

FLIPPED- CLASSROOM- LERNUNTERLAGEN FÜR GASTRO- ENTEROLOGISCHE ERKRANKUNGEN



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

Eingereicht von
Lukas Kurz B.Sc.

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz

Beurteiler / Beurteilerin
**Univ.-Prof. Dr. Rainer
Schöfl**

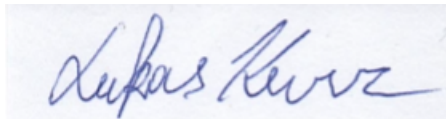
Dezember 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Bad Goisern, xx.xx.2025

A handwritten signature in blue ink, reading "Lukas Kurz", on a light blue background.

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die in vielfältiger Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne die ich heute nicht an diesem Punkt stehen würde. Ihre Unterstützung und ihr Rückhalt während meiner gesamten schulischen und akademischen Ausbildung haben meinen Studienfortschritt und diese Arbeit erst möglich gemacht.

Ebenso danke ich meiner Freundin von Herzen, die mich in stressigen Phasen des Studiums immer wieder aufgemuntert, motiviert und mit Geduld und Verständnis begleitet hat, auch während der Entstehung dieser Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöfl für die ausgezeichnete Betreuung, die angenehme und reibungslose Zusammenarbeit sowie seine Begeisterung für die Entwicklung neuer Lehrkonzepte. Seine fachliche Kompetenz, wertvollen Rückmeldungen und Anregungen haben maßgeblich zum Fortschritt dieser Arbeit beigetragen. Zudem möchte ich mich im Namen aller von ihm betreuten Studierenden bedanken, dass er es Jahr für Jahr einer großen Anzahl an Studierenden ermöglicht, eine Masterarbeit zu gastroenterologischen Themen zu verfassen.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das Flipped-Classroom-Konzept stellt eine moderne Lernmethode dar, bei der die theoretische Wissensvermittlung schon vor dem eigentlichen Unterricht stattfindet. Studierende eignen sich vorab den Lernstoff, meist in Form von online verfügbaren Videos, an und die gewonnene Zeit wird im Präsenzunterricht für interaktive und praxisorientierte Übungen genutzt. Auch in der medizinischen Ausbildung kann dieses Modell dazu beitragen, aktives Lernen, kritisches Denken und den Austausch zwischen Lehrenden und Studierenden zu fördern. (1)

Ziel:

Ziel dieser Masterarbeit ist die Erstellung einer theoretischen Grundlage, auf der in weiterer Folge animierte Videos zu gastroenterologischen Erkrankungen erstellt werden. So soll die Möglichkeit einer digitalen Lernvorbereitung geschaffen werden, um das Modul „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der endokrinen Organe“ effektiver zu gestalten und die aktive Mitarbeit der Studierenden zu fördern.

Methoden:

In Abstimmung mit Herrn Univ.-Prof. Dr. Schöfl wurden folgende zentrale gastroenterologische Symptome gewählt: chronische Diarrhoe, Ikterus, Aszites, chronische Obstipation, gastrointestinale Blutungen und Dysphagie. Für diese Themen wurde ein Lernskript erstellt, das die jeweiligen Rubriken Einleitung, Pathophysiologie, Klinik/Diagnostik und Therapie enthält. Im Anschluss folgt eine grafische Umsetzung dieses Lernskripts in animierte Lehrvideos. Zur Verfügung gestellt werden die Lernmaterialien über „moodle.jku.at“ und „YouTube“.

Ergebnisse:

Die vorgestellten Studien belegen, dass der Flipped-Classroom-Ansatz zu einer signifikanten Steigerung der Lernleistung und Motivation führt. Auch in medizinischen Curricula konnten eine höhere aktive Beteiligung und bessere Prüfungsergebnisse beobachtet werden.

Schlussfolgerung:

Der Flipped-Classroom-Ansatz bietet für die medizinische Ausbildung ein effektives Lehrkonzept, das flexibles, eigenständiges Lernen mit interaktiver Wissensvertiefung kombiniert. Die in dieser Arbeit erstellten theoretischen Grundlagen bilden den Ausgangspunkt für ein digitales und modernes Lehrkonzept an der medizinischen Fakultät der JKU Linz.

Abstract

Background:

The flipped classroom concept represents a modern learning method in which the theoretical transfer of knowledge takes place before the actual class. Students acquire the learning content in advance, mostly in the form of online-videos, and the time gained is used in classroom sessions for interactive and practice-oriented exercises. In medical education as well, this model can contribute to promote active learning, critical thinking, and the exchange between instructors and students. (1)

Objective:

The aim of this master's thesis is to create a theoretical foundation upon which animated videos on gastroenterological diseases will subsequently be developed. In this way the possibility of a digital learning preparation will be created in order to make the module „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der endokrinen Organe “ more effective and to encourage the active participation of students.

Methods:

In consultation with Univ.-Prof. Dr. Schöfl the following central gastroenterological symptoms were selected: chronic diarrhea, icterus, ascites, chronic constipation, gastrointestinal bleeding, and dysphagia. For these topics a learning script was created that includes the respective sections Introduction, Pathophysiology, Clinical Presentation/Diagnostics and Therapy. This learning script will be subsequently implemented graphically into animated teaching videos. The learning materials are made available via “moodle.jku.at” and “YouTube.”

Results:

The presented studies demonstrate that the flipped classroom approach leads to a significant increase in learning performance and motivation. In medical curricula as well higher active participation and improved examination results have been observed.

Conclusion:

The flipped classroom approach offers an effective teaching concept for medical education combining flexible, independent learning with interactive strengthening of knowledge. The theoretical foundations developed in this thesis form the starting point for a digital and modern teaching concept at the medical faculty of the JKU Linz.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Begründung der Themenwahl..... | 11 |
| 2. Einleitung..... | 11 |
| 2.1. Flipped-Classroom-Konzept | 12 |
| 2.1.1. Wirksamkeit von Flipped-Classroom-Ansätzen bei Gesundheitsberufen | 12 |
| 2.1.2. Metaanalyse zum Flipped-Classroom-Konzept in den Gesundheitsberufen | 13 |
| 2.1.3. Evidenz aus Österreich..... | 14 |
| 3. Material und Methoden | 14 |
| 3.1. Auswahl der Themen..... | 15 |
| 3.2. Aufbau und Struktur des Lernskripts..... | 15 |
| 3.3. Quellen und ausgewählte Literatur | 15 |
| 3.4. Praktische Umsetzung..... | 16 |
| 4. Chronische Diarrhoe..... | 16 |
| 4.1. Pathophysiologie | 16 |
| 4.1.1. Sekretorische Diarrhoe..... | 16 |
| 4.1.2. Osmotische Diarrhoe..... | 16 |
| 4.1.3. Motilitätsbedingte Diarrhoe | 17 |
| 4.2. Gluteninduzierte Enteropathie (Zöliakie) – das Chamäleon der Gastroenterologie | 17 |
| 4.2.1. Pathophysiologie – harmloser Täter, starke Reaktion..... | 18 |
| 4.2.2. Klinik und Diagnostik – Die Farben des Chamäleons | 18 |
| 4.2.3. Therapie – Leben ohne Gluten | 19 |
| 4.3. Morbus Crohn – eine chronische Entzündung | 19 |
| 4.3.1. Pathophysiologie – Wenn Barrieren versagen..... | 19 |
| 4.3.2. Klinik und Diagnostik – Über den Darm hinaus..... | 19 |
| 4.3.3. Therapie – Eingriff in den Immunsignalweg | 20 |
| 4.4. Colitis Ulcerosa – Problem des Dickdarms | 20 |
| 4.4.1. Pathogenese - Altbekanntes..... | 20 |
| 4.4.2. Klinik und Diagnostik - Blick in den Dickdarm | 20 |
| 4.4.1. Therapie – Vom Entzündungshemmer bis zur Operation..... | 21 |
| 4.5. Mikroskopische Colitis – die unterschätzte Ursache | 21 |
| 4.5.1. Pathogenese - unklare Ursache, viele Risikofaktoren..... | 21 |
| 4.5.2. Klinik und Diagnostik – ein auffälliges Muster | 21 |
| 4.5.3. Therapie – Ursachen meiden, Entzündung behandeln | 22 |
| 4.6. Reizdarmsyndrom – Häufig und komplex | 22 |
| 4.6.1. Pathogenese – Mehr als nur Stress..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 4.6.2. Klinik und Diagnostik – Verdauung und Psyche..... | 22 |
| 4.6.3. Therapie – Viele Möglichkeiten..... | 23 |
| 5. Ikterus..... | 23 |
| 5.1. Bilirubinstoffwechsel..... | 23 |
| 5.2. Prähepatischer Ikterus..... | 23 |
| 5.3. Intrahepatischer Ikterus..... | 24 |
| 5.4. Posthepatischer Ikterus..... | 24 |
| 5.5. Diagnose Weg..... | 24 |
| 5.6. Hämolytische Anämie – Wenn Erythrozyten zu früh zerfallen..... | 25 |
| 5.6.1. Pathogenese – Innere Defekte und äußere Angriffe..... | 25 |
| 5.6.2. Klinik und Diagnostik – Von Ikterus bis Blässe..... | 26 |
| 5.6.3. Therapie – Ursache stoppen..... | 26 |
| 5.7. Hepatitis C – Lange Zeit stumm..... | 26 |
| 5.7.1. Infektionsquellen – Wieso ist es so häufig?..... | 26 |
| 5.7.2. Klinik und Diagnostik – Unter dem Radar..... | 27 |
| 5.7.3. Therapie – Behandlung bringt Heilung..... | 27 |
| 5.8. Leberzirrhose – Endstadium mit vielen Gesichtern..... | 27 |
| 5.8.1. Pathogenese – Vernarbung und Umbau der Leber..... | 27 |
| 5.8.2. Klinik und Diagnostik – Zeichen des Funktionsverlust..... | 28 |
| 5.8.3. Therapie – Von Diuretika bis Lebertransplantation..... | 28 |
| 5.9. Gallensteine (Cholangiolithiasis) – Häufig, oftmals harmlos, manchmal gefährlich..... | 28 |
| 5.9.1. Pathogenese – Cholesterin und Bilirubin..... | 29 |
| 5.9.2. Klinik und Diagnostik – Koliken und Ultraschallblick..... | 29 |
| 5.9.3. Therapie – Von Schmerzmitteln bis zur OP..... | 29 |
| 5.10. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) – Selten aber schwerwiegend..... | 29 |
| 5.10.1. Pathogenese – Rauchen mal kein Risikofaktor..... | 30 |
| 5.10.2. Klinik und Diagnostik – Cholestase und MRCP als Schlüssel..... | 30 |
| 5.10.3. Therapie – Begrenzte Optionen..... | 30 |
| 6. Aszites (Bauchwassersucht)..... | 30 |
| 6.1. Aszites ohne Gefäßschäden..... | 30 |
| 6.2. Portale Hypertonie..... | 31 |
| 6.3. Zu niedriger onkotischer Druck..... | 31 |
| 6.4. Natrium- und Wasserretention..... | 31 |
| 6.5. Aszites bei durchlässigen Gefäßen und Lymphstau..... | 32 |
| 6.6. Diagnose Weg..... | 32 |

| | |
|---|----|
| 6.7. Therapie | 33 |
| 6.8. Hepatozelluläres Karzinom – Häufigster Leberkrebs | 33 |
| 6.8.1. Pathogenese - Virus und Zirrhose: Der fruchtbare Boden für Krebs | 33 |
| 6.8.2. Klinik und Diagnostik – Leise aber gefährlich..... | 33 |
| 6.8.3. Therapie – Von Resektion bis Immuntherapie | 34 |
| 6.9. Akute Pankreatitis – Schmerzhafter Gürtel | 34 |
| 6.9.1. Pathogenese – Steine und Alkohol als Hauptschuldige | 35 |
| 6.9.2. Klinik und Diagnostik – Gürtelschmerz und Enzyme..... | 35 |
| 6.9.3. Therapie – Flüssigkeit, Schmerzstillung, Ursache beheben..... | 35 |
| 6.10. Budd-Chiari-Syndrom – Seltene, aber dramatische Abflussstörung..... | 36 |
| 6.10.1. Pathogenese – Verstopfte Venen | 36 |
| 6.10.2. Klinik und Diagnostik – Symptome des Blutstaus | 36 |
| 6.10.3. Therapie – Durchgängigkeit herstellen | 37 |
| 7. Chronische Obstipation..... | 37 |
| 7.1. Physiologie/Pathophysiologie | 37 |
| 7.1.1. Wasserresorption | 37 |
| 7.1.2. Darmmotilität | 37 |
| 7.1.3. Neuronale Steuerung | 38 |
| 7.1.4. Defäkation | 38 |
| 7.2. Ursachen..... | 38 |
| 7.2.1. Lifestyle | 38 |
| 7.2.2. Primäre Ursachen..... | 38 |
| 7.2.3. Sekundäre Ursachen..... | 39 |
| 7.3. Diagnostik | 39 |
| 7.4. Therapie | 40 |
| 7.5. Divertikulitis – Kleine Beutel, große Probleme | 40 |
| 7.5.1. Pathogenese – Risse, Stau und Entzündung..... | 40 |
| 7.5.2. Klinik und Diagnostik – Typische Entzündung | 41 |
| 7.5.3. Therapie – Gesunder Lebensstil, Komplikationen behandeln | 41 |
| 7.6. Kolorektales Karzinom – Häufig, heimlich, ernst..... | 41 |
| 7.6.1. Pathogenese – Wie der Krebs entsteht | 41 |
| 7.6.2. Klinik und Diagnostik – Unscheinbar und gefährlich, so erkennt man Kolorektalkrebs..... | 42 |
| 7.6.3. Therapie – Behandlung nach Maß..... | 43 |
| 7.7. Hypothyreose – Wenn der Stoffwechsel auf Sparflamme läuft | 43 |
| 7.7.1. Pathogenese – Wo die Hormonkette reißt | 43 |

| | |
|--|----|
| 7.7.2. Klinik und Diagnostik – Von Verstopfung bis Myxödem | 43 |
| 7.7.3. Therapie – Gleichgewicht finden..... | 44 |
| 7.8. Morbus Hirschsprung (angeborenes Megakolon) – Stillstand im Darm..... | 44 |
| 7.8.1. Pathogenese – Warum der Darm blockiert | 44 |
| 7.8.2. Klinik und Diagnostik – Vom Neugeborenen bis zum späten Kind | 44 |
| 7.8.3. Therapie – Einzig die OP | 45 |
| 8. Gastrointestinale Blutungen | 45 |
| 8.1. Klinische Präsentation und Einteilung..... | 45 |
| 8.2. Ursachen | 45 |
| 8.2.1. Oberhalb des Treitz'schen Bandes | 45 |
| 8.2.2. Unterhalb des Treitz'schen Bandes | 46 |
| 8.3. Diagnostik | 46 |
| 8.4. Therapie | 47 |
| 8.5. Ösophagusvarizen – Gefährliche Venenerweiterung | 47 |
| 8.5.1. Pathophysiologie – Mechanismen im Überblick | 47 |
| 8.5.2. Klinik und Diagnostik – Warnzeichen erkennen | 48 |
| 8.5.3. Therapie – Stabilisieren, stoppen, vorbeugen..... | 48 |
| 8.6. Mallory-Weiss-Syndrom – Längsrisse mit Blutungsgefahr | 48 |
| 8.6.1. Pathogenese – Wie Druckrisse entstehen | 48 |
| 8.6.2. Klinik und Diagnostik – Typische obere Blutung | 49 |
| 8.6.3. Therapie – Blutungskontrolle im Fokus..... | 49 |
| 8.7. Gastroduodenale Ulkuskrankheit (peptische Ulzerationen)..... | 49 |
| 8.7.1. Pathogenese – Aus dem Gleichgewicht | 49 |
| 8.7.2. Klinik und Diagnostik – Strukturiert vorgehen | 50 |
| 8.7.3. Therapie – Säure in Schach halten, Keime besiegen | 50 |
| 8.8. Magenkarzinom – Der Krebs, der sich spät äußert | 51 |
| 8.8.1. Pathogenese – Risikofaktoren und Mechanismen | 51 |
| 8.8.2. Klinik und Diagnostik – Schleichende Gefahr | 51 |
| 8.8.3. Therapie – Kampf gegen den Magenkrebs | 51 |
| 8.9. Hämorrhoiden – Wenn das Gefäßpolster drückt..... | 52 |
| 8.9.1. Pathophysiologie – Nicht Pressen | 52 |
| 8.9.2. Klinik und Diagnostik – So wird das Leiden sichtbar | 52 |
| 8.9.3. Therapie – Optionen im Überblick | 53 |
| 9. Dysphagie/Odynophagie..... | 53 |
| 9.1. Pathophysiologie | 53 |

| | |
|---|----|
| 9.2. Klinik und Diagnostik | 54 |
| 9.3. Therapie | 55 |
| 9.4. Gastroösophagealer Reflux (GERD) – Magensäure gehört in den Magen..... | 55 |
| 9.4.1. Pathophysiologie – Wie schützt sich die Speiseröhre? | 55 |
| 9.4.2. Klinik und Diagnostik – So erkennt man Reflux | 56 |
| 9.4.3. Therapie – Strategien gegen GERD | 56 |
| 9.5. Ösophaguskarzinom – Schwerwiegendste Ursache der Dysphagie | 57 |
| 9.5.1. Pathophysiologie – Die Risikofaktoren..... | 57 |
| 9.5.2. Klinik und Diagnostik – Schluckbeschwerden als Warnsignal | 57 |
| 9.5.3. Therapie – Wie man die Heilungschancen maximiert | 57 |
| 9.6. Achalasie – Der unbeugsame Sphinkter..... | 58 |
| 9.6.1. Pathophysiologie – Die Mechanik der Achalasie..... | 58 |
| 9.6.2. Klinik und Diagnostik – Von ersten Beschwerden zur sicheren Diagnose | 58 |
| 9.6.3. Therapie – Wenn Medikamente nicht reichen..... | 59 |
| 9.7. Eosinophile Ösophagitis – Fibrose durch normale Nahrungsmittel | 59 |
| 9.7.1. Pathophysiologie – Wie Eosinophile den Ösophagus angreifen | 59 |
| 9.7.2. Klinik und Diagnostik – Alarmzeichen der Erkrankung | 59 |
| 9.7.3. Therapie – Die Entzündung kontrollieren..... | 60 |
| 10. Diskussion | 60 |
| 11. Literature Cited | 61 |

1. Begründung der Themenwahl

Dieses Thema habe ich gewählt, weil ich selbst von den Vorteilen der Flipped-Classroom-Unterrichtsmethode überzeugt bin. Zur Zeit meines Studienbeginns im Herbst 2020 waren die Auswirkungen der weltweiten Corona-Pandemie in vielen Bereichen des Lebens spürbar, so auch im Studium. Viele Vorlesungen und praktische Einheiten konnten nicht mehr in Präsenz stattfinden, sondern mussten online abgehalten werden. Diese Zeit brachte viele Nachteile, wie den mangelnden sozialen Austausch zwischen Studierenden untereinander und zu den Lehrenden mit sich. Doch eine Online-Lehre hatte auch Vorteile. Oftmals wurden die Vorlesungen als Videos zur Verfügung gestellt. Man konnte die Abspielgeschwindigkeit der Videos frei wählen, sie waren immer und überall verfügbar (technische Rahmenbedingungen vorausgesetzt) und man war nicht auf eine einmalige Vorlesung angewiesen, sondern konnte diese auch mehrmals abspielen. Um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen gab es virtuelle Live-Konferenzen in denen Fragen gestellt werden konnten. Doch es war für mich und viele Kolleg:innen nicht die optimale Lernmethode, aktives und kritisches Denken wurde zu wenig gefördert, die Zusammenarbeit im Team kam zu kurz und es fehlte der soziale Austausch. Meiner Ansicht nach kombiniert ein Flipped-Classroom Konzept das Beste aus den beiden Welten der virtuellen und der Präsenz-Lehre. Der Lernstoff ist jederzeit verfügbar und wird im Präsenzunterricht erweitert und mit praktischen Aktivitäten ergänzt. Zudem ist die intensive Auseinandersetzung mit verschiedenen gastroenterologischen Symptomen und den möglichen ursächlichen Erkrankungen eine bedeutende Bereicherung für den persönlichen Lernfortschritt in diesem interessanten Fachgebiet.

2. Einleitung

In dieser Masterarbeit werden verschiedene gastroenterologische Symptome vorgestellt. Ziel ist es den Studierenden der medizinischen Fakultät JKU Linz Lernmaterialien zur Verfügung zu stellen, die vor dem verpflichtenden Präsenzunterricht zuhause abgerufen werden können. Diese Masterarbeit ist die theoretische Grundlage, auf der in nächster Folge Lernvideos erstellt werden. Die Lernvideos sollen es den Studierenden ermöglichen sich im eigenen Tempo vorab auf den Präsenz-Kurs vorzubereiten.

Aktuell gibt es zu dem gastroenterologischen Modul der JKU-Linz theoretische Vorlesungen ohne Anwesenheitspflicht, Praktikumseinheiten und einen Kurs mit Anwesenheitspflicht. Im Kurs werden verschiedene Patientenfälle möglichst praxisnah durchbesprochen und gemeinsam Schritt für Schritt vom Symptom und der Anamnese bis zur Therapie gelöst. Je nach Vortragenden werden die Fälle unterschiedlich bearbeitet etwa in Gruppenarbeiten, offenen Diskussionen oder einem Quiz im Sinne eines Live-Votings.

Sollten nun aber Studierende der Vorlesung fernbleiben, so fehlt ihnen die theoretische Grundlage um aktiv an der praktischen Lösung des Patientenfalls teilzunehmen. Um nun eine zeit- und ortsunabhängige Vorbereitung zu bieten, werden aus diesem Lernstoff Videoaufnahmen erstellt. Es ist geplant die Videos auf „YouTube“ und auf „moodle.jku.at“ im betreffenden Kurs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der endokrinen Organe“ hochzuladen. Zusätzlich wird ihnen der Fließtext als Lernskript zur Verfügung gestellt. So haben auch Studierende die nicht die jeweilige Vorlesung besucht haben die Möglichkeit, sich mit unterschiedlichen Medien auf den praktischen Kurs vorzubereiten. Diese soeben erklärte Vorgehensweise mit vorab online zur Verfügung gestelltem Lernmaterial, gefolgt von einem Kurs

der zum aktiven Lernen und zu Mitarbeit anregt, verfolgt das Konzept eines Flipped-Classroom.
 (2)

2.1. Flipped-Classroom-Konzept

Das Lernkonzept „Flipped-Classroom“ erfreut sich immer weiterer Beliebtheit. Doch was bedeutet der Begriff genau? Es gibt unterschiedliche Definitionen dieser Lernmethode, im Wesentlichen beinhaltet sie folgende Punkte:

- Eine Möglichkeit für Studierende, sich vor dem Unterricht mit dem Stoff vertraut zu machen (in der Regel mittels online verfügbaren Lernvideos).
- Einen Anreiz für die Studierenden, sich vorzubereiten.
- Eine Möglichkeit um das Vorwissen abzuprüfen (z.B. Eingangstest).
- Eine Lehre die sich auf aktives Lernen, praktische Tätigkeiten und Problemlösung konzentriert.

Im Grunde geht es darum Unterrichtszeit aus der Klasse heraus zu verlagern. Die klassische Wissensvermittlung findet schon vor der Unterrichtseinheit statt. In der Vorlesung/Kurseinheit steht damit mehr Zeit für die Interaktion zwischen Lehrperson und Studierenden zur Verfügung. So wird in der Literatur eine klassische 75-minütige Unterrichtseinheit folgendermaßen beschrieben:

- 5 Minuten Aufwärmen/Einstieg in das Thema
- 20 Minuten Wiederholen
- 30 Minuten Vorlesung
- 20 Minuten praktische/interaktive Tätigkeit

Bei dem Flipped-Classroom Ansatz steht einem im Unterricht weitaus mehr Zeit für Gruppenprojekte, Diskussionen und individuelles Lernen zur Verfügung. Eine typische Flipped-Classroom Einheit beginnt ebenfalls mit einer 5-minütigen Aufwärmphase, gefolgt von ca. 10 Minuten für Fragen bezüglich Unklarheiten. Die restliche Zeit steht praktischen und interaktiven Aktivitäten zur Verfügung. (2) (3)

Im nächsten Teil werden ausgewählte Studien, die sich mit der Wirksamkeit der Flipped-Classroom Unterrichtsmethode in der medizinischen Ausbildung auseinandergesetzt haben, näher betrachtet.

2.1.1. Wirksamkeit von Flipped-Classroom-Ansätzen bei Gesundheitsberufen

Basierend auf der Studie: „The flipped classroom: a course redesign to foster learning and engagement in a health professions school“. Die 2012 in den USA durchgeführte Studie untersuchte den Lernerfolg des Flipped-Classroom-Lernkonzepts in der Ausbildung medizinischer Fachkräfte. Bei dem untersuchten Kurs lagerten die Lehrenden alle Vorlesungsinhalte auf Online-Videos aus, die in eigenem Tempo gelernt werden konnten. Die Unterrichtszeit wurde genutzt um die Studierenden in aktive Lernübungen einzubinden. Auslöser für die Erforschung neuer Lernansätze war das schlechte Abschneiden der Absolvent*innen bei Tests zum kritischen und komplexen Denken sowie der schriftlichen Kommunikation. Absolvent*innen, deren Fähigkeiten bezüglich kritischem Denken geringer ausgeprägt sind, weisen eine höhere Arbeitslosenquote auf und sind mit ihrem Leben unzufriedener als ihre Kolleg*innen. Die Innovationen der letzten Jahre im medizinischen Bereich sind enorm, die im Bereich der Ausbildung jedoch ausbaufähig. Nach etwa 10 Minuten lässt die Aufmerksamkeit der Student*innen erheblich und stetig nach und die durchschnittliche

Aufmerksamkeitsspanne beträgt etwa 15 bis 20 Minuten. Generell sind bei den meisten nur etwa 20% des gelehrteten Stoffes erinnerlich.

Diese Ausgangssituation war für die Dozent*innen der Anlass für die Neugestaltung ihres Kurses. Es handelte sich um ein pharmazeutisches Vorlesungsmodul zu Darreichungsformen von Medikamenten. Zuvor bestand der Unterricht aus 75-minütigen Vorlesungseinheiten, gefolgt von einer 15-minütigen aktiven Lernaktivität. Im neuen Kursmodell wurde der komplette Theorie-Stoff (14,4 Stunden Vorlesung) in 25 Lernvideos verpackt, die zuhause jederzeit online abgerufen werden konnten. Im Kurs vor Ort wurde der Wissensstand der Studierenden mit einem Eingangsquiz überprüft und sie erhielten sofort ein Feedback dazu. In der Klasse wurden danach proaktive Übungen, Gruppenarbeiten, Präsentationen und Diskussionen zum aktuellen Stoff abgehalten. Die Unterrichtseinheiten endeten mit Multiple-Choice Tests, die zum Teil in die Benotung einfließen.

An der Befragung nahmen 150 der 162 Studierenden teil. 82% der Teilnehmenden gaben an, sich alle Lernvideos angehört zu haben. Diese Student*innen stimmten deutlich stärker der Aussage zu, dass aktive Beteiligung konsequent durch den Vortragenden gefördert wird, als Studierende im traditionellen Setting ($P < 0.001$). Bei der Evaluierung stimmten 91% zu oder stimmten voll und ganz zu, dass die Lernmaterialien hilfreich waren und 98% stimmten zu oder stimmten voll und ganz zu, dass die erworbenen Fähigkeiten und Kenntnisse in der Zukunft für sie relevant sein werden. Darüber hinaus war die Anwesenheitszeit im Unterricht höher und die Noten besser als im Vorjahr. In einer Nachbefragung gaben die Student*innen an, dass die Lernvideos ihnen bei der Vorbereitung zur Unterrichtsstunde geholfen haben, eine Prüfungsvorbereitung im eigenen Tempo erlaubten und den gesamten Lernerfolg verbesserten.

(1)

2.1.2. Metaanalyse zum Flipped-Classroom-Konzept in den Gesundheitsberufen

Originalstudie: „Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis“. Doch nicht nur einzelne Studien konnten positive Effekte des Flipped-Classroom-Ansatzes aufzeigen, auch eine umfassende Betrachtung im Rahmen einer Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass dieses Lehrkonzept zu einer signifikanten Verbesserung des Lernerfolges beitragen kann. In Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden relevante Online-Datenbanken nach geeigneten Studien durchsucht. Das Jahr 2012 wurde gewählt, weil in diesem die erste Studie zum Thema Flipped-Classroom in der Lehre medizinischer Berufe veröffentlicht wurde.

Es wurden 7 elektronische Datenbanken darunter PubMed, British Nursing Index und Academic Search Complete durchsucht. Um in die Metaanalyse aufgenommen zu werden mussten die Studien verschiedene Kriterien erfüllen, z.B. musste ein Vergleich zwischen traditionellen Unterrichtsformen und dem Flipped-Classroom Ansatz untersucht werden, ein Teil der Lehre auch in Präsenz stattfinden und der Lernerfolg musste gemessen werden. Es wurden 28 Studien mit 2295 Teilnehmer*innen für die Metanalyse herangezogen. Die Studien stammen aus aller Welt, die meisten jedoch aus den USA.

Das Ergebnis der Metanalyse war eine Favorisierung des Flipped-Classroom-Ansatzes gegenüber dem herkömmlichen Unterricht und eine signifikante Steigerung der Lernleistung. Es wird vermutet, dass der bessere Lernerfolg dadurch zu Stande kommt, dass die Studierenden die vorab aufgezeichneten Videos in ihrem eigenen Tempo ansehen konnten und die Unterrichtszeit für aktive Lernphasen wie Gruppenarbeiten nutzen konnten. Besonders effektiv erwiesen sich kurze Tests zu Beginn der Präsenzveranstaltung. So wurde das Vorwissen

angeregt und es konnten Missverständnisse aufgedeckt werden. Einige Studierende empfanden das Ansehen der Videos jedoch als zeitaufwändig, die Videos sollten deshalb nicht zu lang sein. (4)

2.1.3. Evidenz aus Österreich

Originalstudie: „Digital Skills, Knowledge & Communication für Studierende der Medizin“. Um die Lernunterlagen für den Flipped-Classroom-Unterricht zur Verfügung zu stellen sind die jetzigen digitalen Möglichkeiten von enormem Vorteil. Bei den meisten Vorlesungen dieser Lernmethode sehen sich die Studierenden vorab Lernvideos an. Genau zu diesem Aspekt (Online-Lernvideos und Digitalisierung) wurde an den öffentlichen österreichischen medizinischen Universitäten 2024 ein umfassendes Projekt gestartet.

Die Universitäten (mit ca. 11.000 Student*innen) entwickelten gemeinsam eine Online-Vortagsreihe, in der Kliniker*innen aktuelle Digitalisierungsprojekte ihrer Fachrichtung vorstellten. Anschließend wurde die Einstellung gegenüber digitalen Lernmethoden und der Wissenszuwachs vor und nach der Vorlesungsreihe im Rahmen einer Studie untersucht. Die öffentlichen medizinischen Universitäten haben sich zusammengeschlossen und das Projekt „Digital Skills, Knowledge & Communication für Studierende der Medizin“ ins Leben gerufen, um einen modernen Lehrplan zur Digitalisierung in der Medizin zu entwickeln.

Um das Interesse an der Digitalisierung zu wecken, wurde im Rahmen des Projekts die Vorlesung mit dem Titel „Health 4.0 – Digitale Transformation im Gesundheitswesen“ erstellt und Lehrenden, Studierenden und medizinischem Fachpersonal als Fernlehre zur Verfügung gestellt. An der Studie konnten sich alle registrierten Teilnehmer*innen der Vorlesungsreihe beteiligen. In den Vorlesungen wurden von renommierten Kliniker*innen digitale Vorzeigeprojekte ihres Fachbereichs vorgestellt. Hier ein paar Beispiele der ausgewählten Leuchtturmprojekte: „Robotik in der Hals-Nasen-Ohren-Chirurgie“, „Digitale Augenklinik“ und „Genomische Medizin und molekulare Präzisionsmedizin“. Jede Online-Vorlesung bestand aus einem einstündigen Vortrag gefolgt von einer 30-minütigen Diskussion.

An der Studie konnten alle der 440 Registrierten teilnehmen. Von der Vorbefragung gingen 117 und von der Nachbefragung 47 Antworten ein. Vor der Vorlesungsreihe stimmten mehr als 80% einer der folgenden Aussagen zu: „Ich arbeite gerne mit digitalen Anwendungen“, „Die Digitalisierung macht meine Arbeit effizienter“ und „Ich bin daran interessiert, digitale Produkte im klinischen Alltag einzusetzen“. Nach den abgehaltenen Online-Vorlesungen waren es fast 90%. Vor den Vorlesungen wurden die Teilnehmenden befragt wie zufriedenstellend sie mehrere Begriffe im Zusammenhang zur Digitalisierung erklären könnten. Vor der Vorlesung beantworteten 34,4% die Frage mit sehr sicher oder ziemlich sicher. Nach der Vorlesungsreihe stieg dieser Wert auf 64,7%. (5)

Es konnte also auch in dieser Studie gezeigt werden, dass signifikanter Lernfortschritt außerhalb der Klasse/des Hörsaals stattfinden kann und die Digitalisierung dafür wichtig ist. Der Flipped-Classroom Ansatz hätte die Online-Vorlesungen noch mit aktivem Lernen vor Ort erweitert und komplettiert.

3. Material und Methoden

Zu Beginn der Arbeit wurde in Absprache mit Herrn Univ.-Prof. Dr. Schöfl festgelegt, welche Themenbereiche in die Lernunterlagen aufgenommen werden sollen. Ziel war es, Inhalte

auszuwählen, die sowohl häufig in der klinischen Praxis vorkommen als auch für Studierende für die Prüfungsvorbereitung besonders relevant sind.

3.1. Auswahl der Themen

In gemeinsamer Abstimmung fiel die Entscheidung auf folgende Leitsymptome, die den strukturellen Rahmen des Lernskripts bilden:

- Chronische Diarrhoe
- Ikterus
- Aszites
- Chronische Obstipation
- Gastrointestinale Blutungen
- Dysphagie

Diese gastroenterologischen Beschwerden sind erstens für den klinischen Alltag relevant und entsprechen außerdem den in den Kursen der medizinischen Fakultät JKU Linz üblichen Fallbeispielen. Schon zu Beginn der Fallpräsentation steht die Anamnese in der eben solche typischen Beschwerden beschrieben werden. Ab diesem Zeitpunkt ist bereits aktives Verständnis und klinischen Denken seitens der Studierenden erforderlich.

3.2. Aufbau und Struktur des Lernskripts

Damit eine durchgängige und klare Struktur sichergestellt werden kann, wurde für alle Kapitel ein standardisiertes Schema angewandt. Jedes Kapitel folgt folgendem Aufbau, um eine einheitliche Gestaltung der Lernvideos und leichte Wiedererkennbarkeit für die Studierenden zu gewährleisten:

- Leitsymptom und kurze Einleitung
- Pathophysiologische Grundlagen des Symptoms
- ggf. allgemeines Konzept der Diagnostik und Therapie
- ausgewählte Erkrankungen, die sich durch das jeweilige Symptom manifestieren können

Jede der Erkrankungen wird nach dem folgenden Schema ausgearbeitet:

- kurze Einleitung und Relevanz
- Spezielle Pathophysiologie
- Klinik und Diagnostik
- Therapie im Einklang mit der aktuellen Leitlinie

3.3. Quellen und ausgewählte Literatur

Die Inhalte des Lernskripts basieren auf wissenschaftlich fundierten und praxisnahen Quellen. Es wurde angestrebt daraus die wichtigsten Punkte für das klinische Verständnis und das weitere Studium in eine kompakte und präzise Lernunterlage zusammenzufassen.

Die Literaturrecherche erfolgte über folgende Kanäle:

- Lehrbücher der Inneren Medizin, pathophysiologische Lehrbücher und klinische Leitfäden
- Wissenschaftliche Publikationen, recherchiert über Datenbanken wie PubMed
- Online-Quellen (z.B. Daten von Statistik Austria)

- Aktuelle deutschsprachige Leitlinie der jeweiligen Fachgesellschaft, insbesondere für die Abschnitte Diagnostik und Therapie

3.4. Praktische Umsetzung

Auf Basis der ausgearbeiteten Inhalte werden im nächsten Schritt Lernvideos erstellt. Die Umsetzung erfolgt in Kooperation mit dem Unternehmen „froghill.tv“, das für die Produktion der Videos verantwortlich ist. Das erste Lernvideo basierend auf dem Kapitel „Chronische Diarrhoe“ befindet sich aktuell in Ausarbeitung und wird, so wie die weiteren Themen, in steter gegenseitiger Abstimmung produziert. Die fertigen Videos werden anschließend auf der Website „Moodle.jku.at“ im offiziellen Kurs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der endokrinen Organe“ sowie auf „YouTube“ bereitgestellt.

Ergänzend zu den Lernvideos wird der vollständige Fließtext des Lernskripts sowie eine geplante PowerPoint-Präsentation mit zentralen Stichpunkten, Erklärungen und Grafiken zur Verfügung gestellt, um eine Kursvorbereitung je nach persönlicher Lernpräferenz zu ermöglichen.

4. Chronische Diarrhoe

In diesem Kapitel besprechen wir zuerst die Pathophysiologie und gehen danach auf die häufigsten Ursachen genauer ein. Von chronischer Diarrhoe spricht man ab einer Dauer von mehr als 4 Wochen und sie geht mit einer verminderten Stuhlkonsistenz und einer gesteigerten Stuhlfrequenz (>3/Tag) einher. Die drei wichtigsten Formen sind die sekretorische, die osmotische und die motilitätsbedingte Diarrhoe. (6)

4.1. Pathophysiologie

4.1.1. Sekretorische Diarrhoe

Als erstes nun die sekretorische Diarrhoe: Jeden Tag passieren etwa 9 Liter Flüssigkeit den Magen-Darm-Trakt und der Großteil stammt vom Verdauungstrakt selbst, wie etwa der Magensaft, die Galle, der Pankreassaft und Flüssigkeit, die vom Darm sezerniert wird, um den Weitertransport der Nahrung zu gewährleisten und die Verdauung zu unterstützen. Um Wasser in das Darmlumen abzugeben, wird die Elektrolytausschüttung der Darmzellen aktiviert und das Wasser folgt durch Osmose in das Darmlumen. Ist nun die Elektrolytausschüttung pathologisch erhöht oder die Reabsorption des Wassers gestört, dann gelingt es dem Körper nicht mehr, den Stuhl auf die üblichen 100 bis 200 Milliliter Flüssigkeit einzudicken. Wichtige Ursachen, die diese Pathophysiologie verursachen, sind etwa chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, mikroskopische Colitis und neuroendokrine Tumore. Bei der Diagnostik achtet man auf ein erhöhtes Calprotectin (=Leukozyten im Stuhl), dies ist bei entzündlichen Vorgängen und damit bei einer sekretorischen Diarrhoe erhöht. (6) (7) (8) (9)

4.1.2. Osmotische Diarrhoe

Widmen wir uns als Nächstes der osmotischen Diarrhoe. Sie tritt auf, wenn große Mengen an osmotisch wirksamen Stoffen im Darmlumen verbleiben, also nicht zerlegt oder nicht resorbiert

werden. Dies kann der Fall sein, wenn die Nahrung nicht richtig aufgespalten wird; in diesem Fall spricht man von einer Maldigestion. Mögliche Ursachen für eine Maldigestion sind eine exokrine Pankreasinsuffizienz oder ein Mangel an anderen gastrointestinalen Enzymen. Als Beispiel sei hier die Lactoseintoleranz erwähnt. Die Aktivität des Enzyms Lactase ist verringert und deshalb kann der Milchzucker Laktose nicht richtig in Glukose und Galaktose aufgespalten werden.

Der zweite mögliche Grund ist eine Malabsorption. Bei dieser Ursache können Nahrungsbestandteile nicht richtig aufgenommen werden. So können beispielsweise nach Entfernung großer Darmsegmente mangels Resorptionsfläche nicht alle Nahrungsbestandteile aufgenommen werden und osmotisch aktive Substanzen verbleiben im Lumen. Bei der Fruktose- und Sorbit-Intoleranz ist zwar die Resorptionsfläche groß genug, doch der Transport durch die Darmwand funktioniert nicht richtig (genetisch bedingter Mangel an Transportpumpen der Zellmembran) und so ziehen Fruktose und Sorbit weiterhin Wasser an. Andere Ursachen, die mit einer verringerten Aufnahme in Verbindung stehen, sind die Zöliakie, bei der es zur Zottenatrophie kommt und die Fehlbesiedelung des Dünndarms mit Bakterien. Da diese Form der Diarrhoe mit der Nahrung zusammenhängt, führt man in der Diagnostik einen Fastentest durch. Bei der osmotischen Diarrhoe verschwinden die Symptome, nicht hingegen bei der sekretorischen und bei der motilitätsbedingten Diarrhoe. (10) (6) (11)

4.1.3. Motilitätsbedingte Diarrhoe

Die dritte Form, die hier erklärt wird, ist die motilitätsbedingte Diarrhoe. Diese Form tritt auf, wenn die Motilität erhöht ist und die Nahrung nicht lange genug im Darm verbleibt oder wenn sie vermindert ist und dadurch die Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien begünstigt wird. Die Darmmotilität wird vom Nervensystem und von Hormonen gesteuert und sollte eine Pathologie in einem dieser Bereiche auftreten, ist die Darmbewegung häufig mitbeeinflusst. So ist bei Diabetiker*innen und Patient*innen mit autonomen Neuropathien häufig eine verzögerte Darmmotilität zu beobachten. Auch beim Reizdarmsyndrom ist die Darm-Hirn-Achse gestört und es tritt in einem Teil der Patient*innen eine motilitätsbedingte Diarrhoe auf. Eine endokrine Pathologie, die zu motilitätsbedingtem Durchfall führen kann, ist z.B. die Hyperthyreose, hier verursachen die erhöhten Schilddrüsenhormone einen gesteigerten Stoffwechsel und Diarrhoe. (6) (10) (12)

Im nächsten Teil wird nun auf häufige Auslöser genauer eingegangen.

4.2. Gluteninduzierte Enteropathie (Zöliakie) – das Chamäleon der Gastroenterologie

Ein möglicher Auslöser für chronischen Durchfall ist die gluteninduzierte Enteropathie (Zöliakie). Ausgelöst wird sie durch das Getreideeiweiß Gluten. Es handelt sich um eine genetisch determinierte Autoimmunreaktion. Die Zöliakie ist keine reine Verdauungsstörung, sondern präsentiert sich auch mit unterschiedlichsten systemischen Symptomen. Etwa 0,5% bis 1% der Bevölkerung sind betroffen und die Prävalenz steigt weiter an. Als genetische Prädisposition für die verstärkte Immunantwort gelten die HLA-Allele HLA-DQ2 und HLA-DQ8. (13)

4.2.1. Pathophysiologie – harmloser Täter, starke Reaktion

Wie löst nun Gluten, ein harmloses Protein, diese Erkrankung aus? Bei an Zöliakie erkrankten Personen gelangt Gluten durch eine nicht intakte Zellbarriere in die Mukosa und es wird durch das Enzym Tissue-Transglutaminase zu neuen Antigenen umgewandelt. Diese werden von dendritischen Zellen, den CD4-T-Helferzellen, präsentiert. Das Immunsystem schaltet auf Angriff. Plasmazellen produzieren IgA- und IgG-Antikörper die gemeinsam mit T-Killerzellen die Dünndarmzellen schädigen. Diese Entzündungsreaktion führt zur Zottenatrophie und zwar vor allem in den proximalen Dünndarmabschnitten. Die Verdauungsfläche ist somit verkleinert und beeinträchtigt, der Körper versucht mehr recht als schlecht, den Verlust der Zotten mit einer Hyperplasie der Krypten auszugleichen. (13) (14) (6)

Die Histopathologie nutzt auch genau diese sichtbaren Veränderungen: Anzahl der epithelialen Entzündungszellen, Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie, um die Zöliakie in 3 Schwere-Grade nach „Marsh-Oberhuber“ einzuteilen. (15)

4.2.2. Klinik und Diagnostik – Die Farben des Chamäleons

Die Symptome dieser Erkrankung sind ausgesprochen vielfältig und sie wird deshalb auch das „Chamäleon der Gastroenterologie“ genannt. Man sollte sich am besten vor Augen halten, welche Folgen eine chronische Inflammation und eine verminderte Nahrungsverdauung haben können. Typische gastrointestinale Symptome sind chronische Diarrhoe, aber auch chronische Obstipation, geblähtes Abdomen und abdominelle Schmerzen. Darüber hinaus können zahlreiche extraintestinale Manifestationen auftreten, etwa unklarer Gewichtsverlust, chronische Müdigkeit, eine verspätete Pubertät, Amenorrhoe, Gelenkbeschwerden, Knochendichteverlust, Anämie, Eisenmangel und Vitaminmangel.

Hat man nun eine Patient*in, bei der man eine Zöliakie vermutet, muss man vor der Diagnostik sicherstellen, dass zurzeit nicht auf Gluten verzichtet wird und ausreichend verzehrt wird. Wie bereits erwähnt, beginnen Plasmazellen Antikörper (AK) zu produzieren. Die AK, die für diese Erkrankung am spezifischsten sind, sind die gegen Gewebstransglutaminase 2 (TG-2) und Endomysium (EMA). In der Diagnostik untersucht man vorzugsweise aus Kostengründen AK der Gruppe IgA. Deshalb muss man auch den Gesamt-IgA-Wert untersuchen. Bei einem IgA-Mangel (2-4% der Patient*innen) sind die Ergebnisse nicht zuverlässig zu interpretieren und man untersucht AK der Gruppe IgG. Liegt eine positive Serologie vor, entnimmt man im proximalen Dünndarmabschnitt mehrere Gewebeproben. Die Zöliakie gilt bei positiven AK und einem histopathologischen Bild von Marsh 2 oder 3 als gesichert. Bei Kindern verzichtet man bei sonst typischen Befunden oft auf die Biopsie, weil der Eingriff natürlich stressbehaftet ist. Eine Kapselendoskopie bietet einen Überblick über den manchmal nur fleckförmigen Befall des Dünndarms.

Nun gibt es zwei Sonderformen, die in der Praxis die Diagnostik erschweren. Typische Antikörper ohne Zottenatrophie und sogar das Gegenteil, eine Zottenatrophie ohne die Antikörper. Im ersten Fall spricht man von einer Potentiellen Zöliakie, die Antikörper sind vorhanden und es besteht das ernste Risiko einer Zottenatrophie. In dieser Situation verordnet man eine glutenfreie Diät und nehmen die AK ab, so ist die Zöliakie bestätigt. Im zweiten Fall muss vorerst genau nachgeforscht werden, da zahlreiche andere Auslöser für die Atrophie in Frage kommen. Lässt sich keine Ursache finden und sind die HLA-Allele typisch für eine Zöliakie, so muss auch hier auf Gluten verzichtet werden und man spricht von einer seronegativen Zöliakie. (15) (16)

4.2.3. Therapie – Leben ohne Gluten

Die Therapie besteht heute noch in einer lebenslangen Diät ohne Gluten und damit der Verzicht auf Getreidesorten wie Weizen, Roggen, Gerste und Dinkel. Unter strikter Diät verschwinden die Symptome und die Schleimhaut kann sich histologisch erholen.

Zudem gibt es vielversprechende Ergebnisse dazu, in Zukunft medikamentös die Transglutaminase 2 zu hemmen und dadurch die Symptome lindern zu können.

Leider zeigt sich bei einigen Patient*innen trotz Diät-Compliance keine Besserung oder es kommt zu einem Wiederauftreten der Beschwerden, hier spricht man von einer refraktären Zöliakie. Diese und unbehandelte Patient*innen haben ein stark erhöhtes Risiko, an einem Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphom oder einer ulzerativen Jejunitis zu erkranken. Vor allem bei Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Anämie und Gewichtsverlust muss an diese Komplikationen gedacht werden. (17) (15)

4.3. Morbus Crohn – eine chronische Entzündung

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED), die sich durch schubweise verlaufende Entzündungsstellen im gesamten Verdauungsapparat auszeichnet. Die Entzündung ist, anders als bei Colitis ulcerosa, in allen Schichten der Darmwand erkennbar. Am häufigsten tritt diese Erkrankung zwischen 15 und 25 Jahren auf, kann jedoch Menschen jeder Altersgruppe betreffen. (18) (9)

4.3.1. Pathophysiologie – Wenn Barrieren versagen

Mehrere Faktoren scheinen für die Krankheitsentstehung verantwortlich zu sein. Umweltfaktoren wie Rauchen, Medikamente, Ernährung und Luftverschmutzung erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsausbruchs. Neben Umwelteinflüssen spielt auch die Genetik eine wichtige Rolle und es wurden über 100 genetische Marker identifiziert, die mit Morbus Crohn assoziiert sind. Genetische und umweltbedingte Einflüsse können zu einer gestörten Immunbarriere führen. Dadurch wird das Immunsystem vermehrt der Darmflora ausgesetzt und dies löst eine überschießende Entzündungsreaktion aus. (18) (9)

4.3.2. Klinik und Diagnostik – Über den Darm hinaus

Über welche Symptome klagen die Patient*innen? Zu den gastrointestinalen Symptomen gehören Bauchschmerzen, Diarrhoe und Gewichtsverlust. Des Weiteren kommt es gerne zu Fistelbildungen und Strikturen im Darm. Morbus Crohn kann zudem extraintestinale Symptome z.B. Arthritis, Uveitis und Mundgeschwüre verursachen.

Die Diagnostik beginnt so wie jedes Mal mit einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung. Vor allem in der Analregion muss auf Abszesse, Fissuren oder Fisteln geachtet werden. Im Blutbild sieht man oftmals Mangelerscheinungen wie Blutarmut, Eisenmangel und geringer Vitamin-D-Gehalt. Zur Unterscheidung zu einer funktionellen Erkrankung misst man das Calprotectin im Stuhl. Als nächstes müssen Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein bestimmt, eine Infektion ausgeschlossen und eine Erregerdiagnostik durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine chronische entzündliche Darmerkrankung erfolgt eine Ileocoloskopie mit Biopsien. Typische Befunde sind ein diskontinuierlicher Befall, Ulzerationen und granulomatöse Entzündung. Da wie bereits erwähnt der gesamte Verdauungsapparat betroffen sein kann, werden mittels einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

(ÖGD) auch die oberen Abschnitte beurteilt. Um zu erkennen wie weit sich die Erkrankung im Dünndarm ausgedehnt hat und um Probleme außerhalb des Darms festzustellen, wird eine Magnet-Resonanz-Tomografie mit oralem Kontrastmittel (Enteroklysma-MRT) durchgeführt. (18) (9)

4.3.3. Therapie – Eingriff in den Immunsignalweg

Bei der Therapie setzt man an verschiedenen Punkten des Immunsignalweges an, etwa mittels Steroide, Immunmodulatoren wie z.B. Azathioprin und Methotrexat und Antikörpern z.B. gegen TNF-alpha und Interleukine sowie zuletzt small molecules. Man verabreicht initial höhere Dosen der steroidsparenden Medikamente, in der Erhaltung sollte auf Steroide verzichtet und die Dosis anderer Medikamente reduziert werden. (9) (18)

4.4. Colitis Ulcerosa – Problem des Dickdarms

Auch Colitis Ulcerosa (CU) ist eine CED, die in vielerlei Hinsicht Morbus Crohn ähnelt. Allerdings betrifft sie nur den Dickdarm mit Beginn im Rektum und schreitet kontinuierlich, aber in abnehmender Intensität Richtung proximalem Dickdarm fort. Es sind außerdem nicht alle Wandschichten von der Entzündung betroffen, sondern nur Mukosa und Submukosa. Colitis Ulcerosa hat ihren Erkrankungsgipfel erst mit 30 bis 40 Jahren. Die höchste Inzidenz ist in Nordeuropa. (19) (6)

4.4.1. Pathogenese - Altbekanntes

Die Pathogenese ist ähnlich der von Morbus-Crohn und es handelt sich um ein Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren, Defekte in der Darmbarriere und einer dysregulierten Immunantwort. Zu den bedeutenden Risikofaktoren zählen familiäre Krankheitsbelastung, Medikamente wie etwa Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) und Kontrazeptiva. (19) (6)

4.4.2. Klinik und Diagnostik - Blick in den Dickdarm

Die Erkrankung präsentiert sich am häufigsten durch Blut im Stuhl und Diarrhoe. Weitere Symptome sind Proktitis, Inkontinenz, Müdigkeit und nächtlicher Stuhlgang. Bei schweren Verläufen können auch Fieber und Gewichtsverlust vorkommen. Eine gefürchtete Komplikation ist das toxische Megakolon. Es kann durch die Entzündungsprozesse ausgelöst werden, hier kommt es zu einer Dilatation des Dickdarms und es droht eine Perforation. Kann man sich zumindest bei CU nur auf den Darm konzentrieren? Nein, wie bei Morbus Crohn zeigen sich extraintestinale Symptome, das häufigste ist die periphere Arthritis.

Die Veränderungen im Blut, in dem man Mangelerscheinungen beobachten kann, und im Stuhl ähneln stark denen von Morbus Crohn. Um die Diagnose Colitis Ulcerosa endgültig stellen zu können, muss eine Endoskopie mit Biopsie-Entnahme durchgeführt werden. In der Endoskopie sieht man einen Verlust der normalen Gefäßzeichnung, Erosionen, Ulzerationen und Blutungen. Histologisch lassen sich vermehrt Lymphozyten und Plasmazellen, verkürzte Krypten und häufig auch Kryptenabszesse feststellen. Die Erkrankung beginnt im Rektum und die Entzündung betrifft nur die Mukosa und Submukosa. (6) (19)

4.4.1. Therapie – Vom Entzündungshemmer bis zur Operation

Das Ziel in der Therapie ist es, die klinischen Symptome zu beseitigen und eine Heilung der Schleimhaut zu ermöglichen.

Als nächstes folgt die vereinfachte Beschreibung des Therapieschemas je nach Schweregrad. Bei leichter bis moderater Colitis Ulcerosa verwendet man 5-Aminosalicylate, es ist kein Steroid und wirkt entzündungshemmend; sollte es nicht ausreichen, gibt man zusätzlich Steroide. Bei moderater bis schwerer CU verwendet man Steroide, Thiopurine und Biologika wie Anti-TNF-alpha Medikamente. Bei schwersten Verläufen wie dem toxischen Megakolon oder nicht kontrollierbaren Blutungen verabreicht man sofort intravenös Kortikosteroide und eine Kolektomie kann nötig sein. (20) (19)

4.5. Mikroskopische Colitis – die unterschätzte Ursache

Die mikroskopische Colitis ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, die durch wässrigen Durchfall ohne makroskopische Veränderungen charakterisiert ist. Sie tritt vor allem bei älteren Patient*innen (F>M) auf und ist für ca. 4-13% der chronischen Durchfälle verantwortlich. (21) (22)

4.5.1. Pathogenese - unklare Ursache, viele Risikofaktoren

Die Pathogenese ist noch nicht abschließend geklärt und es werden verschiedene Mechanismen und Risikofaktoren als mögliche Ursachen in Betracht gezogen. Die mikroskopische Colitis ist auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert, wie etwa der rheumatoiden Arthritis, Diabetes mellitus und eben auch der Zöliakie. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen und Medikamente wie Antihistaminika und nichtsteroidale Antiphlogistika. Bei der mikroskopischen Colitis konnten eine erhöhte Chlorid-Sekretion und verminderte Chlorid- und Natriumabsorption beobachtet werden und sie fällt somit in die Kategorie der sekretorischen Diarrhoe. (21) (22)

4.5.2. Klinik und Diagnostik – ein auffälliges Muster

Typisch für diese Erkrankung ist eine chronische, wässrige Diarrhoe, die vor allem in der Nacht und in den frühen Morgenstunden auftritt. Die Symptome können sich allmählich fortschreitend oder auch plötzlich manifestieren. Die Diarrhoe kann zu abnormalem Gewichtsverlust führen.

Als extraintestinale Symptome sind Uveitiden und Arthralgien möglich.

Nun befassen wir uns mit der Diagnostik.

Im Prinzip handelt es sich um eine Ausschlussdiagnostik und andere Differentialdiagnosen, wie die Zöliakie werden zuerst ausgeschlossen. Auch ein Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) oder eine Stuhlprobe werden durchgeführt und auf bakterielle Erreger überprüft. Eine Abklärung hinsichtlich parasitärer Infektionen muss ebenfalls erfolgen. Eine sichere Bestätigung erhält man mittels mehrerer Biopsien, die im Rahmen einer Koloskopie entnommen und histologisch untersucht werden. Es lassen sich zwei Typen unterscheiden: Die kollagene Kolitis, die ein verdicktes subepitheliales Kollagenband aufweist und die lymphozytäre Kolitis, bei der vermehrt intraepitheliale Lymphozyten vorkommen. (21)

4.5.3. Therapie – Ursachen meiden, Entzündung behandeln

Bei der Therapie gilt es, mögliche Risikofaktoren wie das Rauchen und gewisse Medikamente zu erkennen und nach Möglichkeit zu vermeiden (21). Für die medikamentöse Behandlung verwendet man Budesonid, ein orales Glukokortikoid, das klinisch und histopathologisch zu einer deutlichen Besserung führt. Nach einer klinischen Remission, werden jedoch einige Patient*innen rückfällig und eine niedrige Erhaltungsdosis kann nötig sein. Alternativ verwendet man Wismut-Präparate und anti-TNF-alfa Medikamente. (23)

4.6. Reizdarmsyndrom – Häufig und komplex

Man spricht vom Reizdarmsyndrom, wenn auf den Darm bezogene Beschwerden wie Bauchschmerzen und veränderter Stuhlgang länger als 3 Monate andauern und die Beschwerden so stark sind, dass die Patient*innen deswegen ärztliche Hilfe aufsuchen. Ich möchte auch hier nur die Prävalenz von ca. 15% kurz erwähnen, um zu verdeutlichen wie häufig diese Erkrankung doch vorkommt. Frauen sind häufiger betroffen und die Erstvorstellung beim Arzt ist meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. (24) (25)

4.6.1. Pathogenese – Mehr als nur Stress

Das Reizdarmsyndrom tritt vermehrt bei Stress und psychischen Belastungen auf, ist jedoch keine rein funktionelle Krankheit. Vielmehr könnten Mikrobiomveränderungen oder eine gestörte Barrierefunktion und dadurch niederschwellige Entzündungsprozesse mitursächlich sein. Ausgeschüttete Mediatoren wie Histamin steigern die Schmerzwahrnehmung und führen somit zu typischen Beschwerden. Die Reize aus dem Darm stören auch die Hirn-Darm-Achse dahingehend, dass Hormone und autonome Nervenreize die Darmperistaltik verändern. Wie besprochen, führt eine Hypermotilität zu einer verkürzten Verdauungszeit sowie eine Hypomotilität des Dünndarms und damit die Besiedlung mit Bakterien, zu Diarrhoe. Beim Reizdarmsyndrom können beide Formen vorkommen. (24) (26) (6)

Je nach vorherrschender Symptomatik wird das Reizdarmsyndrom in unterschiedliche Typen unterteilt:

- Reizdarmsyndrom mit Durchfall, Weicher Stuhl in >25% der Fälle
- Reizdarmsyndrom mit Verstopfung, harter Stuhl in >25% der Fälle
- Reizdarmsyndrom mit vorherrschenden Schmerzen

Es sind noch weitere Subtypisierungen möglich. (25)

4.6.2. Klinik und Diagnostik – Verdauung und Psyche

Klinisch präsentieren sich Patient*innen mit Reizdarmsyndrom mit postprandialem Völlegefühl, epigastrischen Schmerzen, Durchfall, Blähungen und/oder Verstopfung. Die Diagnose stellt sich aus der Anamnese, in der man neben den Symptomen, besonders auf psychische Belastung wie Depression, Stress und Angst achtet. Zudem müssen andere möglicher Ursachen wie Zöliakie, Motilitätsstörungen und eben auch die Fehlbesiedelung des Dünndarmes mit Bakterien ausgeschlossen werden. Weiters müssen die Laborwerte unauffällig sein, sprich: Calprotectin, CRP, TSH und Blutbild im Normbereich und es darf kein Eisenmangel bestehen. (25) (24) (26)

4.6.3. Therapie – Viele Möglichkeiten

Bei der Therapie gilt es mögliche Auslöser wie z.B. gewisse Nahrungsmittel, Medikamente oder psychologische Belastungen ausfindig zu machen. Hier bietet sich das Führen eines Symptomtagebuchs an, um Zusammenhänge zu erkennen. Den Erkrankten werden eine FODMAP-Diät zur Austestung auf Unverträglichkeiten und darmfokussierte Hypnotherapie empfohlen, die zweite Wahl ist zudem eine kognitive Verhaltenstherapie.

Nun zu den medikamentösen Möglichkeiten: Mittels Rifaximin oder Probiotika versucht man, das Mikrobiom positiv zu beeinflussen, während Neurotransmittermodulatoren wie trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) die Darm-Hirn-Achse gezielt modulieren. Symptomatisch verwendet man z.B. Loperamid gegen die Diarrhoe oder Spasmolytika gegen Bauchschmerzen. (26) (24)

5. Ikterus

Als Ikterus bezeichnet man die Gelbfärbung von Geweben und Körperflüssigkeiten infolge eines erhöhten Bilirubinspiegels. Die Verfärbung der Haut wird meist ab ca. 3mg/dl Bilirubin erkannt und die der Skleren schon etwas früher. Je nachdem an welcher Stelle des Bilirubin-Wegs sich das Problem befindet, unterscheidet man 3 Formen:

- prähepatischer Ikterus
- intrahepatischer Ikterus
- posthepatischer Ikterus (27)

5.1. Bilirubinstoffwechsel

Um die drei Formen verstehen zu können, wollen wir den Bilirubinstoffwechsel vorher noch einmal kurz wiederholen. Der Großteil des Bilirubins entsteht durch den Abbau des Blutbestandteils Häm, es wird in der Milz, Leber und dem Knochenmark abgebaut. Beim Abbau entsteht unkonjugiertes bzw. indirektes Bilirubin, das bedeutet, dass es noch nicht wasserlöslich, sondern fettlöslich ist. Es kann leicht die Bluthirnschranke und die Plazenta überwinden. Im Blut wird es gebunden an Albumin zur Leber transportiert. (27) (6) (10)

In den Leberzellen werden dem Bilirubin Zuckermoleküle angehängt, es ist nun wasserlöslich und man spricht von konjugiertem bzw. direktem Bilirubin. Das für diesen Vorgang benötigte Enzym ist die UDP-Glucuronosyltransferase.

Als nächstes gelangt das konjugierte Bilirubin aus den Leberzellen als Bestandteil der Galle in die Gallenwege und über evtl. Zwischenspeicherung in der Gallenblase in den Darm und wird letzten Endes über den Stuhl ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird rückresorbiert und mit dem Harn als Urobilinogen ausgeschieden. Je weniger Bilirubin bzw. Urobilinogen in den Stuhl oder Harn gelangt, desto heller ist dieser. (10) (28) (6)

5.2. Prähepatischer Ikterus

Beim prähepatischen Ikterus ist zu viel unkonjugiertes Bilirubin im Blut nachweisbar. Es kommen mehrere Ursachen in Frage, so kann die Leber mit der Konjugation überfordert sein, wenn zu viel Bilirubin gebildet wird. Ein starker Anstieg der Bilirubinproduktion ist bei der Hämolyse zu beobachten, bei der Erythrozyten vermehrt abgebaut werden.

Mögliche Auslöser dafür sind unter anderen eine Thalassämie, autoimmune oder medikamentös induzierte Immunphänomene oder der Abbau von großen Hämatomen.

Damit das unkonjugierte Bilirubin im Blut transportiert werden kann, muss es an Albumin gebunden sein. Ist zu wenig Albumin vorhanden oder sind seine Bindungsstellen besetzt, so steigt das freie Bilirubin an. Auch gewisse Pharmaka können einen Ikterus verursachen, in dem sie an Albumin binden oder die Aufnahme von Bilirubin in die Leberzellen behindern. (27) (28) (6)

5.3. Intrahepatischer Ikterus

Das ursächliche Problem befindet sich in der Leber selbst, meist liegt zu viel wasserlösliches und wasserunlösliches Bilirubin vor.

Kommen wir nun zur ersten Ursache dieser Form, eine zu geringe Konjugation durch das dafür notwendige Enzym UDP-Glucuronosyltransferase. Es wird zwar Bilirubin in normaler Menge gebildet, doch diese Menge ist für das Enzym bereits zu hoch und unkonjugiertes Bilirubin staut sich an. Die leichtere Form tritt beim genetisch bedingten Gilbert-Meulengracht-Syndrom auf und die schwerere beim Crigler-Najjar-Syndrom.

Als nächstes gehen wir auf die Leberzellschäden und die intrahepatische Cholestase ein. Leberzellschäden können z.B. durch Medikamente, Alkohol oder eine nicht alkoholische Fettleber entstehen. Weltweit betrachtet entstehen sie am häufigsten durch virale Infektionen wie Hepatitis B und C. Die Leberschädigung kann zu einer Leberzirrhose führen, bei der ein so großer Anteil der Zellen geschädigt ist, dass die Leber ihre Stoffwechselfunktionen nur noch unzureichend erfüllen kann. Infolge der ausgeprägten Schädigung gelingt auch die Abgabe von konjugiertem Bilirubin in die intrahepatischen Gallengänge nicht mehr. Auch bei Autoimmunerkrankungen wie der Autoimmunhepatitis, primär sklerosierenden Cholangitis und erblichen Stoffwechselsyndromen, wie etwa beim Rotor-Syndrom kann sich eine intrahepatische Cholestase entwickeln. (28) (27) (29)

5.4. Posthepatischer Ikterus

Vereinfacht gesagt gehören alle Ursachen, die nach der Leber zu einem Stau des konjugierten Bilirubins führen, zu dieser Form. So kann ein Gallenstein oder ein Cholangiokarzinom den Abfluss behindern. Entzündungen der Gallenwege durch Erreger oder Strikturen der Gallengänge verursachen ebenfalls einen Stau des Abflusses. Nicht nur von innen, sondern auch von außen können die Gallengänge verengt werden, z.B. bei einem Pankreaskopfkarzinom oder einer Pankreatitis. (28)

5.5. Diagnose Weg

Die Diagnosefindung beginnt mit einer ausführlichen Anamnese. Hier gilt es Risikofaktoren, wie den Alkoholkonsum und die eingenommenen Medikamente zu erfragen, genauso wie körperliche Symptome. Fieber und andere Infekt-Zeichen lassen eine erregerbedingte Ursache, wie eine Virus-Hepatitis oder Schmerzen eine Stein-Cholangitis vermuten. Berichtet jemand über Gewichtsverlust, können maligne Erkrankungen ursächlich dafür sein. Weitere Symptome sind Juckreiz, Bauchschmerzen und natürlich die Gelbfärbung.

Bei der körperlichen Untersuchung achtet man auf Zeichen einer chronischen Lebererkrankung. Bei einem Ausfall der Leber kann es zu mentalen Auffälligkeiten, Blutergüssen, Spider-Nävi, Gynäkomastie, einem Palmarerythem und einer vergrößerten und druckempfindlichen Leber kommen.

Nun zum Labor - man untersucht das konjugierte und unkonjugierte Bilirubin, die Prothrombinzeit und Albumin, das Protein mit dem das Bilirubin zur Leber transportiert wird. Um Anämien oder eine Hämolyse zu identifizieren, hilft ein großes Blutbild mit peripherem Blutausschlag. Weiters werden bei der Hämolyse viele Erythrozyten abgebaut und beim Abbau entsteht freies Hämoglobin. Haptoglobin bindet das Hämoglobin, freies Haptoglobin wird deshalb bei einer Hämolyse aufgebraucht und ist nun im Blut niedriger. - Als nächstes schauen wir uns an, wie man zwischen Leberschädigung und Gallestau unterscheidet. Zu hohe Aspartat-Transaminase (AST) und Alanin-Transaminase-Werte (ALT) sind Hinweise für eine Leberzellschädigung. Sind hingegen die alkalische Phosphatase und die Gamma-Glutamyltransferase betont erhöht, spricht dies für einen Stau der Galle. Bei unklarer Ursache werden weiterführende Tests zum Ausschluss von Infektionen und Autoimmunerkrankungen durchgeführt.

Eine schnelle, einfache Möglichkeit, um eine Leberzirrhose sowie Obstruktionen der Gallengänge oder Gefäße festzustellen, ist der Ultraschall. Andere Möglichkeiten der Bildgebung sind endoskopische Verfahren, eine Computertomographie, ein MRT oder eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP). Ist die Ursache danach noch immer unklar, wird eine ultraschallgezielte Biopsie aus der Leber entnommen. (30) (31) (28)

Bei den nachfolgenden Erkrankungen wird nur noch auf spezielle Symptome und Untersuchungen eingegangen.

5.6. Hämolytische Anämie – Wenn Erythrozyten zu früh zerfallen

Kommen wir als erstes zu einer möglichen prähepatischen Ursache des Ikterus, die hämolytische Anämie. Normalerweise leben Erythrozyten ca. 120 Tage und werden danach vorzugsweise in der Milz abgebaut. Bei der Hämolyse beginnt der Abbau aber schon früher und die Lebensdauer der roten Blutkörperchen ist verkürzt. Der klinische Verlauf reicht von chronisch bis akut lebensbedrohlich. (32) (33)

5.6.1. Pathogenese – Innere Defekte und äußere Angriffe

Die Ursachen der Hämolyse lassen sich in zwei Gruppen einteilen, extrinsisch und intrinsisch.

- Intrinsisch: Der Fehler liegt innerhalb der Erythrozyten, Ursachen dieser Kategorie sind meist erblich bedingt. Beispiele hierfür sind die hereditäre Sphärozytose, ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder die Sichelzellanämie.
- Extrinsisch: Hier liegt das Problem nicht bei den Erythrozyten. Die Ursachen sind in der Regel erworben. Auslöser sind: Medikamente, immunologische Prozesse, Infektionen und Hämolyse durch pathologische Mechanismen innerhalb der Gefäße.

Sind die Erythrozyten von Beginn an fehlerhaft oder werden z.B. durch Medikamente geschädigt, werden sie vermehrt abgebaut. Es fällt beim Hämoglobinabbau vermehrt Bilirubin an und wenn dies die Stoffwechselleistung der Leber übersteigt, kommt es zum Ikterus. Die Niere schüttet vermehrt Erythropoetin aus, um dem Verlust entgegenzuwirken und das Knochenmark

erhöht die Produktion von Erythrozyten, die nun vermehrt unreif als Retikulozyten in den Blutkreislauf entlassen werden. (33) (32)

5.6.2. Klinik und Diagnostik – Von Ikterus bis Blässe

Die Blutarmut äußert sich durch Ikterus, Müdigkeit, Schwäche, Schwindel und Blässe. Häufig ist die Milz vergrößert und Thrombosen können auftreten. In hämolytischen Krisen kommen Schocksymptome, Hämaturie und Fieber hinzu. Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung sind Labortests, morphologische Untersuchungen und weiterführende Spezialtests der Schlüssel zur korrekten Diagnose. Besonders wichtige Laborwerte sind:

- Retikulozytenzahl: Sie ist bei einer kompensatorischen Produktion erhöht
- Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (MCH) und Erythrozytenvolumen (MCV): Es hilft, zwischen Normo-, Mikro- oder Makrozytärer Anämie zu unterscheiden
- Unkonjugiertes Bilirubin und LDH: Sind bei Hämolyse erhöht
- Haptoglobin: Ist bei Hämolyse erniedrigt, da es das Hämoglobin bindet
- Urin: eine Hämoglobinurie ist feststellbar

Membrandefekte und Fragmentierungen der Erythrozyten lassen sich schnell und einfach mittels eines peripheren Blutausstrichs entdecken. Zur Abklärung der Ursache können auch Spezialtests notwendig sein, z.B. Gentests, Testung der Enzyme und der Coombs-Test. (33) (32)

5.6.3. Therapie – Ursache stoppen

Bei der Therapie gilt es, die Ursachen gezielt zu behandeln, um Komplikationen wie Thrombosen oder Organversagen zu verhindern. Bei z.B. der Autoimmunhämolyse sind Glukokortikoide das Mittel der Wahl und bei der medikamenteninduzierten Anämie reicht es häufig diese abzusetzen. Bei Patient*innen mit einer schweren, symptomatischen Anämie verabreicht man Bluttransfusionen. Zerstört die Milz die Erythrozyten vorzeitig, dann kann eine Splenektomie hilfreich sein. (33) (32)

5.7. Hepatitis C – Lange Zeit stumm

Sie ist einer der häufigsten Auslöser einer chronischen Lebererkrankung und führt im Endstadium zur Leberzirrhose (20% der Patient*innen) und zu Krebserkrankungen (10% der Patient*innen). Die Inzidenz ist regional stark unterschiedlich und die höchste Inzidenz besteht im östlichen Mittelmeerraum. (34) (35) Bei uns schwindet die Bedeutung allmählich, weil sie seit 10 Jahren perfekt heilbar ist, leider ist sie jedoch noch in sozialen Randgruppen häufiger anzufinden. (36) (37)

5.7.1. Infektionsquellen – Wieso ist es so häufig?

Was sind die häufigsten Infektionsquellen? Vor allem in Ländern mit niedrigem Hygienestandards sind zahnärztliche Eingriffe, die Gabe von Blutprodukten und Hämodialyse im hohen Maße mit HCV vergesellschaftet. Die Wiederverwendungsrate von Injektionsgeräten, die eine potentielle Gefahr für eine HCV-Infektion darstellen, beträgt im östlichen Mittelmeerraum 14% und in Südostasien 5%. In Industrieländern entsteht der Großteil der Neuinfektionen jedoch durch die intravenöse Zufuhr von Drogen und eine unzureichende Nadelhygiene (needle-sharing). Eine weitere mögliche, aber seltene Infektionsquelle ist ungeschützter Geschlechtsverkehr (vor allem bei „men who have sex with men“). (35) (36)

5.7.2. Klinik und Diagnostik – Unter dem Radar

Mit welchen Symptomen präsentieren sich Patient*innen?

Typische Symptome sind:

- Dunkler Urin
- Gelbsucht
- Müdigkeit
- Bei chronischem Verlauf Symptome der Leberzirrhose

Es gibt jedoch zwei Haken an der Sache, die Symptome treten erst nach zwei bis zwölf Wochen auf und 80% mit einer akuten Infektion zeigen überhaupt keine Symptome.

Für die Diagnostik untersucht man das Blut auf Anti-HCV-Antikörper, die ab ca. 7 Wochen nachweisbar sind. Bei positivem Ergebnis bestimmt man zusätzlich die Konzentration der HCV-RNA. Braucht man z.B. nach einer Nadelstichverletzung im Krankenhaus ein schnelleres Ergebnis, so misst man als erstes die HCV-RNA. Die RNA ist nämlich schon ab einer Woche nachweisbar. Liegt nun eine bestätigte Infektion vor, untersucht man, ob auch eine Hepatitis A-, B- oder HIV-Infektion vorliegt und ob die Leber bereits fibrosiert ist. Die Leberdichte und somit den Grad der Fibrosierung misst man mit einer speziellen Ultraschalluntersuchung, der Elastographie. (37) (35)

5.7.3. Therapie – Behandlung bringt Heilung

Das Besondere ist, dass die akute HCV-Infektion im Allgemeinen nicht therapiert wird, es besteht keine erhöhte Mortalität in der akuten Phase und 10% bis 50% heilen spontan aus. Eine chronische Infektion wird mit antiviralen Substanzen behandelt und ist dadurch in den meisten Fällen heilbar. (35) (37)

5.8. Leberzirrhose – Endstadium mit vielen Gesichtern

Die Leberzirrhose ist das Endstadium vieler chronischer Lebererkrankungen. Sie ist durch die Entwicklung von Narbengewebe (Fibrose), einer gestörten Leberfunktion und einer veränderten Struktur des Lebergewebes charakterisiert. Mit der schlechten Leberfunktion gehen auch schwerwiegende Komplikationen wie Leberversagen, Blutungen und Aszites einher. (38) (29) (10)

Schätzungsweise versterben pro Jahr 170 000 Menschen in Europa aufgrund einer dekompenzierten Zirrhose. Zudem ist sie ein erheblicher Risikofaktor für das Hepatozelluläre Karzinom, die weltweit dritthäufigste krebsbedingte Todesursache. (39) In Österreich sind die Sterbefälle durch Leberkrebskrankungen allerdings deutlich seltener (887/Jahr). (40)

5.8.1. Pathogenese – Vernarbung und Umbau der Leber

Die Entstehung der Leberzirrhose ist in der Regel das Ergebnis einer jahrelangen chronischen Leberschädigung. Häufige Ursachen sind Alkoholabusus, Steatohepatitis, eine chronische Virushepatitis oder andere chronische Entzündungen der Leber. Bei der chronischen Entzündung kommt es zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, Zytokinen, Chemokinen und weiterer Mediatoren.

Wie reagiert die Leber darauf? Durch die Entzündung kommt es zur Zerstörung der normalen Läppchen und Gefäßstruktur und zur vermehrten Bildung von Bindegewebe. Das Fortschreiten dieser Fibrose führt dazu, dass die Leber ihre Aufgaben nicht mehr richtig erfüllen kann und

damit z.B. das Bilirubin ansteigt. Durch die Bindegewebsvermehrung, Regeneratknoten und gestörte Gefäßarchitektur kommt es zur Erhöhung des Pfortaderdrucks. Die Folgen sind Ösophagusvarizen, aufgrund des Leber-Umgehungskreislaufs und Aszites. (29) (10) (39)

5.8.2. Klinik und Diagnostik – Zeichen des Funktionsverlust

Die auftretenden Symptome sind ähnlich denen von Hepatitis C, zudem zeigen sich mehrere Pathologien, wenn die Leber ihre Aufgaben nicht mehr wahrnehmen kann:

- Spider Nävi, Palmarerythem und Gynäkomastie, treten aufgrund des verminderten Östrogenabbaus auf
- Aszites, Grund dafür ist das Zusammenspiel von erhöhtem Pfortaderdruck und zu wenig Albumin
- Ikterus
- periumbilikale Venenzeichnungen (Caput medusae) treten so wie Ösophagusvarizen auf, weil das venöse Blut die Leber umgehen muss
- Neurologische Auffälligkeiten, weil schädliche Stoffe nicht abgebaut werden

Gut ein Drittel der Patient*innen weiß jedoch gar nichts von ihrer Erkrankung, da eine kompensierte Zirrhose vorerst asymptomatisch bleibt. Im Ultraschall lässt sich die Zirrhose gut darstellen. Zu den Merkmalen einer Zirrhose zählen eine noduläre Leber und das Gewebe erscheint „grob“ im Bild. Die genauere Methode ist die transiente Elastographie, dies ist ein Ultraschallverfahren mit einem speziellen Schallgerät, das die Steifigkeit der Leber misst. (29)

5.8.3. Therapie – Von Diuretika bis Lebertransplantation

Als erstes gilt es, eine weitere Schädigung zu vermeiden, das bedeutet ein Verzicht auf Alkohol, Gewichtsreduktion, Überprüfen der Medikamente und eine gesunde Ernährung. Die Leberfunktion, das Stoffwechselprofil und der Grad der Zirrhose werden alle sechs Monate kontrolliert. Bei der Behandlung gilt es, die Komplikationen in den Griff zu bekommen. So behandelt man z.B. den Aszites mit Diuretika und einer eiweißreichen Ernährung. Lässt sich der Aszites so noch immer nicht beseitigen, legt man einen Shunt namens transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) an, um das venöse Blut in der Leber vorbei zu leiten. Um eine Blutung der Ösophagusvarizen zu verhindern, legt man endoskopisch eine Ligatur an und verordnet Betablocker. Kurativ ist einzig und allein die Lebertransplantation. (38) (29)

5.9. Gallensteine (Cholangiolithiasis) – Häufig, oftmals harmlos, manchmal gefährlich

In Europa haben bis zu 20% eine Gallenblasensteinerkrankung und es ist die häufigste Ursache für einen Krankenhausaufenthalt in der Gastroenterologie. Die Prävalenz nimmt weiter zu, doch ist es keineswegs eine neue Erkrankung, selbst bei ägyptischen Mumien fand man bereits Gallensteine. Der Stein kann zu einer Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis) führen. Verschließt er den Ausführungsgang (=Choledocholithiasis) oder sind die Gallenwege aufgrund einer Entzündung (Cholangitis) nicht mehr durchgängig, so führt dies zu Ikterus. (41) (42) (10)

5.9.1. Pathogenese – Cholesterin und Bilirubin

Die Gallensteine kann man in drei Arten einteilen. Die erste Form sind die Cholesterinsteine, sind zu wenig Gallensäuren vorhanden, bleibt das Cholesterin nicht mehr in Lösung und fällt aus. Begünstigt wird dies bei einer Hypomotilität der Gallenblase. Die zweite Form sind Pigmentsteine, sie entstehen bei einer erhöhten Bilirubinkonzentration. Die Ursachen für erhöhtes Bilirubin kennen wir ja bereits. Auch gemischte Steine können vorliegen, dies ist die dritte Form.

Die Risikofaktoren kann man sich am besten mit der 6F-Regel merken:

- Female: Frauen sind häufiger betroffen als Männer
- Forty: Gallensteine sind im höheren Alter häufiger (>40)
- Fair: helle Haut
- Fat: Übergewicht begünstigt die Steinentstehung
- Fertile: weibliche Geschlechtshormone steigern die Cholesterinaufnahme in der Leber
- Family: familiäre Vorbelastung

(10)

5.9.2. Klinik und Diagnostik – Koliken und Ultraschallblick

Gelbsucht, Fieber und Schmerzen im Oberbauch sind die Leitsymptome von Gallenwegserkrankungen. Wie beschreibt eine Patient*in eine Gallenkolik? Die krampfartigen Schmerzen sind im Oberbauch vor allem rechts, dauern mehr als 15 min an und sind deutlich erinnerlich. Der Schmerz kann zudem in die rechte Schulter oder Rücken ausstrahlen und mit Übelkeit/Erbrechen einhergehen. Die meisten Gallensteine sind jedoch asymptomatisch und bedürfen dann vorerst keiner Therapie.

Eine hervorragende Möglichkeit, den Verdacht zu bestätigen oder zu widerlegen ist die Ultraschalluntersuchung sie hat eine Sensitivität von über 95%. Eine häufige Komplikation, die auftreten kann, ist die Entzündung der Gallenblase. Um das festzustellen, palpiert man auf Abwehrspannungen und untersucht im Labor die Entzündungszeichen und Leberwerte. (30) (41)

5.9.3. Therapie – Von Schmerzmitteln bis zur OP

Gegen die Gallenkolik verschreibt man Analgetika und zusätzlich Spasmolytika. Bei der operativen Therapie wird die Gallenblase laparoskopisch entnommen und befinden sich Steine in den Gallengängen werden diese im Zuge einer endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) mit Papillenspaltung und Extraktion mit Körbchen oder Ballon entfernt. (41) (30)

5.10. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) – Selten aber schwerwiegend

Kommen wir nun zu einer etwas schwerer zu verstehenden Erkrankung, der Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Es handelt sich um eine Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege, die mit Sklerose und Verstopfung der Gallengänge einhergeht. Die PSC ist eine seltene, idiopathische Erkrankung und sie ist stark mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vergesellschaftet. (43) (10)

5.10.1. Pathogenese – Rauchen mal kein Risikofaktor

Die Ursache ist noch nicht abschließend geklärt und es wird ein Zusammenspiel aus genetischer Veranlagung, Autoimmunität und Umweltfaktoren vermutet. 80% der PSC-Patienten:innen leiden an einer entzündlichen Darmerkrankung und interessanterweise scheint Rauchen das Risiko eher zu mindern. Im histologischen Präparat sieht man ein entzündliches Infiltrat in den großen (und manchmal kleinen – „small-duct-PSC“) Gallengängen, umgeben von einer konzentrischen Fibrose. (44) (43)

5.10.2. Klinik und Diagnostik – Cholestase und MRCP als Schlüssel

Die PSC zu entdecken ist keine leichte Angelegenheit, denn etwa die Hälfte der Patient*innen zeigt keine Symptome. Die häufigsten Anzeichen sind erhöhte Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase, Gamma GT und eventuell auch Bilirubin in fortgeschrittenen Stadien) sowie eine Vergrößerung von Leber und Milz. Mögliche Symptome sind Bauchschmerzen, Jucken und Ikterus. Mittels der Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) werden Gallengangstrikturen festgestellt und nach Ausschluss anderer Ursachen wie Infektionen oder dem Cholangiokarzinom kann die Diagnose PSC gestellt werden. Die Small duct PSC (10%) ohne Beteiligung mittlerer und größerer Gänge braucht eine Leberblindbiopsie zur Diagnosestellung. (44) (45) (10)

5.10.3. Therapie – Begrenzte Optionen

Leider sind die medikamentösen Möglichkeiten begrenzt, es wirken weder Steroide, noch Biologika. Einzig Ursodeoxycholsäure (UDCA) kann eingesetzt werden, um die Cholestaseparameter zu senken. Endoskopisch-interventionelle Therapien (Ballondilatation) gegen die Stenosen können eine Symptomlinderung und Progressionsverzögerung bewirken, letzten Endes benötigen 40% der Patient*innen allerdings eine Lebertransplantation. (46) (43) (45)

6. Aszites (Bauchwassersucht)

Aszites bedeutet, dass sich freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle ansammelt. Sonographisch kann man dies schon ab 50 ml feststellen und ab 1-2 L durch Abklopfen sprich Perkutieren des Bauchs. (10)

6.1. Aszites ohne Gefäßschäden

Das Blut wird in Blutgefäßen transportiert, die eine semipermeable Membran zwischen dem Blut und der Umgebung darstellen. Wasser und einige Stoffe des Blutes können diese Membran passieren. Der Übertritt von Flüssigkeit wird mittels der Frank-Starling-Gleichung beschrieben. Vereinfacht gesagt kommt es zum Flüssigkeitsübertritt in das Gewebe, wenn der hydrostatische Druck in den Gefäßen zu hoch ist oder wenn der onkotische Druck zu niedrig ist. Diese zellarme Flüssigkeit bezeichnet man als Transsudat. (47) (10)

6.2. Portale Hypertonie

Wie kann es zu einem erhöhten hydrostatischen Druck kommen? Um das zu beantworten, verfolgt man am besten den Verlauf des Blutes aus dem Darm über die Leber zum Herzen. Als erstes kommt das Blut in die Pfortader, hier kann der Widerstand etwa durch einen Thrombus oder eine Stenose erhöht sein. Weiter geht es in die Leber hier führen Hyperplasien, Fibrose und Zirrhose zu einer Drucksteigerung. Eine Zirrhose ist mit 80% aller Fälle die häufigste Ursache für Aszites. Ursachen nach der Leber sind Obstruktionen der größeren Lebervenen wie etwa beim Budd-Chiari-Syndrom, Obstruktionen der Vena cava oder eine Rechtsherzinsuffizienz bei der sich das Blut anstaut. (48)

6.3. Zu niedriger onkotischer Druck

Es kommt zu einem niedrigen onkotischen Druck, wenn zu wenige osmotisch wirksame Teilchen im Blut vorkommen. Vor allem Albumin ist für diesen Druck besonders wichtig. Bei dem nephrotischen Syndrom wird Albumin verstärkt über die Nieren im Harn ausgeschieden. Auch bei einer Proteinverlust-Enteropathie, die z.B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Zöliakie oder Infektionen auftreten kann, wird zu viel – über den Stuhl - ausgeschieden. Die Albuminkonzentration im Blut ist nun vermindert und es kann weniger Flüssigkeit in den Blutgefäßen gehalten werden. Aber nicht nur eine erhöhte Ausscheidung, sondern auch eine zu geringe Neubildung lässt den Albumingehalt sinken, das ist bei einer Leberzirrhose oder einer Mangelernährung der Fall. (47) (10) (49)

6.4. Natrium- und Wasserretention

Bei der häufigsten Ursache, der Leberzirrhose, ist das Zusammenspiel aus onkotischem und hydrostatischem Druck allerdings nur die halbe Wahrheit. Die Niere scheidet schon in früheren Stadien der Krankheit weniger Natrium und Wasser aus, dies führt zu einer Volumenüberlastung. Bei der portalen Hypertonie werden Vasodilatoren, besonders Stickstoffmonoxid (NO), ausgeschüttet. Diese schaffen es natürlich nicht, die zirrhotischen Gefäße zu dilatieren, sondern führen zu einer Vasodilatation aller anderen Gefäße. Dadurch sinkt der systemische periphere Widerstand, während das Herzzeitvolumen kompensatorisch ansteigt.

Misst die Niere im juxtaglomerulären Apparat einen Abfall des Druckgradienten, spricht der Blutdruck ist für sie zu niedrig, so setzt die Niere Renin frei. Renin und das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) transformieren das Plasmaglobulin Angiotensinogen in das aktive Angiotensin. Angiotensin bewirkt in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen, über die Inaktivierung von Stickstoffmonoxid (NO) eine Vasokonstriktion. Durch Angiotensin wird die Freisetzung von Aldosteron aus den Nebennieren stimuliert. Durch Aldosteron wird die Wirkung von Angiotensin potenziert. Aldosteron wirkt an Mineralkortikoid-Rezeptoren und steigert über diese die renale Wiederaufnahme von Natrium und Wasser im Austausch gegen Kalium. Im Splanchnikusgebiet kommt es zur Volumenüberlastung und zu Aszites.

Aufgrund des Flüssigkeitsübertritts in das Interstitium steht dem arteriellen System noch weniger Flüssigkeit zur Verfügung und im Sinne eines Teufelskreislaufs/circulus vitiosus wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) weiter verstärkt. (6) (50)

6.5. Aszites bei durchlässigen Gefäßen und Lymphstau

Eine Vielzahl an Erkrankungen führen zu einer erhöhten Kapillardurchlässigkeit und ermöglichen dadurch den Übertritt von proteinreicher Flüssigkeit. Hier spricht man von Exsudat. Häufige Erkrankungen, die die Permeabilität pathologisch erhöhen, sind Entzündungen, z.B. eine akute Pankreatitis und Malignome. Zum Abschluss will ich auch noch einen Lymphstau als mögliche Ursache für Aszites anführen. Ein Lymphstau kann bei malignen Erkrankungen und Verletzungen des Ductus thoracicus bzw. der Cisterna chyli auftreten, in diesem Fall erscheint die Flüssigkeit milchig/trüb. (51) (10)

6.6. Diagnose Weg

In diesem Teil will ich eine grobe Orientierung zur Feststellung des Auslösers anbieten. Je nach Fall können weitere Untersuchungen nötig sein.

Wie immer ist der erste Schritt eine ausführliche Anamnese, bei der es gilt die Grunderkrankung zu entdecken. Da die häufigsten Ursachen mit der Leber assoziiert sind, ist es besonders wichtig, Risikofaktoren für Leberschäden (Alkohol und Medikamente) und Symptome einer Leberschädigung zu erkennen. Weiters erfragt man bestehende Erkrankungen und maligne oder infektiöse Symptome wie Fieber und Schmerzen.

Als nächstes führt man eine körperliche Untersuchung durch. Ab einem Liter Aszites kann man eine durch Umlagerung verschiebbliche Dämpfung des Abklopferäuschs bei der Perkussion des Bauchs feststellen. Oftmals ist der Bauch stark aufgebläht und der Bauchnabel verstrichen. Ein auffälliger Befund für einen Leberschaden ist eine Splenomegalie, diese ist leider bei ausgedehntem Aszites nicht mehr tastbar. Indizien, dass die Ursache kardial bedingt ist, sind ein Pleuraerguss, auskultierbare Lungenstauung, Trikuspidalinsuffizienz oder periphere Ödeme. Im Labor untersucht man die Leber- und Nierenwerte und führt einen Urinstatus durch.

Nun zur Bildgebung: Viel genauer als die Perkussion ist die Sonografie, schon ab 50 ml ist freie Flüssigkeit im Bauchraum feststellbar. Mit dem Ultraschall lässt sich auch gleich die Leber auf Pathologien untersuchen. Mittels der Farbduplex-Sonografie können Stenosen, Thrombosen und Shunts festgestellt werden. Eine weitere nützliche Bildgebung ist das Thorax-Röntgen, mit dessen Hilfe sich eine kardiale Dekompensation, Tumore sowie Pleuraergüsse feststellen lassen.

Soviel zur Bildgebung, eine unverzichtbare Untersuchung bei neu aufgetretenem Aszites ist die Punktion. Je nach Aussehen und Zellzahl lässt sich die Flüssigkeit in Transsudat, Exsudat und chylösen Aszites einteilen. Das Punktat wird auf seine Bestandteile untersucht und bei einem Malignitätsverdacht verordnet man zusätzlich eine Zytologie. (52) (38) (10)

Zur weiteren Einordnung wird die Albuminkonzentration sowohl im Serum als auch im Punktat bestimmt und daraus der Serum-Aszites-Albumin-Gradient (SAAG) berechnet:

$SAAG = \text{Serumalbumin} - \text{Aszitesalbumin}$. Ein $SAAG \geq 11 \text{ g/L}$ spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine portale Hypertension z.B. durch Leberzirrhose oder einen Herzfehler.

Liegt der $SAAG < 11 \text{ g/L}$, kommen andere Ursachen in Betracht:

- Exsudat >250 Granulozyten/ μl , höheres Eiweiß: entzündliche Ursachen
- Exsudat mit maligner Zytologie: maligne Erkrankungen
- Exsudat mit erhöhter Amylase: bei pankreatogenem Aszites
- Hohe Anzahl an Chylomikronen/Triglyceride: gestörter Lymphabfluss (53) (38) (54)

6.7. Therapie

Bei der Therapie gilt es die Grunderkrankung richtig zu behandeln. Weiters besteht die Basistherapie aus einer eiweißreichen Ernährung und bei einer Hyponatriämie zusätzlich eine Flüssigkeitsrestriktion. Medikamentös versucht man die Flüssigkeit mit Diuretika auszuschleiden. Das Medikament der ersten Wahl ist Spironolacton. Bekommt man die freie Flüssigkeit mit Diuretika nicht in den Griff, so spricht man von einem therapierefraktären Aszites. Hier sollte die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) erwogen werden und bei zusätzlichem Leberversagen eine Lebertransplantation. Ist dies nicht möglich und ist der Aszites stark ausgeprägt, dann wird der Aszites punktiert und die Flüssigkeit wiederholt abgelassen.

Komplikationen dieser Pathologie sind Luftnot, Hernien, Ösophagus-Varizenblutungen oder eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP). (10) (38) (52)

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Erkrankungen näher betrachtet, die Aszites verursachen können. Die Leberzirrhose wurde bereits im Zusammenhang mit dem Symptom Ikterus erklärt. Da Herzinsuffizienz und das nephrotische Syndrom primär nicht zu den gastrointestinalen Erkrankungen gehören, werden sie hier nicht weiter detailliert beschrieben.

6.8. Hepatozelluläres Karzinom – Häufigster Leberkrebs

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit mit 80% der Fälle der häufigste primäre Leberkrebs. Er geht mit einer hohen Krankheitslast einher und belegt den vierten Platz auf der Liste der tödlichsten Krebserkrankungen. Verantwortlich dafür ist die hohe Sterblichkeitsrate in afrikanischen und asiatischen Ländern. In Europa ist die Erkrankung wegen der geringeren Inzidenz der viralen Hepatitis und der besseren medizinischen Versorgung seltener und die Prognose besser. (55) (56) In Österreich versterben pro Jahr „nur“ ca. 900 Menschen an einer Leberkrebserkrankung. (40)

6.8.1. Pathogenese - Virus und Zirrhose: Der fruchtbare Boden für Krebs

Dieser Krebs wächst besonders häufig auf dem Grund einer Leberzirrhose. Die Entwicklung geht mit einem komplexen mehrstufigen Prozess einher. Bei entzündlichen Schäden und einer Leberregeneration mit fibrotischen Ablagerungen kann es zur Ansammlung von genomischen Veränderungen in Driver- und Passenger-Genen kommen. Diese begünstigen das Auftreten einer malignen Erkrankung. Mit diesem Hintergrundwissen ist es leicht begreiflich, dass Risikofaktoren einer Leberzirrhose auch Risikofaktoren für das hepatozelluläre Karzinom darstellen. Die wichtigste Ursache sind weltweit betrachtet chronische Infektionen mit HBV und HCV, gefolgt von der Fettlebererkrankung, Diabetes und Alkohol. In Europa belegen die alkoholbedingte Lebererkrankung (ALD) und die metabolisch dysfunktionale Steatohepatitis (früher nicht alkoholbedingte Fettleber) sogar den ersten Platz der Auslöser. (55) (56) (57)

6.8.2. Klinik und Diagnostik – Leise aber gefährlich

In frühen Stadien zeigen sich keine Symptome und das HCC wird meistens während einer Routineuntersuchung entdeckt. In fortgeschrittenen Stadien können folgende Symptome vorliegen:

- Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust
- Fieber
- Raumforderung im rechten Oberbauch
- Ikterus
- Aszites (58)

Nun zum Diagnosealgorithmus: Ergibt sich nach der Anamnese und der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf ein HCC, so führt man zuerst eine kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung und danach meist eine MRT durch. Entdeckt man einen unklaren Leberrundherd >1 cm mit charakteristischem Kontrastmittelverhalten, so beginnt man sofort mit der Therapie. Ist der Befund noch unklar, so führt man eine 2. Bildgebung z.B. eine Computer Tomografie (CT) durch oder entnimmt eine Biopsie. (59)

In der Praxis wird häufig zuerst eine kontrastmittelverstärkte CT durchgeführt, da sie viel leichter verfügbar ist.

6.8.3. Therapie – Von Resektion bis Immuntherapie

Noch sinnvoller als die Therapie ist die Prävention des HCC. So ist eine Hepatitis B-Impfung und eine antivirale Behandlung von Virus Hepatitis besonders wichtig. Weiters gilt es, Risikofaktoren wie Alkohol zu vermeiden. Interessanterweise legen einige Beobachtungsstudien die Vermutung nahe, dass Kaffee protektiv gegen das Auftreten wirken kann. Patient*innen mit einer Leberzirrhose sollten an einem HCC-Früherkennungsprogramm teilnehmen. Dabei wird alle sechs Monate eine Ultraschalluntersuchung der Leber durchgeführt und die Höhe des Alpha-Fetoproteins (AFP) kontrolliert. Bei genau solchen Checks wird es dann auch häufig als erstes entdeckt. Eine ausgezeichnete gute Therapie ist die Lebertransplantation, bei der nicht nur der Tumor, sondern auch gleich die erkrankte Leber mit entfernt wird. Hier werden Patient*innen ausgewählt, die die Mailänder Kriterien (eine Läsion > 5 cm oder 2-3 Läsionen jeweils < 3 cm) erfüllen. Diese Patient*innen haben ausgezeichnete Langzeitprognosen mit typischerweise >70% 5-Jahres-Überlebensrate).

Es gibt viele weitere Möglichkeiten:

- Resektion
- Radiofrequenzablation
- Ablation mittels Mikrowellen
- Embolisation
- Strahlentherapie
- pharmakologische Behandlung

Die genaue Therapie richtet sich nach dem Erkrankungsfortschritt. Für die Einteilung verwendet man das Barcelona Clinic Liver Cancer-Staging (BCLC). Hierfür werden die Kriterien Leberfunktion, Allgemeinzustand und Tumorstadium (Größe, Anzahl, Gefäßinvasion, Metastasen) herangezogen. (59) (56) (60)

6.9. Akute Pankreatitis – Schmerzhafter Gürtel

Es handelt sich um eine schwere Erkrankung, die zu dauerhaftem Organversagen führen kann und vor allem durch starke Bauchschmerzen gekennzeichnet ist. Definitionsgemäß spricht man von einer akuten Pankreatitis, wenn zwei der folgenden drei Punkte erfüllt sind:

- die Patient*in hat Oberbauchschmerzen
- die Amylase oder Lipase sind mehr als das Dreifache über dem oberen Normalwert
- Passender Befund in der Schnittbildgebung (61)

6.9.1. Pathogenese – Steine und Alkohol als Hauptschuldige

Die zwei häufigsten Auslöser sind ein Gallensteinleiden und starker Alkoholkonsum. Vor allem das Rauschtrinken (mehr als 5 alkoholische Getränke) birgt ein hohes Risiko. Die Inzidenz ist deshalb auch während Festivals und an Feiertagen am höchsten. Vor der Durchführung einer jeden endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) sollte man zudem beachten, dass dies ein bedeutendes Risiko darstellt. Etwa fünf Prozent erleiden danach eine akute Pankreatitis.

Alle Auslöser induzieren, auf unterschiedlich Art, einen abnormalen intrazellulären Kalziumeinstrom. Daraus ergeben sich drei negative Folgen. Es wird vermindert Adenosintriphosphat (ATP) produziert, was zur fehlerhaften Autophagie und zur Zellnekrose führt. Die Pankreasenzyme werden verstärkt ausgeschüttet und vorzeitig aktiviert. Normalerweise verdauen diese die Nahrung, doch so „verdauen“ sie das Pankreas und die umliegenden Organe. Zu guter Letzt bewirkt es die Ausschüttung von Zytokinen und die Entzündungskaskade kann sich auf weitere Organsysteme ausdehnen. (61) (62)

6.9.2. Klinik und Diagnostik – Gürtelschmerz und Enzyme

Typischerweise berichtet die Patient*in über plötzlich aufgetretene Schmerzen im Oberbauch, die gürtelförmig ausstrahlen sowie Übelkeit und Fieber. Bei schweren Formen können auch Symptome wie Schock, Aszites und Ikterus auftreten. (10)

Im Labor liegt eine Erhöhung der Lipase/Amylase-Werte um mindestens das Dreifache vor. Ist die akute Pankreatitis auf eine biliäre Genese zurückzuführen, so sind die Cholestaseparameter (akut: GOT, chronisch: AP) erhöht und die Gallenwege meist dilatiert. Auch ein zu hohes Lipidprofil oder eine Hyperkalziämie stellen ein Risiko für die Erkrankung dar und werden standardmäßig untersucht.

Bei typischem Labor und Symptomen kann die Diagnose bereits gestellt werden, ansonsten wird als nächstes ein transabdomineller Ultraschall durchgeführt. Sollte der Befund danach noch unklar sein, folgt eine CT mit Kontrastmittel. (61) (63)

6.9.3. Therapie – Flüssigkeit, Schmerzstillung, Ursache beheben

Wie sieht die grundlegende Behandlung aus? Die Basistherapie besteht aus einer intravenösen Flüssigkeitstherapie, Schmerzmanagement und der Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffsättigung. Patient*innen, die bereits frühzeitig ausreichend Flüssigkeit bekommen, haben ein deutlich besseres Outcome. Zudem muss längerfristig eine Mangelernährung vermieden werden. In schweren Fällen erfolgt die Ernährung über eine nasale Sonde oder parenteral.

Neben der Basistherapie und der Stabilisierung der Vitalfunktionen muss der Auslöser gefunden werden und gezielt behandelt werden. Bei einer Obstruktion der Gallengänge wird diese z.B. durch eine ERCP entfernt. (61) (63)

6.10. Budd-Chiari-Syndrom – Seltene, aber dramatische Abflussstörung

Kommen wir zu guter Letzt noch zu einer seltenen Ursache des Aszites, dem Budd-Chiari-Syndrom. Unter diesem Begriff werden verschiedene Erkrankungen zusammengefasst, die den venösen Leberabfluss behindern. Am häufigsten handelt es sich um myeloproliferative Erkrankungen, wie eine essentielle Thrombozythämie oder Polycythemia vera. Bei diesen Erkrankungen entstehen häufiger Koagel, die den venösen Abfluss behindern. Weitere Risikofaktoren für die Bildung von Koageln sind: Maligne Erkrankungen, Läsionen in der Leber und eine Schwangerschaft. (64) (65)

6.10.1. Pathogenese – Verstopfte Venen

Um pathophysiologisch relevante Folgen zu haben, müssen mindestens 2 Lebervenen verschlossen sein, ansonsten ist der venöse Abfluss noch ausreichend. Bei zu geringem Abfluss vergrößern sich die Sinusoide und es kommt zur Filtration von Flüssigkeit in das Lebergewebe. Kann das Lymphsystem die freie Flüssigkeit nicht mehr abtransportieren, so staut sich die Flüssigkeit und dehnt die Leberkapsel, dies kann starke Schmerzen verursachen. In weiterer Folge tritt die Flüssigkeit durch die Leberkapsel und führt zu Aszites. Aufgrund der venösen Stauung kommt es zur portalen Hypertonie und zu einem verminderten Blutzufuss zur Leber. Das verminderte Angebot an sauerstoffreichem Blut führt zu hypoxischen Schäden in der Leber. (65)

6.10.2. Klinik und Diagnostik – Symptome des Blutstaus

Je nachdem welche venösen Kollateralen noch offen sind kann das Budd-Chiari-Syndrom akut, subakut oder chronisch verlaufen. Bei einem akuten oder subakuten Verlauf kommt es zu:

- plötzlichem Aszites
- Bauchschmerzen
- Gelbsucht
- Hepatomegalie
- Nierenversagen
- Hepatischer Enzephalopathie

Bei einem chronischen Verlauf steigt der Aszites progressiv an und es fehlt das Auftreten einer Gelbsucht.

Bei der Anamnese achtet man auf bereits bestehende Erkrankungen, die das Auftreten einer Thrombose begünstigen, wie etwa Malignome.

Bei der Palpation können die Folgen einer Leberschädigung/-stauung ertastet werden, wie eine Spleno- oder Hepatomegalie, Aszites oder Beinödeme.

Die Auffälligkeiten im Labor sind unspezifisch. Es kommt zu einem leichten Anstieg der ALT und AST und der alkalischen Phosphatase.

Als nächstes kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz. Verlegungen des venösen Abflusses und neu ausgebildete Kollateralen lassen sich besonders gut mit der sonographischen Farbdoppleruntersuchung feststellen. Aufgrund der hohen Sensitivität, geringen Kosten und schnellen Durchführung kommt dieses Verfahren häufig als erstes zum Einsatz. Weitere wichtige Verfahren sind das CT, vor allem bei mechanischer Blockierung und das MRT, das eine Sensitivität von über 90% hat. (65) (64)

6.10.3. Therapie – Durchgängigkeit herstellen

Das Ziel der Therapie ist es, die Obstruktion zu beseitigen und die Leberfunktionsstörung zu überwachen. Ist ein Thrombus die Ursache, so verabreicht man niedermolekulares Heparin und Warfarin. Weiters kann er auch mechanisch mittels eines Katheters entfernt werden und anschließend wird ein Stent platziert. Wenn dies nicht erfolgreich ist, wird ein TIPS angelegt. Sollten alle Therapien versagen oder ein akutes oder chronisches Leberversagen auftreten, dann sollte eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. (64) (65)

7. Chronische Obstipation

Wie lauten typische Aussagen der Patient*innen? „Oft bleibt etwas zurück, der Stuhl ist hart oder klumpig. Es fühlt sich an als müsste ich gegen einen Widerstand anpressen. Ich habe weniger als drei Stuhlgänge pro Woche. Beim Toilettengang muss ich mir durch Druck auf den Beckenboden oder andere Hilfsmanöver Erleichterung verschaffen.“

Zur Diagnose der chronischen Obstipation müssen mindestens zwei dieser Symptome bei mindestens einem Viertel der Stuhlentleerungen vorliegen. Außerdem müssen die Beschwerden bereits seit drei Monaten bestehen. (66)

7.1. Physiologie/Pathophysiologie

7.1.1. Wasserresorption

Jeden Tag gelangen 1,5 Liter flüssiger Verdauungsbrei aus dem Dünndarm in den Dickdarm, es werden allerdings nur 200 bis 400 Milliliter Stuhl ausgeschieden. Die Hauptaufgabe des Dickdarms besteht also darin, Wasser zu absorbieren und die Abfallprodukte der Verdauung zum Rektum zu transportieren und auszuscheiden. Die Absorption von Wasser ist zeitabhängig und wird aktiv geregelt. Gesteuert wird das Ganze über Transportkanäle, die Natrium aktiv aus dem Darmlumen resorbieren, das Wasser folgt passiv aufgrund des osmotischen Gradienten nach. Je länger der Stuhl also im Dickdarm verbleibt, desto trockener wird er. Wenn der Stuhl eine zu geringe Gleitfähigkeit aufweist und zu groß und zu schwer wird, kommt es zur Verstopfung. (67)

7.1.2. Darmmotilität

Kommen wir nun zum nächsten wichtigen Faktor für eine gut funktionierende Verdauung, die Darmmotilität. Der Dickdarm führt zwei charakteristische Bewegungen durch um seine Aufgaben erfüllen zu können. Die erste ist eine nicht vorwärtstreibende Kontraktion, diese fördert die Durchmischung und Absorption des Darminhalts. Die zweite ist eine koordiniert fortschreitende Kontraktion („Massenbewegung“) die den Darminhalt weiter in Richtung Rektum bewegt. Diese zweite Bewegung tritt vor allem morgens oder nach dem Essen auf und erklärt damit das zu dieser Zeit verstärkte Gefühl des Stuhldrangs. Die Häufigkeit dieser Kontraktionen ist bei Verstopfung verringert, sodass der Darminhalt länger im Darm bleibt und mehr Wasser rückresorbiert wird. (67)

7.1.3. Neuronale Steuerung

Die Darmperistaltik wird neuronal gesteuert und zwar hauptsächlich mittels des Neurotransmitters Serotonin. Wird die Darmwand gedehnt, setzen enterische Nervenzellen Serotonin frei, dies verursacht einen lokalen Reflex. Stimulierende Neurotransmitter werden hinter dem Bolus und hemmende Neurotransmitter vor dem Bolus freigesetzt, dadurch kommt es zu einer vorwärtsbewegenden Darmperistaltik. Ist die Serotoninfreisetzung gestört, kann die Peristaltik verringert sein, wodurch die Darmpassage verlangsamt wird und eine Obstipation entsteht. (67)

7.1.4. Defäkation

Gelangt der Stuhl schließlich in das Rektum, so dehnt er dieses, das führt zu einer reflektorischen Entspannung des inneren Analschließmuskels. Die Dehnung verursacht zudem das Gefühl des Stuhldrangs. Diesen Reflex bei der Dehnung des Rektums nennt man rektoanalen Hemmreflex, er wird über das enterische Nervensystem gesteuert. Bei der Krankheit Morbus Hirschsprung ist dieser Reflex nicht vorhanden und führt dadurch zu Verstopfung. (67)

7.2. Ursachen

Im nächsten Teil will ich einen Überblick über die möglichen Ursachen wiedergeben. Im letzten Teil folgt wie gewohnt eine genauere Darstellung einzelner Erkrankungen. Die Ursachen lassen sich in drei Kategorien einteilen: dem Lifestyle, primären Ursachen und sekundären Ursachen.

7.2.1. Lifestyle

Wie kann ich das Risiko einer Verstopfung bestmöglich verringern? Am besten isst man viele Ballaststoffe, die z.B. in Obst und Gemüse vorkommen, trinkt ausreichend und bewegt sich genügend.

Eine ballaststoffreiche Ernährung erhöht das Stuhlgewicht, bindet Wasser und verkürzt die Darmpassagezeit, damit ist das Risiko einer Verstopfung geringer. Bei einem sitzenden Lebensstil ist die Darmmotilität verringert und führt dadurch zu Obstipation. Es sollte deshalb genügend Sport/Bewegung als Ausgleich ausgeübt werden.

Ein weiterer entscheidender Faktor ist die Flüssigkeitszufuhr. Bei zu geringer Trinkmenge entzieht der Darm dem Stuhl vermehrt Wasser, sodass dieser trocken und hart wird. Dies erschwert die Defäkation und verursacht Beschwerden. Mit einer Änderung des Lebensstils lässt sich die Obstipation bei diesen Ursachen gut beheben. (68)

7.2.2. Primäre Ursachen

Primäre Ursachen entstehen durch Defekte der Dickdarmfunktion oder Störungen der Defäkation. Man unterscheidet zwei Haupttypen: die Slow-Transit-Obstipation und die Outlet-Obstruktion. Bei der Slow-Transit-Obstipation ist die Darmpassage verlangsamt und der Stuhl verbleibt zu lange im Darm. Dadurch wird er zu stark eingedickt und es kommt zu seltenerem, beschwerdereichem Stuhlgang. Die Betroffenen zeigen Störungen des enterischen Nervensystems, und es werden autoimmune und hormonelle Ursachen diskutiert.

Viel häufiger ist allerdings eine Verstopfung mit normalen Darmtransport. Pathophysiologisch ist dies schwerer nachzuvollziehen. Das Auftreten steht meist im Zusammenhang mit psychosozialen Stress und erfüllt teilweise die Kriterien des Reizdarmsyndroms. Der zweite Haupttyp ist die Outlet-Obstruktion, bei der die Defäkation gestört ist. Auslöser können etwa angeborene anatomische Anomalien des Rektums oder Dyssynergien sein. Dyssynergien sind das fehlerhafte Zusammenspiel aus Lage, Rektoanal-, Bauch-, und Beckenbodenmuskulatur während der Defäkation. (67) (69)

7.2.3. Sekundäre Ursachen

Liegt keine Störung der Dickdarmfunktion oder der Defäkation vor, steckt meist eine sekundäre Ursache hinter der Verstopfung. Die kann durch Erkrankungen, die den Darm betreffen, z.B. Strikturen oder durch nicht intestinale Erkrankungen verursacht werden.

Was sind die häufigsten sekundären Ursachen und warum kommt es zur Verstopfung?

- Eine häufige Ursache sind Obstruktionen, die den Weitertransport von Darminhalt behindern. So können z.B. maligne Erkrankungen oder Strikturen den Darm beengen.
- Weiters Stoffwechselerkrankungen, z.B. eine Schilddrüsenunterfunktion und Diabetes mellitus: Bei der Hypothyreose kommt es zur Verstopfung, weil der gesamte Stoffwechsel verlangsamt ist und damit auch die Darmmotilität. Bei Diabetes liegt das Problem daran, dass sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien die enterischen Nervenzellen beeinträchtigen und dadurch die Verdauung stören.
- Auch eine Vielzahl an Medikamenten kommt als Ursache in Frage. So reduzieren z.B. Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten die Kontraktilität der glatten Muskelzellen oder Opiate, diese Binden an δ - und μ -Rezeptoren im Darm und vermindern die Peristaltik.
- Neurologische Erkrankungen z.B. Multiple Sklerose, Parkinson oder Querschnittlähmung. Bei Parkinson steht die Obstipation im Zusammenhang mit dem Verlust von peripheren dopaminergen Neuronen und einer eingeschränkten Funktion des Vaguskerens.
- Zu guter Letzt sind auch systemische Erkrankung wie Sklerodermie und psychische Erkrankungen wie z.B. Depression häufige Auslöser. (6) (67)

7.3. Diagnostik

An erster Stelle der Diagnostik steht die Anamnese. Sie beinhaltet eine genaue Analyse des Stuhlverhaltens, der Medikamenteneinnahme und der möglichen Begleitsymptome. Um das Stuhlverhalten möglichst objektiv erfassen zu können, ist ein Stuhltagebuch und die Bristol Stool Form Scale nützlich. Mit dieser Skala lässt sich das Aussehen des Stuhls gut beurteilen. Weiters achtet man auf Alarmsymptome wie Blutbeimengungen, Alter über 50 Jahre, Gewichtsverlust und Symptome organischer Störungen.

Im Anschluss folgt die körperliche Untersuchung inklusive Anusinspektion und digital-rektaler Untersuchung. Hier achtet man auf Fissuren, Hämorrhoiden, Rektozelen und Analprolaps. Man beurteilt den Ruhetonus des Schließmuskels und den Druck beim Kneifen. Ist die Untersuchung unauffällig kann man bereits mit einer probatorischen Therapie beginnen.

Bei starken Beschwerden oder hohem Leidensdruck kommen weitere Untersuchungen in Frage. Man verordnet ein Blutbild und untersucht auch die Schilddrüsenfunktion.

Vermutet man eine Obstruktion, so kann man mit der Koloskopie eventuell vorhandene Strikturen und Tumore erkennen.

Genauer als bei der digital-rektalen Untersuchung, lässt sich der Druck des Sphinkters mit der anorektalen Manometrie messen. So kann man z.B. Morbus Hirschsprung oder Probleme mit dem Beckenboden entdecken.

Um anatomische oder funktionelle Beeinträchtigungen festzustellen, liefert ein MRT während der Defäkation aufschlussreiche Befunde (Defäkographie).

Sollte eine verlängerte Kolontransitzeit vorliegen, entdeckt man diese mittels Kolontransitstudien. Hier werden 7 Kapseln über 7 Tage mit je 10 röntgendichten Markern verschluckt und die Zahl und die Lage der Marker am Tag 8 beurteilt. Es lässt sich die Transitzeit in Stunden berechnen und eine Slow-Transit-Obstipation von einer Outlet-Obstruction unterscheiden. (67) (68) (66)

7.4. Therapie

Die Basistherapie besteht aus einer Änderung des Lebensstils und der ausreichenden Zufuhr von Ballaststoffen. Unklar ist bislang die Rolle des Mikrobioms, so gibt es randomisierte Studien, die eine Wirksamkeit von Probiotika nachweisen. Reichen diese Maßnahmen nicht, werden Laxantien wie Macrogole oder Lactulose verabreicht. Falls diese nicht die gewünschte Wirkung zeigen, kommen Prokinetika zum Einsatz. Prokinetika beeinflussen auf verschiedene Weise die Darmmotilität. Sie wirken z.B. über die Serotoninrezeptoren (Prucaloprid) oder aktivieren die Chloridkanäle (Linaclotid)

Handelt es sich um Entleerungsstörungen, verabreicht man Suppositorien. Falls alle konservativen Maßnahmen erfolglos bleiben, können chirurgische Verfahren erwogen werden. Grundsätzlich sind Laxantien jedoch keine Dauerlösungen. Bei andauernder Obstipation ist die Behandlung des ursächlichen Auslösers entscheidend. So gilt es je nach entdeckter Ursache die richtige Therapie einzuleiten. Man passt Medikamente an oder verordnet Additiva (z.B. Naloxegol bei Opiaten). Bei Dyssynergien ist das Zusammenspiel der Beckenbodenmuskeln zu trainieren und bei anderen Grunderkrankungen gilt es diese richtig medikamentös einzustellen. (66) (70) (71)

7.5. Divertikulitis – Kleine Beutel, große Probleme

Bei der Divertikulose stülpen sich die Mukosa und Submukosa durch muskelschwache Stellen der Darmwand. Entzündet sich eine solche Ausstülpung, so spricht man von einer Divertikulitis. (72)

7.5.1. Pathogenese – Risse, Stau und Entzündung

Besonders häufig treten Kolondivertikel auf der linken Seite im Sigma auf. Welche Faktoren begünstigen dies? Westliche Ernährungsgewohnheiten, vor allem Mangel an Ballaststoffen, rotes Fleisch, zentrale Adipositas und Rauchen stellen die bedeutendsten Risiken dar. Neben den Umweltfaktoren spielt die Genetik eine bedeutende Rolle. Eine schwedische Studie mit über 2000 Zwillingen kam zu dem Ergebnis, dass die genetische Veranlagung etwa 40% und Umwelteinflüsse etwa 60% des Risikos ausmachen. Die Blutgefäße des Divertikels sind durch die Darmwand beengt und dadurch können sie die prolabierte Schleimhaut nicht ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Zudem führt ein verengter Divertikelhals dazu, dass keimbelasteter Stuhl länger im Divertikel verweilt und die Schleimhaut reizt. Diese Umstände

erklären die Entzündungsanfälligkeit eines Divertikels und tatsächlich entwickeln bis zu 25% der Patient*innen mit einer Divertikulose eine Divertikulitis. (72) (73)

7.5.2. Klinik und Diagnostik – Typische Entzündung

Je nach Lokalisation treten an dieser Stelle Schmerzen auf, am häufigsten auf der linken Seite. Wie bei Entzündungen üblich, misst man häufig eine erhöhte Körpertemperatur. Bei der Divertikulitis kann sowohl Obstipation sowie auch Diarrhö auftreten. Teilweise kommt es zu Schleim- und Blutbeimengungen. Zu den typischen Komplikationen dieser Erkrankung zählen gedeckte oder offene Perforationen, Abszessbildung und Stenosen bis hin zum Ileus. Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung folgt das Labor. Hier sind die Entzündungswerte: Leukozyten, CRP, BSG, und der Urinstatus (Ausschluss Ureterstein) am aussagekräftigsten. So wie die Körpertemperatur sind die Entzündungswerte erhöht. Bei einer Fistelbildung im Genitalbereich, lassen sich Erythrozyten im Urin feststellen. In der Bildgebung verwendet man den Ultraschall oder eine CT. Im Ultraschall ist diese Pathologie selbst für Anfänger leicht zu erkennen. Der Schallkopf wird auf die Stelle des stärksten Schmerzes gehalten. Die Darmwand erscheint verdickt und es können Abszesse und freie Flüssigkeit vorkommen. Mit dem Ultraschall, sowie dem CT lassen sich auch die umliegenden Strukturen gut auf mögliche Differentialdiagnosen und Komplikationen untersuchen. (72) (10)

7.5.3. Therapie – Gesunder Lebensstil, Komplikationen behandeln

Die effektivste Vorbeugung ist wie so oft eine Umstellung des Lifestyles. Bei einer Umstellung des Lebensstils und Vermeidung der Risikofaktoren, kann das Risiko einer Divertikulitis um bis zu 50% gemindert werden. So empfiehlt man den Patient*innen auf Nikotin und den übermäßigen Konsum von rotem Fleisch zu verzichten, vermehrt Ballaststoffe zuzuführen und sich ausreichend zu bewegen.

Die Therapie unterscheidet sich je nach Schweregrad. Eine unkomplizierte Divertikulitis sollte primär symptomatisch mit Nahrungskarenz mit reichlich Trinken, sowie Paracetamol behandelt werden, andere Schmerzmittel stehen vermehrt mit Komplikationen im Zusammenhang. Aufgrund der nicht eindeutigen Studienlage, ist der Einsatz von Antibiotika umstritten. Bei einer komplizierten Divertikulitis müssen die Komplikationen gezielt behandelt werden. So werden z.B. Blutungen endoskopisch gestoppt und Abszesse perkutan US- oder CT-gezielt drainiert. In schweren oder rezidivierenden Fällen kann auch eine Teilresektion des betroffenen Abschnitts notwendig sein, vor allem wenn es durch wiederholte Schübe zur Sigma-Stenose kommt. (72) (74)

7.6. Kolorektales Karzinom – Häufig, heimlich, ernst

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist die dritt häufigste Tumorerkrankung weltweit. So wie der Anteil der älteren Bevölkerung steigt auch die Inzidenz dieser Erkrankung stetig. (75) (6)

7.6.1. Pathogenese – Wie der Krebs entsteht

Der Hauptrisikofaktor an Dickdarmkrebs zu erkranken ist das Alter, so steigt die Wahrscheinlichkeit betroffen zu sein ab 50 stark an. Weitere Risikofaktoren sind eine familiäre Vorgeschichte eines KRK und ein ungesunder Lebensstil.

Auf molekularer Ebene unterscheidet man drei verschiedene Wege der Tumorentstehung. Der häufigste Ablauf folgt dem Pfad der chromosomalen Instabilität (CIN). Häufig kommt es als erstes zu einer Mutation im adenomatösen Polyposis coli (APC) Gen. Durch die Mutation wird in weiterer Folge das Zellwachstum erhöht und es entstehen Adenome. Adenome bergen ein hohes Risiko für das Auftreten weiterer Genmutationen wie KRAS, TP53 und PIK3CA. Dies hat ein erhöhtes Zellwachstum, verringerte Apoptose und eine verringerte Zellzykluskontrolle zur Folge. Innerhalb der nächsten 10 Jahre häufen sich dadurch DNA-Fehler und dysplastische Merkmale an, bis es schließlich zur Karzinomentstehung kommt. Bei der familiären adenomatösen Polyposis kommt es besonders häufig zum KKR da die Mutation im APC-Gen vererbt wird (= Adenom-Karzinom-Sequenz).

Der zweite mögliche Weg ist der der Mikrosatelliten-Instabilität. Hier sind DNA-Mismatch-Reparatur Gene mutiert, die eigentlich Fehler bei der Zellteilung erkennen und reparieren sollten. Bei diesem molekularen Weg entstehen schon nach ein bis drei Jahren Karzinome. Der dritte Weg ist der serratierte Pathway. Der Name kommt daher, dass die Drüsen der primär benignen Läsionen eine sägezahnartige (serratierte) Struktur aufweisen. Ursächlich für das Auftreten der Läsionen ist die Mutation im BRAF-Gen, es ist ein Onkogen und es kommt zum unkontrolliertem Zellwachstum. In weiterer Folge kommt es auch zur Methylierung von MLH1, dies ist ein Mismatch-Reparatur Gen und zum Auftreten von Mikrosatelliteninstabilität. (6) (76)

7.6.2. Klinik und Diagnostik – Unscheinbar und gefährlich, so erkennt man Kolorektalkrebs

Zu Beginn fehlen häufig Symptome oder die Patient*innen geben nur uncharakteristische Beschwerden an. Erste Beschwerden können Stuhlrhythmusstörungen, also der Wechsel von Obstipation und Diarrhö, unwillkürlicher Stuhlabgang und Bauchschmerzen sein. Häufig kommt es im weiteren Verlauf zu Blutungen im unteren Verdauungstrakt und zu Anämie. Zusätzlich muss man auf Symptome der B-Symptomatik achten. Bei der körperlichen Untersuchung kann ein Tumor tastbar sein. (75) (10)

Für die Diagnostik hat man den FIT-Test (immunchemischer Stuhltest) oder die Koloskopie zur Auswahl. Die Koloskopie ist sehr sensitiv, wenn es darum geht ein Karzinom oder seine Vorstufen zu entdecken, sie ist aber stark untersucherabhängig. Im Rahmen der Koloskopie können auch gleich die Polypen abgetragen und geborgen werden.

In anderen Ländern, z.B. den USA, kommen weitere Methoden zur Diagnose in Frage. Zur Bildgebung verwendet man dort eine CT-Kolographie (virtuelle Koloskopie) oder eine Kapselkoloskopie, dafür schluckt man eine kleine Kamera in Kapselform, die Bilder der Darmschleimhaut überträgt. Zudem wird anderswo auch das Blut untersucht, auf Septin 9, ein Marker der beim KKR durch die Methylierung gewisser Gen-Abschnitte auftritt. Auch durch eine Stuhlprobe kann das Karzinom entdeckt werden und beim sDNA-FIT-Test untersucht man die Probe direkt auf Tumor DNA.

Bei uns verwendet man bildgebende Verfahren wie CT, MRT und Röntgenuntersuchungen eher zur Metastasensuche. (10) (77) (78)

Aufgrund der hohen Inzidenz, Mortalität und der späten Symptome sind Screening-Tests empfohlen. In Österreich kann jeder zwischen 45 und 75 Jahren an einem Früherkennungsprogramm teilnehmen. Die Patient*in hat die Wahl entweder alle 10 Jahre eine Koloskopie oder alle 2 Jahre einen immunchemischen Stuhltest (FIT) durchzuführen. Beim FIT wird der Stuhl immunologisch (Antikörper gegen Globin) auf Blut untersucht. Bei familiärer Vorbelastung wird das Screening auch schon früher und in kürzeren Intervallen durchgeführt. (79)

7.6.3. Therapie – Behandlung nach Maß

Aufgrund der Komplexität der Therapie sei nur so viel erwähnt: Die Behandlung gestaltet sich individuell nach tumorbezogenen Merkmalen, z.B. Lokalisation eventueller Metastasen und nach Patientenfaktoren, wie Prognose und Fitness. Zur kurativen oder palliativen Therapie kommen endoskopische, operative, zytotoxische, immuntherapeutische und strahlentherapeutische Verfahren kurativ oder palliativ zum Einsatz. (80) (77)

7.7. Hypothyreose – Wenn der Stoffwechsel auf Sparflamme läuft

Die Schilddrüsenhormone sind für eine funktionierende Stoffwechsellaage essenziell und ein Mangel kann lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Man spricht von Hypothyreose, wenn entweder zu wenig Schilddrüsenhormon gebildet wird oder wenn dieses am Zielorgan keine Wirkung erzielt. (81) (10)

7.7.1. Pathogenese – Wo die Hormonkette reißt

Vereinfacht gesagt haben die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) eine anregende Wirkung auf den Stoffwechsel. Unter anderem fördern sie die Wärmeentwicklung durch die Anregung des braunen Fettgewebes, regulieren die Balance zwischen Knochenauf- und -abbau, beeinflussen das Herzzeitvolumen, die Muskelkraft und sind essenziell für das zentrale Nervensystem. Die Freisetzung des Hormons wird vom Hypothalamus gesteuert. Dieser setzt das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) frei, um die Adenohypophyse zu stimulieren. Diese schüttet nun das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) aus, welches die Hormonausschüttung in der Schilddrüse bewirkt. Mit Abstand am häufigsten ist die Schilddrüse für die Hypothyreose verantwortlich. Mögliche Ursachen sind z.B. eine chronische Autoimmunthyreoiditis, Jodmangel, Tumor oder Zustand nach Resektion oder Bestrahlung der Schilddrüse. Weitaus seltener sind die vorgeschalteten Stellen betroffen, hier spricht man von zentraler Hypothyreose. So ist die TSH-Freisetzung z.B. bei einem Hypophysenadenom durch Verdrängung gestört. (81) (6)

7.7.2. Klinik und Diagnostik – Von Verstopfung bis Myxödem

Die Ausprägung der Symptome reichen von akut lebensbedrohlich bis nicht vorhanden. Die anregende Wirkung von T3 fehlt nun und der ganze Körper ist betroffen.

Auswirkungen:

- Gewichtszunahme, Müdigkeit, Kälteintoleranz
- Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen
- Verstopfung
- Unfruchtbarkeit, Menstruationsstörungen
- Muskelschwäche, Bradykardie, Hypotonie
- Myxödem

In schweren Fällen kommt es zum hypothyreotem Koma.

Bei der Anamnese erfragt man Risikofaktoren wie Operationen, Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder familiäre Vorbelastung. Nach der körperlichen Untersuchung folgt das Labor, aussagekräftig sind hier vor allem TSH und fT4. Hat die Patient*in bereits Symptome, erwartet man hohe TSH und niedrige fT4 Werte. Die Schilddrüse ist zu inaktiv und der Körper versucht sie vermehrt mittels TSH zu stimulieren. Liegt eine zentrale Ursache vor, so ist auch TSH erniedrigt.

Je nach Verdacht führt man weitere Untersuchungen durch. Bei Tumorverdacht muss dieser abgeklärt werden und bei einer chronischen Autoimmunthyreoiditis würde man Antikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO-AK) entdecken. (81) (6) (82)

7.7.3. Therapie – Gleichgewicht finden

Ziel der Behandlung ist es, die Symptome zu reduzieren und den TSH-Spiegel zu normalisieren. Man substituiert hierfür T4 in Form von Levothyroxin. Es ist länger haltbar als T3 und lässt sich dadurch besser steuern. Die Dosis wird individuell angepasst, regelmäßige TSH-Kontrollen helfen, eine ausgewogene Hormonlage zu erreichen. (82) (81)

7.8. Morbus Hirschsprung (angeborenes Megakolon) – Stillstand im Darm

Schon beim Neugeborenen fällt diese Erkrankung durch Obstipation auf. Es kommt zur fehlerhaften Migration der enterischen Nervenzellen aus der Neuralleiste zum Dickdarm. Dadurch können die betroffenen Darmabschnitte den Darminhalt nicht weiter transportieren. Es betrifft eines von 5000 Neugeborenen. (83)

7.8.1. Pathogenese – Warum der Darm blockiert

Das enterische Nervensystem hat die Aufgabe, auf den Füllungszustand des Darmes zu reagieren. Es muss dafür sorgen, dass die Peristaltik aktiviert wird, genügend Blut in den Darm kommt und ausreichend Sekrete für die Verdauung ausgeschüttet werden. Die Aufgaben teilen sich seine drei Bestandteile. Der Plexus myentericus liegt zwischen den glatten Muskelschichten und ist an der Motilität beteiligt. Das Tempo geben die Cajal-Zellen vor, sie dienen als Schrittmacherzellen der Peristaltik. Der dritte Teil, der Plexus submucosus, reguliert den Blutfluss und den Ionentransport durch das Darmepithel. Bei Morbus Hirschsprung gelangen diese Zellen bei der Embryonalentwicklung nicht in den Dickdarm, oder konnten dort nicht überleben. Am häufigsten sind nur das Rektum und das Sigma betroffen. (83)

7.8.2. Klinik und Diagnostik – Vom Neugeborenen bis zum späten Kind

Schon bei Neugeborenen sieht man die typischen Symptome. Der Abgang des ersten Stuhls ist verzögert, der Bauch ist aufgetrieben und oft kommt auch Erbrechen vor. Sind nur sehr kurze Abschnitte betroffen und dadurch die Symptome milder, so wird die Diagnose oftmals später in der Kindheit gestellt, auffällig sind z.B. Gedeihstörungen. Bei fehlender Behandlung kommt es zur Unterernährung, Darmperforationen und einer Sepsis die tödlich ausgehen kann. Der Goldstandard für die Diagnose ist die Untersuchung einer Vollwand-Biopsieprobe. Bei Morbus Hirschsprung kann man hier keinen Plexus myentericus oder submucosus entdecken. Weitere Methoden sind ein Röntgen-Kontrasteinlauf und die Manometrie. Beim Röntgen-Kontrasteinlauf erscheint der proximale gesunde Darm sehr weit und ist mit Stuhl gefüllt. Der nachgeschaltete pathologische Abschnitt ist hingegen eng. Bei der anorektalen Manometrie fehlt der anorektale Hemmreflex, der normalerweise den inneren Sphinkter entspannt. (84) (83)

7.8.3. Therapie – Einzig die OP

Die einzige Chance auf Heilung bietet eine Operation. Man entfernt den betroffenen Darmabschnitt und verbindet den Darm mittels einer Anastomose wieder. Man achtet besonders darauf, den analen Sphinkter und die Kontinenz zu erhalten. Leider sind die Ergebnisse sehr unterschiedlich und knapp ein Drittel leidet danach immer noch an Obstipation. (84) (83)

8. Gastrointestinale Blutungen

Plötzliches Bluterbrechen, Kollaps, schwarzer Teerstuhl oder versteckter Blutverlust über Wochen; gastrointestinale Blutungen äußern sich auf unterschiedliche Weise und sind Warnzeichen schwerwiegender Grunderkrankungen. Ob peptisches Ulkus, rupturierte Ösophagusvarizen oder blutende Malignome, der Verdauungstrakt kann aus unterschiedlichen Gründen zur Quelle von lebensbedrohlichem Blutverlust werden. In diesem Teil geht es um die Ursachen, sie zu erkennen und richtig zu behandeln. (85) (86) (87) (6)

8.1. Klinische Präsentation und Einteilung

Es kommen eine Vielzahl an möglichen Ursachen in Frage mit unterschiedlicher Symptomatik und Schweregrad. Generell teilt man die Auslöser je nach Lokalisation ein. Als Grenze dient uns das Treitz'sche Band. Es befindet sich am Ende des Duodenums. Blutungen davor sind obere und darunter untere gastrointestinale Blutungen (manchmal findet man auch eine Einteilung in obere, untere und mittlere GI-Blutungen).

Wird Blut erbrochen, so handelt es sich um eine obere Blutung. Bei längerem Kontakt von Blut mit der Magensäure ist das Erbrochene schwarz-braun und aufgrund der Form und Farbe spricht man von Kaffeesatzerbrechen. Durchlaufen größere Mengen Blut den Verdauungstrakt, so färben sie den Stuhl tief schwarz, dies wird als Meläna oder Teerstuhl bezeichnet. Bei unteren Blutungen ist das Blut noch nicht oxidiert und erscheint als rote Auflagerung am Stuhl, hier spricht man von Hämatochezie oder sie erscheint als Blut am Toilettenpapier. Häufig treten zudem kolikartige Bauchschmerzen auf, da Blut im Kolon zu Spasmen führen kann. Weniger spezifische Symptome, die bei beiden Formen auftreten sind generelle Bauchschmerzen, Schwindel und Synkopen. (85) (86) (87) (6)

8.2. Ursachen

Die Liste der Ursachen ist lang, sogar sehr lang, doch nur wenn man weiß wonach man sucht, kann man es auch finden. Wir verfolgen den Weg der Verdauung und gehen auf die wichtigsten Pathologien kurz ein.

8.2.1. Oberhalb des Treitz'schen Bandes

- Ösophagitis: Durch z.B. Reflux kommt es zu Erosionen der Schleimhaut. Die Schleimhautbarriere ist gestört und es treten Blutungen auf.
- Ösophagusvarizen: Varizenblutungen sind häufige Ursachen und sollten bei Zirrhose und portaler Hypertonie immer bedacht werden. Circa die Hälfte der an Zirrhose Erkrankten haben auch gastroösophageale Varizen.

- Mallory-Weiss-Syndrom: Hierbei handelt es sich um einen Schleimhautriss im unteren Ösophagus durch Erbrechen, der zu erheblichen Blutungen führen kann.
- Magenkarzinom: die Blutungen treten erst spät auf
- Magen-/Duodenalulkus: Ist die häufigste Ursache einer oberen Blutung und tritt auf, wenn schleimhautschädigende Faktoren die Abwehrmechanismen überfordern. Die häufigsten Auslöser sind NSARs und eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (H. p.). (85) (86, 88)

8.2.2. Unterhalb des Treitz'schen Bandes

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Diese können blutigen Durchfall und Ulzerationen verursachen.
 - Divertikel: Sie können im Dün- und Dickdarm auftreten. Es stülpen sich die Mukosa und Submukosa durch Schwachstellen der Darmwand. Bei Divertikeln reißen die Gefäße leichter und es können sich Stuhlsteine bilden die zu Erosionen führen.
 - Kolonkarzinom: Hier kann die Blutung hellrot, als Hämatochezie oder nicht sichtbar, sprich „okkult“ erscheinen. Dieses Symptom spielt bei der Darmkrebsvorsorge eine wichtige Rolle.
 - Angiodysplasie: Ist eine altersbedingte Gefäßfehlbildung, die hauptsächlich im rechten Kolon vorkommt. Es kommt zu Obstruktionen und Aufweitungen der Venen. In weiterer Folge entstehen Shunts zwischen Arterien und Venen die leichter reißen und zu Blutungen führen können. Auch Aortenklappenvitien begünstigen das Auftreten einer Angiodysplasie.
 - Endometriose: Ektopes Endometrium meist am Rektum oder im Sigma verursacht eine Blutung, oft begleitet mit zyklusabhängigen Bauchkrämpfen und schmerzhaften Stuhldrang.
 - Rektale Ulzera: Wie beim Magenulkus, kann auch hier die Schleimhaut nicht mehr ihre Barriere- und Schutzfunktion ausüben. Die Ursachen können vielfältig sein, unter anderem: Prolaps, Ischämie, chronische Obstipation mit starkem Pressen oder entzündliche Prozesse. Die Blutung ist gewöhnlich nicht schwerwiegend und wird von schmerzhaftem Stuhldrang begleitet.
 - Hämorrhoiden: Hier kommt es nur selten zu schweren Blutungen. Es sind kleine Mengen an hellrotem Blut am Stuhl oder Toilettenpapier sichtbar. Häufig treten die Blutungen im Zusammenhang mit Obstipation und schwerem Pressen beim Toilettengang auf.
- Ist die Blutgerinnung vermindert, so treten Blutungen unabhängig von der Ursache leichter auf und halten länger an. Verständlicherweise zählt die Einnahme von Antikoagulantien zu den häufigsten Risikofaktoren. (87)

8.3. Diagnostik

Man beginnt mit einer umfassenden Anamnese. Die einzelnen Symptome die uns einen Hinweis auf die Lokalisation geben, wurden bereits besprochen. Neben den auffälligen Symptomen wie Bluterbrechen, muss man auch auf die unauffälligen Symptome achten. Eine Ruhetachykardie, orthostatische Hypotonie, Tachypnoe und Verwirrtheit sind möglicherweise der einzige Hinweis auf den Blutverlust. Bei der Medikamentenliste gilt es besonders auf Gerinnungshemmer und NSARs zu achten, da sie bedeutende Risikofaktoren darstellen. Wegweisend sind zudem Vorerkrankungen, bei einer Zirrhose liegt der Verdacht auf eine Varizenblutung nahe und bei einer Tumorgeschichte verursachen wahrscheinlich Malignome die Blutung. Im Anschluss folgt die körperliche Untersuchung. Man untersucht die Vitalparameter und führt eine vollständige abdominale und rektale Untersuchung durch. Es können sich Abwehrspannung, veränderte Darmgeräusche oder äußere Auffälligkeiten zeigen.

Im akuten Setting analysiert man sofort das Hämoglobin, die Gerinnung und das Laktat, um das Ausmaß des Blutverlusts einschätzen zu können. Ergänzend sollten bei allen Patient*innen ein großes Blutbild, Elektrolyte, und Leberwerte erhoben werden, um sich ein umfassendes klinisches Bild machen zu können. Besteht bereits eine Lebererkrankung und liegt der Verdacht einer Varizenblutung nahe, so handelt es sich um den Fall einer Hochrisikopatient*in, der sofort abgeklärt werden muss. Varizenblutungen bedürfen einer stationären Überwachung und haben eine hohe Mortalität. Bei allen anderen kann man das Risiko mit dem modifiziertem Glasgow-Batchford-Score (mGBS) einschätzen. Patient*innen mit einer hohen Herzfrequenz, hohem Harnstoff, niedrigem Blutdruck und niedrigem Hämoglobin haben ein höheres Risiko. Diese Patient*innen gehören frühzeitig mittels einer Endoskopie untersucht und stationär überwacht. Je nach vermuteter Lokalisation führt man als nächste Untersuchung eine ÖGD oder eine Koloskopie durch. Die entdeckte Blutung kann dadurch auch gleich gezielt behandelt werden. Bei erfolgloser Endoskopie sucht man die Blutungsquelle mittels einer CT-Angio oder Kapselendoskopie (je nach Akutizität) auf. (89) (85)

8.4. Therapie

Das Wichtigste bei der Therapie ist den Kreislauf zu stabilisieren. Das erfolgt noch vor der Endoskopie mittels kristalloiden Lösungen. Ist auch das Hämoglobin zu niedrig, verabreicht man Erythrozytenkonzentrate um es zwischen 7 und 9 g/dl zu halten.

Als nächstes unterscheidet man zwischen einem Verdacht auf varikösen und nicht varikösen Blutungen. Bei Varizenblutungen verabreicht man vor der Endoskopie einen Vasokonstriktor z.B. Terlipressin um den Pfortaderfluss zu vermindern und Antibiotika um das Infektions- und Mortalitätsrisiko zu senken. Liegt eine andere Ursache im oberen Gastrointestinaltrakt vor, so ersetzt man den Vasokonstriktor durch Protonenpumpenhemmer. Diese senken den Säuregehalt und vermindern aktive Blutungen und Blutkoagel. Unabhängig von der Ursache muss die Blutung gestoppt werden, das erfolgt meist im Rahmen der Endoskopie z.B. mittels Clipping oder thermischer Verfahren. Langfristig gesehen muss die Grundursache richtig therapiert werden z.B. mit β -Blocker bei Varizen, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bzw. H. p.-Eradikation und Umstellung der Schmerzmittel auf Opiate bei Ulkus und Chemotherapie und Tumorresektion bei Malignomen. (89)

8.5. Ösophagusvarizen – Gefährliche Venenerweiterung

Obwohl wir Ösophagusvarizen schon grob erwähnt haben, werden sie aufgrund ihrer Häufigkeit noch einmal genauer beschrieben. Sie sind generell eine häufige Ursache für obere gastrointestinale Blutungen und die häufigste mit Todesfolge. Die Ursache für Ösophagusvarizen ist ein erhöhter Druck in der Pfortader. (90)

8.5.1. Pathophysiologie – Mechanismen im Überblick

Wie kann nun der portale Druck erhöht sein? Verschiedene Probleme können vor, in oder nach der Leber durch gestörten Blutabfluss den Druck erhöhen. Eine Pfortader-Thrombose könnte z.B. den Blutfluss verstopfen. Das Blut staut sich an und dadurch wird der Druck erhöht (prähepatisch). Eine andere Ursache ist eine Leberzirrhose, hier sind aufgrund der Fibrose die Gefäße nicht mehr durchgängig genug. Der Abfluss ist behindert und das Blut wird erneut

angestaut (hepatisch). Posthepatische Ursachen sind etwa das Budd-Chiari-Syndrom (Thrombose der Lebervenen), eine Perikarditis constrictiva, bei der der Blutabfluss durch eingeschränkte Herzfüllung behindert wird oder eine okklusive Venenkrankheit. Das venöse Blut muss trotzdem zurück ins Herz und sucht sich alternative Abflussrouten. Dadurch bilden sich über die Venae gastricae breves Ösophagus- und Magenfundusvarizen. Weitere Ausprägungen über andere Kollateralen sind Hämorrhoiden, ein Caput medusae am Bauch oder venöse Kollateralen zwischen Leber und Milzoberfläche. Diese Venen sind aber allesamt nicht für einen so hohen Durchfluss ausgelegt. Sie erweitern sich deshalb und es kommt leichter zu Blutungen. (90) (6)

8.5.2. Klinik und Diagnostik – Warnzeichen erkennen

Die Ösophagusvarizen selbst verursachen keine Symptome, es können aber Beschwerden einer Lebererkrankung vorhanden sein. Erst bei einer Blutung kommt es zu Symptomen. Es kommt zu den typischen Ausprägungen einer oberen gastrointestinalen Blutung wie Bluterbrechen, Teerstuhl und Anämie-Anzeichen. In der Anamnese achtet man besonders auf Risiken der Leberschädigung wie Alkoholkonsum und ob Antikoagulantien eingenommen werden. Bei der körperlichen Untersuchung können sich große umbilikale Venen sprich „Caput medusae“, vergrößerte Hämorrhoiden und eine Hepatosplenomegalie zeigen. Bei solchen Warnsignalen ist der nächste Schritt nach der Stabilisierung eine ÖGD. Sie sollte so bald wie möglich durchgeführt werden, denn es handelt sich um eine Notfallsituation. Durch eine ÖGD lässt sich am besten die Größe und das Risiko der Varizen beurteilen. Zudem kann versucht werden die Blutung endoskopisch zu stoppen. (10) (90) (89)

8.5.3. Therapie – Stabilisieren, stoppen, vorbeugen

Personen mit Varizenblutungen sind Hochrisikopatient*innen. Die Vitalparameter müssen kontinuierlich überwacht werden. Noch vor der Endoskopie muss der Kreislauf stabilisiert werden, entweder mit kristalloiden Lösungen oder bei niedrigem Hämoglobin (<7g/dL) mit Erythrozytenkonzentraten. Medikamentös verabreicht man Terlipressin oder Somatostatin und eine Antibiotikaphylaxe. Die Blutung wird im Rahmen der Endoskopie gestoppt. Die Varizen werden mittels einer Ligatur abgeschnürt, alternativ kann man sie auch sklerosieren oder die Blutung mit einem Kleber oder einem ummantelten Ösophagus-Metallstent (Danis-Stent) stoppen. Reicht das nicht aus, muss die Patient*in in ein spezialisiertes Zentrum für eine Notfall-TIPS-Anlage überführt werden (wird nur noch selten durchgeführt). Um eine erneute Blutung zu verhindern, verabreicht man prophylaktisch β -Blocker. (89)

8.6. Mallory-Weiss-Syndrom – Längsrisse mit Blutungsgefahr

Als weitere häufige Ursache für obere gastrointestinale Blutungen kommt das Mallory-Weiss-Syndrom in Frage. Es betrifft ebenfalls den Ösophagus, meistens am Übergang zum Magen. Durch Längsrisse in der Mukosa kommt es dabei zu Blutungen. (91)

8.6.1. Pathogenese – Wie Druckrisse entstehen

Der größte prädisponierende Faktor ist Erbrechen in Folge starken Alkoholkonsums und mehr als die Hälfte der Patient:innen haben eine entsprechende Vorgeschichte. Außerdem steht das Syndrom im Zusammenhang mit portaler Hypertonie und Ösophagusvarizen. Hier scheinen die

Blutungen schwerer zu sein. Nun zur gängigen Theorie des Pathomechanismus. Man vermutet, dass bei einem plötzlichen und starkem intraabdominellen Druckanstieg der Mageninhalt in die Speiseröhre gelangt. Dort verursacht dieser aufgrund des hohen Drucks tiefe Risse, die bis in die Venen und Arterien der Submukosa reichen. So ist es naheliegend, dass Umstände die zu einer Druckerhöhung oder Erbrechen führen, erhebliche Risikofaktoren dafür sind. Gehäuft tritt es deshalb bei Bulimia nervosa, gastroösophagealen Reflux, Chemotherapie, Husten, nach einer Wiederbelebung oder stumpfen Bauchtraumata auf. (91)

8.6.2. Klinik und Diagnostik – Typische obere Blutung

Das häufigste Leitsymptom ist das Erbrechen von Blut. Je nach Schweregrad ist das Erbrochene nur leicht blutverschmiert oder sogar hellrot. Häufig treten auch Bauchschmerzen auf und man kann Meläna beobachten. Bei starken Blutungen kommt es zu Anämie-Symptomen wie Tachykardie, Hypotonie, Schwindel und einer erhöhten Rekapillarisationszeit. Erhärtet sich der Verdacht auf das Mallory-Weiss-Syndrom nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung, führt man eine ÖGD durch um die Diagnose zu sichern. Im Bild kann man lineare Risse im Ösophagus oder proximalen Magen entdecken, die aktiv bluten oder es zeigen sich bereits Fibrinkrusten und Blutgerinnsel. (89) (91)

8.6.3. Therapie – Blutungskontrolle im Fokus

Wie bei der Varizenblutung und allen anderen Blutungen gilt es als erstes die Person hämodynamisch zu stabilisieren. Die Blutung wird endoskopisch gestoppt, dafür injiziert man entweder Epinephrin, setzt Clips oder schnürt die Gefäße mittels einer Gummibandligatur ab. Bei den Betroffenen ist das Gewebe oftmals empfindlicher, weshalb beim Clipping der Halt der Klammern schlechter ist. Zur Verbesserung der endoskopischen Beurteilbarkeit können vor der Untersuchung Prokinetika wie Erythromycin verabreicht werden. Diese fördern die Magenentleerung und vermindern die Menge an Blut oder Gerinnseln im oberen Gastrointestinaltrakt, sodass die Schleimhaut besser sichtbar ist. Gegen die durch die Blutung ausgelöste Übelkeit und das Erbrechen werden zusätzlich Antiemetika eingesetzt, um weitere Schleimhautverletzungen und Komplikationen zu vermeiden. (89) (92)

8.7. Gastroduodenale Ulkuskrankheit (peptische Ulzerationen)

Peptische Ulzerationen erscheinen wie ausgestanzte Schädigungen der Schleimhaut. Sie entstehen, wenn die Mukosa unzureichend von der Magensäure geschützt wird. (6)

8.7.1. Pathogenese – Aus dem Gleichgewicht

Wie schützt sich eigentlich die Magenschleimhaut vor sauren Magensekreten? Damit die Schleimhaut erst gar nicht mit aggressiven Stoffen wie HCl oder Pepsin in Kontakt kommt, ist sie durch eine schützende Schleimschicht (Mucus) bedeckt. Dieser Mucusfilm haftet an der Oberfläche der Schleimhaut und bildet eine physikalische Barriere gegen die Magensäure. Zusätzlich stehen die obersten Epithelzellen im engen Kontakt zueinander, man spricht von „Tight junctions“. Diese verhindern das Eindringen von Wasserstoffionen in das Gewebe. Des Weiteren ist die Schleimhaut stark regenerativ und gut durchblutet, dadurch können geschädigte Zellen schnell ersetzt und schädigende Substanzen abtransportiert werden.

Bei den beiden häufigsten Ursachen eines Ulkus, eine *Helicobacter pylori* Infektion und der Einnahme von NSARs, übersteigen die aggressiven Faktoren die protektiven Mechanismen. Bei einer *Helicobacter pylori* Infektion wird vermehrt Gastrin und Histamin ausgeschüttet, das bewirkt einen starken Anstieg der Magensäure und des Pepsins. Den Überschuss an aggressiven Faktoren können die Schutzmechanismen nicht mehr ausgleichen. Darüber hinaus werden Entzündungsfaktoren ausgeschüttet, die für eine gesunde Magenschleimhaut nicht gerade förderlich sind.

Durch die Einnahme von NSARs kommt es zur Abnahme der protektiven Faktoren. NSARs hemmen die Cyclooxygenase 1 (COX-1) und damit in weiterer Folge die Zellproliferation, Schleimhautdurchblutung und Mukusproduktion.

Allerdings führt nicht jede *Helicobacter pylori* Infektion oder NSAR-Einnahme zwangsläufig zur Ulkusbildung, lediglich etwa 10% der mit *Helicobacter pylori* Infizierten entwickeln tatsächlich ein Ulkus. Als Sonderform des Ulkus sei noch das „akute Ulkus“ bzw. „Stressulkus“ erwähnt, das akut im Rahmen schwerer physiologischer Belastungen wie Verbrennungen, Trauma, Schock und Sepsis auftreten kann. Diese Form kann mitunter lebensbedrohliche Blutungen verursachen. (93) (6)

8.7.2. Klinik und Diagnostik – Strukturiert vorgehen

Wie merkt man, dass ein Ulkus dahintersteckt? Typische Symptome sind Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Übelkeit und Erbrechen. Mögliche Komplikationen sind Blutungen, Stenosen und Perforationen. Blutungen machen sich häufig als Meläna und Bluterbrechen bemerkbar. Nun zur Diagnostik, in der Anamnese achtet man auf besondere Risikofaktoren wie die Einnahme von NSARs, aber auch auf generelle Risiken z.B. Alkoholkonsum, Rauchen und Stress, diese haben ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Magenschleimhaut. Im speziellen bei einer *Helicobacter pylori* Infektion weisen Ältere, Menschen mit Migrationshintergrund und Familienangehörige von Magenkrebspatient*innen ein höheres Erkrankungsrisiko auf. Der Goldstandard für die Diagnose eines gastroduodenalen Ulkus ist die Endoskopie. Im Rahmen der Untersuchung kann auch gleich eine Biopsie entnommen werden. Neben der Bestätigung einer *Helicobacter pylori* Infektion kann damit ein Malignom ausgeschlossen werden. Weitere Methoden um den Erreger zu detektieren sind z.B. ein Urease-Schnelltest, PCR oder ein Antigennachweis aus dem Stuhl. (94) (93)

8.7.3. Therapie – Säure in Schach halten, Keime besiegen

Um die protektiven Faktoren nicht zu schwächen sollten Risikofaktoren wie NSARs, Alkohol und Rauchen vermieden werden. Medikamentös wird ein Ulkus mittels Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Diese wirken hemmend auf die Magensäureproduktion, wodurch die Schleimhaut diesem aggressiven Faktor weniger ausgesetzt ist und ein günstiges Milieu für die Ulkus-Heilung geschaffen wird.

Bei einer *Helicobacter pylori* Infektion werden zunehmende Resistenzentwicklungen der Keime beobachtet und es müssen mehrere Wirkstoffe kombiniert werden. Für die Behandlung verwendet man in Österreich wegen der Resistenzlage eine Quadrupeltherapie bestehend aus PPI, zwei Antibiotika und Bismut oder PPI und drei Antibiotika. (95) (93) (94)

8.8. Magenkarzinom – Der Krebs, der sich spät äußert

Das Magenkarzinom ist die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache weltweit. In Österreich ist die Erkrankung seltener und rückläufig mit ca. 1.200 Neuerkrankungen/Jahr. Symptome treten erst spät auf und vor allem im fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose schlecht. (88) (40)

8.8.1. Pathogenese – Risikofaktoren und Mechanismen

Etwa 10% der Erkrankungen sind genetisch bedingt, der Großteil wird jedoch durch Umwelteinflüsse ausgelöst. Die bedeutendsten Risikofaktoren sind eine Helicobacter pylori Infektion, Typ A Gastritis, familiäre Vorbelastung, Nikotin, Alkohol und eine nitrathaltige Ernährung (Gepökeltes und Geselchtes). Es sind verschiedene pathogenetische Zusammenspiele in Diskussion. Der wahrscheinliche Ablauf aufgrund einer chronischen Gastritis ist folgender: Anders als bei der akuten Infektion die wir beim Ulkus besprochen haben, kommt es aufgrund der langanhaltenden Gastritis zum Absterben von Belegzellen und zur Abnahme des Säuregehalts. Der Magen verliert gewissermaßen seinen Säureschutzschirm, dies ermöglicht anaeroben Bakterien sich im Magen anzusiedeln. Diese können Nitrate in der Nahrung in Nitrite umwandeln. Aus Nitriten entstehen Nitrosamine, die mutagene Eigenschaften aufweisen und das Auftreten von Dysplasien und Karzinomen begünstigen. (6)

8.8.2. Klinik und Diagnostik – Schleichende Gefahr

Im Frühstadium ist der Krebs oft symptomlos, Alarmzeichen die auftreten können sind:

- Dysphagie
- Appetitlosigkeit
- Rezidivierendes Erbrechen
- Unklarer Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Blutungen
- Sowie unklarer Vitamin B12- und Eisenmangel

Leider bedeuten diese Beschwerden bei der Diagnose auch, dass das Magenkarzinom bereits fortgeschritten ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 37%. Bei vorliegendem Verdacht sollte man frühzeitig eine hochauflösende Video-Endoskopie durchführen. Im Rahmen der Endoskopie entnimmt man eine Biopsie für die pathologische Untersuchung, dabei kann auch eine eventuelle Helicobacter pylori Infektion festgestellt werden. Je nach Wachstumsmuster wird das Karzinom in 3 Typen eingeteilt:

- Intestinaler Typ: ist gut zur Umgebung abgegrenzt, Lymphknotenmetastasen treten später auf und er hat eine bessere Prognose
- Diffuser Typ: weist eine diffuse Infiltration des Gewebes auf, Lymphknotenmetastasen sind früher vorhanden und die Prognose ist schlechter
- Mischtyp: zeigt Merkmale beider Formen

(96) (10) (88) (40)

8.8.3. Therapie – Kampf gegen den Magenkrebs

Die einzige Chance auf Heilung ist die Resektion des Karzinoms. Oberflächliche Magenfrühkarzinome können im Zuge der Endoskopie entfernt werden. Doch bei fortgeschrittenen Tumoren führt kein Weg an einer radikalen chirurgischen Tumorentfernung

vorbei. Um die Heilungschancen weiter zu steigern, wird präoperativ eine Chemotherapie nach dem sogenannten FLOT-Schema verabreicht.

Im palliativen Setting behandelt man mit Chemotherapeutika bzw. Immuncheckpointhemmer und je nach molekularem Tumorprofil. HER2-positive Karzinome behandelt man z.B. mit dem Antikörper Trastuzumab und PD-L1-positive sprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren an. Liegt zusätzlich eine Helicobacter pylori Infektion vor, muss auch diese eradiziert werden. (96)

8.9. Hämorrhoiden – Wenn das Gefäßpolster drückt

Dieses Leiden ist sehr häufig, jeder Zweite hat in seinem Leben einmal symptomatische Hämorrhoiden. Das Corpus cavernosum recti ist für die Feinabdichtung des Rektums zuständig. Es handelt sich um ein schwammartiges Gefäßpolster. Ist dieses vergrößert und verursacht Beschwerden, dann spricht man vom Hämorrhoidalleiden. (10) (97)

8.9.1. Pathophysiologie – Nicht Pressen

Die Entstehung dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig erklärbar. Unter anderen scheint ein erhöhter intraabdomineller Druck ursächlich dafür zu sein. Dieser besteht z.B. bei Adipositas, Schwangerschaft, Obstipation, Pressen oder aufrechter Körperhaltung beim Stuhlgang. Die Venen im Rektum haben keine Venenklappen und durch den hohen Druck kommt es zu einem reduzierten Blutabfluss. Die Gefäße erweitern sich krankhaft und das Corpus cavernosum recti vergrößert sich.

Durch wiederholtes Pressen werden die Muskeln und Bänder des Analkanals überdehnt, die das Corpus cavernosum recti an Ort und Stelle halten sollten. Durch den erschlafften Halteapparat rutscht dieses Geflecht weiter nach unten und reponiert nach dem Stuhlgang nicht mehr spontan. (98)

8.9.2. Klinik und Diagnostik – So wird das Leiden sichtbar

Das häufigste Symptom ist eine schmerzlose Rektalblutung beim Stuhlgang, typischerweise ist das Blut hellrot. Bei Hämorrhoiden handelt es sich um Rektalgewebe, welches Schleim absondert, das kann zu Reizungen und Juckbeschwerden führen. Große Hämorrhoiden verursachen ein Völlegefühl im Rektum oder ein Gefühl der unvollständigen Entleerung.

Für die Diagnostik ist eine umfangreiche klinische Untersuchung unerlässlich. Äußerlich achtet man auf Hautreizungen oder Stuhlverschmutzungen, das sind Anzeichen dafür, dass der After nicht mehr komplett schließt. Zudem sind eventuell äußere Hämorrhoiden sichtbar. Fortgesetzt wird die Untersuchung mit einer Digital-Rektalen-Untersuchung, um die Hämorrhoiden oder andere Veränderungen zu ertasten. Um visuell den Analkanal beurteilen zu können verwendet man ein Rekto- oder Anoskop, das ist ein kurzes Rohr, das in den Analkanal eingeführt wird. Auch mit einem flexiblen Endoskop lässt sich dieser sehr gut beurteilen. Anämie-Zeichen sind untypisch und bei zusätzlich hellrotem Blut sollte der Dickdarm genauer untersucht werden.

Je nach Ausprägung lassen sich Hämorrhoiden in drei Schweregrade einteilen.

Grad 1: wölben sich beim Pressen in das Lumen vor und sind äußerlich nicht sichtbar

Grad 2: treten beim Pressen aus dem Analkanal aus

Grad 3: prolabieren beim Stuhlgang und müssen manuell reponiert werden

Grad 4: nicht reponierbar, sind dauerhaft außen

(99) (10)

8.9.3. Therapie – Optionen im Überblick

Die Therapie erfolgt nur bei Beschwerden. Obwohl man die genaue Ursache von Hämorrhoiden noch nicht kennt, besteht die Basistherapie aus einer Normalisierung des Stuhlverhaltens. Für die richtige Konsistenz sollte man ausreichend Ballaststoffe, z.B. in Form von Flohsamen zuführen. Zudem soll er beim Stuhlgang das Pressen vermeiden und nicht aufrecht sitzen. Hämorrhoiden vom Grad eins bis zwei werden eher verhärtet sprich „sklerosiert“, dafür spritzt man Polidocanol oberhalb oder in die Hämorrhoiden. Durch die Sklerosierung wird das Gewebe stabilisiert und fixiert.

Die nächste Stufe der Therapie ist die Entfernung des Hämorrhoidalgewebes mittels der Gummibandligatur. Hierbei wird das Gewebe gefasst und mit einem kleinen Gummiband abgeschnürt. Das Gewebe stirbt ab und fällt nach einigen Tagen ab.

Bei schwereren Fällen wird das überschüssige Gewebe operativ entfernt oder der Zufluss ligiert. (97)

9. Dysphagie/Odynophagie

Dysphagie bedeutet, dass der Schluckakt gestört ist, treten zudem auch noch Schmerzen auf, so spricht man von Odynophagie. Die unterschiedlichsten Pathologien zwischen Mundhöhle und Kardie können dafür verantwortlich sein. Patient*innen mit Schluckstörungen haben zudem ein höheres Risiko für Aspirationspneumonien und Mangelernährung. In diesem Abschnitt schauen wir uns zuerst den Schluckvorgang und die allgemeine Vorgehensweise bei Dysphagie an, um danach einzelne Erkrankungen im Detail zu erläutern. (100) (6)

9.1. Pathophysiologie

Als erstes wollen wir den normalen Schluckakt wiederholen. Er beginnt mit der oralen und pharyngealen Phase. Die Nahrung wird durch das Kauen und den Speichel für das Schlucken und die Verdauung vorbereitet. Der Nahrungsbolus wird über den Zungengrund zum Pharynx transportiert. Ab hier beginnt der von der Medulla gesteuerte unwillkürliche Schluckreflex. Die Luftwege werden durch die Kontraktion der Rachenmuskulatur und durch eine Hebung des Kehlkopfs verschlossen, gleichzeitig wird dadurch der Bolus Richtung Ösophagus transportiert. Damit die Nahrung in den Ösophagus eintreten kann, erschlafft der obere Sphinkter.

Ab hier spricht man von der ösophagealen Phase. Die Ösophagusmuskulatur transportiert den Bolus durch eine vorwärtstreibende wellenförmige Bewegung Richtung Magen. Dieser Vorgang dauert in etwa 8 Sekunden und wird als primäre Peristaltik bezeichnet.

Am Weg Richtung Magen nimmt der Druck der peristaltischen Welle zu und erreicht 30 bis 120 mmHg. Durch Erschlaffen des unteren Sphinkters gelangt die Nahrung in den Magen. Danach schließt sich der Sphinkter wieder.

Nun kommen wir zu den möglichen Pathologien. Am häufigsten sind für oropharyngeale Dysphagien chronische neurologische Erkrankungen verantwortlich. Häufige Ursachen sind z.B. ein Schlaganfall, Demenz oder Morbus Parkinson. Etwas seltener sind strukturelle Anomalien wie ein Zenker Divertikel oder Tumore in diesem Bereich die Auslöser.

Krankheiten, die die Speiseröhre selbst betreffen stören den Schluckakt in der ösophagealen Phase.

- Gastroösophageale Refluxkrankheit: Der ständig wiederkehrende Kontakt des Ösophagus mit der aggressiven Magensäure ist selten für die Dysphagie verantwortlich,

meist kommt es zur peptischen Stenose oder zu einem Schatzki-Ring. Es kann zu submukösen Entzündungen, Motilitätsstörungen und Strikturen kommen, doch selbst ohne erkennbare Schleimhautschädigung kommt es oftmals zur Dysphagie.

- Eosinophile Ösophagitis: Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung, die durch Nahrungsmittelallergene ausgelöst wird. Durch eine progressive Fibrose/Strikturen und Motilitätsstörungen kommt es zu Schluckbeschwerden.
- Motilitätsstörungen: Bei Erkrankungen wie der Achalasie oder Sklerodermie kommt es zu Störungen der peristaltischen Bewegung. Die Dysphagie tritt durch die beeinträchtigte Weiterleitung der Nahrung und/oder fehlende Öffnung der Kardia auf.
- Funktionelle Speiseröhrenerkrankungen: So wie bei dem Reizdarmsyndrom oder der funktionellen Dyspepsie kann es auch bei der Speiseröhre zu einer Störung der Darm-Hirn-Interaktion kommen. Die Patient*innen berichten zudem häufig über Brustschmerzen und Sodbrennen. Diese Störung ist oftmals die Ursache, wenn selbst nach ausführlichen Untersuchungen keine Pathologie gefunden wird.
- Weiters kommen Obstruktionen in der Speiseröhre, Infektionen und Medikamente als mögliche Ursache in Frage.

(100) (6)

9.2. Klinik und Diagnostik

Die Symptome geben bereits wichtige Hinweise auf die Lokalisation und den möglichen Auslöser der Dysphagie. Bei Pathologien im oropharyngealen Bereich berichten die Patient*innen über Schwierigkeiten beim Schlucken, Heiserkeit, Würgen, Husten und erhöhtem Speichelfluss. Liegt die Funktionsstörung in der Speiseröhre, so kann der Schluckakt meist ohne Probleme eingeleitet werden. Doch häufig haben Betroffene das Gefühl, dass die Nahrung beim Schlucken steckenbleibt. Ist eine Obstruktion die Ursache, bestehen die Symptome hauptsächlich bei fester Nahrung. Bei Motilitätsstörungen hingegen bestehen die Beschwerden auch bei Flüssigkeiten.

Red Flags, die eine beschleunigte Abklärung erfordern, sind:

- Gewichtsverlust
- Fieber
- Gastrointestinale Blutungen
- Schwere oder schnell fortschreitende Ausprägung
- Auffällige Malignom- oder Operationsanamnese

Nun zu den Untersuchungen: Den Mundrachenraum kann man noch ohne Bildgebung mithilfe von Spiegeln beurteilen, doch bei der Speiseröhre wird das schon schwieriger. Hier kommt ein Endoskop zum Einsatz, im Bild lassen sich damit obstruktive Läsionen, entzündliche Vorgänge, Infektionen, Reflux und andere Auffälligkeiten erkennen. Zudem lassen sich auch gleich Biopsien entnehmen, um die Schleimhaut histologisch analysieren zu können.

Die Speiseröhre lässt sich ebenso radiologisch mittels einer Barium-Ösophagographie bzw. Videokinematographie des Schluckakts darstellen. Das Kontrastmittel wird geschluckt und mittels Röntgenaufnahmen können ebenso Strikturen und Reflux, aber auch Motilitätsstörungen entdeckt werden.

Eine weitere Methode um Motilitätsstörungen zu entdecken ist die Manometrie. Dabei wird der Druckverlauf entlang des Ösophagus gemessen. Damit lässt sich die peristaltische Aktivität messen und Abweichungen von einem normalen Schluckvorgang fallen sofort auf.

(100) (6) (101)

9.3. Therapie

Die Therapie unterscheidet sich je nach Auslöser und wird bei den einzelnen Erkrankungen noch detaillierter beschrieben. Bei der häufigen Ursache Reflux, einer Ösophagitis oder peptischen Strikturen sollte die Magensäure supprimiert werden. Dafür verabreicht man acht bis zwölf Wochen lang Protonenpumpeninhibitoren.

Im Rahmen von neurologischen Erkrankungen wie Parkinson oder nach Schlaganfällen besteht aufgrund der Dysphagie das Risiko auf Unterernährung, Dehydration, Pneumonien und sozialer Isolation. Um dies zu verhindern, ist eine koordinierte Zusammenarbeit der unterschiedlichen gesundheitlichen Berufsgruppen wichtig. So stellen z.B. Logopäden mittels spezieller Tests die individuellen Defizite fest, um gezielt Übungen durchzuführen und die Ernährung geeignet einzustellen. Nahrungsmittel mit bestimmten Konsistenzen und andgedickte Flüssigkeiten sind oftmals hilfreich um das Aspirationsrisiko zu senken. Wenn dies nicht ausreicht muss eine PEG-Sonde (Perkutane endoskopische Gastrostomie) angelegt werden.

Bei der funktionellen Dysphagie gilt es dem Erkrankten zu versichern, dass die Beschwerden gutartig sind, auch hier kann man Protonenpumpeninhibitoren verordnen. Eine weitere Therapiemöglichkeit hierbei sind Trizyklische Antidepressiva oder SSRI, diese reduzieren die viszerale Überempfindlichkeit und lindern die Symptome.

Die weiteren Therapien zu den anderen Ursachen der Dysphagie folgen in den nächsten Kapiteln. (100)

9.4. Gastroösophagealer Reflux (GERD) – Magensäure gehört in den Magen

Von gastroösophagealen Reflux spricht man, wenn saurer Mageninhalt in die Speiseröhre gelangt. Geringe Mengen sind zwar physiologisch, doch bei höheren kommt es zu merkbaren Beschwerden oder einer pathologischen Veränderung der Schleimhaut. Diese Erkrankung ist weltweit stark verbreitet und eine veränderte Schleimhaut stellt einen bedeutenden Risikofaktor für maligne Entartungen dar. (6) (102)

9.4.1. Pathophysiologie – Wie schützt sich die Speiseröhre?

Die Beschwerden treten durch den Kontakt der reizenden Magensäure mit der Ösophagusschleimhaut auf. Der wichtigste Schutzmechanismus der Speiseröhre vor der Magensäure ist der untere Ösophagussphinkter. Dieser sorgt für eine ausreichende Barriere. Alkohol, Kaffee, Rauchen, fettiges Essen, Schwangerschaft und gewisse Medikamente bewirken jedoch einen Tonusverlust des Sphinkters und er dichtet nicht mehr richtig ab.

Eine weitere Möglichkeit wie die Magensäure mit der Speiseröhre in Kontakt kommt, ist ein sich spontan öffnender Sphinkter. Hier ist der Tonus nicht dauerhaft erschlafft, man spricht von sogenannten spontanen transienten Relaxationen. Bedeutende Risikofaktoren dafür sind Adipositas, Nikotin, Alkohol, eine reduzierte Magenentleerung und ein erhöhter Druck im Bauchraum.

Neben dieser Abdichtung hat die Speiseröhre einen zweiten Mechanismus um sich vor Reflux zu schützen, die „Säure Clearance“. Durch eine koordinierte Peristaltik wird eventuell eingetretene Magensäure wieder aus dem Ösophagus beseitigt und gleichzeitig neutralisierender Speichel aus dem Rachenraum herbeigeführt. Bei Motilitätsstörungen fehlt dieser schützende Faktor.

Bei chronischer Exposition der Ösophagusschleimhaut kann es zur Umwandlung des Gewebes kommen, man spricht von einem Barrett-Ösophagus. Dieser ist anfälliger für Dysplasien und stellt daher einen gewissen Risikofaktor für Adenokarzinome dar. (6)

9.4.2. Klinik und Diagnostik – So erkennt man Reflux

Das klassische Symptom von GERD ist Sodbrennen. Das ist ein brennendes Gefühl in der Brust, das in den Mund ausstrahlt. Oftmals kommt es dabei auch zu einem sauren Geschmack im hinteren Mundbereich. Weitere Symptome sind Übelkeit, Räuspern, Heiserkeit oder ein Kloßgefühl im Rachen. Darüber hinaus kann Reflux ein bestehendes Asthma verschlimmern, sowie Husten und Dyspnoe auslösen. Bei Anämien, Blutungen, Gewichtsverlust und Dysphagie sollte die diagnostische Abklärung möglichst rasch erfolgen, da dies Hinweise auf Strikturen, Ulzerationen oder maligne Erkrankungen sind.

Dennoch haben viele Betroffene gar keine Symptome und trotzdem kann es zu pathologischen Schleimhautveränderungen kommen.

Wichtig bei der Anamnese ist es die typischen Risikofaktoren und Symptome zu erfragen. Bei der Angabe von Brustschmerzen, versucht man durch eine gezielte Fragestellung diese von kardialen Brustschmerzen zu unterscheiden. Bei Unklarheiten müssen kardiale Ursachen durch weiterführende Diagnostik ausgeschlossen werden.

Beschreibt der Erkrankte eine typische Refluxerkrankung, kann sofort eine empirische Therapie mittels Protonenpumpeninhibitoren gestartet werden. Laut der S2k Leitlinie ist diese als gleichwertig einer weiteren Abklärung durch eine pH-Metrie oder einer ÖGD anzusehen. Die pH-Metrie misst den pH-Wert in der Speiseröhre und hat den Vorteil Reflux auch ohne Schleimhautveränderungen zu detektieren. Bei Warnsymptomen oder keiner Besserung unter Therapie sollte immer eine ÖGD durchgeführt werden, um Komplikationen wie Ulzerationen, Stenosen, einen Barrett-Ösophagus oder Malignome zu erkennen. (102) (103)

9.4.3. Therapie – Strategien gegen GERD

Schon durch eine Umstellung des Lebensstils lassen sich die Symptome deutlich verbessern. Hilfreiche Tipps für die Patient*innen sind:

- Gewichtsabnahme
- Schlafen mit erhöhtem Kopfende
- Zwerchfelltraining (Bauchatmung)
- Mahlzeiten kurz vor dem zu Bett gehen vermeiden
- Rauchstopp
- Und eine individualisierte Ernährungsberatung

Medikamentös verordnet man Patient*innen mit typischen Refluxbeschwerden

Protonenpumpeninhibitoren. Die Rezidivrate nach Absetzen der Protonenpumpeninhibitoren ist leider sehr hoch (80%).

Sind die Beschwerden nach 8 Wochen noch vorhanden, müssen diese auf jeden Fall weiter abgeklärt werden. Wurden keine Komplikationen oder Auffälligkeiten entdeckt und lassen sich die Symptome selbst nach jahrelanger medikamentöser Therapie nicht verbessern, so sollte eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. (103)

9.5. Ösophaguskarzinom – Schwerwiegendste Ursache der Dysphagie

Als nächstes kommen wir zu den malignen Erkrankungen des Ösophagus. Es werden die zwei häufigsten bösartigen Tumore besprochen, das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom. Vor allem die Inzidenz des Adenokarzinoms steigt aufgrund seiner Risikofaktoren in Industrieländern deutlich an. (6)

9.5.1. Pathophysiologie – Die Risikofaktoren

- Plattenepithelkarzinom: Eine besonders gefährliche Kombination für die Speiseröhre ist der gleichzeitige Konsum von Tabak und Alkohol. Erstens schädigt der Alkohol direkt die Schleimhaut und zweitens fungiert er wahrscheinlich als Lösungs- und Transportmittel der Karzinogene des Tabaks. Häufig kommt es auch durch eine HPV-Infektion in dieser Lokalisation zur Karzinomentstehung. Andere Risikofaktoren sind vitaminarme Ernährung, Achalasie und Stenosen im Ösophagus.
- Adenokarzinom: Hier wird die Entstehung des Malignoms vor allem durch Reflux gefördert. Wie wir bereits wissen sind Adipositas und Tabakkonsum bedeutende Risikofaktoren für Reflux und zusätzlich begünstigen sie auch direkt die Karzinomentstehung. Ein höheres Erkrankungsrisiko besteht auch bei Erkrankten mit einem Barrett-Ösophagus. Durch Entzündungen und Reparaturprozesse der Speiseröhre bei chronischem Reflux kommt es zu einer Umwandlung des Plattenepithels in Zylinderepithel. Dieses ist anfälliger für Dysplasien und maligne Entartungen.

Das Plattenepithel- und das Adenokarzinom teilen sich bei ihrer Lokalisation die Speiseröhre gewissermaßen auf. Während man das Plattenepithelkarzinom häufig im oberen und mittleren Drittel vorfindet, tritt das Adenokarzinom meist im unteren Drittel auf, also direkt in der Nähe des jeweiligen Risikofaktors. (6) (104) (105)

9.5.2. Klinik und Diagnostik – Schluckbeschwerden als Warnsignal

Die rasch progrediente Dysphagie ist das typische Leitsymptom eines Ösophaguskarzinoms. Die Schluckbeschwerden treten allerdings erst bei Einengung des Lumens auf und damit meist erst im fortgeschrittenen Stadium. Weitere Beschwerden sind Reflux, retrosternale Schmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Zudem kann ein Karzinom in der Speiseröhre für gastrointestinale Blutungen verantwortlich sein.

Erkrankte mit diesen Symptomen sollten frühzeitig endoskopiert werden. Im Zuge der ÖGD werden auch gleich Biopsien für die pathologische Untersuchung entnommen. Durch diese Vorgehensweise erreicht man die höchste Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik. (10) (106)

9.5.3. Therapie – Wie man die Heilungschancen maximiert

Generell ist eine gute ernährungsmedizinische Betreuung sehr wichtig. Aufgrund der Schluckbeschwerden verlieren die Patient*innen schon vor der Therapie erheblich an Gewicht. Eine frühzeitige ernährungsmedizinische Versorgung kann nicht nur Komplikationen reduzieren, sondern auch die Therapie verträglicher machen und die Lebensqualität spürbar verbessern. Im sehr frühen Stadium können oberflächliche Neoplasien endoskopisch entfernt werden. Ansonsten muss das gesamte Tumorgewebe und die umliegenden Lymphknoten entfernt werden. Um eine komplette Entfernung zu gewährleisten ist häufig eine subtotale Entfernung

des Ösophagus notwendig. Um wieder eine Verbindung zu den nachgeschalteten Verdauungsorganen zu erhalten, wird der Magen hochgezogen und mit dem eventuell rekonstruierten Ösophagus verbunden. Alternativ kann zwischen Ösophagus und Magen ein Darmsegment als Zwischenstück (Interponat) eingesetzt werden. Als Material dient hierbei ein Stück des Dünndarms (Merendino-Methode) oder des Dickdarms (Koloninterponat). Nach der OP beginnt eine Chemo- oder Immuntherapie. Ist eine Heilung nicht mehr möglich, so verzichtet man auf eine OP. Die Patient*innen erhalten sofort eine Chemo- oder Immuntherapie z.B. PD-L1 Inhibitoren und gegebenenfalls wird ein Stent zur Linderung der Dysphagie eingelegt. (106)

9.6. Achalasie – Der unbeugsame Sphinkter

Der Name Achalasie kommt aus dem Griechischen und bedeutet „fehlendes Nachlassen“, das beschreibt die Krankheit schon sehr gut. Bei dieser Pathologie kann sich der untere Ösophagus sphinkter nicht mehr richtig entspannen und es kommt dadurch zu einer funktionellen Stenose. (6)

9.6.1. Pathophysiologie – Die Mechanik der Achalasie

Bei der Achalasie liegt das Problem im Plexus myentericus der Speiseröhre. Die inhibitorischen Ganglien des Plexus atrophieren, dadurch ist der Ruhetonus des Sphinkters erhöht und beim Schlucken entspannt dieser nicht. Er verstopft so den Durchgang zum Magen. Bei schwerem Verlauf ist sogar die Peristaltik des ganzen Ösophagus betroffen und der Schluckvorgang wird nicht mehr richtig ausgeführt. Diese Nervenschädigung wird vermutlich durch Immunprozesse ausgelöst. Zum einen greifen eosinophile Granulozyten die Nerven an und setzen dabei schädigende Stoffe wie Zytokine frei. Zum anderen können allergische Reaktionen über die Aktivierung von Mastzellen beteiligt sein. Weiters werden Viren, Autoimmunerkrankungen und eine genetische Veranlagung als Auslöser diskutiert. (107) (6)

9.6.2. Klinik und Diagnostik – Von ersten Beschwerden zur sicheren Diagnose

Auch hier ist das Leitsymptom Dysphagie, allerdings unregelmäßig (undulierend). In der Regel werden die Beschwerden immer stärker und treten zu Beginn nur bei trockenen Speisen und später auch bei Flüssigkeiten auf. Daneben kann sich die Achalasie auch durch retrosternale Brustschmerzen, Reflux und Gewichtsverlust äußern. Die erste apparative Diagnostik, die zum Einsatz kommt, ist die ÖGD. Nicht etwa, weil sie Motilitätsstörungen besonders gut erkennt, sondern um andere gefährliche Differentialdiagnosen wie eine Ösophagitis oder Malignome auszuschließen. Bei fortgeschrittener Erkrankung lassen sich Nahrungs- und Flüssigkeitsretentionen erkennen, bei Krankheitsbeginn sind Motilitätsstörungen endoskopisch schwer zu erkennen. Radiologisch lässt sich die Achalasie schon besser beurteilen. Hierfür wird Barium als Kontrastmittel geschluckt und im Bild zeigt sich die typische Verengung im unteren Ösophagus. Die Form, die durch den weiten Ösophagus und der anschließenden Engstelle entsteht, erinnert mit etwas Fantasie an einen Vogelschnabel und so heißt dieses radiologische Merkmal auch „Vogelschnabel-Zeichen“. Am besten erkennt man aber die Achalasie mit der Ösophagusmanometrie, mittels Drucksensoren lassen sich dadurch die Motilitätsstörungen verlässlich feststellen. (107) (108)

9.6.3. Therapie – Wenn Medikamente nicht reichen

Medikamentös lässt sich hier leider nur wenig bewirken. Nitrate und Kalziumkanalblocker können zwar eingesetzt werden, haben aber nur eine geringe Evidenz. Interventionell gibt es jedoch gute Möglichkeiten. So kann man Botox direkt in den unteren Ösophagussphinkter spritzen, um diesen zu entspannen. Botox hemmt nämlich die Acetylcholinfreisetzung in den Nervenenden. Oder man dehnt den unteren Sphinkter mit einem Ballon auf, dies nennt man pneumatische Dilatation. Dadurch verliert er allerdings seine Schließfunktion und einige Patient*innen erkranken dadurch an Reflux. Die besten Langzeitergebnisse mit niedriger Komplikationsrate erzielt die endoskopische (POEM) oder chirurgische (Heller Myotomie) Spaltung der Ösophagmuskulatur, die sich daher als Standardtherapie etabliert hat. (107) (108)

9.7. Eosinophile Ösophagitis – Fibrose durch normale Nahrungsmittel

Auch hier ist der Name wieder Programm. Es kommt zu einer Entzündung der Speiseröhre, die durch eosinophile Granulozyten ausgelöst wird. Erkennt man in der Histologie 15 Eosinophile im High Power Field (HPF) Suchbereich, so kann die Diagnose mit Sicherheit gestellt werden. Diese Erkrankung betrifft nicht nur Erwachsene, sondern kann bereits im frühen Kindheitsalter beginnen. (109)

9.7.1. Pathophysiologie – Wie Eosinophile den Ösophagus angreifen

Vermutlich führt bei den Betroffenen der Verzehr von gewissen Nahrungsmitteln, wie Milch und Weizen zu einer Entzündungsreaktion. An dieser sind neben den eosinophilen auch basophile Granulozyten und Mastzellen beteiligt. Die Inflammation verringert die Schleimhaut-Barriere und im Laufe der Zeit führt die ständige Reizung zu einer Fibrose des Ösophagus. Die eosinophile Ösophagitis tritt häufig mit anderen atopischen Krankheiten wie Asthma, allergischer Rhinitis und der atopischen Dermatitis auf. Die Erkrankung tritt unter Zwillingen und Geschwistern deutlich häufiger auf. Es wird angenommen, dass ein gemeinsamer Umweltfaktor z.B. eine Antibiotikaexposition in der frühen Lebensphase das Auftreten der Krankheit begünstigt. (109)

9.7.2. Klinik und Diagnostik – Alarmzeichen der Erkrankung

Je nach Alter unterscheiden sich die Symptome. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind die Symptome eher unspezifisch. Auffällig wird die Erkrankung durch Gedeihstörungen, Schwierigkeiten beim Füttern und Erbrechen. Bei Erwachsenen treten typischerweise retrosternale Schmerzen und Dysphagie auf, die durch die Entzündung und die Fibrose verursacht werden. Zudem zeigt sich bei etwa der Hälfte der Patient*innen, die wegen einer Speiseröhrenverstopfung vorstellig werden, zusätzlich eine eosinophile Ösophagitis. Klassischerweise verändern Erkrankte ihr Essverhalten, in dem sie weichere Lebensmittel wählen, mehr kauen und mehr zur Mahlzeit trinken. Durch diese Anpassungen suchen die Patient*innen später ärztliche Hilfe auf und die Diagnose wird durchschnittlich erst sieben Jahre nach Symptombeginn gestellt.

Die Diagnose wird durch eine Endoskopie mit Biopsie gestellt. Endoskopisch zeigen sich oft längs verlaufende Furchen, konzentrische Ringe, auch Trachealisierung genannt, weiße Plaques, Ödeme und Strikturen. Weist die entnommene Gewebprobe 15 oder mehr

eosinophile Granulozyten auf einer 0,3 mm² großen Fläche (HPF) auf, so kann die eosinophile Ösophagitis diagnostiziert werden. (109) (103)

9.7.3. Therapie – Die Entzündung kontrollieren

Zur Therapie werden lokale Steroide, Protonenpumpeninhibitoren, Antikörper oder eine Eliminationsdiät eingesetzt. Bei dieser Diät werden auf die ein bis sechs häufigsten Nahrungsmittelgruppen, die eine eosinophile Ösophagitis auslösen können, verzichtet.

- Milch
- Weizen
- Eier
- Soja
- Erdnüsse
- Fisch/Schalentiere

Nach Besserung der Beschwerden können die Lebensmittel schrittweise, unter endoskopischer und histologischer Kontrolle, wieder eingeführt werden. (103) (109)

10. Diskussion

Der Flipped-Classroom-Ansatz hat das Potenzial, die Lehre im medizinischen Bereich zu verbessern und effizienter zu gestalten. Die vorliegende Masterarbeit dient als theoretische Grundlage für die Erstellung von den dafür notwendigen Lehrvideos. Ziel ist es den Studierenden der medizinischen Fakultät JKU Linz eine multimediale und zeitlich sowie örtlich flexible Möglichkeit der Kursvorbereitung zu bieten. Durch die unterschiedlichen Lehrmaterialien sollen auch unterschiedliche Lernpräferenzen berücksichtigt werden.

Die ausgearbeiteten Themen orientieren sich an häufigen klinischen Symptomen, die einem sowohl später im Beruf als auch bei der Prüfung des gastroenterologischen Moduls begegnen werden. Um eine einheitliche, strukturierte und wiedererkennbare Struktur zu bieten folgen die speziellen Erkrankungen dem Aufbau von: Einleitung, Pathophysiologie, Klinik/Diagnostik und Therapie. Die Reihenfolge dient dazu, um zuerst einen Einblick in das Krankheitsbild zu bekommen, anschließend die entsprechenden Abläufe im Körper zu verstehen, um danach nachvollziehen zu können weshalb die jeweilige Diagnostik und Therapie durchgeführt wird. Das Flipped-Classroom-Konzept bietet gegenüber traditionellen Unterrichtsmethoden deutliche Vorteile. So ist die Lernunterlage jederzeit abrufbereit und es steht im Präsenzunterricht mehr Zeit zur Verfügung um aktives Lernen, interaktive Zusammenarbeit und Interaktion zwischen Lehrenden und Studierenden zu fördern. Verschiedene bereits genannte Studien konnten den positiven Lerneffekt und die gesteigerte Motivation der Studierenden feststellen.

Die Umsetzung eines Flipped-Classroom-Konzepts bringt allerdings auch Herausforderungen mit sich. Die Erstellung der Lernvideos bei qualitativ hochwertiger Ausführung ist zeitintensiv. Zuerst muss, so wie in einer Präsenzvorlesung, die theoretische Grundlage geschaffen werden. Anschließend steht einem der technische Mehraufwand bevor, daraus lehrreiche und grafisch ansprechende Videos zu erstellen. Des Weiteren besteht die Gefahr, dass Studierende sich nicht ausreichend auf den Präsenz-Kurs vorbereiten und das digitale Lernangebot nicht nutzen. In den oben beschriebenen Studien wird deshalb auch ein Eingangsquiz oder ein ähnlicher Anreiz zur Unterrichtsvorbereitung empfohlen.

Sind die Unterrichtsmaterialien jedoch einmal ausgearbeitet, kann dieses Konzept wesentlich zu einer modernen, effizienten und individuellen medizinischen Ausbildung beitragen. (2) (3) (1) (4)

11. Literature Cited

1. McLaughlin JE, Roth MT, Glatt DM, Gharkholonarehe N, Davidson CA, Griffin LM et al. The flipped classroom: a course redesign to foster learning and engagement in a health professions school. *Acad Med* 2014; 89(2):236–43.
2. McNally B, Chipperfield J, Dorsett P, Del Fabbro L, Frommolt V, Goetz S et al. Flipped classroom experiences: student preferences and flip strategy in a higher education context. *High Educ* 2017; 73(2):281–98.
3. Zheng L, Bhagat KK, Zhen Y, Zhang X. The effectiveness of the flipped classroom on students' learning achievement and learning motivation: a meta-analysis. *Educational Technology & Society*. 2020;23(1):1–15.
4. Hew KF, Lo CK. Flipped classroom improves student learning in health professions education: a meta-analysis. *BMC Med Educ* 2018; 18(1):38.
5. Baumgartner M, Wagner-Menghin M, Vajda C, Lecaks G, Redzic A, Dorffner G. Analysis of the impact of a university distance learning course on digitalization in medicine on students and healthcare professionals. *Wien Klin Wochenschr* 2025; 137(13-14):412–8.
6. Amann-Vesti B, Arnold C, Bals R, Bauer S, Behrens M, Beuschlein F et al. *Klinische Pathophysiologie*. 11., unveränderte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
7. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(8):446–57.
8. Keely SJ, Barrett KE. Intestinal secretory mechanisms and diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2022; 322(4):G405-G420.
9. Lorenz P, Stallmach A, Sturm A, Lynen Jansen P. Leitlinienreport der aktualisierten S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2024; 62(8):e531-e536.
10. Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M et al. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015. Available from: URL: <https://eref.thieme.de/ebooks/1112834>.
11. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2:26–9.
12. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest* 2021; 131(4).
13. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, Giorgio R de, Catassi C et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17(1):142.
14. *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. (Thieme eRef). Available from: URL: <https://eref.thieme.de/ebooks/2263057>.
15. Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laaß M, Lachmann N et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022; 60(5):790–856.

16. Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2022; 28(1):154–75.
17. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(1):35–45.
18. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA* 2021; 325(1):69–80.
19. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389(10080):1756–70.
20. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). *Z Gastroenterol* 2024; 62(5):769–858.
21. AlHussaini KI. Microscopic Colitis: A Review Article. *Cureus* 2023; 15(10):e47150.
22. Amann-Vesti B. Klinische Pathophysiologie: 621 Abbildungen, 239 Tabellen. 9., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2006.
23. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A-M, Wildt S et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* 2021; 9(1):13–37.
24. Layer P, Andresen V, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M, Elsenbruch S et al. Update S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) – Juni 2021 – AWMF-Registriernummer: 021/016. *Z Gastroenterol* 2021; 59(12):1323–415.
25. Quigley EMM, Fried M, Gwee K-A, Khalif I, Hungin P, Lindberg G et al. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2015 [cited 2025 Sep 25]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjcgclclefindmkaj/https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-english-2015.pdf.
26. Huang K-Y, Wang F-Y, Lv M, Ma X-X, Tang X-D, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* 2023; 29(26):4120–35.
27. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69(2):299–304.
28. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician* 2017; 95(3):164–8.
29. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100(12):759–70.
30. Gutt C, Jenssen C, Barreiros A-P, Götze TO, Stokes CS, Jansen PL et al. Aktualisierte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 2018; 56(8):912–66.

31. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit 850 Farabbildungen. 32. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. (Springer Lehrbuch).
32. Gloria F. Gerber. Hämolytische Anämien im Überblick: Johns Hopkins School of Medicine; 2024 [cited April 2024]. Available from: URL: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/h%C3%A4molytische-an%C3%A4mien/h%C3%A4molytische-an%C3%A4mien-im-%C3%BCberblick>.
33. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician 2018; 98(6):354–61.
34. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. World J Gastroenterol 2014; 20(43):15992–6013.
35. Liu C-H, Kao J-H. Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. Clin Mol Hepatol 2023; 29(3):623–42.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C Annual Epidemiological report for 2023: Surveillance Report; 2023 [cited 2025 Sep 25]. Available from: URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Hepatitis-C-2023.pdf>.
37. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. Z Gastroenterol 2018; 56(7):756–838.
38. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, Dollinger M, Gundling F, Güllberg V et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) „Komplikationen der Leberzirrhose“. Z Gastroenterol 2019; 57(5):611–80.
39. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Mol Aspects Med 2019; 65:37–55.
40. Statistik Austria. Krebserkrankungen in Österreich 2024; 2024 [cited 2025 Sep 25]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebs-2024_Webversion-barrierefrei.pdf?utm_source=chatgpt.com.
41. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. Dtsch Arztebl Int 2020; 117(9):148–58.
42. Chung KH. Approach to the Diagnosis and Management of Gallstones. Korean J Gastroenterol 2023; 81(5):203–8.
43. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med 2016; 375(12):1161–70.
44. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica 2021; 113(3):170–84.
45. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol 2017; 55(11):1135–226.

46. Sebode M, Bantel H, Baumann U, Bufler P, Dold L, Hohenester S et al. S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; 2025 [cited 2025 Aug 19]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/02/LL-AILE_Leitlinie_final_10.02.25.pdf.
47. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82(6):635–42.
48. Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med* 2011; 25(2):169–86.
49. Navroop N, Shyam D. Protein-Losing Enteropathy; 2023 [cited 2025 Aug 19]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542283/>.
50. Arroyo V. Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Ann Hepatol* 2002; 1(2):72–9.
51. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017; 92(1):37–46.
52. Niehaus J, Kütting F. Leber und Gallenwege. In: Jörg Braun, Arno J. Dormann, editor. *Klinikleitfaden Innere Medizin*. München, Deutschland: Elsevier; 2022. p. 351–95.
53. Jörg Braun, Arno J. Dormann, editor. *Klinikleitfaden Innere Medizin*. München, Deutschland: Elsevier; 2022.
54. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117(3):215–20.
55. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391(10127):1301–14.
56. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16(10):589–604.
57. Patel S, Kasem F, Flaherty D, Barve A. HCC in MASLD and ALD: Biochemical Pathways, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *BioChem* 2025; 5(3):19.
58. Danielle Tholey. Leberzellkarzinom: Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University; 2023 [cited 2025 Feb 11]. Available from: URL: <https://www.msmanuals.com/de/profi/erkrankungen-der-leber-der-gallenblase-und-der-gallenwege/lebertraumforderungen-und-granulome/leberzellkarzinom?query=hepatozellul%C3%A4res%20karzinom>.
59. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL; 2025. Available from: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>.
60. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3):329–38.

61. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs* 2022; 82(12):1251–76.
62. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2023; 29(7):1194–201.
63. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress TM, Huber W, Algül H et al. S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. *Z Gastroenterol* 2022; 60(3):419–521.
64. Bansal V, Gupta P, Sinha S, Dhaka N, Kalra N, Vijayvergiya R et al. Budd-Chiari syndrome: imaging review. *Br J Radiol* 2018; 91(1092).
65. Hitawala AA, Gupta V. StatPearls: Budd-Chiari Syndrome. Treasure Island (FL); 2025.
66. Andresen V, Becker G, Frieling T, Goebel-Stengel M, Gundling F, Herold A et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie chronische Obstipation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM) – April 2022 – AWMF-Registriernummer: 021–019. *Z Gastroenterol* 2022; 60(10):1528–72.
67. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B(Suppl B):16B-21B.
68. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(20):e10631.
69. Vlismas LJ, Wu W, Ho V. Idiopathic Slow Transit Constipation: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60(1).
70. Marteau P, Le Nevé B, Quinquis L, Pichon C, Whorwell PJ, Guyonnet D. Consumption of a Fermented Milk Product Containing *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 in Women Complaining of Minor Digestive Symptoms: Rapid Response Which Is Independent of Dietary Fibre Intake or Physical Activity. *Nutrients* 2019; 11(1).
71. Guyonnet D, Schlumberger A, Mhamdi L, Jakob S, Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomised, double-blind, parallel, controlled study. *Br J Nutr* 2009; 102(11):1654–62.
72. Leifeld L, Germer C-T, Böhm S, Dumoulin FL, Frieling T, Kreis M et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis – Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Z Gastroenterol* 2022; 60(4):613–88.
73. Granlund J, Svensson T, Olén O, Hjern F, Pedersen NL, Magnusson PKE et al. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(9):1103–7.
74. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology* 2019; 156(5):1282-1298.e1.
75. Berbecka M, Berbecki M, Gliwa AM, Szewc M, Sitarz R. Managing Colorectal Cancer from Ethology to Interdisciplinary Treatment: The Gains and Challenges of Modern Medicine. *Int J Mol Sci* 2024; 25(4).

76. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2019; 158(2):291–302.
77. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL,; 2025. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01-abgelaufen.pdf.
78. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2022; 36(3):393–414.
79. Monika Ferlitsch, Elisabeth Waldmann, Daniela Penz, Jasmin Zessner-Spitzenberg, Andreas Maieron, Peter Fickert, Michael Trauner. LEITLINIE Qualitätsgesicherte Vorsorgekoloskopie: Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie [cited 2025 Jun 2]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.oeggh.at/wp-content/uploads/2023/10/OEGGH_LL_QualitaetsgesicherteVorsorgekoloskopie_230616.pdf.
80. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18(1).
81. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017; 390(10101):1550–62.
82. Schübel J, Voigt K, Uebel T. S2k-Leitlinie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis [AWMF-Registernummer 053-046]: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; 2025. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-046I_S2k_Erhoelter-TSH-Wert-in-der-Hausarztpraxis_2023-07.pdf.
83. Butler Tjaden NE, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res* 2013; 162(1):1–15.
84. Schulze A, Fitze G. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie: Morbus Hirschsprung des Rektosigmoids: Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie; 2016 [cited 2025 Jun 5]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-001I_S1_Morbus-Hirschsprung-des-Rektosigmoids_2025-05.pdf.
85. Kamboj AK, Hoversten P, Leggett CL. Upper Gastrointestinal Bleeding: Etiologies and Management. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(4):697–703.
86. Wilkins T, Wheeler B, Carpenter M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2020; 101(5):294–300.
87. Imdahl A. Genesis and pathophysiology of lower gastrointestinal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386(1):1–7.
88. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396(10251):635–48.
89. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T et al. S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; 2017 [cited 2025 Jun 9]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-001I_S1_Morbus-Hirschsprung-des-Rektosigmoids_2025-05.pdf.

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclclefindmkaj/https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-028I_S2k_Gastrointestinale_Blutung_2017-07-abgelaufen.pdf.

90. Pallio S, Melita G, Shahini E, Vitello A, Sinagra E, Lattanzi B et al. Diagnosis and Management of Esophagogastric Varices. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(6).
91. Rawla P, Devasahayam J. *Treasure Island (FL)*; 2025.
92. Weigand K, Dussinger R. Gastrointestinale Blutungen - Im Einsatz immer ein Notfall? retten! 2012; 1(02):139–45.
93. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017; 390(10094):613–24.
94. Fischbach W, Bornschein J, Hoffmann JC, Koletzko Sibylle, Linke A, Macke L et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuserkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Juli 2022 – AWMF-Registernummer: 021–001. *Z Gastroenterol* 2023; 61(5):544–606.
95. Blesl A, Constantini-Kump P, Gschwantler M, Högenauer C, Langner C, Stadlbauer-Köllner V. *Helicobacter pylori* (H.p.): Erstellt Q1/2024 - Überarbeitet (Q3/2024): Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie; 2024 [cited 2025 Jun 16]. Available from: URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclclefindmkaj/https://www.oeggh.at/wp-content/uploads/2024/08/OEGGH_HP_240801.pdf.
96. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs: Langversion 3.0; 2025 [cited 2025 Jun 16]. Available from: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
97. Joos AK, Jongen J. S3-Leitlinie Hämorrhoidalleiden. *coloproctology* 2021; 43(6):381–404.
98. Kumar S, Aroul TT, Shah U, Smile R. Review of Treatment Modalities in Hemorrhoidal Disease. *Annals of SBV* 2024; 12(2):49–54.
99. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012; 18(17):2009–17.
100. Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician* 2021; 103(2):97–106.
101. Chen A, Tafti D, Tuma F. *StatPearls: Barium Swallow. Treasure Island (FL)*; 2025.
102. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo Med* 2018; 115(3):214–8.
103. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – März 2023 – AWMF-Registernummer: 021–013. *Z Gastroenterol* 2023; 61(7):862–933.
104. Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149(2):302-17.e1.
105. Ferreira CC. The relation between human papillomavirus (HPV) and oropharyngeal cancer: a review. *PeerJ* 2023; 11:e15568.

106. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL [cited 2025 Aug 18]. Available from: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom>.
107. Slim N, Williamson JM. Achalasia: investigation and management. Br J Hosp Med (Lond) 2023; 84(1):1–9.
108. Heinrich H, Gockel I. Motilitätsstörungen des Ösophagus. Gastroenterologe 2020; 15(5):357–66.
109. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA 2021; 326(13):1310–8.