

Nausea und Erbrechen

Allgemeiner Teil

M. Pirovino^a, A. Straumann^b

Einleitung

Nausea und Erbrechen sind, dem Husten und der Schmerzempfindung vergleichbar, als komplexe Schutzreflexe gegenüber schädlichen inneren und äusseren Einwirkungen zu verstehen. Teleologisch betrachtet verhilft Nausea dazu, dass potentiell schädliche Stoffe nicht eingenommen werden, während das Erbrechen der Elimination bereits aufgenommener Nahrung aus dem oberen Verdauungstrakt dient. Nausea wird als höchst unangenehme und quälende Empfindung, Erbrechen nicht selten als erlösender Vorgang erlebt. In der Schwangerschaft stellt das Erbrechen einen Schutzmechanismus für Mutter und Kind dar. Das Erbrechen ist in der gegenüber chemischen Einflüssen empfindlichsten Phase der embryonalen Organogenese am stärksten ausgeprägt. Mehrere epidemiologische Studien haben den Nachweis erbracht, dass Frauen mit Schwangerschafts-Erbrechen ein geringeres spontanes Abortrisiko aufweisen als Frauen ohne Erbrechen oder Frauen mit Nausea allein [1] (Tab. 1).

Das Wort «Nausea» hat seinen Ursprung im griechischen «Naus», Schiff, und dürfte ursprünglich «Schiffskrankheit» bedeutet haben. Nausea entspricht einer subjektiven Empfindung und ist im Tiermodell nicht nachvollziehbar. Nausea lässt sich als eine «unangenehme, hauptsächlich auf den oberen Verdauungstrakt bezogene, mit dem Drang zum Erbrechen verbundene Empfindung» beschreiben. Sie ist pathophysiologisch durch eine Verminderung der motorischen Aktivität des Magens, einen erhöhten duodenalen Tonus und einen Rückfluss von duodenalem Inhalt in den Magen gekennzeichnet und begleitet von Symptomen, die Ausdruck einer Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems sind (kalter Schweiß, Blässe, Tachykardie bzw. Bradykardie, weite Pupillen, gesteigerte Speichelproduktion, evtl. Hypotonie). Die der Nausea zugrundeliegenden Mechanismen sind wenig bekannt. Im allgemeinen wird angenommen, dass ein Stimulus, der Nausea verursacht, zu Erbrechen führt, sofern er von genügender Intensität bzw. Dauer ist. Neuere Untersuchungen mittels EEG bzw. MSI (magnetic source imaging) weisen darauf hin, dass spezifische kortikale Regionen an der Entstehung von Nausea beteiligt sein könnten. So konnte durch qualitativ und quantitativ unterschiedliche nauseogene Stimuli eine spezifische neurale Aktivierung einer 2–3 cm grossen Fläche im Bereich des inferioren frontalen Gyrus nachgewiesen werden [2].

Das heutige Wissen um die komplexen Vorgänge beim *Erbrechen* ist zu einem grossen Teil tierexperimentellen Studien zu verdanken. Waren es bis vor etwa 20 Jahren vorwiegend Untersuchungen an Katzen, hat sich in den letzten Jahren das Frettchen als wertvolles Modell erwiesen. Interessant ist, dass bezüglich Erbrechen z.T. erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Tierarten bestehen. Von Nagetieren, insbesondere von Kaninchen, wird behauptet, dass sie unfähig seien, zu erbrechen, und dass bei den nicht-erbrechenden Tierarten konditionierte Geschmacksaversionen und sonderbare Nahrungsgelüste (Pica) als (protektives) Korrelat der Nausea aufzufassen seien [3]. Gewisse Affenarten scheinen auch nach Apomorphin in subletalen Dosen nicht zu erbrechen. Bei zahlreichen anderen Tierarten hingegen, vom Fisch bis zu gewissen Krokodilarten, ist der Brechreflex recht gut untersucht und dürfte aufgrund des unterschiedlichen Jagdverhaltens zum individuellen Überleben von grundlegender Bedeutung sein. So bietet das Erbrechen dem Krokodil, nach dem Fressen von Krallen und Fellen, Schutz vor einem Darmverschluss [4].

^a Medizinische Klinik, Kantonsspital Olten
^b Gastroenterologische Konsiliarpraxis, Olten

Korrespondenz:
Prof. Dr. M. Pirovino
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-4600 Olten

Tabelle 1.
Erbrechen: Abgrenzungen und Definitionen.

Gastroösophagealer Reflux (lat. fluxus = Fliessen)	Passives Zurückfliessen von Säure und saurem Mageninhalt in den Ösophagus. Impliziert Insuffizienz des unteren Ösophagussphinkters.
Regurgitation (lat. gurgus = Schlund)	Expulsion von gastralem oder ösophagealem Inhalt ohne Nausea und ohne abdomino-diaphragmale Kontraktionen. Impliziert kriko-pharyngeale Relaxation oder Insuffizienz.
Ruktation (lat. ructus = Rülpsen, Aufstossen)	Passives, retrogrades Entweichen von in den Magen gelangter Luft.
Rumination (lat. rumen = Schlund, ruminatio = Wiederkäuen)	Rückbeförderung von Mageninhalt in den Mund mit nochmaligem Kauen und Schlucken.
Singultus (lat. singultus = Glucksen, Schluck)	Unwillkürliche, spastische Kontraktionen der Inspirationsmuskulatur mit gleichzeitigem Glottisverschluss; meistens kurzdauernd und durch Schlucken grosser, schlecht gekauter Bissen ausgelöst.
Würgen (engl. retching)	Quälende, rhythmische Kontraktionen der Atemmuskulatur gegen geschlossene Glottis; oft dem Erbrechen vorangehend.

Tabelle 2.
Folgen und Komplikationen des Erbrechens.

Ösophagogastral	Mallory-Weiss-Läsion (Lazeration des ösophagogastrischen Überganges) Boerhaave-Syndrom (Ösophagusruptur)
Metabolisch	Metabolische Alkalose Hypokaliämie Hyponatriämie Malnutrition
Therapeutisch	Verunmöglichung peroraler Medikamentenapplikation Verweigerung potentiell kurativer Chemotherapie
Pulmonal	Laryngo- und Bronchospasmus Aspirationspneumonie Bakterielle Pneumonie (vorwiegend Anaerobier) ARDS
Kardiovaskulär	Herzrhythmusstörungen
Muskulo-skelettal	Myalgien (Muskelkater) Pathologische Frakturen

Pathophysiologie des Erbrechens

Sensorischer Akt des Erbrechens: Emetogene Rezeptoren und Afferenzen. Zur Aufnahme und Übermittlung emetogener Reize verfügt der menschliche Organismus über sensorische Systeme in der Peripherie und im Zentralnervensystem. Periphere Sensoren sind im Verdauungstrakt und in den Sinnesorganen angelegt (Auge, Geruchs-, Geschmacksinn). Am besten ist das sensorische System des Gastrointestinaltraktes untersucht; es besteht aus mechanischen und chemischen Rezeptoren. Sie sind im Bereich der distalen Magenabschnitte und des Duodenums am stärksten ausgebildet [5].

Mechanische Rezeptoren zwischen Pharynx und Dünndarm reagieren auf Dehnung, Kompression und Obstruktion. Deren genaue Lokalisation in der Darmwand ist unbekannt, doch scheinen sie auch in der Serosa vorhanden zu sein, da Emesis bei Endotoxin-induzierter Peritonitis durch Entfernung von Magen und Dünndarm blockiert werden kann. 5-Hydroxytryptamin-3(5-HT₃)-Rezeptor-Antagonisten sind nicht in der Lage, Erbrechen durch mechanische Stimulation zu verhindern.

Die **chemischen Rezeptoren** sind wahrscheinlich in der Schleimhaut lokalisiert; deren Antwort auf Substanzen wie CuSO₄, hypertone NaCl-Lösung und Ipecac ist experimentell reproduzierbar. Bestrahlung und Zytostatika aktivieren Rezeptoren im Verdauungstrakt, letztere, wie später zu erwähnen, auch im

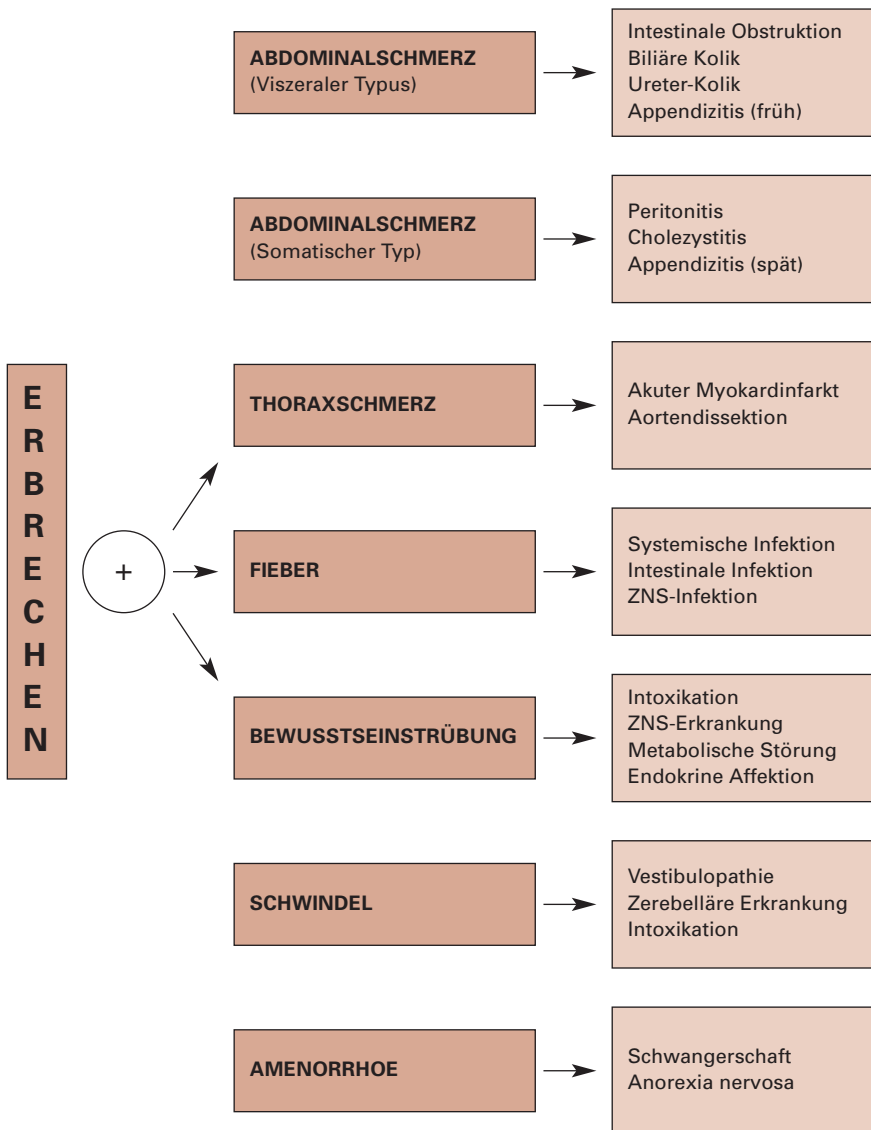
ZNS. CuSO₄-induziertes Erbrechen ist durch 5-HT_{4/5}- und HT₂-Rezeptor-Antagonisten unterdrückbar, nicht aber durch 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten [6].

Unabhängig von der Art des Stimulus sind die neuronalen Afferenzen der im Verdauungstrakt induzierten Emesis identisch: Sie verlaufen hauptsächlich im N. vagus, z.T. auch über sympathische Fasern, und ziehen zum Nucleus tractus solitarius und zur Area postrema am kaudalen Ende des IV. Ventrikels, in der sich die Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ) befindet. Der Nucleus tractus solitarius ist ein im Hirnstamm gelegener Kern von zentraler integrativer Bedeutung, der über Dendriten mit der Area postrema in direkter Verbindung steht. Die Area postrema entspricht anatomisch weniger einem eigentlichen Hirnabschnitt als vielmehr einem «vaskulären Anhangsgebilde», dessen Kapillaren gefenstert und für zirkulierende Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von 60 000 durchlässig sind. Durch das Fehlen einer Blut-Hirn-Schranke können im Blut zirkulierende emetogene Noxen in der CTZ direkt wirksam werden.

Brechfunktions-Zentrum. Das früher als anatomisch-funktionelle Einheit aufgefasste «Breachzentrum» im dorsolateralen Anteil der Formatio reticularis der Medulla oblongata wird heute vielmehr als eine funktionelle oder pharmakologische Entität betrachtet, an der verschiedene Kerngruppen beteiligt sind [7]. Zusätzlich zu den erwähnten Afferenzen aus dem Verdauungstrakt kann das «Breachzentrum» durch afferente Impulse aus dem Pharynx, dem vestibulären System, dem Herzen, dem Peritoneum und höheren Zentren des Nervensystems wie dem Thalamus, Hypothalamus und dem zerebralen Kortex aktiviert werden. Obwohl direkte elektrische Stimulation des «Breachzentrums» im Tiermodell zu Erbrechen führt, sind keine physiologischen emetogenen Stimuli bekannt, die in der Lage wären, Erbrechen über eine direkte Stimulation des «Breachzentrums» auszulösen.

In der CTZ sind mehrere Typen von Neurorezeptoren vertreten, zu denen neben dopaminergen, adrenergen und cholinergen auch histaminerge Rezeptoren zählen. Beim Zytostatika-bedingten Erbrechen spielen die 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren eine zentrale Rolle. Eine wichtige therapeutische Bedeutung dürfte in Zukunft den Neurokinin-1-Rezeptoren (NK1-Rezeptoren) zukommen, deren Blockierung durch selektive NK1-Rezeptor-Antagonisten bei einem breiten Spektrum emetogener Stimuli wirksam ist [8, 9]. Beim Frettchen zeigen NK1-Rezeptor-Antagonisten hohe antiemetische Wirksamkeit nach Bestrahlung, Cisplatin, Cyclophosphamid, CuSO₄, Ipecac und Morphin. In einem anderen Tiermodell (Suncus

Tabelle 3.
Klinische Bedeutung von Begleitsymptomen.



murinus) konnte bewegungsinduziertes Erbrechen günstig beeinflusst werden. Weitere Vorteile dieser Stoffklasse sind eine lange Wirkungsdauer (mindestens 6 Stunden) und die Möglichkeit der peroralen Verabreichung.

Motorischer Akt des Erbrechens. Der eigentliche Brechakt wird durch efferente Impulse des «Breachzentrums» koordiniert und ausgelöst. Sie betreffen neurale Strukturen im Bereich des N. phrenicus (Zwerchfell), der spinalen Nerven (abdominelle Muskulatur) und der efferenten viszerale Nerven (Ösophagus, Magen). Der motorische Akt des Erbrechens besteht aus komplexen gastrointestinalen und respiratorischen Komponenten, dies neben Einflüssen auf die Körperhaltung. Er wird durch eine Verminderung der gastralen motorischen Aktivität eingeleitet, gefolgt von einer

kräftigen retrograden Kontraktion des Duodenums, welche den Inhalt des proximalen Duodenums zurück in den Magen befördert. Diese ist begleitet von einer longitudinalen Kontraktion des Ösophagus, der mit dem relaxierten gastroösophagealen Übergang ein tunnelartiges Rohr bildet und damit den Rückfluss von Mageninhalt in den Ösophagus erleichtert. Würgen und Expulsion kommen durch eine kräftige und koordinierte Aktion der wichtigsten Atemmuskeln zustande: Bei geschlossener Glottis kontrahieren sich gleichzeitig Zwerchfell, expiratorische Interkostalmuskulatur und Bauchmuskeln, während sich der Anteil des Zwerchfells rund um den Ösophagus entspannt, um die retrograde Passage von Mageninhalt zu erleichtern. Parallel zur retrograden Expulsion des Mageninhaltes findet eine «Invagination» der proximalen Magenpartien in den distalen Ösophagus mit der Gefahr der Traumatisierung des ösophagogastrischen Überganges statt («Es kehrt mir den Magen!»).

Folgen und Komplikationen des Erbrechens.

So sehr dem Erbrechen biologisch eine wichtige protektive Funktion zukommt, kann es, wenn es wiederholt und über längere Zeit auftritt, dem Betroffenen schaden. Die negativen Folgen sind metabolischer, mechanischer und nutritiver Art (Tab. 2).

Verminderte Kaliumaufnahme, Verlust von Kalium mit dem Erbrochenen und, wahrscheinlich am wichtigsten, renaler Kaliumverlust im Rahmen eines sekundären Hyperaldosteronismus können einen Kaliummangel bzw. eine Hypokaliämie zur Folge haben. Der Kaliummangel ist neben dem Verlust von H⁺-Ionen mit dem Erbrochenen und dem Shift von extrazellulären H⁺-Ionen in das Zellinnere auch für die Entstehung einer metabolischen Alkalose verantwortlich. Durch den andauernden Verlust von Natrium mit dem Erbrochenen kann ein Natriummangel resultieren.

Wird chronisches Erbrechen verneint, kann die ätiologische Zuordnung der erwähnten Stoffwechselstörungen schwierig sein; differentialdiagnostisch stehen bei der hypochlorämischen hypokaliämischen metabolischen Alkalose ein exzessiver Diuretikakonsum, ein primärer Hyperaldosteronismus und ein Bartter-Syndrom im Vordergrund.

Wiederholtes, von starkem Würgen begleitetes Erbrechen kann zu mechanischen Schäden des oberen Verdauungstraktes führen. Neben oberflächlichen Mallory-Weiss-Läsionen mit konsekutiver oberer Gastrointestinalblutung können tiefere Läsionen zu einer intramuralen bzw. auch transmuralen Perforation des Ösophagus (Boerhaave-Syndrom), sehr selten gar zu einem Einriss der Magenarterien mit konsekutivem Hämoperitoneum Anlass geben. Aspiration von Mageninhalt kann einen

Laryngo- bzw. Bronchospasmus und eine Pneumonie, starkes Würgen Rippenfrakturen verursachen. Die Verweigerung einer potentiell kurativen Chemotherapie dürfte eine der gravierendsten Folgen eines subjektiv als sehr unangenehm empfundenen Erbrechen darstellen. Schliesslich sollen die nutritiven Folgen und das bei chronischem Erbrechen gehäufte Auftreten von Karies nicht unerwähnt bleiben.

Klinischer Zugang zum Patienten mit Nausea und Erbrechen

Für die differentialdiagnostische und therapeutische Diskussion mag es nützlich erscheinen, zwischen zwei Hauptgruppen von «Nausea und Erbrechen» zu unterscheiden:

1. Nausea und Erbrechen als Symptom einer (noch) unerkannten Grundkrankheit bzw. Nausea und Erbrechen als diagnostische

Herausforderung. Bei dieser Gruppe ist eine gezielte Diagnostik erforderlich. Die Therapie orientiert sich primär an der Natur der zugrundeliegenden Pathologie (Beispiele: Erbrechen bei Hirndruck, bei akutem Abdomen oder im Rahmen einer bakteriellen Gastroenteritis) (Tab. 3).

2. Nausea und Erbrechen als Folge eines evidenten Zustandes bzw. Nausea und Erbrechen als therapeutische Herausforderung.

In dieser Gruppe ist die Diagnostik von untergeordneter Bedeutung, allenfalls muss nach begünstigenden Faktoren und Komplikationen gesucht werden. Vorrang hat eine gezielte, möglichst spezifische und vorwiegend bzw. ausschliesslich symptomatische Therapie (Beispiele: Chemotherapie-induziertes Erbrechen, Reisekrankheit, Erbrechen in der Schwangerschaft).

Diese beiden Gruppen werden im Teil 2 dieses Artikels behandelt.

Literatur

- 1 Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *Q Rev Biol* 2000; 75:113-48.
- 2 Miller AD, Rowley HA, Roberts TPL, Kucharczyk J. Human cortical activity during vestibular- and drug-induced nausea detected using MSI. *Ann N Y Acad Sci* 1996;781:670-2.
- 3 Yates BJ, Miller AD, Lucot JB. Physiological basis and pharmacology of motion sickness: an update. *Brain Res Bull* 1998;15:395-406.
- 4 Andrews PLR, Axelsson M, Franklin C, Holmgren S. The emetic reflex in a reptile (*Crocodylus porosus*). *J Exp Biol* 2000;203:1625-32.
- 5 Lang IM. Noxious stimulation of emesis. *Dig Dis Sci* 1999;44(8 Suppl): 58S-63S.
- 6 Hasler WL. Serotonin receptor physiology: relation to emesis. *Dig Dis Sci* 1999;44(8 Suppl):108S-113S.
- 7 Miller AD. Central mechanisms of vomiting. *Dig Dis Sci* 1999;44 (8 Suppl):39S-43S.
- 8 Gardner CJ, Twissell DJ, Dale TJ, Gale JD, Jordan CC, Kilpatrick GJ, et al. The broad-spectrum anti-emetic activity of the novel non-peptide tachykinin NK1 receptor antagonist GR203040. *Br J Pharmacol* 1995; 116:3158-63.
- 9 Ariumi H, Saito R, Nago S, Hyakusoku M, Takano Y, Kamiya H. The role of tachykinin NK-1 receptors in the area postrema of ferrets in emesis. *Neurosci Lett* 2000;286:123-6.