



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



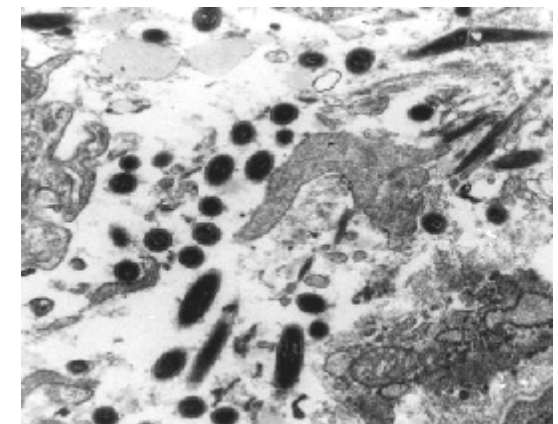
Morbus Whipple



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 (TH₁ 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



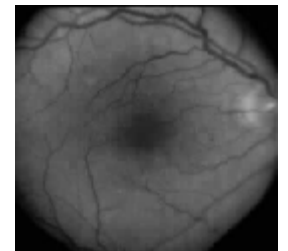
Morbus Whipple



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,

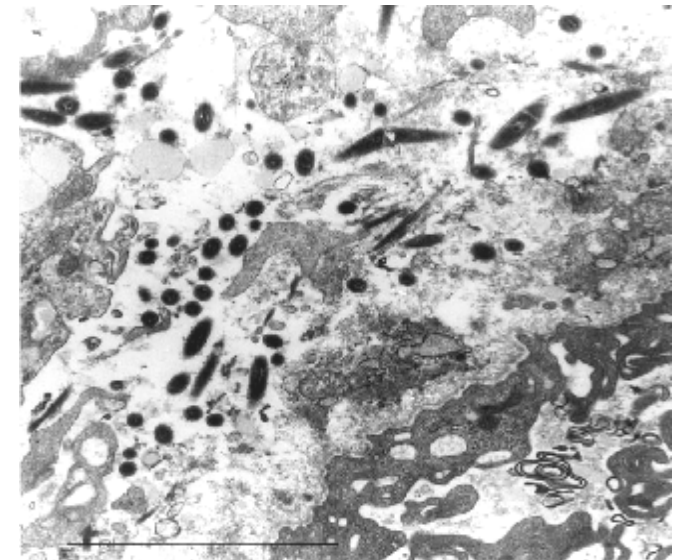
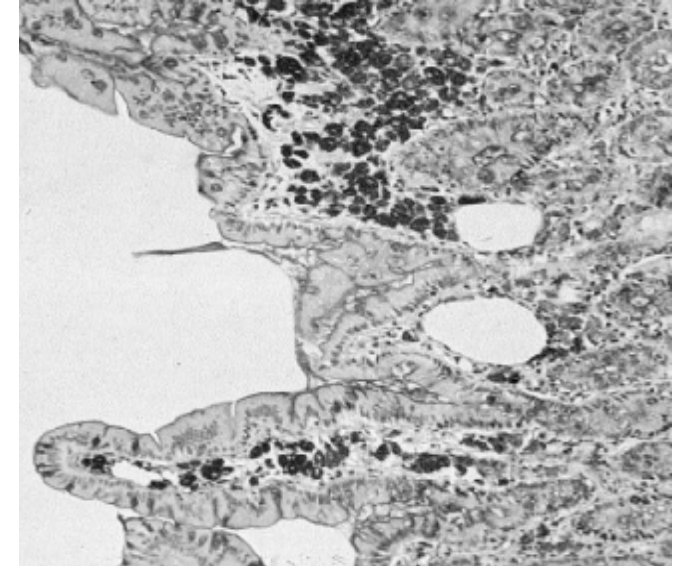
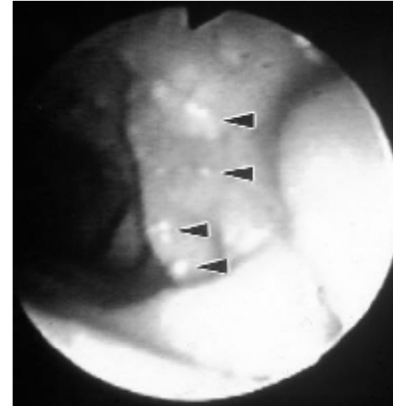
PAS positive Einschlußkörperchen auch

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.)

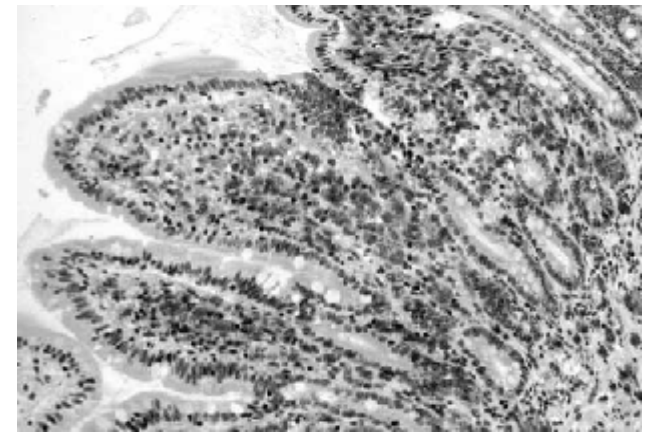
für 14 Tage

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)

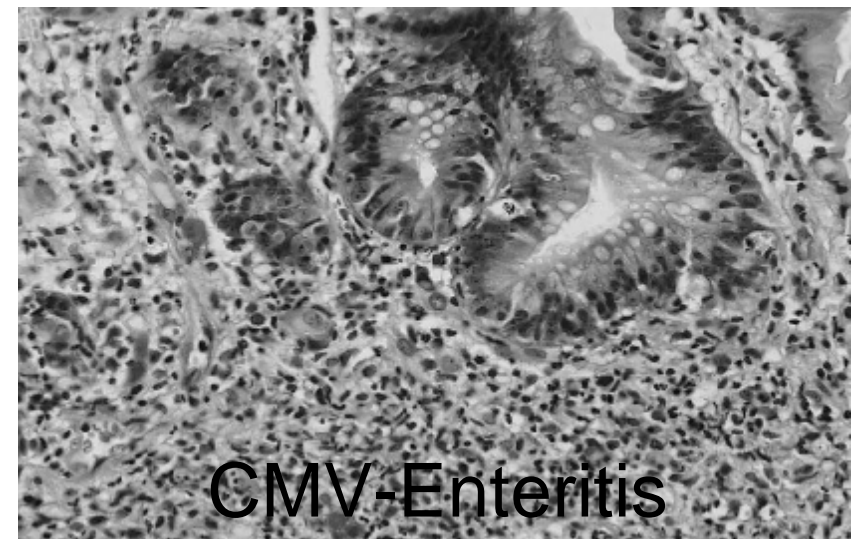
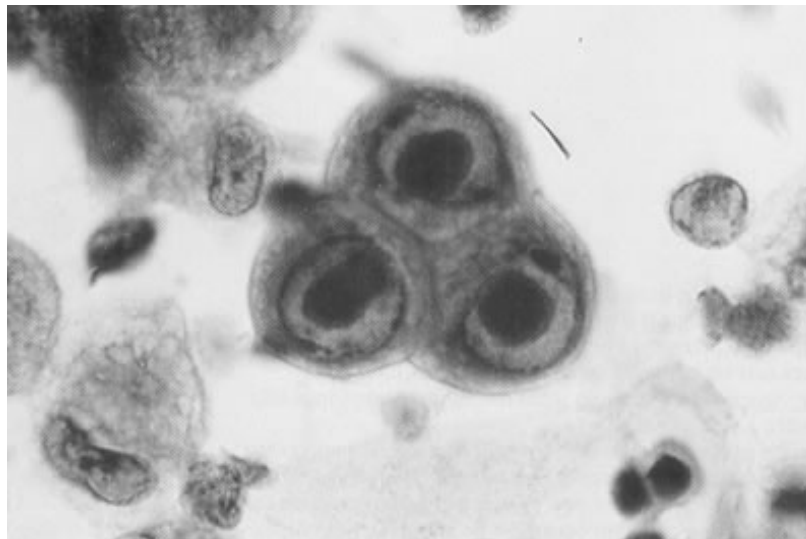
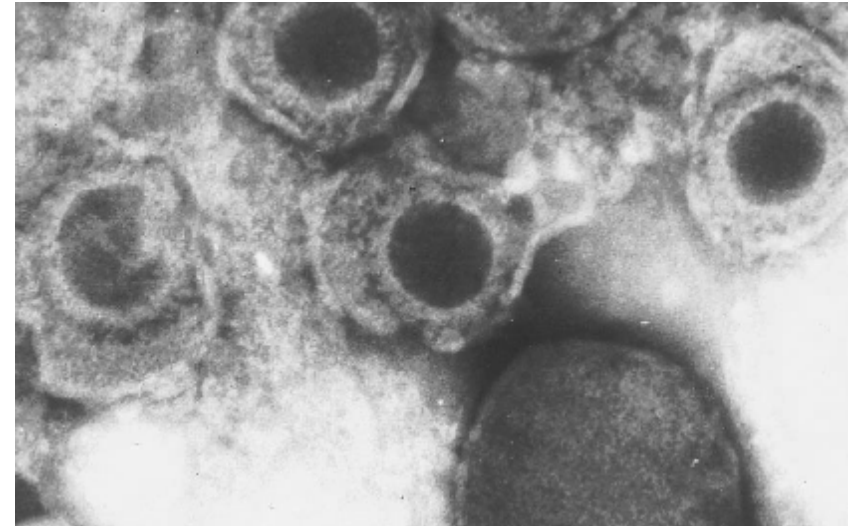
ggf. IFN- γ (Schneider T et al. 1998, Ann Intern Med, 129:875-877)

Infektiöse Darmerkrankungen



Virale Infektionserkrankungen:

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



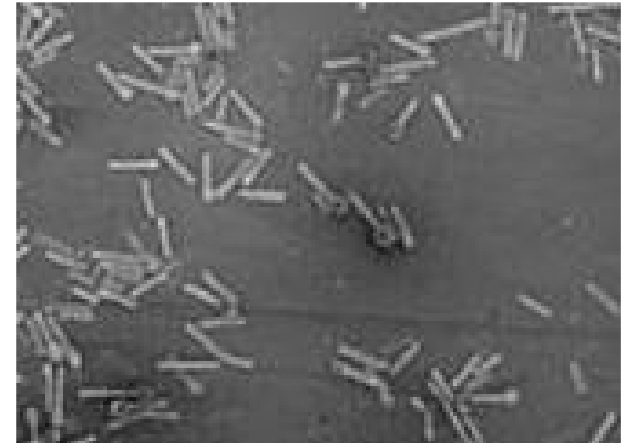
Infektiöse Darmerkrankungen



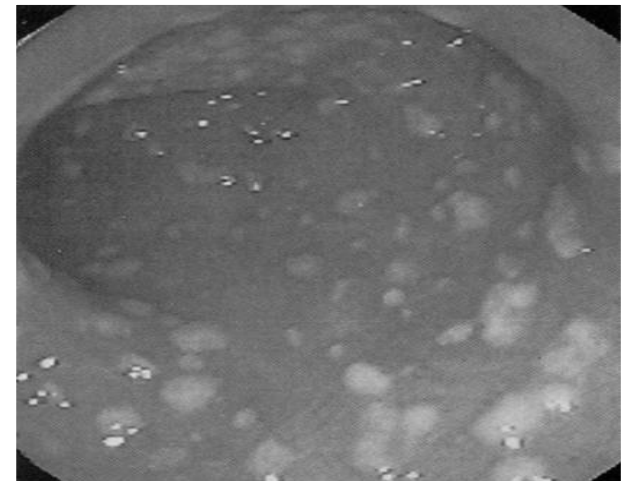
Clostridium difficile - Enterokolitis

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

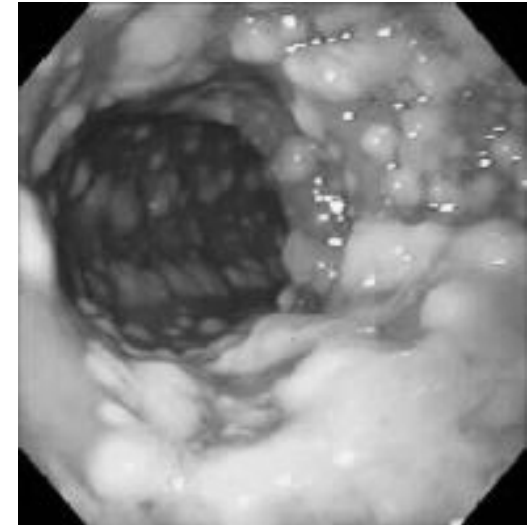
Klinik: oft plötzlich innerhalb von 2 Tagen bis wenigen Wochen nach Antibiotikagabe. Wäßrige Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Fieber. Selten toxisches Megakolon oder akutes Abdomen.

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)

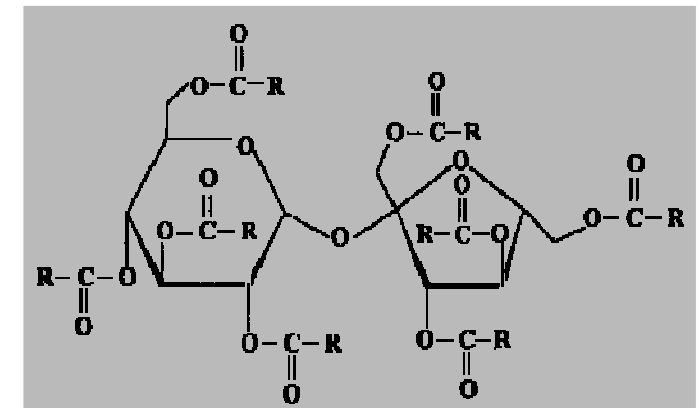
Magen (saurer pH inaktiviert Speichelamylase)

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 α -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)

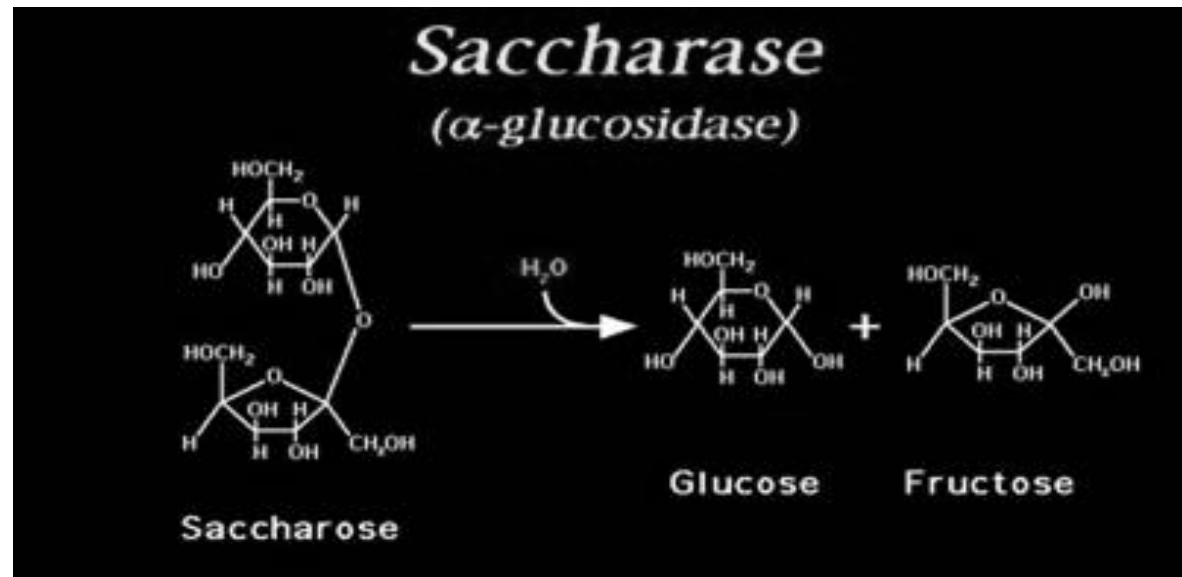
Saccharose – Isomaltose

Maltose, Maltodextrine, α -Grenzdextrine

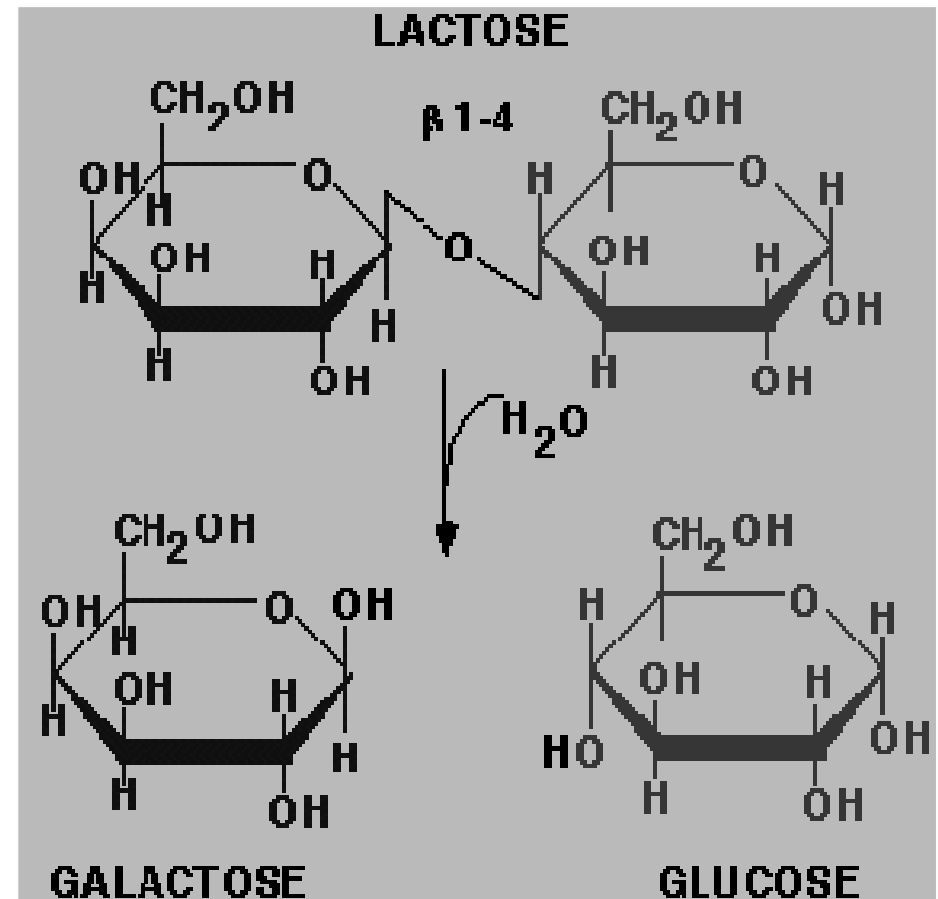
Glukose / Galaktose (Na-Glukosetransporter, aut. - rez.)

Fruktose (25 –50 g)

D-Xylose



Malassimilationssyndrom

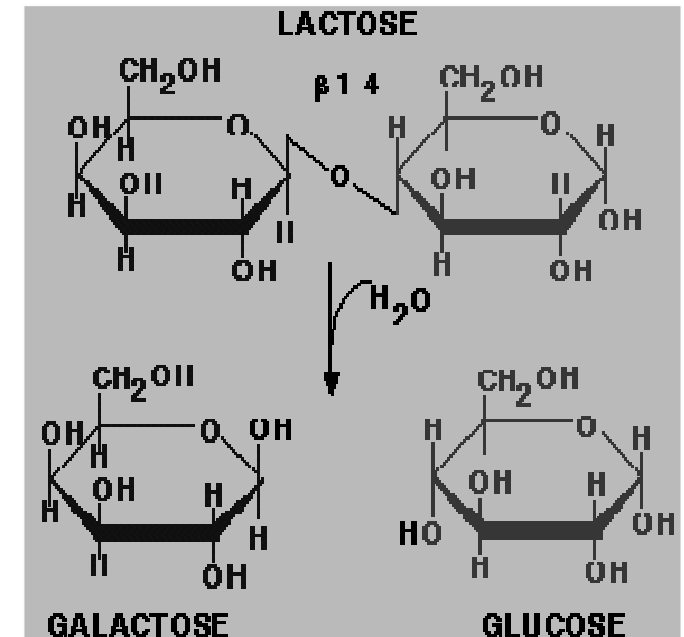


Laktasemangel



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

- Laktose $\xrightarrow{\text{Laktase}}$ Galaktose und Glukose
- Laktose im Dickdarm \rightarrow CO₂, H₂ 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, **H₂ 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)

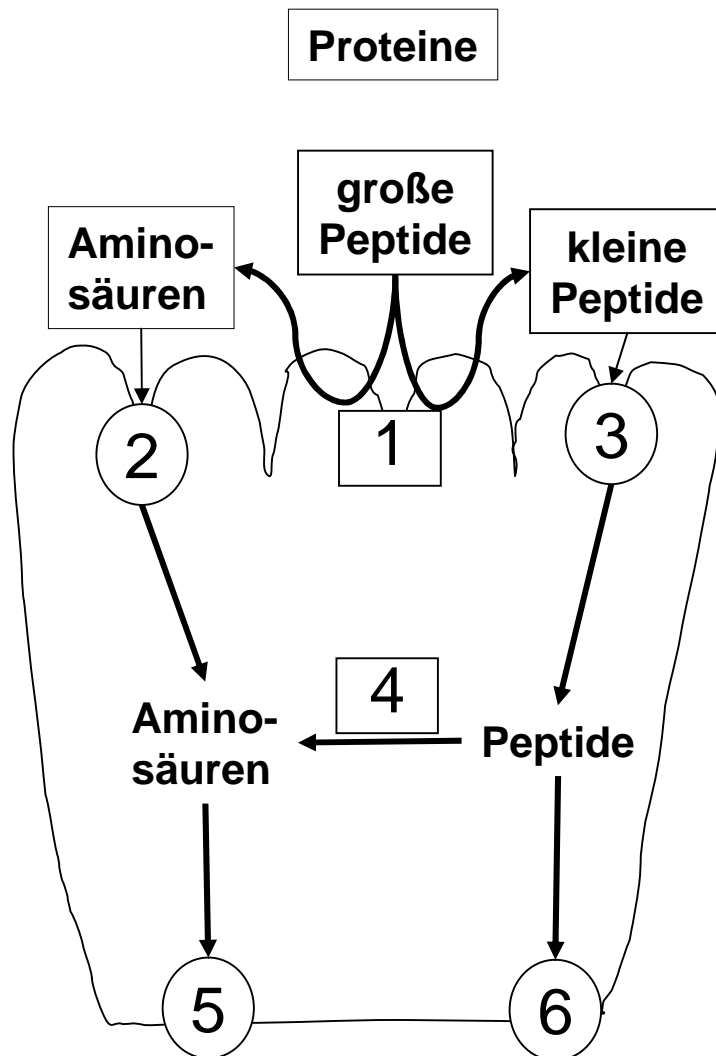
→ Carboxypeptidase A

→ Carboxypeptidase B

Malassimilationssyndrome



Digestion und Resorption von Proteinen (2)



- 1 = Enterokinasen
- 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 (ω -3 und ω -6 FS)

Triacylglycerol

langkettig (C_{14-22})

mittelkettig (C_{6-12})

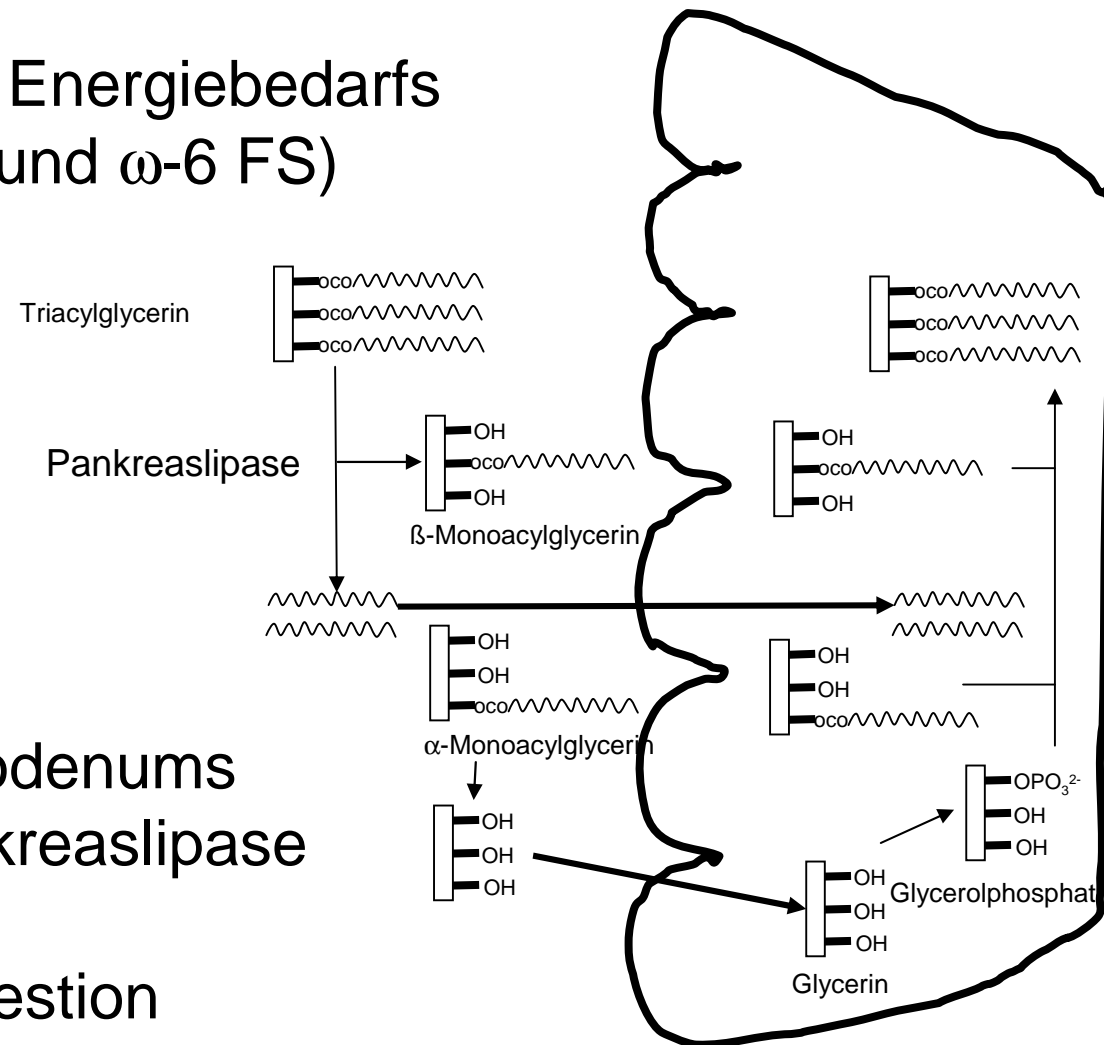
kurzkettig (C_{3-6})

Hydrolyse im Magen zu 10-30 %

Kolipase-Lipase System des Duodenum

quantitativ entscheidend Pankreaslipase
im Überschuß !,

> 90 % Zerstörung >> Maldigestion



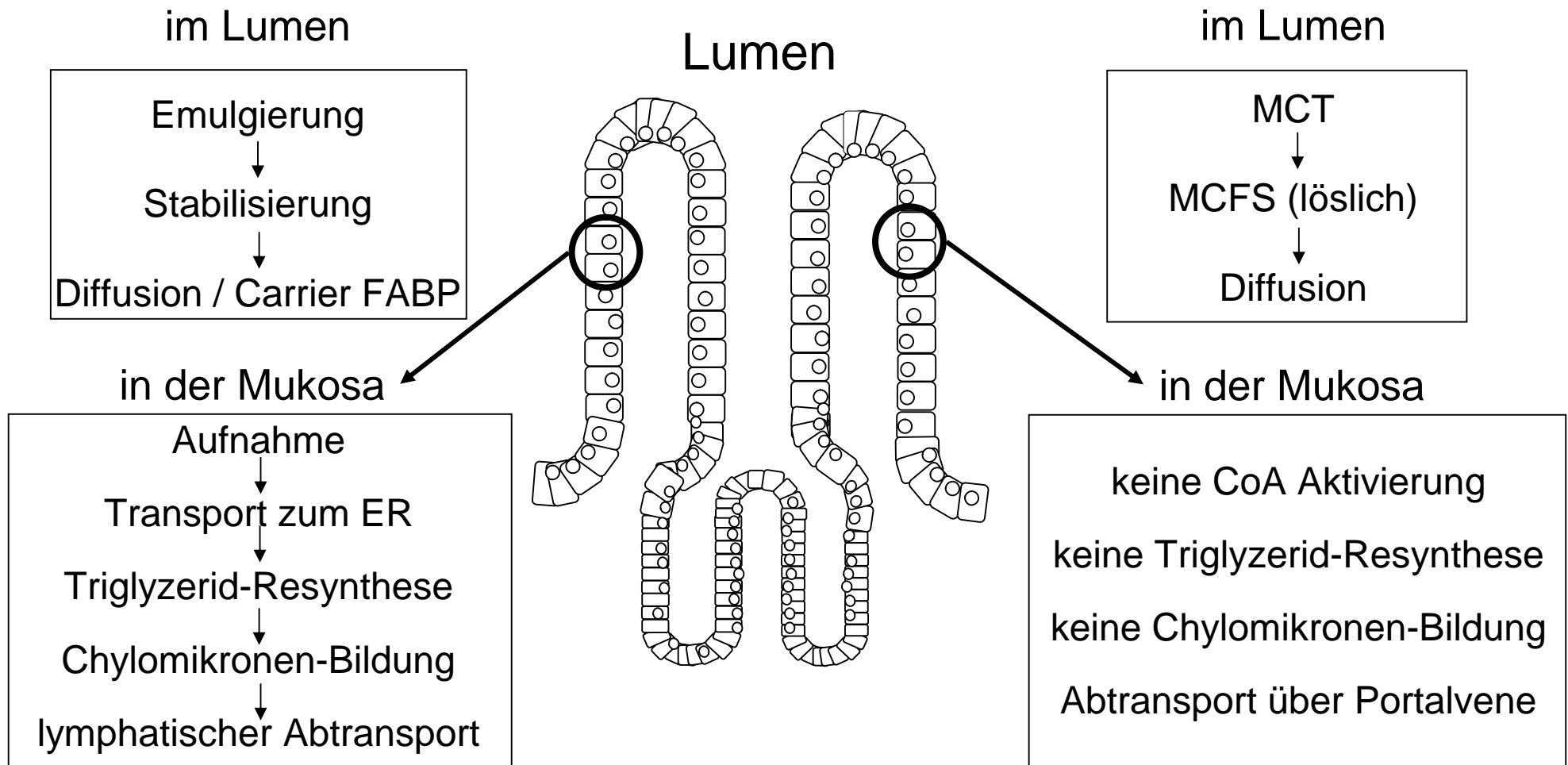
Malassimilationssyndrome



Digestion und Resorption
langkettiger Fettsäuren

LCT MCT
Resorption

Digestion und Resorption
mittelkettiger Fettsäuren



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

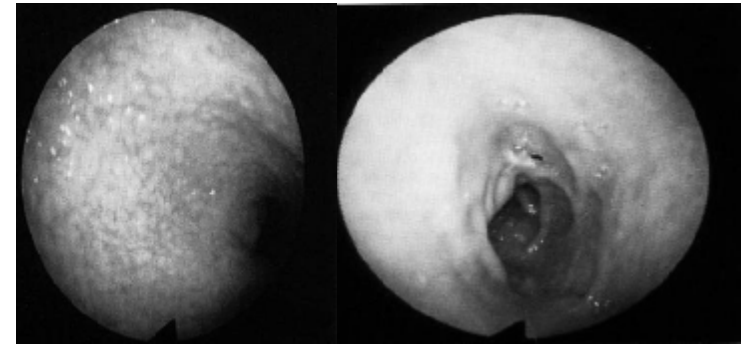
- Z. n. Magenresektion
- chron. Pankreatitis
- Mangel an konjugierten Gallensäuren
 - Cholestase
 - Gallensäureverlust-Syndrom
- Mangel an Bürstensaumenzymen

Sprue – glutensensitive Enteropathie



- gehäuft bei

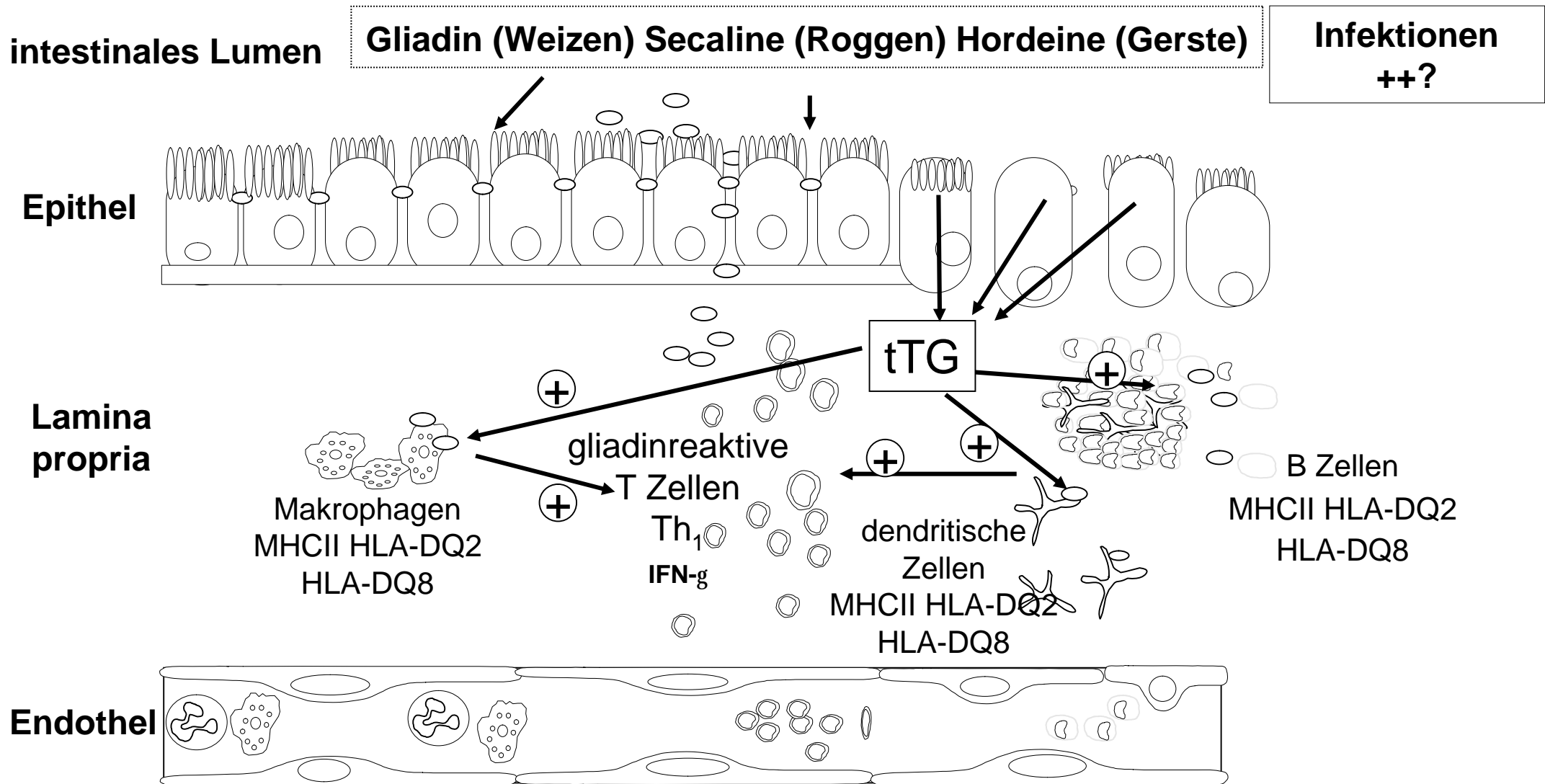
- Diabetes mellitus Typ I (4 %, häufig symptomarme Sprue !)
- Down Syndrom
- Dermatitis herpetiformis Duhring (3,5 %)
- selektiver IgA-Mangel
- Osteoporose



- 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

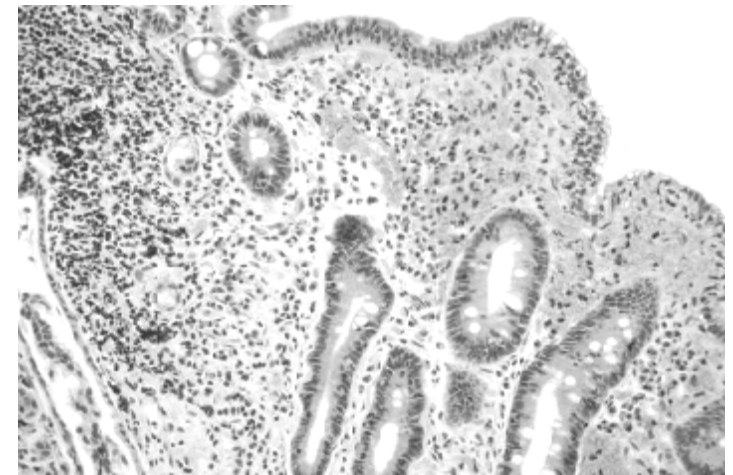


Histologie: Marsh-Klassifikation

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

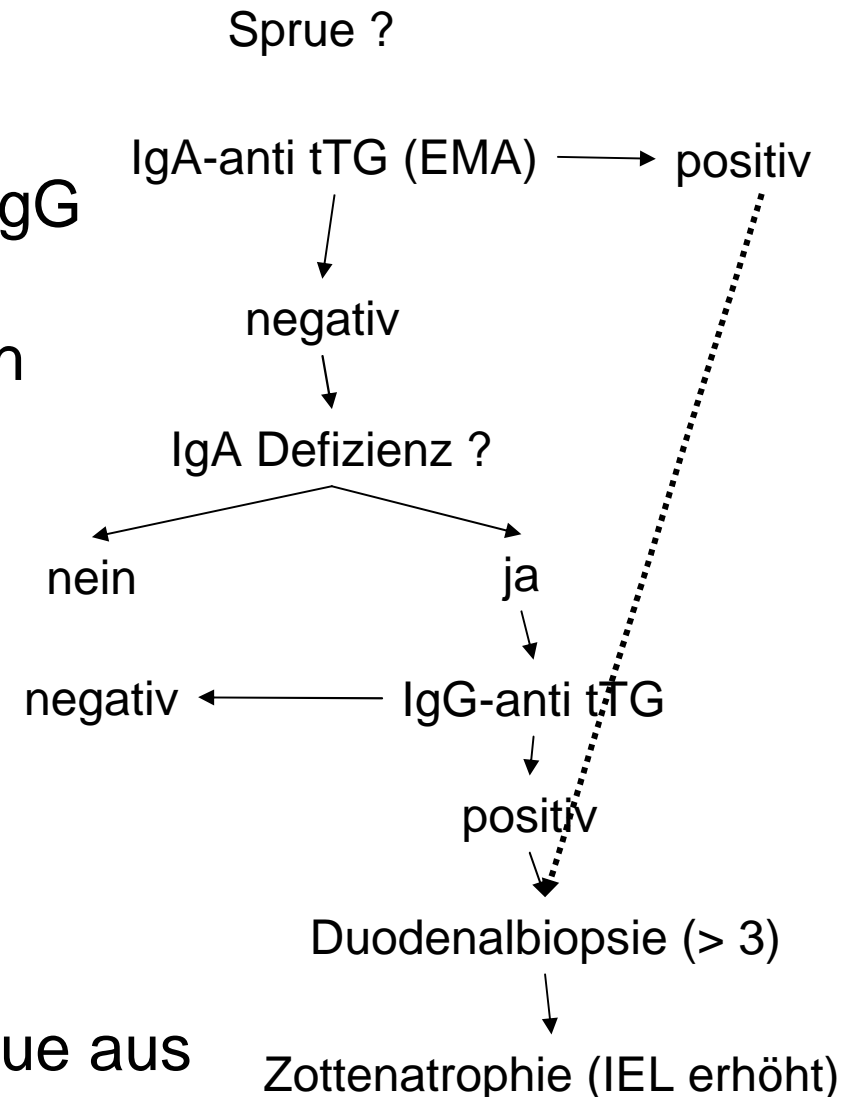
Merke: histologischer Schweregrad korreliert nicht sicher mit Klinik

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

Secale

Hordeum

Avena

Oryza

Penni-
setum

Zea

Weizen

Roggen

Gerste

Hafer

Reis

Hirse

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



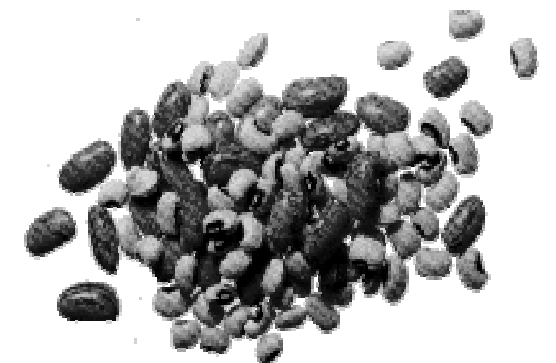
- bei Stuhlfettausscheidung (> 15-20g Fett/d) kann zur Verbesserung der Energiebilanz übliches Nahrungsfett teilweise durch Spezialfette (MCT-Fette) ersetzt werden.
- Verbesserung der Zufuhr essentieller Nährstoffe (v.a. in der Anfangsphase) → ggf. Supplemente (Multivitamin-Präparate, Trinknahrungen)
- 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, Th₂ vermittelte, Immunantwort induzieren



Kurzdarmsyndrom

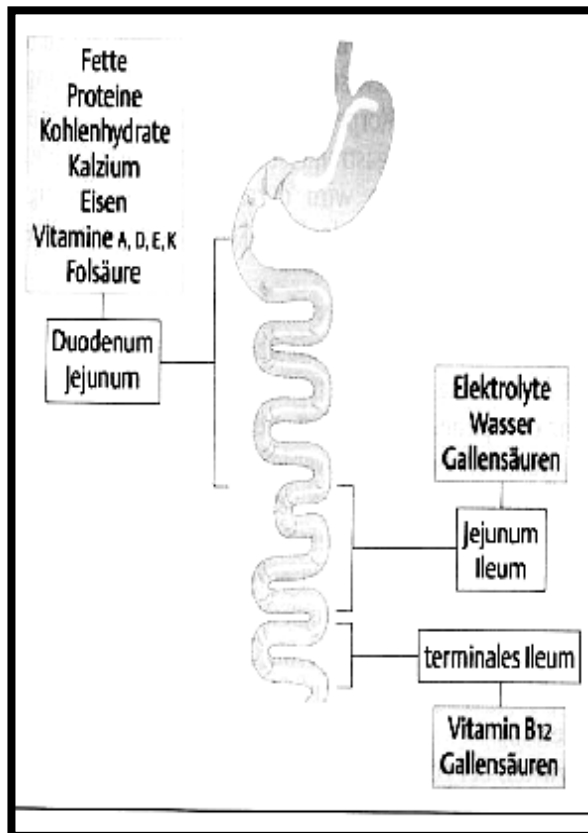


Malabsorption von Nahrungsbestandteilen

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

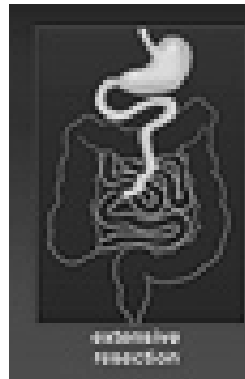
- Resorptionsstörung
- Durchfall
- Gewichtsverlust

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



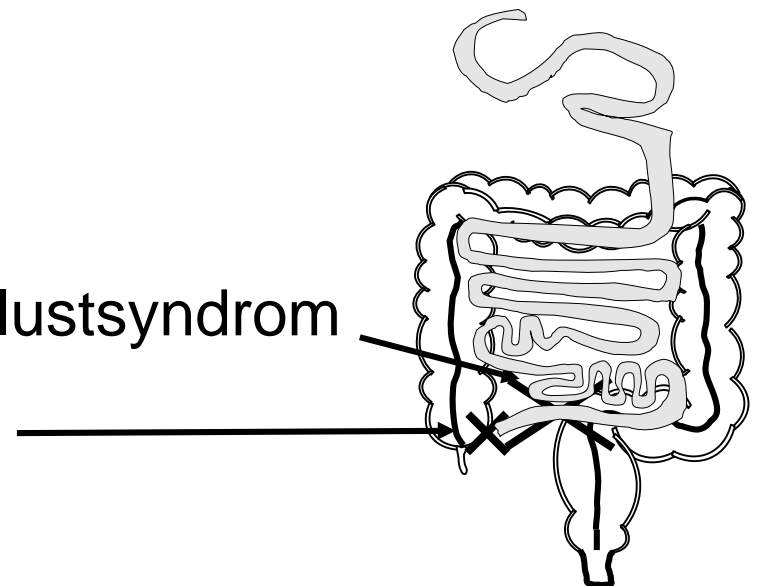
- Resorption von Kohlenhydraten und Eiweißen hängt nur von Resektatlänge ab, bei Fetten nur mit Abstrichen
- Ileum mit hoher funktioneller Reserve
- Laktose und Folsäureresorption am kritischsten (geringe Adaptation)
- Malabsorption:

Fette und fettlösliche Vitamine

bei Ileumverlust Gallensäurenverlustsyndrom

bei Verlust der Ileocoecalklappe


bakterielle Fehlbesiedlung



Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome

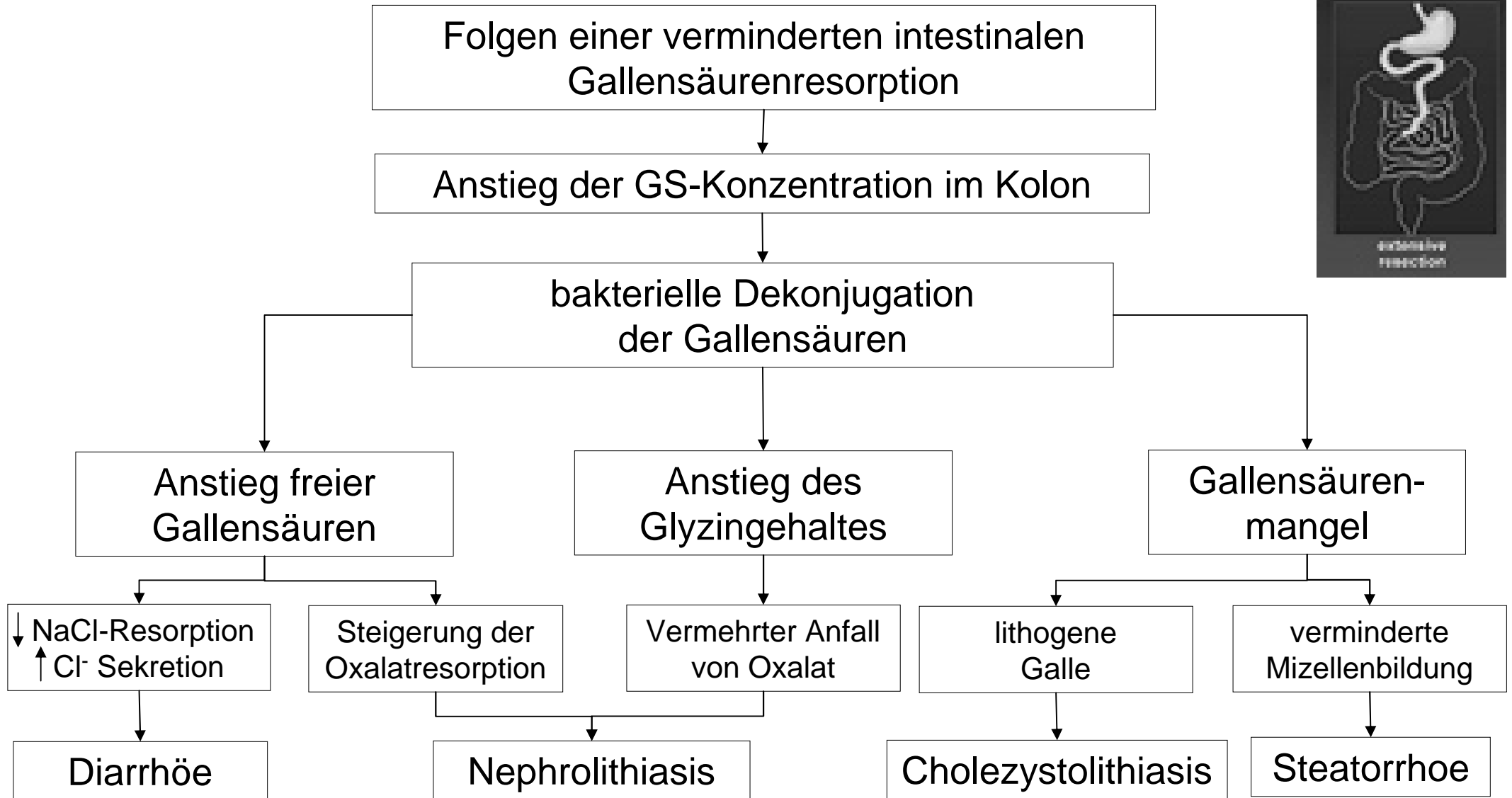


Klinische Symptome

- 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 Restcolon und KH-reicher Kost



Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome



Kurzdarmsyndrom – short bowel syndrome



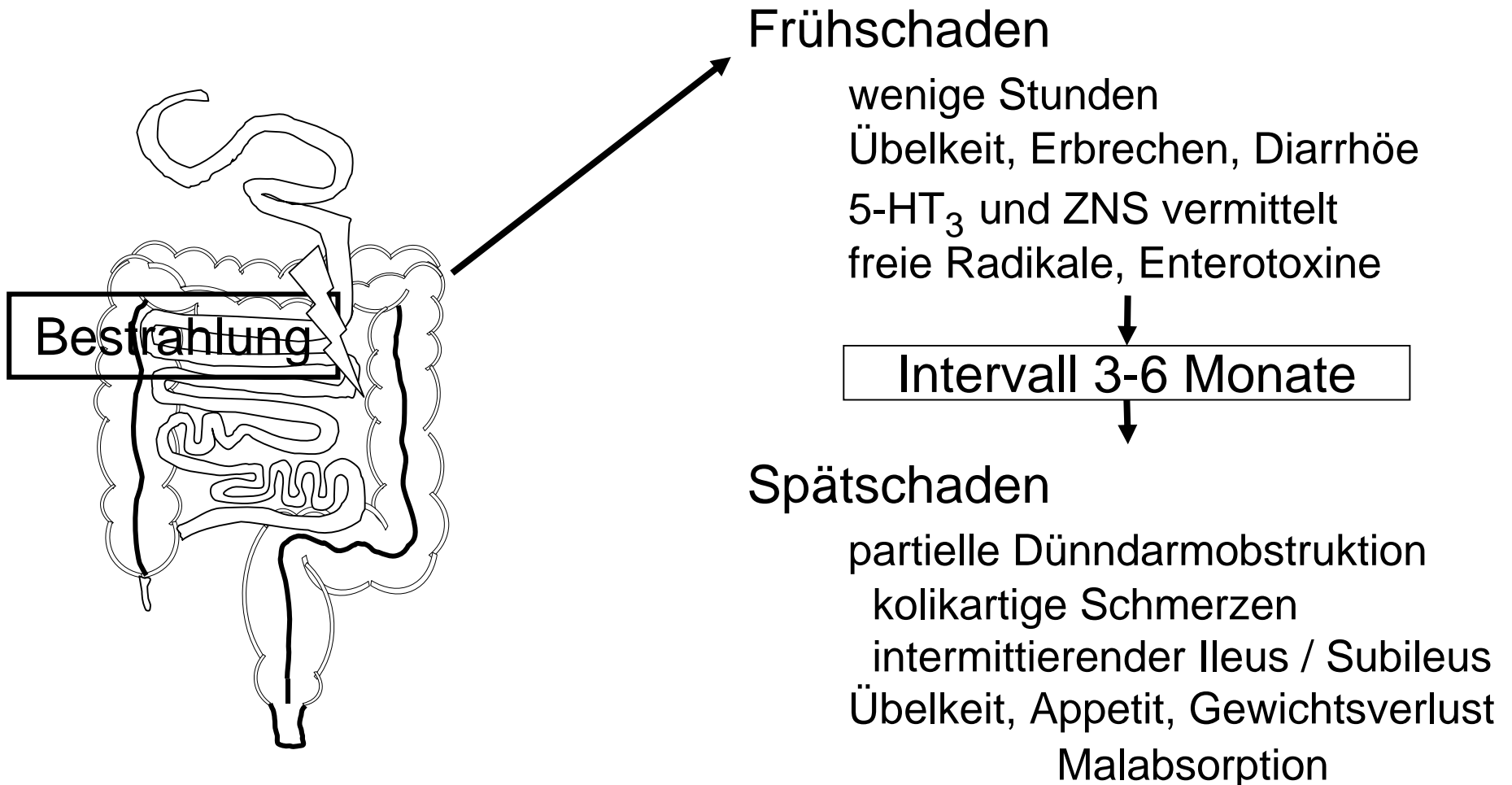
Phasen des Kurzdarmsyndroms mit stadiengerechter Therapie

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