

DURCHFALL DIFFERENZIALDG.

Dr. Katalin Müllner

SPEZIFISCHE KRANKHEITSBILDER

- Laktoseintoleranz
- Crohn
- Zöliakie
- Tropische Sprue
- Whipple
- Kurzdarmsyndrom
- Bakterielle Fehlbesiedlung

Laktoseintoleranz

- Laktose (Milchzucker) ist das charakteristische Disaccharid in Milchprodukten und setzt sich aus Glukose und Galaktose zusammen, in die es normalerweise durch die Laktase der Epithelzellen aufgespalten wird.

Laktoseintoleranz

- ✓ Laktose: Galaktose und Glukose
- ✓ Laktose im Dickdarm: CO₂, H₂ und Laktat (Bakterien)
- ✓ typische Klinik mit
 - Tenesmen und Durchfall,
 - Blähungen,
 - Flatulenz
 - **nach Milchgenuss!!!**
- ✓ Patient mit Laktasemangel verträgt noch etwas Milchzucker (je nach Restaktivität)
- ✓ **Diagnose:** Laktosetoleranztest, **H₂ Atemtest**, saurer Stuhl pH

Laktoseintoleranz

- ✓ Primär erworbenen Laktasemangel: handelt es sich um eine genetisch determinierte Verminderung oder ein völliges Fehlen der Enzymaktivität.
Bei Nichtnordeuropäern und Nicht-US-Amerikanern ist diese Form im Erwachsenenalter weit verbreitet.
- ✓ Ein sekundär erworbener Laktasemangel tritt im Gegensatz dazu im Rahmen von Erkrankungen der Dünndarmschleimhaut auf.
Immer mit einer verminderten oder fehlenden Funktion anderer Enzyme und Transportproteine vergesellschaftet.
Z.B: Zöliakie

Laktoseintoleranz

- Die Laktose-Intoleranz (Kuhmilchzucker-Unverträglichkeit) als Enzymmangel darf nicht mit der Milchallergie verwechselt werden,
- Milchallergie: eine aktive Immunreaktion aufgrund einer echten Allergie gegen Kuhmilcheiweiß

Laktoseintoleranz - Symptome

- **Diarrhö, Bauchschmerzen, Krämpfen, Blähungen.**
- **Symptome treten 30 Minuten bis 2 Stunden nach Verzehr von Laktose-haltiger Nahrung auf.**
- **Wichtig: Abgrenzung von einem Reizdarmsyndrom!**
- Symptomen abhängig von mehreren Faktoren:
 - 1. Menge der Laktose in der Nahrung.
 - 2. Verweildauer im Magen. Symptome treten eher bei Patienten mit kürzerer Verweildauer des Chymus im Magen auf. Daher kann der Konsum von fettarmer Milch eher Symptome auslösen als der von Vollmilch.
 - 3. Dünndarmtransitzeit.
 - 4. Störungen der Dickdarmflora: nach Antibiotikatherapie - vermehrt Symptome

H2 Atemtest, Laktose-Belastungstest

- Funktionstests, auch sekundäre Laktose-Intoleranz dg.
- **Nachteile:**
- Die Funktionstests können nicht zwischen primärer und sekundärer Laktose-Intoleranz unterscheiden.
- Das Auftreten von Symptomen einer Laktose-Intoleranz während der Durchführung des Funktionstestes stellt eine unangenehme Belastung für die betroffenen Patienten dar.

LAKTOSE-INTOLERANZ: GENTEST

- Der Gentest gibt eine eindeutige Aussage, ob ein genetisch bedingter, primärer Laktase-Mangel vorliegt.
- Der Gentest erfasst die seltenere, kongenitale Form der Laktose-Intoleranz nicht.
- Wenn der Gentest trotz Beschwerden wie Blähungen und Durchfall negativ ausfällt, sollte noch ein Funktionstest (Atemtest, Belastungstest) durchgeführt werden – sekundär Form?
- DNA wird aus einer Blutprobe gewonnen.
- Die Veränderung im flankierenden Bereich des LCT Gens wird mit Hilfe der PCR nachgewiesen.
- Da sich die genetische Information in der DNA im Laufe des Lebens nicht verändert, braucht dieser Test nur einmal durchgeführt zu werden.

LAKTOSE-INTOLERANZ: GENTEST

- Seit 2002 ist die genetische Ursache für den primären Laktase- Mangel bekannt.
- Es handelt sich um einen sogenannten SNP (single nucleotide polymorphism) im LCT -Gen.
- An Position -13910 im 5' flankierenden Bereich des Gens kann entweder die Base Cytosin [C] oder aber die Base Thymidin [T] vorliegen.
- Auf diesen Basenaustausch bezogen spricht man vom CC- respektive vom TT-Genotyp.
- Beim TT-Genotyp erfolgt die physiologisch bedingte Reduzierung der Laktase-Aktivität im Erwachsenenalter nicht.

LAKTOSE-INTOLERANZ: THERAPIE

- Milch und Milchprodukte sowie Lebensmittel, die Laktose enthalten **nur im eingeschränkten Maße zu verzehren** bzw. **darauf zu verzichten**.
- Symptome und Beschwerden treten oft erst bei Laktosemengen von über 10 g auf. Wichtig ist, dass ein jeder Betroffene seine Toleranzgrenze kennt.
- Bei einem Laktasemangel besteht daher die **Gefahr einer Osteoporose** wegen **Calcium-Mangels**, deshalb **Calcium-reiche Gemüsesorten** vermehrt in den Speiseplan eingebauen!
- In manchen Fällen ist zusätzlich die Einnahme von Calcium in Form von **Calciumpräparaten** oder die Zufuhr **calcium-angereicherter Lebensmittel** notwendig.
- **Lactase Enzym Präparate**: Laktase Tabletten gibt es in verschiedenen Stärken (FCC-Einheiten).
- 1000 FCC entsprechen 70 Milligramm Lactase und können 4-5 Gramm Milchzucker spalten.

ZÖLIAKIE

- häufige, vielgestaltige Erkrankung.
- Inzidenz: in den letzten 50 Jahren zugenommen, in Europa bei ungefähr 1:150 bis 1:300.
- Die Zöliakie ist auch unter dem Namen glutensensitive Enteropathie (oder früher: einheimische Sprue) bekannt.
- Ätiologie: nicht ganz klar, Umweltfaktoren + genetische und immunologische Faktoren eine Rolle spielen.

ZÖLIAKIE

- 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

Pathomechanismus Zöliakie:

1. Einsickern der Gluten Peptide
2. Desaminidierung der Gliadinfragmente Präsentation durch Antigen Präsentierende Zellen
3. Ausschüttung von Cytokinen und Antikörper gegen Gliadin/
Gewebe-transglutaminase
4. Rückbildung der Darmzotten & Lymphozytose

FORMEN VON ZÖLIAKIE

- Typische“ Zöliakie
 - „Atypische“ Zöliakie: bei überwiegender Anteil der Patienten treten keine offensichtlichen Manifestationen der Malabsorption auf, sondern Symptome wie z. B. eine Anämie, Osteopenie, Infertilität oder neurologische Symptome.
 - „Asymptomatische“ oder „silente“ Zöliakie: noch größere Gruppe von Patienten, die im Wesentlichen asymptomatisch sind, bei denen sich jedoch histologische Veränderungen des Dünndarms und serologische Auffälligkeiten feststellen lassen.

Eisbergmodell

- diagnostizierte Zöliakiefälle vs undiagnostizierte.

Screening

- Immer sollten asymptomatische Angehörige ersten Grades der Patienten untersucht werden.
- Die Inzidenz beträgt bei Verwandten ersten Grades von Patienten etwa 10 %.
- Serologische Untersuchungen (Gewebe-transglutaminase [tTG-]-Antikörper)

Serologie

- Im Serum Antikörper nachweisbar
- Antigliadin-, Antiendomysium und Antitransglutaminase-Antikörper.
- Antiendomysium-Antikörper haben eine Sensitivität und Spezifität von 90–95 %.
- Das von ihnen erkannte Antigen ist die Gewebetransglutaminase, die Gliadin desaminiert, welches durch HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 präsentiert wird.
- Diese Antikörpertests werden häufig eingesetzt, um Patienten mit einer Zöliakie zu diagnostizieren.
- Falls der Test positiv ausfällt, sollte eine Biopsie der Duodenalschleimhaut erfolgen.

Histologie: Marsh-Klassifikation

- Grad I: vermehrte intraepitheliale Lymphozyten
- Grad II: Kryptenhyperplasie, Entzündung der Lamina propria
- Grad III: ausgeprägtes entzündliches Infiltrat
- a-c: zunehmende Villusatrophie

- „Marsh I - Läsion“ erlaubt nicht die Diagnose einer Sprue, bakterielle und virale Infektionen führen zu gleichartigen Veränderungen!!!
- Histologischer Schweregrad korreliert nicht mit Klinik!!!

HLA-DQ2 und HLA2-DQ8

- Nahezu alle Zöliakiepatienten exprimieren die HLA-2-Allele HLA-DQ2 und HLA-DQ8
- Umgekehrt nur ein kleiner Prozentsatz aller DQ2- oder DQ8-positiven Menschen eine Zöliakie entwickelt.
- Fehlen von HLA-DQ2 / DQ 8 schließt Sprue aus
- **in komplizierten Fällen: HLA-Typisierung!**

Diagnostik

- 1) Serologie
 - 2) Histologie
 - 3) HLA Typ?
- **Die Diagnose einer Zöliakie gilt erst dann als gesichert, wenn sich die entsprechende Symptomatik und die histopathologischen Veränderungen unter glutenfreier Ernährung zurückbilden.**
 - Sollte es unter glutenfreier Diät nicht zur erwarteten Besserung kommen, so ist zunächst an einen Diätfehler zu denken (>90%)
 - Selbsthilfegruppen (Deutsche Zöliakie-Gesellschaft; www.dzg-online.de).
 - Refraktäre Sprue (10%)

Bei Refraktäre Sprue

- 1) Diätfehler???
- 2) Laktoze Intoleranz???
- 3) Steatorrhö, als Resultat der geschädigten Mukosa im Jejunum???
Th: laktose- und fettreduzierten Diät, bis sich die Darmschleimhaut unter glutenfreier Kost wieder normalisiert hat.
- 4) Andere Ursache: auf die Elimination eines anderen Nahrungsbestandteils reagieren, wie dem Sojaprotein
- 5) Erst auf Glukokortikoide ansprechen
- 6) Nur „temporär“, das heißt die klinischen und morphologischen Veränderungen verschwinden nach mehreren Monaten oder Jahren
- 7) Auf keinen Therapieversuch ansprechen und sich fortwährend verschlechtern, mit oder ohne Nachweis möglicher Komplikationen einer Zöliakie wie dem Übergang in ein intestinales T-Zell-Lymphom.

Therapie

- lebenslanges Meiden von Gluten (< 20 ppmin der Nahrung)
- auch bei symptomarmer Sprue!
- Absolutes Verbot:
- glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Grünkern)
- glutenhaltigen Produkte (verstecktes Gluten, Fertigprodukte)
- In der Initialphase der Ernährungsumstellung Hafer ebenfalls meiden; später werden eventuell Mengen bis zu 50 g/d toleriert (individuelle Austestung)

Therapie

- Verbesserung der Zufuhr essentieller Nährstoffe 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

Erlaubte Stärkequellen sind:

Getreide:

- Reis, Mais, Kartoffeln, Leinsamen, Hirse,
- Sorghum, Amaranth, Johannisbrotkernmehl,
- Tapioka, Buchweizen

Körner / Samen / Nüsse:

- Sonnenblumenkerne, Kokosnuss, Sesam,
- Mohn, Haselnüsse, Mandeln, Walnüsse,
- Kastanien, Alfalfa

Hülsenfrüchte:

- Linsen, Erbsen, Bohnen, Erdnüsse

Perspektive:

- Erzeugung gentechnisch veränderten Weizens
- Erzeugung einer oralen Toleranz durch Zufuhr von Gliadinpeptiden mit der Nahrung welche eine gegenregulatorische, Th2 vermittelte, Immunantwort induzieren

Tropische Sprue

- Die tropische Sprue ist eine immer noch nicht ganz verstandene Erkrankung, die sowohl Einheimische als auch Zugereiste in tropischen Regionen befällt.
- chronische Diarrhö, Steatorrhö, Gewichtsverlust und Malabsorption (Folsäure und Vitamin B12)
- DG: erst nach Ausschluss infektiöser Erkrankungen durch drei negative Stuhlproben und fehlendem Nachweis von Zysten oder Trophozoiten.
- Dünndarmbiopsie: Diagnose, Befund ist nicht pathognomonisch und kann von einer Zöliakie meist nicht unterschieden werden.
- Breitbandantibiotika und Folsäure führen in den meisten Fällen zur Ausheilung, insbesondere, wenn der Patient die Tropen verlassen hat und nicht zurückkehrt.
- TH: Tetracyclin über eine Dauer von bis zu 6 Monaten

M. Whipple

- ✓ Erstbeschreibung 1907 durch George 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
- ✓ Pathomechanismus:
 - intrazelluläre Vermehrung unter bestimmten Wirtsfaktoren
 - hohe Assoziation mit HLA-B27
 - persistierende Defekte des zellulären Immunsystems (TH1 Zellen)
 - kutane Anergie auf Recallantigene

M. Whipple - Symptome

Intestinale Symptome:

- Gewichtsverlust, Durchfall, abdominelle Schmerzen, Steatorrhö

Extraintestinale Symptome

- enteropathische Arthritis/Spondylarthropathie/Sakroiliitis (häufigstes Erstsymptom) 18 %
- hypochrome Anämie
- Fieber
- Lymphadenopathie
- selten Herzbeteiligung und evtl. Endokarditis, Herzinsuffizienz
- ZNS-Beteiligung
- Polyserositis

M. Whipple - Diagnostik

- Endoskopie: wulstige Schwellung der Duodenal-SH
- Mikroskopie: PAS-positiven Makrophagen
- Transmissionselektronenmikroskopie: stäbchenförmige Bakterien
- PAS positive Einschlusskörperchen auch bei HIV mit atypischer Mykobakteriose, Darmtuberkulose
- PCR: Nachweis von Gensegmenten
/Liquordiagnostik

M. Whipple - Therapie

Initial liquorgängiges Antibiotikum i.v. für 14 Tage

- Cephalosporine (Ceftriaxon 2 x 1 g tgl.)
- Meropenem (3 x 1 g tgl.)

Im Anschluss

- orale Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethaxol 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)

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, ileale Adaptation möglich!
 - **distales** bzw. ileales Kurzdarmsyndrom: Resektion mehr als 30 cm terminales Ileum, schwer behandelbare Diarrhöe und Steatorrhoe, enorme Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, Ileumverluste > 60 cm führt zum Vit. B12 Mangel

Kurzdarmsyndrom - Ursachen

- Vaskuläre Schädigung
 - Thrombose / Embolie A. mesenterica superior
 - Thrombose der V. mesenterica superior
 - Volvulus und Strangulation
- post-operative Schädigung
 - abdominelles Trauma
 - jejunioilealer Bypass (gelegentlich i.R. Adipositaschirurgie)
- M. Crohn
- Bestrahlungsenteroopathie / Strahlenenteritis
- maligne Tumoren (Dünndarmkarzinom, Karzinoid, Lymphom)

Kurzdarmsyndrom – Klinische Symptome

- Gewichtsabnahme
- wässrige, sekretorische Diarrhoe
- Gallensäurenverlust bereits ab 25 cm term. Ileum
- Steatorrhoe bei gestörter Mizellenbildung, ab ca. 50 cm
- Laktoseintoleranz
- Anämie 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 - Therapie

- enterale Ernährung mit zumindest geringer Kalorienzufuhr („Zottenfütterung“) unbedingt beizubehalten, insbesondere in der postoperativen Zeit,
- auch wenn aufgrund der ausgedehnten Resektion eine totale parenterale Ernährung notwendig ist.
- Die enterale Resorptionskapazität eines solchen Patienten kann erst nach einigen Monaten abgeschätzt werden, wenn die Adaptation abgeschlossen ist.
- Einsatz von trophischen Hormonen, wie dem Glucagon-like Peptide 2 (GLP-2), um in dieser Situation die Resorptionskapazität zu verbessern. Eine Zulassung des Medikamentes wurde beantragt.

BAKTERIELLE FEHLBESIEDLUNG

- Ursachen:
 - Proliferation unphysiologischer Bakterien
 - Durch Stase des Nahrungsbreis bei verminderter Peristaltik (funktionelle Stase)
 - oder einer veränderten Anatomie (anatomische Stase) sowie
 - durch direkte Verbindung zwischen Dünndarm und Dickdarm ermöglicht.
 - Diese Veränderungen werden auch als Blindsacksyndrom bezeichnet.

Klinische Symptome

- Makrozytäre Anämie ist durch einen Vitamin-B12-Mangel,
- weil die meisten Bakterien Vitamin B12 für ihr Wachstum benötigen
- Bacteroides spp. dekonjugieren Gallensäuren, Steatorrhö
- Bakterien produzierte Enterotoxine eine sekretorische Diarrhö verursachen

Diagnostik

- Anamnese
- H₂-Atemtest mit Laktulose (einem nicht resorbierbaren Disaccharid)
- CT/MR Enteroklyse

Therapie

- chirurgische Sanierung der anatomischen Blindschlinge
- Metronidazol, Amoxicillin/Clavulansäure oder Cephalosporine



- HIV-Serologie immer bei chronischem Durchfall