

# S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen<sup>1</sup>

AWMF-Registriernummer: 021/018

## Authors

J. Keller<sup>1</sup>, T. Wedel<sup>2</sup>, H. Seidl<sup>3</sup>, M. E. Kreis<sup>4</sup>, V. Andresen<sup>1</sup>, J. C. Preiß<sup>5</sup>, P. Layer<sup>1</sup>, I. van der Voort<sup>6</sup>

## Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

## Bibliography

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245993>  
 Z Gastroenterol 2011; 49:  
 374–390 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York ·  
 ISSN 0044-2771

## Correspondence

### PD Dr. Jutta Keller

Abteilung Innere Medizin,  
 Medizinische Klinik,  
 Israelitisches Krankenhaus  
 Orchideenstieg 14  
 22297 Hamburg  
 Tel.: ++49/40/5 11 25 50 40  
 Fax: ++49/40/5 11 25 50 45  
 keller@ik-h.de

## Inhaltsverzeichnis.

Abkürzungsverzeichnis	374
Einführung und Methodik	374
Hintergrund und Ziele	374
Methodik	375
Auswahl der Leitlinien-Mitglieder und Struktur der Leitlinie	375
Literatursuche	376
Evidenzgrad und Empfehlungsstärke	377
Definitionen, Pathophysiologie und Histopathologie	378
Enterische Neuropathien	378
Enterische Myopathien	379
Enterische Neuro-Gliopathien und Mesenchymopathien	379
(Differenzial-)Diagnostik	381
Therapie	386

## Abkürzungsverzeichnis.

ACPO	akute kolonische Pseudoobstruktion, syn. Ogilvie-Syndrom
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CIPO	chronische intestinale Pseudoobstruktion
CMV	Cytomegalie-Virus
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EGC	enterische Glia-Zellen (engl. cells)
ENS	enterisches Nervensystem
GIT	Gastrointestinaltrakt
ICC	interstitielle Cajal-Zellen (engl. cells)
IMC	idiopathisches Megakolon/-rektum
NTC	normal transit constipation, engl.
STC	slow transit constipation, engl.

## Einführung und Methodik



### Hintergrund und Ziele

Leichtere intestinale Motilitätsstörungen sind außerordentlich häufig und betreffen allein in Deutschland Millionen von Menschen entweder transient im Rahmen akuter gastrointestinaler Infekte oder chronisch, zum Beispiel im Rah-

men eines Reizdarmsyndroms. Schwere chronische intestinale Motilitätsstörungen als Ursache gastrointestinaler Beschwerden sind zwar viel seltener, können aber mit erheblichen diagnostischen und therapeutischen Problemen verbunden sein und die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen.

Die Schwierigkeiten in der Diagnostik sind teilweise dadurch bedingt, dass die infrage kommenden Krankheitsbilder wenig bekannt und manche nicht eindeutig definiert sind. Hinzu kommt, dass aufwendigere diagnostische Verfahren wie intraluminale Motilitätsmessungen, die bei einem Teil dieser Patienten erforderlich sind, nur an wenigen Kliniken etabliert sind. Die Therapie intestinaler Motilitätsstörungen wird nicht nur durch mangelnde Kenntnisse beeinträchtigt, sondern zusätzlich dadurch, dass es kaum Prokinetika gibt, welche an Dünn- und Dickdarm wirken. Umso wichtiger wäre der sinnvolle Einsatz der verfügbaren medikamentösen und sonstigen therapeutischen Optionen.

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende S3-Leitlinie zu intestinalen Motilitätsstörungen erarbeitet. Ziel dieser Leitlinie war es, den aktuellen Kenntnisstand zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von Motilitätsstörungen des Dünn- und Dickdarms zusammenzufassen, zu bewerten und in praxisrelevante Empfehlungen zu übertragen. Dabei bezieht sich die Leitlinie vorwiegend auf Motilitätsstörungen bei Erwachsenen. Besonderheiten, die bei Kindern zu beachten sind, wurden an vielen Stellen, aber nicht durchgehend systematisch bearbeitet. Vergleichbare Empfehlungen zu Krankheitsbildern, die auf einer intestinalen Motilitätsstörung beruhen, gibt es bislang weder im deutsch- noch englischsprachigen Raum.

<sup>1</sup> Für die Konsensusgruppe, Konsensuskonferenz 18./19.9.2009.

**Tab. 1** Erweitertes Expertengremium (mit Kennzeichnung der Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften).<sup>1</sup>

Dr. MBA Birgit Adam, Essen	Prof. Dr. Heiner Krammer, Mannheim
Prof. Dr. Hans-Dieter Allescher, Garmisch-Partenkirchen (DGIM)	Prof. Dr. Martin E. Kreis, München (DGAV)
Dr. MSc Viola Andresen, Hamburg (DGNM)	Prof. Dr. W. Kruis, Köln
Dr. Thomas Berger, Datteln	Dipl.-Psych. Rita Kuhlbusch-Zicklam, Krefeld
Dr. Berndt Birkner, München	PD Dr. Jost Langhorst, Essen
Prof. Dr. Stephan Bischoff, Hohenheim (DGEM)	Prof. Dr. P. Layer, Hamburg (DGVS, DGIM)
Dr. Wolfgang Blank, München	Dr. Tobias Liebrechts, Essen
Dr. Bernd Bokemeyer, Minden (bng)	PD Dr. Ahmed Madisch, Hannover
Dr. Stephan Buderus, Bonn	Dr. Ute Martens, Tübingen
Dr. Martin Classen, Bremen	Dr. Harald Matthes, Berlin
Dr. Dipl. Psych. Ulrich Cuntz, Prien	Prof. Dr. Dipl. Psych. Hubert Mönnikes, Berlin
Prof. Dr. Ulrike Ehlert, Zürich	Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien
PD Dr. Sigrid Elsenbruch, Essen	Prof. Dr. Stefan Müller-Lissner, Berlin
Prof. Dr. Paul Enck, Tübingen (DGNM)	PD Dr. Frauke Musial, Essen
Dr. Axel Enninger, Stuttgart	PD Dr. Bärbel Otto, München
Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg	PD Dr. Christian Pehl, Vilsbiburg (DGNM)
PD Dr. Andreas Franke, Flensburg	Dr. Andrea Riedl, Berlin
Prof. Dr. Thomas Frieling, Krefeld	Dr. Dipl.-Psych. Christina Rosenberger, Essen
PD Dr. Jürgen Gschossmann, Forchheim	PD Dr. Dieter Saur, München
Dr. Felix Gundling, München	Prof. Dr. Michael Schemann, München
Dr. MSc Sebastian Haag, Essen	PD Dr. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum (GPGE)
Anna-Sophia Habel, Berlin	Dr. Marco Schmidtman, Berlin
Dr. Hermann Harder, Mannheim	Dr. Stefan Schmiedel, Hamburg
Dr. Winfried Häuser, Saarbrücken	Prof. Dr. Antonius Schneider, München
PD Dr. Ulf Helbig, Oldenburg	Prof. Dr. Jörg-Dieter Schulzke, Berlin
Prof. Dr. Peter Henningsen, München	Dr. Holger Seidl, München
PD Dr. Jörg Hoffmann, Ludwigshafen	Prof. Dr. Wolfgang Senf, Düsseldorf
Prof. Dr. Stephan Hollerbach, Celle	Dr. Dipl. Psych. Sefik Tagay, Düsseldorf
Prof. Dr. Gerald Holtmann, Essen	PD Dr. Hans-Joachim Thon, Bonn
Petra Ilgenstein	PD Dr. Antje Timmer, München
Prof. Dr. Michael Karaus, Göttingen	Dr. Ivo van der Voort, Berlin
Dr. Simone Kathemann, Essen	PD Dr. Winfried Voderholzer, Berlin
Prof. Dr. Martin Katschinski, Bremen	Dr. Ulrich Wahnschaffe, Greifswald
PD Dr. Jutta Keller, Hamburg	Prof. Dr. Thilo Wedel, Kiel
PD Dr. Andreas Klauser, Starnberg	

<sup>1</sup> bng: Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands; DGAV: Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie; DGEM: Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DGNM: Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität; DGVS: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; GPGE: Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung.

Die vorliegende Leitlinie richtet sich an die an Diagnostik und Therapie beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Internisten, Pathologen, Chirurgen etc.) ebenso wie an betroffene Patienten und Leistungserbringer (Krankenkassen, Rentenversicherungsträger). Sie soll der evidenzbasierten Fort- und Weiterbildung dienen und auf dieser Basis eine Verbesserung der medizinischen Versorgung der Patienten in der ambulanten und stationären Versorgung erreichen.

## Methodik

### Auswahl der Leitlinien-Mitglieder und Struktur der Leitlinie

Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) wirkten 5 weitere nationale Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Bund Niedergelassener Gastroenterologen, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie) aktiv bei der Vorbereitung und Formulierung mit (► **Tab. 1**). Die Leitliniengruppe (Jutta Keller, Thilo Wedel, Holger Seidl, Martin E. Kreis, Ivo van der Voort) wurde beauftragt, die Leit-

linie zu erarbeiten. Die Auswahl der Mitglieder erfolgte auf dem Boden fachlicher Expertise.

Die Erarbeitung der vorliegenden Leitlinie erfolgte parallel zur Erarbeitung der S3-Leitlinie „Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms“ [1]. Dies begründete sich in der zweifachen Aufgabenstellung an die Autoren: einerseits eine eigenständige Leitlinie zu intestinalen Motilitätsstörungen zu erarbeiten, andererseits als Arbeitsgruppe (AG) 10 der Leitliniengruppe Reizdarmsyndrom Empfehlungen zu erstellen, die die Abgrenzung verschiedener Motilitätsstörungen vom Reizdarm betreffen (vgl. Teil III, Kapitel 3–3 der Leitlinie Reizdarmsyndrom) [1]. Deshalb arbeitete die Leitliniengruppe stets in enger Absprache mit allen AGs der Leitlinie Reizdarmsyndrom. So konnten Überschneidungspunkte geklärt und zudem Ressourcen und Kommunikationsstrukturen effektiv genutzt werden. Darüber hinaus bildeten sämtliche Mitglieder aller AGs der Leitlinie Reizdarmsyndrom das erweiterte Expertengremium (► **Tab. 1**), welches im Rahmen des Konsensusprozesses über die erarbeiteten Statements abstimmte und Änderungsvorschläge einbringen konnte.

Für die spezielle Einschätzung gastroenterologischer Probleme bei Diabetes mellitus verweisen wir zusätzlich auf die Nationale Versorgungsleitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachse-

nenalter“, an der 2 Autoren der vorliegenden Leitlinie (J. Keller, P. Layer) als Vertreter der DGVS mitgewirkt haben.

Die Struktur der Leitlinie orientiert sich am Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) und entspricht den Anforderungen der AWMF an eine S3-Leitlinie [2]. Der zeitliche Ablauf des Konsensusprozesses ist in **Tab. 2** dargestellt.

Das Manuskript der vorliegenden Leitlinie wurde federführend durch PD Dr. J. Keller in Abstimmung mit den anderen Mitgliedern der Leitliniengruppe und mit methodologischer Unterstützung durch Dr. MSc V. Andresen und Dr. J. C. Preiß erstellt und von der DGVS und der DGNM autorisiert. Die Leitlinie soll voraussichtlich in 5 Jahren aktualisiert werden.

Ein ausführlicher Methodenreport zu dieser Leitlinie ist online im Leitlinienregister der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien>) publiziert.

### Literatursuche

Die systematische Literatursuche erfolgte durch Dr. I. van der Voort und PD Dr J. Keller mit Unterstützung der Koautoren und

des Leitliniensekretariats der DGVS. Für die Literatursuche wurde die für die Leitlinie Reizdarmsyndrom definierte Basissuche um motilitätsspezifische Begriffe ergänzt und die folgenden Datenbanken bis September 2008 durchsucht: MEDLINE, PRE-MEDLINE, PsycINFO, CAMbase und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Literatursuche bezog sich der Aufgabenstellung entsprechend auf unterschiedliche Krankheitsbilder. Die angewandte Suchstrategie mit Suchbegriffen und Beschränkungen ist in **Tab. 3** aufgeführt. Diese Literatursuche ergab für den bereits begrenzten Zeitraum 1.1.1995 bis 30.9.2008 19138 Literaturstellen, davon 4107 deutsch- oder englischsprachige Übersichtsarbeiten, die diese Zahl für eine umfassende Durchsicht und Beurteilung völlig inadäquat war, und auch mit Unterstützung des Methodik-Experten Dr. J.C. Preiß keine sinnvolle weitere Filterung für die Literatursuche gefunden werden konnte, wurde folgendermaßen vorgegangen: Beim Heraussuchen geeigneter Arbeiten wurde mit dem aktuellsten Review begonnen und die Analyse dann rückwärts über 1800 Reviews durchgeführt. Dementsprechend wurden Übersichtsarbeiten, die zwischen Juni 2004 und September 2008 publiziert worden waren, berücksichtigt. Es wurden diejenigen Arbeiten herausgefiltert, die am besten zur Beantwortung der Fragen des Fragenkatalogs geeignet erschienen. Zusätzlich sollten möglichst zu jedem Krankheitsbild bzw. zu jeder Fragestellung mehrere Reviews unterschiedlicher Autorengruppen vorliegen. Basierend auf dieser Strategie wurden 238 relevante Übersichtsarbeiten identifiziert. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden zusätzlich Arbeiten herangezogen, um die die Mitglieder der Leitliniengruppe wussten, die zuvor nicht erfasst worden waren. Diese Ergänzungen waren nicht auf Reviews beschränkt. Für alle handlungsleitenden Statements wurden außerdem gezielte Literatursuchen durchgeführt. Auf deren Ergebnis beruht die Einschätzung der Evidenzgrade. Diese zusätzlichen Literatursuchen beinhalten die im Rahmen der Leitlinie bearbeiteten Krankheitsbilder (vgl. Statement 3) und beziehen sich auf klinische Studien („clinical trial“, „randomized controlled trial“ oder „meta-analysis“) zur Diagnostik oder Therapie des jeweiligen Krankheitsbilds beim Menschen. Sie ergaben 17 Literaturstellen zur chronischen intestinalen Pseudoobstruktion, 10 zur akuten kolonischen Pseudoobstruktion, 5 zu Megacolon/Megarektum, 48 zum Morbus Hirschsprung, 29 zu „slow transit constipation“ und 48 zur Beckenbodendysnergie. Hierbei fanden sich durchaus Arbeiten (von 157 gefundenen Quellen wurden 4 zitiert), die Teilaussa-

**Tab. 2** Zeitlicher Ablauf der Leitlinienerstellung.

Termin	Leitlinienabschnitt
Januar 2008	Treffen des Koordinationsteams der Leitlinie Reizdarmsyndrom mit J. Keller zur Strukturplanung
Frühling 2008	Zusammenstellung der Leitliniengruppe
Sommer 2008	Erstellung des Fragenkatalogs
Oktober–Dezember 2008	Systematische Literatursuche, Clinical Appraisal
Januar–April 2009	Fertigstellung der ersten Statements und Kommentare
Mai/Juni 2009	1. Delphi-Runde (Online-Kommentierung und Abstimmung)
Juli/August 2009	Überarbeitung der Statements auf Basis der Delphi 1 Kommentare
18./19. September 2009	Konsensuskonferenz in Hamburg
Oktober 2009	2. Delphi-Runde (zwei Statements wurden nochmals umformuliert und daher erneut abgestimmt)
November 2009–Juni 2010	Fertigstellung der ausführlichen Kommentare zu den Statements
Juli–September 2010	Erstellung des Gesamtmanuskripts mit Literaturliste durch J. Keller in Abstimmung mit den Koautoren

**Tab. 3** Suchstrategie.

Suchbegriffe	Beschränkungen
colonic diseases, functional <sup>1</sup> ; functional bowel; functional gastrointestinal; irritable bowel; functional constipation; functional abdominal pain; functional diarrhoea	
dumping syndrome <sup>1</sup>	
intestinal pseudo-obstruction <sup>1</sup>	
Hirschsprung disease <sup>1</sup>	Untersuchungen an Menschen, nicht an Tieren
megacolon <sup>1</sup>	
colonic pseudo-obstruction <sup>1</sup>	Zeitraum 1.1.1995 – 30.9.2008
fecal incontinence <sup>1</sup>	
pelvic floor* AND constipation <sup>1</sup>	Deutsch- und englischsprachige Übersichtsarbeiten
gastrointestinal motility <sup>1</sup>	
visceral myopathy	
nervous system diseases <sup>1</sup> AND intestinal; enteric neuropathy	
flatulence; bloating	
diarrhoea AND motility; constipation AND motility; pain AND motility AND intestinal	

<sup>1</sup> Als verschlagworteter, sog. MESH-Begriff verwandt.

Tab. 4 Empfehlungsstärke.

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
stark positiv	„soll“	Die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten „Definitely Do it“	Nahezu alle Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht.	↑ ↑
abgeschwächt positiv	„sollte“ oder „kann“	Unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen „Probably Do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (> 50%) würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↑
abgeschwächt negativ	„sollte eher nicht“	„Probably don't do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (> 50%) würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↓ ↓
stark negativ	„soll nicht“	„Definitely don't do it“	Nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↓ ↓
unklar	„keine Empfehlung“ sollte eine begründete Ausnahme bleiben. In der klinischen Praxis muss trotz fehlender Daten dennoch eine Entscheidung getroffen werden.			↔

gen einzelner Statements mit einem hohen Evidenzgrad belegen (1a oder 1b, z.B. zur medikamentösen Therapie der akuten kolonischen Pseudoobstruktion). Dennoch war in der Regel für die Beurteilung des Gesamtstatements nur die Angabe eines niedrigen Evidenzgrads möglich (vgl. Statements 6–16), entweder, weil auf eine inhomogene Patientengruppe extrapoliert wurde oder wegen niedriger Evidenz für andere Aspekte des Statements.

Methodische Unterstützung zu anderen Bereichen der Leitlinienarbeit erhielten die Autoren durch Dr. K. Dathe (Leitliniensekretariat DGVS) sowie W. Höhne und T. Karge (beide TMF-Leitlinien-Plattform).

### Evidenzgrad und Empfehlungsstärke

Evidenzgrad und Empfehlungsstärke wurden analog zu den Ausführungen in der Leitlinie Reizdarmsyndrom definiert [1]. Prinzipiell wurden die Evidenzklasse und der Evidenzgrad entsprechend des Oxford-Centre for Evidence Based Medicine eingeteilt (vgl. Tab. E-5 und E-6 der Leitlinie Reizdarmsyndrom) [1, 3]. Die Vielzahl der zu bearbeitenden Krankheitsbilder erforderte aber häufig eine übergreifende Formulierung der Statements. Zudem handelte es sich fast ausschließlich um seltene Krankheitsbilder, zu denen es wenig gezielte diagnostische und therapeutische Studien gibt. Deshalb ergab sich in den allermeisten Fällen der Evidenzgrad D (nur für handlungsleitende Statements angegeben). Abweichend hiervon wurden einzelne Statements mit einem höheren Evidenzgrad belegt, wenn die Formulierung des Statements dies zuließ und entsprechende Arbeiten der Leitliniengruppe bekannt waren bzw. bei der gezielten Literatursuche ermittelt werden konnten.

Die Empfehlungsstärke wurde für handlungsleitende Statements festgelegt in Abhängigkeit von potenziellem Nutzen und Risiko der Intervention, Evidenzgrad, Patientenpräferenzen, Umsetzbarkeit und mitunter ökonomischen Überlegungen. Die Empfehlungsstärke spiegelt sich vor allem in der Formulierung der Empfehlungen wider und wurde nach GRADE eingeteilt [4] (● Tab. 4). Weil der Evidenzgrad (meist D, bez. Definition vgl. Tab. E-6 der Leitlinie Reizdarmsyndrom [1]) nur ein Kriterium für die Festlegung der Empfehlungsstärke darstellte, ist diese in vielen Fällen hoch trotz häufig nicht unmittelbarer Belegbarkeit der Aussagen durch hochwertige Studien. Ein Beispiel hierfür ist die Bewertung der Wichtigkeit der Aufrechter-

haltung eines adäquaten Ernährungsstatus bei Patienten mit schwersten Dünndarmmotilitätsstörungen (chronische intestinale Pseudoobstruktion). Es gibt keine vergleichenden Studien zur Ernährungstherapie bei diesen Patienten, dennoch besteht selbstverständlich eine starke Empfehlung für die Aufrechterhaltung eines adäquaten Ernährungsstatus. Eine Herabstufung der Empfehlungsstärke, die dies nur für einen Teil der Patienten als Therapieziel fordert, wäre nicht zu rechtfertigen.

Die Konsentierung der Empfehlungen erfolgte parallel zur Leitlinie Reizdarmsyndrom und lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Zunächst erstellte die Leitliniengruppe nach interner Diskussion eine erste Version der Empfehlungen. Zu diesen wurden alle Mitglieder der Konsensusgruppe (● Tab. 1) im Rahmen des sogenannten Delphi-Prozesses über das Portal Leitlinienentwicklung (<http://www.leitlinienentwicklung.de/>) der TMF-Plattform (TMF: Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.) online befragt. Zu jedem Statement musste die Frage: „Stimmen Sie dieser Aussage zu?“ mit „ja“, „eher ja“, „unentschieden“, „eher nein“ oder „nein“ beantwortet werden. Die Antworten wurden quantitativ ausgewertet. Anhand der eingegangenen Kommentare sollte eine Revision derjenigen Statements erfolgen, die nicht bereits im Rahmen der ersten Abstimmungsrunde einen sehr hohen Grad uneingeschränkter Zustimmung (>90%) erreicht hatten. Dies traf auf keines der Statements zu. Die Kommentare der Onlinebefragung wurden jedoch unter den Autoren erneut diskutiert. Statements, bei denen sich daraufhin Änderungsbedarf ergab, wurden im Rahmen eines zweiten Delphi-Prozesses erneut „online“ abgestimmt. Die Konsensuskonferenz wurde am 18./19.9.2009 durchgeführt. Es handelte sich um einen moderierten Prozess, bei dem die Formulierung strittiger Statements diskutiert und mittels TED-Verfahren abgestimmt wurde. Die hierbei bzw. im Rahmen der beiden Delphi-Prozesse erzielten Ergebnisse spiegeln sich in den angegebenen Konsensusstärken wider.

Zu jedem Statement, auch zu denen, die sich auf Definitionen, Pathophysiologie und Histopathologie beziehen, wurde die erzielte Konsensusstärke angegeben. Für alle Statements wurde mindestens Konsens (Zustimmung von >75–95% der Teilnehmer), für die meisten ein starker Konsens (Zustimmung von >95% der Teilnehmer) erzielt.



## Definitionen, Pathophysiologie und Histopathologie

### Statement 1

Intestinale Motilitätsstörungen beruhen auf einer neuromuskulären Dysfunktion von Dün- und/oder Dickdarm einschließlich Rektum. Sie können primär, das heißt ohne verursachende Erkrankung oder sekundär infolge einer anderen Erkrankung/Störung auftreten.

[Starker Konsens]

### Erläuterungen

Bei den primären Erkrankungen lassen sich in seltenen Fällen bestimmte genetische Veränderungen nachweisen (treten meist sporadisch auf, aber familiäre Häufung möglich, s. Erläuterungen zu 2.), allerdings ist die genetische Diagnostik nicht klinisch etabliert. Zu den Ursachen einer sekundären intestinalen Motilitätsstörung zählen neurologische oder rheumatologische Systemerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, toxische oder endokrine Neuropathien, Strahlenenteritis, eosinophile Gastroenteritis, Angioödem, Paraneoplasien und postoperative oder postinfektiöse Zustände (● **Tab. 5**) [5–8].

### Statement 2

Prinzipiell wird pathophysiologisch zwischen intestinalen Neuropathien und Myopathien unterschieden. Mischformen kommen aber ebenfalls vor, und die pathophysiologische Bedeutung sonstiger Strukturen (interstitielle Cajal-Zellen [ICC], enterische Gliazellen) wird zunehmend evident.

[Starker Konsens]

### Erläuterungen

Die Motilität von Dün- und Dickdarm wird maßgeblich durch folgende Zellsysteme innerhalb der Darmwand reguliert: das enterische Nervensystem (ENS), die glatte Muskulatur und die interstitielle Cajalzellen (ICC). Isolierte oder kombinierte Störungen dieser Strukturen können zu klinisch relevanten intestinalen Motilitätsstörungen führen. Allerdings spielt auch die extrinsische Vernetzung zum zentralen Nervensystem eine wichtige regulative Rolle [9], und neuropathische intestinale Motilitätsstörungen werden zwar in den meisten Fällen durch Störungen des ENS verursacht, können aber auch auf Erkrankungen des autonomen und/oder zentralen Nervensystems beruhen [5–7] (● **Tab. 5**).

Die durch eine internationale Expertengruppe aktuell erarbeitete „London Klassifikation“ unterteilt die sog. gastrointestinalen neuromuskulären Pathologien in enterische Neuropathien, Myopathien und Mesenchymopathien und ordnet den gastrointestinalen Motilitätsstörungen entsprechende histopathologische Korrelate und Beurteilungskriterien zu [10].

### Enterische Neuropathien

Die funktionelle Integrität der Verdauungsorgane setzt ein komplexes Zusammenspiel von Motilität, exo- und endokriner Sekretion, Vasomotorik und Mikrozirkulation sowie Immun- und kontrollierten Entzündungsvorgängen voraus [9, 11, 12]. Die Steuerung all der genannten Funktionen obliegt dem ENS, dessen intramurale Nervenplexus im Sinne eines sog. „Brain-in-the-gut“ in hohem Maße autonom auf Organebene agieren

**Tab. 5** Ursachen der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion.

<i>Myopathien</i>
primäre Myopathien (Morbus Duchenne, myotone Dystrophie)
autoimmune Myositis (primär oder bei rheumatologischen Systemerkrankungen)
mitochondriale Myopathien (z. B. als MNGIE)
<i>Neuropathien</i>
sporadische oder familiäre enterische Neuropathien (primäre Formen)
mitochondriale Neuropathien (z. B. MNGIE)
autoimmune Ganglionitis
– idiopathisch
– paraneoplastisch (z. B. bei kleinzelligem Bronchialkarzinom, Thymom, gynäkologischen Tumoren)
– post-/periinfektiös (z. B. Chagas-Erkrankung, CMV, EBV, Morbus Kawasaki)
– bei anderen Autoimmunerkrankungen, z. B. Sklerodermie
toxische Neuropathien (durch Alkohol [fetales Alkoholsyndrom], Chemotherapeutika und Medikamente, z. B. Vincristin, Diltiazem, Nifedipin)
endokrine Neuropathien (z. B. bei Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose, Phäochromozytom)
neurologische Systemerkrankungen (z. B. Morbus Parkinson, Encephalomyelitis disseminata)
<i>unklare Zuordnung, Misch- und seltene Formen</i>
Ehlers-Danlos-Syndrom
eosinophile Gastroenteritis
Angioödem
Morbus Crohn
Strahlenenteritis

können [9, 13]. Es verwundert nicht, dass jegliche Veränderung in den komplexen neuronalen Schaltkreisen des ENS zu schweren Veränderungen unter anderem der intestinalen Motilität führen kann [14]. Eine Schädigung des ENS kann primär (idiopathisch) oder sekundär infolge eines breiten Spektrums an Erkrankungen auftreten (● **Tab. 5**) [6, 15].

Primäre, genetische Ursachen mit der Konsequenz einer Neurodegeneration wurden vor allem für Patienten mit chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (CIPO) beforscht. Mehrheitlich ist in diesen Fällen von sporadischen Formen auszugehen, die einer genetischen Diagnostik bisher nicht zugänglich sind [6, 15, 16]. Auch die aus Einzelfallberichten bekannten Gene und Loci bei familiären Formen haben bisher keinen Stellenwert in der Routinediagnostik. Es sind autosomal dominante und autosomal rezessive Erbgänge (Transkriptionsfaktor SOX10 auf Chromosom 22 [22p12], DNA Polymerase Gamma Gen [POLG] auf Chromosom 21 [21q17] und ein Locus auf Chromosom 8) sowie ein X-chromosomaler Erbgang (Deletion auf Exon 2 des Filamin-A-Gens) bekannt [16–19]. Familiäre Fälle können auch mit der mitochondrialen neurogastrointestinalen Encephalomyopathie (MNGIE) einhergehen, die mit dem Thymidin Phosphorylase Gen (TP) (oder Synonym: endothelial cell growth factor-1, ECGF1) auf Locus 22q13.32qter assoziiert ist [20]. Hierbei gehen subokklusive Episoden mit Lactat-Azidose, neurologischen Symptomen, Skelettmuskelveränderungen und ultrastrukturellen Mitochondrienveränderungen einher [20].

Auch der Morbus Hirschsprung, bei dem es angeboren zu einer segmental kompletten Aganglionose des submukösen und myenterischen Plexus kommt, kann in familiärer Häufung oder sporadisch auftreten. Die Ursache für diese Störung ist heterogen und bisher nur inkomplett verstanden (RET, Proto-Onkogene und Gene der Liganden [z. B. glial cell-derived neurotrophic factor und Neurturin]; Endothelin-3, Endothelin-B Receptor und

type1 endothelin-converting enzyme; Transkriptionsfaktoren Sox10 und SMAD1) [21]. Es ist bekannt, dass diese Gene eine entscheidende Rolle bei der neuronalen Differenzierung und Ausreifung spielen, dies wirkt sich aber ebenfalls (noch) nicht auf die Primärdiagnostik aus.

Zu den sekundären Ursachen enterischer Neuropathien zählen toxische oder endokrine Neuropathien, Strahlenenteritis, eosinophile Gastroenteritis oder Angioödem (► Tab. 5). Auch die inflammatorisch-neurodegenerative Entität der myenterischen Ganglionitis tritt partiell sekundär paraneoplastisch (z.B. bei kleinzelligem Lungenkarzinom, Thymom, Karcinoid, Neuroblastom oder gynäkologischen Tumoren), postinfektiös (Chagas-Erkrankung, Kytomegalie-Virus, Ebstein-Barr-Virus, Morbus Kawasaki) oder bei anderen Autoimmunerkrankungen (z.B. Sklerodermie) auf, kann aber ebenso ohne nachweisbare Primärerkrankung idiopathisch vorkommen [7, 22, 23]. Myenterische Ganglionitiden wurden bereits mit zahlreichen neuropathischen Motilitätsstörungen des tubulären Gastrointestinaltrakts, so der Achalasie, Gastroparese, CIPO und „slow-transit-constipation“ (STC) in Verbindung gebracht [24].

Enterische Neuropathien können die folgenden histopathologischen Merkmale aufweisen: vollständiger oder partieller Verlust, Hyperplasie, Ektopie, entzündliche oder sekundäre degenerative Schädigungen und Reifungsstörungen von enterischen Nervenzellen sowie Veränderungen der enterischen Gliazellen.

Empfehlungen, wann und wie aussagekräftige Gewebeproben gewonnen, wie sie histologisch untersucht werden sollten sowie Empfehlungen zur standardisierten Befunderstellung wurden kürzlich von einer internationalen Expertengruppe erarbeitet und publiziert. Die wichtigsten Angaben hierzu sind im Kapitel Differenzialdiagnostik aufgeführt. Sie beziehen sich nicht nur auf enterische Neuropathien, sondern auch auf Myopathien, Mesenchymopathien und kombinierte Störungen [25].

### Enterische Myopathien

Viszerale enterische Myopathien sind insgesamt selten. Sie treten überwiegend kongenital (familiär oder sporadisch) auf, häufig mit vakuolärer Degeneration und Verlust von Muskelfasern der M. propria und konsekutiver Darmdilatation, nur in Ausnahmefällen mit prädominanter Hypertrophie und/oder Engstellung des Darmes [26]. Oft sind neben mehreren Abschnitten des tubulären Gastrointestinaltrakts auch die Muskulatur der Gallenblase und der harnableitenden Wege betroffen. Auch inflammatorische intestinale Myopathien (enterische Leiomyositiden) sind in der Literatur beschrieben, jedoch basierend auf nur wenigen Fallberichten [27]. Klinisch äußern sich viszerale enterische Myopathien meist mit dem Krankheitsbild der CIPO [26]. Die mitochondriale neurogastrointestinale Encephalomyopathie schädigt muskuläre und neuronale Strukturen [20].

Enterische Myopathien können die folgenden histopathologischen Merkmale aufweisen: abnorme Anlage der Muskelschichten, primäre oder sekundäre degenerative sowie entzündliche Schädigungen von glatten Muskelzellen und Schädigungen des glattmuskulären kontraktilen Apparats [25].

### Enterische Neuro-Gliopathien und Mesenchymopathien

Enterische Glia-Zellen (EGC) wurden lange Jahre überwiegend als mechanische Stütz- und Bindekomponente entlang axonaler und innerhalb ganglionärer Strukturen („glia“ abgeleitet aus dem Griechischen „Kleben“) bewertet [28]. Neuere Grundlagenstudien mehrten Hinweise, dass EGC darüber hinaus von

Bedeutung für die neuronale Homeostase, Neurotransmission und Regulation von intestinalen Entzündungsprozessen sind [28–31]. Aus klinischer Sicht sind Reduktionen der EGC-Anzahl, allein oder gepaart mit Veränderungen enteraler Neuronen oder der ICC, bei konservativ unbeherrschbarer STC [32, 33], therapierefraktärer anorektaler Entleerungsstörung [34, 35] oder idiopathischem oder chagasischem Megakolon [36] beschrieben – also Krankheitsbildern, bei denen eine schwere Obstipation das führende Symptom darstellt.

Unter den mesenchymalen Zellen der Darmwand gilt den ICC hohe Aufmerksamkeit [37–39], und enterische Mesenchymopathien sind histopathologisch im Wesentlichen durch quantitative und/oder morphologische Veränderungen dieser Zellen gekennzeichnet [22, 24, 40]. Die ICC entsprechen modifizierten Muskelzellen, die analog zu den Purkinje-Fasern des Herzens zur spontanen Depolarisation fähig sind. Verbreitete Thesen sind, dass diese Zellen 1.) die sog. „slow waves“ triggern oder modulieren, also rhythmische Erregungsfronten beeinflussen, die für eine integrative Darmmotilität wichtig sind; 2.) eine Mediatorfunktion in der Signalkette zwischen Neuron und glatter Muskelzelle ausüben; 3.) als Mechanorezeptor agieren [39]. Erhebliche Lücken in der wissenschaftlichen Kausalkette erlauben jedoch bislang keine abschließende Bewertung [38, 41]. Auffällig ist aber, dass eine Reduktion von Größe, Zahl oder Ausprägung der Fortsätze der ICC bei fast allen untersuchten intestinalen Motilitätsstörungen beschrieben wurde, so beim Morbus Hirschsprung, bei chronischer Obstipation, insbesondere vom „Slow transit“-Typ, Megakolon, Gastroparese, Pylorusstenose, Achalasie und CIPO [38]. Als Antwort auf Hypoxie, mechanische Obstruktion oder Entzündungsreiz kann sich die phänotypische Ausprägung der ICC der von Myofibroblasten oder glatten Muskelzellen annähern, nach Normalisierung des Mikroumfelds ist dies reversibel [42].

#### Statement 3

Als intestinale Motilitätsstörungen im engeren Sinn etabliert sind die chronische intestinale Pseudoobstruktion (CIPO), die akute kolonische Pseudoobstruktion (ACPO, Ogilvie-Syndrom), das idiopathische Megakolon/-rektum (IMC), der Morbus Hirschsprung, die „slow transit constipation“ (STC) und anorektale Funktionsstörungen (Beckenbodendyssynergie, Anismus, Beckenbodenspastik). [Starker Konsens]

#### Erläuterungen

##### CIPO

Die CIPO ist eine schwere intestinale Motilitätsstörung, die intermittierend oder chronisch zu (Sub-)Ileusymptomen und entsprechenden Befunden in der bildgebenden Diagnostik führt, ohne dass eine intestinale Obstruktion vorliegt. Die Kombination mit bildgebenden Befunden, die das Vorliegen eines (Sub-)Ileuszustands belegen, wird nicht von allen Autoren gefordert, erscheint der Leitliniengruppe aber erforderlich zwecks Abgrenzung gegenüber anderen, weniger schweren Erkrankungen. Die Motilitätsstörungen betreffen bei CIPO vorwiegend den Dünndarm, können sich aber auch an allen anderen Abschnitten des Magendarmtrakts und im Bereich anderer Organe (Urogenitaltrakt) manifestieren [5–7]. Die typischen Symptome und die Häufigkeit ihres Vorkommens sind in ► Tab. 6 dargestellt [6] Die histologische Aufarbeitung trans-

**Tab. 6** Symptome bei chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (in % der Patienten) [45].

Überblähung	75
abdominelle Schmerzen	58
Übelkeit	49
Verstopfung	48
retrosternales Brennen/Regurgitationen	46
Völlegefühl	44
vorzeitige Sättigung	37
Erbrechen	36
epigastrische Schmerzen/Brennen	34
Durchfall	k. A. <sup>1</sup>
Gewichtsverlust	k. A.

<sup>1</sup> k. A.: keine Angaben.

muraler Präparate kann ursächlich enterische Neuropathien, Mesenchymopathien oder Myopathien zeigen, wobei Mischformen nicht selten sind (vgl. Kommentar zu Statement 2) [43]. Für die insgesamt sehr seltene Krankheitsentität liegen keine detaillierten epidemiologischen Daten vor, in der Vielzahl von Fallberichten überwiegt im Erwachsenenalter die Beschreibung von enterischen Neuropathien [7].

Zur Abgrenzung milderer intestinaler Motilitätsstörungen, bei denen keine Ileus-artigen Episoden auftreten, wird von einigen Autoren der Begriff „enterale Dysmotilität“ benutzt [44]. Dies scheint sinnvoll, der Begriff ist aber nicht allgemein etabliert.

#### ACPO (Ogilvie-Syndrom)

Die ACPO ist charakterisiert durch eine massive Kolondilatation, die sich auf dem Boden einer Motilitätsstörung ohne Vorliegen einer mechanischen Obstruktion im Verlauf weniger Tage entwickelt. Sie tritt bei Patienten mit gravierenden, akuten Grunderkrankungen oder postoperativ auf [46–48]. Abzugrenzen sind andere Ursachen einer Kolondilatation, wie das toxische Megakolon (z. B. bei Clostridium-[difficile]-Infektion oder bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [CED]) [49]. Die Pathogenese der ACPO ist nicht vollständig verstanden. Vermutlich führen metabolische, retroperitoneal- oder spinal-traumatische oder pharmakologische Einflüsse zu einer Dysbalance der autonomen Innervation, bei der kontraktilitätsfördernde parasympathische Einflüsse in den Hintergrund gedrängt werden [50].

#### IMC

Das IMC ist definiert als anhaltende Dilatation eines Kolonsegments, der keine organische Erkrankung zugrunde liegt. Klinische Konsequenz kann eine therapierefraktäre Obstipation sein [51]. Umgekehrt kann sich ein Megakolon auch als Endzustand nach jahrelanger schwerer chronischer Obstipation ausbilden [52]. Anders als beim Morbus Hirschsprung, der ACPO oder sekundärem toxischen Megakolon kann keine zugrunde liegende organische Erkrankung gesichert werden [51]. In Ermangelung allgemein anerkannter klinisch-radiologischer Kriterien (häufig wird ein Rektumdurchmesser am Beckeneintritt von 6,5 cm zugrunde gelegt) und pathognomonischer histopathologischer Korrelate bleibt die exakte Prävalenz unklar [24]. Das IMC gilt aber als sehr selten. Gezeigt werden konnten – ohne aber allgemeingültige Stigmata – ursächliche pathologische Veränderungen aller 3 Effektor-Komponenten der sensorischen Darmfunktion, also enterische Neuro-/Myo- und Mesenchymopathien [51].

#### Morbus Hirschsprung

Der Morbus Hirschsprung ist durch ein angeboren tonisch-kontrahiertes, damit funktionell obstruiertes distales Darmsegment mit konsekutiv massiv prästenotisch dilatiertem Darm charakterisiert. Ursache ist das segmental völlige Fehlen von enterischen Nervenzellen (Aganglionose) im Plexus myentericus und submucosus und damit das Fehlen relaxierender Neurotransmitter [8, 53]. Überwiegend ist das Rektum betroffen, jedoch sind Manifestation und Schweregrad der Störung variabel, welche u. a. durch die Länge des aganglionären Segments bestimmt werden [21]. Die Prävalenz des Morbus Hirschsprung beträgt ca. 1:5000 Lebendgeburten mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts (ca. 3:1). Neben einem isolierten Auftreten des Morbus Hirschsprung kann diese Symptomatik auch Bestandteil eines syndromalen Krankheitsbilds sein und kommt beispielsweise bei 10% der Patienten mit Morbus Down vor [24].

#### STC

Die STC ist charakterisiert durch eine starke, das Krankheitsbild dominierende Verzögerung des Kolontransits (cave: sekundäre Verzögerung des Kolontransits bei Stuhlentleerungsstörung möglich), die z. B. durch Markertechniken (Radio-Isotope oder radioopaque Marker) diagnostiziert werden kann [54]. Eine prägnante deutsche Bezeichnung ist für dieses Krankheitsbild nicht etabliert, weshalb wir den englischen Begriff benutzen. Ursache können enterische Neuro-, Myo- und Mesenchymopathien, alleine oder als Mischform sein [55]. Die Anzahl der enterischen Nervenzellen ist besonders häufig vermindert (oligo-neuronale Hypoganglionose). Resultat ist eine verschlechterte propulsive Kolonmotilität, welche wiederum auf einer Reduktion der hochamplitudigen, propulsiven Kontraktionen, die Massenbewegungen des Koloninhalts induzieren, beruhen kann. Bei der sog. Kolonparese fehlt die normale tonische Kontraktion des Kolons in Antwort auf eine hochkalorische Mahlzeit völlig. Betroffene, häufig junge Frauen, sprechen auf konservative Maßnahmen einschließlich einer hoch dosierten Laxantientherapie meist nicht an [52, 56, 57]. Etliche Patienten mit STC weisen auch Motilitätsstörungen der weiter proximalen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts auf (v. a. Dünndarm) [58, 59]. Dies kann für therapeutische Entscheidungen relevant sein [60].

#### Beckenbodendyssynergie

Die Beckenbodendyssynergie ist definiert als frustrane oder eingeschränkte Entleerung trotz versuchter Defäkation mit Pressen bei Ausschluss eines mechanischen Entleerungshindernisses. Sie beruht auf einer willkürlich, aber unbewusst gesteu-

erten mangelnden Koordination zwischen intrarektaler Druckerhöhung und Relaxation des Sphinkterapparats [57]. Dies führt einerseits zur fehlenden Relaxation oder paradoxen Anspannung des internen und externen M. sphincter ani und des M. puborectalis [61]. Es resultiert ein unzureichendes Aufrichten und Begradigen des rektoanal Winkel sowie Verkürzen und Öffnen des funktionellen Analkanals. Andererseits kann der intrarektale Druckanstieg zu niedrig sein. Angaben zur Prävalenz bewegen sich in einer Spanne von 4,6–11%, mit einer erhöhten Prävalenz bei Frauen ohne Altersabhängigkeit [62].

Von der Beckenbodendyssynergie abzugrenzen sind die sehr viel selteneren unwillkürlichen, spontanen Kontraktionen des Sphinkterapparats, die als Anismus bezeichnet werden und die Beckenbodenspastik mit unwillkürlichen, reizgetriggerten Kontraktionen. Diesen beiden Krankheitsbildern liegt jeweils eine nachweisbare extrapyramidale bzw. eine Läsion des ersten Motorneurons zugrunde.

**Unspezifische sekundäre Störungen der intestinalen Motilität**  
Störungen der intestinalen Motilität treten sehr häufig im Rahmen akuter Erkrankungen, z.B. bei gastrointestinalen Infekten auf, sind dann aber meist selbstlimitiert und nicht Thema der Empfehlungen. Sekundäre unspezifische Störungen von Dün- und Dickdarmmotilität treten in chronischer Form als Folge von Erkrankungen wie Dumping-Syndrom, Gallensäuremalabsorption, Kohlenhydratmalabsorption, bei chronischer Inflammation (z.B. CED) und bakteriellem Dünndarmüberwuchs auf (umgekehrt kann beispielsweise der bakterielle Dünndarmüberwuchs mit Malabsorption auch Folge einer CIPO sein). Klinisch steht hier meist das Symptom Durchfall im Vordergrund. Auch die in **Tab. 5** aufgeführten möglichen Ursachen einer CIPO können mit weniger ausgeprägten sekundären Motilitätsstörungen einhergehen. Darüber hinaus führt eine partielle Obstruktion des Darmlumens (larvierte Obstruktion) zu Änderungen der Motilität, teils bevor sich die Obstruktion mithilfe bildgebender Verfahren darstellen lässt [63].

## (Differenzial-)Diagnostik



### Statement 4

Die Symptomatik lässt weder eine sichere Differenzierung zwischen mechanischer Obstruktion und Motilitätsstörung, noch zwischen etablierten Motilitätsstörungen und einem Reizdarmsyndrom zu. Dies gilt insbesondere bei moderaten Beschwerden, die bei den meisten Patienten vorliegen.  
[Starker Konsens]

### Erläuterungen

Zu den unspezifischen Symptomen intestinaler Motilitätsstörungen zählen Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Diarrhö und/oder Obstipation. Sofern andere Ursachen ausgeschlossen sind, sprechen isolierte dyspeptische Beschwerden für eine Dysmotilität des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT), eine isolierte Obstipation für eine Dysmotilität des unteren GIT. Eine Überlappung der Symptome ist aber häufig, und eine exakte Organzuordnung anhand der Symptomatik nicht möglich. Bei schweren intestinalen Motilitätsstörungen kann es (infolge einer bakteriellen Fehlbesiedlung und/oder der reduzierten Absorptionskapazität des Dar-

mes) zu Zeichen der (generalisierten) Malabsorption kommen. Rezidivierendes Erbrechen und/oder chronische Diarrhöen können zu sämtlichen Manifestationen der Exsikkose und des Elektrolytmangels führen. Sonstige extraintestinale Begleitsymptome finden sich vor allem bei Motilitätsstörungen, die im Rahmen einer Systemerkrankung bzw. als Folge anderer Erkrankungen auftreten (z.B. Sklerodermie, Morbus Parkinson) [5–7]. Die Schwere der gastrointestinalen Symptome lässt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Ursache zu. Schwerste Beschwerden im Sinne eines akuten Abdomens/Ileus sprechen aufgrund der relativen Häufigkeit der Krankheitsbilder in erster Linie für eine mechanische Obstruktion, können aber auch durch eine CIPO hervorgerufen werden.

### Statement 5

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung ausgeprägter intestinaler Motilitätsstörungen beispielsweise vom RDS ist bei Ausschluss einer mechanischen Obstruktion anhand der folgenden Kriterien möglich: Ileus- bzw. Subileusepisoden (CIPO), morphologische Veränderungen wie Megakolon und Megarektum, stark verzögerter Kolontransit, Nachweis einer Beckenbodendyssynergie (mit Ansprechen der Symptomatik auf gezielte Therapie), typische histopathologische Befunde (Morbus Hirschsprung) bzw. ausgeprägte Veränderungen der neuromuskulären intestinalen Strukturen und/oder der manometrisch zu erfassenden Motilitätsmuster.  
[Starker Konsens]

### Statement 6

Bei Patienten mit Verdacht auf eine intestinale Motilitätsstörung als Ursache der Symptomatik soll eine Stufendiagnostik erfolgen mit Laboruntersuchungen, bildgebenden Untersuchungen (Sonografie, Endoskopie, Radiologie), Transitzeitbestimmungen, intraluminalen Manometrien und histologischen Untersuchungen der neuromuskulären Strukturen anhand adäquater Biopsate. Das exakte diagnostische Prozedere (Auswahl und Reihenfolge der Untersuchungen) soll individuell angepasst werden.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, Konsens]

### Statement 7

Weitergehende und insbesondere invasive Funktionstests sollen auf Patienten mit Alarmsymptomen oder fehlendem Ansprechen auf übliche therapeutische Maßnahmen beschränkt werden.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

### Erläuterungen zu Statements 5–7

Das exakte diagnostische Prozedere (Auswahl und Reihenfolge der Untersuchungen) soll bei Patienten mit V.a. intestinale Motilitätsstörung individuell angepasst werden, im Allgemeinen gilt jedoch:

Die bildgebenden Untersuchungen (Radiologie/Endoskopie) dienen in erster Linie dem Ausschluss einer mechanischen Obstruktion und sind vorrangig.

Mithilfe von Laboruntersuchungen wird vor allem nach behandelbaren Ursachen schwerer Motilitätsstörungen bzw. sekundären Formen sowie nach Komplikationen gesucht. Wegen der geringen Invasivität und der möglichen therapeutischen Konsequenzen sollten sie frühzeitig erfolgen.



**Tab. 7** Indikationen für die Durchführung einer antro-duodeno-jejunalen Manometrie (in Anlehnung an [64]).

1. Klärung der Diagnose bei unklarer Übelkeit, Erbrechen oder anderen Symptomen, die eine obere gastrointestinale Motilitätsstörung implizieren.
2. Differenzierung zwischen myopathischer und neuropathischer Dysfunktion von Magen oder Dünndarm.
3. Identifizierung einer generalisierten Motilitätsstörung bei Patienten mit Dysmotilität des Kolons (z. B. chronische Obstipation), vor allem vor subtotaler Kolektomie.
4. Konfirmation der Diagnose einer CIPO, wenn die Diagnose anhand klinischer und radiologischer und ggf. histopathologischer Kriterien unklar bleibt.
5. Suche nach einer möglichen mechanischen Obstruktion bei klinischen Hinweisen, aber fehlendem Nachweis durch bildgebende Untersuchungen.
6. Bestimmung, welche Organe transplantiert werden müssen (isolierte vs. multiviskerale Transplantation) bei Patienten mit CIPO, bei denen eine Dünndarmtransplantation vorgesehen ist.
7. Bestätigung der Diagnose Rumination.

**Tab. 8** Indikationen für die Durchführung einer Kolonmanometrie (in Anlehnung an [64]).

1. Untersuchung von Patienten mit schwerer Obstipation, welche nicht auf eine medikamentöse Therapie anspricht und mit einem verzögerten Kolontransit assoziiert ist, ohne dass ein Hinweis auf eine Entleerungsstörung besteht.
2. Bestätigung eines chronischen Megakolons oder Megarektums bei Patienten mit Darmdurchmesser > 10 cm bzw. 15 cm.
3. Klärung der Pathophysiologie bei anhaltenden Symptomen nach Entfernung des aganglionären Segments bei Kindern mit Morbus Hirschsprung.
4. Untersuchung der Funktion eines abgeleiteten Kolons vor möglichem Verschluss des Kolostomas.
5. Vorhersage der Antwort auf antegrade Einläufe über zökales Stoma.

**Tab. 9** Aussagekraft unterschiedlicher Biopsien für die Diagnostik intestinaler Motilitätsstörungen (in Anlehnung an [25]).

Art der Biopsie	Gewinnung	Anwendungsgebiet/Aussagekraft
konventionelle Mukosabiopsie	endoskopisch	– limitiert, da neuromuskuläre Strukturen (insbesondere submuköse und myenterische Ganglien) nicht erfasst werden – dient vorwiegend dem Ausschluss differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen (z. B. Sprue)
rektale Saugbiopsie	endoskopisch, bei älterem Kindern/Erwachsenen 3 cm proximal der Linea dentata 2 – 3 Biopsien mit 3 mm Ø und 1 / 3 Submukosa (→ Plexus submucosus erfasst)	– Standarddiagnostik des Morbus Hirschsprung bei Kindern – außerdem: (fam.) Erkrankung mit neuronalen (intranukleären) Einschlüssen, Amyloidose
Ganzwandbiopsie	Gewinnung nur chirurgisch möglich, deshalb – prüfen, ob Präparate von vorangehender Darmresektion vorhanden, – an Biopsie denken bei Anlage eines Entlastungsstomas oder OP wegen v. a. mechanische Obstruktion, – sonst: laparoskopische oder laparoskopisch assistierte Biopsie an folgenden Stellen: <i>Magen:</i> 9 cm proximal des Pylorus, anterior, mittig zwischen großer und kleiner Krümmung <i>Dünndarm:</i> 1. gut fassbare Jejunalschlinge bei generalisierter Erkrankung (ca. 15 cm distal des Treitz'schen Bandes) oder das am stärksten dilatierte Segment bei lokalisierter Erkrankung <i>Kolon:</i> Colon descendens bei generalisierter Erkrankung oder das am stärksten dilatierte Segment bei lokalisierter Erkrankung, ggf. durch seromuskuläre Biopsie	– Erforderlich zur histopathologischen Diagnostik der meisten intestinalen Motilitätsstörungen, da nur bei Ganzwandbiopsien die neuromuskulären Strukturen vollständig erfasst werden – bezüglich der detaillierten Anwendung und Aussagekraft vgl. <b>Tab. 11</b>

Motilitätsmessungen im engeren Sinn (Transitzeitbestimmungen oder intraluminalen Manometrien) sind indiziert, wenn sich in den vorgenannten Untersuchungen keine wegweisenden Befunde ergeben, wenn es um die Quantifizierung des Ausmaßes (Ausdehnung, Schweregrad) einer Motilitätsstörung oder die Klärung der Pathophysiologie geht. Im Vergleich zu Ösophagus- und anorektalen Manometrien handelt es sich bei Dünndarm- und Kolonmanometrien um aufwendige Untersuchungsverfahren, die nur bei ausgeprägter Symptomatik indiziert sind (**Tab. 7, 8**). Eine aussagekräftige histologische Diagnostik erfordert in aller Regel die Untersuchung von tiefen Biopsien (Rektum) bzw. Vollwandbiopsaten durch spezialisierte Laboratorien (**Tab. 9–11**) [25]. Sie kommt deshalb nur bei schwerer Symptomatik in Betracht.

Ein sinnvolles diagnostisches Vorgehen ist im Folgenden für die einzelnen definierten Motilitätsstörungen beschrieben.

### CIPO

Schwere der Symptomatik und deren Relevanz für Lebensqualität und Prognose rechtfertigen bei Verdacht auf CIPO in aller Regel ausführliche und auch invasive diagnostische Maßnahmen, auch wenn es aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes nur wenige und fast ausschließlich retrospektive Studien gibt, die untersuchen, welche diagnostischen Verfahren angebracht sind.

Ziele der Diagnostik sind der Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (mechanische Obstruktion!), die Identifizierung sekundärer Formen, die Aufdeckung der zugrunde liegenden Pathophysiologie und möglicher Komplikationen (**Tab. 12**). Zu diesem Zweck wird die vollständige endoskopische und/oder radiologische Darstellung des GIT empfohlen, die ausführliche Untersuchung von Laborparametern sowie eine gastro-duodenojejünale Manometrie (v. a. bei fehlender oder unklarer Histologie). Ein Test zur Erfassung einer bakteriellen Fehlbesiedlung als Komplikation einer CIPO sollte ebenfalls durchgeführt werden [65]. Messungen der gastralen, intestinalen und

kolonischen Motilität können therapeutisch relevant sein. In Abhängigkeit von der individuellen Symptomatik können auch Motilitätsmessungen an Ösophagus und Anorektum erforderlich sein. Aussagekräftige histopathologische Untersuchungen erfordern geeignete Biopsate (Ganzwand) und adäquate Unter-

suchungstechniken, die in der Regel nur von spezialisierten Laboratorien geleistet werden können (vgl. [Tab. 9–11](#)). Die sorgfältige histopathologische Diagnostik kann Informationen für das Therapiekonzept liefern [5–7, 40, 64, 65]. Vor allem neurologische, aber auch bspw. urologische Zusatzuntersuchungen können zur Aufdeckung sekundärer Formen bzw. der Beteiligung weiterer Organsysteme erforderlich sein.

Für Patienten mit enteraler Dysmotilität wird angenommen, dass ein vergleichbares diagnostisches Prozedere wie bei CIPO mit zurückhaltendem Einsatz invasiver Methoden sinnvoll ist.

### ACPO

Weil das Krankheitsbild in der Regel Patienten mit schwerer Grunderkrankung betrifft und passager ist, spielt die eigentliche Motilitätsdiagnostik allenfalls eine untergeordnete Rolle. Stattdessen wird die Diagnose anhand des klinischen Bildes vermutet und durch die Abdomenübersichtsaufnahme bestätigt, die ein stark geweitetes Kolon zeigt (Grad unterschiedlich, Differenzialdiagnosen: mechanische Obstruktion, toxisches Megakolon, ischämische Kolitis). Wenn eine mechanische Obstruktion nicht anhand der Gasverteilung ausgeschlossen

**Tab. 10** Gewinnung und histopathologische Aufarbeitung intestinaler Ganzwandbiopsien (in Anlehnung an [25]).

Größe	ca. 2 cm Länge (Schnittfläche), artifizielle Dehnung bzw. Schrumpfung vermeiden
Orientierung	orthograde Ausrichtung der Darmwandschichten; Schnittfläche quer zur Darmachse
Fixierung	Formalin oder Paraformaldehyd und Paraffin-Einbettung, ggf. zusätzlich Nativ-Gewebe tieffrieren für Enzymhistochemie, ggf. zusätzlich Fixierung für Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)
Aufarbeitung	Schnittdicke: 3–6 µm, Schnitte von 3 unterschiedlichen Stellen des Gewebeblocks (Anfang, Mitte, Ende) anfertigen
Färbungen	Histochemie, Immunhistochemie, Enzymhistochemie (bezüglich Details vgl. <a href="#">Tab. 11</a> )

**Tab. 11** Diagnostische Kriterien für die histopathologische Klassifizierung intestinaler neuromuskulärer Erkrankungen (nach [10]).<sup>1</sup>

Diagnose	QL/QT	Minimum <sup>2</sup>	Zusatzuntersuchungen	wichtigste Befunde
Aganglionose	QL/QT	H&E oder EZH	EZH (AChE) IHC (Calretinin) <sup>3</sup>	völliges Fehlen von Neuronen hypertrophe submukosale extrinsische Nerven
Hypoganglionose	QL	H&E	IHC (PGP9.5, NSE) <sup>2</sup>	starke Reduktion von Ganglien und Neuronen
Ganglioneuromatose	QL	H&E	IHC (PGP9.5, NSE, S 100) <sup>2</sup>	hamartomatöse Zunahme von Neuronen und Ganglien
IND, Typ B	QT	EZH (LDH)		> 8 Neurone in > 20% von 25 submukosalen Ganglien
degenerative Neuropathie	QL	H&E		degeneratives zytologisches Bild
inflammatorische Neuropathie	QL QT	H&E IHC (CD45, CD3)		starke Infiltrate od. Eosinophile ≥ 1 intraganglionäre oder > 5 periganglionäre Lymphozyten pro Ganglion
abnormale Strukturen in Neuronen	QL	H&E	IHC, (SUM01), TEM	intra neuronale nukleäre Einschlusskörperchen, Megamitochondrien
abnormes neurochemisches Coding	QL/QT	IHC <sup>4</sup> IHC <sup>3</sup>	IHC (PGP9.5, NSE) <sup>2,5</sup>	verminderte Immunfärbung im Vergleich zu Kontrollen Reduktion einer bestimmten neuronalen Subpopulation
neuronale Unreife	QL	H&E	EZH (LDH, SDH)	Morphologisch unreife Neurone
abnormale enterische Glia	QL	H&E	IHC (S100, GFAP)	deutliche Zunahme
Fehlbildungen der Muscularis propria	QL, QT	H&E		jede Abweichung von 2 Muskelschichten
degenerative Leiomyopathie	QL	H&E	Spezialfärbung <sup>6</sup> , IHC, (SMA), TEM	Schädigung und Verlust von Myozyten, Fibrose
entzündliche Leiomyopathie	QL	H&E		Infiltrat von Entzündungszellen
Hyperplasie der Muscularis mucosae	QL	H&E		verdickte Muscularis mucosae
abnorme Filamentproteine	QL	IHC (SMA)		Fehlen von SMA in der zirkulären Muskelschicht <sup>7</sup>
muskuläre Einschlusskörperchen	QL,QT	H&E PAS-Färbung TEM		glattmuskuläre amphophile M-Körper glattmuskuläre Polyglucosan-Körper Megamitochondrien in Myozyten
atrophe Desmose	QL	Spezialfärbung <sup>5</sup>		totales oder fokales Fehlen des Bindegewebsgerüsts in Muscularis propria
abnormale ICC-Netzwerke	QT		IHC (CD117) IHC (Ano1)	ICC um > 50% reduziert im Vergleich zu Kontrollschnitten

<sup>1</sup> CD117 ist synonym mit c-kit; Ano1 ist synonym mit DOG1; AChE: Acetylcholinesterase, EZH: Enzymhistochemie, ICC: interstitielle Cajal-Zellen, GFAP: glial fibrillary acidic protein, IHC: Immunhistochemie, IND: intestinale neuronale Dysplasie, LDH: Lactatdehydrogenase, NSE: Neuron-spezifische Enolase, PAS: periodic acid-Schiff, PGP9.5: protein gene product 9.5, QL: qualitativ, QT: quantitativ, SDH: Succinatdehydrogenase, SMA: smooth muscle alpha-actin, TEM Transmissionselektronenmikroskopie.

<sup>2</sup> Bezüglich Anforderungen an Aufarbeitung vgl. Tab. 10.

<sup>3</sup> Allgemeine neurale Marker zum Vergleich (Alternativen: Hu C/D, Neurofilament).

<sup>4</sup> Bislang nicht definiert, am häufigsten benutzt werden: NO, ChAT, SP, VIP, dies sind aber keine Empfehlungen für die Routinepathologie.

<sup>5</sup> Panneuronale Marker werden hier benutzt, um festzustellen, ob die absolute Zahl der Neurone reduziert ist.

<sup>6</sup> Trichrom-, van-Giesson- oder Picrosirius-Färbung.

<sup>7</sup> Regional unterschiedlich, dies ist ein normaler Befund im Ileum.

werden kann, wird zusätzlich ein Abdomen-CT oder ein Kolonkontrasteinlauf mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel empfohlen. Generell ist bei diesen Untersuchungen auch auf Zeichen der Perforation und/oder Peritonitis zu achten.

Darüber hinaus sind Laboruntersuchungen indiziert um Ursachen und Komplikationen der ACPO zu erfassen (Blutbild, Elektrolyte, Parameter zur Erfassung von Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, Blutkultur bei V.a. septische Komplikationen). Eine vorsichtige Koloskopie bei unvorbereitetem Darm kann diagnostisch (und therapeutisch) indiziert sein, sofern kein Anhalt für eine Peritonitis besteht [46–48]. Sie ist bei Zeichen der Ischämie abzubrechen.

## IMC

Ein chronisches Megakolon kann so ausgeprägt sein, dass die Diagnose bei klinischen Routineuntersuchungen (Abdomenübersichtsaufnahme, Ileokoloskopie) oder bei Laparotomie offensichtlich ist, exakte diagnostische Kriterien sind aber nicht etabliert. Ein Megarektum wird klassisch radiologisch gesichert anhand eines rektalen Durchmessers von >6,5 cm (Kolon-KE) bzw. >8,3 cm (konventionelle Defäkografie). Alternativ werden bei der anorektalen Manometrie mithilfe eines einfachen Latexballons die Volumina zur Erreichung der rektalen Sensitivitätsschwellen gemessen. Sind diese bei leerem Rektum normal, ist ein Megarektum ausgeschlossen. Bei auffälligen Befunden bietet die fluoroskopische Messung des rektalen Durchmessers bei minimalem Distensionsdruck (mittels Barostat erzeugt) das vermutlich zuverlässigste diagnostische Verfahren (normal <6,3 cm). Aber auch die alleinige Messung des rektalen bzw. kolonischen Volumens mittels Barostat ist etabliert. Dieses Verfahren zeigt bei Megarektum bzw. -kolon neben einem erhöhten Volumen häufig auch eine erhöhte Compliance des betroffenen Segments [51, 67, 68].

Ein chronisches Megarektum/Megakolon kann einerseits eine Obstipation verursachen, andererseits aber auch das Endstadium einer schweren Obstipation (STC) aufgrund einer Kolonmotilitätsstörung darstellen. In Abhängigkeit von der individuellen Symptomatik können deshalb auch, wie in **Tab. 12** beschrieben, weitere diagnostische Tests erforderlich sein.

Die Diagnose idiopathisches Megakolon/-rektum erfordert den Ausschluss möglicher Ursachen [51].

## Morbus Hirschsprung

Zur Diagnostik des Morbus Hirschsprung werden üblicherweise die rektale Saugbiopsie mit anschließender Untersuchung der Acetylcholinesterase-Aktivität, die anorektale Manometrie und Kolon-Kontrastdarstellungen eingesetzt. Alternativ stehen auch immunhistochemische Verfahren (neuronale Marker) zur Verfügung.

Im Gegensatz zu den meisten anderen intestinalen und kolonischen Motilitätsstörungen liegen für die Diagnostik des Morbus Hirschsprung systematische Untersuchungen und eine Metaanalyse zur Wertigkeit verschiedener diagnostischer Verfahren vor [69]. Letztere zeigt, dass bei Kindern, die älter als 1 Jahr sind, die rektale Saugbiopsie mit anschließender Untersuchung der Acetylcholinesterase-Aktivität eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 98% im Vergleich zum Referenzverfahren (Vollwandbiopsie und/oder Beobachtung des klinischen Langzeitverlaufes) hat. Sensitivität und Spezifität der anorektalen Manometrie sind mit 91 bzw. 94% geringfügig niedriger. Demgegenüber besitzt der Kolon-Kontrasteinlauf nur eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 83% für

**Tab. 12** Diagnostische Verfahren bei V.a. schwere intestinale Motilitätsstörung/CIPO.

<i>bildgebende Untersuchungen:</i> vollständige endoskopische und/oder radiologische Darstellung des Gastrointestinaltrakts (z. B. Ösophagogastroduodenoskopie + Ileokoloskopie [jeweils einschließlich Routinehistologie] + [MRT-]Sellink)
<i>Laboruntersuchungen:</i> ausführliche Untersuchung von Routinelaborparametern, die Hinweise auf entzündliche oder tumoröse gastrointestinale Erkrankungen, Malabsorption oder Elektrolytmangel liefern können; außerdem Suche nach sekundären Formen und seltenen Differenzialdiagnosen (in Abhängigkeit von der individuellen Symptomatik) durch Bestimmung von TSH, C 1-Esterase-Inhibitor, Porphyriddiagnostik, Autoantikörperdiagnostik wie bei V. a. Kollagenose sowie Bestimmung von ANNA-1 bzw. Anti-Hu-Autoantikörpern zur Aufdeckung einer enterischen Ganglionitis
<i>gastroduodenojejunale Manometrie:</i> zum Beleg gestörter Motilitätsmuster, zur Aufdeckung der Pathophysiologie (Myopathie vs Neuropathie) bzw. ggf. zur Abgrenzung einer larvierten mechanischen Obstruktion ( <b>Tab. 7</b> )
<i>Transittests:</i> Magenentleerungsmessung (Szintigrafie, <sup>13</sup> C-Atemtest), Messung des orozökalen (H <sub>2</sub> -Lactulose-Atemtest) bzw. Dünndarmtransits (Szintigrafie) und des Kolontransits (röntgendichte Marker, Hinton-Test), vor allem zur Quantifizierung von Ausdehnung und Schweregrad der Motilitätsstörung
<i>Tests zur Erfassung einer bakteriellen Fehlbesiedlung:</i> Glukose-H <sub>2</sub> -Atemtest, ggf. kulturelle Bestimmung der Keimzahl aus Dünndarmaspiraten
<i>Ösophagusmanometrie:</i> bei V. a. bzw. zum Ausschluss einer generalisierten Motilitätsstörung, in der Regel aber von untergeordneter Bedeutung, außer bei zugrunde liegender Sklerodermie [66]
<i>anorektale Manometrie</i> bei Patienten mit Obstipation (als führendes Symptom) [67]
<i>Kolonmanometrie</i> : bei Patienten mit schwerer Obstipation und V. a. generalisierte Motilitätsstörung
<i>Histopathologie:</i> kann neuromuskuläre Störung belegen und charakterisieren und dadurch Informationen für das Therapiekonzept liefern, erforderlich sind geeignete Biopsate (Ganzwand) und adäquate Untersuchungstechniken [25], die in der Regel nur von spezialisierten Laboratorien geleistet werden können ( <b>Tab. 9–11</b> ).
<i>erweiterte Diagnostik:</i> v. a. neurologische, ggf. auch endokrinologische oder urologische Zusatzuntersuchungen zur Aufdeckung sekundärer Formen bzw. zusätzlich beteiligter Organsysteme

die Diagnose eines Morbus Hirschsprung in diesem Patientenkollektiv [69]. Sowohl die anorektale Manometrie (vor allem bei kleinen Kindern) als auch die Gewinnung einer aussagekräftigen Biopsie und deren histologische Untersuchung erfordern erfahrene Untersucher.

Bei Säuglingen sind die radiologischen Befunde teils unauffällig und die Manometrie scheint weniger zuverlässig zu sein, sodass für die positive Bestätigung der Diagnose Morbus Hirschsprung Biopsie und Histologie gefordert werden [53]. Generell sollten alle Fälle einer frühkindlichen schweren Obstipation untersucht werden, um einen Morbus Hirschsprung oder andere Störungen des ENS auszuschließen. Bei positivem Befund sind in diesen Fällen wegen der möglichen Assoziation des Morbus Hirschsprung mit genetischen Syndromen, die ein erhöhtes onkogenes Potenzial aufweisen, molekulargenetische Untersuchungen auf MEN2A- und MTC-Mutationen indiziert; bei totaler kolonischer Aganglionose wird ein komplettes RET-Screening empfohlen [53].

In den seltenen Fällen, in denen ein Morbus Hirschsprung erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird, liegt meist ein sehr kurzes aganglionäres Segment vor. Ob die Ergebnisse der oben zitierten systematischen Studien bei Kindern auf Erwach-

sene zu übertragen sind, ist unklar. Allgemein ist zu fordern, dass ein suspekter radiologischer Befund mittels Manometrie und Histologie bestätigt wird [57]. Weil der manometrische Nachweis eines normalen anorektalen Inhibitionsreflexes das Krankheitsbild ausschließt und diese Untersuchung bei Erwachsenen in aller Regel leicht durchführbar ist, wird die anorektale Manometrie vor eventueller Durchführung einer tiefen Rektumbiopsie empfohlen (Biopsie nur bei fehlendem Nachweis des Reflexes) [67].

### Schwere Obstipation (STC und anorektale Funktionsstörungen)

Ziele der Diagnostik sind der Ausschluss einer mechanischen Obstruktion bzw. organischen Ursache der Obstipation sowie die Differenzierung zwischen Kolontransitstörung (STC), Stuhlentleerungsstörung/Beckenbodendyssynergie und Obstipation bei normalem Kolontransit („normal transit constipation“, NTC). Die Grundlage hierzu bilden die ausführliche und gezielte Anamnese (z.B. begünstigende Medikamente?) und die körperliche Untersuchung einschließlich digitaler rektaler Untersuchung (bei Erwachsenen). Wenn nur Studien mit mittlerer oder hoher Qualität berücksichtigt werden, gibt es nur wenig Evidenz, die den Nutzen darüber hinausgehender diagnostischer Tests belegt [70]. Dies gilt sowohl für Untersuchungen, die dem Ausschluss organischer Ursachen dienen, als auch für Funktionstests. Deshalb werden weitergehende Untersuchungen von Experten nur bei Patienten mit Alarmsymptomen oder fehlendem Ansprechen auf übliche therapeutische Maßnahmen empfohlen [71]. Sinnvolle diagnostische Verfahren zur Abklärung von Patienten mit STC sind in **Tab. 13** dargestellt.

## Therapie



### Statement 8

Bei Patienten mit CIPO sollen die folgenden Therapieziele angestrebt werden: Aufrechterhaltung eines adäquaten Ernährungsstatus, Verbesserung der intestinalen Propulsion, Linderung abdomineller Symptome sowie Vermeidung bzw. Therapie von Komplikationen (z. B. bakterielle Fehlbesiedlung).  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke  $\uparrow \uparrow$ , starker Konsens]

### Statement 9

Unnötige Laparotomien während pseudoobstruktiver Episoden sollten vermieden werden.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke  $\uparrow$ , starker Konsens]

### Erläuterungen zu Statements 8–9

Größere und v.a. kontrollierte Studien zur Therapie bei Patienten mit CIPO wurden nur sehr begrenzt durchgeführt. Somit beruhen die Therapieempfehlungen weitaus überwiegend auf Expertenmeinung. Dies betrifft auch die Ernährungstherapie. Es wird aber allgemein anerkannt, dass sie stufenweise erfolgen soll: Eine orale Therapie mit mehreren kleinen, fettarmen und ballaststoffarmen Mahlzeiten ist zu bevorzugen, falls erforderlich sollten die Patienten (zusätzlich) Trinknährlösungen erhalten. Wenn dies nicht erfolgreich ist, sollte die Möglichkeit einer enteralen Ernährung (nasojejunale Sonde, PEG-J) geprüft werden. Wegen des deutlich höheren Komplikationsrisikos sollte

**Tab. 13** Diagnostische Verfahren bei schwerer, therapierefraktärer Obstipation [52, 56, 57, 64, 67, 70, 72].

<i>Laboruntersuchungen:</i> Elektrolyte, TSH, PTH, Blutglukose, Nierenfunktionsparameter
<i>bildgebende Untersuchungen:</i> Abdominalsonografie, Ileokoloskopie, ggf. CT-(MRT-)Kolonografie
<i>Kolontransitstudien:</i> in der Regel mithilfe röntgendichter Marker (modifizierter Hinton-Test), ermöglicht objektive Messung der Kolontransitzeit (normal < 68 – 72 h) und bildet Grundlage für Diagnose einer STC (sofern szintigrafische Messung nicht verfügbar), allerdings sekundäre Störung des Kolontransits bei bis zu 2/3 der Patienten mit Stuhlentleerungsstörung/Beckenbodendyssynergie, deshalb immer auch sorgfältige morphologische und funktionelle Untersuchung des Anorektums erforderlich
<i>anorektale Manometrie:</i> erlaubt den Ausschluss eines Morbus Hirschsprung (s. o.) und erfasst eine Beckenbodendyssynergie als Ursache einer schweren Obstipation (= mangelnde Koordination zwischen rektalem Druckanstieg und Sphinkterrelaxation beim Pressen), findet sich bei 20 – 75% der untersuchten Patienten, allerdings teils eingeschränkte Kooperation und kein ausreichendes Pressen der Patienten unter Laborbedingungen, deshalb Bestätigung durch 2. Verfahren erforderlich
<i>Defäkografie:</i> konventionelle oder MRT-Defäkografie liefern auffällige Befunde in bis zu 3/4 der Patienten mit Obstipation, erfassen sowohl morphologisch/anatomische Abnormitäten (z. B. Rektozele, mukosale Intussusception) als auch funktionelle Beeinträchtigung, deshalb auch geeignet als bestätigendes Verfahren bei v. a. Beckenbodendyssynergie
<i>Ballonexpulsionstest:</i> untersucht Fähigkeit des Patienten, einen in das Rektum eingeführten wassergefüllten Ballon (meist 50 ml, teils zusätzlich Gewichte) zu evakuieren, einfacher Screeningtest, der ausgeprägte Stuhlentleerungsstörungen erfasst
<i>Kolonmanometrie:</i> aufwendige Untersuchung mit meist kombinierter Erfassung der phasischen (Wasserperforationsmanometrie) und tonischen (Barostat) Kolonmotilität, reserviert für Patienten mit schwerster Symptomatik und ohne Anhalt für Stuhlentleerungsstörung, insbesondere vor geplanter Kolektomie ( <b>Tab. 8</b> )
<i>Untersuchungen der Motilität des oberen GIT:</i> Magenentleerungstests (Szintigrafie, $^{13}\text{C}$ -Atemtest), Untersuchung des Dünndarmtransits (Szintigrafie, $\text{H}_2$ -Lactulose-Atemtest) und gastroduodenojejunale Manometrie können erforderlich sein bei v. a. generalisierte Motilitätsstörung, Dünndarmmanometrie notwendig vor subtotaler Kolektomie, da schlechtere Langzeitverläufe bei Patienten mit generalisierter Motilitätsstörung
<i>erweiterte Diagnostik:</i> v. a. neurologische, ggf. auch endokrinologische Zusatzuntersuchungen zur Aufdeckung sekundärer Formen

eine dauerhafte (teil-)parenterale Ernährung nur bei Versagen der zuvor genannten Optionen erfolgen [5–7]. Die Möglichkeiten zur medikamentösen Verbesserung der intestinalen Propulsion sind limitiert, da die zur Verfügung stehenden Prokinetika Metoclopramid und Domperidon und auch das off-label eingesetzte Erythromycin fast ausschließlich gastroduodenal wirken. Weil aber der obere GIT häufig mit betroffen ist, ist ein Therapieversuch mit diesen Prokinetika trotzdem sinnvoll. Neostigmin verbessert die intestinale Propulsion signifikant bei ACPO [48, 73] und Cholinergika können auch bei ansonsten therapierefraktären Fällen von CIPO erfolgreich eingesetzt werden. Der 5HT<sub>4</sub>-Agonist Prucaloprid ist effektiv in der Behandlung der schweren Obstipation [74, 75] und wurde kürzlich zur Behandlung von Frauen mit chronischer Obstipation und unzureichendem Ansprechen auf Laxantien zugelassen. Es gibt keine systematischen Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Substanz bei Patienten mit CIPO. Wegen der Verbreitung von 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren im Bereich des gesamten Gastrointestinaltrakts und in Analogie zur Wirksamkeit der „Vorgängersubstanz“ Cisaprid, wären aber therapeutische Effekte zu erwarten, sodass der probatorische Einsatz sinnvoll erscheint.



In Einzelfällen – bei zugrunde liegender enterischer Ganglionitis – wurde durch Steroide und/oder Immunsuppressiva eine Verbesserung der Symptomatik und des gastrointestinalen Transits erzielt [22]. Eine enterische Ganglionitis kann allerdings nur anhand chirurgisch zu gewinnender Vollwandpräparate diagnostiziert werden [25]. Bislang besteht keine Einigkeit darüber, ob bei erwachsenen Patienten mit CIPO die Indikation zu einem Steroidtherapieversuch großzügig oder nur bei solchen mit nachgewiesener entzündlicher Infiltration des Plexus myentericus gestellt werden sollte.

Eine aufgrund der Motilitätsstörung auftretende bakterielle Fehlbesiedlung kann die abdominelle Symptomatik wesentlich verschlechtern und mit dem Auftreten von Lebererkrankungen oder deren Verschlechterung assoziiert sein, v. a. bei Patienten mit (teil-)parenteraler Ernährung [76–78]. Bei Fortbestehen der Motilitätsstörung ist damit zu rechnen, dass auch nach erfolgreicher „Eradikation“ regelmäßig Rezidive auftreten. Deshalb sollte bei Diagnosestellung und im Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit entsprechender Symptomatik das Vorliegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung in Betracht gezogen, diagnostiziert und therapiert werden.

Schmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit CIPO und ihre Therapie kann schwierig sein. Dennoch soll der Einsatz von Morphinen zur Schmerztherapie bei Patienten mit GIT-Motilitätsstörungen nur mit großer Zurückhaltung erfolgen, weil diese die Motilitätsstörung und häufig auch die Beschwerden aggravieren [79, 80].

Manche Patienten profitieren bez. der Schmerzen und der sonstigen Symptomatik von Entlastungsenterostomien. Die Resektion betroffener Abschnitte ist demgegenüber fast nie erfolgreich und abdominelle chirurgische Eingriffe sollten auch während pseudoobstruktiver Phasen möglichst vermieden werden, weil sie das klinische Bild durch (die Möglichkeit der) Bridenbildung komplizieren. Als Ultima Ratio besteht bei Patienten mit schwerem Verlauf und nicht zu tolerierenden Komplikationen der parenteralen Ernährung die Möglichkeit der Dünndarmtransplantation [5–7, 81, 82].

#### Statement 10

Patienten mit ACPO sollen supportiv therapiert werden. Kommt es hierunter innerhalb von 1–2 Tagen nicht zur deutlichen Besserung oder besteht primär ein schweres Krankheitsbild, soll das Kolon medikamentös (bevorzugte Option) oder endoskopisch dekomprimiert werden.

[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

#### Statement 11

Sind alle diese Maßnahmen nicht erfolgreich, kann eine chirurgische Therapie indiziert sein.

[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

#### Erläuterungen Statements 10–11

Trotz zahlreicher Artikel, die das Krankheitsbild beschreiben, gibt es nur wenige qualitativ hochwertige Studien zur Therapie der ACPO. Empfohlen wird die supportive Therapie für alle Patienten (orale Nahrungskarenz, Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, Magensonde, rektale Sonde zum Ableiten von Gasen, möglichst Reduktion/Weglassen von motilitätshemmenden Medikamenten, möglichst weit-

gehende Mobilisation des Patienten) [46, 48]. Sie führt bei der Mehrzahl zur erfolgreichen Behandlung des Krankheitsbilds [83]. Die Entscheidung zu darüber hinaus gehenden medikamentösen, endoskopischen oder chirurgischen Maßnahmen wird anhand des klinischen Verlaufs gestellt. Eine Intensivierung der Therapie ist indiziert bei Patienten, die primär ein sehr weites Kolon haben (Coecum > 10–12 cm) oder bei denen die ACPO bereits seit mehr als 3–4 Tagen besteht sowie bei solchen, die nicht innerhalb von 1–2 Tagen auf die supportiven Maßnahmen ansprechen [46, 48]. Sofern kein Anhalt für Komplikationen besteht, ist bei solchen Patienten die medikamentöse Therapie mit Neostigmin zu bevorzugen [73], bei Kontraindikationen oder Versagen die endoskopische Dekompression [48]. Chirurgische Therapieoptionen (Coecostomie, Kolon[teil-]resektion) kommen nur in Betracht für Patienten, die weiterhin therapierefraktär sind oder Komplikationen (Kolonischämie, Perforation) entwickeln [46–48].

#### Statement 12

Patienten mit „Slow-transit“-Obstipation sollen über das Krankheitsbild aufgeklärt werden, eine ballaststoffreiche Ernährung erhalten (sofern verträglich) und bei Bedarf medikamentös therapiert werden. Hierzu können die folgenden Medikamente verwendet werden: osmotische Laxantien (PEG-3350, Sorbit, Lactulose Magnesiumhydroxid), wasserlösliche Ballaststoffe (Wasserbindung in Gelen und viskösen Lösungen aus Pektin, Mucilaginosa, Hemizellulose, Psyllium/ Plantago afra bzw. P. ovata und Ispaghula), strukturierte (zellulosehaltige) Ballaststoffe (vorwiegend in Kleie, Mais, Weizen, Hafer, Leinsamen) oder hydragoge Laxanzien (Anthrachinone (Senna, Aloe), Diphenole (Bisacodyl), Ricinolsäure, Natriumpicosulfat) sowie Probiotika<sup>2</sup>.

[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑ ↑, starker Konsens]

#### Erläuterungen

Patienten sollten über eine normale Stuhlfrequenz aufgeklärt werden sowie darüber, dass kein täglicher Stuhlgang erforderlich ist, um „Giftstoffe aus dem Körper zu entleeren“ [84], dass aber regelmäßige Toilettensitzungen, körperliche Aktivität, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, eine ballaststoffreiche Ernährung (sofern verträglich) sowie die Meidung von obstipierenden Nahrungsmitteln wichtig sind für eine regelrechte Defäkation. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen ist allerdings unterschiedlich gut belegt.

Für Patienten mit STC gibt es kaum spezifische Untersuchungen, die die Wirksamkeit bestimmter Laxantien belegen oder vergleichen. Insofern verweisen wir bezüglich der detaillierten Einschätzung der infrage kommenden Präparate auf Kapitel 8 der Reizdarm-Leitlinie [1]. Allgemein gilt jedoch, dass Metaanalysen eine moderate bis gute Wirksamkeit bei Obstipation für Ballaststoffe und osmotisch wirksame Laxantien belegen [71, 85, 86]. Strukturierte Ballaststoffe erzeugen mehr abdominelle Beschwerden als wasserlösliche [87], können aber ebenfalls verwendet werden. Bei den osmotischen Laxanzien scheint Sorbit im Ver-

<sup>2</sup> Mittlerweile ist in Deutschland das Prokinetikum Prucaloprid zur Therapie der Obstipation bei Frauen, bei denen Laxantien nicht ausreichend wirken, zugelassen (vgl. Kommentar zu Statement 8) und kann auch bei STC angewandt werden. Die Zulassung fiel aber in den Zeitraum nach Abschluss der Leitlinienstatements. Die Empfehlung, Prucaloprid bei auf Laxantien unzureichend ansprechender Obstipation zumindest probatorisch zu geben, wurde aus diesem formalen Grund nicht in das Statement aufgenommen.

gleich zu Laktulose äquivalent in der Wirkung, aber besser verträglich zu sein [88]. PEG-haltige Lösungen haben eine bessere Wirkung und Verträglichkeit als nicht resorbierbare Kohlenhydrate [85]. Der chronische Gebrauch stimulierender Laxantien wurde durch viele Ärzte gemieden wegen der unbegründeten Annahme, dass diese das Kolon schädigen sowie Abhängigkeit und Gewöhnung fördern. Diese Bedenken sind aber nicht durch Studien belegt [89]. Umgekehrt gibt es nach Einschätzung der American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force nur ungenügende Belege dafür, dass stimulierende Laxantien in der Behandlung der chronischen Obstipation wirksam sind [71, 86]. Bei adäquater Benutzung profitiert jedoch ein Teil der Patienten von dieser kosteneffektiven Therapie.

Auch Prokinetika sollten in anderweitig therapierefraktären Fällen eingesetzt werden. Prucaloprid kann die Symptomatik bei Patienten mit schwerer Obstipation, die unzureichend auf Laxantien ansprechen, verbessern [74, 75]. Diese Substanz wurde allerdings erst nach Abschluss der Leitlinienstatements in Deutschland zugelassen (vgl. Fußnote zu Statement 12 und Kommentar zu Statement 8) und wurde aus diesem formalen Grund nicht in Statement 12 aufgenommen. Cholinergika können wirksam sein, haben aber häufig relevante Nebenwirkungen. Für Metoclopramid und Domperidon konnte kein prokinetischer Effekt am unteren GIT gezeigt werden. Die in manchen Fällen beobachteten positiven Effekte sind möglicherweise durch die Therapie einer begleitenden Transitstörung des Magens oder des proximalen Dünndarms zu erklären. Probiotika scheinen einen moderaten Effekt auf Stuhlfrequenz und -konsistenz zu haben [90].

Generell gilt, dass Patienten mit STC schlecht, zum Teil auch gar nicht auf die üblichen therapeutischen Maßnahmen ansprechen [52, 56, 57, 91]. Für streng selektionierte Patienten kommen deshalb auch chirurgische Maßnahmen infrage (vgl. Statement 15 mit Kommentar).

#### Statement 13

Patienten, deren Obstipation durch eine Beckenbodendyssynergie verursacht wird, sollten ein Beckenboden-Training erhalten, das als Biofeedback-Training durchgeführt werden kann.  
[Evidenzgrad A für Biofeedback, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

#### Erläuterungen

Zwei Metaanalyse berichten über die Effektivität von Biofeedback-Training bei Beckenbodendyssynergie [92, 93]. Biofeedback-Training ist anderen konventionellen Therapieoptionen moderat überlegen [93]. Allerdings sind laut Einschätzung der Autoren [92] weitere, gut geplante Studien erforderlich, die auch die Lebensqualität und psychologische Morbidität in Betracht ziehen. Der Einsatz von Laxanzien, die den Stuhl aufweichen und dadurch die Entleerung erleichtern oder von Klistieren bzw. CO<sub>2</sub>-freisetzenden Zäpfchen kann (vorübergehend) unterstützend wirken.

#### Statement 14

Patienten mit Morbus Hirschsprung sollen chirurgisch therapiert werden.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens]

#### Erläuterungen

Die chirurgische Therapie des Morbus Hirschsprung stellt die Standardtherapie dar. Diese ist breit anerkannt und in vielen Fällen unumgänglich, sodass es keine vergleichenden Studien zu rein konservativem Vorgehen gibt. Allerdings können nach Diagnose eines Morbus Hirschsprung im Säuglings- bzw. Kleinkindalter serielle rektale Irrigationen den Darm dekomprimieren, das Auftreten einer Enterokolitis verhindern und deshalb überbrückend eingesetzt werden [94]. Die definitive Therapie in Form einer ileoanalen „Pull-through“-Anastomose kann bei nicht dilatiertem Kolon und „Short-segment“-Morbus Hirschsprung direkt durchgeführt werden [94–97]. Bei Hirschsprung-assoziiierter Enterokolitis oder signifikanter Kolondilatation wird zuerst für einige Monate ein protektives Kolostoma [98] und meistens 4–6 Monaten danach die ileoanale „Pull-through“-Anastomose angelegt. Die Komplikationsraten der verschiedenen „Pull-through“-Techniken liegen bei 4–16% [95, 99–101]. In sehr seltenen Fällen wird der Morbus Hirschsprung erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. Diese Patienten haben meist nur ein sehr kurzes aganglionäres Segment. Die Behandlungsgrundsätze für Erwachsene unterscheiden sich nicht von denen bei Kindern [102, 103].

#### Statement 15

Die Indikation zur Kolonresektion bei Obstipation ist besonders sorgfältig zu treffen und soll beschränkt werden auf Patienten mit anderweitig therapierefraktärer STC (subtotale Kolektomie) oder auf Patienten, die therapierefraktäre Beschwerden aufweisen, welche mit umschriebenen morphologischen Veränderungen des Kolons (z. B. IMC) assoziiert sind.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, Konsens]

#### Erläuterungen

Es gibt keine Studien, die subtotale Kolektomie versus dauerhafte medikamentöse Therapie verglichen haben. Fragebogenerhebungen nach subtotaler Kolektomie zeigen eine Zufriedenheit von 80–90%. Ungefähr 10% der Patienten benötigen postoperativ Antidiarrhoika. Niedrigere Erfolgsraten in anderen Studien verdeutlichen die Notwendigkeit der sorgfältigen Patientenselektion für diese Therapieoption [64, 104–106]. Neben der subtotalen Kolektomie wurde in einer kleinen Studie auch die linksseitige Hemikolektomie bei anderweitig therapierefraktärer STC erfolgreich eingesetzt [48].

#### Statement 16

Unspezifische sekundäre und nicht selbst limitierte Motilitätsstörungen sollten möglichst kausal behandelt werden. Zu Beginn der kausalen Therapie oder falls die zugrunde liegende Störung nicht zu beheben ist, kann eine symptomatische Therapie (Antidiarrhoika oder Laxantien) erforderlich sein.  
[Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]

## Erläuterungen

Es gibt keine etablierten und durch Studien belegten Therapieformen sekundärer Motilitätsstörungen. Eine symptomatische Therapie kann indiziert sein. Die Behandlung der zugrunde liegenden Störung – sofern möglich – bildet aber die sinnvollste und effektivste Therapie.

## Affiliations

- <sup>1</sup> Medizinische Klinik, Israelitisches Krankenhaus in Hamburg
- <sup>2</sup> Institut für Anatomie, Christian-Albrechts-Universität Kiel
- <sup>3</sup> Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Städtisches Klinikum München Bogenhausen
- <sup>4</sup> Chirurgische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
- <sup>5</sup> Medizinische Klinik I, Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie Campus Benjamin Franklin, Charité, Berlin
- <sup>6</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow Klinikum, Charité, Berlin

## Literatur

- 1 Layer P. S3-Leitlinie der DGVS und DGNM zur Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms. zur Einreichung bei Z Gastroenterol
- 2 Fachgesellschaften ÄZQAdWMed. Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) – Fassung 2005/2006 + Domäne 8. Berlin; 2008
- 3 Phillips B, Ball C, Sackett D. et al. Oxford-Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of Evidence and Grades of Recommendation 2001
- 4 Kunz R, Burnand B, Schunemann H J. Das GRADE System. Internist 2008; 49: 673–680
- 5 Connor F L, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. Gastroenterology 2006; 130: S29–S36
- 6 Stanghellini V, Cogliandro R F, de Giorgio R et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 440–452
- 7 Seidl H, Pehl C, Schepp W et al. Chronische intestinale Pseudoobstruktion-Übersicht und Update 2008. Z Gastroenterol 2008; 46: 704–711
- 8 Kessmann J. Hirschsprung's disease: diagnosis and management. Am Fam Physician 2006; 74: 1319–1322
- 9 Furness J B. The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. Neurogastroenterol Motil 2008; 20 (Suppl 1): 32–38
- 10 Knowles C H, De Giorgio R, Kapur R P et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Gut 2010; 59: 882–887
- 11 Goyal R K, Hirano I. The enteric nervous system. N Engl J Med 1996; 334: 1106–1115
- 12 Collins S M. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. Gastroenterology 1996; 111: 1683–1699
- 13 Wood J D. Intrinsic neural control of intestinal motility. Annu Rev Physiol 1981; 43: 33–51
- 14 De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 515–531
- 15 Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: current approaches. Gastroenterology 1999; 116: 980–987
- 16 De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al. New insights into human enteric neuropathies. Neurogastroenterol Motil 2004; 16 (Suppl 1): 143–147
- 17 De Giorgio R, Seri M, Cogliandro R et al. Analysis of candidate genes for intrinsic neuropathy in a family with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. Clin Genet 2001; 59: 131–133
- 18 Deglincerti A, De Giorgio R, Cefle K et al. A novel locus for syndromic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction maps to chromosome 8q23–q24. Eur J Hum Genet 2007; 15: 889–897
- 19 Gargiulo A, Auricchio R, Barone M V et al. Filamin A is mutated in X-linked chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction with central nervous system involvement. Am J Hum Genet 2007; 80: 751–758
- 20 Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. Neth J Med 2006; 64: 61–71
- 21 Heanue T A, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. Nat Rev Neurosci 2007; 8: 466–479
- 22 De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. Gastroenterology 2004; 126: 1872–1883
- 23 Smith V V, Gregson N, Foggensteiner L et al. Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. Gastroenterology 1997; 112: 1366–1371
- 24 Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U et al. Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 25–42
- 25 Knowles C H, De Giorgio R, Kapur R P et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Acta Neuropathol 2009; 118: 271–301
- 26 Koh S, Bradley R F, French S W et al. Congenital visceral myopathy with a predominantly hypertrophic pattern treated by multivisceral transplantation. Hum Pathol 2008; 39: 970–974
- 27 Dewit S, de Hertogh G, Geboes K et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction caused by an intestinal inflammatory myopathy: case report and review of the literature. Neurogastroenterol Motil 2008; 20: 343–348
- 28 Bassotti G, Villanacci V, Fisogni S et al. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: introducing the neuro-gliopathies. World J Gastroenterol 2007; 13: 4035–4041
- 29 Ruhl A. Glial cells in the gut. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 777–790
- 30 Bush T G. Enteric glial cells. An upstream target for induction of necrotizing enterocolitis and Crohn's disease? Bioessays 2002; 24: 130–140
- 31 Savidge T C, Sofroniew M V, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. Lab Invest 2007; 87: 731–736
- 32 Bassotti G, Villanacci V, Maurer C A et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. Gut 2006; 55: 41–46
- 33 Bassotti G, Villanacci V, Cathomas G et al. Enteric neuropathology of the terminal ileum in patients with intractable slow-transit constipation. Hum Pathol 2006; 37: 1252–1258
- 34 Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R et al. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation. Mod Pathol 2007; 20: 367–374
- 35 Dinning P G, Bampton P A, Andre J et al. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation. Gastroenterology 2004; 127: 49–56
- 36 Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z et al. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. Am J Surg Pathol 2007; 31: 460–468
- 37 Cajal. Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin. C R Soc Biol 1893; 5: 217–223
- 38 Sarna S K. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294: G372–G390
- 39 Sanders K M, Koh S D, Ward S M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. Annu Rev Physiol 2006; 68: 307–343
- 40 Knowles C H, De Giorgio R, Kapur R P et al. Gastrointestinal neuromuscular pathology: guidelines for histological techniques and reporting on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. Acta Neuropathol 2009; 118: 271–301
- 41 Huizinga J D, Lammers W J. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296: G1–G8
- 42 Yanagida H, Yanase H, Sanders K M et al. Intestinal surgical resection disrupts electrical rhythmicity, neural responses, and interstitial cell networks. Gastroenterology 2004; 127: 1748–1759
- 43 De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R et al. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut 2004; 53: 1549–1552
- 44 Smout A J. Recent developments in gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterol Suppl 2006; 243: 25–31
- 45 Stanghellini V, Cogliandro R F, De Giorgio R et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 449–458
- 46 Eisen G M, Baron T H, Dornitz J A et al. Acute colonic pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc 2002; 56: 789–792
- 47 Saunders M D. Acute colonic pseudo-obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am 2007; 17: 341–360, vi-vii
- 48 Saunders M D, Kimmey M B. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 917–925



- 49 Saunders M D. Acute colonic pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 671–687
- 50 Vanek V W, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). An analysis of 400 cases. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 203–210
- 51 Gladman M A, Knowles C H. Novel concepts in the diagnosis, pathophysiology and management of idiopathic megabowel. *Colorectal Dis* 2008; 10: 531–538; discussion 538–540
- 52 Bharucha A E. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 709–731
- 53 Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 140–149
- 54 Longstreth G F, Thompson W G, Chey W D et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–1491
- 55 Wong S W, Lubowski D Z. Slow-transit constipation: evaluation and treatment. *ANZ J Surg* 2007; 77: 320–328
- 56 Bassotti G, Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4609–4613
- 57 Rao S S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 687–711, x
- 58 Bassotti G, Stanghellini V, Chiarioni G et al. Upper gastrointestinal motor activity in patients with slow-transit constipation. Further evidence for an enteric neuropathy. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1999–2005
- 59 Seidl H, Gundling F, Pehl C et al. Small bowel motility in functional chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1278–e122
- 60 Glia A, Akerlund J E, Lindberg G. Outcome of colectomy for slow-transit constipation in relation to presence of small-bowel dysmotility. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 96–102
- 61 Andromanakos N, Skandalakis P, Troupis T et al. Constipation of anorectal outlet obstruction: pathophysiology, evaluation and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 638–646
- 62 Ouyang A, Locke G3rd. Overview of neurogastroenterology-gastrointestinal motility and functional GI disorders: classification, prevalence, and epidemiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 485–498, vii
- 63 Spiller R. Role of motility in chronic diarrhoea. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 1045–1055
- 64 Camilleri M, Bharucha A E, di Lorenzo C et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1269–1282
- 65 Keller J, Franke A, Storr M et al. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1071–1090
- 66 Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2953–2961
- 67 Pehl C, Enck P, Franke A et al. Empfehlungen zur anorektalen Manometrie im Erwachsenenalter. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 397–417
- 68 Camilleri M. New imaging in neurogastroenterology: an overview. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 805–812
- 69 de Lorijn F, Kremer L C, Reitsma J B et al. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 496–505
- 70 Rao S S, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605–1615
- 71 American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (Suppl 1): S1–S4
- 72 Keller J, Layer P. Intestinal and anorectal motility and functional disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 407–423
- 73 Ponc R J, Saunders M D, Kimmey M B. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 1999; 341: 137–141
- 74 Camilleri M, Kerstens R, Rykx A et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2344–2354
- 75 Tack J, van Outryve M, Beyens G et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58: 357–365
- 76 Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 1–22
- 77 Lloyd D A, Gabe S M. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 530–538
- 78 Sabate J M, Jouet P, Harnois F et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; 18: 371–377
- 79 Grunkemeier D M, Cassara J E, Dalton C B et al. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1126–1139; quiz 1121–1122
- 80 Tuteja A K, Biskupiak J, Stoddard G J et al. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 424–430, e96
- 81 Mehendale S R, Yuan C S. Opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Dig Dis* 2006; 24: 105–112
- 82 Panchal S J, Muller-Schwefe P, Wurzelmann J I. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181–1187
- 83 Loftus C G, Harewood G C, Baron T H. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3118–3122
- 84 Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am J Med* 2006; 119: 736–739
- 85 Ramkumar D, Rao S S. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936–971
- 86 Brandt L J, Prather C M, Quigley E M et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (Suppl 1): S5–S21
- 87 Quartero A O, Meineche-Schmidt V, Muris J et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD003460
- 88 Lederle F A, Busch D L, Mattox K M et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990; 89: 597–601
- 89 Muller-Lissner S A, Kamm M A, Scarpignato C et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 232–242
- 90 Mollenbrink M, Bruckschen E. Treatment of chronic constipation with physiologic *Escherichia coli* bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the *E. coli* Nissle 1917 strain (Mutaflor). *Med Klin* 1994; 89: 587–593
- 91 Voderholzer W A, Schatke W, Muhldorfer B E et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 95–98
- 92 Koh C E, Young C J, Young J M et al. Systematic review of randomized controlled trials of the effectiveness of biofeedback for pelvic floor dysfunction. *Br J Surg* 2008; 95: 1079–1087
- 93 Enck P, van der Voort I, Klosterhalfen S. Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1133–1141
- 94 Coran A G, Teitelbaum D H. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 2000; 180: 382–387
- 95 Weidner B C, Waldhausen J H. Swenson revisited: a one-stage, transanal pull-through procedure for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1208–1211
- 96 Rintala R J. Transanal coloanal pull-through with a short muscular cuff for classic Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 181–186
- 97 Hadidi A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: a comparison with the open technique. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 176–180
- 98 Langer J C, Durrant A C, de la Torre L et al. One-stage transanal Soave pullthrough for Hirschsprung disease: a multicenter experience with 141 children. *Ann Surg* 2003; 238: 569–583; discussion 583–585
- 99 Tomita R, Ikeda T, Fujisaki S et al. Hirschsprung's disease and its allied disorders in adults' histological and clinical studies. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1050–1053
- 100 Hadidi A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease: experience with 68 patients. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1337–1340
- 101 Saleh W, Rasheed K, Mohaidly M A et al. Management of Hirschsprung's disease: a comparison of Soave's and Duhamel's pull-through methods. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 590–593



- 102 Hyman P E. Adolescents and young adults with Hirschsprung's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 425–429
- 103 Miyamoto M, Egami K, Maeda S *et al*. Hirschsprung's disease in adults: report of a case and review of the literature. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 113–120
- 104 Nyam D C, Pemberton J H, Ilstrup D M *et al*. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 273–279
- 105 Kamm M A, Hawley P R, Lennard-Jones J E. Outcome of colectomy for severe idiopathic constipation. *Gut* 1988; 29: 969–973
- 106 Ripetti V, Caputo D, Greco S *et al*. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006; 140: 435–440