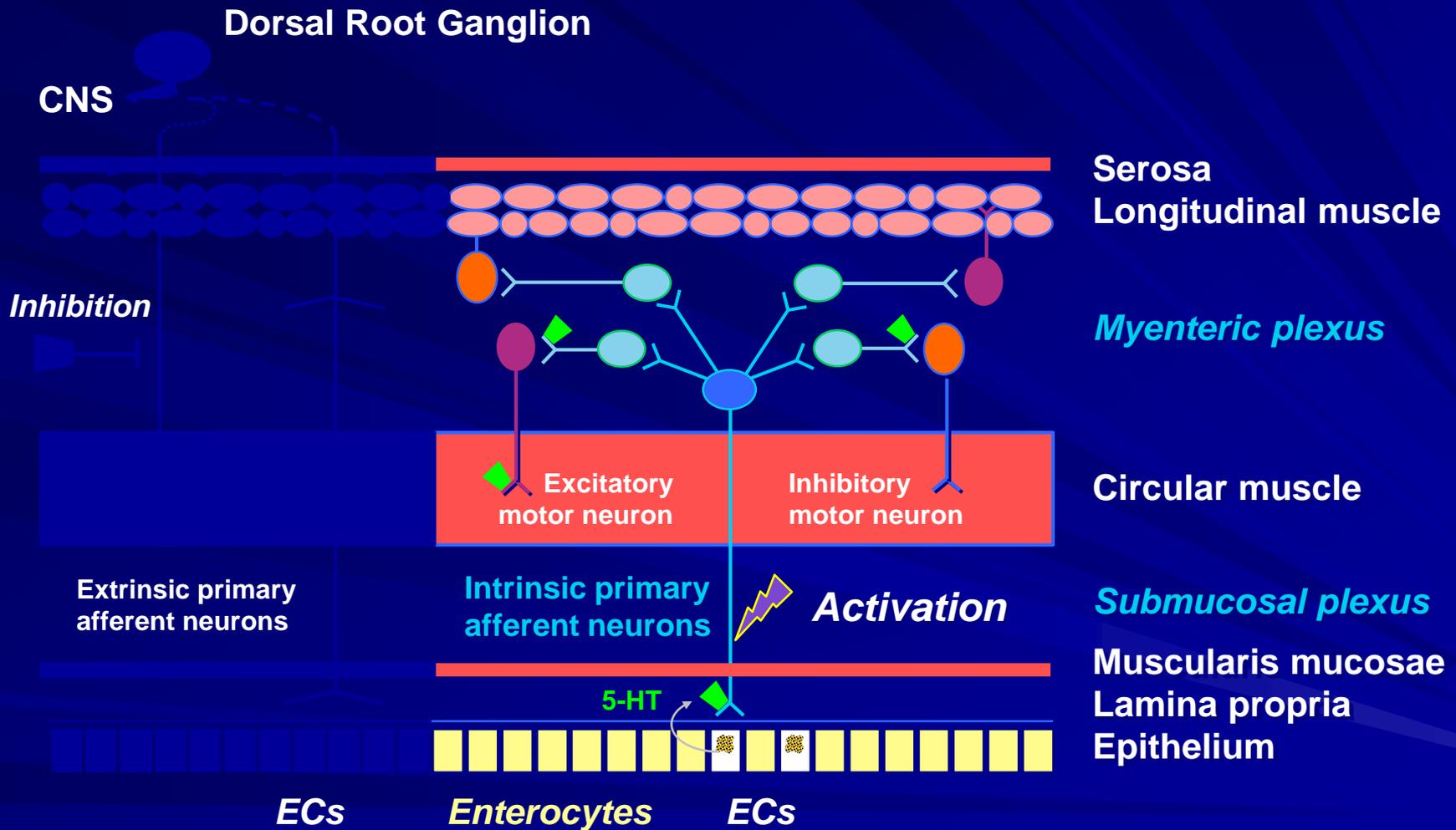
95% GI tract

- ◆ **90% ECs**
- ◆ **10% Neurons**



5-Hydroxytryptamine

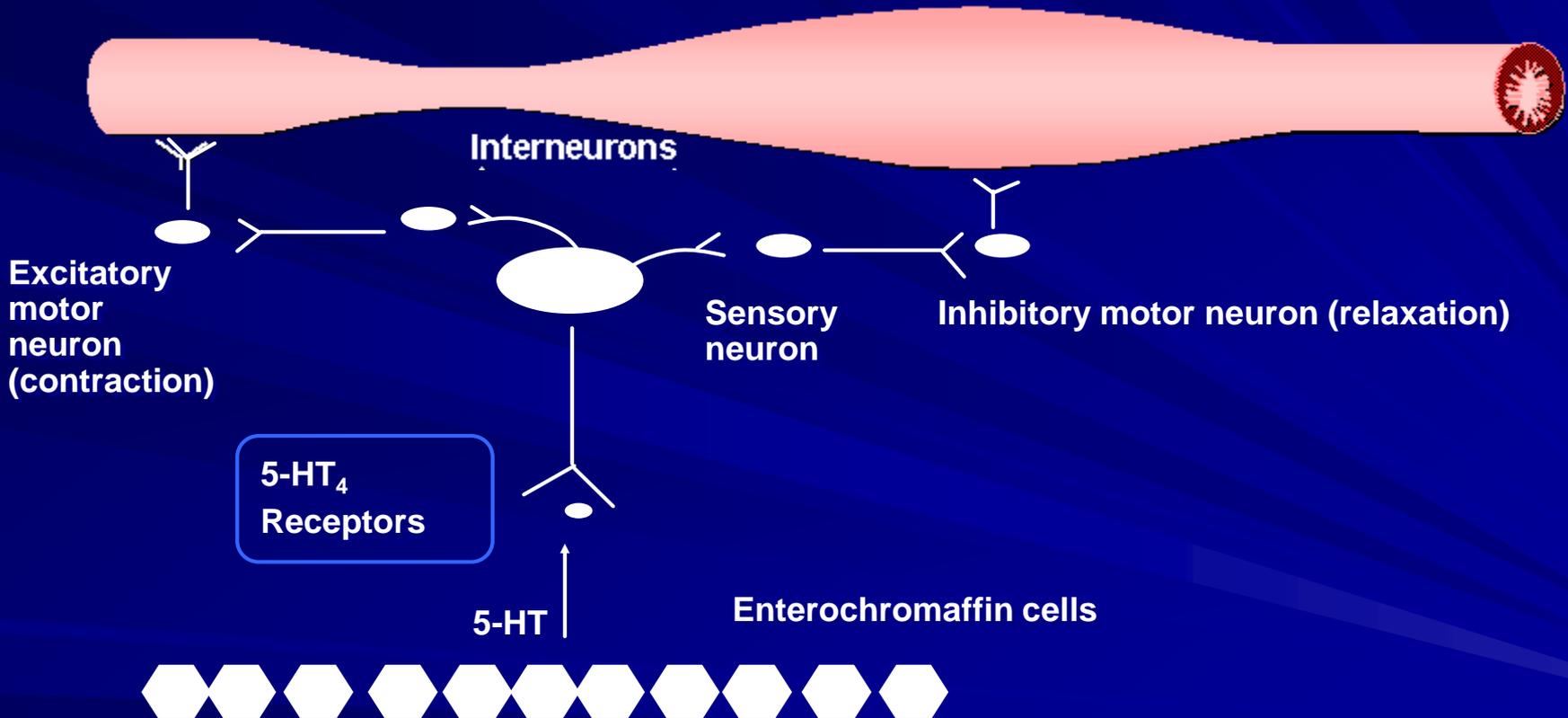
Intrinsic Signaling Pathways



ECs: Enterochromaffin cells

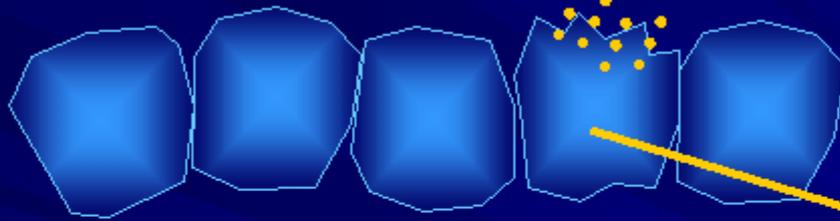
5-HT₄ receptor

Serotonin (5-HT) and Intestinal Motor Activity



Serotonin and Enterochromaffin Cells in Altered GI Motility

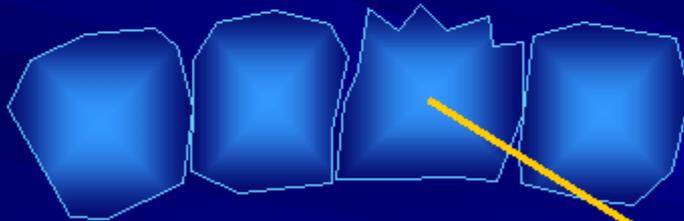
Diarrhea



Increased circulating 5-HT ¹

Increased number of EC cells
in post-infectious IBS ²

Constipation



Decreased number of EC cells
in constipation ³

1. Bearcroft CP, et al. *Gut*. 1998;42:42-46.
2. Spiller RC, et al. *Gut*. 2000;47:804-811.
3. El-Salhy M, et al. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:1007-1011.

**Eine altersbedingte Reduktion von
enterochromaffinen Zellen der
Darmschleimhaut
kann zu einer
chronischen Obstipation
führen**

Chronische Obstipation aus Sicht des Pathologen

Prof.Dr.med. Klaus Richter

**Vielen Dank für Ihre Geduld
und Aufmerksamkeit**

Prof.Dr.med.K.Richter

www.pathologie-richter.de

eMail: richter@pathologie-richter.de