

# **Chronische Obstipation aus Sicht des Pathologen**

**Prof.Dr.med. Klaus Richter**

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

[www.pathologie-richter.de](http://www.pathologie-richter.de)

eMail: [richter@pathologie-richter.de](mailto: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-, Waadenburg- und Horst-Syndrom**

**Pathogenese:** Differenzierungsstörung der Progenitorzellen der Neuralleiste

**Leitsymptom-morphologisch :** kongenitales Fehlen der parasymphatischen Innervation infolge Fehlens oder Mangel an Ganglienzellen des Plexus submucosus und Plexus myentericus (kompensatorische Hyperplasie der parasymphatischen 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

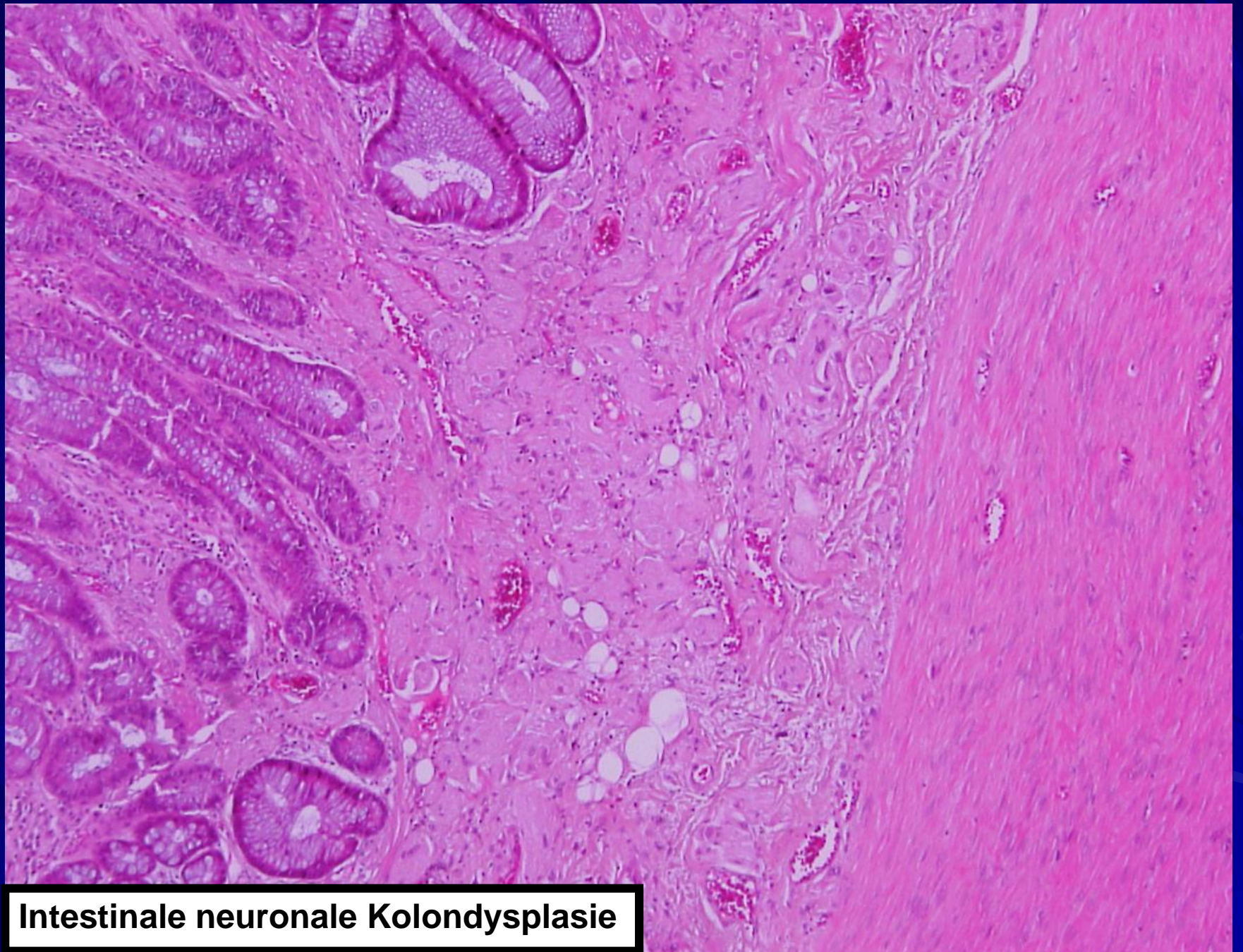
Kongenitale Differenzierungsstörung  
des Plexus submukosus

Hemmung der Auswanderung funktionstüchtiger  
Nervenzellen in die Submukosa

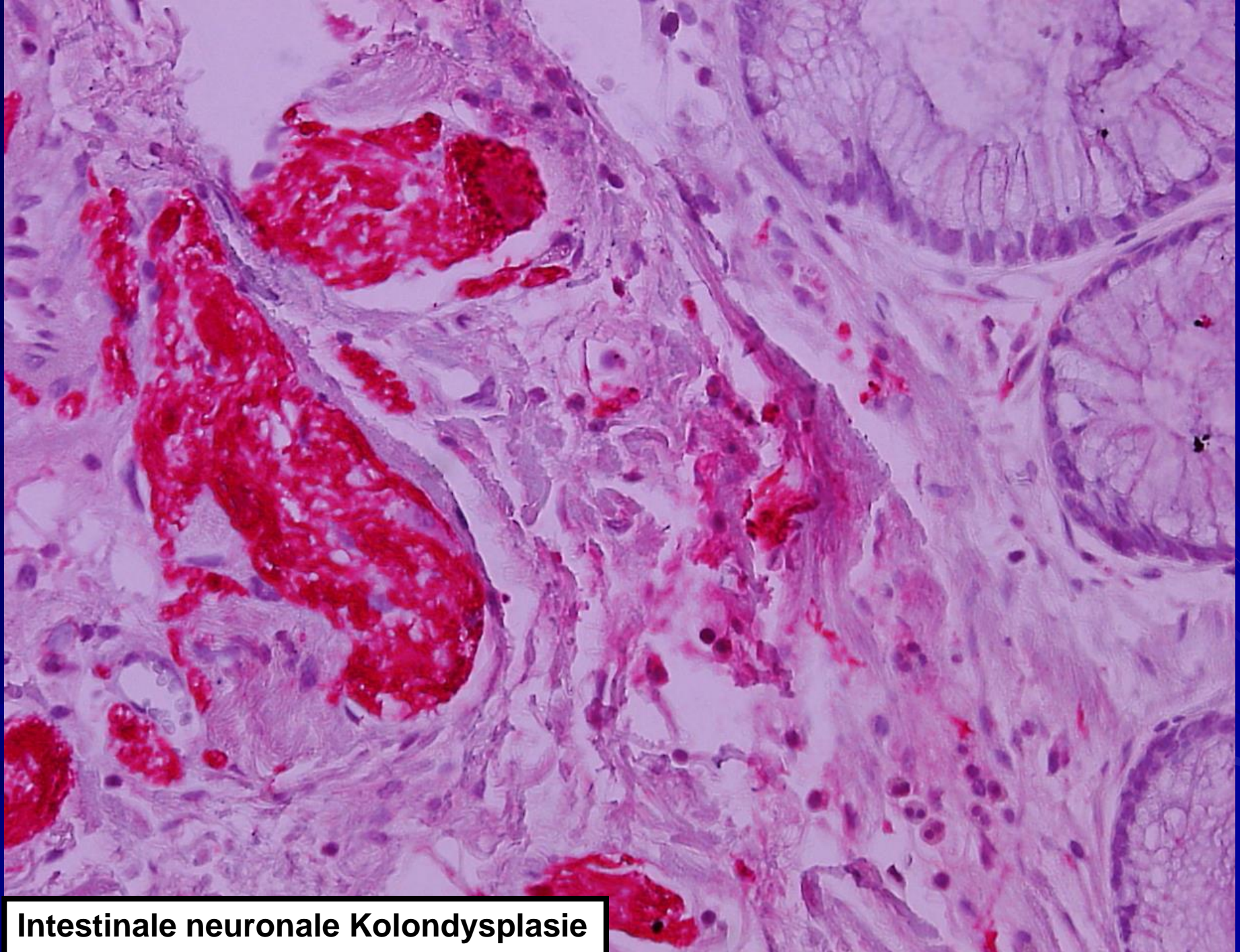
Keine Ausbildung von Druckrezeptoren in der Mukosa

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

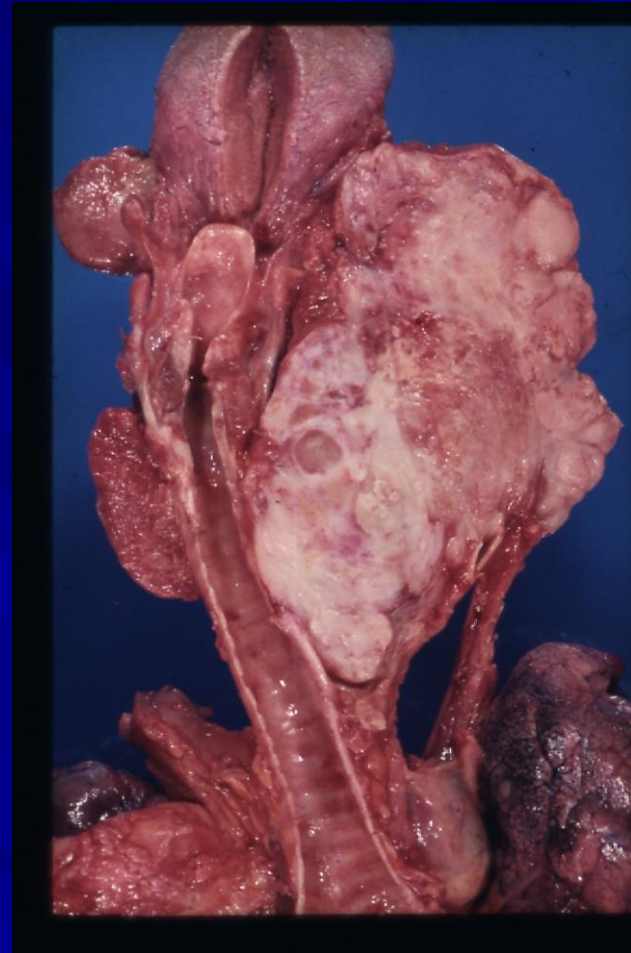
## Horst-Syndrom

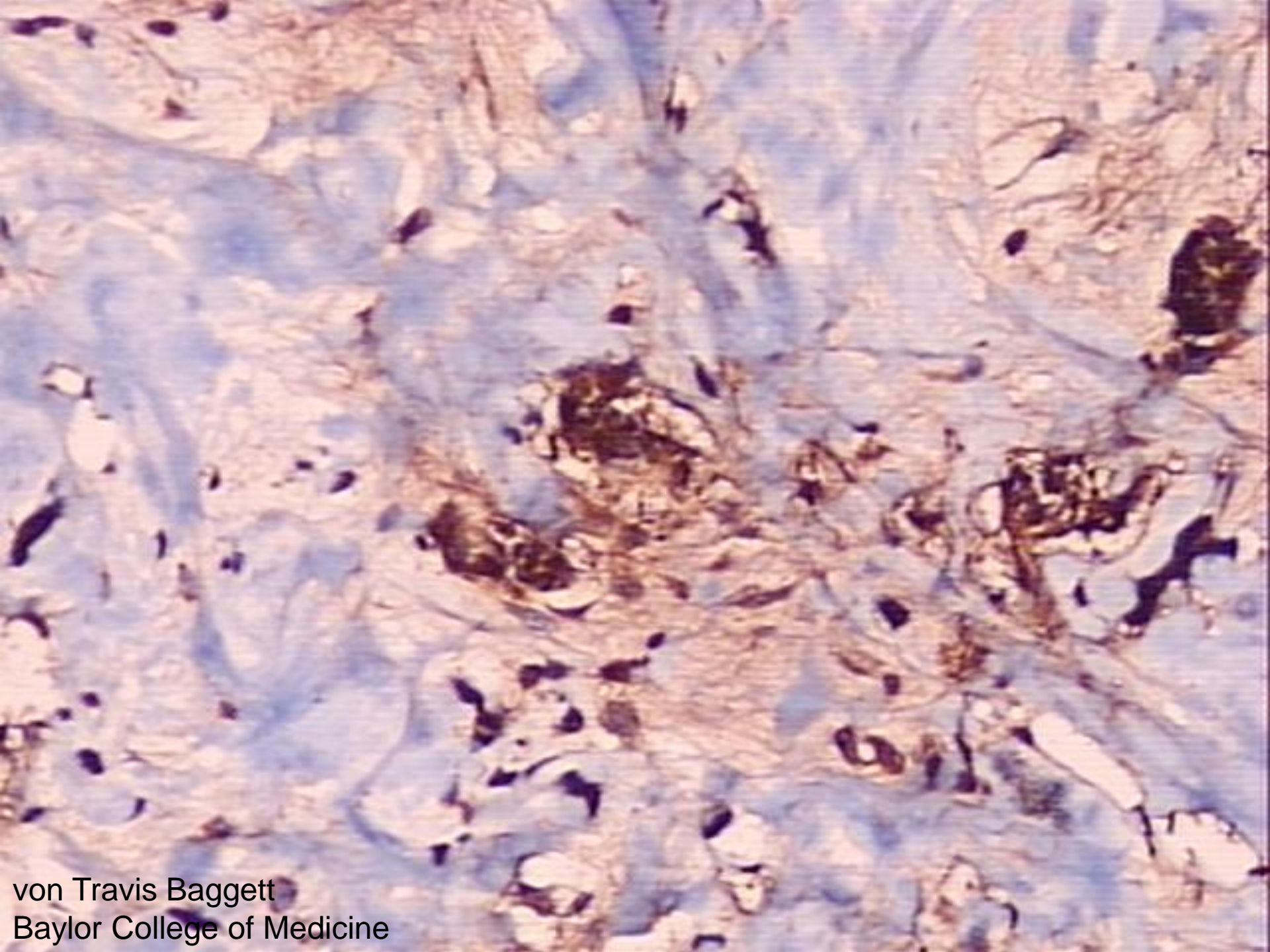
- M.Hirschsprung
- Kolobome
- Zerebrale Dysgenese
- ggf. Tumore

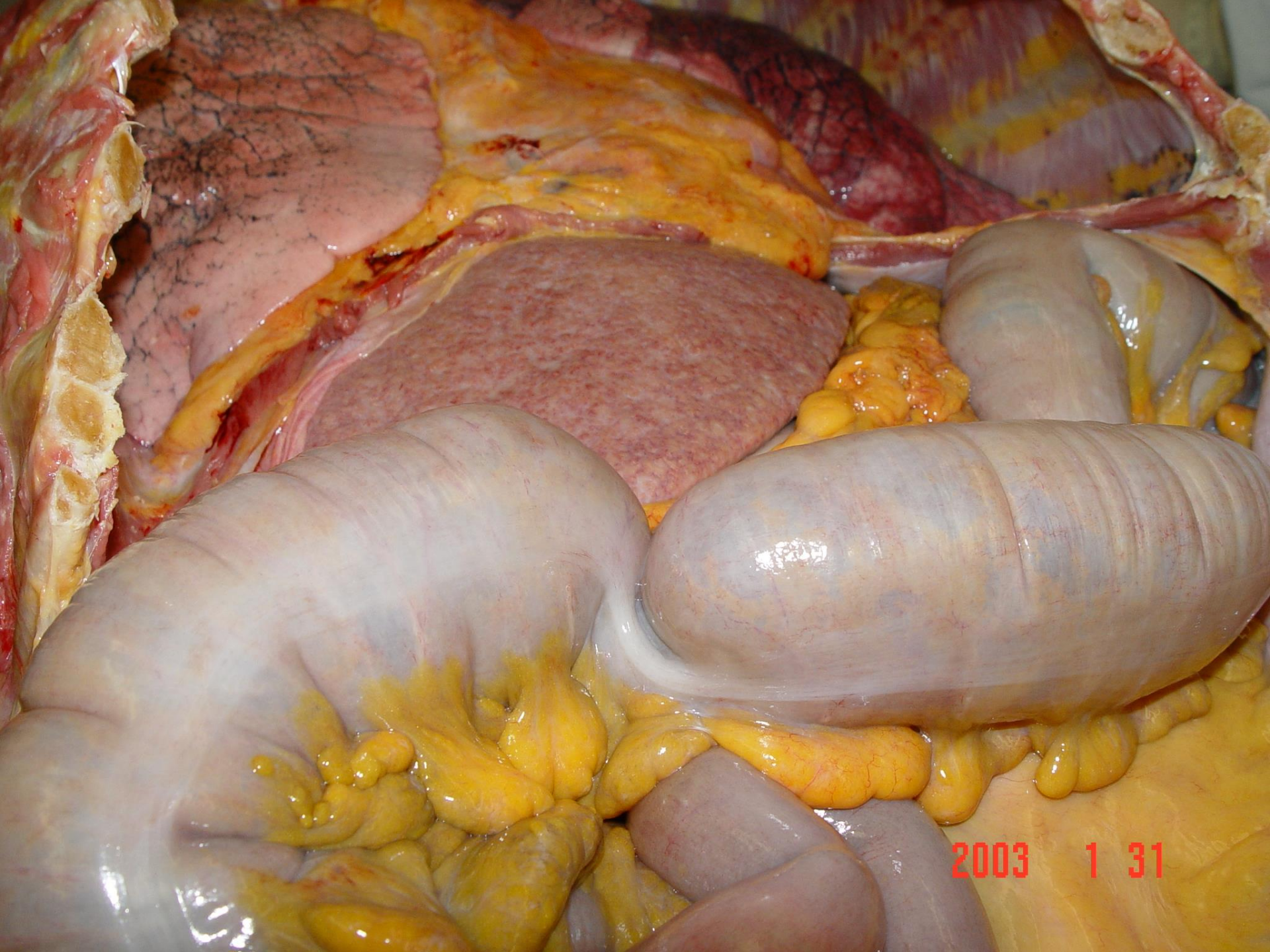


# **Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC)**

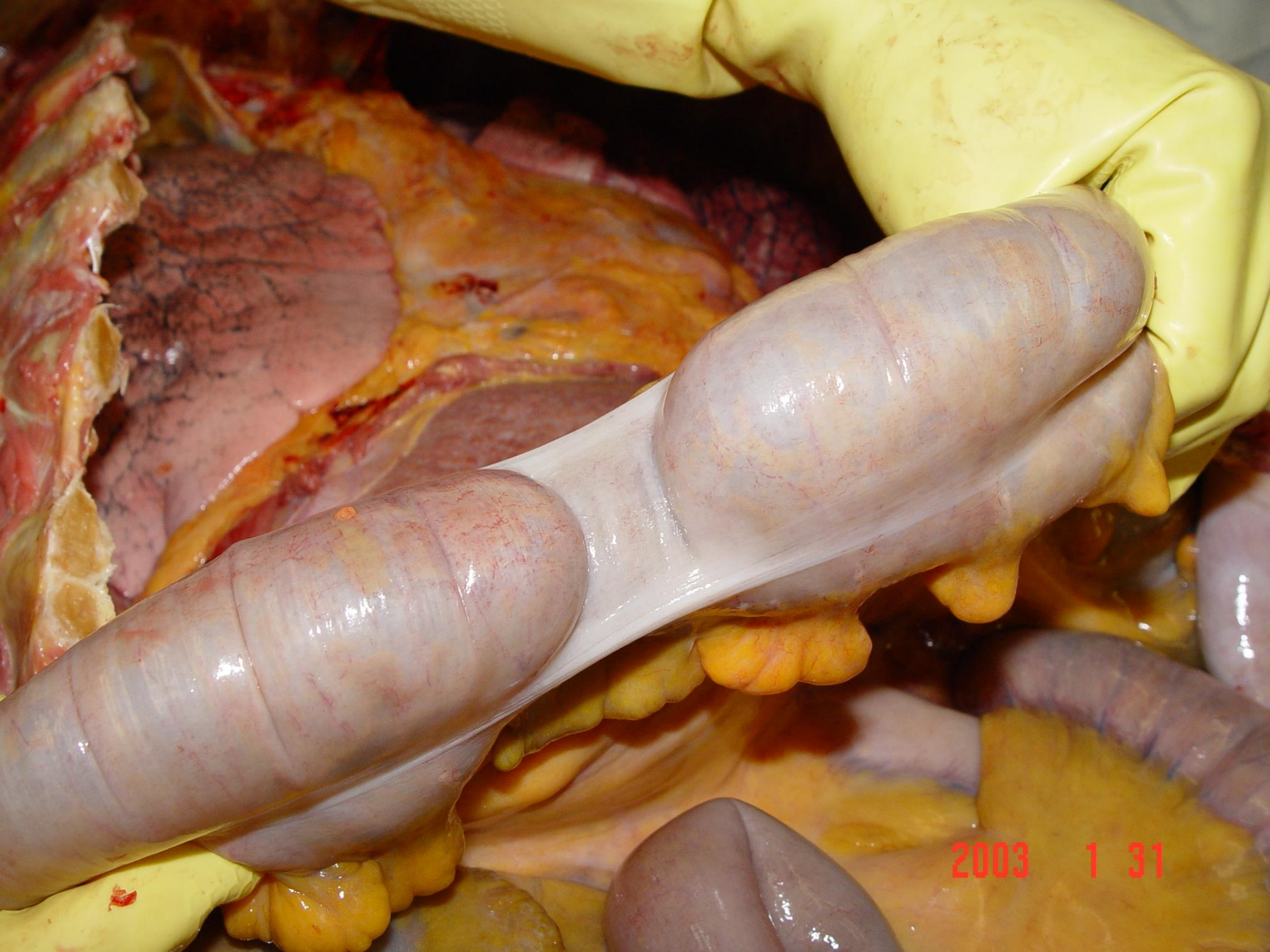
- 1. Schilddrüsenkarzinom**
- 2. aganglionäres Segment**







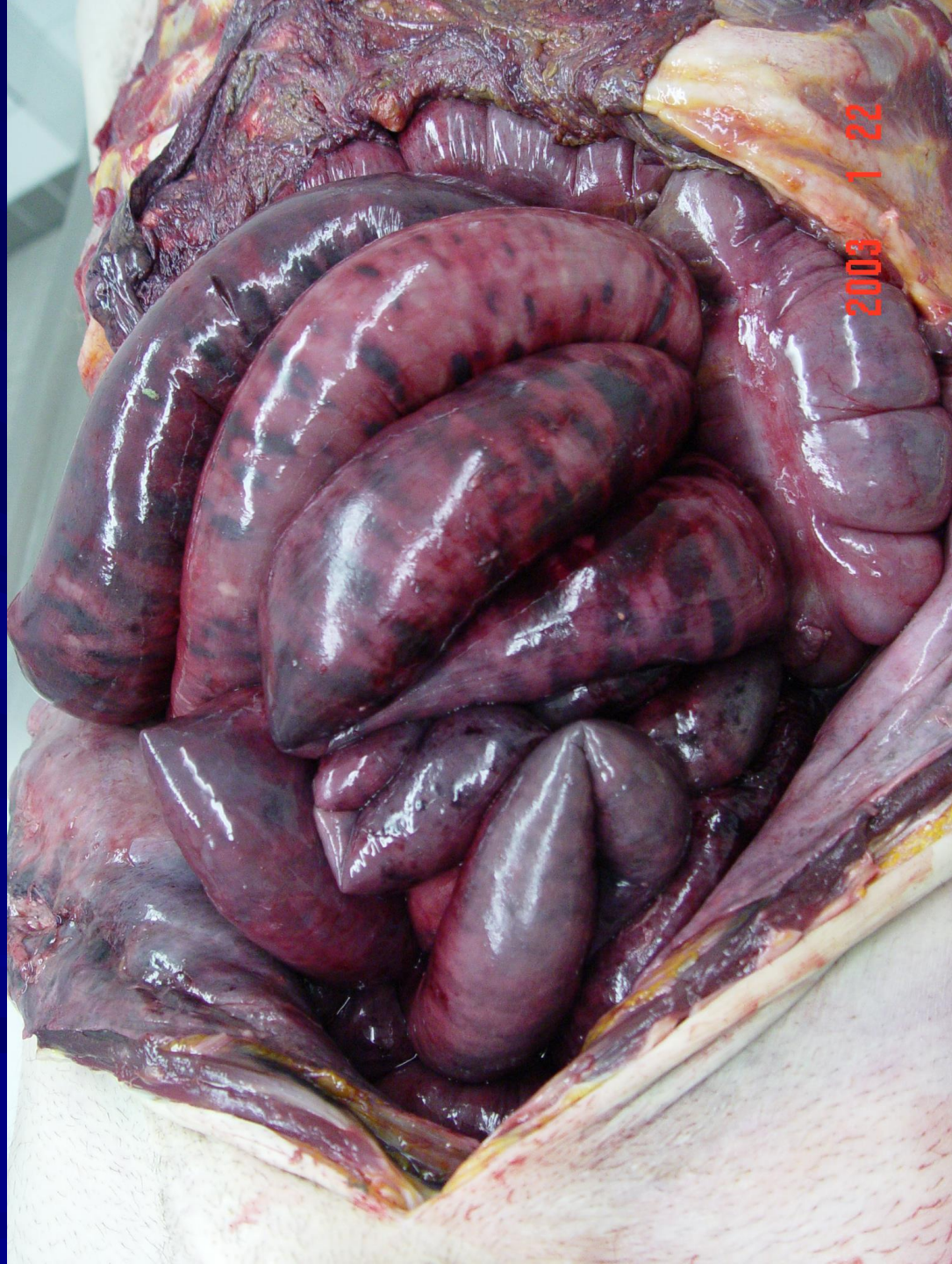
2003 1 31



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

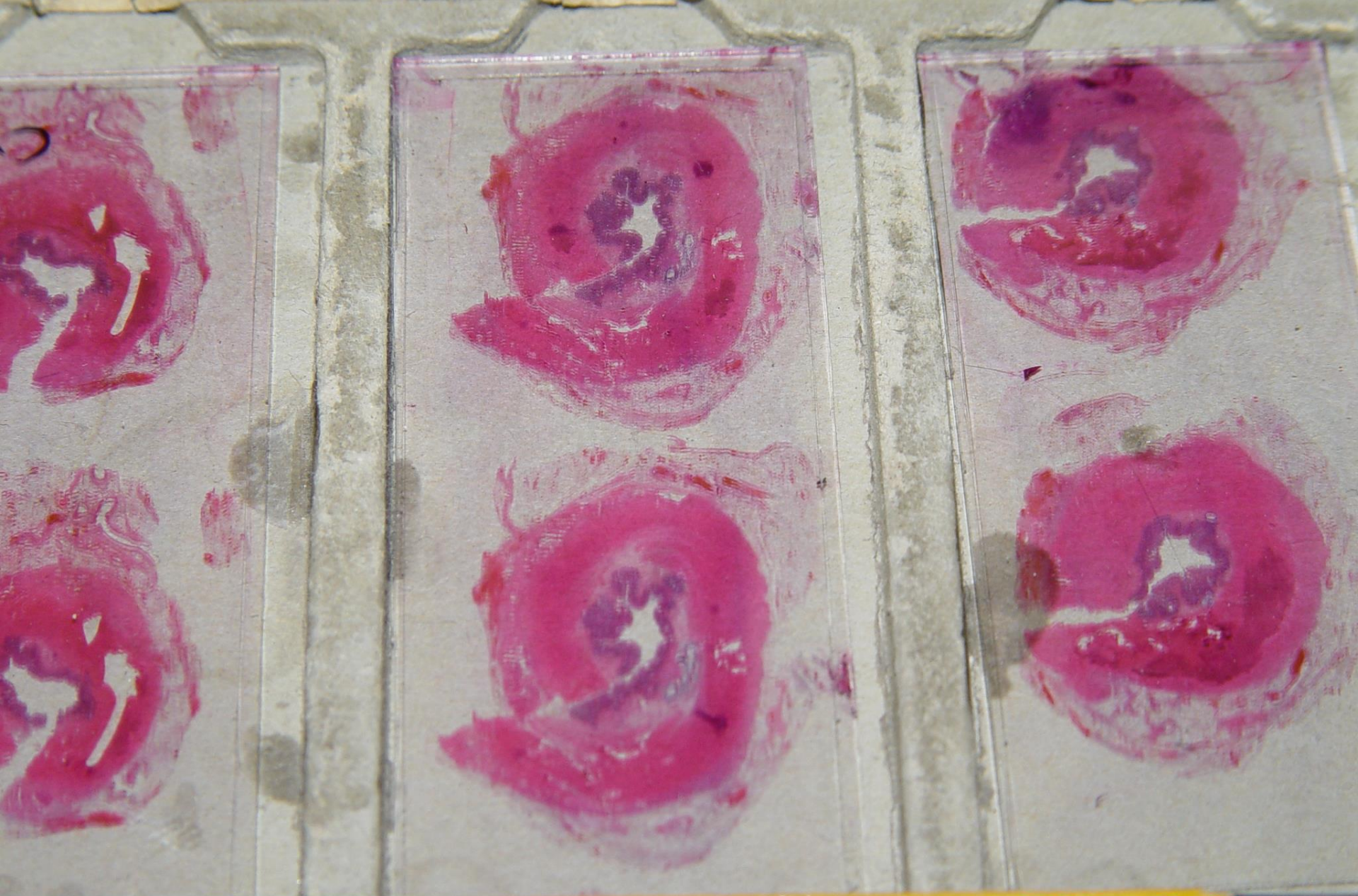


2003 1 22



2003 1 22





2003 3 19

33

34

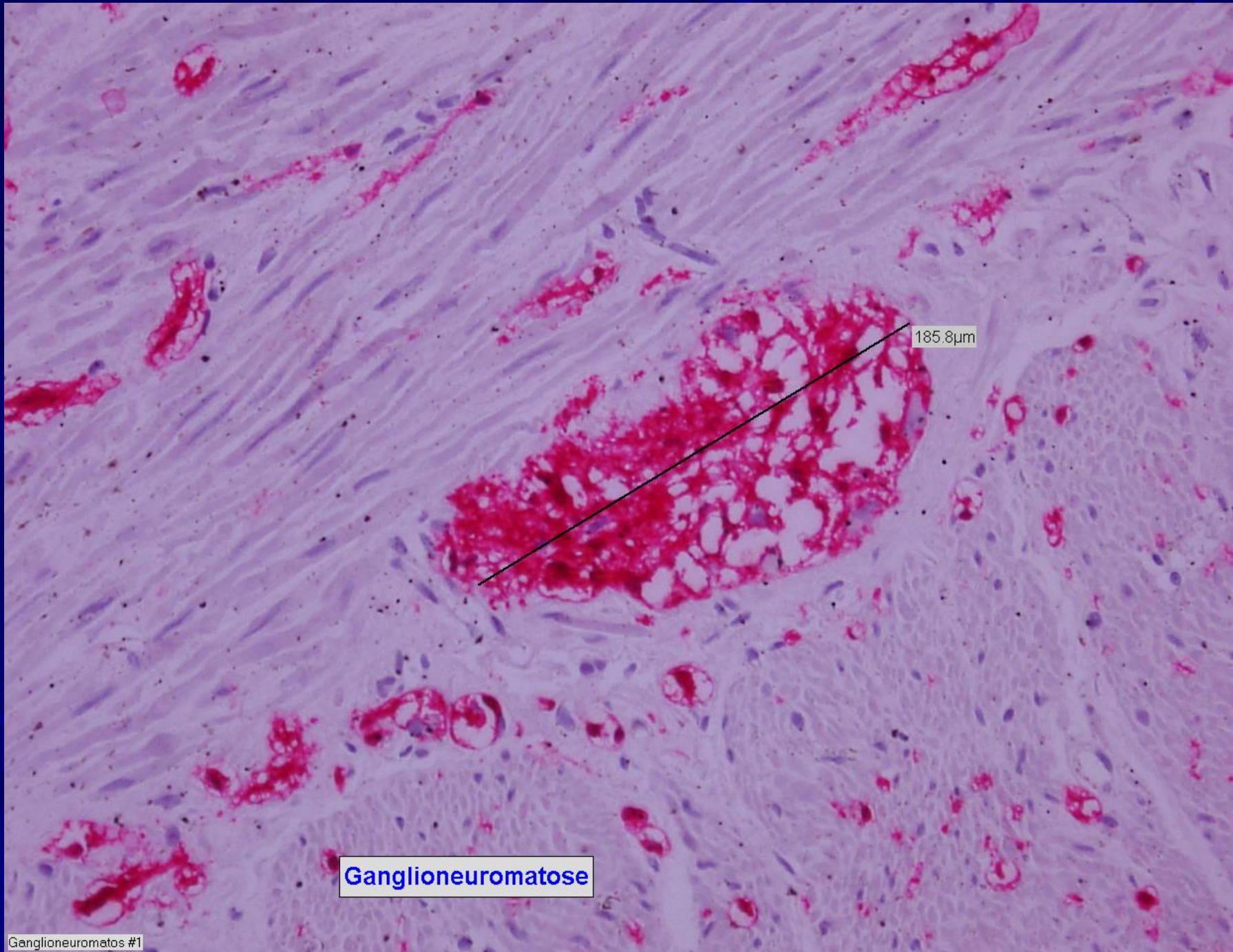
35

36

37

38

39



185.8μm

Ganglioneuromatose

# 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

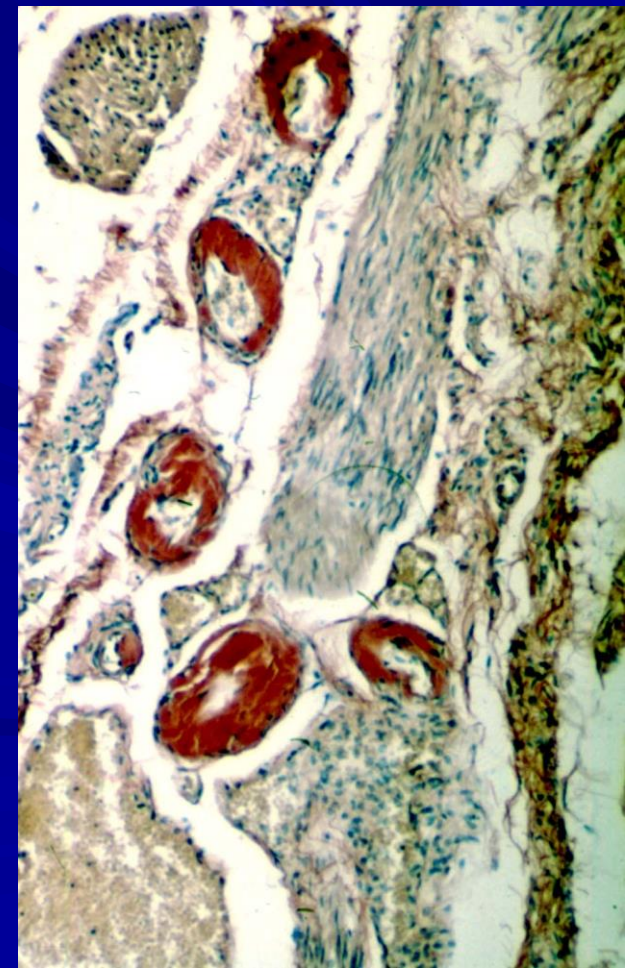
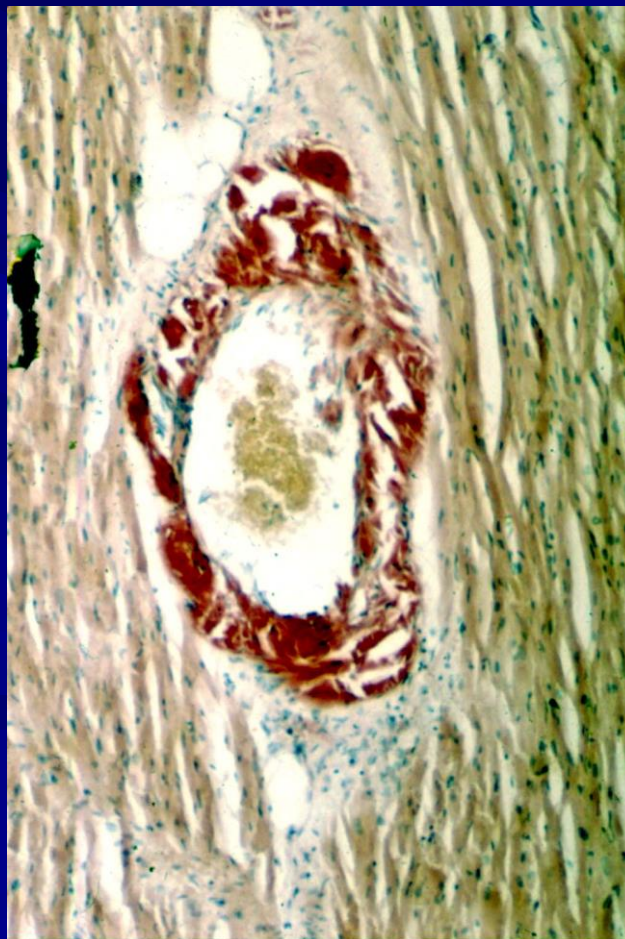
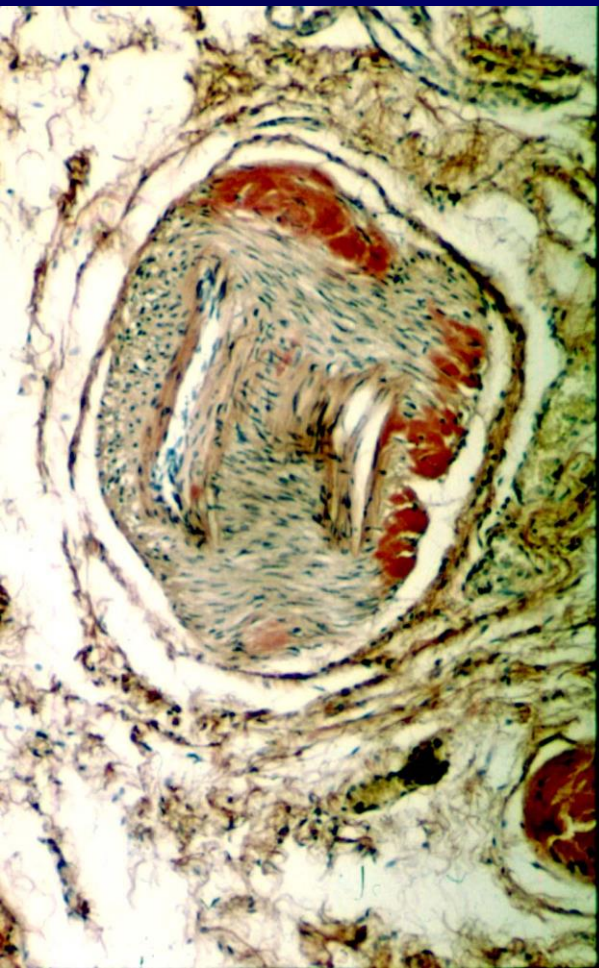
# Obstipation

## 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



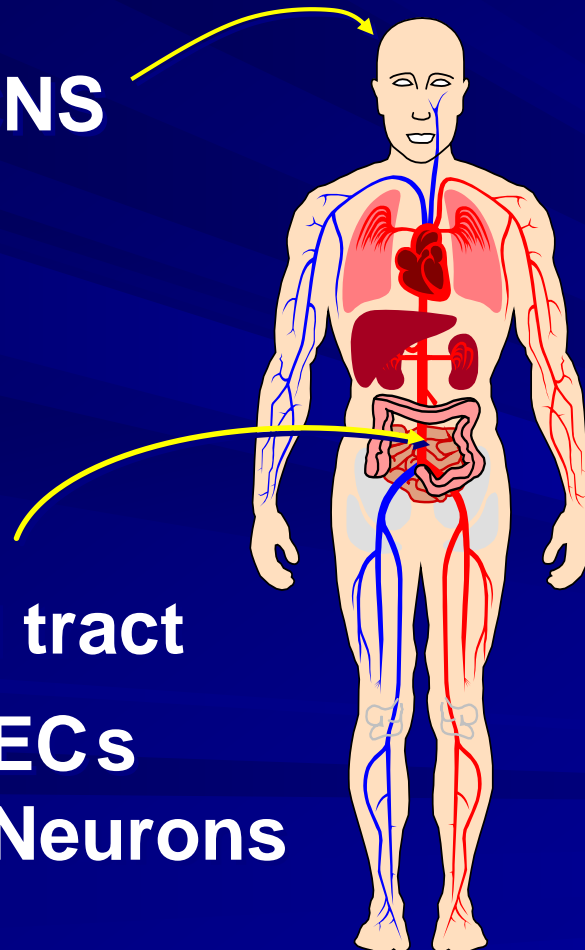
# Obstipation

## mögliche Ursachen

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

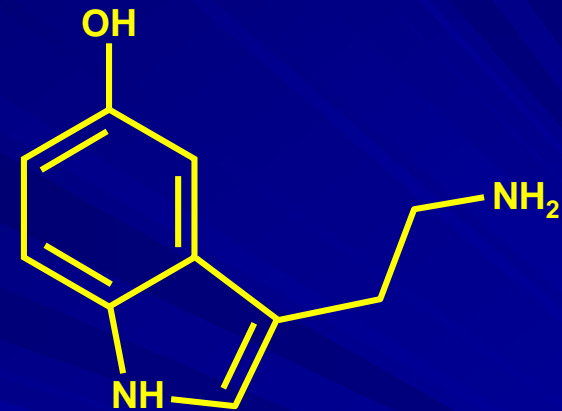
# Physiologic Distribution of Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

**5% CNS**



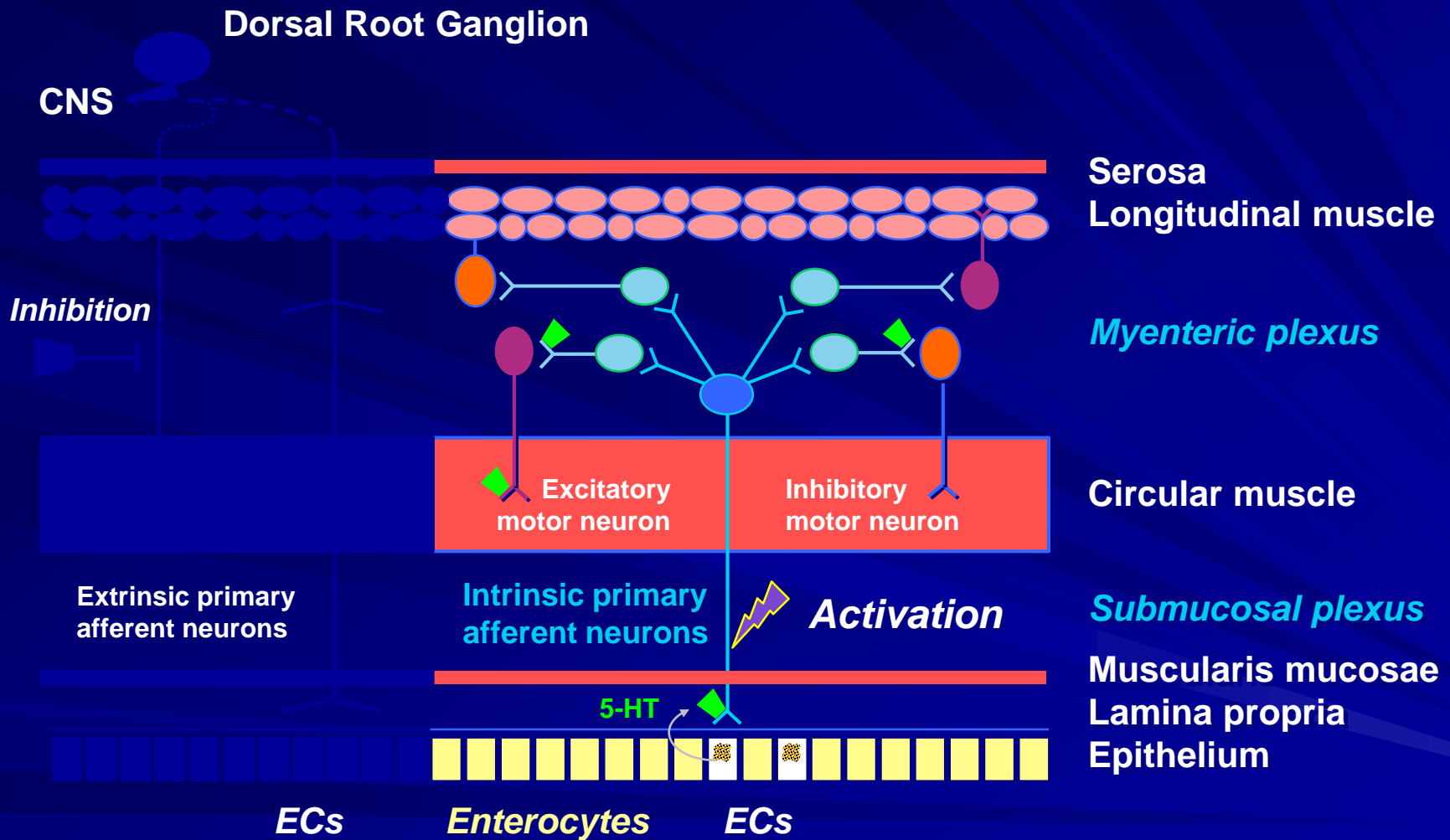
**95% GI tract**

- ◆ **90% ECs**
- ◆ **10% Neurons**



**5-Hydroxytryptamine**

# Intrinsic Signaling Pathways

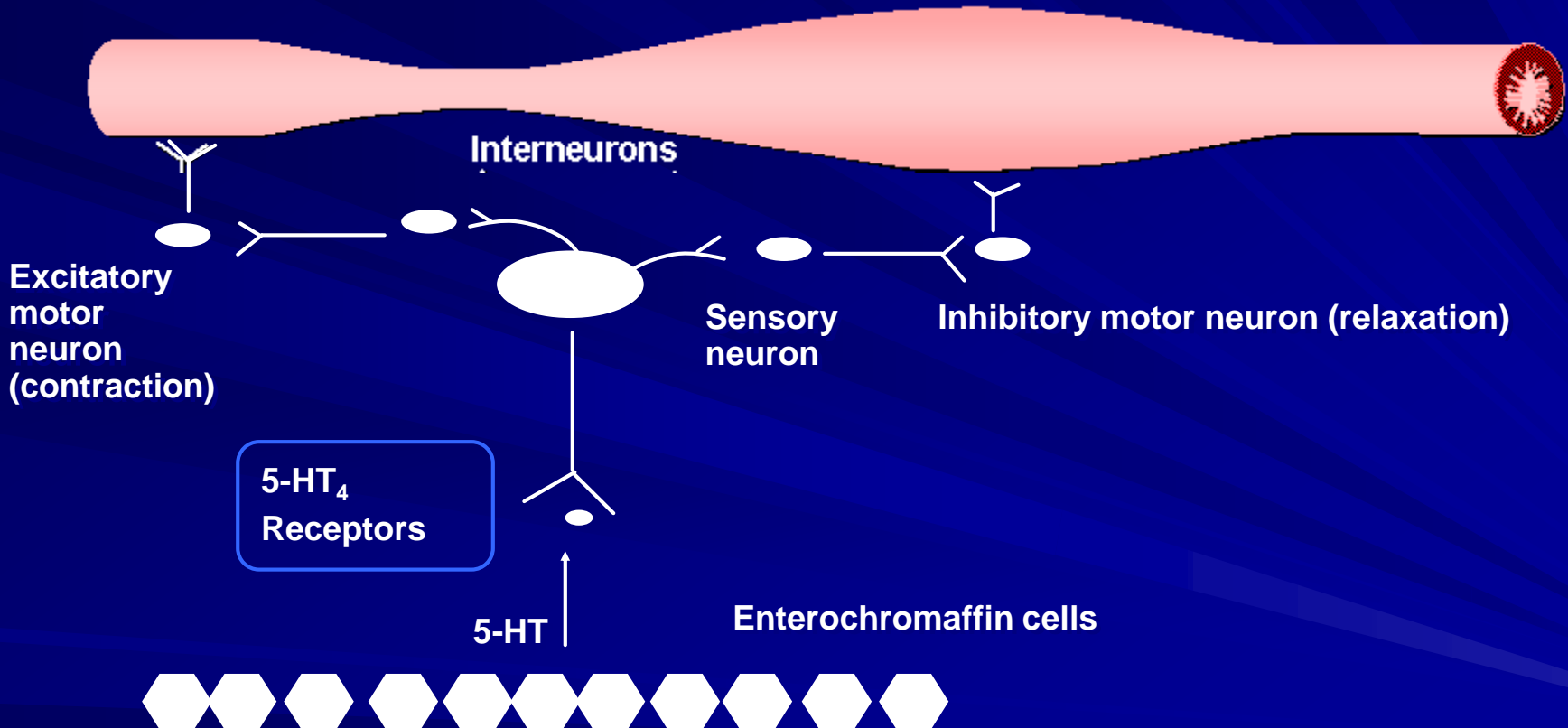


ECs: Enterochromaffin cells

5-HT<sub>4</sub> receptor

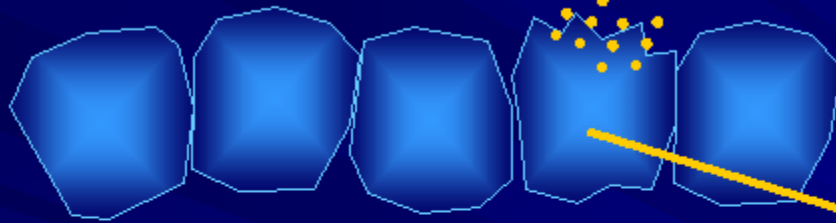


# Serotonin (5-HT) and Intestinal Motor Activity



# Serotonin and Enterochromaffin Cells in Altered GI Motility

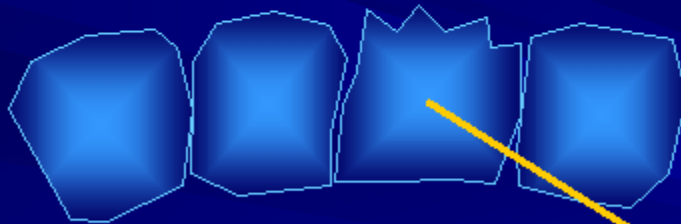
## Diarrhea



Increased circulating 5-HT <sup>1</sup>

Increased number of EC cells  
in post-infectious IBS <sup>2</sup>

## Constipation



Decreased number of EC cells  
in constipation <sup>3</sup>

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](http://www.pathologie-richter.de)

eMail: [richter@pathologie-richter.de](mailto:richter@pathologie-richter.de)