

Malabsorption bei hereditären Störungen des Kohlenhydrat- und Aminosäuren-Stoffwechsels

Von

F. LINNEWEH

Universitäts-Kinderklinik Marburg/Lahn

(Eingegangen am 30. März 1968)

Eine schwere Malabsorption, deren Ursache in einer Membrantransportstörung innerhalb der Dünndarm-Mucosazelle zu suchen ist, wird am Beispiel der Monosaccharid-Malabsorption demonstriert; bei dieser hereditären Krankheit handelt es sich um eine Diarrhoe infolge einer Resorptionsstörung für Glucose und Galaktose. Der biochemische Defekt, der nicht genau bekannt ist, stört die Absorption der durch passive Diffusion transportierten Fruktose, Mannose, Pentose und Xylose nicht. Diese Kinder sind mit Fruktose als die einzige Kohlenhydratquelle und später auch mit Inulin enthaltenden pflanzlichen Produkten (Topinambur) zu ernähren. Als Beispiele der Malabsorption bei hereditären Anomalien des Aminosäuren-Stoffwechsels werden die Phenylketonurie, die Cystinurie und die Hartnup-Krankheit erörtert und ihre charakteristischen biochemischen und klinischen Zeichen besprochen.

Wir haben uns als Ärzte angewöhnt, den Begriff der »Malabsorption« allzu regelmäßig mit dem der »Dyspepsie«, d.h. einer pathologischen Zusammensetzung der von den Mucosazellen, dem Pankreas und der Galle produzierten Verdauungssäfte in Zusammenhang zu bringen — oder vorauszusetzen, daß ein wichtiges Symptom der Malabsorption die akute oder chronische Diarrhoe sein müsse.

Die folgenden Ausführungen sollen von diesen verbreiteten Vorstellungen ablenken und zeigen, daß beide — entweder eine pathologische Zusammensetzung der Verdauungssäfte oder das Symptom der Diarrhoe — keine unbedingten Voraussetzungen für die Annahme einer Malabsorption sein müssen. Eine schwere Malabsorption, deren Ursache in einer Membran-

transportstörung innerhalb der Mucosazelle des Dünndarmes zu suchen ist, möchte ich am Beispiel der *Monosaccharid-Malabsorption* demonstrieren.

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine chronische Diarrhoe infolge einer Resorptionsstörung für die Monosaccharide Glucose und Galaktose. Die ersten Fälle dieser Erkrankung wurden aus Schweden [6, 7], Frankreich [5] und Deutschland [12] beschrieben. Weitere Fälle wurden später aus Australien [2] und Amerika [13, 16] mitgeteilt. Bis jetzt sind etwa 10 Fälle bekannt. Alle bisherigen Beobachtungen weisen auf einen autosomal-rezessiven Erbgang hin.

Der biochemische Defekt der intestinalen Glucose- und Galaktose-

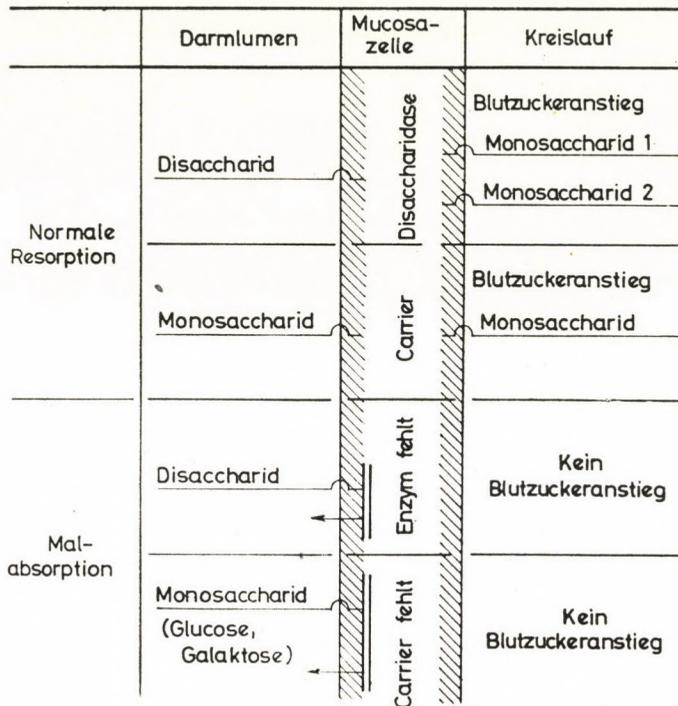


ABB. 1. Normaler und pathologischer Transport durch die Darmschleimhaut bei Mono- und Disacchariden

resorption ist im einzelnen noch nicht genau bekannt. Normalerweise werden diese beiden Zucker aktiv, d.h. gegen ein Konzentrationsgefälle durch die Darmschleimhautzelle transportiert [3], doch sind die daran beteiligten Faktoren noch nicht genügend aufgeklärt. Es wird angenommen, daß ein Na-abhängiger Carrier unter Mitwirkung des ATP den Transport der Monosaccharide Glucose und Galaktose durch die Mucosazelle bewirkt (Abb. 1) und eine bestimmte Hexosestruktur dafür Voraussetzung ist (Abb. 2). Es gibt jedoch keinen Zweifel darüber, daß die regelmäßige Kombination beider Defekte ein Beweis für den gemeinsamen, gleichartigen

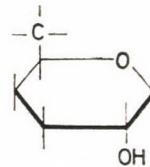


ABB. 2. Hexosestruktur bei aktivem Transport durch die Mucosazelle mit einem Carrier

Transportmechanismus ist und hier die klinische Pathologie der Physiologie bessere Beweise gibt, als diese selbst erbringen kann. — Der gestörte Glucose-Galaktose-Transport läßt sich durch Markierungsversuche in vivo [11] und radiographische Untersuchungen an biotisch gewonnenen Dünndarmzotten in vitro [16] nachweisen. Mit radiomarkierten Zuckern

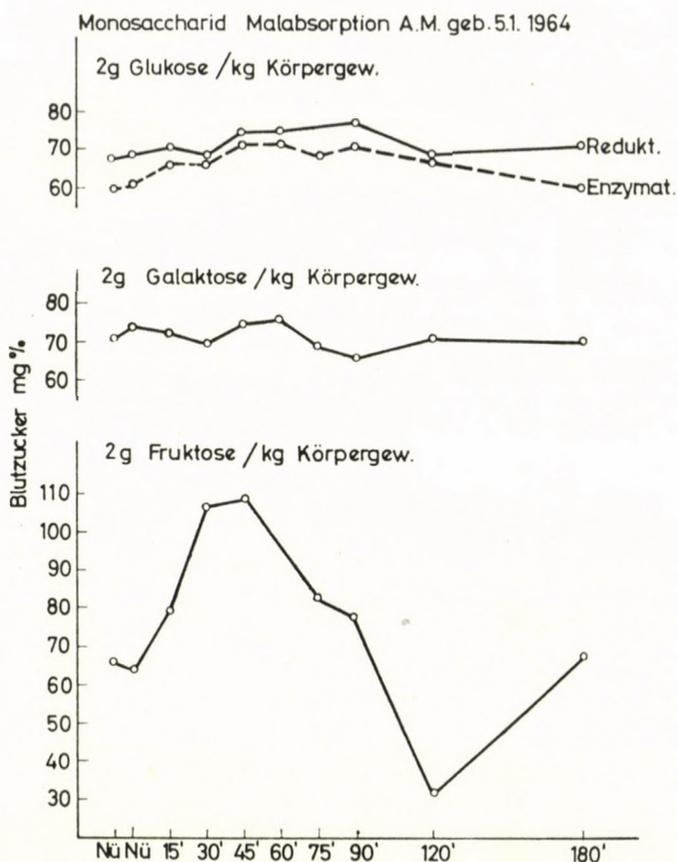


ABB. 3. Blutzucker-Kurven bei Monosaccharid-Malabsorption nach Belastung mit Monosacchariden

konnten wir zeigen, daß etwa 4–8% des Zuckers trotz des Defektes die Darmwand passiert, vielleicht auf Grund der Restaktivität des noch hypothetischen Carriers oder durch Diffusion [11]. Die Resorption der wahrscheinlich durch »passive« Diffusion transportierten Fruktose und der auf gleiche Weise resorbierten Mannose, Pentose und Xylose ist nicht gestört.

Das klinische Bild ist durch eine bald nach der Geburt — sowohl bei Ernährung mit Muttermilch als auch

mit anderen üblichen Säuglingsnahrungen, die Laktose, Saccharose, Maltose, Stärke und Glucose enthaltene Diarrhoe gekennzeichnet. Die Stühle sind wäßrig, sauer (pH unter 5,5) und enthalten vermehrt Glucose, Galaktose, Milchsäure und andere organische Säuren. Bei einigen Kindern besteht auch eine intermittierende Glucosurie, die eine gleichzeitige Störung im renalen Glucosetransport vermuten läßt. Alle in der Klinik bei Diarrhoen üblichen diätetischen Maßnahmen bleiben erfolglos,

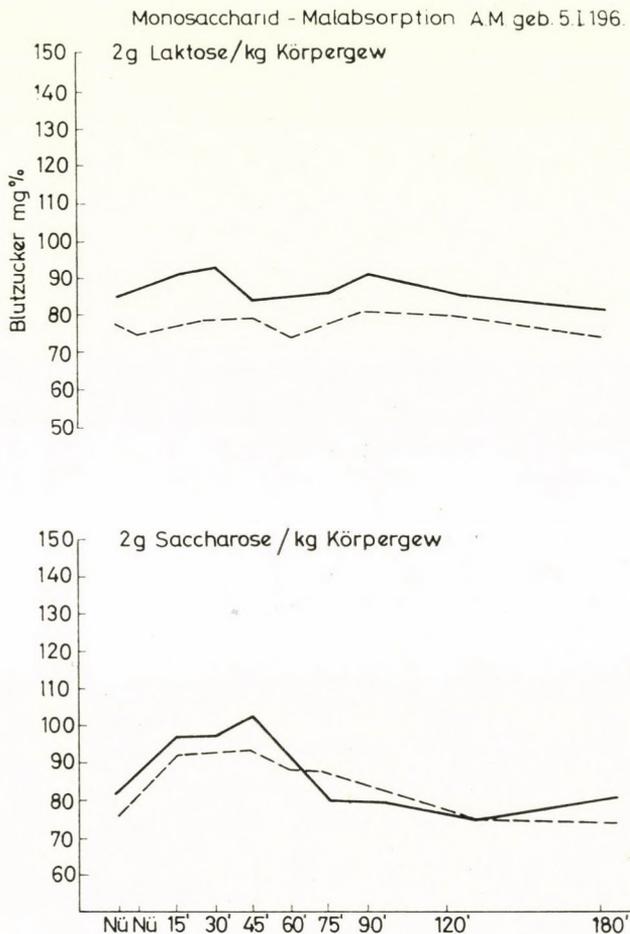


ABB. 4. Blutzucker-Kurven bei Monosaccharid-Malabsorption nach Belastung mit Disacchariden

und es entwickelt sich, wenn die Diagnose nicht gestellt wird, rasch eine Dehydration und Dystrophie. Die Kinder sind in diesem Stadium nur durch parenterale Ernährung am Leben zu erhalten.

Die aus der Anamnese und den erfolglosen Therapieversuchen zu vermutende Diagnose läßt sich durch das Fehlen eines Blutzuckeranstieges nach Belastung mit 2 g/kg Glu-

cose, Galaktose und Laktose sichern (Abb. 3). Nur nach Fruktosebelastung kommt es zu einem deutlichen Blutzuckeranstieg, der den von Normalpersonen übertreffen kann. Auch die Belastung mit Saccharose bewirkt infolge des resorbierten Fruktoseanteils einen Blutzuckeranstieg (Abb. 4). Diese Belastungsproben sollten in einer durchfallfreien Phase vorgenommen werden, da sie nur unter dieser

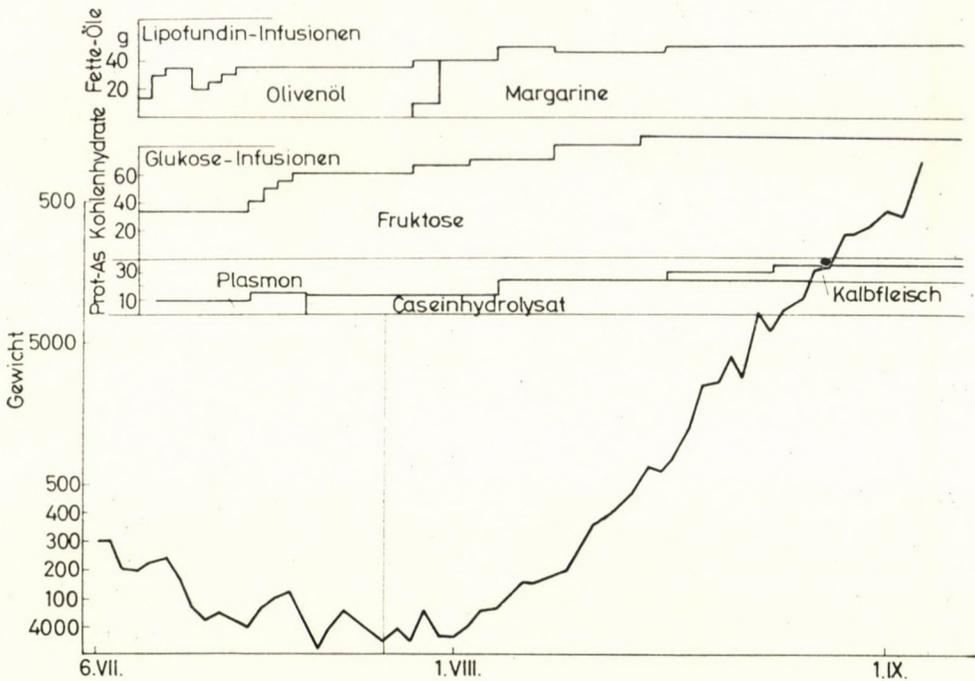


ABB. 5. Ernährung und Gewichtskurve bei einem Fall von Monosaccharid-Malabsorption

Bedingung einen diagnostischen Wert haben und meist auch ein akutes Rezidiv verursachen.

Die Therapie mit einer weitgehend synthetischen Diät, die als einziges Kohlenhydrat in größeren Mengen zunächst nur Fruktose enthalten darf, führt zu einem raschen Sistieren der Durchfälle und ermöglicht ein gutes Gedeihen der Kinder. Da Milch nicht toleriert wird, muß das Milcheiweiß beim jungen Säugling durch Proteinhydrolysate, später durch püriertes Fleisch ersetzt werden (Abb. 5, 6). An Stelle des Milchfettes treten Margarine oder pflanzliche Öle. Als Hauptkohlenhydratquelle fungiert weiterhin die Fruktose. Schon bei älteren Säuglingen, besonders aber jenseits des

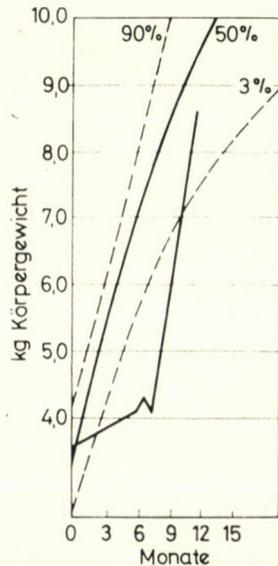


ABB. 6. Gewichtsanzstieg bei einem Fall von Monosaccharid-Malabsorption bei diätetischer Behandlung auf Fruktose-Basis

Säuglingsalters und beim Erwachsenen kann diese teilweise in Form des polymeren Inulin, in natürlicher Form als Topinambur, Artischocken und einigen anderen pflanzlichen Produkten gegeben werden, die Inulin enthalten. Vitamine und Mineralien müssen mit den Nahrungsgemischen ausreichend zugeführt werden. Begrenzte Mengen von Obst und Gemüse, die empirisch ermittelt werden müssen, können bereits vom Säuglingsalter ab zugeführt werden. Wir konnten mit Hilfe einer als Monosaccharid nur Fruktose enthaltenden Kost gutes Gedeihen erzielen.

Die Prognose der Monosaccharid-Malabsorption ist ohne diätetische Therapie offenbar schlecht, da Familienangehörige der bisher bekannten Patienten mehrfach an therapieresistenter Diarrhoe im frühen Säuglingsalter verstorben sind [5, 6, 7]. Zur Frage einer spontanen Besserung mit zunehmendem Alter liegen noch keine Erfahrungen vor.

*

Das Motiv für das zweite Thema, die Malabsorption bei hereditären Anomalien des Aminosäuren-Stoffwechsels, liegt darin, zu zeigen, daß die klinische Folge einer Malabsorption nicht eine Dyspepsie oder ein anderes intestinales Syndrom sein muß, sondern eine Schädigung ganz anderer Organe bewirken kann, ohne daß irgendein klinisches Symptom auf die Malabsorption hinweisen muß. Dies trifft für die Aminosäuren-Malabsorption bei hereditären Störungen

des Aminosäuren-Stoffwechsels zu.

Im folgenden soll zunächst über unsere Studien zur Pathogenese der *Phenylketonurie* berichtet werden, deren Hauptsymptom der Schwachsinn ist. Es hat sich gezeigt, daß im Plasma der Kranken eine Verminderung der essentiellen Aminosäuren bis auf 50% besteht, von der wir annehmen, daß sie eine Folge der exzessiven Erhöhung des Phenylalanspiegels auf etwa den 30fachen Wert ist [9] (Abb. 7).

Als Ursache dieses Aminosäuren-Defizites kam entweder ein erhöhter renaler Verlust oder eine verminderte Darmresorption in Frage. Nachdem wir nachgewiesen hatten, daß die renalen Aminosäuren-Clearances normal sind, wandten wir uns der Frage der Darmresorption von Aminosäuren bei Phenylketonurie zu und fanden, daß ³H-markiertes Leucin und -Arginin vom Phenylketonuriker schlechter resorbiert werden als bei gesunden Kontrollen (Abb. 8, 9). Nach diesen Befunden mußten wir durch eine etwas größere Zahl von Fällen (n = 10) diesen Befund sichern. Allerdings war es aus meßtechnischen Gründen notwendig, die Dosis von 23 bzw. 33 auf 50 μ C/kg zu erhöhen, wodurch die Differenz gegenüber den Kontrollen zwar geringer wurde, aber im Prinzip bestehen blieb.

In einem Tierversuch, in dem wir die Phenylalanin-Vermehrung, wie sie beim kranken Kinde besteht, diätetisch bei Ratten nachahmten, ließ sich ferner zeigen, daß intraperitoneal appliziertes ³H-Leucin gegenüber

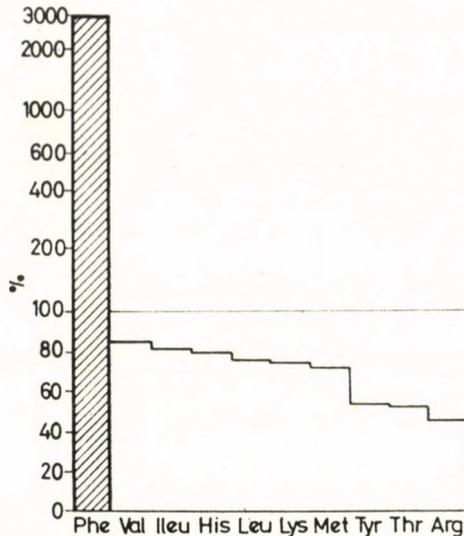


ABB 7. Verminderung essentieller Aminosäuren bei Phenylketonurie mit 30fach erhöhtem Phenylalaninspiegel im Plasma

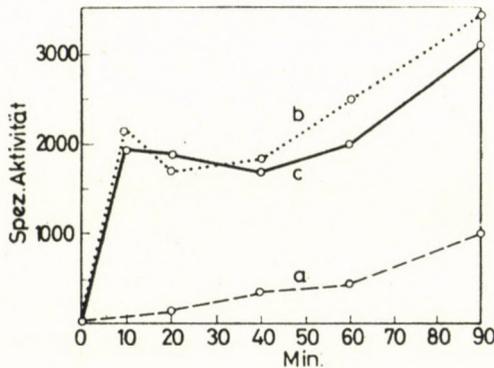


ABB. 8. Spezifische Serumaktivität nach oraler Belastung mit Tritium-L-Leucin bei einem 7 Jahre alten Patienten mit Phenylketonurie (a = vor der Diät, b = nach diätetischer Einstellung, c = Kontrollperson)

Kontrolltieren im Serum nur eine Aktivität von 40% erreichte. Außerdem konnte von dem ^3H -Leucin in die Ganglienzellen der phenylalaninüberladenen Ratten viel weniger hineingelangen, wodurch die Proteinsynthese in den Ganglienzellen vermindert wurde [10] (Abb. 10, 11).

Die pathogenetische Bedeutung unserer Befunde sehen wir darin, daß die Hirnzellen der Kinder mit Phenylketonurie in ihrer Differenzierungsphase einem Defizit an essentiellen Aminosäuren ausgesetzt sind und dadurch die Intelligenzentwicklung gestört wird. Der seit langem disku-

tierte toxische Effekt des Phenylalans scheint demnach in einer generalisierten Transportstörung für Aminosäuren zu liegen, bei welcher die Verminderung der Darmresorption die initiale Phase darstellt.

Unsere Befunde einer gestörten Resorption von Leucin und Arginin

Da es in Wasser schwer löslich ist, kristallisiert es bei der Harnkonzentrierung, ganz besonders in saurem Urin. Prognostisch ungünstig ist diese hereditäre Stoffwechsellanomalie nur, wenn sich Harnsteine bilden und diese eine Pyelonephritis zur Folge abhen.

Seit langem ist bekannt, daß außer

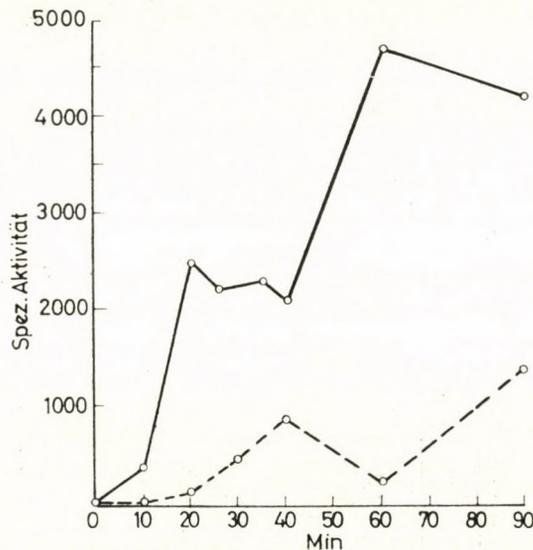


ABB. 9. Orale Belastung mit Tritium-L-Arginin bei Phenylketonurie vor der Therapie (o—o—o) und nach diätetischer Einstellung ($33 \mu\text{C}/\text{kg}$ Körpergewicht) (o—o)

im Dünndarm der Patienten mit Phenylketonurie haben eine Bestätigung und Ergänzung durch die Untersuchungen gefunden, die das gleiche bei einer dritten Aminosäure, nämlich Tryptophan, nachweisen konnten [17] (Abb. 12).

Von dem zweiten Beispiel dieser Kategorie, der *Cystinurie*, ist bekannt, daß dabei hexagonale Kristalle im Urin ausgeschieden werden, weil das glomerulär filtrierte Cystin tubulär nicht rückresorbiert werden kann, wie das normalerweise der Fall ist.

der Cystinausscheidung, die der Krankheit ihren Namen gegeben hat, auch die übrigen 3 Diaminokarbonsäuren, nämlich Lysin, Arginin und Ornithin im Harn ausgeschieden werden. Als die gesammelten Urine solcher Patienten chemisch aufgearbeitet wurden, fand man auch die Diamine, Cadaverin und Putrescin, die decarboxylierten Derivate der oben genannten Diaminosäuren (Abb. 13). Es lag nahe anzunehmen, daß diese Produkte durch bakterielle Zersetzung des Urins während der Sammelperiode entstan-

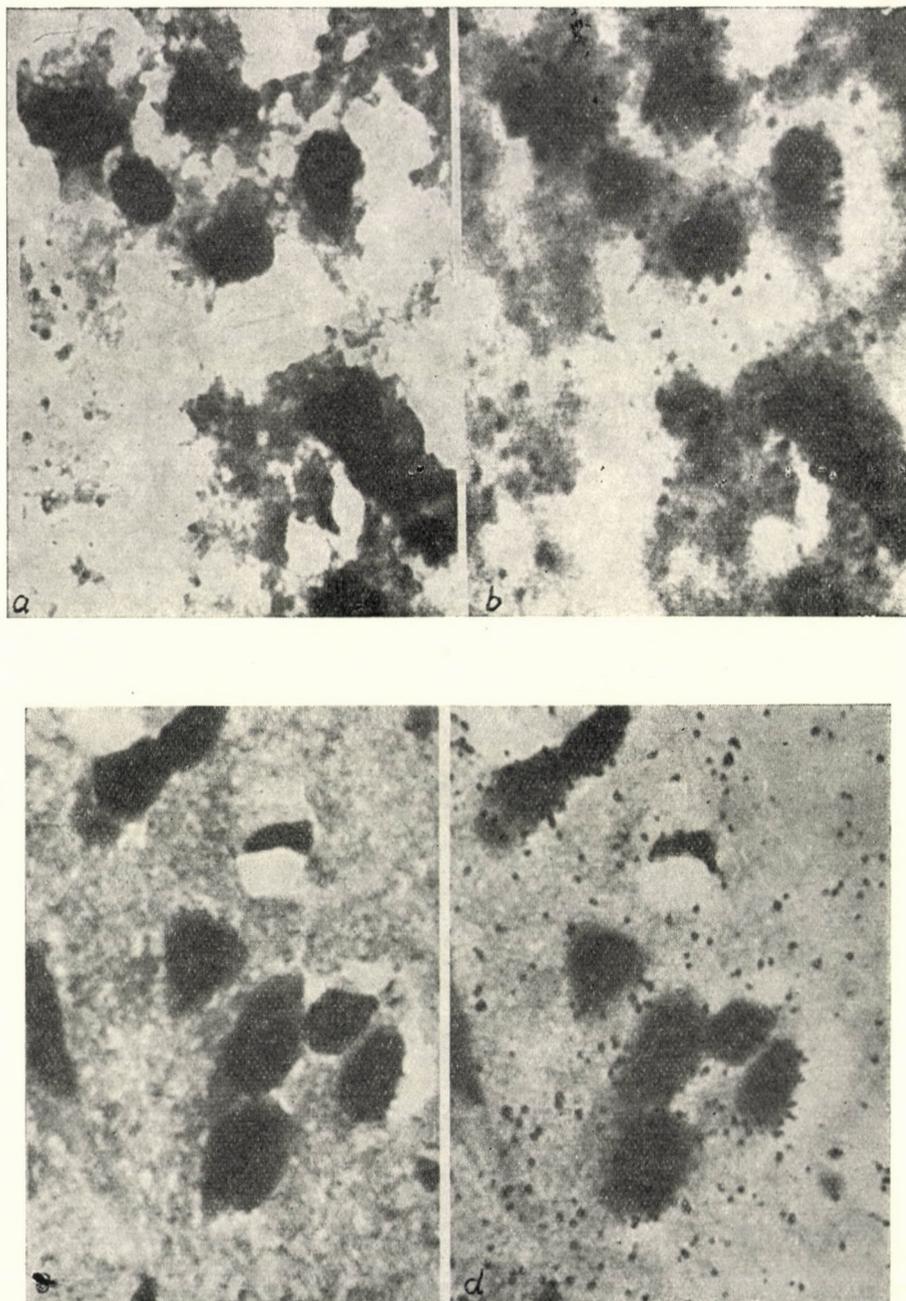


ABB. 10 und 11. Rattenhirn-Autoradiographie vor (a und c) und 1 Stunde nach intraperitonealer Applikation von $20 \mu\text{C } ^3\text{H-L-Leucin pro kg}$ (b = normal, d = nach Überlastung des Tieres durch vorherige hohe Phenylalaningaben)

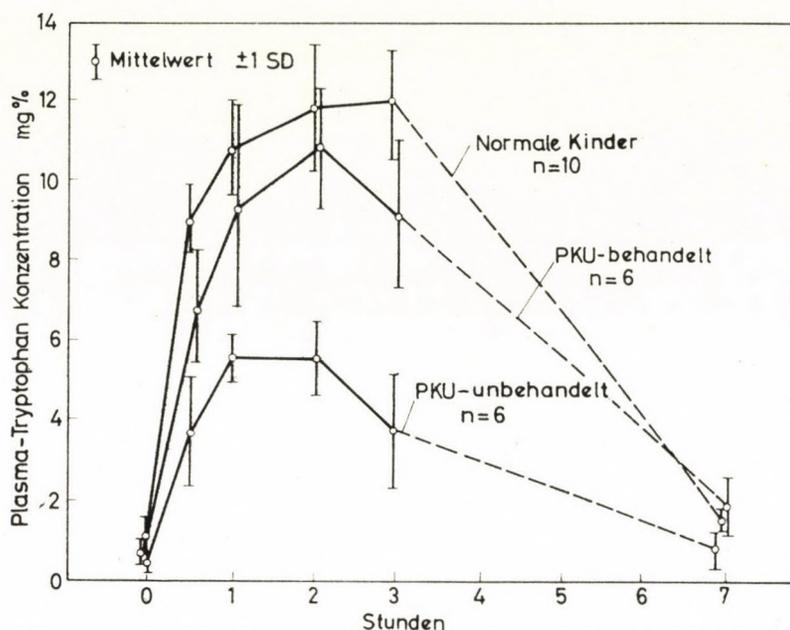


ABB. 12. Tryptophan-Belastung (oral 100 mg/kg) bei normalen und phenylketonurischen (unbehandelten und behandelten) Kindern

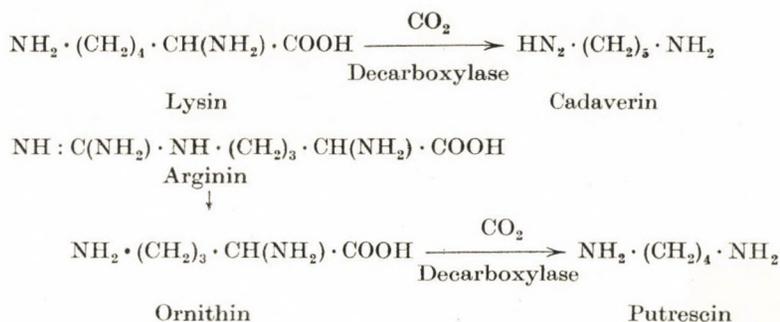


ABB. 13. Bakterielle Dekarboxylierung im Darm von Lysin und Arginin zu Cadaverin und Putrescin

den waren. Als dann aber nachgewiesen wurde, daß die Diaminosäuren vom Dünndarm nicht genügend resorbiert werden [15], wurde klar, daß die bakterielle Dekarboxylierung im Darm stattfindet und Cadaverin und Putrescin als solche resorbiert und im

Urin ausgeschieden werden. Der Resorptionsdefekt ist niemals so groß, daß ein Defizit etwa an der essentiellen Aminosäure Lysin im intermediären Stoffwechsel und bei der Proteinsynthese auftreten kann. Aber bei einer Belastung mit größte-

ren Mengen, als mit der Nahrung angeboten werden, wird der Resorptionsdefekt deutlich (Abb. 14). Es hat sich ferner zeigen lassen, daß durch die ständige Anwesenheit der Diaminosäuren die Coliflora des Colons auf induktivem Wege sehr stark dekarboxylasehaltige Stämme entwickelt, die normalerweise nicht vorhanden

die eine pellagraähnliche Photodermatose, Anfälle cerebellarer Ataxie, Halluzinationen, Nystagmus und andere neurotoxische Symptome zeigt [1]. Neben einer massiven Aminosäuren-Ausscheidung im Urin findet sich eine Malabsorption für die Aminosäure Tryptophan, die analog den Vorgängen bei der Cystinurie im

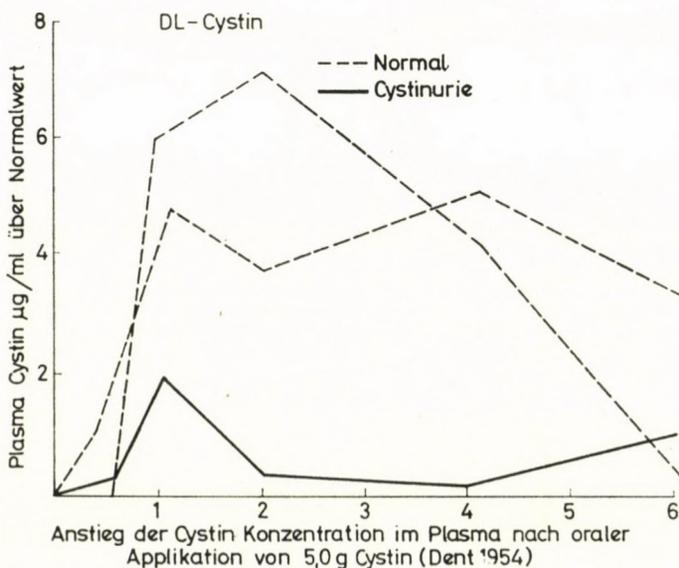


ABB. 14. Cystinbelastung (5,0 g) mit Anstieg des Plasma-Cystins bei normalen (---) und einem Kinde mit Cystinurie (—)

sind. Die Möglichkeit, daß aus anderen Aminosäuren ebenfalls Amine, und zwar pharmakologisch sehr aktive — wie etwa Histamin, Tyramin u.a. — durch diese Dekarboxylasen entstehen, wirkt sich dank der für ihren Abbau vorhandenen Enzyme klinisch nicht aus.

Als drittes und letztes Beispiel möchte ich die *Hartnup-Krankheit* nennen, die erstmals 1956 bei der englischen Familie mit Namen Hartnup beobachtet wurde und

Colon bakteriell verändert und zu Indolkörpern abgebaut wird. Es entstehen in großer Menge Indikan, Indolessigsäure und Indolmilchsäure. Eine Tryptophanbelastung steigert die Bildung dieser Metaboliten, die auf die Hirnzellen toxisch wirken und die zentralnervösen Symptome auslösen.

Da die Vermehrung der Indolkörper aber auch die Nikotinsäureamid-Bildung hemmt, ist es sehr schwierig, die Pathogenese aller Symptome ein-

heitlich zu sehen. So ist ungeklärt, ob die Aminoacidurie ein nephrotoxisches Symptom ist oder selbständig genetisch auftritt.

Abschließend sei kurz erwähnt, daß die Zahl der Krankheiten, bei denen eine gleichzeitige Störung der Darm- und Nierentubulusfunktion besteht, immer größer wird und zu der Hypothese führt, daß beide Schranken über

die gleichen Transportmechnismen verfügen, obwohl sie strukturell ganz verschieden sind.

Es sei mit dem Hinweis geschlossen, daß die Malabsorption diagnostisch nicht immer leicht zu erkennen ist und vielseitige Folgen haben kann, die ätiopathogenetisch gar nicht an eine Malabsorption denken lassen.

LITERATUR

1. BARON, D. N., DENT, C. E., HARRIS, H., HART, E. W. and JEPSON, J. B.: Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino aciduria and other bizarre biochemical features. *Lancet* **II**, 421 (1956).
2. ANDERSON, C. M., KERRY, K. R. and TOWNLEY, R. R. W.: An inborn defect of intestinal absorption of certain monosaccharides. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 1 (1965).
3. CRANE, R. K.: Intestinal absorption of sugars. *Physiol. Rev.* **40**, 789 (1960).
4. EGGERMONT, E. and LOEB, H.: Glucose-galactose-intolerance. *Lancet* **II**, 343 (1966).
5. LAPLANE, R., POLONOWSKI, C., ETIENNE, M., DEBRAY, P., LODS, J. C. and PISSARO, B.: L'intolérance aux sucres a transfert intestinal actif. (Ses rapports avec l'intolérance au lactose et le syndrome coeliaque). *Arch. franç. Pédiat.* **19**, 895 (1962).
6. LINDQUIST, B., MEEUWISSE, G. and MELIN, K.: Glucose-galactose-malabsorption. *Lancet* **II**, 666 (1962).
7. LINDQUIST, B. and MEEUWISSE, G.: Chronic diarrhoea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta paediat.* (Uppsala) **51**, 674 (1962).
8. LINNEWEH, F.: Unverträglichkeit von Nahrungseiweiß und Zuckern auf der Basis cellularmetabolischer Defekte. *Klin. Wschr.* **43**, 1 (1965).
9. LINNEWEH, F. und EHRLICH, M.: Zur Pathogenese des Schwachsinnns bei Phenylketonurie. *Klin. Wschr.* **40**, 225 (1962).
10. LINNEWEH, F., EHRLICH, M., GRAUL, E. H. und HUNDESHAGEN, H.: Über den Aminosäuren-Transport bei phenylketonurischer Oligophrenie. *Klin. Wschr.* **41**, 253 (1963).
11. LINNEWEH, F., GRAUL, E. H. und BODE, H. H.: Über die Restaktivität defekter Enzyme bei hereditärer Mono und Disaccharid-Malabsorption. *Schweiz. med. Wschr.* **96**, 424 (1966).
12. LINNEWEH, F., SCHAUMLÖFFEL, E. und BARTHELMA, W.: Angeborene Glucose- und Galaktose-Malabsorption. *Klin. Wschr.* **43**, 405 (1965).
13. MARKS, J. F., NORTON, J. B. and FORDTRAN, J. S.: Glucose-galactose-malabsorption. *H. J. Pediat.* **69**, 226 (1966).
14. MEEUWISSE, G. and DAHLQUIST, A.: Glucose-galactose malabsorption. *Lancet* **II**, 858 (1966).
15. MILNE, M. D., ASATOOR, A. M., EDWARDS, K. D., G. and LOUGHRIDGE, L. W.: The intestinal absorption defect in cystinuria. *Gut* **2**, 323 (1961).
16. SCHNEIDER, A. J., KINTER, W. B. and STIRLING, C. E.: Glucose-galactose malabsorption: report of a case with autoradiographic studies of a mucosal biopsy. *New Engl. J. Med.* **274**, 305 (1966).
17. YARBRO, M. and ANDERSON, J. A.: L-tryptophan metabolism in phenylketonuria. *J. Pediatr.* **68**, 895 (1966).

Prof. Dr. F. LINNEWEH
 Universitäts-Kinderklinik
 355 Marburg a. d. Lahn, Deutschhausstr. 12