

**Endokrine Tumoren**

Diarrhöen, bedingt durch hormonsezernierende Tumoren, sind äußerst selten. Eine Labordiagnostik auf VIP, Gastrin oder Glukagon wird nur bei hochvolumigen Diarrhöen nach Ausschluss anderer Ursachen empfohlen.

Zur Abklärung eines Karzinoid-Syndroms werden Chromogranin-A und Serotonin im Serum sowie 5-Hydroxyindolelessigsäure (5-HIES) im Urin bestimmt.

**Abgrenzung zum Reizdarmsyndrom**

**Definition**

Die Krankheit des Reizdarmsyndroms (RDS; Irritable Bowel Syndrome/IBS) liegt vor, wenn alle 3 Punkte erfüllt sind:

- Es bestehen chronische, d. h. länger als 3 Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), die von Patient und Arzt auf den Darm bezogen werden und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen.
- Die Beschwerden sollten begründen, dass der Patient deswegen Hilfe sucht und/oder sich sorgt, und so stark sein, dass die Lebensqualität hierdurch relevant beeinträchtigt wird.
- Voraussetzung ist, dass keine für andere Krankheitsbilder charakteristischen Veränderungen vorliegen, welche wahrscheinlich für diese Symptome verantwortlich sind.

Das Reizdarmsyndrom tritt häufiger bei Frauen auf. Patienten mit einem Reizdarmsyndrom erfahren eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation, im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen erfahren die Reizdarmpatienten z. T. eine stärkere Beeinträchtigung.

**Pathophysiologie**

RDS-Patienten haben Störungen der intestinalen Barriere, Motilität, Sekretion und/oder viszerale Sensibilität. Für die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms relevant sind diverse molekulare und zelluläre Mechanismen, einzeln und in Kombination, wobei deren Häufigkeiten und Spezifität z. T. ungeklärt sind.

RDS ist oft mit einer Störung des enteralen Immungleichgewichts assoziiert. Die mikroinflammatorischen oder neuroimmunologischen Prozesse in der Darmmukosa sind assoziiert mit einer lokalen Zunahme von Immunzellen (Mastzellen, T-Lymphozyten) und/oder enterochromaffinen Zellen. Bei RDS-Patienten findet sich eine erhöhte Innervation der Schleimhaut und RDS ist assoziiert mit einem veränderten enteralen Mikrobiom (Darmflora).

**Diagnosestellung**

Die Diagnose ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnostik. Es sollten mindestens die Laborbasisdiagnostik und eine abdominelle Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden.

Im Rahmen der Basisdiagnostik sollte bei Frauen eine gynäkologische Ursache (V.a. Ovarialkarzinom) der Beschwerden ausgeschlossen werden.

Um die Diagnose eines Reizdarmsyndroms zu sichern, sollte eine Ileokoloskopie zur Ausschlussdiagnostik durchgeführt werden und gegebenenfalls individuell durch weitere Verfahren erweitert werden.

Die Bestimmung von Biomarkern oder „Darmögrammen“ wird nicht empfohlen. Sie sind aber Gegenstand der aktuellen Forschung.

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Dr. med. Gabriela Sitaru**  
 Fachbereich Mikrobiologie  
 E-Mail: [g.sitaru@mvz-clotten.de](mailto:g.sitaru@mvz-clotten.de)  
 Telefon: +49 761 31905-303

Autoren:  
 Dr. Jan Bartel, Dr. Andreas Roggenkamp, Prof. Nele Wellinghausen, Limbach Gruppe  
 Dr. Andreas Jost, Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Mannheim

Literatur:  
 1. Thomas PD et al.: Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. Gut 2003; 52 (Suppl. V): v1-v15.  
 2. Slack A: Parasitic causes of prolonged diarrhea in travellers – diagnosis and management. Aust. Fam. Physician; Oct. 2012; 41(10): 782-6.  
 3. Stallmach A et al.: S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple.  
 4. Layer et al.: S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Z. Gastroenterol. 2011; 49: 237-293.

Stand: April/2016

# Chronische Diarrhö

## Rationale Diagnostik bei einer breiten Differenzialdiagnose

**Definition**

Der Begriff der chronischen Diarrhö wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Am häufigsten versteht man darunter die abnorme Passage von weichem oder flüssigem Stuhl mindestens dreimal täglich und/oder ein Stuhlgewicht von mehr als 200 g am Tag. In der Literatur werden als Mindestdauer der Symptome meist vier Wochen angegeben.

**Ursachen und Differenzialdiagnose**

Ursächlich kommt eine Vielzahl von Erkrankungen in Frage. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind ent-

zündliche (M. Crohn, Colitis ulcerosa) oder maligne Erkrankungen des Dickdarms, entzündliche Erkrankungen des Dünndarms, Malabsorption des Dünndarms, Maldigestion bei z. B. Pankreasinsuffizienz, Motilitätsstörungen sowie Infektionskrankheiten. Eine Sonderform ist das Reizdarmsyndrom, welches im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose darstellt.

**Labordiagnostische Abklärung einer chronischen Diarrhö**

Chronische Durchfälle führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, die subjektiv von

**Tabelle 1: Ursachen von chronischen Diarrhöen**

Ursache	Mögliche Krankheitsbilder
<b>Ursachen des Dickdarms</b>	- Behinderungen der Darmpassage (Subileus) - Divertikulitis - Entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und M. Crohn) - Ischämische Kolitis - Mikroskopische Kolitis - Malignome - Z. n. Darm-OP
<b>Ursachen des Dünndarms</b>	- Gallensäurenverlustsyndrom, z. B. bei bakterieller Überwucherung des terminalen Ileums oder Z. n. Resektion - Laktoseintoleranz und andere Formen von Disaccharidasemangel - Lymphome - M. Crohn - Mikrobielle Fehlbesiedlungen - Verschiedene Enteropathien (tropische Sprue, Amyloidose u. a.) - Zöliakie - Z. n. Darm-OP
<b>Ursachen des Pankreas</b>	- Exokrine Pankreasinsuffizienz bei chronischer Pankreatitis - Pankreaskarzinom - Mukoviszidose
<b>Endokrine Ursachen</b>	- Diabetes mellitus (und andere Ursachen einer autonomen Neuropathie) - Endokrin aktive Tumoren (Karzinoid, Gastrinom, VIPom) - Hyperthyreose - M. Addison
<b>Chronische Infektionen</b>	- Protozoen (Amöben, Lamblien, Kryptosporidien) besonders nach Fernreisen - Clostridium-difficile-Infektion - Tropheryma whipplei - Viren (Adenoviren, HIV, CMV bei Immunsuppression) - Würmer
<b>Medikamente</b>	- Abführmittel - Antazida (Magnesium) u. a.
<b>Nahrungsmittel</b>	- Nahrungsmittelallergien - Nahrungsmittelunverträglichkeiten - Chronischer Alkoholgebrauch
<b>Sonstige Ursachen</b>	- Gynäkologische Tumoren - Strahlenschäden nach Strahlentherapie - Essstörungen, psychosomatische Ursachen - Reizdarmsyndrom

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 04/2016\_V1

den Patienten sehr unterschiedlich beschrieben wird. Eine sorgfältige Anamnese ist daher essenziell und kann klären, ob die Symptome eine organische, eine funktionelle oder eine entzündliche Genese haben oder Folge einer Malabsorption sind. Alarmsignale, die auf eine organische Ursache hinweisen, sind: Beginn vor weniger als drei Monaten, nächtliche oder dauerhafte Diarrhö, Koliken, Blut im Stuhl, Fieber sowie Gewichtsverlust.

#### Basisuntersuchungen

- Stuhlkultur
- Blutbild (groß)
- Elektrolyte, Gesamteiweiß, Leber- und Nierenretentionswerte
- CRP
- HbA1c
- Vitamin B12, Folsäure, Eisenstatus, TSH
- Zöliakie-Marker
- Ggf. HIV-Suchtest
- Hämoglobin/Haptoglobin bzw. Blut im Stuhl
- Calprotectin im Stuhl

Eine Anämie, CRP-Erhöhung und Eiweißerniedrigung sind hochspezifisch für eine organische Ursache. Ein Eisenmangel wird bei Erkrankungen des Dünndarms gefunden. Ein Vitamin-B12- und ein Folsäuremangel sollten ausgeschlossen werden. Als häufige endokrine Ursachen sind ein Diabetes mellitus (HbA1c) und eine Schilddrüsenüberfunktion (TSH) abzuklären. Gegebenenfalls sollte ein HIV-Test durchgeführt werden.

#### Mikrobiologische Diagnostik

Die meisten mikrobiell bedingten Diarrhöen werden nach 1-2 Wochen überwunden. Bei chronischer Diarrhö sollte trotzdem auch eine infektiöse Ursache mittels Stuhlkulturen ausgeschlossen werden. Insbesondere ist auch eine Clostridium-difficile-Infektion denkbar und gezielt auszuschließen.

#### Diagnostik bei Immundefizienz

Bei Patienten mit angeborenen und erworbenen Immundefekten besteht eine erhöhte Anfälligkeit für gastrointestinale Infektionen. Indikatoren für Hochrisikopatienten sind:

- Z. n. Organtransplantation, besonders Stammzell- und Knochenmarkstransplantation
- Fortgeschrittene HIV-Infektion
- Schwere anhaltende Neutropenie
- Kombinierte T- und B-Zelldefekte
- Immunsuppressive Therapie, insbesondere mit DMARDs

Hier sollte eine weiterführende Erregerdiagnostik je nach individuellem Risikoprofil durchgeführt werden (siehe Tabelle 2). Insbesondere atypische Mykobakterien (NTM), CMV- und invasive Candida-Infektionen sind in der Regel nur biotisch zu sichern.

#### Diagnostik nach Fernreisen

Die mikrobiologische Abklärung einer chronischen Diarrhö nach Fernreisen sollte neben den üblichen Stuhlkulturen auf Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Yersinien die Abklärung von Parasiteninfektionen enthalten, vor allem von *Entamoeba histolytica* und *Giardia lamblia*. Eine Übersicht gibt Tabelle 3. Wurminfektionen sind meist nicht mit Durchfällen, sondern mit abdomineller Beschwerdesymptomatik assoziiert.

#### Morbus Whipple

Der Erreger *Tropheryma whipplei* ist in der Umwelt weit verbreitet. Bei 2-4% der Bevölkerung liegt eine asymptomatische Besiedlung des Darms vor. Im Vordergrund stehen gastrointestinale Symptome mit zum Teil chronischen Diarrhöen, auch in Kombination mit seronegativer Arthritis, Endokarditis und ZNS-Beteiligung.

#### Weiteres differenzialdiagnostisches Vorgehen

Abhängig von den Ergebnissen der Basisuntersuchungen und der klinischen Symptomatik sind weitere Untersuchungen im Rahmen eines differenzialdiagnostischen Vorgehens sinnvoll.

#### Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa u. a.) oder Verdacht auf maligne Erkrankungen des Dickdarms

Alle Patienten mit chronischer Diarrhö, die älter als 45 Jahre sind oder einen klinischen Verdacht auf eine entzündliche oder maligne Darmerkrankung haben, sollten grundsätzlich endoskopisch abgeklärt werden.

#### Malabsorption und Maldigestion

Malabsorption und Maldigestion führen zu zahlreichen Mangelzuständen von Fetten, Kohlehydraten, Proteinen, Vitaminen und Mineralstoffen. Bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz steht die erhöhte Fettsäureausscheidung im Vordergrund, während Mukosaerkrankungen

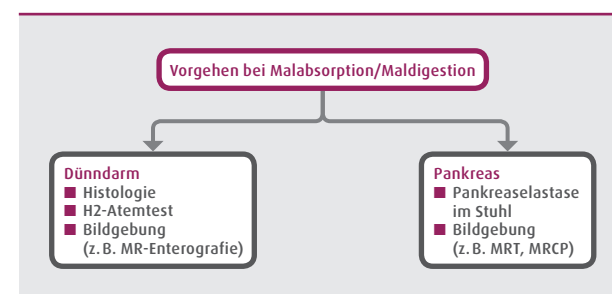


Tabelle 2: Weiterführende Erregerdiagnostik bei Immunsuppression

Erregergruppe	Erreger	Labordiagnostik
Protozoen	- <i>Isospora belli</i> (Reiseanamnese Afrika/Tropen, v. a. T-zelluläre Immundefekte) - <i>Cyclospora sp.</i> (T-zelluläre Immundefekte, Reiseanamnese) - Mikrosporidien (T-zelluläre Immundefekte, Reiseanamnese) - Kryptosporidien (T-zelluläre Immundefekte, insbesondere HIV) - <i>Dientamoeba fragilis</i>	Mikroskopie auf Protozoen im Stuhl
Würmer	- <i>Strongyloides stercoralis</i>	Mikroskopie auf Würmer und Wurmeier im Stuhl, ggf. Strongyloides-Antikörper im Serum
Viren	- Adenoviren - CMV - HIV	HIV-Suchtest im Serum, Virusdirektnachweis im Stuhl/Darmbiopsie
Bakterien	- <i>Mycobacterium-avium</i> -Komplex und andere nicht tuberkulöse Mykobakterien - <i>Mycobacterium-tuberculosis</i> -Komplex	Mykobakterienkultur aus Stuhl und ggf. weiteren Probenmaterialien
Pilze	- Histoplasmose (Reiseanamnese, v. a. USA, Zentral- und Südamerika) - Kokzidioidomykose (Reiseanamnese, v. a. Amerika)	Spezifischer Antikörpernachweis im Serum

Tabelle 3: Weiterführende Erregerdiagnostik nach Fernreisen

Häufigkeit	Erreger	Labordiagnostik
Häufig	- <i>Giardia lamblia</i> - <i>Cryptosporidium parvum</i> - <i>Entamoeba histolytica</i>	Mikroskopie auf Parasiten im Stuhl, Antigen-Nachweis im Stuhl
Selten	- <i>Cyclospora cayetanensis</i> (Mexiko, Haiti, Peru, Nepal) - <i>Isospora belli</i> (v. a. bei HIV-Patienten, aber auch bei Immunkompetenten) - Kryptosporidien (v. a. bei HIV-Patienten, aber auch bei Immunkompetenten) - <i>Strongyloides stercoralis</i>	Mikroskopie auf Parasiten und Protozoen im Stuhl, ggf. Strongyloides-Antikörper im Serum

und strukturelle Defekte die Absorption von Kohlehydraten betreffen.

Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz kann im Stuhl als Eingangstest die Pankreaselastase bestimmt werden, von der Bestimmung der Stuhlfette ist abzuraten. Die Bestimmung der Pankreasenzyme im Serum wird als nicht ausreichend betrachtet. Weitere Optionen bestehen in der modernen Bildgebung.

Häufigster struktureller Defekt ist ein Disaccharidasemangel, z. B. die Laktoseintoleranz. Zur Diagnose stehen verschiedene Atemtests zur Verfügung. Zur Diagnose der genetisch bedingten Laktoseintoleranz kann eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. Zur Diagnose der Mukosaerkrankungen des Dünndarms stehen die Endoskopie und zahlreiche Atemtests zur Verfügung sowie bildgebende Verfahren wie die MR-Enterografie.

Die am meisten unterdiagnostizierte Dünndarmerkrankung stellt die Zöliakie dar (siehe Basisdiagnostik). Neben der Bestimmung der spezifischen Antikörper (Transglutaminase-Ak, Endomysium-Ak, deamidierte Gliadin-Ak, Gesamt-IgA) steht auch eine genetische Abklärung der Prädispositionsallele HLA-DQ2/DQ8 zur Verfügung.

Eine Sonderform der Mukosaerkrankungen stellt die bakterielle Fehlbesiedlung dar (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO). Der Dünndarm wird mit Standortflora oder Kolonbakterien überwuchert, die Keimzahl im Jejunum nimmt zu. In typischer Weise ist das Keimspektrum verändert, es finden sich mehr Bacteroidetes, anaerobe Laktobazillen, coliforme Bakterien, Enterokokken und verschiedene Clostridien-Arten. Dies führt unter anderem zur mangelnden Rückresorption von Gallensäuren und somit zur cholegenen Diarrhö. Der Goldstandard zur SIBO-Diagnose ist die quantitative Kultur aus Jejunalaspirat, dies wird allerdings in der Praxis kaum angewendet. Am häufigsten wird der H<sub>2</sub>-Atemtest mit Laktulose oder Glukose verwendet. Auch die mehrfache Bestimmung von Gallensäuren im Stuhl ist möglich.

#### Motilitätsstörungen

Beschleunigte Darmpassagen können viele Ursachen haben, beispielsweise chirurgische Eingriffe (Vagotomy, Gastrektomie) oder endokrine Störungen (Karzinome, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebennierenrindeninsuffizienz). Die Abgrenzung zu funktionellen Störungen (Reizdarmsyndrom) kann schwierig sein.