

Kachexie und Mangelernährung

DGKJ-Kurs Pädiatrische Ernährungsmedizin
24.2.2022

michael.krawinkel@uni-giessen.de

1

THREE FACES OF MALNUTRITION, 2021

STUNTING



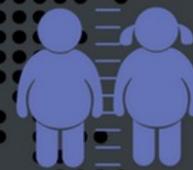
149 million
children under 5 are
affected by *stunting*
(too short for their age)

WASTING



45 million
children under 5 are
affected by *wasting*
(too thin for their height)

OVERWEIGHT



39 million
children under 5 are
affected by *overweight*



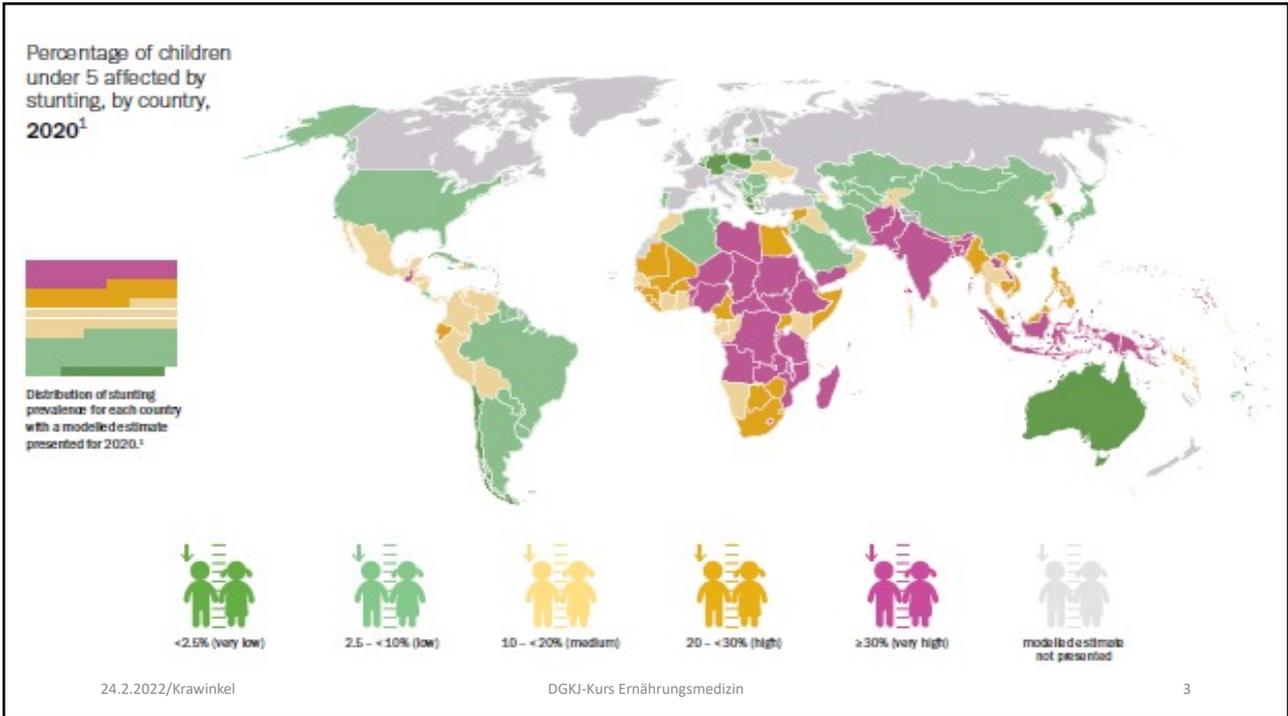
Joint Child Malnutrition Estimates, 2021

24.2.2022/Krawinkel

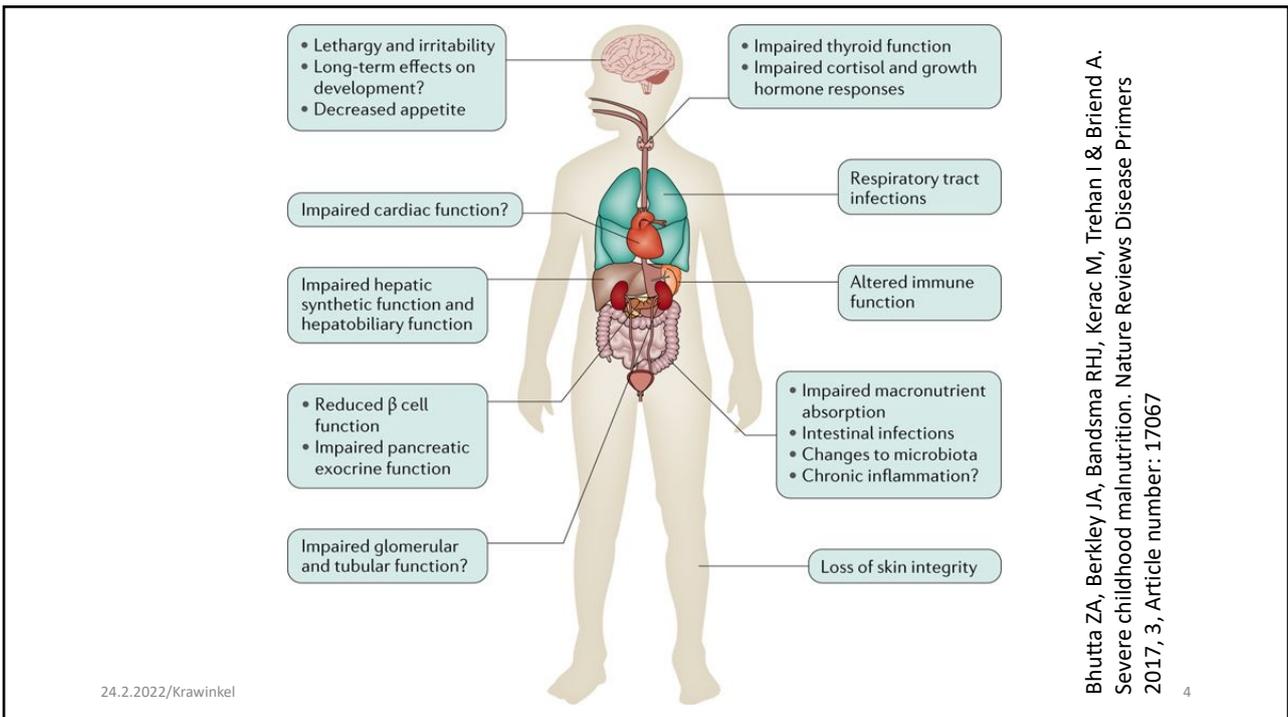
DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

2

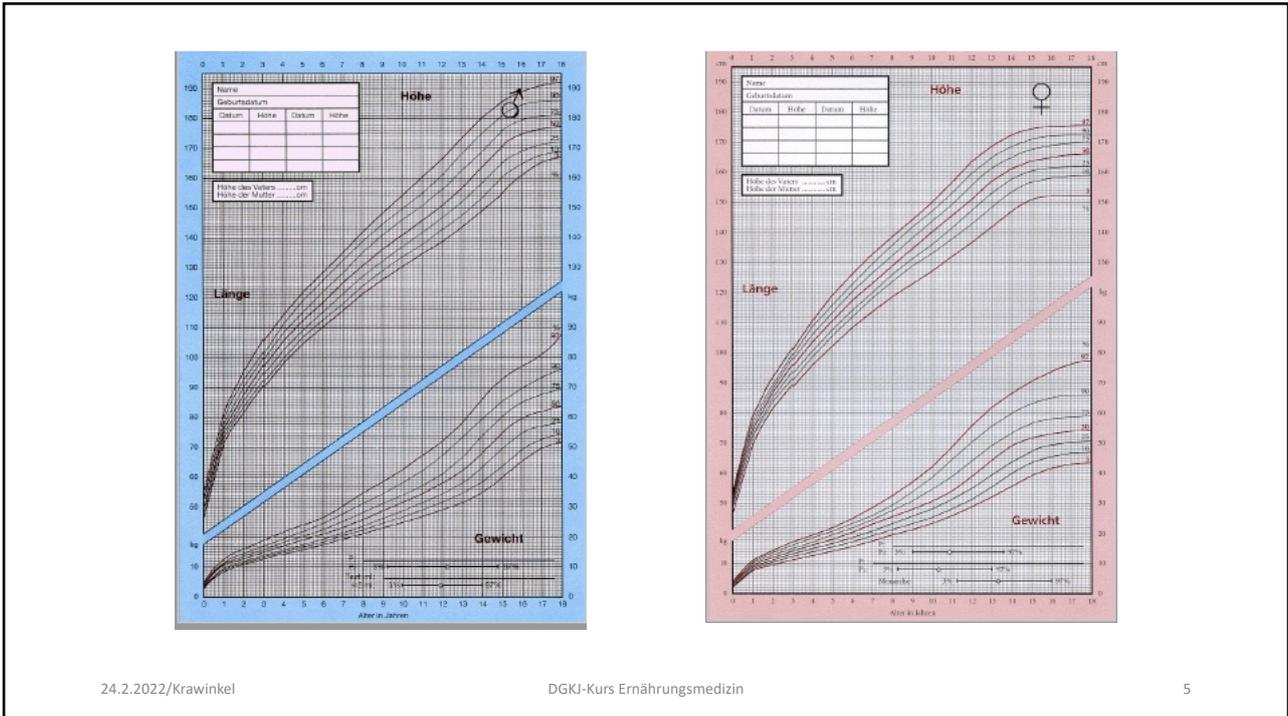
2



3



4



5

PRAXISTIPP

- Bei der Beurteilung des Körpergewichts ist zu berücksichtigen, ob **Ödeme oder Aszites** vorliegen, da durch Wasser mit seinem hohen spezifischen Gewicht fälschlich das Körpergewicht weniger niedrig erscheint.
- Wenn als Indikator für den Ernährungszustand das Verhältnis von Körpergewicht zu Körperlänge (Weight/Height) beurteilt wird, ist zu beachten, dass es bei niedriger Länge und niedrigem Gewicht zu einer **Pseudonormalisierung** des Indikators kommt, d. h. er ist nur bei akuter Unterernährung einsetzbar.
- Neben dem Wiegen und der Längenmessung hat der **mittlere Oberarmumfang** praktische Bedeutung, zum einen wegen der geringen Änderung zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr, einer besonders sensiblen Periode für die Entwicklung von Mangelernährung, zum anderen kann er leicht gemessen werden.

Z-scores for weight for age, weight for height and height for age
in Honduran infants (Data from Martorell and D'Gara, 1985)

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

6

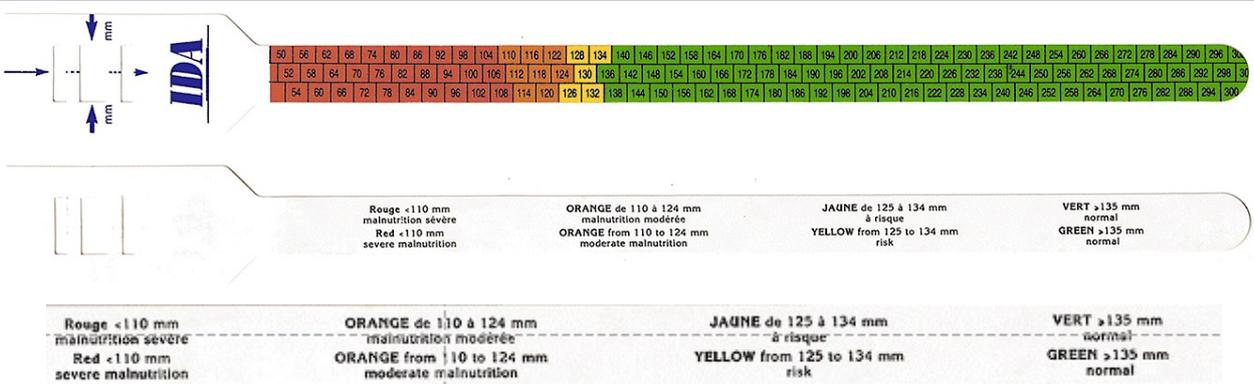


24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

7

7



24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

8

8

Marasmus (schwere Unterernährung mit Auszehrung)	Kwashiorkor (schwere Unterernährung im Kindesalter mit Ödemen)
Auszehrung	Auszehrung
Muskelschwund	Muskelschwund
Progerie-Aspekt	schütteres, depigmentiertes Haar
ausladendes Abdomen	Ödeme, Aszites
Analprolaps möglich	Pigmentierungsstörung
tief liegende Augen	Ulzerationen der Haut
trianguläres Gesicht	cushingoides Gesicht
Hungeräußerung	Apathie oder Weinerlichkeit
wach, aufmerksam	Bewusstseinstörung

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

9

9

Bei einer zu geringen Aufnahme von Nahrungsenergie wird Fett abgebaut

- Fettgewebe dient als „Wärmedämmung“, d. h. ein Verlust an Fettgewebe manifestiert sich in Hypothermie bzw. erhöhtem Kohlenhydratbedarf für die Wärmeproduktion des Organismus.

- Fettgewebe hat als „Baufett“ weitere funktionelle Eigenschaften, deren Ausfall symptomatisch wird: Der retrobulbäre Fettpropf in der Orbita hält den Augapfel in Position; bei Einschmelzen wirken die Augen „eingesunken“. Der perianale Fettmantel fixiert den Enddarm im kleinen Becken, d. h. bei Einschmelzen dieses Gewebes kommt es zum Analprolaps.

- Fettgewebe ist ein Wasserspeicher für den Organismus. Bei Untergewicht erhöht sich daher nach Wasserverlust im Rahmen einer Diarrhö das Risiko einer schweren Dehydratation bzw. eines Volumenmangelschocks.

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

10

10

Fettsäureabbau

Bei kalorischer Unterversorgung des Organismus entsteht eine katabole Stoffwechsellage, bei der zunächst die Glykogen- und Fettspeicher entleert werden. Lipolytisch wirken auch von Tumoren gebildete Faktoren. In der Leber wird der Fettsäureabbau über die PPAR α und δ reguliert. Auch das Fasten induziert katabole Enzyme.

Im Hungerstoffwechsel verändern sich der Kohlenhydrat-, Lipid- und Proteinstoffwechsel, deren Regulation erst teilweise verstanden ist. Die im Katabolismus anfallenden Substrate stimulieren Abbauprozesse und wirken durch Aktivierung von Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) und Enzymen. In der Folge kommt es zu Organveränderungen, die die Funktion beeinträchtigen, z. B. Herzmuskelsuffizienz und Leberfunktionsstörungen.

► Tab. 1 Klinisch-chemische Blutbefunde bei Untergewicht und schwerer Mangelernährung.

Parameter	Untergewicht	schwere Mangelernährung
Gesamteiweiß	↔	↓
Präalbumin	↔	↓
Retinol-Bindungsprotein	↔	↓
Natrium	↑	↑
Kalium	↓	↓

24.2.2022/Krawinkel

DGJK-Kurs Ernährungsmedizin

13

13

THE LANCET [Nov. 16, 1935 1151] NOTES, COMMENTS, AND ABSTRACTS

KWASHIORKOR
A NUTRITIONAL DISEASE OF CHILDREN ASSOCIATED WITH A MAIZE DIET
By CICELY D. WILLIAMS, B.M. Oxon., M.R.C.P., D.T.M. & H. Lond.

finding is an extreme fatty infiltration of the liver. Cases seen very early react well and promptly to an improved diet, rich in accessory substances. Nestlé's sweetened condensed milk with cod-liver oil and malt seemed to be the most successful line of treatment. Unfortunately the condition is an insidious one, and once the dermatitis has set in there is not much hope of recovery. Butter, eggs, tomato, orange, liver.

no milk or yeast, whereas the diet of the children described above usually includes milk, though its quality is probably defective; and akassa and kenki do contain yeast, which have not, however, yet been cultured or tested for biological value.¹¹ 12

Other definitions.—Kwashiorkor cannot be due to deficiency of vitamin C or vitamin B, because the victims show no evidence of either scurvy or beriberi. No tests for mineral or protein deficiencies have yet been made.

Pellagra has in common with kwashiorkor the occurrence of oedema, same at corners of mouth and

1. Williams, C. D. J. Arch. Dis. Child., 1932, vii, 423.
2. Filar-Sol, H., and Peterson, D.: Diseases of Children, London, 1934.
3. Wilson, J. R., and Dubois, R. G.: Amer. Jour. Dis. Child., 1932, xlvii, 191.
4. Fildes, R. W., and Dubois, R. G.: Arch. Int. Med., 1931, 197, 607.
5. Andrews, G. C.: Diseases of the Skin, London, 1926, p. 561.
6. Wilson, J. R.: Brit. Med. Jour., 1933, lvi, 987.
7. Wilson, J. R.: Brit. Med. Jour., 1933, lvi, 984.
8. Wilson, J. R.: Brit. Med. Jour., 1933, lvi, 984.
9. Mackay, H. M. M.: Arch. Dis. Child., 1934, ix, 65.
10. Greenfield, S.: Brit. Med. Jour., 1934, lvi, 117.
11. Wilson, J. R.: Brit. Med. Jour., 1934, lvi, 117.
12. Wilson, J. R.: A and B Avitaminosis Diseases of Sierra Leone, London, 1935.

13. Epp, G. W.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med., 1928-29, xxi, 117.
14. Gellera, J.: Pub. Health Reports, 1927, xlii, 518.
15. Baum, S. H.: Mod. Life, 1933, xl, 174.
16. Wilson, J. R.: Nutrition and Energy, London, 1934.
17. Wilson, J. R.: Nutrition Abstracts and Reviews, 1934, iv, 10.
18. Gellera, J., Whicker, S. A., and Spingarn, R.: Pub. Health Reports, 1934, xlii, 518.
19. Wilson, J. R.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med., 1934-35, viii, 110.
20. Wilson, J. R.: Nutrition Abstracts and Reviews, 1935-36, v, 32.
21. Wilson, J. R.: Jour. Egypt. Med. Assoc., 1932, xv, 605.
22. Wilson, J. R.: Jour. Egypt. Med. Assoc., 1932, xv, 606.
23. Whicker, S. A.: South Med. Jour., 1933, xxvi, 611.
24. Whicker, S. A.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med., 1933-34, vii, 111.

THE LANCET [Nov. 16, 1935 1151] NOTES, COMMENTS, AND ABSTRACTS

KWASHIORKOR
A NUTRITIONAL DISEASE OF CHILDREN ASSOCIATED WITH A MAIZE DIET
By CICELY D. WILLIAMS, B.M. Oxon., M.R.C.P., D.T.M. & H. Lond.

phobia, and there was sloughing of the corners in two cases. The most obvious feature is the skin condition. Small, black, thickened, crumpled patches appear first about the knees and elbows, afterwards along the extreme surface and buttocks. These are areas exposed to irritation and pressure. They have no relation to exposure to light, in contrast to the lesions of pellagra. The skin is soft and pliant, but tends to peel off, leaving a flaking raw surface. There is no "branny desquamation." Small sores at the corners of the eyes and mouth and about the vulva are usual. There may be a trace of albumin in the urine. Malaria, bronchitis, and worms are frequent complications; in unobscured cases there may be a slight irregular glycosuria. The blood count is little affected; there is no great anemia and no leucocytosis. The W.B.C. is negative. Post-mortem the only constant finding is an extreme fatty infiltration of the liver. Cases seen very early react well and promptly to an improved diet, rich in accessory substances. Nestlé's sweetened condensed milk with cod-liver oil and malt seemed to be the most successful line of treatment. Unfortunately the condition is an insidious one, and once the dermatitis has set in there is not much hope of recovery. Butter, eggs, tomato, orange, liver.

Used under two years. Rotates unchanged. Bacteria not observed. Patients may be kept on a sweet milk diet. In diet contains protein, fat, and carbohydrate in severe and constant. Never seen in adults. Common condition in the Gold Coast.

Almost unknown under two years. Infantile scurvy common. Very rare with milk diet. Yeast said to be nutritive. Fatty infiltration of liver may be present, but is generally common in adults. Never yet described in the Gold Coast.

It has been suggested that kwashiorkor is in fact pellagra,¹³ but the points of difference appear to be more numerous and more striking than the points of similarity. The series of cases seen in East Africa by Dr. J. G. Gillian present apparently many points of resemblance to those described above¹⁴ and a perfectly typical case of kwashiorkor has been described by Dr. Dree Sharp in Cape Coast.¹⁵

I am indebted to the director of medical and sanitary services for permission to publish this article.

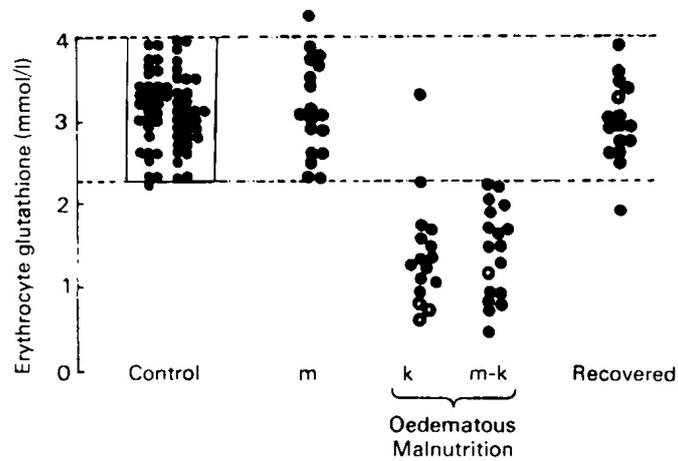
24.2.2022/Krawinkel Ernährungsmedizin 14

14

Oxidativer Stress

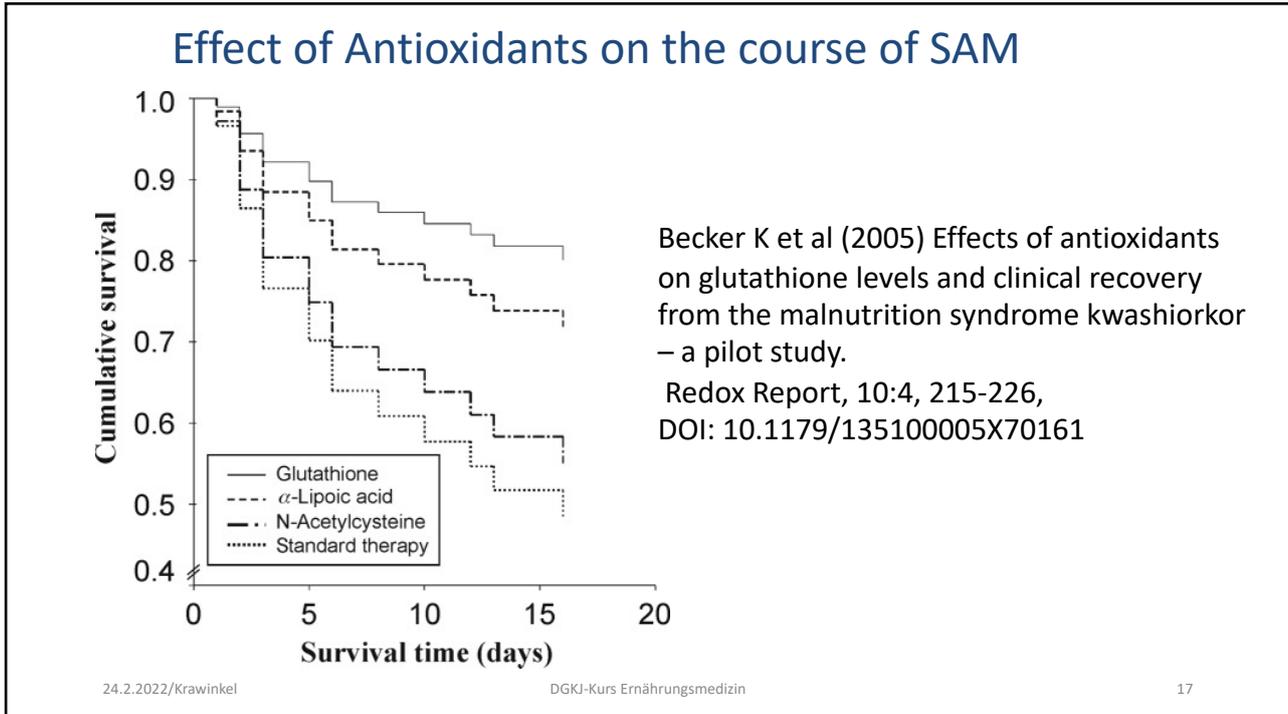
15

SAM and Oxidative Stress



Golden, MHN & Ramdathw D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. Proceedings of the Nutrition Society (1987) 46, 53-68.

16



17

New concepts:

- Microbial process critical in the pathogenesis of kwashiorkor: proliferation and invasion of the aerotolerant ***Proteobacteria*** phylum
- Liver mitochondrial and peroxisomal dysfunction secondary to toxic microbial compounds produced in the gut (ethanol, lipopolysaccharides, endotoxins) by ***Klebsiella pneumoniae***, and aflatoxin produced by ***Aspergillus*** species
- frequent lethal bacteraemia by **enteric pathogens**
- antibiotics improved survival in children with kwashiorkor, but not marasmus
- new avenues to develop more targeted and effective treatments for both marasmus and/or kwashiorkor.

Pham TPT, Alou MT, Golden MHH, Million M, Raoult D. (2021) Difference between kwashiorkor and marasmus: Comparative metaanalysis of pathogenic characteristics and implications for treatment. Microbial Pathogenesis, Volume 150, January 2021, 104702, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104702>.

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

18

18

Anämie

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

19

19

Children with SAM and anemia of varying degree

Age	<7 g/dL (%)	7–9 g/dL (%)	9–11 g/dL (%)	Requiring blood transfusion (%)
6–12 months (n = 60)	65.6%	12.5%	21.9%	34.3%
1–5 years (n = 71)	47.5%	12.5%	40.0%	17.5%

Thakur N, Chandra J, Pemde H, Singh V. Anemia in severe acute malnutrition. *Nutrition*, 2014 30, 4, 440-442

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

20

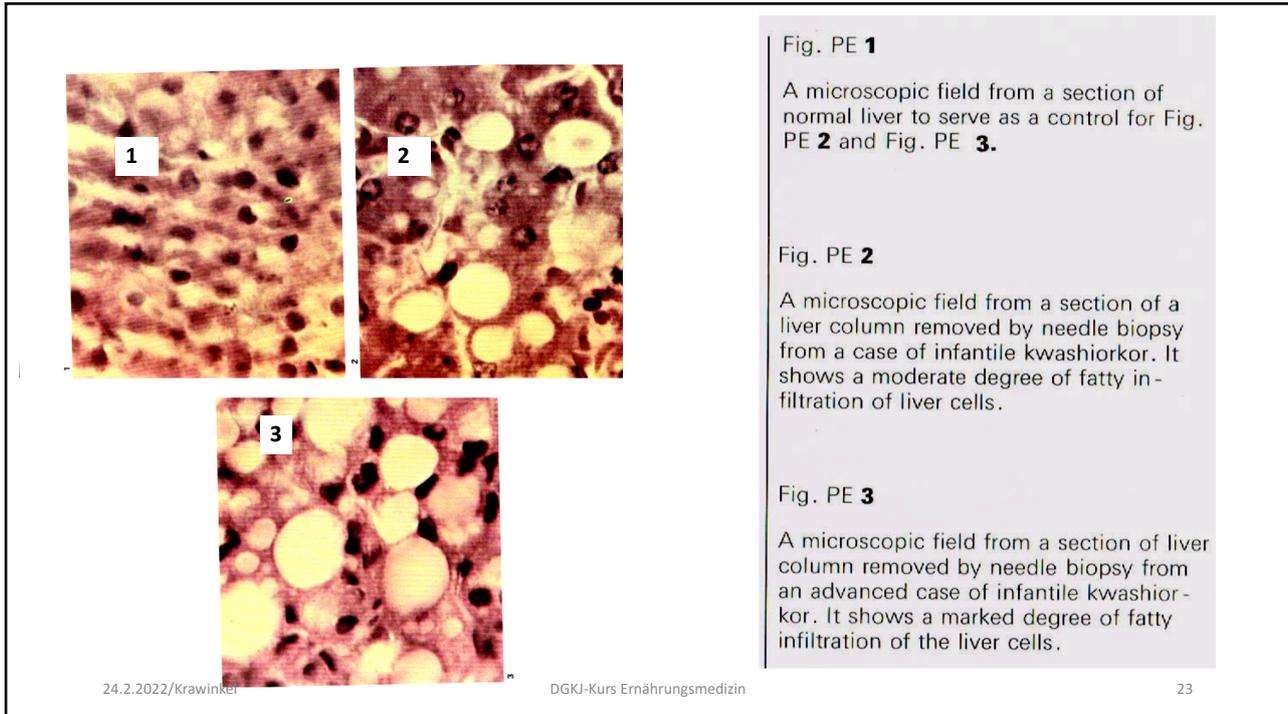
20

Morphologic classification of anemia

Type of anemia	N = 118	
Normocytic	27.7%	
Microcytic	38.6%	- Iron deficiency
Megaloblastic	30.5%	- Folate/B ₁₂ deficiency
Dimorphic	3.2%	

Thakur N, Chandra J, Pemde H, Singh V. Anemia in severe acute malnutrition. *Nutrition*, 2014 30, 4, 440-442

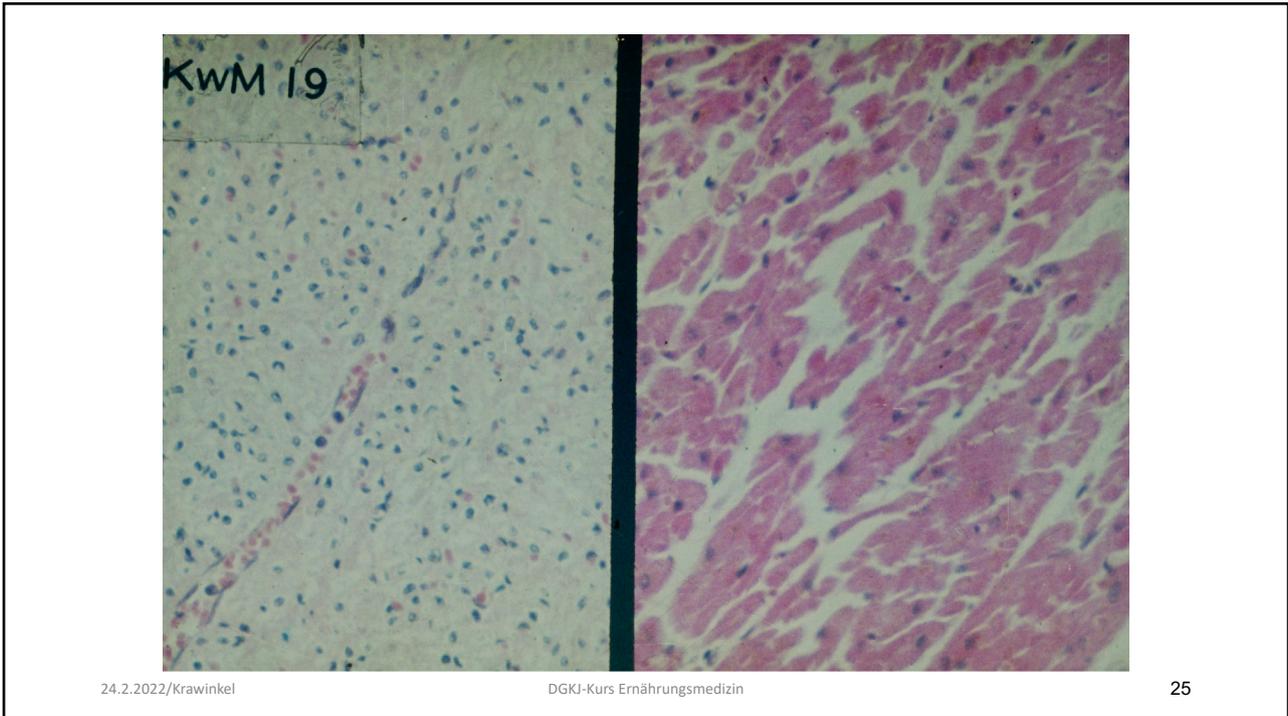
Intrazelluläre Fettspeicherung



23

Herzinsuffizienz

24



25

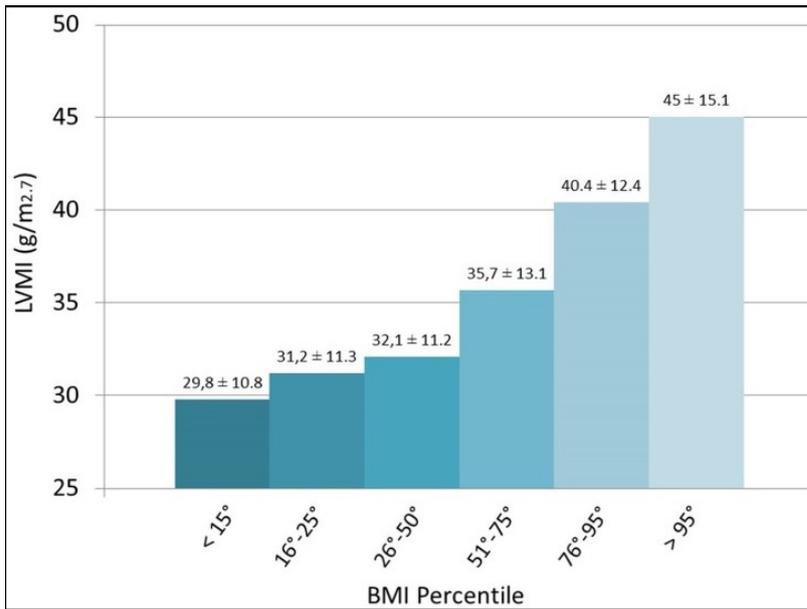
Cardiac function in children with PEM before and after treatment

	Jamaica *	Turkey +	Zaire §
Mean age, months	12.4	9.6	54
Initial weight, % for height	71	67	80
Heart rate, beats / min			
initial (I)	110	105	107
recovered [R]	131	112	115
I/R, %	84	94	93
Stroke volume, ml / beat / m ²			
initial	28 ^a	20	18
recovered	33.4 ^a	26.5	28
I/R, %	84	75.5	64
Cardiac output, l / min / kg			
initial	-	129	98
recovered	-	170	137
I/R, %	-	76	71

Source: Data from * Alleyne (1966); + Tanman (1971); § Viart (1977a).

24.2.2022/Krawinkel DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin 26

26



Di Gioia G et al. Effects of Malnutrition on Left Ventricular Mass (LVMI) in a North-Malagasy Children Population.

PLoS One. 2016 May 3;11(5):e0154523. doi: 10.1371/journal.pone.0154523.

PMID: 27140179;
PMCID: PMC4854428

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

27

27

Die Herzinsuffizienz macht die betroffenen Menschen außerordentlich vulnerabel gegenüber jeder Volumenbelastung: Eine rasche Flüssigkeitszufuhr, insbesondere parenteral, oder die Zufuhr von Natrium durch unverdünnte Standardlösungen zur oralen Rehydratation (90 oder 75 mmol/l) reichen aus, um eine Dekompensation mit akutem Herzversagen auszulösen.

PRAXISTIPP

Transfusionen sind wegen des Volumeneffekts mit einem hohen Sterberisiko behaftet und sollten nur dann gegeben werden, wenn der Hämoglobinwert die Sauerstoffversorgung der Organe nicht gewährleistet (in der Regel < 40 g/l).

24.2.2022/Krawinkel

28

28

Brent B et al. (2019) Assessment of Myocardial Function in Kenyan Children With SAM: The Cardiac Physiology in Malnutrition (CAPMAL) Study. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e191054

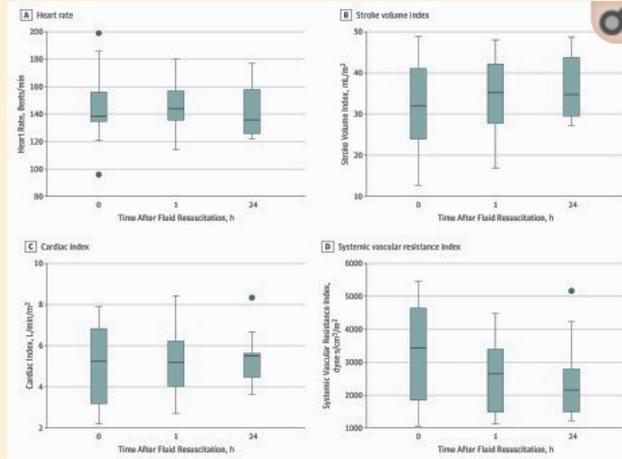
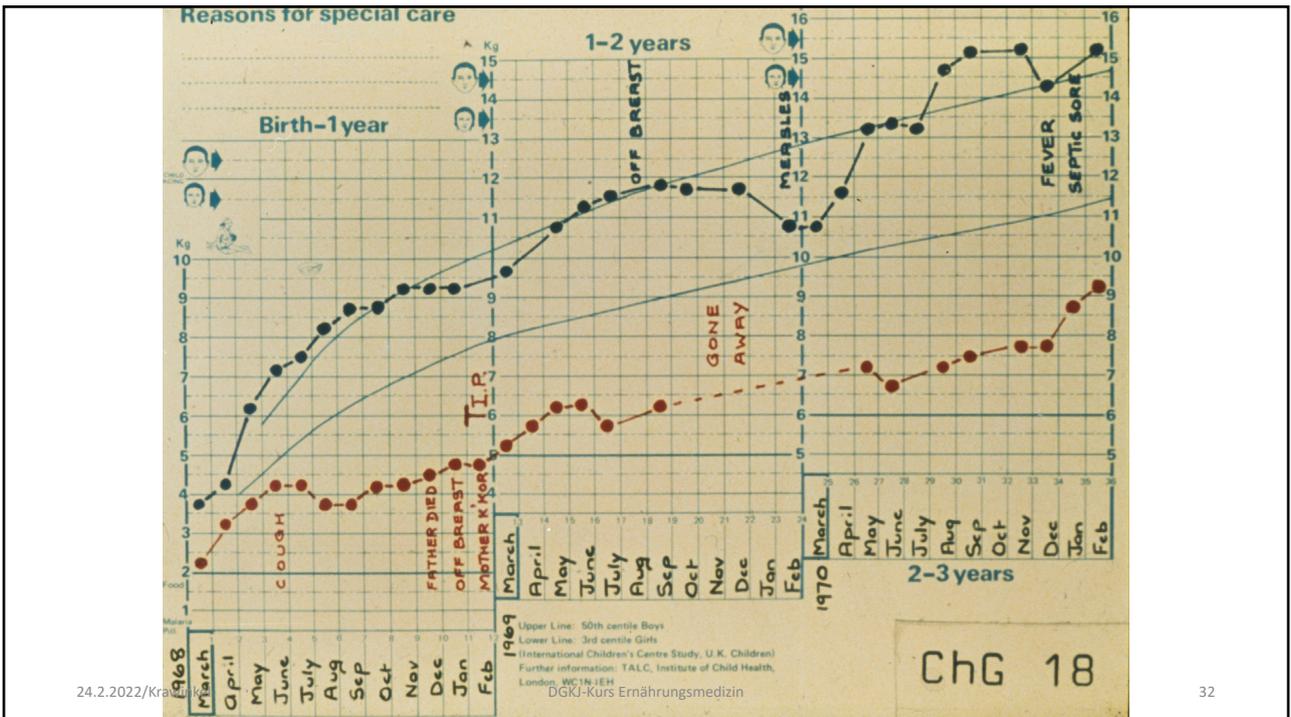


Figure 2. Cardiac Indices Before and After Intravenous Fluid Resuscitation in Severely Malnourished Children

Wachstum

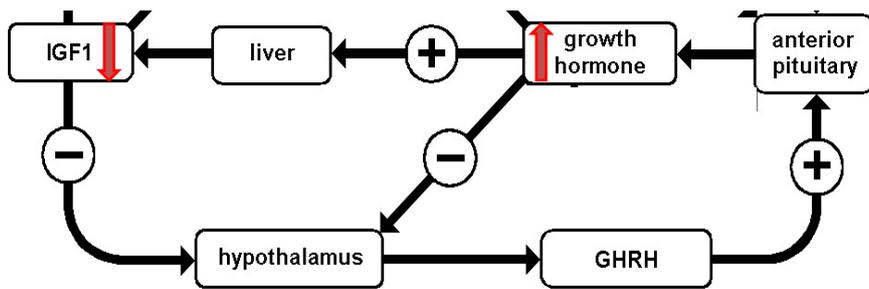


31



32

Warum wirkt Wachstumshormon nicht bei schwerer Mangelernährung ?

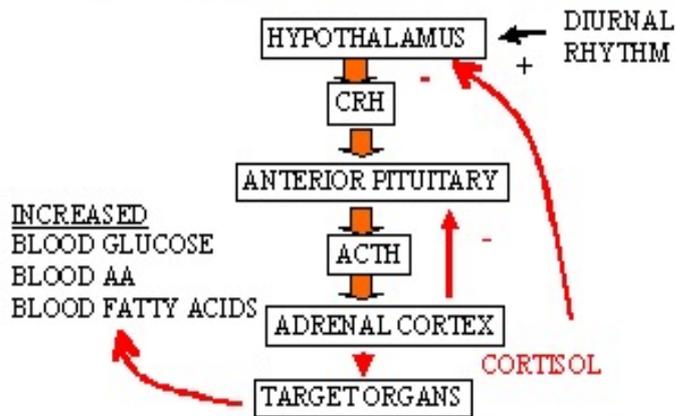


33

Stress

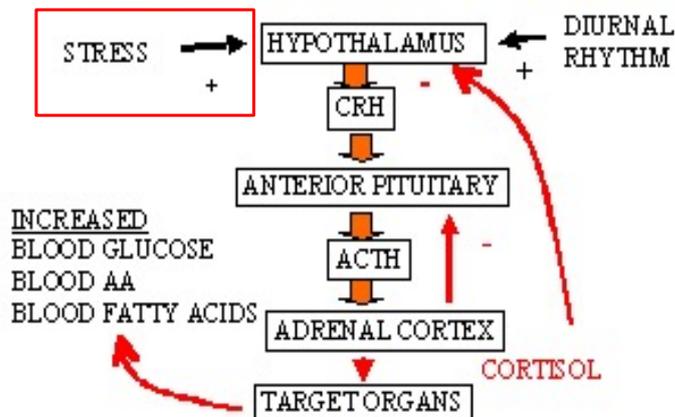
34

REGULATION OF CORTISOL SECRETION



35

REGULATION OF CORTISOL SECRETION



36

Immundepression

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

37

37

Immune system and malnutrition

Case fatality rate of	in normally nourished children	in children with SAM
diarrhoea	2.0 %	70%
measles	1.1 %	65%
acute respiratory tract infection	2.1 %	44%
malaria	0.7 %	40%
other causes	0.9 %	64%

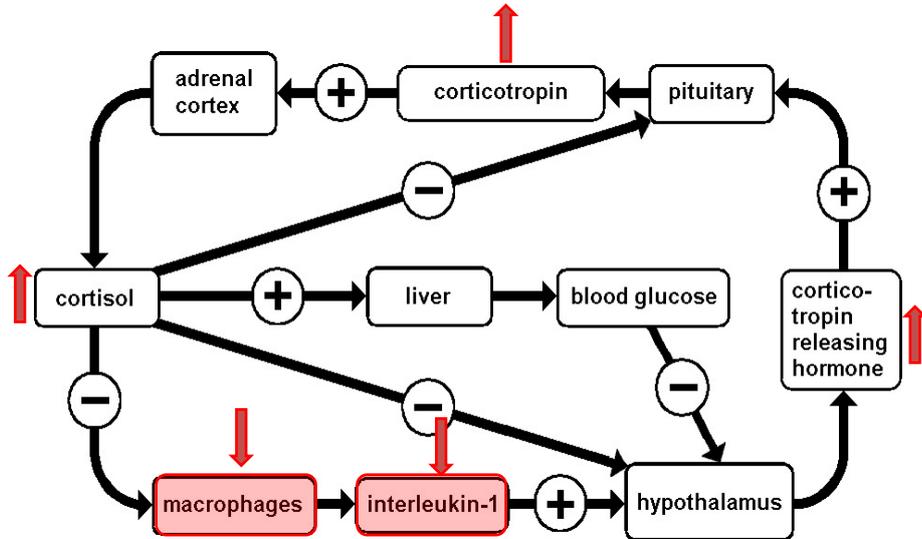
24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

38

38

Cortisol und Immunabwehr



24.2.2022/Krawinkel

DGKI-Kurs Ernährungsmedizin

39

39

Nutrient deficit	Immune response	Ref.
All nutrients/energy	- IFN- γ release	18
	- Immune response to vaccine	19
	- Immature CD4 and CD8 cells, decrease in cell proliferation	20
	- Cytokine production	21
Protein/amino acids	- Regulatory angiotensin I converting enzyme 2 (Ace2)	22
Vitamin A	- Immune response to vaccine	23
	- Mucosal immunity	24
Iron, magnesium, zinc	- TNF- α , IL-1 β , and IL-10	25
Iron	- IL-4, T cell function	26
Zinc	- Immature CD4 and CD8 cells, decrease in cell proliferation	6
Vitamin D	- Toll-like receptor antimicrobial pathway in monocytes	27

Krawinkel MB. Interaction of Nutrition and Infections Globally: An Overview. Ann Nutr Metab 2012;61:39–45

24.2.2022/Krawinkel

DGKI-Kurs Ernährungsmedizin

40

40

Both under- and overnutrition observed to adversely interfere with infectious disease resistance

Systems unable to deliver antibiotics/vaccines or to cope with susceptible individuals before symptoms of infection appear

Many types of undernutrition interfere with cellular or molecular immune functions, thus enhancing the susceptibility to infection

Prevalence of clinical nutrition challenges: e.g. poverty, overcrowding, poor livelihoods, food insecurity and hunger

Immunosuppressive effects of undernutrition start during intrauterine life

In children with SAM the immune response to TB-antigen after BCG-immunization gets negative until full rehabilitation is achieved.

Krawinkel MB. Interaction of Nutrition and Infections Globally: An Overview. Ann Nutr Metab 2012;61:39–45

41

41

Zuckerstoffwechsel

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

42

42

Disturbed glucose clearance in malnutrition

	No.	Procedure	Glucose clearance rates
Kwashiorkor	6	- constant infusion (0.15 mg/kg/min) of [6,6- ² H ₂]-glucose for 4 h with serial blood sampling - OGTT with labeled 10 mg/g [U- ¹³ C]glucose.	-392 mL/kg
Marasmus	8		-156 mL/kg
Controls	3		279 mL/kg
no peripheral or hepatic insulin resistance in the malnourished groups			

→Glucose clearance rates correlated with plasma albumin concentrations ($r=0.67, P=.001$)
 →Glucose clearance rates are affected in both children with SAM correlating with plasma albumin concentrations (not shown here)

Spoelstra MN et al (2012) Kwashiorkor and marasmus are both associated with impaired glucose clearance related to pancreatic β -cell dysfunction. Metabolism 61(9):1224-30. doi: 10.1016/j.metabol.2012.01.019.

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

43

43

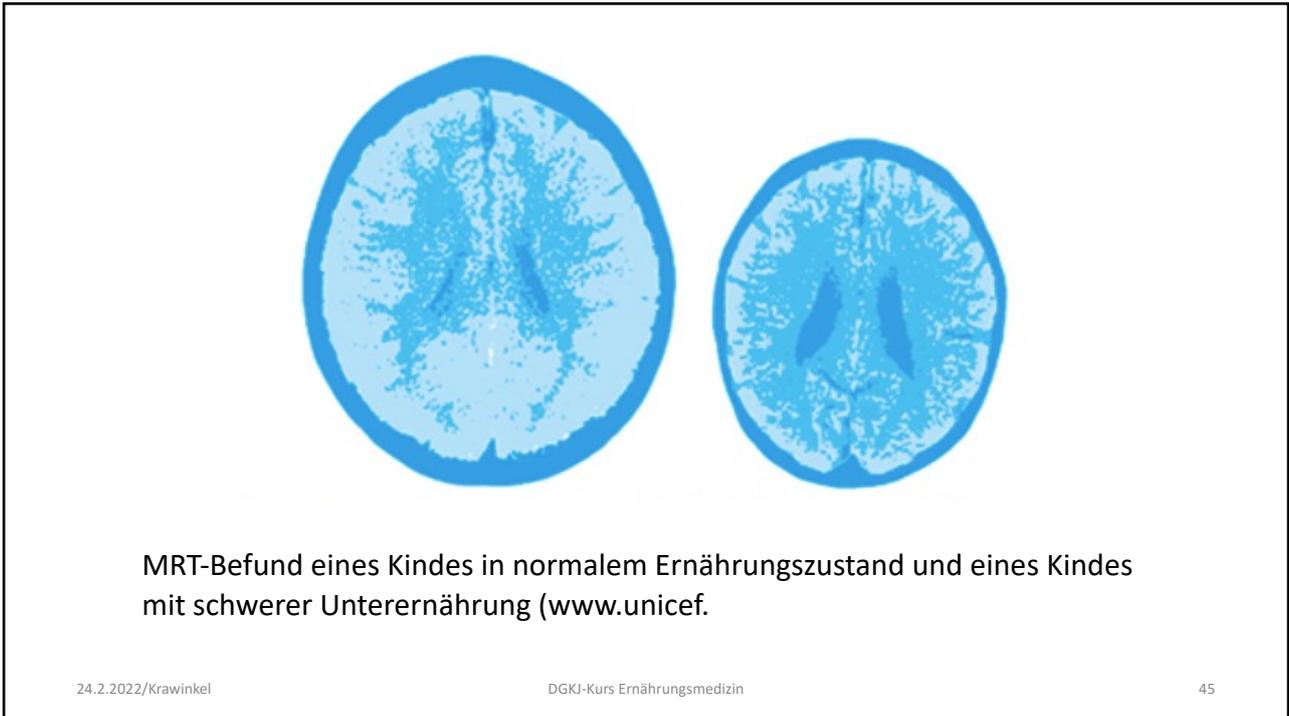
Gehirnentwicklung

24.2.2022/Krawinkel

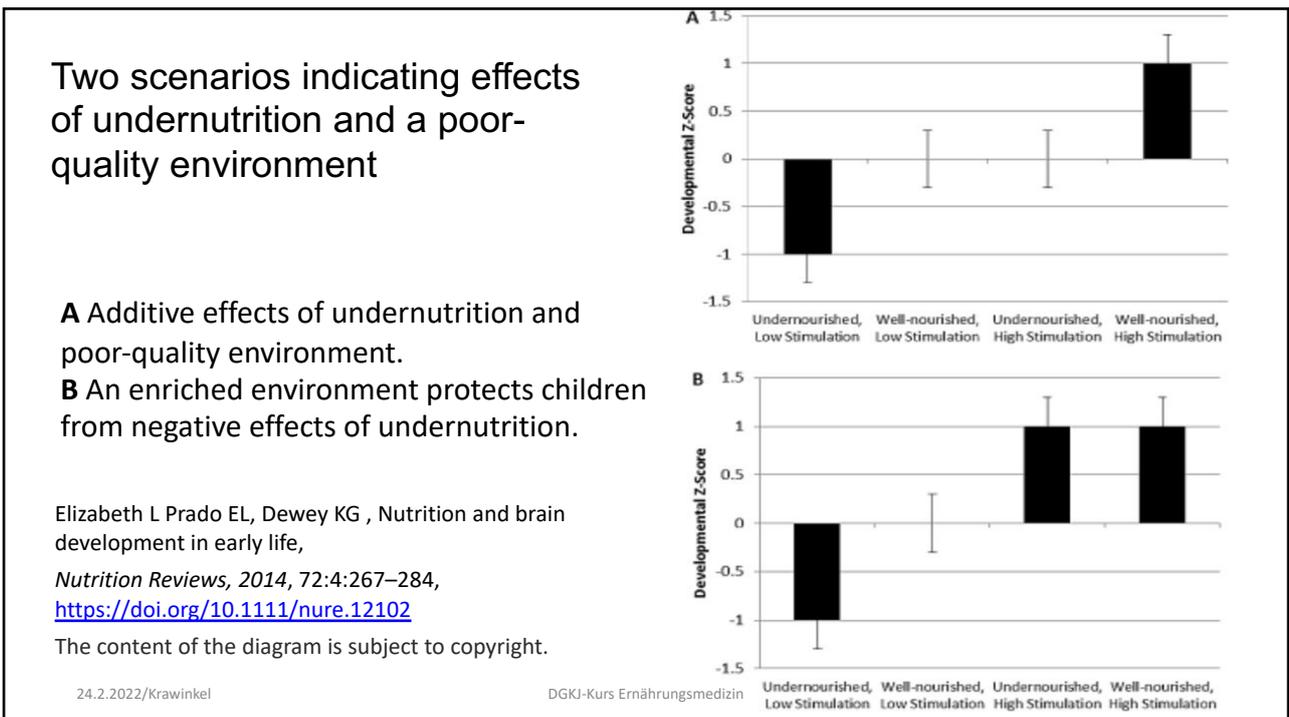
DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

44

44



45



46

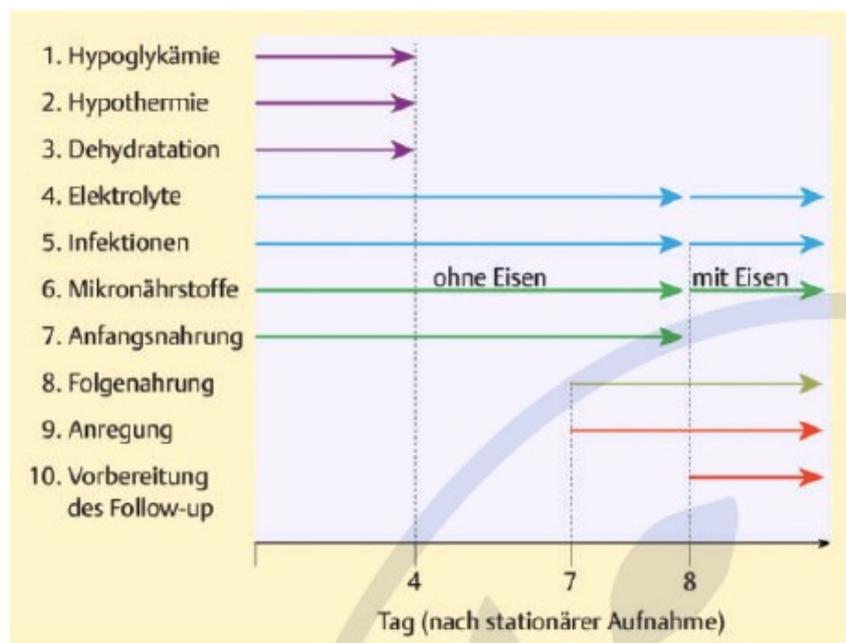
WHO-Protokoll zur Behandlung von SAM

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

47

47



24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

48

48

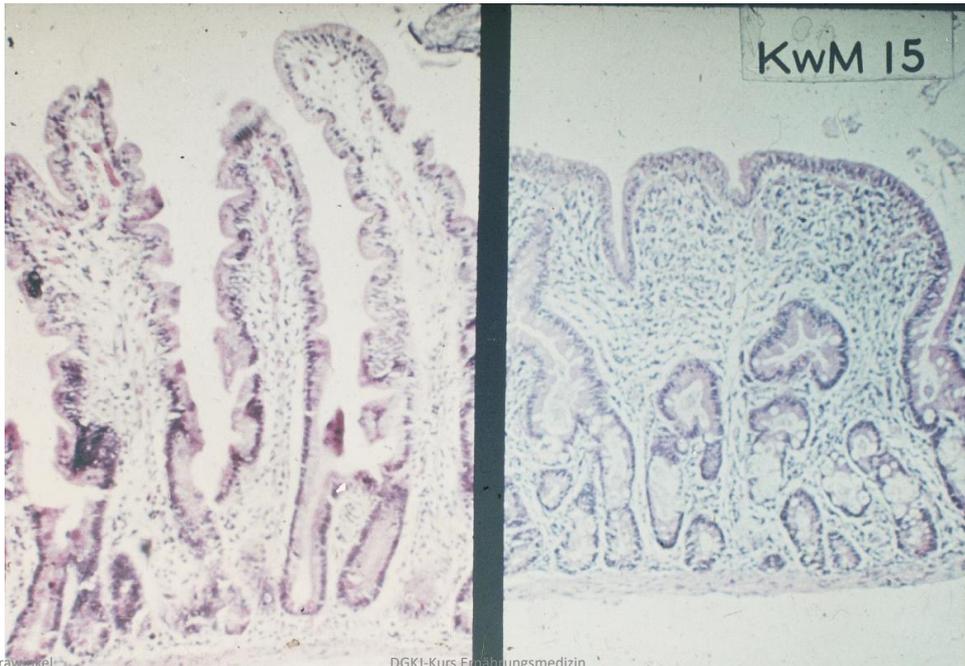
Dünndarmschleimhaut

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

49

49

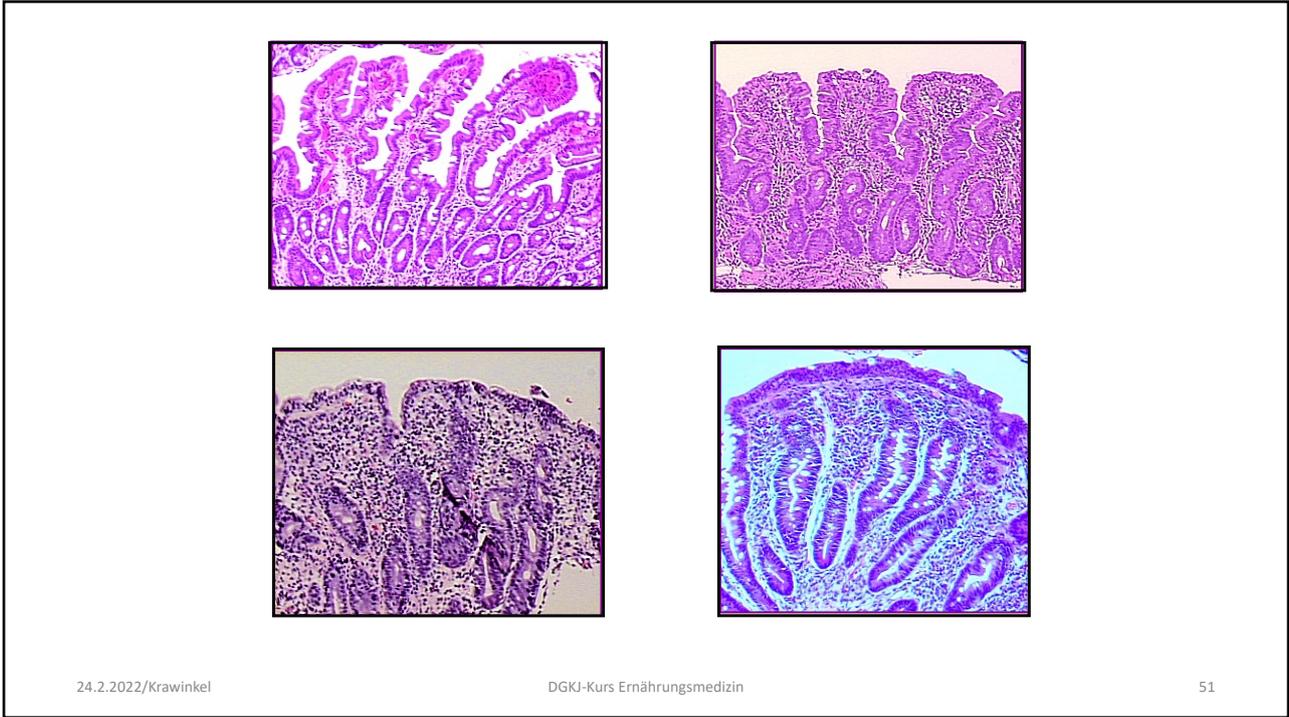


24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

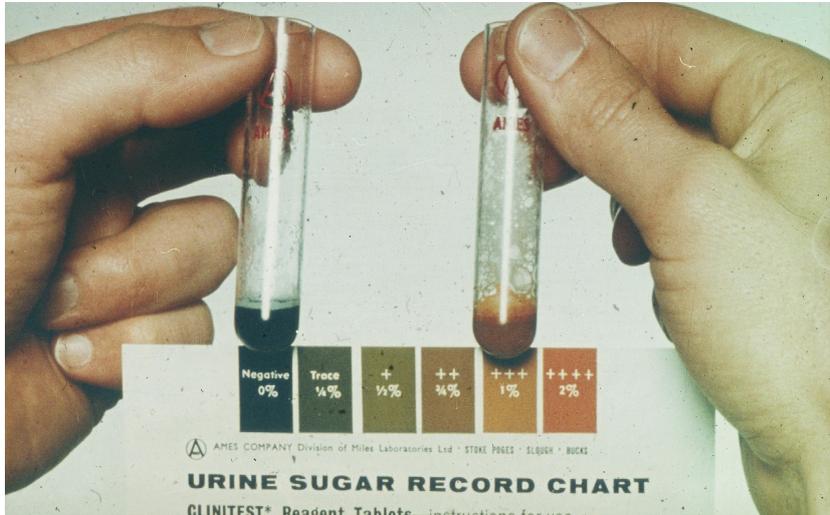
50

50



51

Semiquantitative Zuckerbestimmung in Stuhlproben



24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

52

52

Semiquantitative Zuckerbestimmung in Urin und Stuhlproben



24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

53

53

Management der schweren akuten Mangelernährung

mittlerer Oberarmumfang < 110 mm
und Ödeme **oder** mittlerer Oberarmumfang < 125 mm **oder** Ödeme **und** ein Symptom bzw. ein Befund:

- Anorexie
- untere Atemwegsinfektion
- ausgeprägte palmare Blässe
- hohes Fieber
- schwere Dehydratation
- Bewusstseinstörung

kompliziert

→ stationäre Betreuung/WHO-Protokoll

mittlerer Oberarmumfang < 110 mm **und** Ödeme **und**

- Appetit vorhanden
- guter Allgemeinzustand
- bei vollem Bewusstsein

unkompliziert

→ ambulante Betreuung

24.2.2022/Krawinkel

DGKJ-Kurs Ernährungsmedizin

54

54

Ambulante Behandlung – Therapie mit RUTF

Für die ambulante Betreuung von Patienten mit schwerer unkomplizierter Unterernährung hat sich die Anwendung von „ready to use therapeutic food“ (RUTF) bewährt. Dabei handelt es sich um ein – industriell oder selbst hergestelltes – Nahrungsmittel, das eine hohe Energie- und Nährstoffdichte besitzt und leicht verzehrt werden kann.

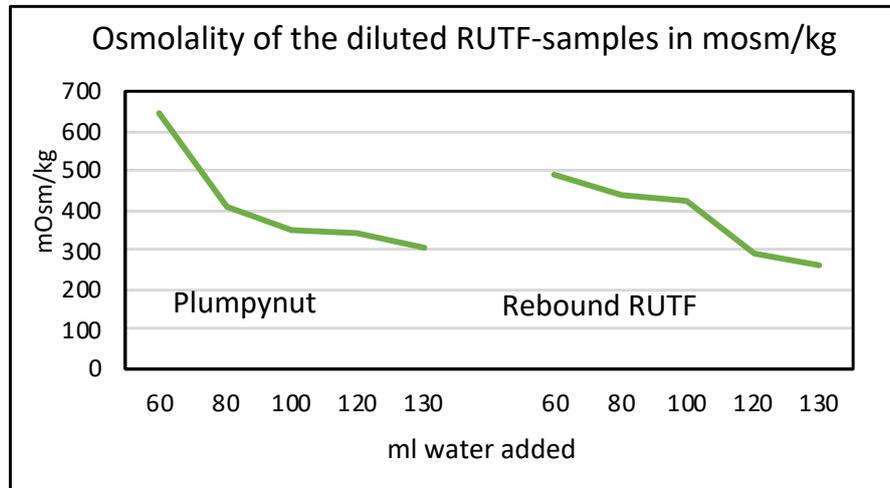
Ready to Use Therapeutic Food (RUTF)

- z.B. Plumpy'nut®
Nutraset SA
Zutaten: Erdnüsse, Milchpulver, Pflanzenöl, Zucker, Vitamine, Mineralstoffmix
- z.B. lokal hergestellte RUTF
Zutaten:
Erdnüsse/Kichererbsen, Milch/ Sojamilch, Zucker, Pflanzenöl, Vitamine, Mineralstoffmix



	% weight
Full fat milk	30
Sugar	28
Vegetable oil	15
Peanut butter	25
Mineral Vitamin Mix	1.6



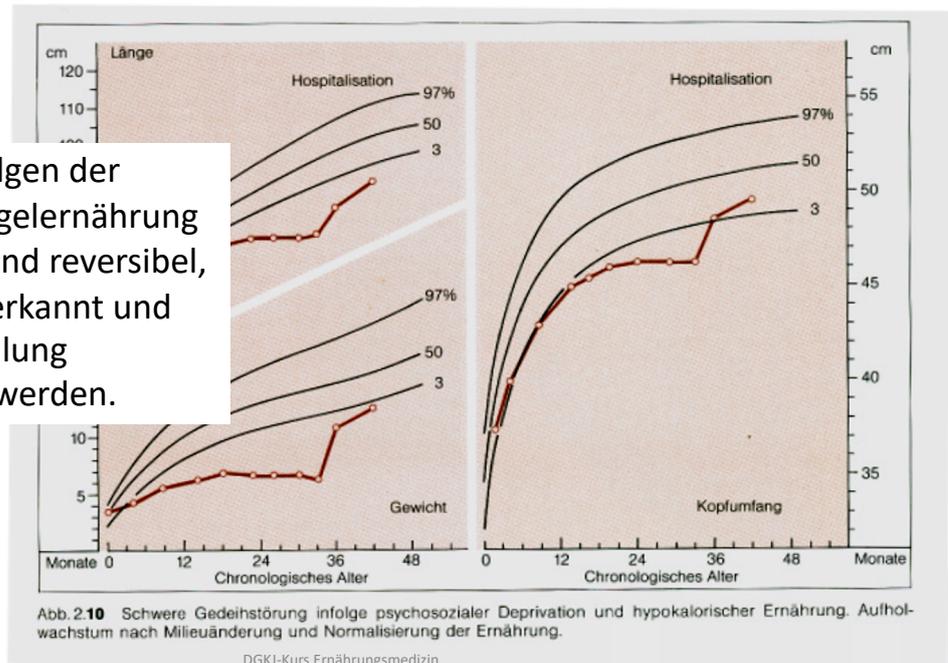


→ RUTF requires 300-400 ml of safe drinking water per sachet

Ambulante Behandlung – Therapie mit RUTF

In langfristig orientierten Programmen zur Ernährungsrehabilitation mangelernährter Menschen darf aber auch der Aufwand für das Training und die Beschaffung bzw. Selbstherstellung, Lagerung und Bereitstellung solcher „Fertignahrungsmittel“ nicht unterschätzt werden, und erst der Übergang von den diätetischen zu natürlichen Lebensmitteln sichert eine nachhaltige Problemlösung.

Die meisten Folgen der schweren Mangelernährung im Kindesalter sind reversibel, wenn sie früh erkannt und bei der Behandlung berücksichtigt werden.



59

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

michael.krawinkel@uni-giessen.de

60