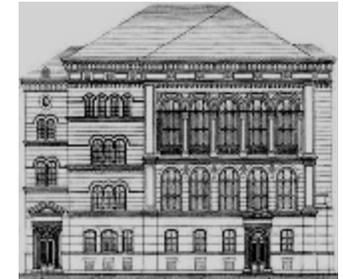




# Malassimilation Malabsorption / Maldigestion



Medizinische Klinik der  
königlichen  
Universität Greifswald

1456

1856

Matthias Kraft / Markus M. Lerch  
Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Ernährungsmedizin  
Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald



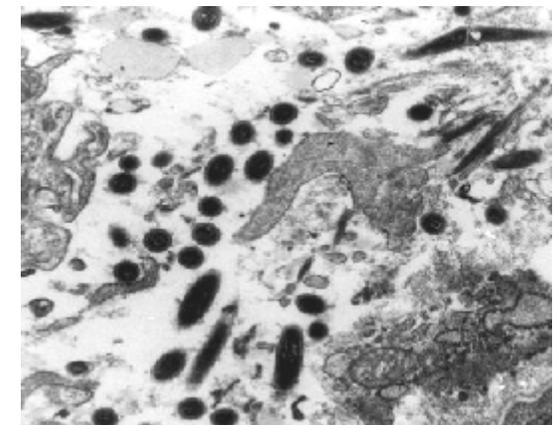
# Morbus Whipple



Erstbeschreibung 1907 durch George H. Whipple als intestinale Lipodystrophie

chronische Infektionskrankheit mit schleichendem Verlauf über Jahre

- Inzidenz: 1 Neuerkrankung / 1 Mio. Menschen / Jahr
  - m : w = 4:1; Durchschnittsalter 45-55 Jahre
  - Erreger: Tropheryma Whipplei, gram pos. Actinomycet 1992
    - intrazelluläre Vermehrung unter bestimmten Wirtsfaktoren
    - hohe Assoziation mit HLA-B27
    - persistierende Defekte des zellulären Immunsystems (TH<sub>1</sub> Zellen)
      - verminderte Mitogen-induzierte Proliferation von T Zellen
      - verminderte Expression von Zell-Adhäsionsmolekülen (CD11b, CR3)
      - kutane Anergie auf Recallantigene
      - IL-12 Sekretion aus Makrophagen vermindert
- à Störung der Phagozytose und verzögerte intrazelluläre Elimination des Bakteriums



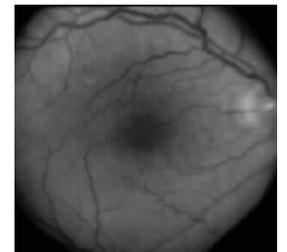
# Morbus Whipple



Klinik	Häufigkeit %
Gewichtsverlust	70
Diarrhoe	65
Arthralgien/Arthritis	65
kolikartige Abominalschmerzen	55
Hautpigmentation	40
Lymphadenopathie	15
Fieber	10
ZNS Befall	10-40
Insomnie/Amnesie	5

Laborveränderungen	Häufigkeit %
erniedrigtes Serum-Karotin	95
Hypalbuminämie	93
Anämie	75
BSG Erhöhung	70
Uveitis	selten

DD: Enteritis anderer Genese  
rheumatoide Arthritis  
Spondylarthropathien  
Kollagenosen



Uveitis

# Morbus Whipple



Diagnostik:

Makroskopie:

gelegentlich wulstige

Schwellung der Duodenal-SH

Mikroskopie:

PAS-positive Einschlüsse

Transmissionselektronenmikroskopie:

intrazelluläre und extrazelluläre

stäbchenförmige Bakterien,

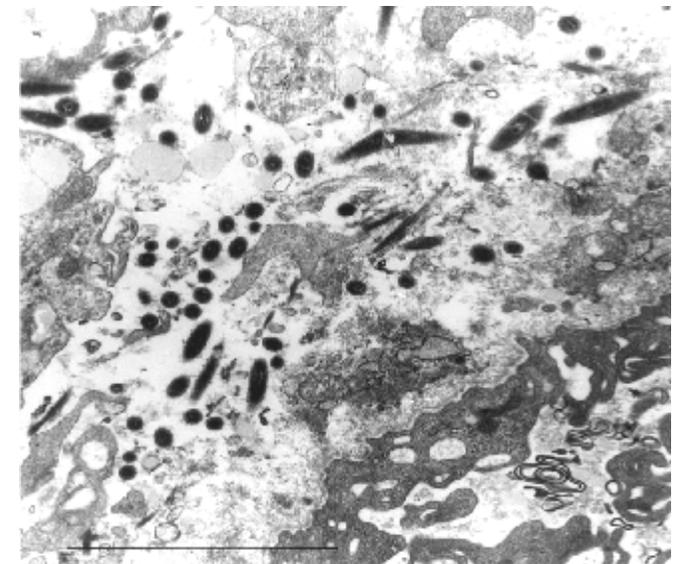
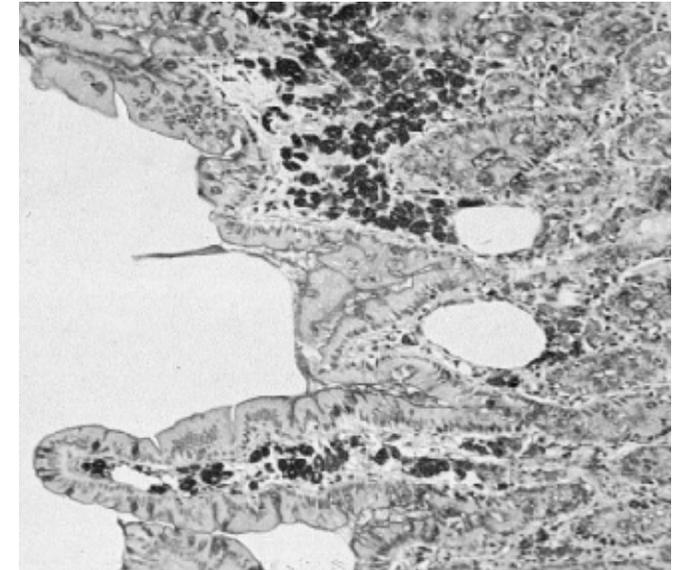
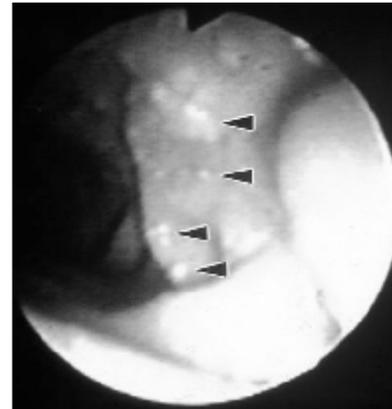
PAS positive Einschlußkörperchen auch

bei HIV mit atypischer Mykobakteriose,

Darmtuberkulose

PCR: Nachweis von Gensegmenten

Liquordiagnostik



# Morbus Whipple

---



## Therapie

bei Nachweis initial liquorgängiges Antibiotikum i.v.

Cephalosporine (Ceftriaxon 2 x 1 g tgl.)

Meropenem (3 x 1 g tgl.)

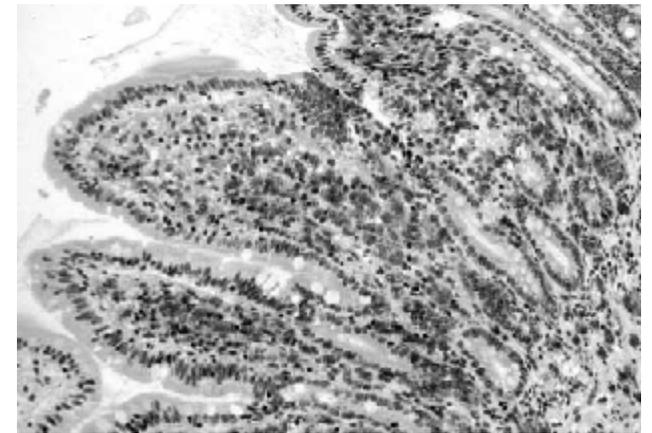
für 14 Tage

im Anschluss

orale Behandlung mit Trimethoprim-

Sulfamethaxol (Bactrim) 2 x 160/800 mg tgl.

für 1-2- Jahre



## Rezidive:

Tetracycline (nicht bei ZNS Befall da schlecht liquorgängig)

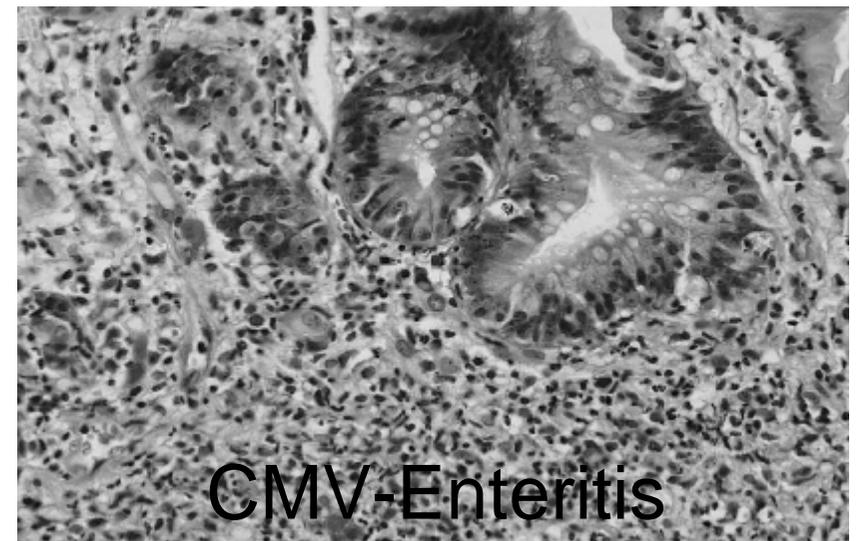
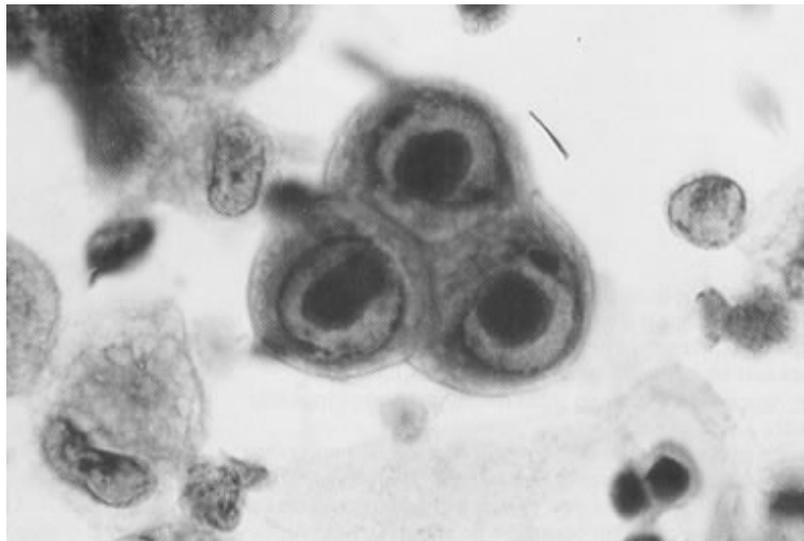
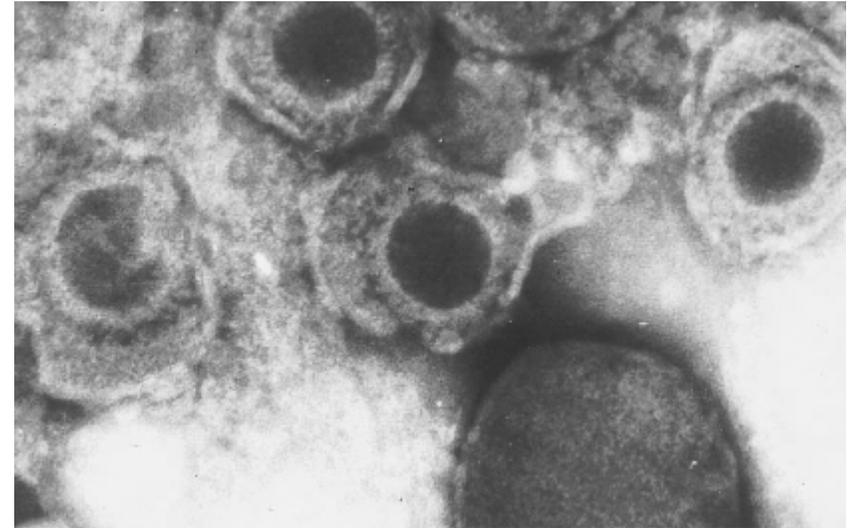
ggf. IFN- $\gamma$  (Schneider T et al. 1998, Ann Intern Med, 129:875-877)

# Infektiöse Darmerkrankungen



## Virale Infektionserkrankungen:

- Enteroviren
- ECHO-Viren
- Rotaviren
- Parvoviren
- CMV



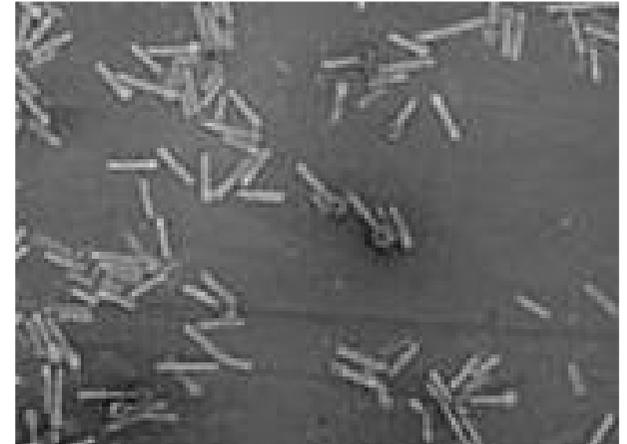
# Infektiöse Darmerkrankungen



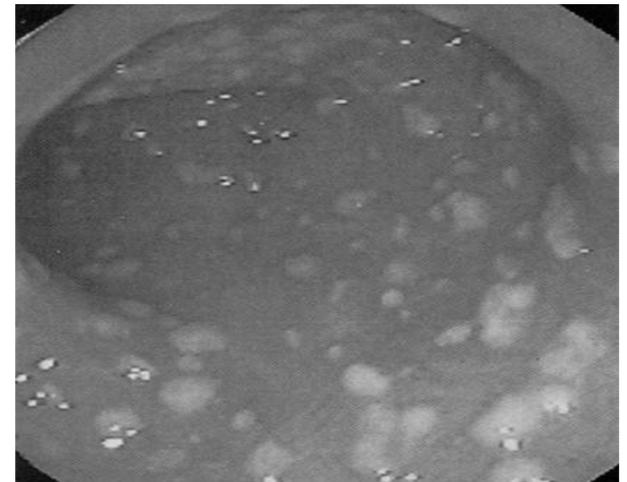
## Clostridium difficile - Enterokolitis

Erreger: grampositives Sporenbild. Stäbchen,  
Zytotoxinproduktion A+B.

Toxin B 1000mal toxischer als Toxin A.



Ausbildung einer antibiotika-induzierten  
pseudomembranösen Enterokolitis durch  
Überwucherung nach Antibiotikagabe,  
vor allem Clindamycin, Ampicillin, Lincomycin,  
prinzipiell aber bei allen Antibiotika möglich.



# Infektiöse Darmerkrankungen



## Clostridium difficile - Enterokolitis

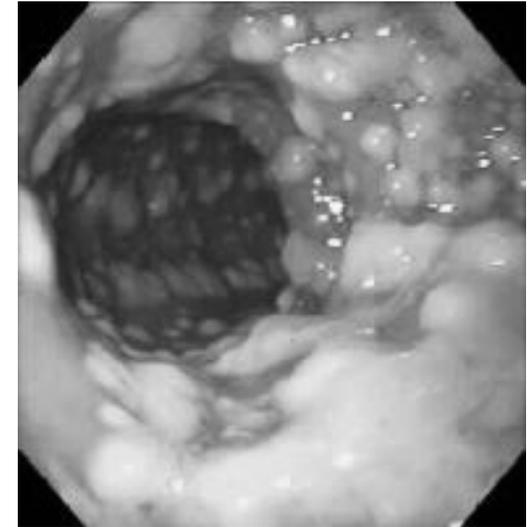
Klinik: oft plötzlich innerhalb von 2 Tagen bis wenigen Wochen nach Antibiotikagabe. Wäßrige Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Fieber. Selten toxisches Megakolon oder akutes Abdomen.

Diagnostik: Erregeranzucht in Spezialmedien, Toxin-Nachweis. Typisches endoskopisches Bild mit weißlich-gelblichen Plaqueartigen Pseudomembranen, aber oft auch nur unspezifische Colitis, manchmal segmental begrenzt.

Therapie: Oft genügt Absetzen der Antibiotika, Unterstützung der Rekolonisation durch *Sacharomyces boulardi*.

Schwere Fälle: Metronidazol oral oder i. v.,

Alternative Vancomycin **oral**.



# Malassimilationssyndrome



## Verdauung und Resorption von Kohlenhydraten

Aufnahme: ca. 300 g / 24 h

60 % Stärke, 40 % Zucker – (30 % Saccharose, 6 % Laktose, 3 % Fruktose, 1 % Maltose)

Intraluminal:

Kochtopf..... (Stärke kristallin  $\rightarrow$  Gelform)

Mund (Speichelamylase)

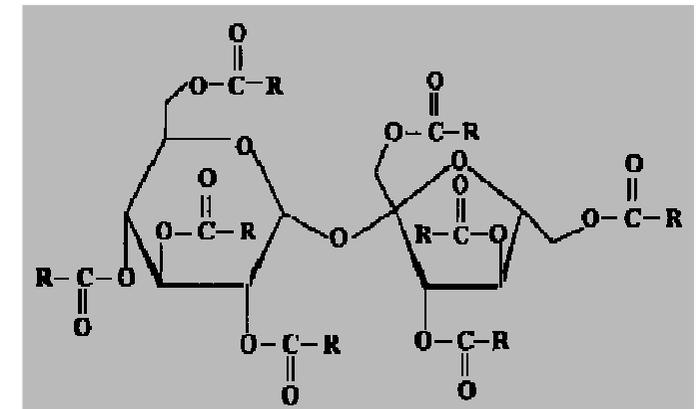
Magen (saurer pH inaktiviert Speichelamylase)

Pankreas (alpha-amylase)

membranständige Digestion:

Disaccharidasen, Glykoamylase, Saccharase/Isomaltase, Laktase,

Trehalase



# Malassimilationssyndrome

---



## Maldigestion und Malabsorption von Kohlenhydraten

physiologische Malabsorption:

pflanzliche und Getreide-Kohlenhydrate  $\rightarrow$  hoher Anteil an unverdaulicher Stärke  $\rightarrow$  bakterielle Fermentation im Kolon

pflanzliche Polysaccharide

Lignin der Weizenkleie – Ballaststoff, wenig abbaubar, erhöht Stuhlvolumen

Sorbit: Polyalkohol (Früchte, kalorienverminderte Nahrungsmittel) osmotische Diarrhoe

Fruktose: sehr langsame Resorption, 37 % gesunder Probanden 25-50 g bereits symptomatische Resorptionsverminderung



# Malassimilationssyndrome



## Maldigestion und Malabsorption von Kohlenhydraten

- 1) Mangel an pankreatischer  $\alpha$ -Amylase
- 2) Mangel oder Fehlen an Disaccharidasen der Enterozyten
- 3) Reduktion der Resorptionsfläche

primär (meist selektiv) versus  
sekundär (meist global)

Stärke

Laktose

Trehalose (in frischen Pilzen)

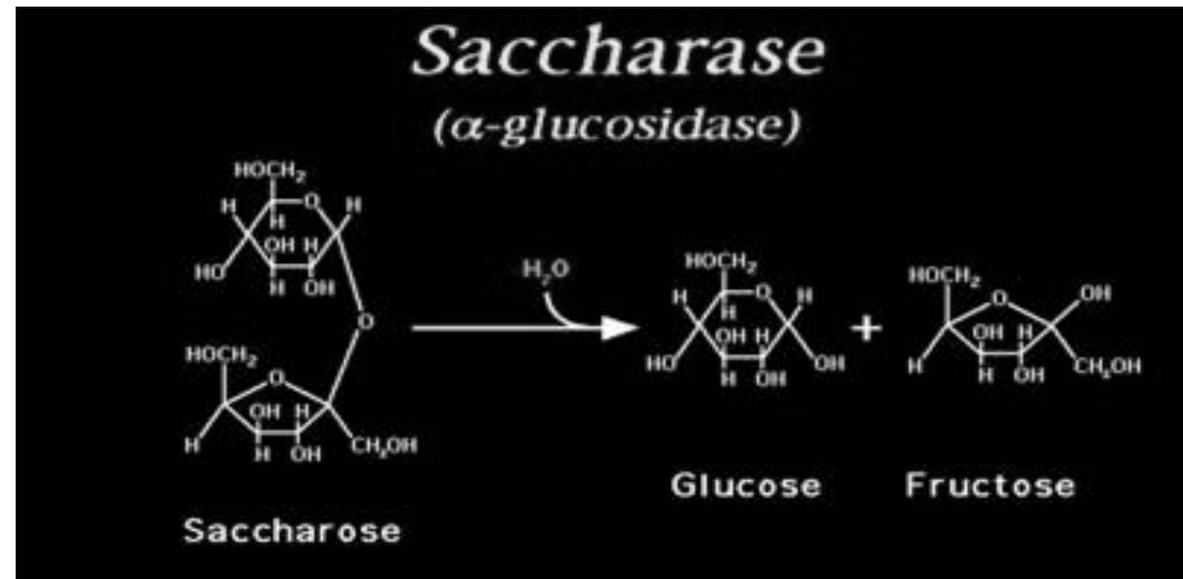
Saccharose – Isomaltose

Maltose, Maltodextrine,  $\alpha$ -Grenzdextrine

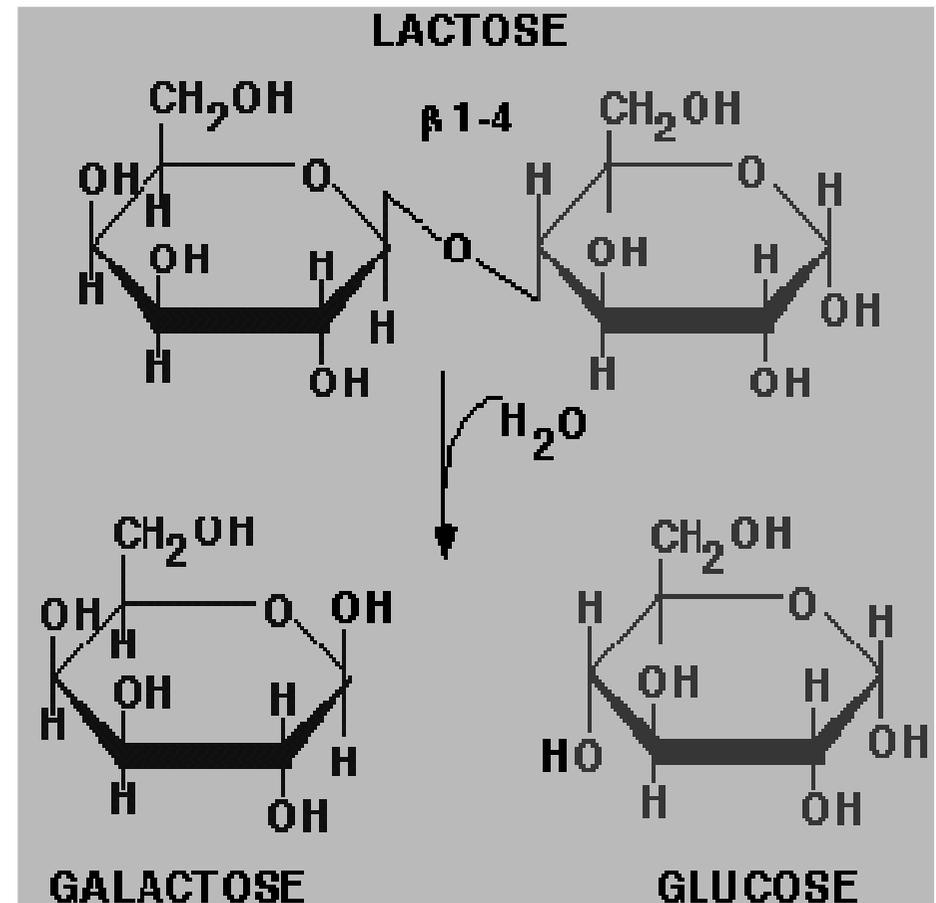
Glukose / Galaktose (Na-Glukosetransporter, aut. - rez.)

Fruktose (25 –50 g)

D-Xylose



# Malassimilationssyndrome

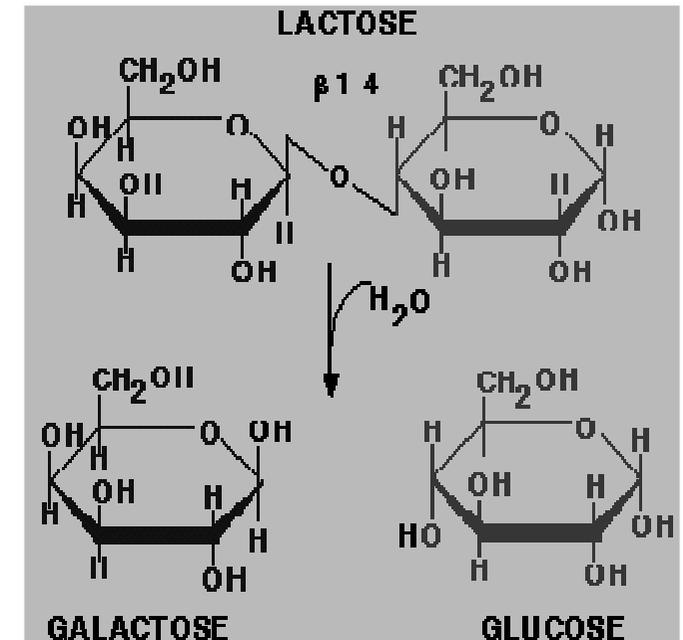


# Laktasemangel



- primär (10% / 95%) – sekundär, erworben (Kurzdarmsyndrom, Sprue)

- Laktose  $\xrightarrow{\text{Laktase}}$  Galaktose und Glukose
- Laktose im Dickdarm  $\rightarrow$  CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> und Laktat (Bakterien)
- typische Klinik mit
  - Tenesmen und Durchfall,
  - Blähungen,
  - Flatulenz nach Milchgenuss



- seltener echte Milchallergie
- Unterschied: Patient mit Laktasemangel verträgt noch etwas Milchzucker (je nach Restaktivität)
- **Diagnose:** Laktosetoleranztest, **H<sub>2</sub> Atemtest**, saurer Stuhl pH
- **Therapie:** Milchfreie Diät

# Malassimilationssyndrome



## Digestion und Resorption von Proteinen

intraluminale Hydrolyse durch Proteasen des Magens sowie  
des Pankreas

Aufspaltung der Oligopeptide zu freien AS

### Magen

Pepsine (A + B)

Gastrin

CCK-Stimulation



**Pankreas**

Endopeptidasen

Trypsinogen

Chymotrypsinogen

Proelastase

Ektopeptidasen

Procarboxypeptidase A

Procarboxypeptidase B

Trypsinogen

↓ Enterokinase

Trypsin

→ Trypsin (Lys, Arg)

→ Chymotrypsin (arom. AS)

→ Elastase (aliphatische AS)

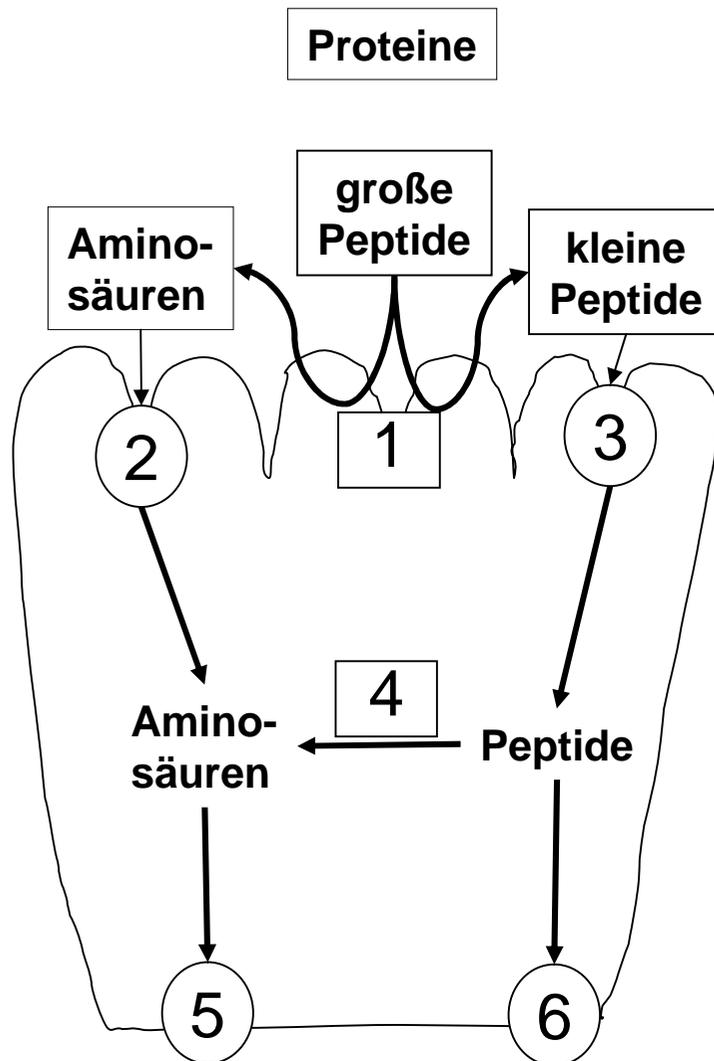
→ Carboxypeptidase A

→ Carboxypeptidase B

# Malassimilationssyndrome



## Digestion und Resorption von Proteinen (2)



- 1 = Enterokinase
- 2 = AS-Transporter, spezifisch  
(7 verschiedene Carrier)
- 3 = Transporter für Di- und Tripeptide
- 4 = intrazelluläre Peptidasen
- 5 = AS-Transporter basolateral  
(5 verschiedene Carrier)
- 6 = Peptidtransporter basolateral

# Malassimilationssyndrome



## Digestion und Resorption von Fetten der Nahrung

tgl. Aufnahme ca. 100 g / 24h

> 95 % Resorption, 30-40 % des Energiebedarfs  
essentielle ungesättigte FS ( $\omega$ -3 und  $\omega$ -6 FS)

### Triacylglycerol

langkettig ( $C_{14-22}$ )

mittelkettig ( $C_{6-12}$ )

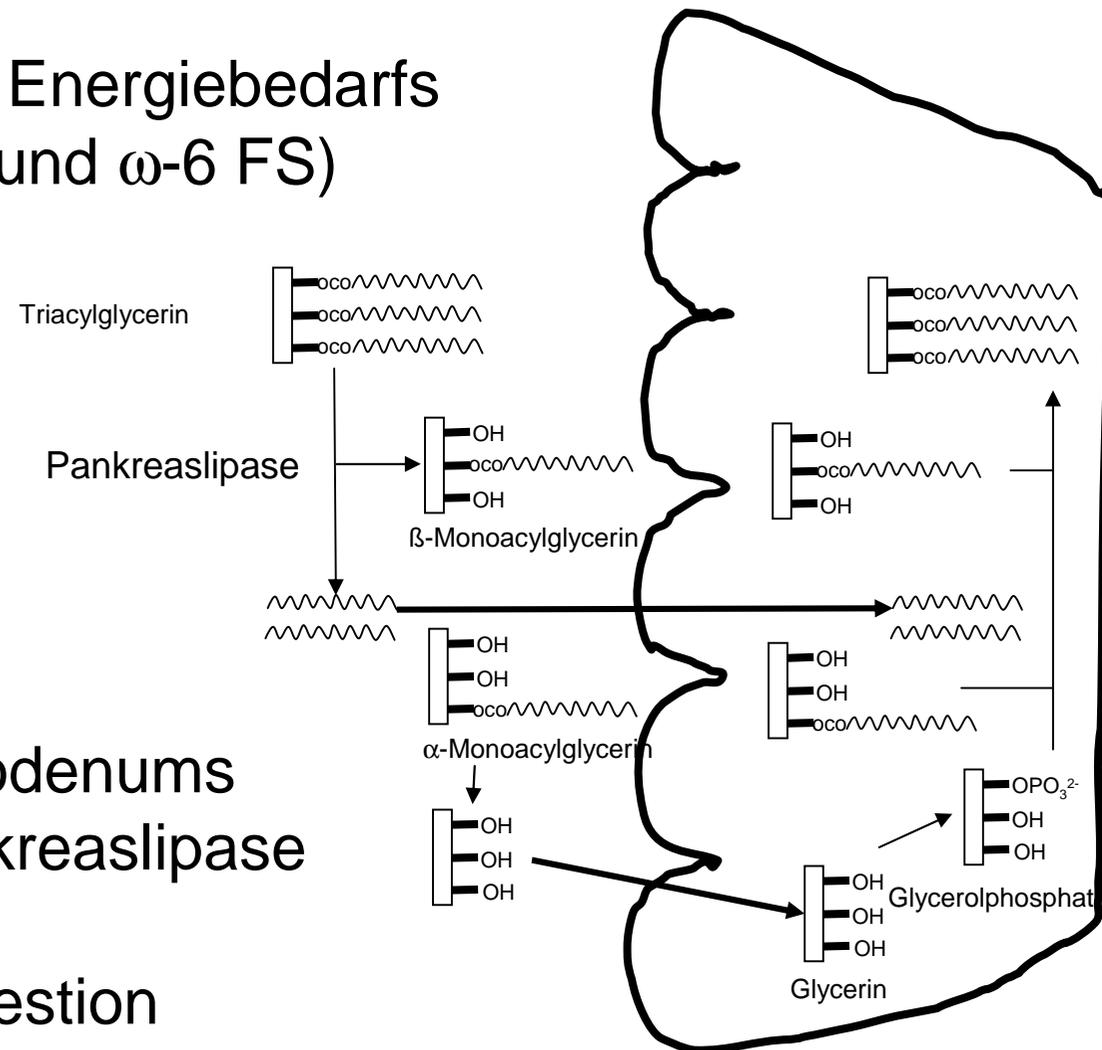
kurzkettig ( $C_{3-6}$ )

Hydrolyse im Magen zu 10-30 %

Kolipase-Lipase System des Duodenum

quantitativ entscheidend Pankreaslipase  
im Überschuß !,

> 90 % Zerstörung >> Maldigestion

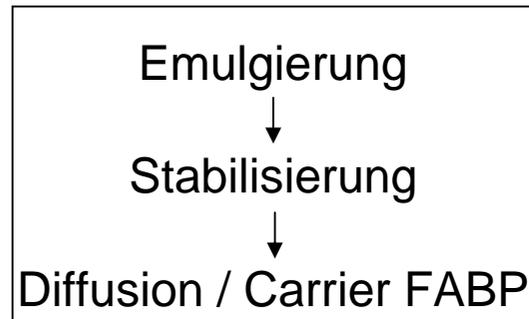


# Malassimilationssyndrome

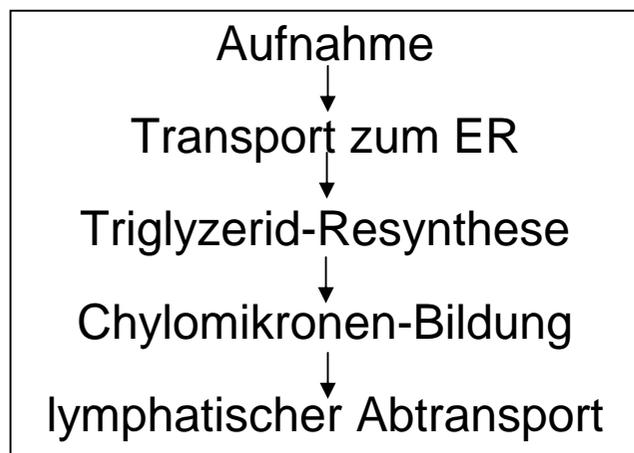


Digestion und Resorption  
langkettiger Fettsäuren

im Lumen

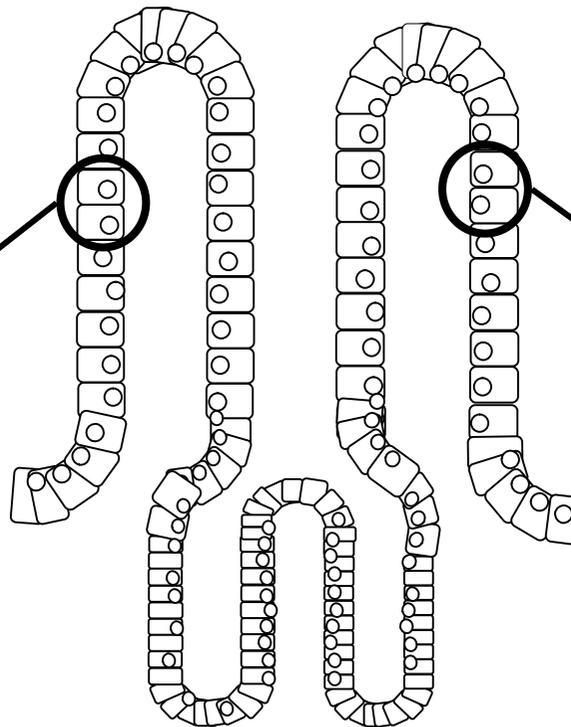


in der Mukosa



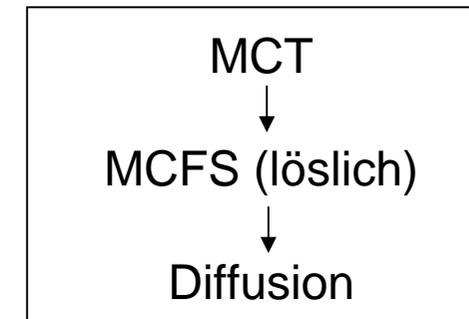
LCT MCT  
Resorption

Lumen

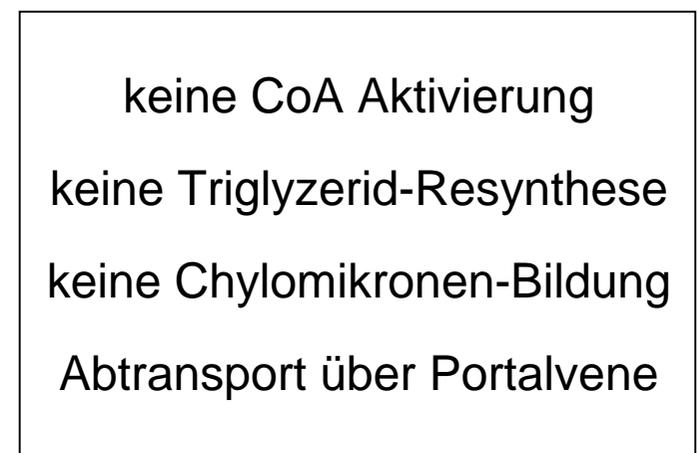


Digestion und Resorption  
mittelkettiger Fettsäuren

im Lumen



in der Mukosa



# Malassimilationssyndrome

---



## ○ Malabsorption

Störung der Resorption von Nahrungsbestandteilen oder des Abtransportes derselben

- Dünndarmerkrankungen
  - Sprue
  - M. Whipple
- Dünndarmresektion (Kurzdarmsyndrom)
- Störung der enteralen Durchblutung
- Störung der enteralen Lymphdrainage
- hormonell aktive Tumoren

## ○ Maldigestion

Störung der Vorverdauung im Magen, der Aufspaltung durch Pankreasenzyme oder der Emulgierung der Fette durch Galle

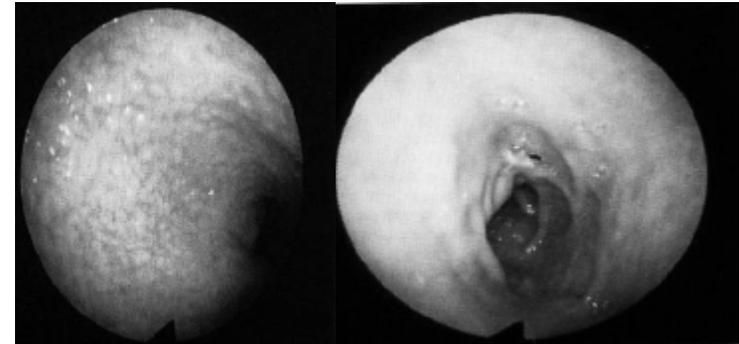
- Z. n. Magenresektion
- chron. Pankreatitis
- Mangel an konjugierten Gallensäuren
  - Cholestase
  - Gallensäureverlust-Syndrom
- Mangel an Bürstensaumenzymen

# Sprue – glutensensitive Enteropathie



- gehäuft bei

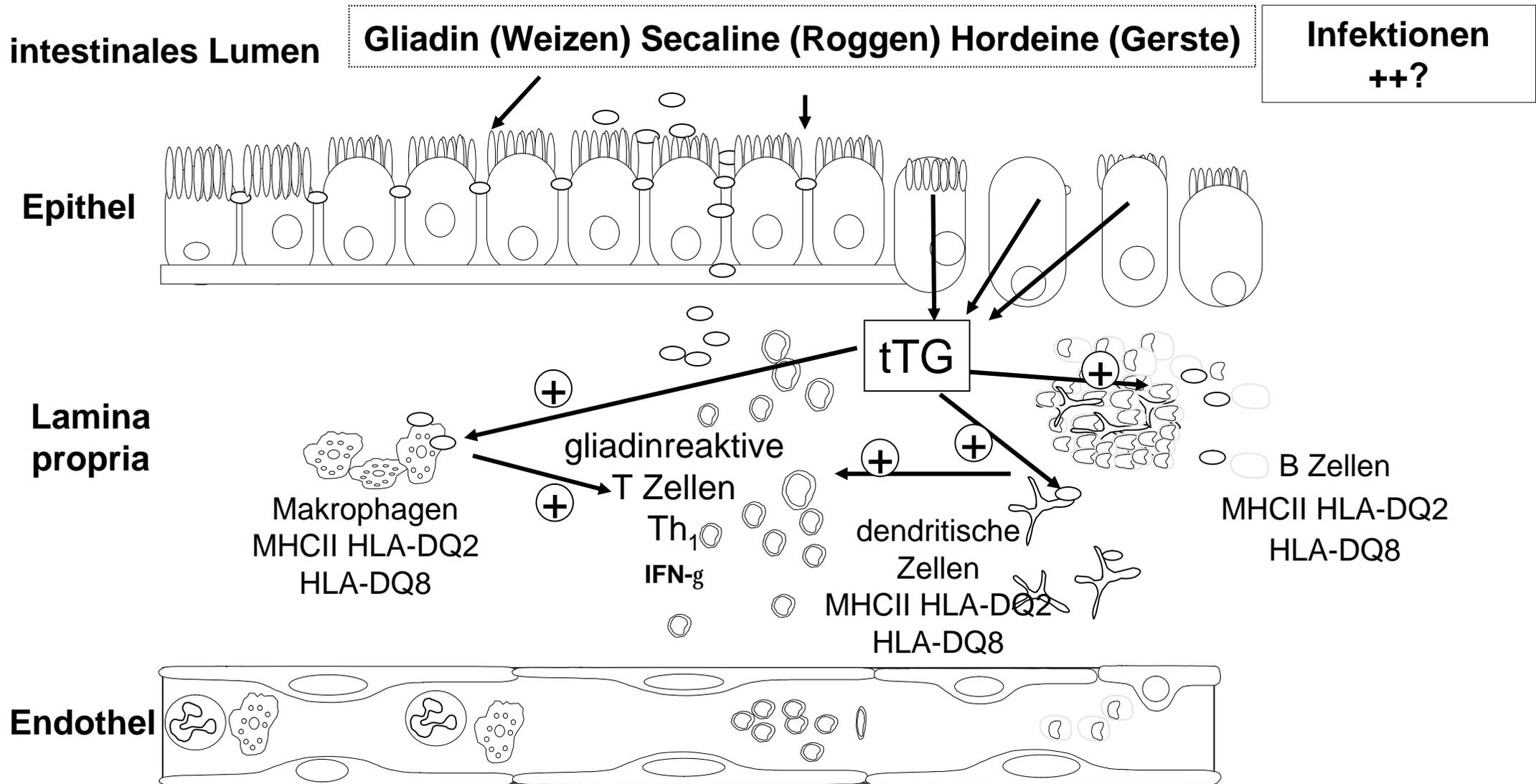
- Diabetes mellitus Typ I (4 %, häufig symptomarme Sprue !)
- Down Syndrom
- Dermatitis herpetiformis Duhring (3,5 %)
- selektiver IgA-Mangel
- Osteoporose



- genetische Prädisposition (HLA-DQ 2 und DQ-8)
- Unverträglichkeitsreaktion gegen Gliadinfraktion des Glutens
  - Weizen, Roggen (Secalein), Gerste (Hordein) (Hafer (Avenine))
- **Klinik:**
  - Adynamie, Diarrhö, Steatorrhoe, Gewicht , Malabsorption

Merke: Sprue ist keine Nahrungsmittelallergie

# Sprue – glutensensitive Enteropathie Pathogenese



# Sprue – glutensensitive Enteropathie Pathogenese

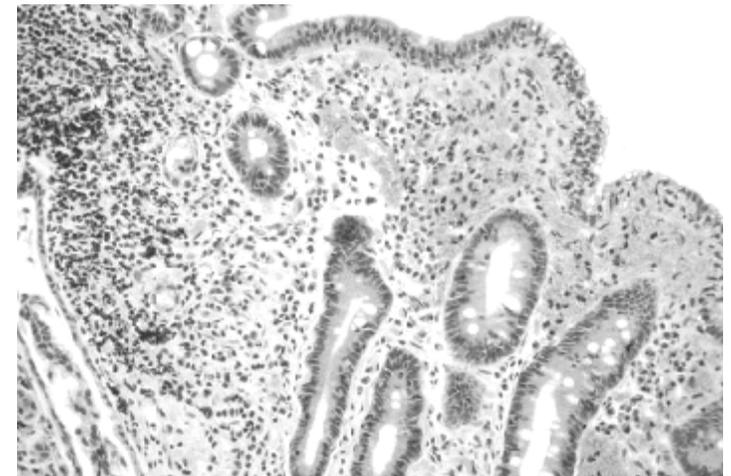


## Histologie: Marsh-Klassifikation

Grad I: vermehrte intraepitheliale Lymphozyten

Grad II: Kryptenhyperplasie,  
Entzündung der Lamina propria

Grad III: ausgeprägtes entzündliches Infiltrat  
a-c: zunehmende Villusatrophie



**Merke:** „Marsh I - Läsion“ erlaubt nicht die Diagnose einer Sprue  
bakterielle und virale Infektionen führen zu gleichartigen  
Veränderungen

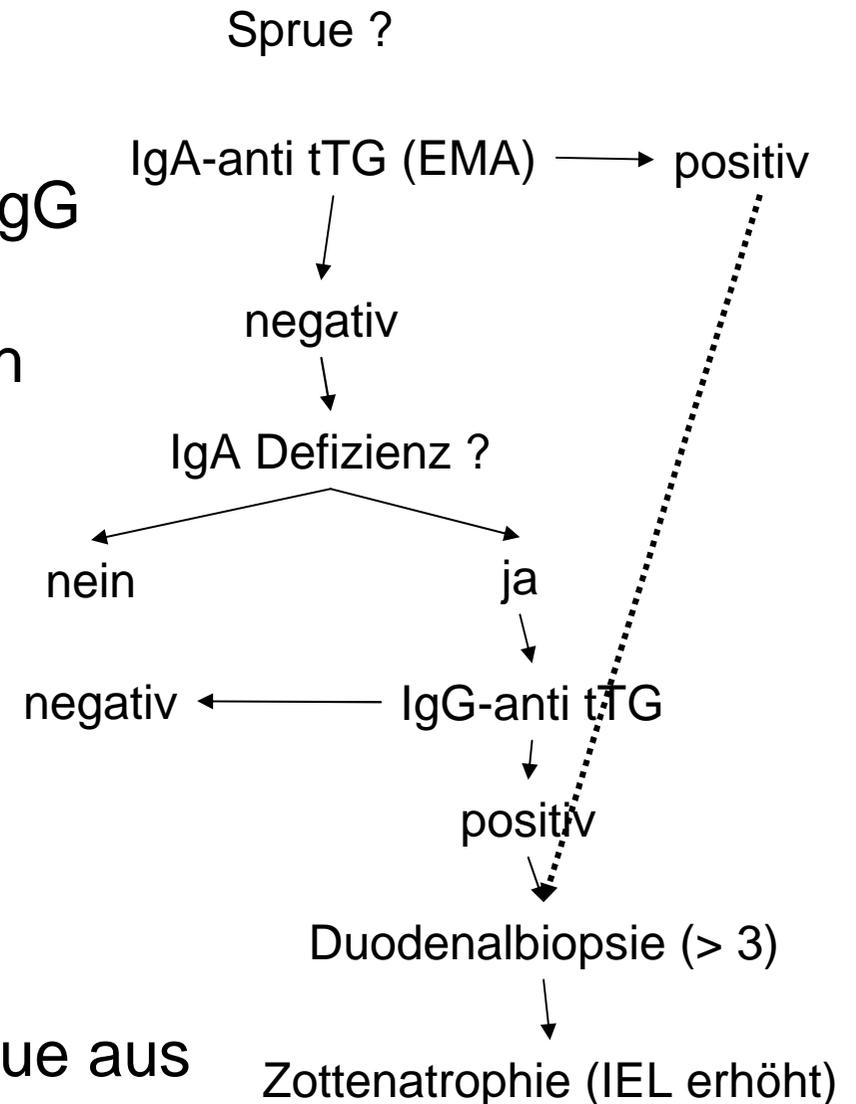
**Merke:** histologischer Schweregrad korreliert nicht sicher mit Klinik

# Sprue – glutensensitive Enteropathie



## Diagnose

- IgA anti-Gliadin AK aussagekräftiger als IgG
- je älter Patienten umso weniger spezifisch
- besser: EMA AK - 100 % Sensitivität  
je nach Labor-Qualität
- IgA Defizienz in 2% der Fälle  
10 x häufiger als Normalbevölkerung
- in komplizierten Fällen: HLA-Typisierung  
Fehlen von HLA-DQ2 / DQ 8 schließt Sprue aus



# Sprue – glutensensitive Enteropathie



## Therapie

### Phylogenie der Getreidearten

Familie

Poaceae

Unterfamilie

Pooideae

Oryzoi-  
deae

Pani-  
coideae

Andropo-  
gonoideae

Tribus

Triticeae

Aveneae

Oryceae

Paniceae

Zeeae

Genus

Tricitum  
Weizen

Secale  
Roggen

Hordeum  
Gerste

Avena  
Hafer

Oryza  
Reis

Penni-  
setum  
Hirse

Zea  
Mais

# Sprue – glutensensitive Enteropathie



## Therapie

- lebenslanges Meiden von Gluten (< 20 ppm in der Nahrung)
- **M** auch bei symptomarmer Sprue vermehrtes Auftreten von sprue-assoziierten Autoimmunerkrankungen (35 % nach 20 J.)
- somit auch bei diesen glutenfreie Nahrung indiziert



- **Absolutes Verbot:**  
glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern)  
glutenhaltigen Produkte (**M** „verstecktes Gluten“, Fertigprodukte)

- In der Initialphase der Ernährungsumstellung Hafer ebenfalls meiden; später werden eventuell Mengen bis zu 50 g / d toleriert (individuelle Austestung)



# Sprue – glutensensitive Enteropathie

---



- bei Stuhlfettausscheidung (> 15-20g Fett/d) kann zur Verbesserung der Energiebilanz übliches Nahrungsfett teilweise durch Spezialfette (MCT-Fette) ersetzt werden.
- Verbesserung der Zufuhr essentieller Nährstoffe (v.a. in der Anfangsphase) → ggf. Supplemente (Multivitamin-Präparate, Trinknahrungen)
- Bei Obstipation: reichlich Flüssigkeit. Mais-, Soja-, Reiskleie; Laxanzien auf Methylzellulose-Basis
- Milchprodukte nach Therapiebeginn meiden (sekundäre Laktoseintoleranz) → nach Regeneration der Dünndarmschleimhaut langsam steigern

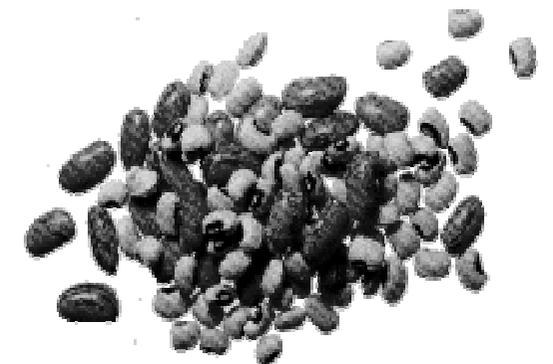
# Sprue – glutensensitive Enteropathie

---



Erlaubte Stärkequellen sind:

- Getreide:  
Reis, Mais, Kartoffeln, Leinsamen, Hirse,  
Sorghum, Amaranth, Johannisbrotkernmehl,  
Tapioka, Buchweizen  
(und daraus hergestellte Produkte)
- Körner / Samen / Nüsse:  
Sonnenblumenkerne, Kokosnuss, Sesam,  
Mohn, Haselnüsse, Mandeln, Walnüsse,  
Kastanien, Alfalfa
- Hülsenfrüchte:  
Linsen, Erbsen, Bohnen, Erdnüsse



# Sprue – glutensensitive Enteropathie

---



## Perspektive:

- Erzeugung gentechnisch veränderten Weizens
- Erzeugung einer oralen Toleranz durch Zufuhr von Gliadinpeptiden mit der Nahrung welche eine gegenregulatorische, Th<sub>2</sub> vermittelte, Immunantwort induzieren



# Kurzdarmsyndrom

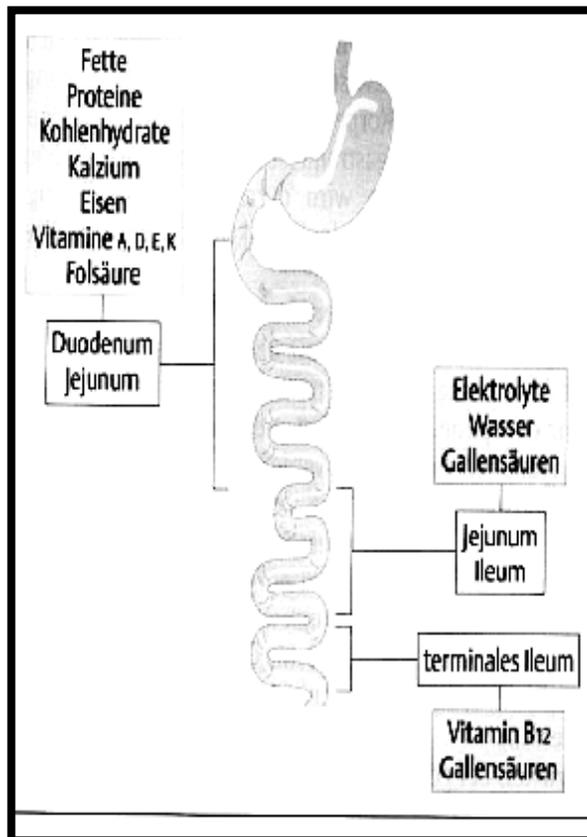


Malabsorption von Nahrungsbestandteilen

meist Folge einer ausgedehnten Dünndarmresektion

quantitativ: kritische Unterschreitung der Resorptionsfläche

qualitativ: funktionell nicht kompensierbare Darmabschnitte 2 Typen



**proximales** bzw. jejunales Kurzdarmsyndrom

Entfernung > 50 % des Jejunums

Verlust der großen Absorptionsfläche des Jejunums

**distales** bzw. ileales Kurzdarmsyndrom

Resektion mehr als 30 cm terminales Ileum

schwer behandelbare Diarrhöe und Steatorrhoe  
enorme Flüssigkeits- und Elektrolytverluste



# Kurzdarmsyndrom

---



## Ursachen

### Vaskuläre Schädigung

Thrombose / Embolie A. mesenterica superior

Thrombose der V. mesenterica superior

Volvulus und Strangulation

### post-operative Schädigung

abdominelles Trauma

jejunoilealer Bypass (gelegentlich i.R. Adipositaschirurgie)

versehentlicher gastrokloischer/ilealer Bypass

### M. Crohn

Bestrahlungsenteroopathie / Strahlenenteritis

maligne Tumoren (Dünndarmkarzinom, Karzinoid, Lymphom)



# Kurzdarmsyndrom



- jejunale Resektion

- Resorptionsstörung
- Durchfall
- Gewichtsverlust

erste und wichtigste digestive  
und absorptive Station

ileale Adaptation möglich !

- Ileocoecalklappe

- Modulation der Transitzeit
- Schutz vor Bakterienaszension



- ileale Resektion

- verminderte Rückresorption von Wasser und Elektrolyten
- verminderte Reabsorption von Gallensalzen  
à Steatorrhoe  
à Vit. A,D,E,K Mangel
- Ileumverluste > 60 cm à Vit. B12 Mangel

epitheliale Hyperplasie kann bei gering ausgeprägter Resektion im Sinne einer ilealen Adaptation kompensieren  
Beginn 24-48 h nach Resektion

Kinder tolerieren Resektion weitaus besser als Erwachsene

# Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome



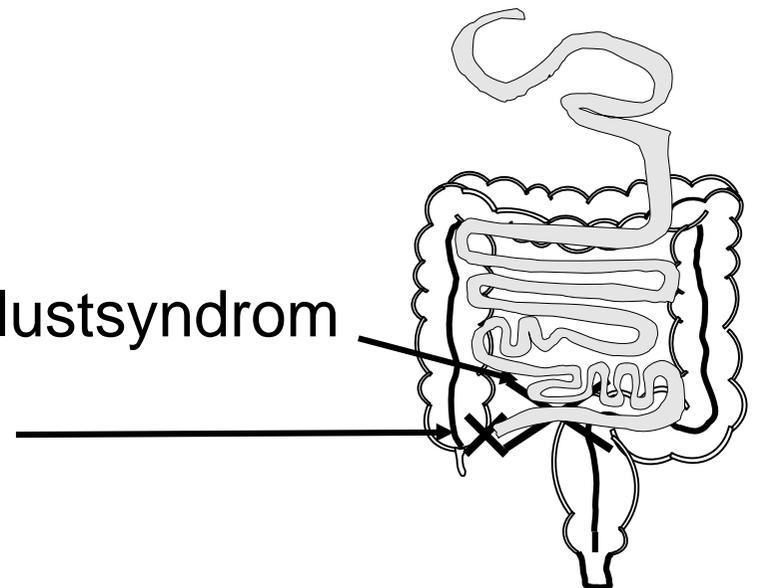
- Resorption von Kohlenhydraten und Eiweißen hängt nur von Resektatlänge ab, bei Fetten nur mit Abstrichen
- Ileum mit hoher funktioneller Reserve
- Laktose und Folsäureresorption am kritischsten (geringe Adaptation)
- Malabsorption:

Fette und fettlösliche Vitamine

bei Ileumverlust Gallensäurenverlustsyndrom

bei Verlust der Ileocoecalklappe

bakterielle Fehlbesiedlung



# Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome

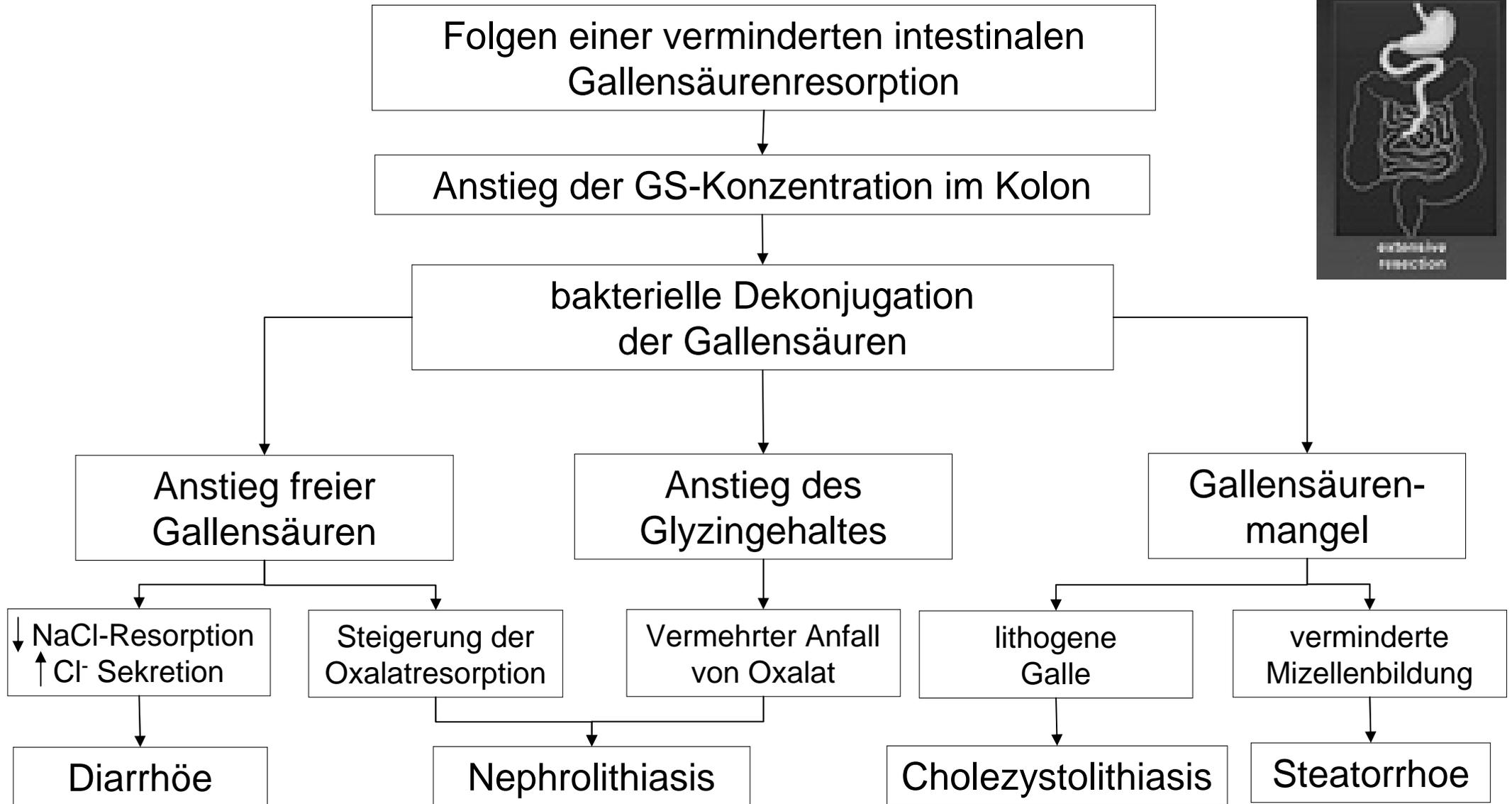


## Klinische Symptome

- Gewichtsabnahme
- wässrige, sekretorische Diarrhoe
  - à Gallensäurenverlust bereits ab 25 cm term. Ileum
- Steatorrhoe à bei gestörter Mizellenbildung, ab ca. 50 cm
- Laktoseintoleranz
- Anämie à megaloblastär, Vit. B12, ab > 50 cm term. Ileum +  
bei Ileocöcalklappenverlust bakterielle Besiedelung
- Tetanie (Kalziummangel)
- Nachtblindheit (Vitamin A)
- hämorrhagische Diathese (Vitamin K)
- Cholezystolithiasis (verminderte Gallensalzresorption)
- Nephrolithiasis (Hyperoxalurie)
- D-Laktazidose bei erhaltenem Restkolon und KH-reicher Kost



# Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome



# Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome



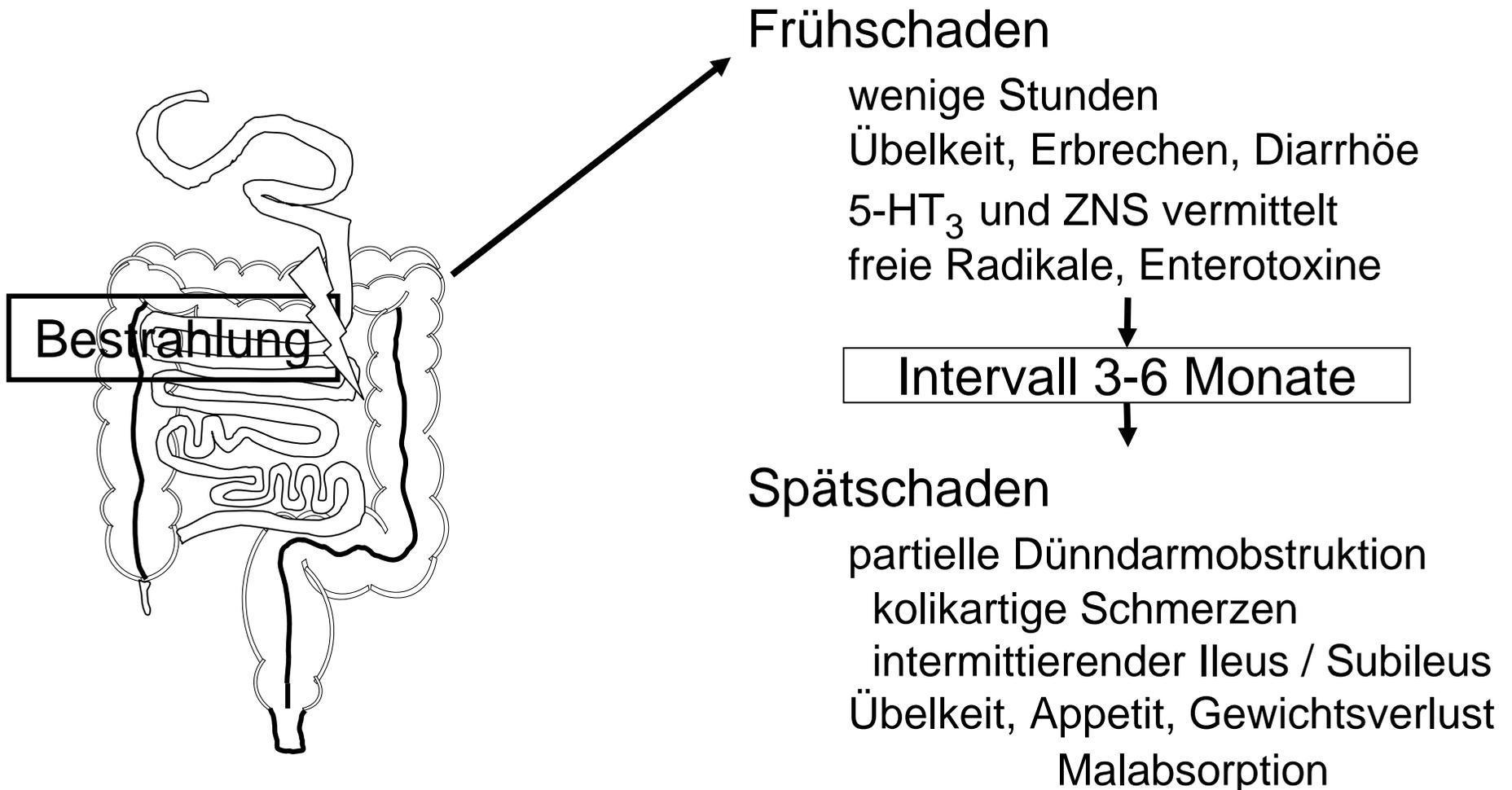
## Phasen des Kurzdarmsyndroms mit stadiengerechter Therapie

Stadium	Dauer	Therapie
1. Hypersekretion > 2,5 l / 24 h	1-4 Wochen	TPE, Säureblockade, Octreotid, enterale Zufuhr isotoner Lösung
2. Adaptation < 2,5 l / 24 h	4 Wochen - 1 Jahr	überlappender Kostaufbau, MCT Fette und Cholylsarcosin bei Steatorrhoe, Antidiarrhoika, Octreotid
3. Stabilisation	3 – 12 Monate post-op	Mischkost, häufig kleine Mahlzeiten Substitution essentieller Makro – u. Mikronährstoffe

# Strahlenenteritis



Inzidenz: chron. Strahlenenteropathie 2,5 – 25 %  
akute Schädigung fast 100 %, Klinik meist milde



# Strahlenenteritis

---



## Therapie

- akute Schädigung → symptomatisch  
Diarrhöe: Loperamid, Diphenoxylat  
Ileitis terminalis → chologene Diarrhöe → Colestyramin  
therapierefraktär:  
Sulfasalazin, lokale / systemische Glukokortikoide  
fett- / ballaststoffarme, laktosefreie Kost
- Spätschäden:  
konservativ, unterstützend, symptomatisch  
Antidiarrhoika, Spasmolytika, Colestyramin  
Sulfasalazin und Glukokortikoide  
Antibiotikum bei bakterieller Überwucherung  
Vitamin, Spurenelemente, Elektrolyte  
fett- / ballaststoffarme, laktosefreie Kost, ggf. TPE