

**Diplomarbeit**

**Kohlenhydratintoleranz im bio-psycho-sozialen  
Krankheitsmodell  
Ursachen – Diagnostik - Therapie**

eingereicht von

**Vanessa Theresa Hammer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie**

unter der Anleitung von

**Dr.<sup>in</sup> med.univ. Franziska Baumann-Durchschein  
A.o. Univ.-Prof. Dr. Heinz F. Hammer**

Graz, am 06.09.2022

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 06.09.2022*

*Vanessa Theresa Hammer eh.*

## Abkürzungen

aCPQ	adult Carbohydrate Perception Questionnaire
CH <sub>4</sub>	Methan
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DP	Polymerisierungsgrad
EU	Europäische Union
FGID	functional gastrointestinal disorder
FODMAP	Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyol
FOS	Frukto-Oligosaccharide
GI	gastrointestinal
GLUT2	Glukosetransporter 2
GLUT5	Glukosetransporter 5
GOS	Galakto-Oligosaccharide
H <sub>2</sub>	molekularer Wasserstoff
H <sub>2</sub> BT	Molecular Hydrogen Breath Test
IBS	Irritable Bowel Syndrome
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System
IBS-SSS-CH Carbohydrate	Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System- Carbohydrate
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
LNP	Laktase Non-Persistenz
LP	Laktasepersistenz
ml	Milliliter
mm	Milimeter
MR	Magnetresonanz
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
n	Anzahl
OCTT	oro-coecal transit time

p-Wert	Signifikanzwert (P = probabilitas)
pH	potentia Hydrogenii
ppm	part per million
SA	Standardabweichung
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCFA	Short Chain Fatty Acid
SGLT1	sodium dependent glucose cotransporter 1 (Natrium-Glukose-Cotransporter 1)
u.v.m.	und viel mehr
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Laktosemolekül bestehend aus einem D-Galaktose- (links) und einem D-Glukose-Ring (rechts)(18).....	5
Abbildung 2 Misselwitz et al., Pathophysiologie der Laktosemalabsorption(23).....	11
Abbildung 3: Modifiziert nach Misselwitz et al., schematische Darstellung der Pathogenese der Laktoseintoleranz(23).....	13
Abbildung 4: D-Fruktose (18).....	17
Abbildung 5: Saccharose, bestehend aus einem Glukose- (links) und einem Fruktosering (rechts) (18).....	17
Abbildung 6: Monosaccharid-Transport über die Transporter GLUT5, GLUT2 und SGLT1. Biesiekierski(51).....	20
Abbildung 7: Prinzip des H <sub>2</sub> -Atemtests, Baumann-Durchschein et al.(86).....	25
Abbildung 8: Summe aller VAS-Werte, vor und nach Diät.....	45
Abbildung 9: Der Median der VAS-Scores nach Diätumstellung beträgt 0, in der Grafik durch die dicke Schwarze Linie betont.....	46
Abbildung 10: Nach Diät berichteten nur noch 5 Patient:innen von Übelkeit, daher stellt sich im Boxplot lediglich die erste Quartile dar. ....	47
Abbildung 11:VAS-Scores Blähung vor und nach Diäteinleitung.....	48
Abbildung 12: VAS-Scores Windabgänge vor und nach Diäteinleitung. Der Median nach Diäteinleitung (4) unterscheidet sich deutlich vom Mittelwert (20,53).....	49
Abbildung 13: VAS-Scores Diarrhoe, vor und nach Diäteinleitung. Die Werte der ersten Quartile und des Medians nach Diäteinleitung betragen 0. Der zweite Median ist zur Veranschaulichung erneut durch eine dicke schwarze Linie markiert. ....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mechanismen in Zusammenhang mit Nahrungsmittelintoleranz, nach Hammer et al. (1).....	3
Tabelle 2: Pathologien im Zusammenhang mit dem Verzehr von Kohlenhydraten und ihre Nachweismethoden.....	4
Tabelle 3: Modifiziert nach Misselwitz et al.(23).....	7
Tabelle 4: Klassifikation der vier Arten von Laktasemangel nach Szilagyi et al. (29) .....	10
Tabelle 5: Glossar zu Begriffen in Zusammenhang mit Laktoseintoleranz, modifiziert nach Misselwitz et al.(23) .....	15
Tabelle 6: Fruktose in reiner oder gebundener Form, modifiziert nach Gibson et al.(43) .	16
Tabelle 7: Fruktose in der Nahrung, modifiziert nach Gibson et al. (48).....	18

## Zusammenfassung in Deutsch

**Einführung:** Der aCPQ (adult Carbohydrate Perception Questionnaire)-Fragebogen wurde für die Erfassung der Symptome einer Kohlenhydratintoleranz validiert und wird von einer aktuellen Leitlinie als Instrument für die Diagnosestellung einer Kohlenhydratintoleranz empfohlen.

Ziel dieser Erhebung ist die Evaluierung der Relevanz einer mit Hilfe des aCPQ diagnostizierten Intoleranz. Dazu erfolgte ein Vergleich des Schweregrades der Symptome vor und nach einer Diät mit Hilfe des IBS-SSS-CH (Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System – Carbohydrate)-Fragebogens.

Im Literaturteil dieser Diplomarbeit soll die Kohlenhydratintoleranz im bio-psycho-sozialen Krankheitsmodell betrachtet zu werden, um das Verständnis von Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Kohlenhydratintoleranz über die rein somatische Medizin hinaus zu erweitern.

**Methodik:** Über einen Zeitraum von viereinhalb Jahren wurden Patient:innen mittels aCPQ auf Laktose- oder Fruktoseintoleranz getestet und ihre Symptombelastung mittels IBS-SSS-CH-Fragebogen quantifiziert. Nach einigen Wochen auf die Intoleranz abgestimmter Diät wurde die verbleibende Symptomstärke mit dem IBS-SSS-CH überprüft. Die Daten der intoleranten Patient:innen wurden retrospektiv ausgewertet.

**Ergebnisse:** Im Zeitraum von Juli 2017 bis einschließlich Dezember 2021 wurden die Daten von 32 konsekutiven Patient:innen (25 Frauen, 7 Männer) im Alter von 15 bis 86 Jahren (Durchschnitt 35 Jahre) ausgewertet. 18 Personen wurde eine Laktoseintoleranz nachgewiesen, 14 Personen eine Fruktoseintoleranz. Es konnten statistisch signifikante Erfolge in der Reduktion aller fünf Symptomqualitäten nachgewiesen werden:

- Der durchschnittliche VAS-Gesamtscore aller Symptome sank von 180/500 auf 60/500.
- Der durchschnittliche VAS-Score für Schmerzen sank von 38/100 auf 12/100.
- Der durchschnittliche VAS-Score für Übelkeit sank von 23/100 auf 3/100.
- Der durchschnittliche VAS-Score für Blähungen sank von 39/100 auf 14/100.
- Der durchschnittliche VAS-Score für Windabgänge sank von 45/100 auf 21/100.
- Der durchschnittliche VAS-Score für Durchfall sank von 35/100 auf 10/100.

**Fazit:** Die Ernährungsumstellung bei mit aCPQ rein symptomatisch diagnostizierten Patient:innen erwies sich als erfolgreich, daher kann der aCPQ als alleiniges Diagnosetool für Kohlenhydratintoleranzen empfohlen werden.

Kohlenhydratintolerante Patient:innen profitieren von einer Diät, oft kommt es jedoch nicht zum vollständigen Sistieren der Beschwerden. Es besteht eine enge Beziehung zwischen Kohlenhydratintoleranzen und dem Reizdarmsyndrom, einer somatoformen autonomen Funktionsstörung. Womöglich könnte die Kohlenhydratintoleranzforschung von einer Erweiterung auf der psychosozialen Ebene profitieren.

## Abstract in English

**Introduction:** The aCPQ (adult Carbohydrate Perception Questionnaire) has been validated for the assessment of symptoms of carbohydrate intolerance and is recommended by a current guideline as a tool for the diagnosis of carbohydrate intolerance.

The aim of this study is to evaluate the relevance of an intolerance diagnosed with the help of the aCPQ. The severity of the symptoms before and after a diet was compared using the IBS-SSS-CH (Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System – Carbohydrate) questionnaire.

In the literature research part of this thesis, carbohydrate intolerance shall be examined in the bio-psycho-social model of illness in order to expand the understanding of the pathogenesis, diagnostics and therapy of carbohydrate intolerance beyond purely somatic medicine.

**Results:** In the period from July 2017 up to and including December 2021, the data of 32 consecutive patients (25 women, 7 men) aged 15 to 86 years (average 35 years) were evaluated. 18 people were found to have a lactose intolerance and 14 people a fructose intolerance. Statistically significant successes in the reduction of all five symptom qualities could be proven:

- The mean total VAS score for all symptoms decreased from 180/500 to 60/500.
- The mean VAS score for pain decreased from 38/100 to 12/100.
- The mean VAS score for nausea decreased from 23/100 to 3/100.
- The mean VAS score for bloating decreased from 39/100 to 14/100.
- The average VAS score for flatulence decreased from 45/100 to 21/100.
- The mean VAS score for diarrhoea decreased from 35/100 to 10/100.

**Conclusion:** The change in diet in patients diagnosed for intolerance with the aCPQ purely symptomatically proved to be successful. Therefore, the aCPQ can be recommended as the sole diagnostic tool for carbohydrate

intolerance.

Carbohydrate-intolerant patients benefit from a diet, but the symptoms often do not adjourn completely. There is a close relationship between carbohydrate intolerance and irritable bowel syndrome, a somatoform autonomic disorder. Carbohydrate intolerance research could possibly benefit from an extension on the psychosocial level.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Zusammenfassung in Deutsch</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract in English</b>	<b>IX</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>XI</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Einführung</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Begriffserklärung</b>	<b>2</b>
1.2.1 Abgrenzung des Terminus „Nahrungsmittelintoleranz“	2
1.2.2 Abgrenzung des Terminus „Kohlenhydratintoleranz“	3
1.2.3 Physiologie und Pathophysiologie der Kohlenhydratabsorption	4
<b>1.3 Laktose und Laktoseintoleranz</b>	<b>5</b>
1.3.1 Laktose	5
1.3.2 Laktasemangel und Laktosemalabsorption	8
1.3.3 Laktoseintoleranz	12
<b>1.4 Fruktose und Fruktoseintoleranz</b>	<b>16</b>
1.4.1 Fruktose	16
1.4.2 Fruktosemalabsorption	20
1.4.3 Exkurs: Der Einsatz des H <sub>2</sub> -Atemtests	24
<b>1.5 Chronische Darmerkrankungen, Kohlenhydratmalabsorption, und -Intoleranz</b>	<b>26</b>
<b>1.6 Therapie der Kohlenhydratintoleranz</b>	<b>28</b>
1.6.1 Therapie der Laktoseintoleranz	28
1.6.2 Therapie der Fruktoseintoleranz	35
<b>1.7 Psychosoziale Faktoren der Intoleranz und der Zusammenhang mit IBS</b>	<b>38</b>
1.7.1 Reizdarmsyndrom	38
1.7.2 Das biopsychosoziale Krankheitsmodell	39
<b>2. Methodik</b>	<b>42</b>
<b>2.1 Patient:innen</b>	<b>42</b>
<b>2.2 Symptommessungen</b>	<b>43</b>
<b>2.3 Datenerhebung und -auswertung</b>	<b>43</b>
<b>2.4 Ethikkommission</b>	<b>44</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>44</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Diskussion der Ergebnisse der Evaluierung</b>	<b>50</b>
<b>4.2 Diskussion der Literaturrecherche und Erkenntnisse aus der Studie</b>	<b>52</b>

4.2.1 Was wir aus der IBS-Forschung über Intoleranzen lernen können	52
4.2.2 Biopsychosoziales Krankheitsverständnis in der Therapie von Kohlenhydratintoleranzen	57
4.2.3 Fazit	61
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>74</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

Kohlenhydratintoleranz ist eine Schlagzeile. Ob in Fernsehen, Radio, oder Printmedien – das Thema wird oft und gerne aufgegriffen. Kohlenhydratintoleranz ist auch ein Wirtschaftsfaktor. Im Supermarkt sind laktosefreie Milch- und Milchersatzprodukte nicht mehr wegzudenken. Kohlenhydratintoleranz ist in unserem Bekanntenkreis, vielleicht sogar unseren Familien vertreten; sie ist omnipräsent, und doch oft missverstanden. Die Berichterstattung in der Laienpresse resultiert zwar einerseits in einer gut informierten Allgemeinheit, dies täuscht jedoch darüber hinweg, dass das Fachverständnis unter Mediziner:innen, ja sogar Fachärzt:innen, verbesserungswürdig ist. Häufige Fehler und Missverständnisse, teils Folge einer unpräzisen oder fehlerhaften Wortwahl, untergraben oft die Diagnosestellung und fachgerechte Therapieanpassung.(1) Standardisierte, validierte Diagnosetools, die dem heutigen Wissensstand über diese Formengruppe an Erkrankungen entsprechen, gibt es erst seit kurzem.(2, 3) Die Ambition, die hinter dieser Diplomarbeit steht, ist die Überprüfung der Vorhersagekraft einer mittels aCPQ (adult Carbohydrate Perception Questionnaire) diagnostizierten Intoleranz auf das Ansprechen auf eine Diät.

Das Ergebnis einer Ernährungsumstellung bei Kohlenhydratintoleranz ist nicht durch Labormarker bestimmbar; allein die Linderung der Symptomatik gibt Auskunft über den Erfolg der Therapie. Der aCPQ wurde für die Erfassung der Symptome einer Kohlenhydratintoleranz validiert(2) und wird von einer aktuellen Leitlinie als Instrument für die Diagnosestellung einer Kohlenhydratintoleranz empfohlen.(4) Der Fragebogen wird in der klinischen Routine in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Graz angewandt. Ziel dieser Erhebung ist die Evaluierung der Relevanz einer mit Hilfe des aCPQ diagnostizierten Intoleranz. Dazu erfolgte ein Vergleich des Schweregrades der Symptome vor und nach einer Diät mit Hilfe des IBS-SSS-CH (Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System – Carbohydrate)-Fragebogens.

Auf dem Weg dorthin taten sich jedoch Fragen zur Therapie auf. Die enge Verflechtung mit dem Reizdarmsyndrom,(5-7) einem klassisch somatoformen Krankheitsbild, und die mangelhafte Datenlage zu Kohlenhydratintoleranzen im bio-psycho-sozialen Kontext legten die Frage nahe, ob gute Erfolge mit etablierten Therapien durch ganzheitlichere Betrachtung weiter verbessert werden könnten. Vorweggenommen sei, dass es hierfür derzeit keine einfache Antwort gibt. Doch eins nach dem anderen, zuerst steht die Erklärung der wichtigsten Begriffe an, um die eben erwähnten Missverständnisse zu vermeiden.

## **1.2. Begriffserklärung**

### **1.2.1 Abgrenzung des Terminus „Nahrungsmittelintoleranz“**

Der Begriff *Nahrungsmittelintoleranz* wird in der Literatur oft inexakt verwendet. Um Fehler in Diagnose und Behandlung zu vermeiden, ist es jedoch nötig, den Begriff zu definieren und die Trennung von anderen Bezeichnungen zu verdeutlichen. Oft werden die Termini „Nahrungsmittelallergie“ und, besonders im Zusammenhang mit Kohlenhydraten, „Zöliakie“, fälschlicherweise synonym mit der Intoleranz verwendet; dies ist jedoch falsch. Sowohl Allergie, als auch Zöliakie sind immunologische, dosisunabhängige Prozesse, während die Nahrungsmittelintoleranz dosisabhängig ist, in der Regel weniger gefährlich, und auf gastrointestinale Symptome beschränkt.(1, 8, 9)

Die Nahrungsmittelintoleranz ist eine klinisch-symptomatische Diagnose, bei der es nach Ingestion eines Nahrungsbestandteiles zu einer zeit- und dosisabhängigen Entstehung von Beschwerden, hauptsächlich des Gastrointestinaltrakts, kommt. Ihr können verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen, welche in Tabelle 1 erläutert werden.(1)

*Tabelle 1: Mechanismen in Zusammenhang mit Nahrungsmittelintoleranz, nach Hammer et al. (1)*

<b>MECHANISMUS</b>	<b>BEISPIEL</b>
<b>MALASSIMILATION</b>	Mangel eines für die Verdauung notwendigen Enzyms, z.B. Laktasemangel, exokrine Pankreasinsuffizienz, Zöliakie
<b>PHYSIOLOGISCH UNVOLLSTÄNDIGE AUFNAHME</b>	FODMAPs, Magnesium
<b>DYSREGULIERTER UMGANG MIT DARMINHALT</b>	IBS (Irritable Bowel Syndrome – Reizdarmsyndrom)
<b>REAKTION AUF VERDAUUNGSPRODUKTE</b>	Histamin, kurzkettige Fettsäuren
<b>EMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER NAHRUNGSZUSÄTZEN</b>	Sorbitol, Fruktose, Xylitol
<b>ANDERE GASTROINTESTINALE COMORBIDITÄTEN</b>	St.p. Operation im Gastrointestinaltrakt
<b>PSYCHISCHE COMORBIDITÄTEN</b>	Stress, andere psychische Faktoren

### 1.2.2 Abgrenzung des Terminus „Kohlenhydratintoleranz“

Ebenfalls unterschieden werden muss zwischen *Kohlenhydratintoleranz* und *Kohlenhydratmalabsorption*. Dies kann anhand des Beispiels Laktose deutlich gemacht werden: Laktosemaldigestion oder -absorption sind nachweisbar durch Testungen wie den Nachweis eines Laktasemangels, Feststellung der Laktaseaktivität durch Dünndarmbiopsie, und den H<sub>2</sub>-Atemtest zum Nachweis einer Malabsorption. Diese belegen jedoch nicht den Zusammenhang zwischen nachgewiesener Defizienz und Symptomentwicklung, können daher zwar eine Laktosemalabsorption, nicht aber eine Laktoseintoleranz nachweisen. Die klinische Diagnose der Laktoseintoleranz kann erst gestellt werden, wenn nachgewiesenerweise Symptomatik im Zusammenhang mit Ingestion von Kohlenhydraten besteht. (10, 11)

Die verifizierten Symptome der Kohlenhydratintoleranz umfassen:

- Schmerz(2, 12)
- Übelkeit(2, 12)
- Meteorismus(2, 12)
- Flatulenz(2, 12)
- Diarrhoe(2, 12)

*Tabelle 2: Pathologien im Zusammenhang mit dem Verzehr von Kohlenhydraten und ihre Nachweismethoden*

<b>PATHOLOGIE</b>	<b>NACHWEISMETHODE</b>
<b>KOHLHYDRATMALABSORPTION</b>	H <sub>2</sub> -Atemtest
<b>KOHLHYDRATINTOLERANZ</b>	Fragebogen (z.B. aCPQ)
<b>LAKTASEMANGEL</b>	Biopsie, genetischer Nachweis

### **1.2.3 Physiologie und Pathophysiologie der Kohlenhydratabsorption**

Stärke macht mit ca. 60% den größten Anteil der in der westlichen Welt täglich aufgenommenen Kohlenhydrate aus. 30% fallen auf Saccharose und Laktose, 5-10% auf Glukose und Fruktose zurück. In der Dünndarmmukosa können nur Monosaccharide aufgenommen werden, weswegen Disaccharide wie Laktose oder Polysaccharide wie Stärke in ihre Bestandteile gespalten werden.(13) Die Aufnahmefähigkeit gewisser Kohlenhydrate ist physiologisch begrenzt, derlei kurzkettige Stoffe werden als *FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols)* bezeichnet. Zu ihnen zählen das Monosaccharid Fruktose, das Disaccharid Laktose, Zuckeralkohole wie Sorbitol, Mannol und Xylitol (Birkenzucker), und viele andere.(1, 14) Nicht alle Kohlenhydrate können vom Menschen verdaut werden, so verfügt der Mensch z.B. über keine Enzyme zur Spaltung der Cellulose. Diese Ballaststoffe erreichen unverdaut das Colon und werden dort durch bakterielle Prozesse zu absorbierbaren kurzkettigen Fettsäuren, Wasserstoff, Kohlendioxid, und Methan fermentiert.(13)

## 1.3 Laktose und Laktoseintoleranz

### 1.3.1 Laktose

Laktose ist, wie der im Volksmund verbreitete Begriff *Milchzucker* andeutet, der Hauptzucker der Milch aller Säugetiere, mit Ausnahme von Seelöwen und Walrossen.(15) Sie findet sich in kaum einer anderen Quelle; ihr Vorkommen in Pflanzen ist umstritten.(16) Das Disaccharid besteht aus D-Glukose und D-Galaktose (Abbildung 1) und wird in den Drüsen der Mamma unter Einsatz der Galaktosyltransferase produziert. Die Laktosesynthese wird durch das Hormon Prolaktin angeregt, dessen Spiegel post-partum einen Höhepunkt erreicht und sich beim Abstillen zusammen mit Progesteron wieder senkt.(17)

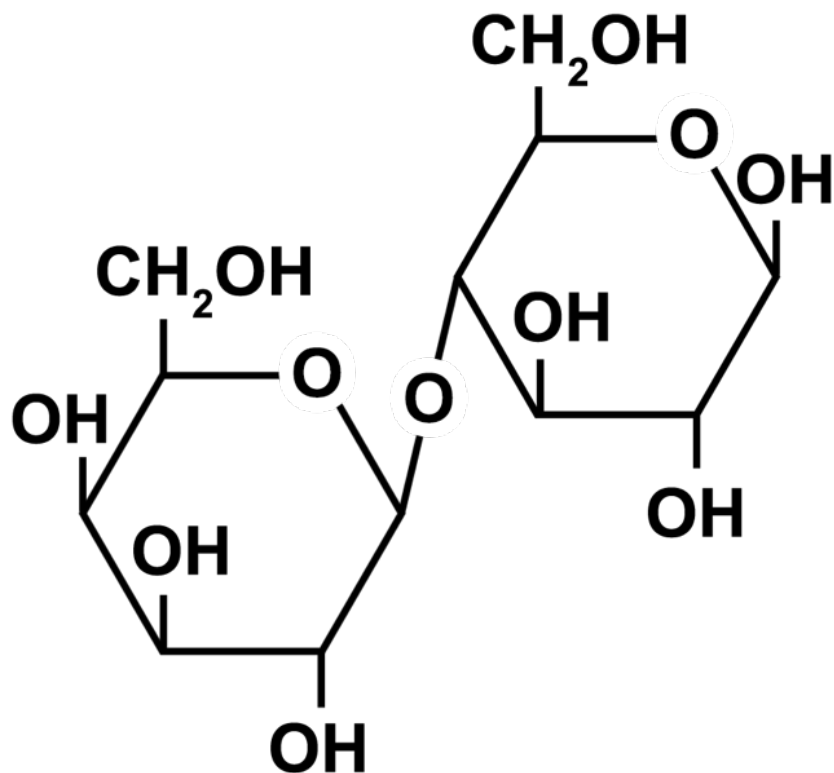


Abbildung 1: Laktosemolekül bestehend aus einem D-Galaktose- (links) und einem D-Glukose-Ring (rechts)(18)

Neugeborene sind auf die Ernährung mit Muttermilch eingestellt; in einer randomisiert-kontrollierten Studie wurden die Blutglukosespiegel und andere Blutwerte von Neugeborenen unter Fütterung mit Muttermilch oder anderen laktosebasierten Formeln verglichen mit derer Neugeborener unter laktosefreier Ernährung. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Spiegel der Blutglukose, als auch anderer Nährstoffe wie Aminosäuren bei Kindern unter laktosehaltiger Ernährung höher waren.(19) Laktose scheint außerdem der einzige Vertreter unter den Mono- und Disacchariden zu sein, welcher das Risiko für Karies nicht erhöht.(20)

Der Laktoseanteil menschlicher Milch liegt bei ca. 7% (70g/L), dies entspricht ungefähr 30-40% der Kalorien, die einem Neugeborenen mit Muttermilch zugeführt werden.(21) Kuhmilch enthält dagegen lediglich ca. 5% (50g/L) Laktose.(22) Der Laktosegehalt verschiedener Nahrungsmittel wird in Tabelle 3 darstellt.

Tabelle 3: Modifiziert nach Misselwitz et al.(23)

<b>NAHRUNGSMITTEL</b>	<b>LAKTOSEGEHALT (G) PRO 100G</b>	<b>LAKTOSEGEHALT PRO TYPISCHER PORTION (G)</b>
<b>VOLLMILCH</b>	4,7	15
<b>ENTRAHMTE MILCH</b>	4,8	15
<b>LAKTOSEFREIE MILCH</b>	<0,1	<0,1
<b>ZIEGENMILCH</b>	4,5	13
<b>BUTTERMILCH</b>	3,0	9,0
<b>BUTTER</b>	0,5	0,1
<b>JOGHURT (FRISCH)</b>	3,0	9,3
<b>FRISCHKÄSE</b>	3,0	0,9
<b>WEICHKÄSE (Z.B. CAMEMBERT)</b>	0,3	0,1
<b>HARTKÄSE (Z.B. CHEDDAR)</b>	0,1	<0,1
<b>SCHLAGSAHNE</b>	3,6	3,2
<b>SOFTEIS</b>	6,4	5,7
<b>LATTE MACCHIATO</b>	4,3	8,6
<b>LASAGNE</b>	1,1	2,6
<b>CHEESEBURGER</b>	0,9	1,1
<b>FERTIGSAUCEN</b>	3,6	4,5
<b>PUDDING</b>	3,6	4,5
<b>PFLANZLICHE MILCHERSATZGETRÄNKE</b>	0	0

**Verdauung und Absorption von Laktose** geschehen im Dünndarm. Die Laktase-Phlorizin-Hydrolase (fortan hier nur noch mit ihrem kurzen Namen *Laktase* bezeichnet), gebildet auf den Villi des Bürstensaums, ist für Laktoseassimilation von zentraler Bedeutung. Sie spaltet die Laktose in die Monosaccharide Glukose und Galaktose. Diese beiden können nun über den Natrium-Glukose-Cotransporter SGLT1 in die Epithelzellen transportiert werden.(24) Während Glukose hauptsächlich für Energie genutzt wird, ist Galaktose bei Neugeborenen

für verschiedene Prozesse wichtig: neben Energiegewinnung unter anderem für die Strukturierung von Molekülen, welche für die Zell-zu-Zell-Kommunikation wichtig sind, Immunfunktionen, epitheliale Stabilisierung, und neurologische Entwicklung.(25)

Die andere bekannte Funktion der Laktase ist die Verdauung des Flavonoids Phlorizin, welches ein Bestandteil der Baumrinde ist. Die Bedeutung dieser Funktion für Säugetiere ist bis dato unbekannt.(26)

### **1.3.2 Laktasemangel und Laktosemalabsorption**

Laktasemangel wird definiert als die Unfähigkeit, am Bürstensaum des Dünndarms genügend Laktase zu exprimieren. Der Begriff *Laktosemalabsorption* dagegen beschreibt jegliche Art von Unfähigkeit, Laktose zu verdauen – das bedeutet, Laktasemangel kann die Ursache von Laktosemalabsorption sein, die beiden Begriffe sind jedoch nicht synonym. Wiederum eine andere Bedeutung trägt der Terminus Laktoseintoleranz: die Expression gastrointestinaler Symptome nach Einnahme von Laktose oder Milch.(23, 27, 28)

Es gibt verschiedene physiologische und pathophysiologische Mechanismen, die zu Laktasemangel oder Laktosemalabsorption führen. Der bei weitem wichtigste darunter ist die primäre *Laktase-Nonpersistenz (LNP)*. Bei diesem physiologischen Phänotyp, der in 2/3-3/4 der Menschheit, sowie praktisch allen anderen Säugetieren exprimiert ist,(29) sinkt die Laktaseaktivität nach der Geburt stetig, bis sie einen Basiswert von 10% des Spiegels bei Geburt erreicht hat. Es wird angenommen, dass dieser Vorgang das Abstillen erleichtern soll.(17, 30) Die *Laktasepersistenz (LP)* im restlichen 1/4-1/3 der Menschheit ist bedingt durch verschiedene beschriebene Polymorphismen auf dem Chromosom 2q21, welche durchwegs dominant vererbt werden.(29, 31)

Andere Ursachen für Laktasemangel sind sekundärer Laktasemangel durch Beeinträchtigung des Dünndarms oder dessen Schleimhaut, wie zum Beispiel bei Zöliakie, „rapid small intestinal transit“(beschleunigter Dünndarmtransit),

Veränderungen des Dünndarm-Mikrobioms, und, sehr selten, der kongenitale Laktasemangel, eine pädiatrische Erkrankung, welche zu Entwicklungsstörungen in Säuglingen führt. Diese wurde bisher hauptsächlich in Finnland beschrieben und ist eine rezessive Mutation der Laktase. Betroffene Neugeborene sind nicht in der Lage, Laktose zu verdauen; Symptome tauchen auf, sobald begonnen wird, das Kind zu stillen. Diese sind starker Durchfall, Azidose, und Hypercalcämie. Betroffene Säuglinge müssen ohne Milch ernährt werden.(32-34) Eine weitere Variante kann bei Frühgeborenen auftreten, welche eventuell die intestinale Laktase noch nicht vollständig exprimieren. Wann der Spiegel des Enzyms den Normalwert erreicht, ist unter Autor:innen umstritten.(35, 36)

Bei Krankheiten oder Schäden am Dünndarm kann es zum sogenannten sekundären Laktasemangel kommen. Wenn die intestinalen Villi kompromittiert sind, kann weniger Laktase exprimiert werden. Neue, unreife Enterozyten sind nicht dazu fähig, Laktase zu exprimieren. Dies kann bedingt sein durch die Glutensensitive Enteropathie, Darminfektionen mit *Giardia lamblia*, bakterielle Fehlbesiedelungen im Dünndarm, u.v.m. Die Ausprägung der Symptome hängt hier außerdem davon ab, ob Betroffene primär LP oder LNP sind, sowie von anderen genetischen Prädispositionen. Sekundärer Laktasemangel zusätzlich zu einem latenten primären Mangel kann einen bisher unbemerkt verlaufenen Letzteren demaskieren.(37)

Besonders bei LP-Personen sistiert die sekundäre Laktosemalabsorption in der Regel bei Regeneration des Gastrointestinaltraktes.(37) Sie kann besonders bei Säuglingen, wie der kongenitale Laktasemangel, einen hohen Krankheitswert erreichen, da Milch der Grundpfeiler ihrer Ernährung ist.(19) Zöliakie-PatientInnen haben bei Diagnose oft einen positiven H<sub>2</sub>-Atemtest; ihre Fähigkeit, Laktose zu verdauen, regeneriert sich allerdings nach 6-12 Monaten glutenfreier Diät.(38)

Die bei weitem häufigste Form des Laktasemangels (und auch häufigste Ursache der Laktosemalabsorption) ist bedingt durch die primäre LNP. Sie ist genetisch bedingt durch eine Variation in einem Promotorabschnitt des Laktasegens; Verteilungen weltweit variieren, und stehen außerdem unter Veränderung mit

Bewegungen großer Volksgruppen, wie zum Beispiel am ethnisch inhomogenen nordamerikanischen Kontinent.(29)

*Tabelle 4: Klassifikation der vier Arten von Laktasemangel nach Szilagyi et al. (29)*

<b>Kongenitaler Laktasemangel</b>	Seltene Mutation des Laktasegens, assoziiert mit gravierender Diarrhoe, Azidose und Hypercalcämie.
<b>Reifungsgradbedingter Laktasemangel</b>	Die Exprimierung von Laktase bei Frühgeborenen ist meist mangelhaft. Auch bei manchen reifen Neugeborenen tritt dies auf.
<b>Primärer adulter Laktasemangel</b>	Häufigste Ursache für Laktasemangel. Zahlreiche Polymorphismen sind bekannt, die die Transkription der Promotorregion des Laktasegens beeinflussen. 2/3 – 3/4 der Weltpopulation weisen diesen Phänotyp auf.
<b>Sekundärer Laktasemangel</b>	Schädigung der proximalen Dünndarmabschnitte kann durch die Reduktion der intestinalen Oberfläche zum Laktasemangel führen. Ist dies die alleinige Ursache für Laktasemangel, kann dieser sistieren, wenn der Darm sich erholt.

Bei Laktosemalabsorption fermentiert das intestinale Mikrobiom die Laktose zu  $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ , und kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids – SCFA). Diese Produkte können Symptome auslösen, also eine *Laktoseintoleranz* verursachen.(39) (Siehe Abbildung 2)

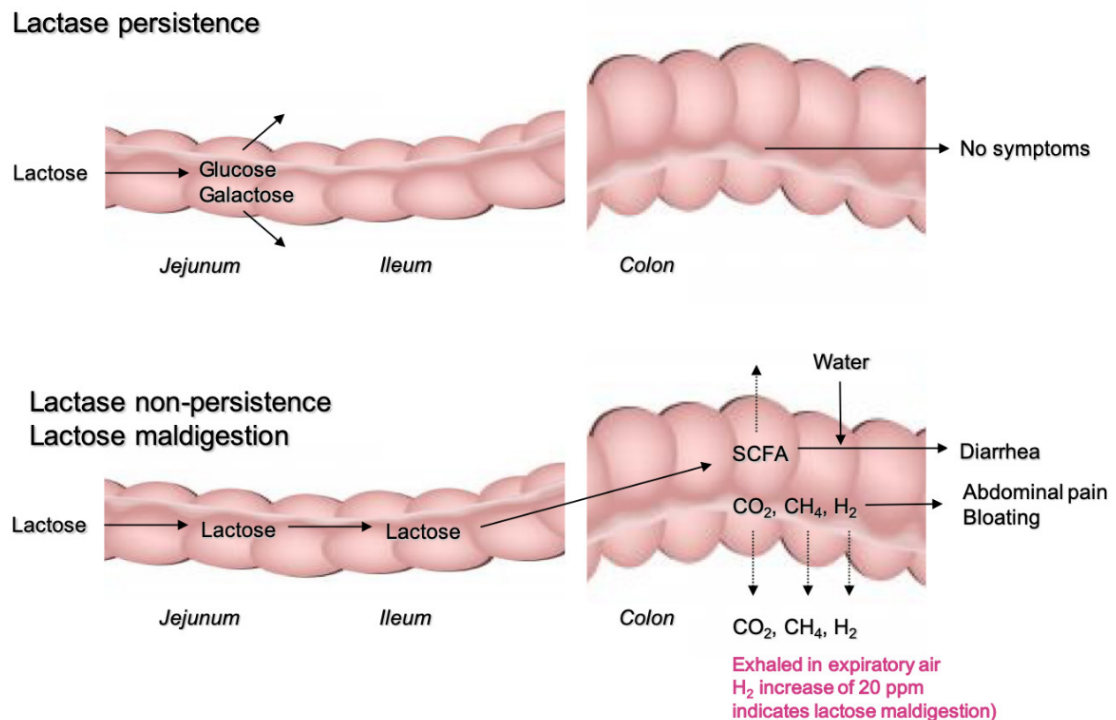


Abbildung 2 Misselwitz et al., Pathophysiologie der Laktosemalabsorption(23)

Der regelmäßige Verzehr von Laktose durch LNPs bringt aber auch Vorteile mit sich: Produkte der Fermentierung wie die SCFAs sind zuträglich für die Darmgesundheit und ermöglichen die Aufnahme zusätzlicher Kalorien aus unverdaulichen Kohlenhydraten im Dickdarm. Außerdem adaptiert sich das Mikrobiom im Darm an die erhöhte Aufnahme von Milchprodukten; das heißt, die Laktaseexpression wird zwar nicht beeinflusst, der abgeatmete Wasserstoff reduziert sich aber und eine gegebenenfalls ausgebildete Laktoseintoleranz wird schwächer. Bifidobakterien und Lactobazillen vermehren sich, diese gelten als wichtiger Bestandteil eines gesunden Darmmikrobioms.(40) In einer Studie, in welcher gesunde Kohorten der japanischen Bevölkerung untersucht wurden, welche zu 90-100% LNP sind, zeigte sich, dass der Milchkonsum von Individuen mit der Menge ihrer Bifidobakterien korreliert.(41) Es ist jedoch nicht geklärt, ob

der Milchkonsum zur Vermehrung der Bakterien führt, oder die stärkeren Milchkonsument:innen solche werden, weil sie von vorne herein mehr Bifidobakterien in ihrem Mikrobiom haben.(23)

### **1.3.3 Laktoseintoleranz**

Der Begriff *Laktoseintoleranz* definiert sich momentan als die Entwicklung gastrointestinaler Symptome nach Laktosekonsum, üblicherweise auf der Basis einer Laktosemalabsorption.(4) Diese Symptome sind Gasentwicklung, Blähungen, Flatulenzen, abdominale Krämpfe, andere Formen von Bauchschmerz, wässrige Diarrhoe, und selten Übelkeit bis hin zu Erbrechen.(2, 12) Aktuellen Arbeiten zufolge ist die Malabsorption keine Voraussetzung mehr für eine diagnostizierte Laktoseintoleranz.(4, 42)

In der Literatur werden die Begriffe Laktoseintoleranz und Laktosemalabsorption oft unscharf begrenzt – es ist jedoch wichtig, zu betonen, dass zwar eine Laktosemalabsorption parallel zu einer Laktoseintoleranz bestehen kann, allerdings folgt nicht auf jede Laktosemalabsorption eine Intoleranz.(4) Auch in weitestgehend LNP Populationen wie China, in denen der Milchkonsum im Anstieg ist(22), entwickeln viele LNP Personen nach Ingestion einer Standarddosis Laktose (12g = 250ml Vollmilch) keinerlei Symptome,(23) der Wasserstoff-Atemtest ist also ungeeignet für die Diagnose einer Laktoseintoleranz.

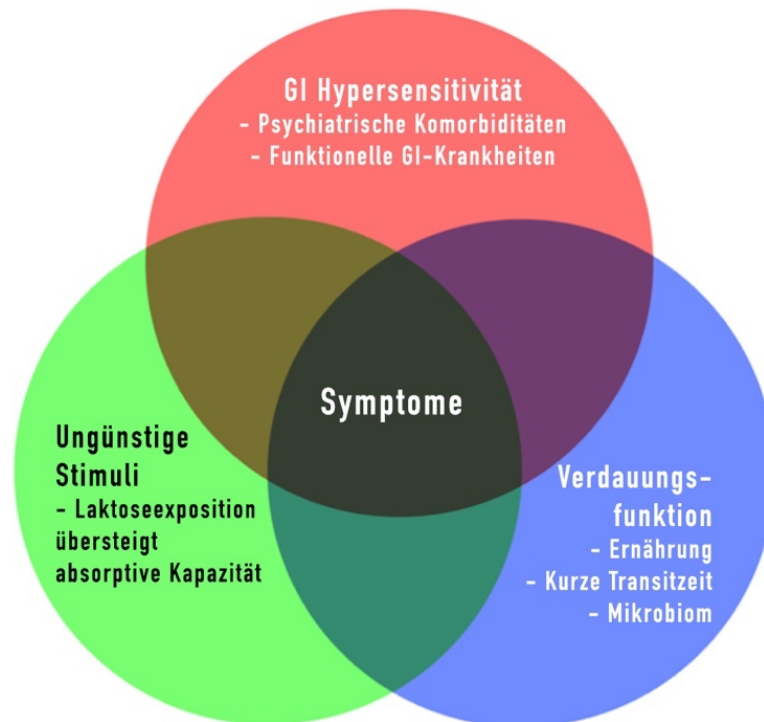


Abbildung 3: Modifiziert nach Misselwitz et al., schematische Darstellung der Pathogenese der Laktoseintoleranz(23)

Warum und wann genau diese Symptome auftreten, ist nicht vollständig geklärt; man nimmt jedoch ein multifaktorielles Geschehen wie in Abbildung 3 an, also ein Zusammenspiel aus:

- Ernährung:
  - o Menge der aufgenommenen Laktose
  - o Art der Nahrungsmittel, über welche Laktose aufgenommen wird
  - o Welche anderen Nahrungsmittel mit der Laktose aufgenommen werden
- Laktasenonpersistenz
- Durchgemachte GI-Erkrankungen, -Operationen
- Zusammensetzung des gastrointestinalen Mikrobioms
- Gasentwicklung im GI-Trakt
- Angststörungen
- Psychosozialer Stress
- Reizdarmsyndrom(23)

Ob und wie sehr Betroffene von einer Diätanpassung profitieren, wird an späterer Stelle exploriert und im experimentellen Teil dieser Diplomarbeit überprüft.

Tabelle 5 fasst die Begriffe, die im Zusammenhang mit Laktoseintoleranz stehen, zusammen.

*Tabelle 5: Glossar zu Begriffen in Zusammenhang mit Laktoseintoleranz, modifiziert nach Misselwitz et al.(23)*

<b>KONZEPT</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>KONGENITALER LAKTASEMANGEL</b>	Sehr seltene genetische Störung, die zu mangelnder Laktaseexprimierung und starken Symptomen gleich nach der Geburt führt
<b>LAKTASE-NONPERSISTENZ (LNP)</b>	Abfall der Laktaseexprimierung in den ersten beiden Lebensjahrzehnten; der weltweit verbreitetste Phänotyp
<b>LAKTASEPERSISTENZ (LP)</b>	Auch nach der Kindheit fortgesetzte Exprimierung von Laktase; in Europa dominanter Phänotyp
<b>LAKTASEMANGEL</b>	Unfähigkeit, große Mengen an Laktose zu verdauen aufgrund geringer Laktaseexprimierung im Dünndarm
<b>LAKTOSEMALABSORPTION</b>	Laktose gelangt in den Dickdarm aufgrund eines Laktasemangels oder einer anderen Pathologie
<b>PRIMÄRE LAKTOSEMALABSORPTION</b>	Laktosemalabsorption wegen Laktase-Nonpersistenz
<b>SEKUNDÄRE LAKTOSEMALABSORPTION</b>	Laktosemalabsorption wegen niedriger Laktaseexpression, typischerweise durch Entzündungen des Darms; eventuell reversibel
<b>LAKTOSEINTOLERANZ</b>	Äußerung von typischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähung, oder Diarrhoe in Personen mit Laktosemalabsorption nach Aufnahme von Laktose, festgestellt durch klinische Testung
<b>FUNKTIONELLE LAKTOSEINTOLERANZ</b>	Symptome der Laktoseintoleranz in Personen ohne Laktosemalabsorption
<b>SELBSTBERICHTETE LAKTOSEINTOLERANZ</b>	Symptome von Laktoseintoleranz in PatientInnenengeschichte, ohne dass formal Laktoseintoleranz oder Laktosemalabsorption diagnostiziert wurden

## 1.4 Fruktose und Fruktoseintoleranz

### 1.4.1 Fruktose

Tabelle 6: Fruktose in reiner oder gebundener Form, modifiziert nach Gibson et al.(43)

<b>KONZEPT</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>FRUKTOSE</b>	Monosaccharid
<b>SACCHAROSE</b>	Disaccharid aus Glukose und Fruktose
<b>FRUKTAN</b>	Oligosaccharide und Polysaccharide bestehend aus Fruktoseeinheiten und einem Glukose-Endglied
<b>INULIN</b>	Eine Untergruppe der Fruktane mit $\beta$ 1-2 Fruktose-Fruktose-Bindungen mit einem Polymerisierungsgrad (DP) von 2-60 <sup>+94</sup>
<b>FRUKTO-OLIGOSACCHARIDE (FOS) = OLIGOFRUKTOSE</b>	Fruktane mit einem DP von $<10^{94}$
<b>GALAKTO-OLIGOSACCHARIDE (GOS)</b>	Oligosaccharide mit $\beta$ -fruktosidischer Verbindung und eines $\alpha$ -galaktosidischen Verbindung

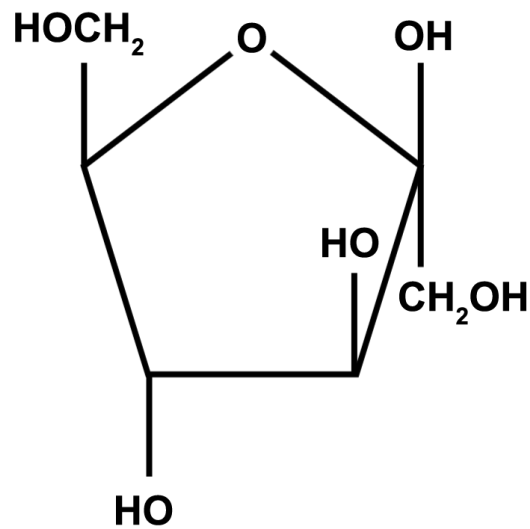


Abbildung 4: D-Fruktose (18)

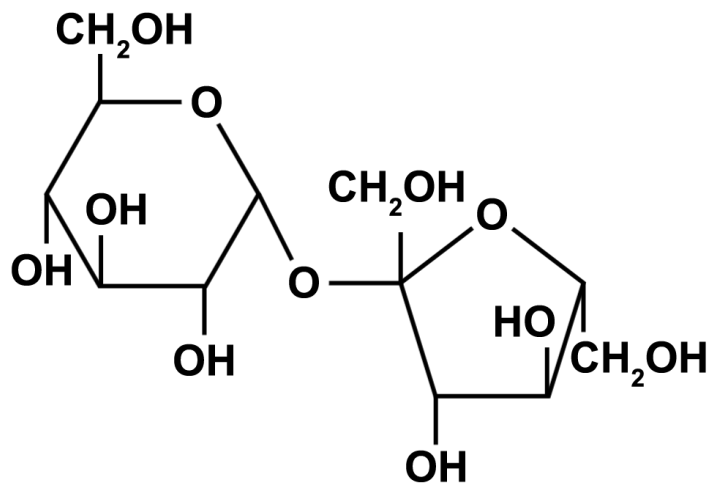


Abbildung 5: Saccharose, bestehend aus einem Glukose- (links) und einem Fruktosering (rechts) (18)

Fruktose ist ein aus sechs Kohlenstoffen aufgebautes Monosaccharid (siehe Abbildung 4). Fruktose kann in seiner reinen, aber auch in gebundener Form vorliegen (siehe Tabelle 6). Häufige Quellen sind Softdrinks, Obst, Gemüse, Säfte, aber auch Milchprodukte, Backwaren, oder Pasta.(43, 44) Die Bedeutung der Fruktose in der Ernährung unterliegt starken geographischen Schwankungen. In einer von Park und Yetley in den Jahren 1977 bis 1978 durchgeführten Studie ergab sich ein täglicher Konsum von 40 bis 54g Fruktose in der US-

amerikanischen Ernährung, wovon die Mehrheit (im Schnitt 24 g) in Form von Additiven in Lebensmitteln wie Softdrinks zu sich genommen wurde, womit additive Fruktose jene aus natürlichen Quellen wie Obst (im Schnitt 13 g pro Tag) mit Abstand auf Platz 2 verweist.(42) Seither hat sich der Fruktosekonsum in den Vereinigten Staaten weiter erhöht: eine Studie von Nicklas et al. kam bereits in Testungen durchgeführt von 1973 bis 1988 zum Schluss, dass sich der Fruktosekonsum unter zehnjährigen Kindern bis zum Ende der Datenerhebung um das Zehnfache erhöht hatte.(45) In der Gesamtpopulation betrug der Anstieg laut Datenerhebung 1987 bis 1988 20%.(46) Dem zugrunde liegt die Etablierung und Zunahme von hoch-fruktosehaltigem Maissirup zur Lebensmittelsüßung in der Nahrungsmittelindustrie. Feststellung von Fruktose in Lebensmitteln geschieht primär durch diätologische Fragebögen und der Zusatz von Maissirup erschwert es zusätzlich, verlässliche Daten zu akquirieren. Es kann aber jedenfalls von einem signifikant höheren Konsum, als aus den Ergebnissen von Park und Yetley hervorgehend, ausgegangen werden.(43)

In jüngeren Daten zum Fruktosekonsum in den Niederlanden liegt der Median bei 46g pro Tag. Auch hier stehen Softdrinks an der Spitze der täglich konsumierten Fruktosequellen, Maissirup als Additivum in Nahrungsmitteln spielt hier allerdings eine untergeordnete Rolle. Das Disaccharid Saccharose (siehe Abbildung 5) spielt in den Niederlanden eine größere Bedeutung, als die Zufuhr reiner Fruktose.(44) In einer Datenerfassung der University of Otago in Neuseeland wurde der dortige Konsum von Fruktose in der Population 15 Jahre und älter auf 21,6g pro Tag für Männer und 18,3g pro Tag für Frauen geschätzt.(47)

*Tabelle 7: Fruktose in der Nahrung, modifiziert nach Gibson et al. (48)*

<b>Früchte</b>	Äpfel, Birnen- Nashibirnen, Pfirsiche, Mangos, Zuckrerbsen, Wassermelone, Dosenfrüchte
<b>Honig</b>	
<b>Süßungsmittel</b>	Fruktose, HFCS (High-Fruktose Corn Syrup)
<b>Quellen besonders hoher Fruktosemengen</b>	Fruchtkonzentrat, große Portionen Obst, Trockenfrüchte, Fruchtsaft

## **Physiologie und Pathophysiologie der Fruktoseverdauung**

An dieser Stelle sei wieder darauf hingewiesen, dass es von großer Bedeutung ist, die Begriffe *Malabsorption* und *Intoleranz* zu trennen. Zur Malabsorption von Fruktose gibt es Theorien zur Entstehung; die Prozesse, die zur Intoleranz führen, sind jedoch bisher nicht ausreichend geklärt, wobei sie in Zusammenhang mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (FGID) stehen. (7, 49)

### **Fruktoseabsorption**

Langkettige fruktosehaltige Polysaccharide werden durch Druckeinwirkung bereits während des Kauens und der Bewegung durch den Verdauungstrakt in kleinere Moleküle mit geringerem Polymerisierungsgrad zerkleinert. Die für freie Fruktose relevanten Prozesse spielen sich jedoch ausschließlich in Lumen und Bürstensaum des Dünndarms ab. Nachdem Poly-, Oligo- und Disaccharide zu Fruktose hydrolisiert wurden, gibt es nach heutigem Wissen drei Transportmechanismen, (siehe Abbildung 6) welche verstanden werden müssen, um Fruktoseabsorption weiter diskutieren zu können: SGLT1, GLUT5, und GLUT2.(43)

- *SGLT1*, der Natrium-Glukose-Cotransporter, befindet sich im Bürstensaum des Dünndarms und kann Glukose und Galaktose gegen einen Konzentrationsgradienten transportieren.(43)
- *GLUT5* ist abhängig von einem Konzentrationsgradienten, ist damit also ein sogenannter fakultativer Transporter. Er fungiert spezifisch für Fruktose und ist ebenfalls im Bürstensaum angesiedelt. GLUT5 besitzt nur eine geringe Absorptionskapazität, ist aber den gesamten Dünndarm entlang aktiv. Fruktose wird hierdurch aus der Zirkulation und ins Darmlumen hineingezogen.(43)
- *GLUT2* ist der vielseitigste unter den dreien mit seiner (wenn auch schwachen) Affinität zu Glukose, Fruktose, und Galaktose. Er sitzt auf der Basolateralmembran und transportiert die drei Monosaccharide einem Konzentrationsgradienten folgend aus der Darmzelle hinaus.(43) Die

Fragestellung, ob GLUT2 auch im Bürstensaum sitzt, und welche Bedeutung dies für die Verdauung hätte, ist momentan nicht gesichert.(50)

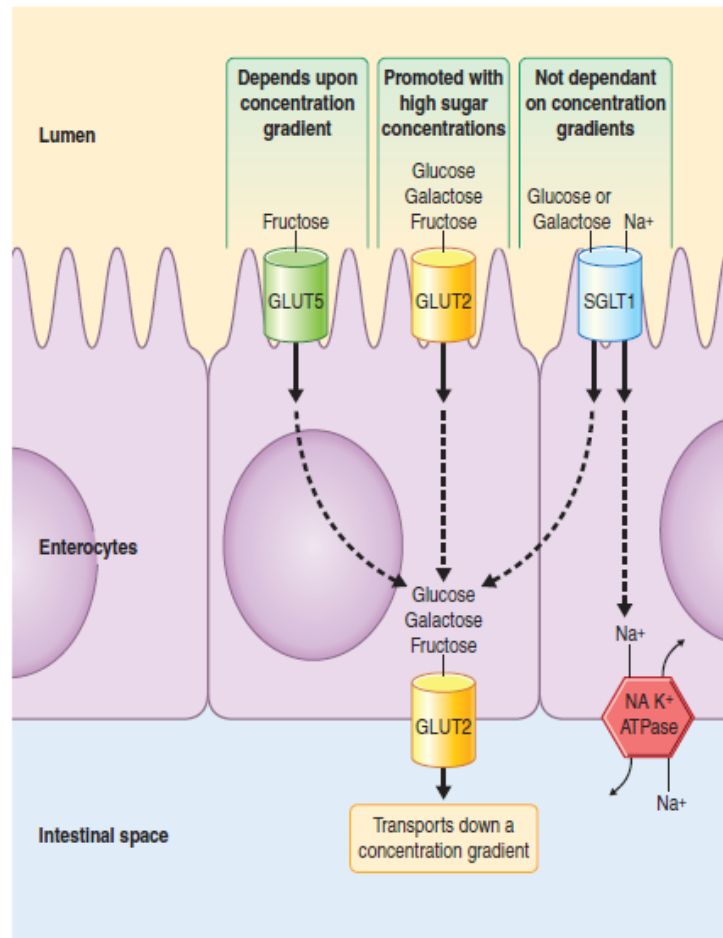


Abbildung 6: Monosaccharid-Transport über die Transporter GLUT5, GLUT2 und SGLT1. Biesiekierski(51)

### 1.4.2 Fruktosemalabsorption

Weder die molekularen, noch genetischen Bedingungen für die Entstehung einer Fruktose-Malabsorption sind geklärt.

Am Mausmodell lässt sich erkennen, dass Tiere mit defektem GLUT5 reduziert Fruktose im Jejunum aufnehmen, jedoch bleibt eine Restaktivität der Resorbierung erhalten. Außerdem zeigte sich, dass eine zu 60% aus Fruktose bestehende Ernährung die Expression von GLUT5 in den Mäusen erhöhte.(52)

Zur Situation beim Menschen diesbezüglich gibt es noch keine Daten.(50) Wilder-Smith et al. stellten in einer Testgruppe von 11 Personen mit positivem Atemtest für Fruktose-Malabsorption fest, dass die mRNA- und Proteinexpression von GLUT5 und GLUT2 ähnlich jener der Kontrollgruppe bestehend aus 15 Personen war.(49)

Die Kapazität zur Aufnahme von Fruktose ist physiologisch begrenzt, in kranken wie in gesunden Individuen.(50, 51) Es herrscht Uneinigkeit über einen sinnvollen Cutoff-Wert, welcher als Testdosis für einen Atemtest genutzt werden sollte.(50) Die Einnahme von 50g Fruktose führte in 58% einer Gruppe von 102 Studienteilnehmern zu einer Erhöhung des Atem-Wasserstoffes über eine Schwelle von 20ppm. Dieser Schwellenwert wurde jedoch arbiträr festgelegt,(53) wodurch sich die Frage stellt, ob diese Ergebnisse überhaupt klinisch relevant sind. Andere Forscher präsentierten Ergebnisse mit einem Cutoff-Wert von 10ppm,(54) wieder andere mit 6ppm.(55) Bei Kindern wird die Fruktosedosis als g/kg Körpergewicht berechnet; hierbei wurde festgestellt, dass sich die Fruktoseabsorption, im Gegensatz zur Laktose, mit zunehmendem Alter verbessert.(50)

Die Ergebnisse werden merklich von den Geräten zur Erhebung der Werte beeinflusst, außerdem wird in manchen Studien zur Qualitätskontrolle der Atemprobe die alveoläre Kohlendioxidkonzentration gegengerechnet, in anderen diese Werte ignoriert, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.(43) Die Sensitivität der H<sub>2</sub>-Testung wird zudem obligatorisch reduziert durch sogenannte Non-Hydrogen Producer, also Personen, die aus verschiedenen Gründen (andere Wasserstoff-Verwertung, Dominanz von Wasserstoff verbrauchenden Bakterien im Mikrobiom) keine observierbaren Wasserstoffwerte entwickeln können.(43)

In der *European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients* einigte man sich auf einen Cutoff-Wert von 20ppm, unabhängig von der Art des Substrats, um von einer Malabsorption zu sprechen.(4)

## **Fruktose und Depression**

Um die Jahrtausendwende, als nicht klar zwischen Malabsorption und Intoleranz getrennt wurde, beobachtete Maximilian Ledochowski in einer Hand voll Studien eine Assoziation zwischen Fruktosemalabsorption und Depression besteht.(56-58) Dabei fiel auf, dass sich bei jungen Frauen mit depressiver Symptomatik die Stimmung besserte, nachdem ihr Konsum von Fruktose eingeschränkt wurde. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist unklar, jedoch besteht die Theorie, dass ein Zusammenhang mit einem niedrigen Spiegel an Tryptophan, einer Vorstufe von Serotonin, besteht.(59) Alternativ könnte die Besserung der depressiven Symptomatik auch auf eine Reduktion der Bauchbeschwerden bei Einhaltung der Diät zurückzuführen sein. Das Thema wurde in der Forschung seither nicht mehr aufgegriffen.

## **Glukose und Fruktose**

Bereits in den 1980ern wurde durch Kneepkens et al erkannt, dass die Absorption von Fruktose bei Kindern gefördert wird, indem in gleichem Maße Glukose oder Galaktose zugeführt wird.(60) Kurze Zeit später haben Rumessen und Gudmand-Høyer diesen Effekt in einer kleinen Gruppe Erwachsener beobachtet.(61) Der Grund hierfür ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt. Womöglich könnte der Fruktosetransport passiv bei glukosestimuliertem Wassertransport erfolgen(50) – eine Annahme, die dadurch unterstützt wird, dass der gleiche Effekt bei Ingestion von Aminosäuren wie Alanin beobachtet wird.(62) Die Einnahme von Urat führt jedoch nicht zum gleichen Ergebnis.(60) Eine andere Theorie besagt, dass der oben genannte Glukosetransporter GLUT2 involviert sein könnte, da dieser bei Ratten in der Zottenmembran gefunden wurde.(63) Röder et al konnten die Existenz von GLUT2 in der menschlichen Zottenmembran jedoch nicht bestätigen.(64) Ebert und Witt spekulieren, dass die verzögerte Magenentleerung, die in einer Kohorte von sechs Personen nach Einnahme von Glukose und Galaktose beobachtet wurde(65), der Absorption von Fruktose zugute kommen könnte.

## **Die Auswirkung von Fruktose im Magen-Darm-Trakt**

Durch ihre osmotische Wirkung zieht Fruktose vermehrt Wasser in den Dünndarm und das Colon(66) – ein Prinzip, das auch von Abführmitteln wie Laktulose, Sorbitol, und Polyethylenglykol genutzt wird.(43) Fruktose und Fruktane bieten zudem Substrat zur bakteriellen Fermentierung, wodurch kurzkettige Fettsäuren, Wasserstoff, Kohlendioxid und manchmal Methan entsteht.(67) Kurzkettige Fettsäuren verändern den pH-Wert im Colon, dienen dort als Energiequelle, beeinflussen den Natrium-Wasser-Austausch und fördern die Dickdarmmotilität.(43) Ein probiotischer Effekt von Fruktose auf Bifidobakterien wird spekuliert.(68) Viele enthusiastische Hoffnungen, wie zum Beispiel eine protektive Wirkung gegen Colonkarzinome(69), werden in diese Beobachtung gesteckt, allerdings gibt es wenige Daten, um diese zu untermauern.(43)

Manche Bakterien synthetisieren mit Hilfe von Fruktose bakterielle Adhäsine, welche eine fördernde Wirkung auf Biofilm haben.(43) Dieser Effekt ist am Zahnschmelz sichergestellt(70), nicht jedoch an der Darmmucosa.(43) Allerdings ist bekannt, dass Fruktane in der Ernährung zu einer Zunahme an mukosa-adhärenenten Bakterien im Colon führen.(71, 72) Ob dies für die Gesundheit förderlich ist, kann nicht ohne weiteres angenommen werden, da Daten aus mehreren Studien anderes andeuten. So wurde bei Ratten unter fruktanhaltiger Ernährung vermehrte mukosale Epithel- und Muzinproduktion beobachtet, was auf epitheliale Schäden hinweisen könnte(71), oder aber auch erhöhte Anfälligkeit für Salmonellen-Colitis.(73) Darüber hinaus wurde in einem Modell akuter DNA-Schäden festgestellt, dass FOS (Frukt-Oligosaccharide) die Apoptose der colonalen Epithelzellen vorantreiben.(74) An Menschen erhobene Daten sind spärlich(43), abgesehen davon, dass mukosale Muzinproduktion durch Fruktankonsum gefördert wird(75), was wiederum zu Wucherung des bakteriellen Mikrofilms im distalen Dünndarm führen könnte.(43) Bakterielle Fehlbesiedelungen stehen in Verdacht, Symptome bei Patient:innen mit Reizdarmsymptom zu verursachen(43), eine Beobachtung, welche Relevanz für die Pathogenese der Fruktoseintoleranz haben könnte.

Murray et al beobachteten 2014 den Verdauungsprozess von Glukose, Fruktose, Fruktan, und Fruktose mit Glukose durch MR-Aufnahmen. Dabei fielen nennenswerte Prozesse in Dünn- und Dickdarm auf(76).

Bei Glukoseingestion blieb der Flüssigkeitsgehalt des Darms unauffällig. Im Gegensatz dazu führte Fruktosekonsum zu einer massiven Flüssigkeitsansammlung im gesamten Dünndarm. Bei gleichzeitiger Ingestion von Fruktose und Glukose blieb dies aus. Bei Fruktan drang vermehrt Flüssigkeit in das Darmlumen, jedoch nicht im gleichen Ausmaß wie bei Fruktose. Im Gegensatz zum Dünndarm wurde im Colon beobachtet, dass hier Fruktankonsum zu signifikanten Gasansammlungen geführt hat(76).

### **1.4.3 Exkurs: Der Einsatz des H<sub>2</sub>-Atemtests**

Der Einsatz des H<sub>2</sub>-Atemtests (H<sub>2</sub> Breath Test = H<sub>2</sub>BT) ist zum jetzigen Zeitpunkt gang und gäbe in der klinischen Praxis, um Kohlenhydratmalabsorptionen zu diagnostizieren.(77-80) Studien, die sich mit Therapieerfolgen von durch H<sub>2</sub>BT diagnostizierte, Laktose betreffende Krankheitsbilder auseinandersetzen, kommen oft auf widersprüchliche Ergebnisse(81-84) – eine Folge der bereits angesprochenen unklaren, fälschlich synonymen Anwendung der Begriffe Intoleranz und Malabsorption.(1) Das hat vor allem auch damit zu tun, dass erst in jüngerer Zeit Fragebögen zur Symptomerfassung bei Intoleranz validiert wurden,(2, 3, 85) wodurch die Abtrennung der Begriffe Malabsorption und Intoleranz und folglich ihre adäquate Diagnose zusätzlich erschwert worden sein dürften.

Diese Diplomarbeit widmet sich der Empfehlung, den Einsatz von Fragebögen zur Therapiekontrolle zu validieren, und in ihrer Rechtfertigung dafür auch der Bevorzugung der Intoleranz-Symptomerfassung gegenüber H<sub>2</sub>BT-Abklärung von Malabsorption. Um dies zu gewährleisten, ist Verständnis für die Methodik beider Methoden essenziell.

Die Symptomerfassung erklärt sich am besten selbst anhand des im Anhang beigefügten aCPQ – sie geschieht mit Hilfe visueller Analogskalen anhand der bereits erwähnten klassischen Symptome der Kohlenhydratintoleranz. An dieser

Stelle sei jedoch die momentane Bedeutung des H<sub>2</sub>BT erklärt (siehe Abbildung 7):

Der H<sub>2</sub>BT findet Anwendung in der Erfassung von

- Kohlenhydratmalabsorption,
- Orocoecal Transit Time (OCTT) und
- Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms(78, 79).

Der Test dient de facto dem Zweck der Beobachtung von

Kohlenhydratmetabolisierung durch Bakterien: bei der Malabsorption und der OCTT geschieht diese im Colon, bei der Abklärung einer Fehlbesiedelung des Dünndarms in eben diesem.(78, 79) Da der H<sub>2</sub>BT auch bei Kindern einfach auszuführen und nicht invasiv ist(78, 79), liegt es nahe, ihn großzügig anzuwenden.

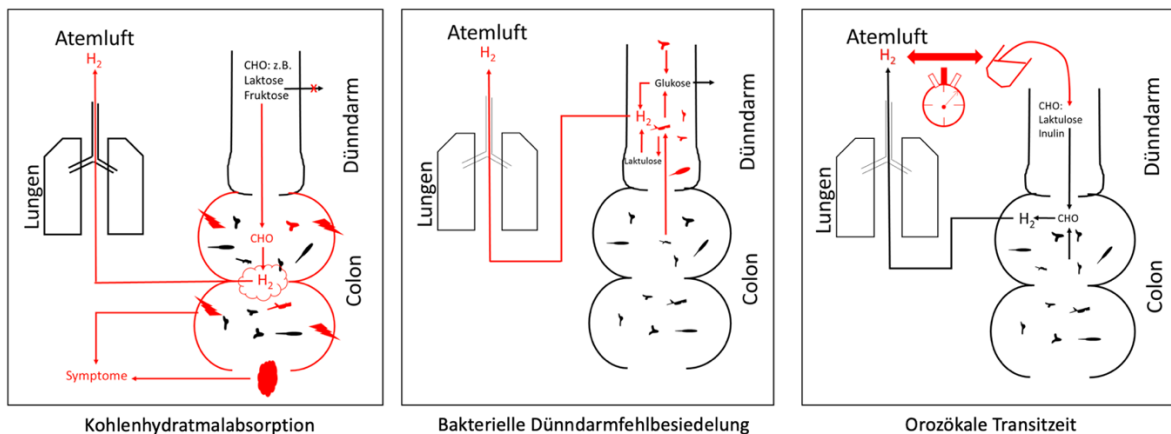


Abbildung 7: Prinzip des H<sub>2</sub>-Atemtests, Baumann-Durchschein et al.(86)

Selbst unter klarer Indikation hat die Aussagekraft des H<sub>2</sub>BT jedoch Limitationen. Die Menge an Wasserstoff, die im Colon produziert und absorbiert wird, sowie das Volumen an Wasserstoff, das abatemt wird, stehen zwar in Beziehung zur zugeführten Menge an Kohlenhydrat, es gibt jedoch eine große interindividuelle Variabilität(87, 88). Von einem positiven H<sub>2</sub>BT spricht man in der Regel bei einem Cutoff-Wert von 20ppm(4, 80, 89). Ist die Indikation die Feststellung einer Malabsorption, so können verschiedene Confounder zu einem falsch-positiven Ergebnis führen: schlechte Mundhygiene führt zu einem Anstieg des Wasserstoffgehalts im Atem, außerdem kann allein anhand des Testergebnisses nicht sicher gesagt werden, ob es sich um Malabsorption, eine verkürzte OCTT, oder eine Dünndarm-Feylbesiedelung handelt.(80, 90, 91) Ein falsch negativer

Befund kann zum Beispiel bei Patienten, deren kolonisches Mikrobiom kein oder nur unter der Nachweisgrenze Wasserstoff produzieren, vorkommen.(80, 92) Der Verdacht darauf kann überprüft werden, indem mit dem für Menschen im Dünndarm unverdaulichen Disaccharid Laktulose erneut getestet wird. Ist der Testwert hierbei wieder negativ, ist der Verdacht auf das atypische Mikrobiom bestätigt.(92) Einige Studien schlagen vor, bei diesen Patienten den Methangehalt der Ausatemluft zu überprüfen(79, 93); dies ist jedoch mit höheren Kosten und Aufwand verbunden, für die klinische Anwendung also unpraktisch(94). Hierzu kommt außerdem, dass in pädiatrischen Testgruppen auch der Test auf Methan keine hilfreichen Ergebnisse bei der Suche nach Kohlenhydratmalabsorption geliefert hat(95). Eine weitere Möglichkeit, wie es zu einem falsch-negativen Ergebnis kommen kann, ist eine deutlich verlängerte OCTT, in deren Rahmen das Testsubstrat so lange braucht, um das Colon zu erreichen, dass der Test abgeschlossen ist, bevor die Kohlenhydrate zersetzt werden können – üblicherweise handelt es sich hierbei um drei Stunden(92).

## **1.5 Chronische Darmerkrankungen, Kohlenhydratmalabsorption, und -Intoleranz**

Da die Symptome der Kohlenhydratintoleranz unspezifisch sind und auch bei anderen gastrointestinalen Krankheitsbildern auftreten können, liegt der Schluss nahe, dass die Abgrenzung zu anderen gastrointestinalen Erkrankungen wichtig, aber gerade im Formenspektrum der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen nicht einfach ist. Die Zusammenhänge zwischen Kohlenhydratintoleranz, Kohlenhydratmalabsorption und Funktionellen Gastrointestinalen Erkrankungen (Functional Gastrointestinal Disorders – FGID) sind Gegenstand der Forschung(11, 96-99). Auch die im Kapitel zur H<sub>2</sub>-Atemtestung erwähnte bakterielle Dünndarmfehlbesiedelung wird in diesen Zusammenhang gebracht, wobei Jung et al betonen, dass ein signifikanter Anteil von Reizdarmpatient:innen von solchen Fehlbesiedelungen betroffen sind, was die Abklärung von Fruktosemalabsorption verfälschen kann(99).

Barrett et al gingen in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 der Frage nach, wie groß

die Prävalenz von Laktose- und Fruktosemalabsorption und bakterieller Dünndarmfehlbesiedelungen bei Patient:innen mit Zöliakie, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, und funktionellen Darmerkrankungen im Vergleich zu gesunden Populationen ist. Die Autoren verweisen in der Einleitung darauf, dass funktionelle gastrointestinale Symptome, wie sie bei Intoleranz üblich sind, auch bei den eben genannten Krankheitsbildern üblich sind; Datenerhebung geschieht jedoch ohne Beachtung von Symptomen und beschränkt sich auf den H<sub>2</sub>BT, wodurch die Autoren beim Wort genommen werden können und die Ergebnisse sich rein auf Malabsorption, nicht aber auf Intoleranz beziehen.(100)

In der Studie zeigte sich, dass Morbus Crohn-Patient:innen eine höhere Prävalenz an Fruktose- und Laktosemalabsorption haben. Auch bei Colitis ulcerosa ist Laktosemalabsorption häufiger anzufinden. Crohn-Patient:innen mit gastrointestinalen operativen Eingriffen in der Krankheitsgeschichte hatten besonders oft positive Ergebnisse für beide Malabsorptionen(100). Ein früher Anstieg von Wasserstoff im Atem, welcher als Hinweis auf eine Dünndarmfehlbesiedelung oder eine verkürzte OCTT verstanden wird(101), war bei Patient:innen mit Morbus Crohn und therapierter Zöliakie weniger häufig, als in der gesunden Kontrollgruppe.(100)

Die Symptomentwicklung von IBS („Irritable Bowel Syndrome“ = Reizdarmsyndrom)-Patient:innen bei Fruktose- und Inulinkonsum wurde von Major et al untersucht, wobei die untersuchte Population im Vergleich zur Kontrollgruppe bei beiden Substanzen vermehrt Symptome entwickelt hat. Die Art der Symptome ist jedoch bei IBS-Patient:innen und Kontrollgruppen gleich. In der Gruppe der Patient:innen, die symptomatisch auf Inulin reagierten, stand der Ausprägungsgrad der Symptome in deutlich stärkerem Zusammenhang mit der Menge an intraluminalem Gas, als in der Kontrollgruppe; sie wiesen jedoch keine höheren Gasvolumina auf. Daraus schließen die Autor:innen, dass die Ursache für die Symptomentwicklung eine colonale Hypersensitivität und nicht überschießende Gasproduktion ist(102). Womöglich ist dies ein Hinweis darauf, warum insbesondere Fruktoseintoleranz nicht in Zusammenhang mit Malabsorption steht(60, 103).

Viele Faktoren, die die IBS-Symptomatik verschlimmern, haben eine ähnliche Wirkung auf Kohlenhydratintoleranzen.(1) So wirken sich psychosoziale Faktoren(5) oder inflammatorische Prozesse in der Mukosa(6) negativ auf IBS-Symptomatik aus; beide wirken sich ähnlich auf Kohlenhydratintoleranzen aus(1). Die gemeinsame Ätiologie könnte ein Hinweis darauf sein, dass Kohlenhydratintoleranz Ausdruck einer Art funktioneller Darmerkrankung ist(1).

## **1.6 Therapie der Kohlenhydratintoleranz**

Wenngleich die bisher bekannten Pathomechanismen verschiedener Kohlenhydratintoleranzen divergieren, so können anhand vorhandener Daten Rückschlüsse auf weniger erforschte Kohlenhydratintoleranzen gezogen werden, und eventuell Richtungen für weitere Forschung aufgezeigt werden. Die Datenlage zur Laktoseintoleranz ist, vermutlich aufgrund der langen Tradition ihrer Erforschung, am breitesten gefächert. Auch zur Fruktoseintoleranz wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend geforscht, allerdings hinkt die Datenlage hierfür im Vergleich zur Laktoseintoleranz nach wie vor hinterher.

Aus diesem Grund ist auch das vorhandene Angebot an Information zur Therapie der Fruktoseintoleranz kleiner als jenes der Laktoseintoleranz, allerdings genügt die Datenlage, um solide Aussagen zu treffen.

### **1.6.1 Therapie der Laktoseintoleranz**

#### **Adaptierter Laktosekonsum**

Patient:innen, welche unter einer Kohlenhydratintoleranz leiden, werden oft angewiesen, das Symptome auslösende Kohlenhydrat aus ihrer Ernährung zu eliminieren.(104) Im Falle der Laktoseintoleranz wird der Ausschluss von Milchprodukten aus der Ernährung jedoch nicht mehr empfohlen, einerseits da die meisten Laktoseintoleranten bis zu 12 g Laktose (entsprechend 250 ml Milch) vertragen.(104, 105) Bei zeitgleicher Aufnahme zusätzlicher Nahrung können sogar größere Mengen von 15 bis 18 g toleriert werden.(105) Zudem ist Milch die

Hauptquelle für Calcium und wichtige Quelle für Riboflavin, Phosphor, Choline, Vitamin A und Vitamin B12 in vielen Gesellschaften.(106-108) Laktoseintolerante führen tendenziell weniger Calcium in ihrer Nahrung zu als tolerante Individuen,(109, 110) dazu passend lässt sich beobachten, dass die Vermeidung von Milchprodukten die Knochengesundheit kompromittiert.(111, 112) In diesem Kontext wird seit einigen Jahren vorgeschlagen, eine Richtlinie zur laktosereduzierten Ernährung zu erarbeiten, welche Patient:innen und behandelnde Ärzt:innen dabei unterstützen sollte, bei der Ernährungsplanung zu den richtigen Lebensmitteln zu greifen, um die individuelle Toleranzgrenze auszureizen, aber nicht zu überschreiten. (104, 113)

Sollte der Wunsch nach Maximierung des täglichen Milchproduktekonsums vorliegen, so kann nach Beruhigung des Magen-Darm-Traktes unter Laktosekarenz täglich allmählich mehr Vollmilch zugeführt werden, bis die Toleranzgrenze erreicht ist. So kann eine klinische Adaptation erfolgen, in deren Rahmen sich die Symptome der Intoleranz reduzieren. Hierfür werden Schritte von 30-60 ml pro Tag empfohlen. Für die Verträglichkeit förderlich ist der gleichzeitige Verzehr einer ganzen Mahlzeit zusätzlich zur Milch., da damit der Durchgang der Milch in den Dünndarm verzögert wird und dadurch weniger Laktose auf einmal im Dünndarm wirken kann.(22, 114, 115) Der regelmäßige Konsum von Milch führt zur Adaptation des Darmmikrobioms bei Laktosemalabsorber:innen,(116) was wiederum, wie in Punkt Präbiotika besprochen, die Laktosetoleranz fördern kann. Ein höherer Fettgehalt der Milch könnte ebenfalls für die Toleranz förderlich sein, da dieser ebenfalls zu einer Entschleunigung des Transits durch den Verdauungstrakt führt.(29) Darüber hinaus macht auch die Konsistenz des Milchproduktes einen Unterschied: Man nimmt an, dass die gute Verträglichkeit Joghurts, neben seines Gehaltes an probiotisch wirkenden Bakterienkulturen, auch durch seine visköse Konsistenz beeinflusst ist: Visköse Lebensmittel wandern langsamer durch den Gastrointestinaltrakt, als flüssige.(113, 117)

Eine Hilfestellung zur Ernährungsanpassung könnte die Etablierung gesetzlicher Grenzwerte für den Terminus „laktosefrei“ sein. Laut EU-Richtlinien ist der Gehalt von Milch und ihrer Abkömmlinge in Lebensmitteln auszuweisen.(118) Trotzdem

besteht bei der Markierung eines Nahrungsmittels als laktosefrei beachtlicher Spielraum zur Interpretation: Da es keinen Cutoff-Wert gibt, variieren in vielen EU- und nicht-EU-Ländern die Mengenangaben, welche noch als laktosefrei ( $<0,01\%$  –  $<0,1\%$ ) oder laktosereduziert (bis zu  $<0,5\%$ ) gelten. Diese Mengen können zumindest bei einem Teil der Laktoseintoleranten zu Symptomen führen.(104) Es bräuchte hier normierte, für Konsument:innen einfach verständliche Ausweisung laktosefreier Lebensmittel. Eine italienische Organisation laktoseintoleranter Patient:innen konnte dies in ihrem Heimatland durchsetzen. Berichte über ihre Maßnahmen liegen dem europäischen Parlament in Brüssel vor, mit dem Vorschlag, ähnliche Richtlinien auf europäischer Ebene einzuführen.(104)

Kurz gesagt können Patient:innen dazu ermutigt werden, ihre individuell verträglichen Laktosemengen in der Ernährung auszureizen, jedoch wird dies durch mangelhafte Verständlichkeit und Transparenz der Deklaration von Laktose erschwert.

Eine andere Variante der Ernährungsadaptation ist der gezielte Verzicht auf bestimmte Milchprodukte bei Beibehaltung anderer. Käseenthusiast:innen müssen sich nicht so streng einschränken, wie sie vielleicht befürchten mögen: Neben künstlich laktosefrei produzierten Käsesorten gibt es auch zahlreiche Käse, die von Natur aus wenig Laktose beinhalten.(22, 106)

In der Käseproduktion werden die flüssige Molke und der harte Käsebruch getrennt. Die Molke beinhaltet die meiste Laktose, daher geht in der Käseproduktion mehr Laktose verloren, je härter (also trockener) der Käse ist.(22, 106) Je länger der Käse reift, desto mehr zusätzliche Feuchtigkeit geht verloren. Zusätzlich zersetzen die Milchsäurebakterien übrig gebliebene Laktose. Daher bleibt weniger Laktose im Endprodukt übrig, je länger der Käse reift, und diese Käse werden auch von den meisten Laktoseintoleranten vertragen.(113) Nach italienischen Standards der Bezeichnung „laktosefrei“ können unter anderem Parmesan, Grana Padano, oder Gorgonzola ebenso bezeichnet werden.(119-121)

Auch Joghurt ist eine Nährstoffquelle auf Milchbasis, die für viele Laktoseintolerante gut verträglich ist; mehr dazu unter Punkt *Probiotika*.

## **Milchersatzprodukte**

Die Nachfrage nach Milchersatzprodukten erlebt momentan (2022) ein Hoch und die Lebensmittelindustrie reagiert darauf. Milchähnliche pflanzliche Getränke aus Soja, Hafer, Kokosnuss, Mandeln, Haselnuss oder anderen Quellen erfahren sowohl aus diätologischen (z.B. Laktoseintoleranz), als auch ethischen Gründen (Veganismus) Beliebtheit.(29, 122, 123) Mögen diese Produkte ihren Zweck in Sache Genuss und Eignung als Milchersatz in der Weiterverarbeitung zwar erfüllen, so ersetzen sie (sofern nicht künstlich angereichert) nicht das breite Spektrum an Inhaltsstoffen echter Milch. Pflanzliche Alternativen zu Milch beinhalten neben ihrem niedrigen Anteil an gesättigten Fettsäuren auch weniger Vitamine, Mineralien und hochwertige Proteine als Milch.(124)

In Reaktion auf dieses Problem gibt es mittlerweile pflanzliche Milchersatzgetränke, denen Vitamine und Mineralien angereichert werden, um ihren Nährwert jenem echter Milch nahe zu bringen. Die Inhaltsstoffe werden jedoch nicht exakt repliziert: In einer Studie von Escobar-Sáez et al. wurden 179 verschiedene in Spanien erhältliche Getränke auf Pflanzenbasis untersucht. Vitamin A, B<sub>12</sub>, D und Calcium wurden den Getränken häufig zugeführt, wogegen weder Iod, noch Zink, welche in Milch signifikante Konzentrationen aufweisen, auch nur einem einzigen Getränk hinzugefügt wurden. Pflanzliche Getränke müssen darüber hinaus mit mehr Nährstoffen angereichert werden, als in ihrem tierischen Vorbild natürlich vorkommen, da die hohen Mengen an Phytaten und Tanninen die Bioverfügbarkeit der anderen Inhaltsstoffe reduziert. (125) Vitamin D wird pflanzlichen Getränken außerdem in Form des pflanzlichen D<sub>2</sub> (Ergocalciferol) angereichert; dieses hat eine nachgewiesenen schlechtere Bioverfügbarkeit als das tierische Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol).(126) In den vergangenen Jahren etablierte sich ein Milchersatzgetränk auf Erbsenbasis, welches Milch in Sachen Protein- und Calciumgehalt natürlich übertrifft. Die Bioverfügbarkeit hiervon bleibt bisher jedoch unbekannt.(127)

Es bedarf weiterer Forschung, um mit pflanzlichen Getränken den Nährwert von Milch zu ersetzen.(106) Außerdem werden viele pflanzliche Getränke mit Salz,

Zucker, Honig, Zuckerrohrsaft, Agave, oder anderen Mitteln versetzt, was in zusätzlichen leeren Kalorien resultiert.(29)

Falls Patient:innen sich für eine milchfreie Ernährung entschließen, sollten sie Wert darauf legen, einem Calciummangel vorzubeugen. Eine Studie an einer britischen Kohorte ergab, dass Veganer:innen ein 30% höheres Risiko haben, einen Knochenbruch zu erleiden, als Vegetarier:innen (die Milchprodukte und Eier verzehren) und omnivore Testpersonen – eine Beobachtung, die der vergleichsweise geringeren Calciumzufuhr zugeschrieben wurde.(128) Der Verzehr anderer Lebensmittel, die reich an Calcium sind, ist also empfehlenswert, um Mängeln vorzubeugen. Eines dieser Lebensmittel ist grünes Blattgemüse, welches außerdem einen hohen Gehalt an Vitamin K – einen wichtigen Faktor in der Knochenformation und Calciumregulation – beinhaltet. Auch Bohnen und andere Hülsenfrüchte sind reich an Calcium. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit des Calciums dieser pflanzlichen Quellen – ähnlich wie bei angereicherten Milchersatzgetränken – durch die Wechselwirkung mit anderen pflanzlichen Bestandteilen geringer als jene von Milch.(129)

Es benötigt z.B.:

- 1,1 Portion angereichertes Sojagetränk
- 1,2 Portionen Knochenfisch
- 2,2 Portionen Blattgemüse

um den Calciumgehalt einer Portion Milch (250 ml) zu ersetzen.(29, 130) Diese Empfehlungen dienen allerdings lediglich dem Calciumersatz; andere potentielle Nährstoffmängel, die durch den Verzicht auf Milch entstehen könnten, werden hiermit nicht gleichwertig abgedeckt.(130)

### **Laktase und laktosefreie Milch**

Anstatt auf laktosehaltige Lebensmittel zu verzichten, kann Laktase als Nahrungsergänzungsmittel zugeführt werden. Die Evidenz hierfür ist bisher jedoch schwach.(29, 104) Außerdem gibt es Milchprodukte, denen Laktase künstlich zugeführt wird. Laktosefreie Milch ist in vielen Ländern in herkömmlichen Supermärkten erhältlich. Es gibt derzeit zwei verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser, beide nutzen die Wirkung der Laktase.(131)

Bei der ersten Methode wird roher Milch Laktase zugesetzt, diese inkubiert bei 4-8°C über 24 Stunden unter gelegentlichem Rühren, um zu verhindern, dass sie abrahmt. Danach erfolgen Pasteurisierung, Homogenisierung. Die Spaltung von Laktose in Glukose und Galaktose resultiert in stärkerer Süße der Milch; die überschüssigen Zucker werden abfiltriert, um den für Milch typischen Süßegrad wiederherzustellen. Schließlich kann die Milch abgepackt werden. Da im Rahmen des Pasteurisierungsprozesses die restliche Laktase inaktiviert wird, ist von der enzymatischen Wirkung im Restprodukt nichts mehr übrig.(106)

In der anderen Methode wird die Milch mittels Ultrahoher Temperatur (UHT)-Methode sterilisiert. Unmittelbar vor der Abpackung wird der Milch Laktase zugesetzt. Die Enzymaktivität findet in der verschlossenen Packung statt. Aufgrund der UHT-Methode muss die Milch drei Tage lang in Quarantäne bleiben; diese Zeit reicht der Laktase, um ihre Wirkung zu entfalten. Bis Konsument:innen das Produkt erwerben, ist der enzymatische Vorgang abgeschlossen. Aufgrund der Erhitzung und der längeren Inkubationszeit wird für diese Methode wesentlich weniger Laktase benötigt.(106) Residuen der Laktase können bei langer Lagerung allerdings den Geschmack beeinträchtigen und Casein, ein wichtiges Protein der Milch, degenerieren.(131)

Der Vorteil laktosefreier Milch gegenüber Milchersatzprodukten ist ihr Nährwert. Bis auf den Laktosegehalt ist der Nährwert laktosefreier Milch identisch jenem herkömmlicher Milch, auch die Bioverfügbarkeit ihrer Inhaltsstoffe unterscheidet sich nicht.(22)

Obwohl Joghurt auch naturbelassen von den meisten Laktoseintoleranten gut vertragen wird, kann seine Bekömmlichkeit durch Hydrolysisierung der Laktase weiter verbessert werden. Geschieht dies vor der Pasteurisierung, kann durch die süßen Spaltprodukte der Laktase die Menge an Zuckerzusatz reduziert, somit also ein kalorienärmeres Produkt produziert werden.(106, 132)

## **Probiotika**

Probiotika werden definiert als lebende Mikroorganismen, die, in angemessenen Dosen zugeführt, eine positive Wirkung auf die Gesundheit haben.(133) Probiotika mit  $\beta$ -D-Galaktosidase-Exprimierung können nützlich für die Verdauung von Laktose und lindernd auf Laktoseintoleranz wirken – die Evidenz hierfür nimmt mit der wachsenden Anzahl an Studien diesbezüglich zu.(134, 135) Joghurt wird von den meisten Laktoseintoleranten vertragen, obwohl in seinem Herstellungsprozess nur ein Teil der enthaltenen Laktose verloren geht.(113) Seine Herstellung beruht auf der Fermentation von Milch durch  $\beta$ -Galaktosidase-produzierende Bakterienkulturen, beinhaltet also Probiotika.  $\beta$ -Galaktosidase hydrolysiert Laktose in die leicht verdaubaren Bestandteile Glukose und Galaktose. Allerdings hängt die Wirksamkeit dieses Prozesses von der Spezies der Bakterien im Joghurt und dem Laktosegehalt ebendieses ab.(22, 133) Naturjoghurt scheint in Studien bessere  $\beta$ -Galaktosidase-Aktivität zu gewährleisten, als Joghurt mit Geschmackszusätzen.(106, 117) Letztendlich ist die förderliche Wirkung der Probiotika in Joghurt aber doch begrenzt: Joghurt mit höherem Laktosegehalt wird trotz seiner Bakterienkulturen schlechter von Laktoseintoleranten vertragen, daher empfiehlt sich für betroffene Patient:innen die Wahl laktoseärmerer Produkte.(22) Nicht alle in Milchprodukten vorkommenden Bakterienkulturen wirken förderlich auf die Laktaseverträglichkeit. Evidenz für ihre Wirksamkeit besteht unter anderem für Laktobazillen und Bifidobakterien(134, 136-138); das Potential dieser als Additivum in laktosehaltigen Lebensmitteln ist momentan Gegenstand der Forschung.(139) Zudem eröffnet sich die Möglichkeit, das intestinale Mikrobiom Laktoseintoleranter mit  $\beta$ -Galaktosidase produzierenden Bakterienstämmen zu besiedeln, um zumindest die Toleranz kleiner Mengen an Laktose, wie man sie als Additivum in milchfreien Speisen findet, zu fördern.(104)

Im Gegensatz zu Joghurt fehlen Buttermilch und Sauerrahm die für Laktoseintolerante vorteilhaften Bakterienkulturen. Zwar sind beide ebenfalls Fermentationsprodukte, allerdings produzieren die in ihnen ansässigen Kulturen keine  $\beta$ -Galaktosidase, werden also von Laktoseintoleranten schlecht vertragen.(140)

## **Präbiotika**

Präbiotika in der Nahrung sind definiert als selektiv fermentierte Substanzen, die dazu führen, dass das gastrointestinale Mikrobiom sich in seiner Zusammensetzung und/oder Aktivität auf eine für den Wirt vorteilhafte Weise verändert.(141) Bereits seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurde anhand Populationen einiger Entwicklungsländer, denen man Milchpulver bereitstellte, beobachten, dass sich die Symptome anfangs intoleranter Individuen nach ungefähr einem Monat regelmäßigen Konsums von Milchpulver reduzierten oder gar sistierten.(142, 143) Die weitere Erforschung dieser Thematik wird jedoch von der bereits besprochenen, historisch bedingt falschen Verwendung der Begriffe Laktoseintoleranz und Laktosemalabsorption verzerrt. Zwar ist die Erkenntnis, dass Wasserstoffatemtests nach einer Weile regelmäßigen Laktosekonsums durch Malabsorber:innen negativ ausfallen,(40) für weiterführende Forschung in diesem Themenbereich interessant und wichtig, jedoch stellen diese Arbeiten oft keine direkte Kausalität zwischen relevanter (Patho)Physiologie und Laktoseintoleranz, sondern falsch betitelter Laktosemalabsorption her, selbst solche aus jüngerer Vergangenheit.(144) Nichtsdestotrotz gibt es Studien, die einen positiven Effekt auf laktoseinduzierte Symptome durch Präbiotika belegen, insbesondere durch Galaktooligosaccharide(144-146) und Laktulose.(147) Die Erforschung der Wirkung der Galaktooligosaccharide auf den Darm ergab Hinweise darauf, dass ihre Einnahme die Proliferation der intestinalen Bifidobakterien fördert, und die Anzahl dieser Bifidobakterien in indirektem Verhältnis zu Schmerz- und Krampfsymptomatik bei Laktoseintoleranz steht.(146) Damit ist ihre Wirkung mit derer bereits besprochener Probiotika vergleichbar. In den USA sind Oligosaccharide als Therapeutika für Laktoseintoleranz zugelassen.(29)

### **1.6.2 Therapie der Fruktoseintoleranz**

Ein für die Fruktoseintoleranz einzigartiger Therapieansatz ist der gleichzeitige Verzehr von Glukose. Wie bereits erwähnt, wurde sowohl bei Kindern, als auch Erwachsenen beschrieben, dass die äquimolare Einnahme von Glukose Symptome weitgehend verhindern kann.(60, 61) Enzymatische Therapie, wie der

Einsatz von Laktase bei Laktoseintoleranz, ist für Fruktoseintoleranz keine etabliert.(148) Es gibt Hinweise darauf, dass Xylose-Isomerase, welche zu einer Umwandlung von Fruktose in Glukose führt, sich lindernd auf Übelkeit und Bauchschmerzen auswirken könnten,(149) es ist jedoch weitere Forschung nötig, um eine Aussage dazu zu treffen, ob der Einsatz dieses Enzyms eine solide Therapieoption darstellt.(148)

Davon abgesehen dreht sich die Therapie der Fruktoseintoleranz um die Restriktion des Fruktosekonsums.

In ihrer Studie aus dem Jahr 2015, die sich ganz auf ein fruktoseintolerantes Patient:innengut ohne Reizdarmsyndrom konzentriert, fordern Bonfrate et al. die diätologische Umschulung fruktoseintoleranter Patient:innen, um sie in ihrer Ernährungsplanung zu unterstützen.(150) Bei 107 nachgewiesenen Fruktosemalabsorbern:innen mit Fruktoseintoleranz, bei denen man die Rome III-Kriterien für das Reizdarmsyndrom ausschloss, wurde die Ernährung umgestellt. Hierfür wurden alle Studienteilnehmer:innen zuerst für 32 Wochen angewiesen, nach eigenem Ermessen ihre Ernährung umzustellen und dies zu protokollieren, wobei knapp die Hälfte vollkommen und die andere Hälfte teilweise auf Fruktose verzichtete. Danach wurde in einem Zeitraum von vier Wochen der Fruktosekonsum bei jedem Individuum so lange gesteigert, bis Symptome einsetzten. Anhand dieser individuellen „Trigger-Dosis“ passten die Studienteilnehmern:innen mit professioneller Unterstützung ihren täglichen Fruktosekonsum an und ernährten sich dementsprechend für zwei Wochen.(150)

Die Patient:innen berichteten von signifikanter Verbesserung ihrer Symptome unter Ernährung nach eigenem Ermessen. Jedoch besteht bei radikalem Ausschluss fruktosehaltiger Lebensmittel aus der Ernährung die Sorge, dass durch den überschießenden Verzicht auf Obst und Gemüse diätetische Mängel entstehen.(151)

Daher war für die Organisator:innen der Studie erfreulich, dass unter den individuell angepassten Ernährungsplänen die Intoleranzsymptome ähnlich zurückgingen. Mit Hilfe diätologischer Edukation könnte so erreicht werden,

Patient:innen auf fruktosereduzierte Ernährung umzustellen, ohne dabei unnötige Ernährungsmängel zu erzeugen.(151) Die Autor:innen der Studie schlagen hierfür die Orientierung an der mediterranen Ernährung/“Mittelmeer-Diät“ (152) vor, sowie die Maßanpassung an individuellen Geschmack, Energieumsatz und andere Bedürfnisse jedes/jeder Fruktoseintoleranten.(150)

Bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer:innen wurde auch eine Laktoseintoleranz diagnostiziert. Dieses doppelt intolerante Patient:innengut beschrieb im Rahmen der Studie auch stärkere Symptomausprägung, als Patient:innen, die lediglich fruktoseintolerant waren.(150) Bonfrate et al. sprechen auch die Bedeutung der Fruktose als FODMAP und ihrer Beziehung zu anderen Substanzen dieser Gruppe an.

Die Bedeutung der Fruktose als FODMAP fungiert als Bindeglied zwischen der Fruktoseintoleranz- und Reizdarmsyndrom-Forschung. Die Mehrheit der aktuellen Forschung bezüglich eines therapeutischen Umganges mit Fruktoseintoleranz bezieht sich auf die Verbindung mit IBS oder anderen funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.(7, 43, 49, 50) Choi et al. belegten die Wirksamkeit der Fruktoserestriktion auf die Symptomatik fruktoseintoleranter IBS-Patient:innen bei ausreichender Compliance. Studienteilnehmer:innen, die über die gesamte Länge der Studie adhärent blieben, gaben zwar einen merklichen Einfluss auf ihren Lifestyle durch den Zusatzaufwand der Ernährungsplanung an, allerdings hatte jede:r einzelne dieser Gruppe vor, die fruktosereduzierte Ernährung trotz des Mehraufwandes beizubehalten.(7) Auch Wilder-Smith kamen in ihrer Studie zum Zusammenhang zwischen funktionellen Darmerkrankungen und Fruktose- und Laktoseintoleranz zu dem Ergebnis, dass sich die gastrointestinale Symptomatik bei Adaption der Ernährung an die nachgewiesenen Intoleranzen enorm verbesserte, unabhängig davon, ob eine Malabsorption zu Grunde liegt oder nicht.(49) Gibson et al. schlagen in ihrer Review zu Fruktosemalabsorption eine Low-FODMAP-Ernährung vor, mit der Argumentation, dass die anderen FODMAPS ähnliche Wirkung auf das osmotische Milieu im Colon und das Darmmikrobiom hätten.(43) Allerdings muss man sich die Frage stellen, ob dieser radikale Einschnitt in die Ernährung empfehlenswert ist, wenn

die Reduktion fruktosehaltiger Speisen allein bereits zufriedenstellende Symptomlinderung verschafft.

Zusammenfassend zu Fruktose- und Laktoseintoleranz (und darüber hinaus andere Intoleranzen) lässt sich verallgemeinern, dass Dreh- und Angelpunkt der Therapie die adäquate, individuelle Ernährungsanpassung ist. Das Ziel dieser ist eine vollwertige Ernährung bei minimaler Symptombelastung.

## **1.7 Psychosoziale Faktoren der Intoleranz und der Zusammenhang mit IBS**

### **1.7.1 Reizdarmsyndrom**

Wie bereits erwähnt, sind die Überschneidungen von Kohlenhydratintoleranzen und dem Reizdarmsyndrom (IBS) beachtlich. An dieser Stelle sei erklärt, worum es sich bei diesem Syndrom handelt.

Das Reizdarmsyndrom, auch Colon irritabile oder auf Englisch Irritable Bowel Syndrome (IBS) genannt, gehört dem Formenkreis der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen an(153) und wird anhand der Rome-IV-Kriterien identifiziert. Laut diesen wird IBS diagnostiziert, wenn ein:e Patient:in von wiederkehrenden Bauchschmerzen an mindestens einem Tag pro Woche in den letzten drei Monaten berichten kann. Der Schmerz muss assoziiert sein mit mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Defäkation
- Veränderung der Stuhlfrequenz
- Veränderung der Stuhlform und -konsistenz

Zudem muss der Beginn der Symptome mindestens sechs Monate zurückliegen(154) und strukturelle oder biochemische Ursachen für die Symptome ausgeschlossen sein,(155) da es keine Biomarker oder andere eindeutige Befunde zur Identifikation des IBS gibt.(156) Die Stuhlfrequenz kann sowohl erhöht (Diarrhoe), als auch erniedrigt (Obstipation) sein, außerdem gibt es Patient:innen, welche alternierend beide Symptome erleben.(156)

Die Rome Foundation, welche die Kriterien zur Diagnose von IBS erarbeitete und regelmäßig aktualisiert, betrachtet das Syndrom als eine von vielen Störungen der Hirn-Darm-Achse(157) und unterstreicht damit die Bedeutung, die biopsychosozialen Faktoren in der Krankheitsgenese, -erhaltung und -therapie zukommt.

### **1.7.2 Das biopsychosoziale Krankheitsmodell**

Das biopsychosoziale Krankheitsmodell, dessen Kernaussage ist, dass Krankheit und Gesundheit als Zusammenspiel biologischer, psychischer und sozialer Faktoren zu betrachten sind, stellt eines der momentan anerkanntesten Krankheits- und Gesundheitsmodelle dar;(158) medizinische Universitäten, beziehungsweise Fakultäten, spiegeln dies wieder, indem sie das Modell in ihr Lehr-Leitbild integrieren.(159, 160)

Nach diesem Modell wird nicht zwischen psychosomatischen und nicht-psychosomatischen Krankheiten unterschieden, sondern die Begriffe Krankheit und Gesundheit immer als beeinflusst durch biologische, psychische und soziale Faktoren betrachtet.(158) Die Begriffe *Gesundheit* und *Krankheit* werden hier nicht als konstante Zustände verstanden: Gesundheit sei ein dynamischer Prozess, dessen Erhaltung vom System in all seinen Ebenen gewährleistet wird. Dekompensiert dieses System, so stellt sich Krankheit ein.(158)

Im biopsychosozialen Krankheitsmodell werden *biologisch* und *psychologisch* nicht als Dichotomie betrachtet. Alle Faktoren der Krankheits- und Gesundheitsgenese sind hiernach sowohl biologischer/organischer, als auch psychologischer Natur. Dabei wird die sogenannte *Evidence-Based Medicine* (empirisch validierte medizinische Forschung) nicht abgelehnt, sondern um psychosoziale Einflüsse erweitert. Wie dies in der Praxis umgesetzt werden soll, macht das Beispiel der drei Facetten der ärztlichen Rolle im biopsychosozialen Modell ersichtlich:

- Ärzt:innen als Begleiter Erkrankter: Mit gekonnter Kommunikation können

Patient:innen in ihrer Genesung angeleitet und begleitet werden. Das ärztliche Gespräch ist Dreh- und Angelpunkt einer erfolgreichen Therapie.

- Ärzt:innen als Katalysatoren in der Krankheitstherapie: Mit evidenzbasierter Expertise werden Wirkstoffe und Therapien verschrieben, die es Patient:innen ermöglichen, zu genesen.
- Ärzt:innen als Problemlösende bei Erkrankungen: Ärzt:innen wirken direkt auf Patient:innen ein, zum Beispiel im Rahmen einer Operation, und beseitigen so krankmachende Faktoren.(158)

In diesen drei Facetten wiederum finden sich drei Kompetenzen:

- Psychosoziale/kommunikative Kompetenz: professionelle ärztliche Gesprächsführung
- Psychosomatische und psychotherapeutische Kompetenz: Verständnis biopsychosozialer Wechselwirkungen, verhaltensbedingter Risiken und die Handhabung dieser
- Naturwissenschaftliche Kompetenz: Biomedizinisches Wissen und Erfahrungsschatz sowie praktische Fertigkeiten zur Anwendung dieser(158)

Anhand eines Fallbeispiels sei die Sinnhaftigkeit der Anwendung des biopsychosozialen Modelles wie folgt illustriert:

Ein 90-jähriger Patient stürzt und erleidet eine Humerusfraktur. Die Fraktur wird unfallchirurgisch (also biomedizinisch) versorgt. Der Unfall wirft jedoch Fragen und Probleme auf: Wie kam es dazu? Hätte der Sturz (im Sinne primärer Krankheitsprävention) verhindert werden können? Welche Folgen hat die Fraktur für den Patienten?

Es stellt sich heraus, dass der 90-jährige Patient allein mit seiner um zehn Jahre jüngeren Gattin lebt und diese ohne externe Unterstützung versorgt. Dem Unfall zugrunde lag eine Synkope verursacht durch kardiale Dekompensation. Der Patient wird an einer Abteilung für Innere Medizin stationär aufgenommen. Ein rein biomedizinischer Behandlungsansatz würde ihn in dieser Situation zwar so weit stabilisieren, dass eine Entlassung in absehbarer Zeit möglich wäre, jedoch müsste der Patient in die psychosoziale Situation zurückkehren, die die Synkope

und die Fraktur begünstigt hatte – mit der nun zusätzlichen Einschränkung der Humerusfraktur, die den Patienten etliche Wochen, wenn nicht sogar permanent einschränken wird. Das Wissen, nicht mehr ausreichend in der Lage zu sein, die hilfsbedürftige Ehefrau zu unterstützen und die Ungewissheit, wie der Alltag zu bewältigen sei, setzen den Patienten unter enormen psychischen Druck. Das Krankenhauspersonal muss nun auch psychosozial intervenieren, um eine erfolgreiche Genesung zu ermöglichen.

Im Rahmen empathischer Gesprächsführung wird dem Patienten vermittelt, dass die momentanen Umstände es ihm unmöglich machen werden, sich in gleichem Ausmaß um seine Gattin und sich selbst zu kümmern. Dazu werden jedoch Lösungsansätze vorgeschlagen: Der Sohn des Ehepaares soll kontaktiert werden, um in die Planung der zukünftigen Versorgung seiner Eltern involviert zu werden. Außerdem sollen Pflegestufen des Patienten und seiner Gattin re-evaluiert und professionelle Unterstützung initiiert werden. Diesbezüglich wird eine Sozialarbeiterin in seine stationäre Betreuung eingebunden. Ziel ist es, sowohl organische Genesung herbeizuführen, als auch die Lebensumstände und psychische Verfassung des Patienten so zu adaptieren, dass die Rückkehr in einen altersentsprechend gesunden Alltag ermöglicht wird.

Nichtsdestotrotz besteht vermutlich für die meisten Personen ein Unterschied zwischen Erkrankungen wie einem Knochenbruch, der aus mechanischer Krafteinwirkung auf den Körper hervorgeht, und einer Erkrankung wie dem Reizdarmsyndrom, welchem kein objektivierbarer morphologischer Auslöser zugrunde liegt. Um die unmittelbare Symptomatik der Fraktur zu lindern, genügt die Reponierung des Armes und Osteosynthese zur Heilung des Bruches. Bei weniger makroskopischen Krankheitsbildern, wie beispielsweise Elektrolytverschiebungen, kann durch Einnahme oder Restriktion der Zufuhr bestimmter Substanzen Gesundheit hergestellt werden. Bei weithin als psychosomatisch anerkannten Erkrankungen wie IBS jedoch bessert sich die Symptomatik oft mehr durch immaterielle psychosoziale Interventionen, als Manipulationen am physischen Zustand des Körpers. Andererseits ist einer der wichtigsten Einflussfaktoren auf sowohl die physische als auch psychische

Gesundheit die körperliche Ertüchtigung,(161) was nahelegt, dass doch vergleichbare Pathophysiologien zugrunde liegen. Allerdings lässt sich nicht abstreiten, dass für viele weithin als rein biomedizinisch betrachtete Erkrankungen gute, rein biomedizinische, Behandlungsansätze existieren, wogegen klassische psychosoziale Krankheiten und Syndrome eine psychosoziale Herangehensweise geradezu erzwingen.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patient:innen**

In dieser retrospektiven Studie werden die Daten eines Zeitraumes von viereinhalb Jahren (Juli 2017 – einschließlich Dezember 2021) und einer Kohorte von 32 konsekutiven Personen analysiert. Die Diagnose einer Kohlenhydratintoleranz basierte auf einem pathologischen Ergebnis einer Symptombefragung mit dem aCPQ (adult Carbohydrate Perception Questionnaire) nach Einnahme von 50g Laktose oder 25g Fruktose. Beim aCPQ handelt es sich um einen durch Patient:innen selbstständig ausfüllbaren Fragebogen, der anhand visueller Analogskalen (VAS) die Intensität der für die Intoleranz typischen Symptome, also Schmerz, Übelkeit, Blähungen, Windabgänge, und Durchfall, misst. Er wurde an den medizinischen Universitäten Graz und Wien entwickelt und validiert.(2)

Es wurden weibliche und männliche Patient:innen aus dem Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Graz im Alter von 15 bis 86 Jahren (durchschnittlich 35 Jahre) in die Studie einbezogen. Einschlusskriterien sind eine mit Hilfe des aCPQ festgestellte Fruktose- oder Laktoseintoleranz, das Erscheinen zum vereinbarten Kontrolltermin vier bis siebzehn Wochen nach Einleiten einer Diät, und eine Kontrolle mit dem IBS-SSS-CH Fragebogen. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Testpersonen mit unvollständig ausgefülltem Fragebogen, Patient:innen, die nicht zum Kontrolltermin erschienen, oder Patient:innen, die die empfohlene Diät nicht einhielten.

## 2.2 Symptommessungen

Im festgelegten Zeitraum wurde der aCPQ (Anhang 1) bei Verdacht auf Fruktose- oder Laktoseintoleranz für die Diagnosestellung genutzt. Zusätzlich wurde mit einer modifizierten Version des IBS-SSS-Fragebogens (Anhang 2) die Symptomatik im Zeitraum der letzten zehn Tage vor der Testung auf Intoleranz erfasst. Diese Daten wurden als Ausgangssymptome vor der Diät verwendet. Auf Fruktose oder Laktose intolerant getestete Patient:innen erhielten in Folge diätologische Anweisungen für eine Laktose- oder Fruktose-reduzierte Diät, sowie einen Termin zur Besprechung und Reevaluierung der Symptome mit dem IBS-SSS-CH vier bis sechzehn Wochen später.

## 2.3 Datenerhebung und -auswertung

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Der mittels VAS gemessene Schweregrad der Symptome Bauchschmerz, Durchfall, Blähungen und Übelkeit wird als Zahlenwert von 0 bis 100 mit den entsprechenden VAS-Zahlenwerten der follow-up Untersuchung nach Diäteinleitung verglichen.
- Des Weiteren wurden Alter, Geschlecht, Art der Intoleranz, und Intervall zwischen erster und zweiter Testung erfasst.
- Im Datenfile (EXCEL-Datei) wurden die Patient:innendaten anonymisiert, wobei nur die Diplomandin auf die Identität der jeweiligen personenbezogenen Datensätze rückschließen kann.

Ursprünglich war geplant gewesen, die statistische Auswertung von Patient:innendaten auf einen Zeitraum von Juli 2017 bis einschließlich Dezember 2019 zu beschränken; aufgrund der begrenzten Zahl an positiv getesteten Patient:innen, die zum follow-up Termin erschienen, wurde der Beobachtungszeitraum bis einschließlich Dezember 2021 erweitert. Im Jahr 2020 fielen aufgrund der Pandemie-bedingten Verkehrsbeschränkung kaum Daten an.

Die Daten wurden mit Microsoft Excel ausgewertet. Die Daten vor und nach der

Diät wurden mittels Paired Student t-Test verglichen. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

## **2.4 Ethikkommission**

Die Durchführung der retrospektiven Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz initial am 16.08.2019 (Nr. 31-503 ex 18/19) genehmigt. Einem Verlängerungsantrag mit der Nummer 34-321 ex 21/22 wurde am 12.05.2022 stattgegeben.

## **3. Ergebnisse**

203 Personen wurden von 01. Juli 2017 bis 31. Dezember 2021 auf Laktose- und/oder Fruktoseintoleranz getestet, wobei 119 negativ getestet wurden und somit aus der Kohorte ausschieden. Bei 84 Patient:innen wurde eine Kohlenhydratintoleranz festgestellt, wobei 52 Personen nicht zum Wiedervorstellungstermin erschienen und/oder den ersten oder zweiten aCPQ nicht oder nicht vollständig ausfüllten. Somit ergab sich eine Kohorte von 32 Patient:innen (25 Frauen, 7 Männer). 18 Personen wurde eine Laktose- und 14 Personen eine Fruktoseintoleranz nachgewiesen.

Bei fünf mit VAS erfassten Symptomqualitäten mit jeweiligen Intensitäten von 0 bis 100 ergaben sich mögliche summierte Symptombelastungen von minimal 0 bis maximal 500. Vor Einleitung der Diät lag der Mittelwert der summierten Symptombelastung bei 179,5 (Standardabweichung SA 82,82), der Median bei 164; 25 oder mehr Tage nach Diäteinleitung lag der Mittelwert bei 59,88 (SA 62,51), bei einem Median von 52. 8 Personen gaben an, nach Diätanleitung vollkommen beschwerdefrei zu sein, bei Ausgangswerten, die ein Spektrum von 61 bis 325 umspannten. Eine Person gab nach Therapieeinleitung stärkere Symptome an (VAS 35 vor Diät, VAS 66 nach Diät). Bei einer weiteren Person veränderte sich der summierte VAS-Score von 114 auf 113 – blieb also nahezu gleich. (Abbildung 8)

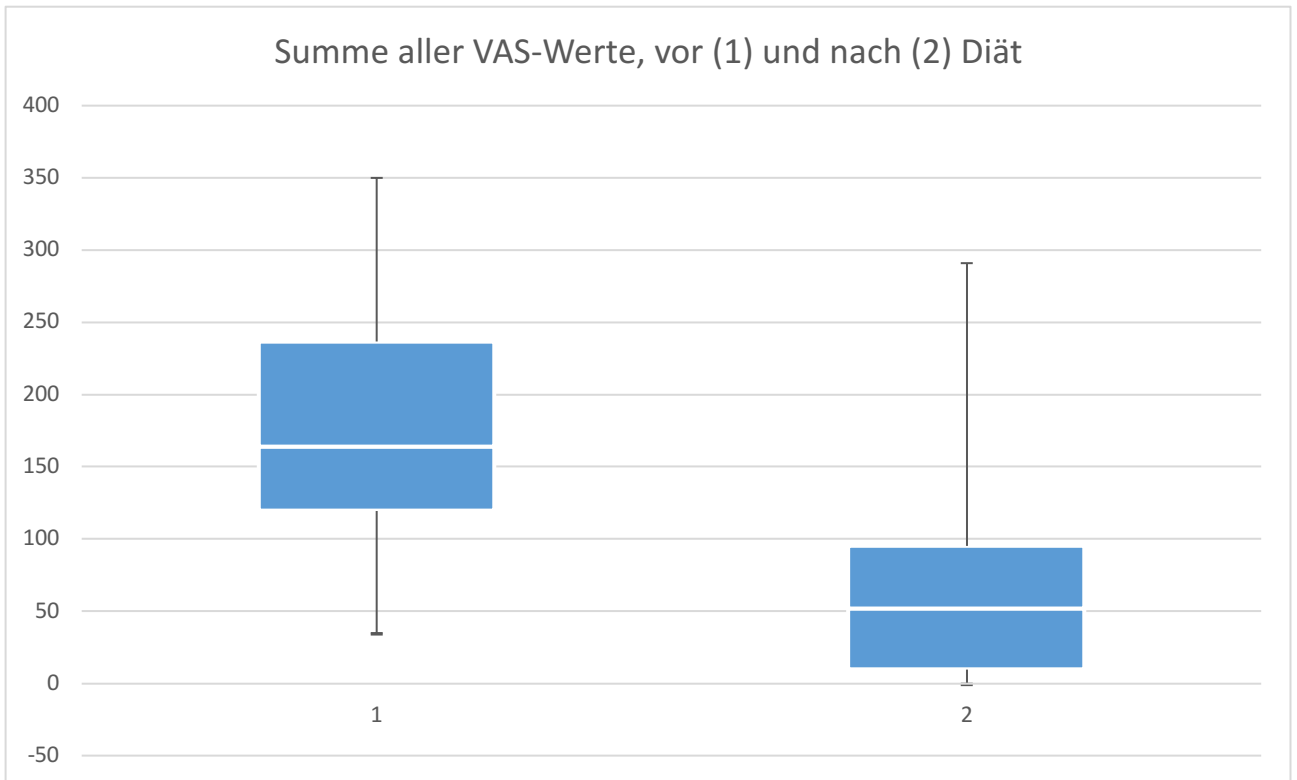
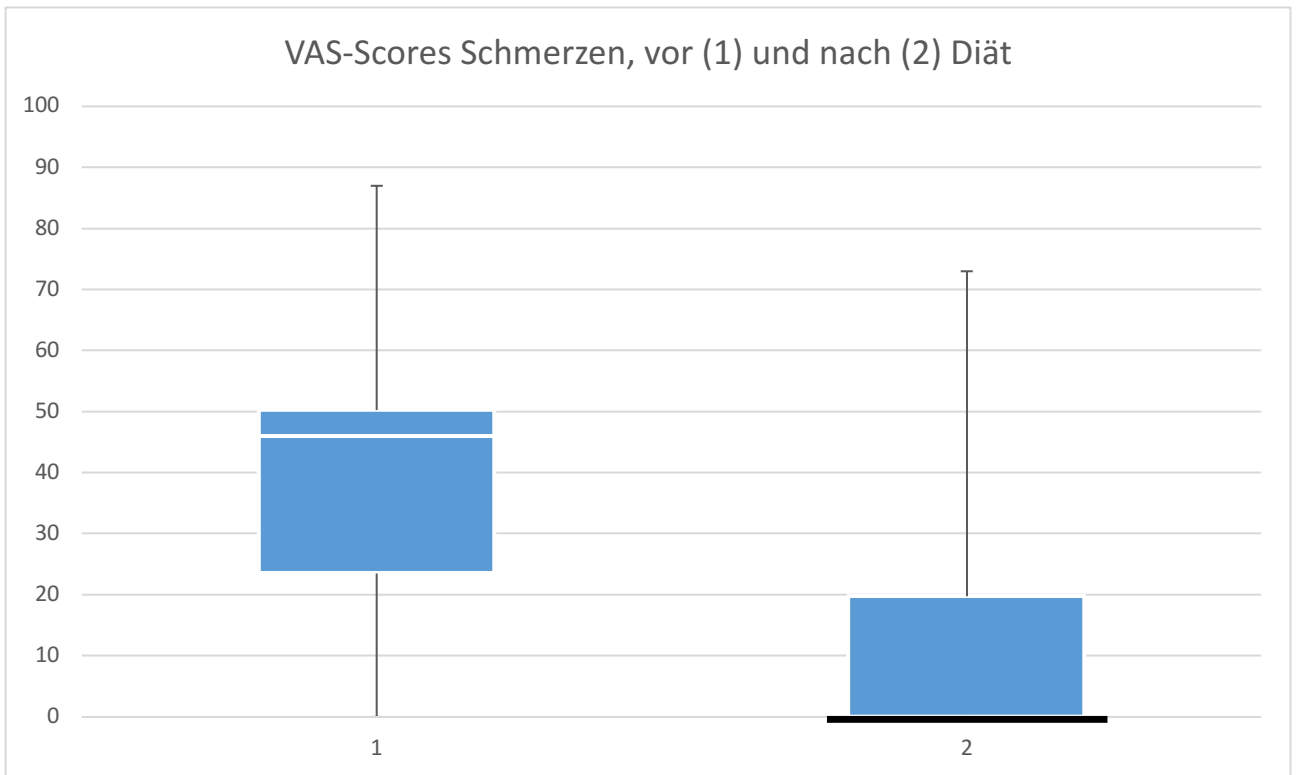


Abbildung 8: Summe aller VAS-Werte, vor und nach Diät

Die Mittelwerte vor und nach Diäteinleitung wurden mittels t-Test für abhängige Stichproben analysiert. Im Vergleich des kritischen t-Wertes bei einseitigem Test (Wert: ca. 1,6) mit der t-Statistik (Wert: ca. 5,7) ist letzterer Wert größer, was bedeutet, dass das Ergebnis außerhalb des Standardfehlers liegt. Der p-Wert liegt bei ca.  $1,6 \cdot 10^{-6}$ , also unter dem Grenzwert von  $<0,05$ , folglich kann das Ergebnis als statistisch signifikant erachtet werden. Abbildung x stellt die Verteilung der Werte dar.

Schmerz-Scores reduzierten sich nach Einleitung der Diät ebenfalls signifikant. Bei einem Ausgangs-Mittelwert von 38,38 (SA 24,67) und -Median von 46 konnte nach Diäteinleitung ein Mittelwert von 12,16 (18,42) und Median von 0 erreicht werden. Der p-Wert liegt bei ca.  $1,6 \cdot 10^{-6}$ . (Abbildung 9)



*Abbildung 9: Der Median der VAS-Scores nach Diätumstellung beträgt 0, in der Grafik durch die dicke Schwarze Linie betont*

In Sachen Übelkeit zeigen sich besonders deutliche Verbesserungen: Nur noch 5 Patient:innen gaben nach Diäteinleitung Übelkeit an. Übelkeit vor Diät betrug im Mittel 22,91 (SA 22,51), Median 22. Nach Diät liegen bei einem Mittelwert von 3,09 (SA 9,22) die Werte für 1. Quartile, Median, und 3. Quartile allesamt bei 0. Der p-Wert liegt bei  $7,02 \cdot 10^{-6}$ . (Abbildung 10)

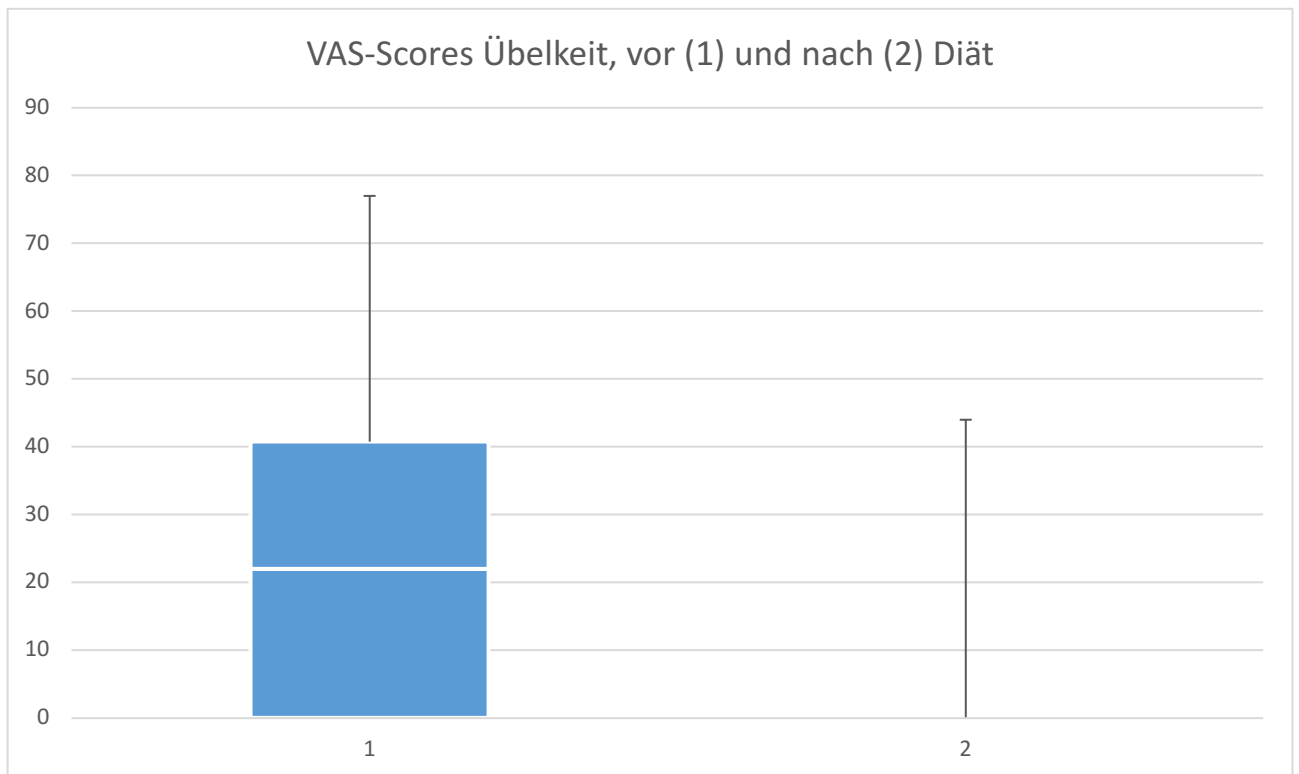


Abbildung 10: Nach Diät berichteten nur noch 5 Patient:innen von Übelkeit, daher stellt sich im Boxplot lediglich die erste Quartile dar.

Der Mittelwert der VAS-Scores für Blähungen lag vor Diäteinleitung bei 38,75 (SA 25,92), Median 41,5; nach Diäteinleitung reduzierten sich der Mittelwert auf 14,31 (SA 16,50) und der Median auf 8,5. Der p-Wert liegt bei ca.  $3,10 \cdot 10^{-5}$ . (Abbildung 11)

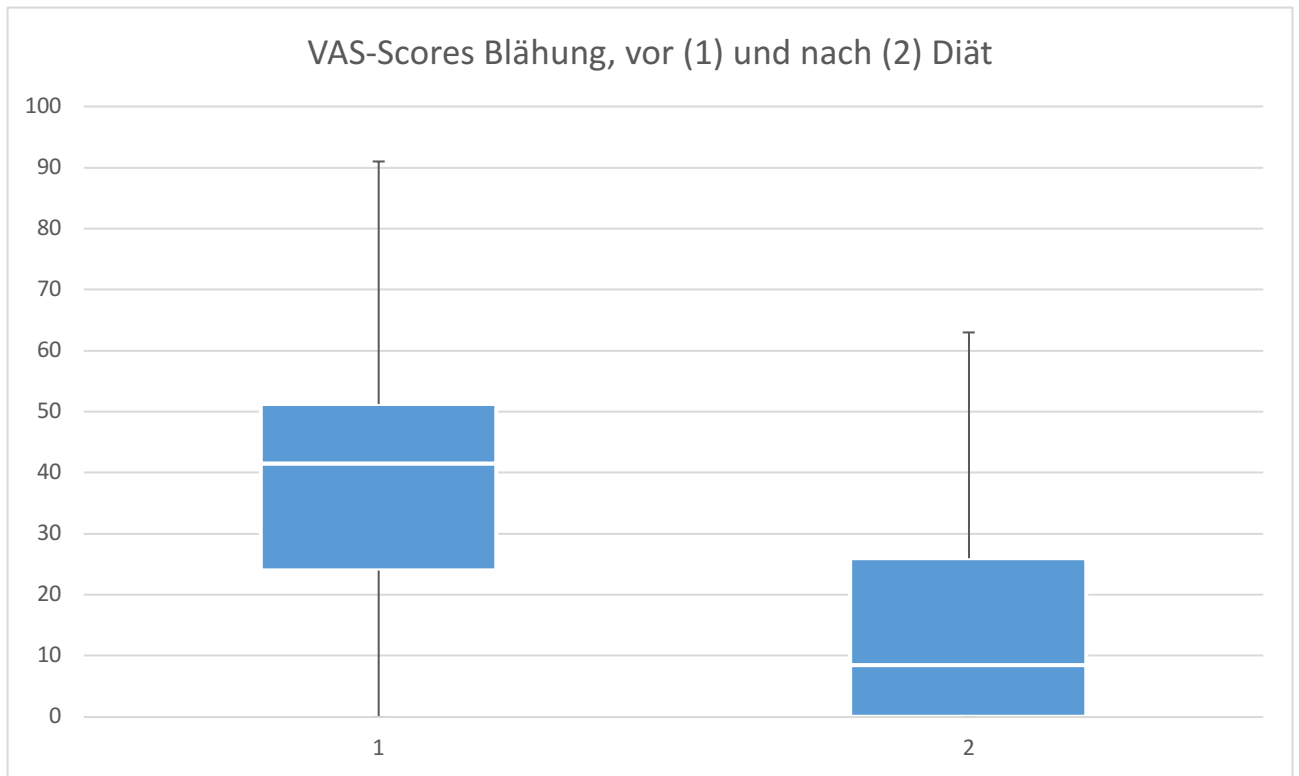


Abbildung 11: VAS-Scores Blähung vor und nach Diäteinleitung

Windabgänge reduzierten sich von Mittelwert 44,72 (SA 27,91) und Median 51 auf Mittelwert 20,53 (SA 26,79) und Median 4. Der p-Wert beträgt ca.  $3,45 \cdot 10^{-5}$ . (Abbildung 12)

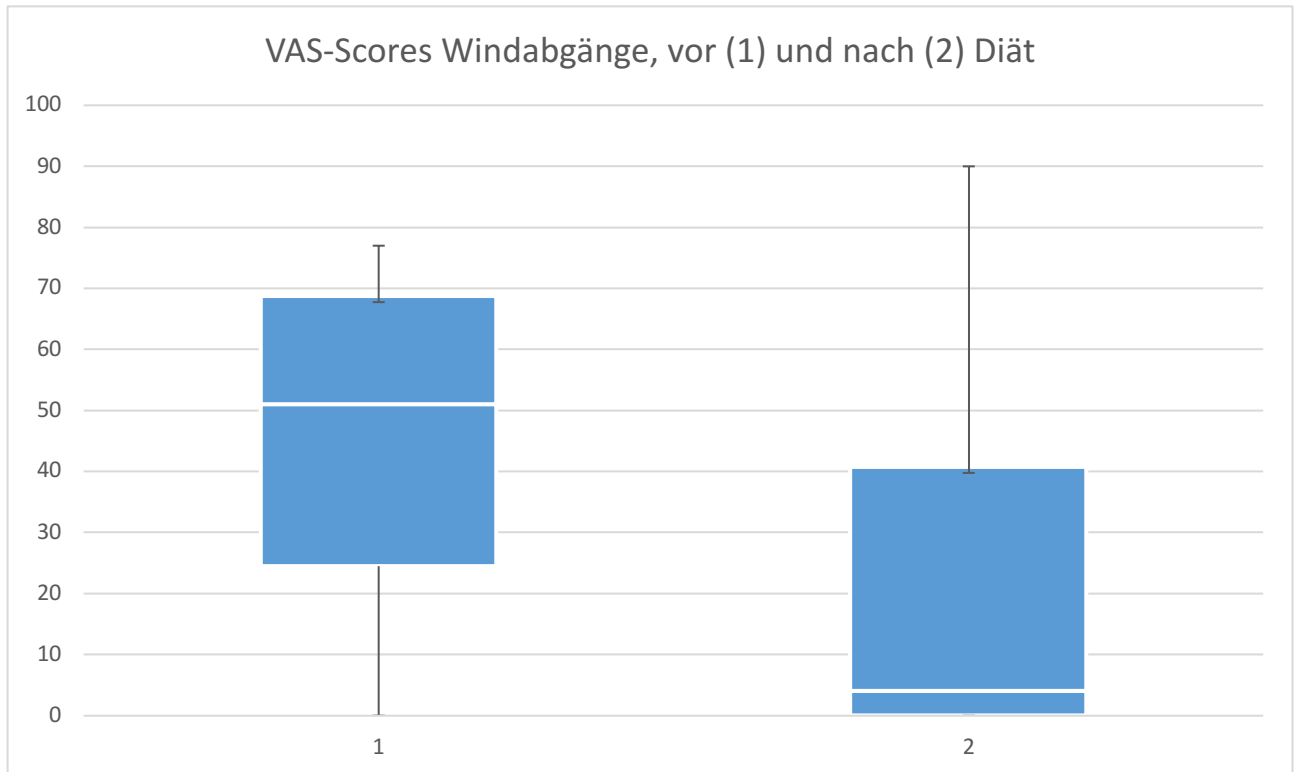


Abbildung 12: VAS-Scores Windabgänge vor und nach Diäteinleitung. Der Median nach Diäteinleitung (4) unterscheidet sich deutlich vom Mittelwert (20,53)

Diarrhoe reduzierte sich von Mittelwert 34,75 (SA 29,92) und Median 35,5 auf Mittelwert 9,78 (SA 19,15) und Median 0. Der p-Wert beträgt ca.  $5,50 \cdot 10^{-5}$ . (Abbildung 13)

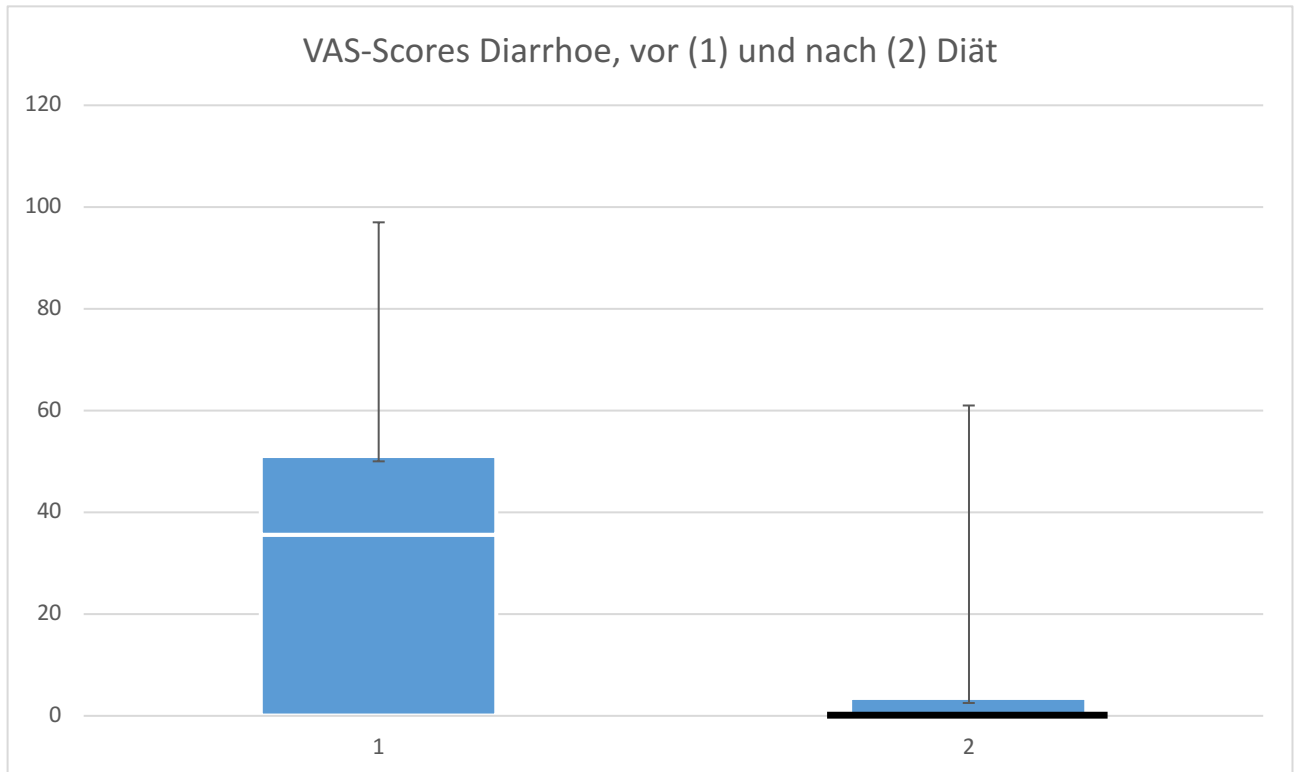


Abbildung 13: VAS-Scores Diarrhoe, vor und nach Diäteinleitung. Die Werte der ersten Quartile und des Medians nach Diäteinleitung betragen 0. Der zweite Median ist zur Veranschaulichung erneut durch eine dicke schwarze Linie markiert.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse der Evaluierung

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass Patient:innen, denen durch aCPQ eine Laktose- oder Fruktoseintoleranz diagnostiziert wurde, erheblich von einer Ernährungsanpassung profitieren. Dies ist durch Messungen der Symptomintensität mit Hilfe des IBS-SSS-CH vor und nach Diät objektivierbar. Es konnten in allen überprüften Symptomqualitäten signifikante Verbesserungen nach Diätumstellung festgestellt werden. Unter 32 Patient:innen beschrieb lediglich eine

Person nahezu gleichbleibende Symptome und eine weitere Person eine Aggravation. Alle anderen beobachteten Patient:innen konnten Verbesserung ihrer Symptomatik feststellen.

### **Limitationen der Studie**

Mehr als die Hälfte der Patient:innen, denen eine Kohlenhydratintoleranz nachgewiesen wurde, erschienen nicht zum Kontrolltermin, wodurch ein Selektions-Bias entstehen kann. Es ist unklar, warum die Personen nicht erneut vorstellig wurden. Den positiven Resultaten der Studie nach zu urteilen könnte es sein, dass bei zufriedenstellender Linderung der Symptome durch Ernährungsumstellung kein Interesse an einer Wiedervorstellung bestand.

Alternativ wäre es möglich, dass Patient:innen ohne zufriedenstellende Ergebnisse keinen Nutzen in einer Wiedervorstellung sahen.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Die genauen Bedingungen, unter denen die Daten erhoben wurden, sind der Autorin unbekannt. Die Einbeziehung einer Placebo-Kontrollgruppe hätte die Aussagekraft der Ergebnisse stärken können. Vormedikation und Begleiterkrankungen wurden nicht erfasst. Die Diät wurde nach professioneller Einschulung von den Patient:innen selbstständig und unbeobachtet eingeführt. Die tatsächliche Adhärenz ist daher nicht garantiert.

Es wurde nicht auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Altersgruppen geachtet, jedoch war die durchschnittliche Studienteilnehmerin weiblich und 35 Jahre alt.

Zuletzt unterliegt jede Testung durch Visuelle Analog-Skala der Limitation, dass alle erhobenen Parameter subjektiv sind. Zwar lassen sie gute Vergleiche verschiedener Werte ein und derselben Person zu, jedoch ist die Vergleichbarkeit zwischen Studienteilnehmer:innen eingeschränkt.

### **Vergleichbarkeit**

Dies ist die erste Studie zum Erfolg einer Ernährungsumstellung bei Patient:innen, bei denen eine Intoleranz mit dem aCPQ diagnostiziert wurde. Die standardisierte Quantifizierung der Symptome und eine ebenso standardisierte Anwendung der Begriffe in Zusammenhang mit Nahrungsmittelintoleranzen ermöglichen gute Vergleichbarkeit mit zukünftigen Studien.

## **Fazit**

Die Ergebnisse dieser Studie vereinbaren die Bestätigung bereits vorbekannter Erfolge durch Ernährungsumstellung(7, 29, 113, 150) mit der erfolgreichen Anwendung des aCPQ, eines neuen Tools zur Objektivierung der Symptome einer Kohlenhydratintoleranz. Die Anwendung des aCPQ zur Diagnose einer Kohlenhydratintoleranz kann für den Klinikalltag und die Forschung empfohlen werden. Bei erfolgreicher internationaler Durchsetzung des aCPQ in Krankenhäusern und Forschungseinrichtungen, wie in einer aktuellen Leitlinie empfohlen,(4) sowie korrekter Anwendung der Terminologie, würde sich die Vergleichbarkeit von Ergebnissen der Kohlenhydratintoleranz-Forschung erheblich verbessern.

## **4.2 Diskussion der Literaturrecherche und Erkenntnisse aus der Studie**

### **4.2.1 Was wir aus der IBS-Forschung über Intoleranzen lernen können**

Wenn IBS ein Paradebeispiel für ein Krankheitsbild ist, das eine biopsychosoziale Betrachtung erfordert(162) und enge Assoziationen zwischen IBS und Kohlenhydratintoleranzen bestehen(6), so liegt der Schluss nahe, auch den Kohlenhydratintoleranzen biopsychosoziales Augenmerk zu schenken. Darüber hinaus gibt es Daten dazu, dass sich der Schweregrad gastrointestinaler Symptome einer Laktoseintoleranz in kontrollierten Laborbedingungen und im Alltag unterscheidet, also situationsabhängig ist.(163, 164) Die psychosozialen Faktoren hinter der Ausprägung einer Kohlenhydratintoleranz werden in diesem Abschnitt thematisiert werden.

Die Verbindung zwischen IBS und Nahrungsmittelintoleranzen ist noch nicht geklärt, allerdings gibt es Studien, die auf starke Gemeinsamkeiten in der Ätiologie hindeuten, unter anderem Ängstlichkeit, Anomalien in der Darmpassage oder viszerale Hypersensibilität(6, 165). Yang et al.(6) erforschten in einer Studie diese Zusammenhänge anhand einer mit IBS diagnostizierten chinesischen Patient:innengruppe. Dabei lag besondere Aufmerksamkeit auf dem psychischen Zustand der Patient:innen, der Anzahl an Mastzellen, T-Lymphozyten und

enterochromaffiner Zellen in der Darmmukosa, Serumzytokinen und rektaler Empfindlichkeit vor und nach Laktoseeinnahme. Sowohl Erkrankte, als auch gesunde Kontrollen waren durchwegs laktasenonpersistent – eine für die Fragestellung exzellente Bedingung, die eine Vergleichbarkeit schafft, die in einer großteils laktasepersistenten europäischen Population deutlich schwieriger erreichbar gewesen wäre. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prävalenz einer Laktoseintoleranz zwischen IBS-Patient:innen und gesunden Kontrollen: Bei 46% der IBS-Erkrankten konnte Laktoseintoleranz festgestellt werden, wogegen der Anteil an Laktoseintoleranten unter den gesunden Kontrollen nur bei 17% lag. Im Gegensatz dazu war die Anzahl an Malabsorbern in beiden Gruppen nahezu gleich (87% in der IBS-Gruppe vs. 89% in der Kontrollgruppe). Psychisch wurde auf Angststörung und Depression, sowie psychosozialen Stress getestet. Wie zu erwarten, war die Prävalenz von Angststörungen und psychosozialen Stress in der IBS-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die Prävalenz von Angststörungen unter Laktoseintoleranten höher als unter Malabsorbern und in der Kontrollgruppe. Bei den Depressionswerten war zwischen den Gruppen kein Unterschied beobachtbar.(6)

Erhöhte Angst-Scores wirkten sich auf die Zahl der nachgewiesenen Mastzellen aus: Bei Patient:innen, die die Kriterien für eine Angststörung erfüllten, wurden mehr Mastzellen nachgewiesen. Wiederum wurde Patient:innen mit höherer Mastzellenanzahl höhere viszerale Sensitivität nachgewiesen. Außerdem bestand ein Zusammenhang auch zwischen Angststörungen und erhöhter rektaler Sensitivität nach Laktoseingestion (resultierend in Defäkationsdrang, Unbehagen/Schmerz) und der Stärke der berichteten Symptome. Die Autor:innen der Studie weisen darauf hin, dass ihre Forschungsergebnisse nicht nur auf Laktose-, sondern auch auf andere Kohlenhydratintoleranzen anwendbar sein könnten.(6)

Tomba et al.(166) gehen der Frage nach, ob das psychologische Profil des Individuums die Wahrnehmung der eigenen Symptome der Laktoseintoleranz beeinflusst. Dabei bewerteten Patient:innen die Intensität ihrer Symptome anhand

einer visuellen Analogskala, ihre psychologischen Profile wurden anhand der psychologischen Symptom-Checklist 90-R eruiert und ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den Short Form Health Survey-Fragebogen ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigten erhöhte Scores für Somatisierung, Angst und Depression bei laktoseintoleranten Patient:innen; nach univariater und multivariater Analyse kristallisierte sich in dieser Studie jedoch nur veränderte Somatisierung als statistisch signifikant heraus. Im Umkehrschluss war die Häufigkeit von Symptomen der Laktoseintoleranz bei Patient:innen mit veränderter Somatisierung ebenfalls erhöht. In jener Personengruppe war sowohl die Anzahl, als auch die Ausprägung der Symptome erhöht. Darüber hinaus war die Anzahl von Patient:innen mit Laktoseintoleranz, sowie die Ausprägung ihrer Symptome, größer bei Testpersonen, bei denen IBS diagnostiziert wurde, allerdings nicht in statistisch signifikantem Ausmaß. Die Anzahl der Testpersonen sei hier zu gering gewesen, um eindeutige Schlussfolgerungen zu schließen.(166)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war bei Laktosemalabsorber:innen nicht unterscheidbar von Testpersonen ohne Laktosemalabsorption.(166) Diese Beobachtung steht in Einklang mit der bereits ausgiebig diskutierten Einsicht, dass zwischen Laktoseintoleranz und -malabsorption keine Beziehung besteht.

Die Einordnung von Patient:innen mit körperlichen Beschwerden, denen keine oder nur eine unvollständige organische Ursache nachgewiesen werden kann, gestaltet sich oft schwierig, so auch beim, den funktionellen somatischen Syndromen zugeordneten, Reizdarmsyndrom. Allerdings gibt es keine eindeutigen, objektiv erfassbaren Kriterien, nach welchen ein Beschwerdebild den funktionellen somatischen Syndromen zugeteilt werden sollte.(167)

Das Reizdarmsyndrom (K58) gehört laut ICD-10 den gastrointestinalen Erkrankungen an.(168) Die Laktoseintoleranz wiederum wird im ICD-10 der Gruppe der Stoffwechselstörungen (E73) zugeordnet.(169) Die Abgrenzung zur somatoformen autonomen Funktionsstörung, welche mit der Codierung F45.3 dem Bereich der psychischen und Verhaltensstörungen zugerechnet wird(170), ist

angesichts der mangelhaften organischen Erklärungsansätze für Intoleranzsymptome schwierig zu argumentieren. Letztere definiert die WHO laut deutschsprachiger Übersetzung des ICD-10 auf der Website des *Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information* wie folgt:

*„Die Symptome werden vom Patienten[sic] so geschildert, als beruhen sie auf der körperlichen Krankheit eines Systems oder eines Organs, das weitgehend oder vollständig vegetativ innerviert und kontrolliert wird, so etwa des kardiovaskulären, des gastrointestinalen, des respiratorischen oder des urogenitalen Systems. Es finden sich meist zwei Symptomgruppen, die beide nicht auf eine körperliche Krankheit des betreffenden Organs oder Systems hinweisen. Die erste Gruppe umfasst Beschwerden, die auf objektivierbaren Symptomen der vegetativen Stimulation beruhen wie etwa Herzklopfen, Schwitzen, Erröten, Zittern. Sie sind Ausdruck der Furcht vor und Beeinträchtigung durch eine(r) somatische(n) Störung. Die zweite Gruppe beinhaltet subjektive Beschwerden unspezifischer und wechselnder Natur, wie flüchtige Schmerzen, Brennen, Schwere, Enge und Gefühle, aufgebläht oder auseinander gezogen zu werden, die vom Patienten einem spezifischen Organ oder System zugeordnet werden.“(170)*

Das Reizdarmsyndrom wird dort als Vertreter der somatoformen autonomen Funktionsstörungen genannt, trotz der Codierung im Formenkreis der gastrointestinalen Erkrankungen. Dies ist symbolisch für eine potenzielle Problematik, die sich vermutlich durch alle Erkrankungen ohne bekannte Pathophysiologie zieht, die auch im gängigen klinischen Sprachgebrauch gefördert wird: Die strikte Unterscheidung zwischen Krankheiten „psychischer“ und „somatischer“ Genese, als sei die Psyche dem Bereich der somatischen Medizin entfremdet. Und doch wissen wir um die Stressachse bestehend aus Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde.(171) Wir wissen Bescheid über Müdigkeit und Depressionen als Ergebnis hormoneller Dysbalance(171). Das Broken Heart Syndrom, welches durch starke emotionale Erregung ausgelöst wird, kann sogar zum Tod führen.(172) Auch die Bedeutung der gastrointestinalen Serotoninausschüttung ist uns ein Begriff(173). Wir behandeln psychische

Erkrankungen mit somatisch wirksamen und somatisch metabolisierten Medikamenten. Warum also haben wir die Tendenz zur Trennung zwischen somatischen Krankheiten, welche einem spezifischen Organsystem zugeschrieben werden, und somatoformen Erkrankungen, welchen eine Großteils bis gänzlich psychische Genese angelastet wird? Wo ziehen wird die Grenze zwischen somatisch und somatoform? An jenem Punkt, an welchem der:die „somatisch“ tätige:r Mediziner:in sich imstande fühlt, die Krankheit zu verstehen und zu therapieren? Der ICD-10 inkludiert als Charakteristikum für somatoforme Störungen die *„hartnäckigen Forderungen nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse und Versicherung der Ärzte, dass die Symptome nicht körperlich begründbar sind“*(170). Folgt man dieser Definition, gibt es einerseits Patient:innen mit somatischen Erkrankungen, andererseits Patient:innen, welche medizinisches Personal malträtieren. Patient:innen mit somatisch unerklärbaren Symptomen, welche keine Hilfe in der Schulmedizin suchen oder dies aufgegeben haben (also aus Perspektive medizinischen Personals keine Belastung darstellen), fallen somit aus dem Raster und existieren in der Terminologie des ICD-10 nicht. Oder sie haben Glück und erhalten eine Diagnose einer psychosomatisch bedingten Erkrankung, welche in erster Linie nicht den somatoformen Erkrankungen, sondern einem konkreten Organsystem zugeschrieben werden und Fachärzt:innen somatischer Fächer damit vertraut genug sind, um sich ihrer anzunehmen. Hier wiederum besteht die Gefahr, dass der psychische Aspekt der Behandlung unter den Tisch fällt, da er nicht Teil der Expertise der Fachärzt:innen ist. Doch gerade der ganzheitliche psychosomatische Zugang erweist sich in der Therapie dieser Syndrome am effektivsten, wie Henningsen et al. in ihrer Literatur-Review zum Thema *Management of functional somatic syndromes (Handhabung funktioneller somatischer Syndrome)* feststellen konnten.(167) Wie dem auch sei, das Angebot an Definitionen für Krankheitsbilder, denen kein oder kein ausreichendes bekanntes pathophysiologisches Korrelat zugrunde liegt, ist mangelhaft und teils stigmatisierend. Schwächen in der Terminologie erschweren die Diskussionsführung und Zuordenbarkeit von Forschungsergebnissen, ähnlich, wie es auch die Vermischung der Begriffe „Malabsorption“ und „Intoleranz“ zur Folge hat.

In Anbetracht der Tatsache, dass die in den Kapiteln 1.3.2 und 1.3.3 besprochenen Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Laktoseverdauung keine eindeutige Erklärung für einen organischen Ursprung der Symptome bieten, kombiniert mit der Beobachtung, dass Somatisierungs-Scores unter Laktoseintoleranten erhöht sind(166), wäre es sinnvoll, psychosomatische Überlegungen ins Krankheitsverständnis der Laktoseintoleranz zu integrieren. Außerdem sollte in Erwägung gezogen werden, das selbe Krankheitsverständnis auf Fruktose- und andere Kohlenhydratintoleranzen anzuwenden.

#### **4.2.2 Biopsychosoziales Krankheitsverständnis in der Therapie von Kohlenhydratintoleranzen**

Das Ziel des experimentellen Teiles dieser Diplomarbeit ist im Kern die Klärung der Frage, ob Nahrungsumstellung/Reduktion belastender Kohlenhydrate in der Nahrungsaufnahme zu Therapieerfolgen führen. Dies ist der Fall, allerdings führt die Diät bei der Mehrzahl der Patient:innen nicht zu einer vollständigen Symptomfreiheit. Daher soll an dieser Stelle ein Denkanstoß in Richtung ganzheitlicherer Therapie erfolgen. Je breiter unser Krankheitsverständnis ist, desto effektiver können wir Patient:innen mit ihrer Erkrankung unterstützen – dies gilt nicht nur für Kohlenhydratintoleranzen, sondern jede akute und chronische Erkrankung.

Die Literatur hierzu mit Fokus auf Intoleranzen ist jedoch begrenzt. De Petrillo et al. veröffentlichten 2021 ein Review, welches sich der Datenlage zum Thema Nahrungsmittelintoleranzen und ihren Zusammenhang mit psychologischen, klinischen und psychosozialen Faktoren widmet(174). Dabei hatten sie mit qualitativen Mängeln der verfügbaren Daten zu kämpfen: Nur rund 11% der einsehbaren Studien, die den Einschlusskriterien der Autor:innen entsprachen, konnten als methodologisch *stark* eingestuft werden. 50% hingegen waren als *schwach*, der Rest als *moderat* einzustufen. Nichtsdestotrotz zeigt die Arbeit Richtungen auf, in die gedacht und gegebenenfalls weitergeforscht werden kann. Zusammenhänge zwischen Nahrungsmittelintoleranzen und Angst bzw. Angststörungen konnten in einzelnen Studien festgestellt werden, andere fanden

jedoch keine signifikanten Ergebnisse dieser Art. Ein Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelintoleranzen und Depressionen bzw. depressiven Symptomen konnte vergleichsweise öfter festgestellt werden, jedoch in keiner methodologisch starken Arbeit. Aus einigen untersuchten Studien ist ableitbar, dass Depressionen und/oder Angststörungen insbesondere bei weiblichen Nahrungsmittelintoleranten in Zusammenhang stehen könnten.(174-176)

Zu Persönlichkeitsstrukturen als Korrelat von Nahrungsmittelintoleranz wurden zu wenige Daten gefunden, um eine Aussage tätigen zu können.(174)

Zur Somatisierung unter Nahrungsmittelintoleranten existiert eine bessere Datenlage: Methodisch moderate und starke Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass Studienteilnehmende mit Intoleranzen über mehr somatische Beschwerden berichten, sowie diese häufiger hätten als Kontrollgruppen.(174)

Trotz vorbekanntem Einfluss von Stress auf die gastrointestinale Motilität und Funktion bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen(177-179) ist die Datenlage zu mangelhaft, um Aussagen über Stress und Stressbewältigung im Zusammenhang mit Nahrungsmittelintoleranzen zu machen. Ähnlich gestaltet sich die Ergründung der Frage, ob gesundheitsbezogene Überzeugungen, Gesundheitssystem-bezogene Überzeugungen, sowie Überzeugungen bezüglich Ernährung Einfluss auf Inzidenz oder Ausprägung einer Nahrungsmittelintoleranz haben.(174)

Auch der Informationsstand zum Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelintoleranzen und einzelnen Krankheiten, die dem somatoformen Kreis zugeordnet werden, wurde ergründet. Der bereits diskutierte Zusammenhang zwischen Intoleranzen wurde auch durch De Petrillo et al. in ihrer Literaturrecherche bestätigt. Ein Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelintoleranzen und mehreren anderen Erkrankungen, darunter Fibromyalgie und CFI (Chronic Fatigue Syndrome – chronisches Erschöpfungssyndrom). Eine deutlich erhöhte Inzidenz beider Erkrankungen wurde in einer Studie festgestellt. Andere Studien berichten über vermehrte

Komorbiditäten bei Nahrungsmittelintoleranz, ohne dabei zwischen somatoformen und somatischen Erkrankungen zu unterscheiden; auch bei diesen wurden Zusammenhänge zwischen Intoleranzen und CFI beziehungsweise Fibromyalgie festgestellt.(174)

Zuletzt wurde in dem Review der Wissensstand zu psychosozialen Zusammenhängen beleuchtet.(174) Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden in der Mehrzahl der untersuchten Arbeiten festgestellt, wobei das weibliche Geschlecht als Prädiktor einer Nahrungsmittelintoleranz herauslesbar war. In einigen Studien beobachteten De Petrillo et al. einen Zusammenhang zwischen Jugend und Intoleranz; in einer anderen wiederum das Gegenteil.(180) Ethnie war nur selten Thema im Pool an analysierten Arbeiten, wovon zwei einen höheren Anteil an nicht-Kaukasier:innen als intolerant klassifizierten(109, 181) und die dritte keinen ethnischen Unterschied feststellte.(182) Sozioökonomisch wurden Beschäftigungsstatus, Bildungsgrad und Lebensumstände ergründet. Drei von sechs Studien deuteten auf eine Assoziation zwischen Beschäftigungsstatus und Intoleranz hin, wobei zwei davon vermehrte somatische Beschwerden beziehungsweise erhöhte Inzidenz einer Nahrungsmittelintoleranz bei Patient:innen, welche nicht in Vollzeitbeschäftigung waren, beobachteten.(183, 184) In einer Studie wurde der Schluss gezogen, dass Personen in Karrieren, welche ein höheres Maß an spezialisierter Fähigkeit und/oder Fachwissen erfordern, öfter Nahrungsmittelintoleranzen aufweisen.(185) Drei andere Studien fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen Beschäftigung und Intoleranz.(180, 186, 187) Die Ergebnisse in Sachen Bildungsgrad unterscheiden sich ebenso sehr, wobei die Arbeiten, welche Korrelationen zwischen höherem Bildungsgrad und Nahrungsmittelintoleranz beobachteten,(182, 183, 188) im Widerspruch stehen zu einer, in der die Lebensumstände der Teilnehmer:innen ergründet wurde und zum Schluss kam, dass das Aufwachsen unter ökonomisch schlechten Bedingungen (sowie das Leben in urbanen Gegenden) prädiktiv für Nahrungsmittelintoleranzen sei.

Zusammenfassend kann auch im psychosozialen Themenbereich gesagt werden, dass die Datenlage keine eindeutige Schlussfolgerung zulässt und weitere

Forschungsarbeit notwendig ist.

Wenn es eine Einsicht aus der Arbeit von De Petrillo et al. gibt, dann diese, dass die Datenlage zu psychologischen, klinischen und psychosozialen Korrelaten der Nahrungsmittelintoleranz zu wünschen übriglässt. Auch die Autor:innen des Review selbst betonen, dass nur 11% der Studien, welche ihre Inklusionskriterien erfüllten, methodologisch stark waren, wohingegen die Hälfte von schlechter Qualität waren.(174) Unter diesen Umständen kann man die Ergebnisse bestenfalls als Anhaltspunkt und Inspirationsquelle für zukünftige Forschung betrachten. Schließlich sei angemerkt, dass, obwohl De Petrillo et al. in ihrer Einleitung in die Arbeit die Definition der wahrgenommenen Nahrungsmittelintoleranz (perceived food intolerance) der heutzutage entsprechenden, bereits ausführlich diskutierten Definition entsprechend anpassen, es nur schwer ersichtlich ist, ob in der vorhandenen Literatur genügend zwischen Intoleranz, Malabsorption und Allergie unterschieden wird, insbesondere bei Arbeiten der 2000er-Jahre oder älter. Um eine solide Datenlage aufzubauen, aus der informierte Schlüsse gezogen werden können, wäre es notwendig, Forschungsfragen mit standardisierter Terminologie zu definieren, welche die Vergleichbarkeit erhobener Daten zuließe. Zudem enthält der Begriff „Nahrungsmittelintoleranz“ nicht nur die in dieser Diplomarbeit diskutierten Kohlenhydrat-, sondern allerlei andere Toleranzen, welchen möglicherweise eine völlig andere Pathogenese und Bedeutung zugrunde liegen könnte. So wird in diesem Begriff die Kohlenhydratintoleranz nicht von der Intoleranz auf Histamin unterschieden, welches völlig anderen metabolischen Abbauprozessen unterliegt und dessen zugehörige Intoleranz sich mit teils anderer Symptomatik (neben gastrointestinalen Symptomen klassischerweise „pseudoallergische Symptome“ wie Hautrötung, Juckreiz, seltener auch respiratorische und kardiovaskuläre Symptome inklusive Blutdruckabfall, Tachykardie) präsentiert, als die Kohlenhydratintoleranz.(189)

### 4.2.3 Fazit

Der H<sub>2</sub>-Atemtest verliert angesichts vorhandener Daten jegliche Relevanz für die Feststellung einer Intoleranz. Die rein symptomatische Diagnose, z.B. mit Hilfe des aCPQ,(2, 4) sollte zum Goldstandard erhoben werden. Wird der H<sub>2</sub>-Atemtest dadurch jedoch in jedem Aspekt obsolet? Nicht unbedingt. Womöglich gibt es wissenschaftliches Interesse an der Erkennung von Malabsorption abseits der Intoleranz. Der H<sub>2</sub>-Atemtest wäre hierfür eine sinnvolle Methode.

Hauptfokus verdienen jedoch die Symptome dieses Erkrankungskreises. Ein Fragebogen wie der aCPQ ist auch für Lai:innen gut verständlich; diese Art der Diagnostik ist von zuhause aus ohne Hilfe ärztlichen Personals durchführbar. Hierfür steht der Fragebogen auch als Smartphone-App *Carboception* zur Verfügung.(190) Diese Möglichkeit gewinnt besonders in Zeiten von SARS-CoV-2 an Attraktivität. Mit Hilfe einer fachlich professionell geplanten Ernährungsumstellung kann den meisten Patient:innen mit Kohlenhydratintoleranz ein großes Maß an Symptomlinderung verschafft werden. Dies ist aber mit Einschränkungen im Alltag und Restrisiken der Malnutrition verbunden und garantiert noch keine vollkommene Symptommfreiheit, wie wir auch in der Erhebung dieser Studie feststellen können. Womit dieses Restmaß an Symptomatik begründbar ist, müsste von Fall zu Fall ergründet werden – vorstellbar sind unter anderem mangelhafte Adhärenz, schlechte Kennzeichnung versteckter Zucker in Nahrungsmitteln, und Komorbiditäten gastrointestinaler oder psychosomatischer Natur.

Die Standardisierung der Terminologie im Zusammenhang mit Kohlenhydratintoleranzen und die Etablierung des aCPQ als standardisiertes Diagnosewerkzeug haben das Potential, den Informationsaustausch zu erleichtern. Zusätzlich bestehen viele offene Fragen im biopsychosozialen Kontext der Kohlenhydratintoleranzen. Trotz erfolgreicher Therapiemodelle besteht nach wie vor reichlich Potenzial für weitere Forschung. Eine prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie könnte die Limitationen dieser Diplomarbeit umgehen und stärkere Validität für die Hypothese schaffen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Hammer HF, Hammer J, Fox M. Mistakes in the management of carbohydrate intolerance and how to avoid them [Internet] [place unknown]: UEG; 2019 [updated 2019 Apr 26; cited 2019 Nov 08]. Available from: <https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-the-management-of-carbohydrate-intolerance-and-how-to-avoid-them/>.
2. Hammer J, Sonyi M, Engeßer KM, Riedl G, Luong S, Hammer HF. Carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms: development and validation of a test-specific symptom questionnaire for an adult population, the adult Carbohydrate Perception Questionnaire. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2021;32(2):171-7.
3. Hammer J, Memaran N, Huber WD, Hammer K. Development and validation of the paediatric Carbohydrate Perception Questionnaire (pCPQ), an instrument for the assessment of carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms in the paediatric population. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020:e13934.
4. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterology Journal*. 2022;10(1):15-40.
5. Zheng X, Chu H, Cong Y, Deng Y, Long Y, Zhu Y, et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015;27(8):1138-46.
6. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(3):302-11.
7. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):233-8.
8. DeGeeter C, Guandalini S. Food sensitivities: fact versus fiction. *Gastroenterology Clinics*. 2018;47(4):895-908.
9. Turnbull J, Adams H, Gorard D. The diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(1):3-25.
10. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(3):371-6.
11. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(11):1074-83.
12. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber W-D, Hammer K, Hammer J. Relationship between abdominal symptoms and fructose ingestion in children with chronic abdominal pain. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(5):1270-9.
13. Behrends J. C. BJ, Deutzmann R., Ehmke H., Frings S., Grissmer S., Hoth M.,

- Kurzt A., Leipziger J., Müller F., Pedain C., Rettig J., Wagner C., Wischmeyer E. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
14. Paduano D, Cingolani A, Elisabetta T, Usai P. Effect of Three Diets (Low-FODMAP, Gluten-free and Balanced) on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Nutrients*. 2019;11(7):1566.
  15. Reich CM, Arnould JP. Evolution of Pinnipedia lactation strategies: a potential role for  $\alpha$ -lactalbumin? *Biology Letters*. 2007;3(5):546-9.
  16. Toba T, Nagashima S, Adachi S. Is lactose really present in plants? *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1991;54(2):305-8.
  17. Brüssow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose. *Environmental microbiology*. 2013;15(8):2154-61.
  18. Horn F. *Biochemie des Menschen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
  19. Slupsky CM HX, Hernell O, et al. Postprandial metabolic response of breast-fed infants and infants fed lactose-free vs regular infant formula: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;2017;7:3640.
  20. Grenov B, Briend A, Sangild PT, Thyman T, Rytter MH, Hother A-L, et al. Undernourished children and milk lactose. *Food and nutrition bulletin*. 2016;37(1):85-99.
  21. Schaafsma G. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *Int Dairy J*. 2008;18, 458-465.
  22. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The interrelationships between lactose intolerance and the modern dairy industry: global perspectives in evolutionary and historical backgrounds. *Nutrients*. 2015;7(9):7312-31.
  23. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-91.
  24. Chen L, Tuo B, Dong H. Regulation of intestinal glucose absorption by ion channels and transporters. *Nutrients*. 2016;8(1):43.
  25. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(45):43885-8.
  26. Day AJ, Cañada FJ, Díaz JC, Kroon PA, Mclauchlan R, Faulds CB, et al. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS letters*. 2000;468(2-3):166-70.
  27. Szilagyí A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*. 2018;10(12):1994.
  28. Paige DM, Bayless TM. *Lactose Digestion*. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1981.
  29. Andrew Szilagyí NI. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018;10, 1994;doi:10.3390/nu10121994.
  30. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: a guide for the medical professional*: Elsevier Health Sciences; 2021.
  31. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annual review of genetics*. 2003;37(1):197-219.
  32. Fazeli W, Kaczmarek S, Kirschstein M, Santer R. A novel mutation within the lactase gene (LCT): the first report of congenital lactase deficiency diagnosed in Central Europe. *BMC gastroenterology*. 2015;15(1):1-4.
  33. Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012;227(1):69-72.
  34. Robayo-Torres CC, Nichols BL. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutrition reviews*. 2007;65(2):95-8.

35. Weaver L, Laker M, Nelson R. Neonatal intestinal lactase activity. *Archives of disease in childhood*. 1986;61(9):896-9.
36. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy. *Pediatric allergy and immunology*. 2012;23(5):420-7.
37. Bayless TM, Christopher NL. Disaccharidase deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1969;22(2):181-90.
38. Ojetti V GM, Migneco A, et al. Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scandinavian Journal for Gastroenterology*. 2008(43):174-7).
39. He T, Venema K, Priebe M, Welling G, Brummer RJ, Vonk R. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European journal of clinical investigation*. 2008;38(8):541-7.
40. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(2):232-6.
41. Kato K IS, Tanaka M, et al. Association between functional lactase variants and a high abundance of Bifidobacterium in the gut of healthy Japanese people. *PLoS One*. 2018(13:e0206189).
42. Park Y, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1993;58.
43. P. R. Gibson EN, J. S. Barrett, S. J. Shepherd, K. G. Muir. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25.
44. Sluik D. EAI, Feskens E. J. Fructose consumption in the Netherlands: the Dutch national food consumption survey 2007–2010. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015;69.
45. Nicklas T. A. WLS, Srinivasan S. R., Barenson G. Secular trends in dietary intakes and cardiovascular risk factors of 10-y-o children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1993;57.
46. Gibney M. S-GM, Stanton J. L., Keast D. R. Consumption of sugars. *Am J Clin Nutr*. 1995;62.
47. Health UoOaMo. A Focus on Nutrition: Key findings of the 2008/09 New Zealand Adult Nutrition Survey 2011.
48. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(2):252-8.
49. Wilder-Smith CH, Li X, Ho SS, Leong SM, Wong RK, Koay ES, et al. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1):14-21.
50. Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016;3(1):10.
51. Biesiekierski JR. Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1):10-3.
52. Barone S, Fussell SL, Singh AK, Lucas F, Xu J, Kim C, et al. Slc2a5 (Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in the Intestine and Generation of Fructose-induced Hypertension. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(8):5056-66.
53. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;48(6):1424-30.

54. Karcher RE TR, Stawick LE. Using a cutoff of < 10 ppm for breath hydrogen testing: a review of five years' experience. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1999;29.
55. Van Nieuwenhoven M, Brouns F, Kovacs E. The effect of two sports drinks and water on GI complaints and performance during an 18-km run. *International journal of sports medicine*. 2005;26(04):281-5.
56. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(7):1255-9.
57. Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression. *European journal of medical research*. 1998;3:295-8.
58. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose-and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(10):1048-52.
59. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(4):367-71.
60. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59(8):735-8.
61. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut*. 1986;27(10):1161-8.
62. Hoekstra JH, van den Aker JHL. Facilitating Effect of Amino Acids on Fructose and Sorbitol Absorption in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1996;23(2):118-24.
63. Kellett GL, Helliwell PA. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochemical Journal*. 2000;350(1):155-62.
64. Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PloS one*. 2014;9(2):e89977.
65. Elias E, Gibson G, Greenwood LF, Hunt J, Tripp J. The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. *The Journal of physiology*. 1968;194(2):317-26.
66. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates: sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(10):819-28.
67. Stone-Dorshow T, Levitt MD. Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. *The American journal of clinical nutrition*. 1987;46(1):61-5.
68. Hopkins M, Cummings J, Macfarlane G. Inter-species differences in maximum specific growth rates and cell yields of bifidobacteria cultured on oligosaccharides and other simple carbohydrate sources. *Journal of Applied Microbiology*. 1998;85(2):381-6.
69. Reddy BS, Hamid R, Rao C. Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci inhibition. *Carcinogenesis*. 1997;18(7):1371-4.
70. Rozen R, Bachrach G, Bronshteyn M, Gedalia I, Steinberg D. The role of fructans on dental biofilm formation by *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii* and *Actinomyces viscosus*. *FEMS Microbiology Letters*. 2001;195(2):205-10.
71. Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa-associated bifidobacteria in

- gnotobiotic rats. *British Journal of Nutrition*. 2003;89(5):597-606.
72. Langlands S, Hopkins M, Coleman N, Cummings J. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut*. 2004;53(11):1610-6.
  73. Bovee-Oudenhoven I, Ten Bruggencate S, Lettink-Wissink M, Van der Meer R. Dietary fructo-oligosaccharides and lactulose inhibit intestinal colonisation but stimulate translocation of salmonella in rats. *Gut*. 2003;52(11):1572-8.
  74. Hughes R, Rowland I. Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis*. 2001;22(1):43-7.
  75. Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, van der Meer R. Dietary fructooligosaccharides affect intestinal barrier function in healthy men. *The Journal of nutrition*. 2006;136(1):70-4.
  76. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(1):110.
  77. Metz G, Peters T, Jenkins DA, Newman A, Blendis L. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *The Lancet*. 1975;305(7917):1155-7.
  78. Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics--recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2005;43(9):1071-90.
  79. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(5):775.
  80. Parodi A, Colecchia A, Orsola-Malpighi PS, Festi D, Perri F. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):1-49.
  81. Abaturon AY, Stepanov YM, Nikulina AA. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;72(1):17-21.
  82. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Viver JM. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clinical Nutrition*. 2006;25(5):824-31.
  83. Medow MS, Thek KD, Newman LJ, Berezin S, Glassman MS, Schwarz SM.  $\beta$ -galactosidase tablets in the treatment of lactose intolerance in pediatrics. *American Journal of Diseases of Children*. 1990;144(11):1261-4.
  84. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European gastroenterology journal*. 2013;1(3):151-9.
  85. Hammer K, Hammer J. Valid Assessment of Carbohydrate Intolerance and the Need for a Distinction to Carbohydrate Malabsorption. Comment on "Roles of Lactose and Fructose Malabsorption and Dietary Outcomes in Children Presenting with Chronic Abdominal Pain." *Nutrients* 2019, 11, 3063. *Nutrients*. 2020;12(6):1546.
  86. Baumann-Durchschein F, Fürst S, Hammer HF. Practical application of breath tests in disorders of gut-brain interaction. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;65:102244.
  87. Hammer H, Sheikh M. Colonic gas excretion in induced carbohydrate malabsorption—effect of simethicone. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1992;4(2):141-5.
  88. Hammer HF. Colonic hydrogen absorption: quantification of its effect on hydrogen

- accumulation caused by bacterial fermentation of carbohydrates. *Gut*. 1993;34(6):818-22.
89. Suarez F, Levitt MD. Should we test for lactose malabsorption? *Italian journal of gastroenterology and hepatology*. 1997;29(2):113.
  90. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*. 2011;60(3):334-40.
  91. Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(6):794-802.
  92. Hammer H, Petritsch W, Pristautz H, Krejs G. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1996;108(5):137-41.
  93. Houben E, De Preter V, Billen J, Van Ranst M, Verbeke K. Additional value of CH<sub>4</sub> measurement in a combined <sup>13</sup>C/H<sub>2</sub> lactose malabsorption breath test: a retrospective analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7469-85.
  94. de Lacy Costello B, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *Journal of breath research*. 2013;7(2):024001.
  95. Hammer K HH, Memaran N, et al. Relevance of methane and carbon dioxide evaluation in breath tests for carbohydrate malabsorption in a paediatric cohort. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(3).
  96. Wilder-Smith CH, Olesen SS, Materna A, Drewes AM. Repeatability and effect of blinding of fructose breath tests in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility*. 2019;31(2):e13497.
  97. Yakoob J, Abbas Z, Khan R, Hamid S, Awan S, Jafri W. Small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance contribute to irritable bowel syndrome symptomatology in Pakistan. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(6):371.
  98. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary Fructose and Gastrointestinal Symptoms: A Review. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2004;99(10):2046-50.
  99. Jung KW, Seo M, Cho YH, Park Y-O, Yoon S-Y, Lee J, et al. Prevalence of fructose malabsorption in patients with irritable bowel syndrome after excluding small intestinal bacterial overgrowth. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2018;24(2):307.
  100. Barrett JS, Irving P, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):165-74.
  101. Vanner S. The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: implications for treatment. *Gut*. 2008;57(9):1315-21.
  102. Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124-33. e2.
  103. Hoekstra J, Van Kempen A, Bijl S, Kneepkens C. Fructose breath hydrogen tests. *Archives of disease in childhood*. 1993;68(1):136-8.
  104. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose maldigestion, malabsorption, and intolerance: a comprehensive review with a focus on current management and future perspectives. *Nutrients*. 2018;10(11):1599.
  105. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al.

- Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of internal medicine*. 2010;152(12):797-803.
106. Dekker PJ, Koenders D, Bruins MJ. Lactose-free dairy products: market developments, production, nutrition and health benefits. *Nutrients*. 2019;11(3):551.
  107. Miller GD, Jarvis JK, McBean LD. *Handbook of dairy foods and nutrition*: CRC press; 2006.
  108. Weaver CM. How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;99(5):1217S-22S.
  109. Barr SI. Perceived lactose intolerance in adult Canadians: a national survey. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2013;38(8):830-5.
  110. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, Foushee HR, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):191-8.
  111. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone*. 2008;43(2):312-21.
  112. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *Journal of the American college of nutrition*. 2000;19(sup2):83S-99S.
  113. Facioni MS, Raspini B, Pivari F, Dogliotti E, Cena H. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. *Journal of translational medicine*. 2020;18(1):1-9.
  114. Jiang T, Savaiano DA. In vitro lactose fermentation by human colonic bacteria is modified by *Lactobacillus acidophilus* supplementation. *The Journal of nutrition*. 1997;127(8):1489-95.
  115. Jiang T, Savaiano DA. Modification of colonic fermentation by bifidobacteria and pH in vitro (Impact on lactose metabolism, short-chain fatty acid, and lactate production). *Digestive diseases and sciences*. 1997;42(11):2370-7.
  116. Li X, Yin J, Zhu Y, Wang X, Hu X, Bao W, et al. Effects of whole milk supplementation on gut microbiota and cardiometabolic biomarkers in subjects with and without lactose malabsorption. *Nutrients*. 2018;10(10):1403.
  117. Savaiano DA. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1251S-5S.
  118. REGULATION (EU) No 1169/2011 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament and of the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004 [Internet] [place unknown]: EUR-Lex; 2011 [updated 2018 Jan 01; cited 2022 Jul 27]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj>.
  119. Parmigiano Reggiano. Guide: nutritional characteristics – Parmigiano Reggiano Reggio Emilia: Consorzio del formaggio Parmigiano Reggiano; [year unknown] [updated [last update date unknown]; cited 2022 Aug 08]. Available from: <https://www.parmigianoreggiano.com/product-guide-nutritional-characteristics#2>.
  120. Now Is Official! Gorgonzola Is Naturally Free Of Lactose Novara: Consortium for the Protection of the Gorgonzola Cheese; [year unknown] [updated [last update unknown]; cited 2022 Aug 04]. Available from: <https://en.gorgonzola.com/news/gorgonzola-is-naturally-free-of-lactose>.

121. Monti L, Negri S, Meucci A, Stroppa A, Galli A, Contarini G. Lactose, galactose and glucose determination in naturally “lactose free” hard cheese: HPAEC-PAD method validation. *Food chemistry*. 2017;220:18-24.
122. Sethi S, Tyagi SK, Anurag RK. Plant-based milk alternatives an emerging segment of functional beverages: a review. *Journal of food science and technology*. 2016;53(9):3408-23.
123. Singhal S, Baker RD, Baker SS. A comparison of the nutritional value of cow's milk and nondairy beverages. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(5):799-805.
124. Canadian Nutrient File (CNF) 2015 [place unknown]: Government of Canada; 2015 [updated 2016 Jun 03; cited 2022 Aug 01]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/healthy-eating/nutrient-data/canadian-nutrient-file-2015-download-files.html>.
125. Escobar-Sáez D, Montero-Jiménez L, García-Herrera P, Sánchez-Mata M. Plant-based drinks for vegetarian or vegan toddlers: nutritional evaluation of commercial products, and review of health benefits and potential concerns. *Food Research International*. 2022:111646.
126. Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of vitamin D2 and D3 in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4339-45.
127. Mathai JK, Liu Y, Stein HH. Values for digestible indispensable amino acid scores (DIAAS) for some dairy and plant proteins may better describe protein quality than values calculated using the concept for protein digestibility-corrected amino acid scores (PDCAAS). *British Journal of Nutrition*. 2017;117(4):490-9.
128. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(12):1400-6.
129. Rozenberg S, Body J-J, Bruyere O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C, et al. Effects of dairy products consumption on health: benefits and beliefs—a commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcified tissue international*. 2016;98(1):1-17.
130. Heine R, AlRefaee F, Bachina P, De Leon J, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children-common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J* 2017; 10: 41. PUBMED; 2017.
131. Troise AD, Bandini E, De Donno R, Meijer G, Trezzi M, Fogliano V. The quality of low lactose milk is affected by the side proteolytic activity of the lactase used in the production process. *Food Research International*. 2016;89:514-25.
132. McCain H, Kaliappan S, Drake M. Invited review: Sugar reduction in dairy products. *Journal of Dairy Science*. 2018;101(10):8619-40.
133. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014.
134. Almeida CC, Lorena SLS, Pavan CR, Akasaka HMI, Mesquita MA. Beneficial effects of long-term consumption of a probiotic combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult may persist after suspension of therapy in lactose-intolerant patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(2):247-51.
135. He T, Priebe M, Zhong Y, Huang C, Harmsen H, Raangs G, et al. Effects of yogurt

- and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *Journal of Applied Microbiology*. 2008;104(2):595-604.
136. Li J, Zhang W, Wang C, Yu Q, Dai R, Pei X. Lactococcus lactis expressing food-grade  $\beta$ -galactosidase alleviates lactose intolerance symptoms in post-weaning Balb/c mice. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2012;96(6):1499-506.
137. Saltzman JR, Russell RM, Golner B, Barakat S, Dallal GE, Goldin BR. A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(1):140-6.
138. Masood MI, Qadir MI, Shirazi JH, Khan IU. Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Critical reviews in microbiology*. 2011;37(1):91-8.
139. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62(5):787-96.
140. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutrition reviews*. 2018;76(Supplement\_1):4-15.
141. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2016;30(1):27-37.
142. Habte D, Sterky G, Hjalmarsson B. Lactose malabsorption in Ethiopian children. *Acta Pædiatrica*. 1973;62(6):649-54.
143. Sadre M, Karbasi K. Lactose intolerance in Iran. *The American journal of clinical nutrition*. 1979;32(9):1948-54.
144. Arnold JW, Simpson JB, Roach J, Bruno-Barcena JM, Azcarate-Peril MA. Prebiotics for lactose intolerance: variability in galacto-oligosaccharide utilization by intestinal Lactobacillus rhamnosus. *Nutrients*. 2018;10(10):1517.
145. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, Longcore AT, Chandler JR, et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. *Nutrition journal*. 2013;12(1):1-9.
146. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(3):E367-E75.
147. Szilagyfi A, Rivard J, Fokeeff K. Improved parameters of lactose maldigestion using lactulose. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(7):1509-19.
148. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Current gastroenterology reports*. 2014;16(1):1-8.
149. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Weyermaier K, Hammer H, Aberer W. Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption—a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(10):980-7.
150. Bonfrate L, Krawczyk M, Lembo A, Grattagliano I, Lammert F, Portincasa P. Effects of dietary education, followed by a tailored fructose-restricted diet in adults with fructose malabsorption. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(7):785-96.
151. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *The Lancet*. 2006;367(9507):320-6.
152. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of*

Medicine. 2013;368(14):1279-90.

153. Hauser G, Pletikotic S, Tkalcic M. Cognitive behavioral approach to understanding irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(22):6744.

154. Rome IV Criteria Raleigh: Rome Foundation; 2016 [updated 2016 Jan 16; cited 2022 Mar 06]. Available from: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.

155. Porcelli P, Todarello O. Psychological factors affecting functional gastrointestinal disorders. *Psychological factors affecting medical conditions*. 2007;28:34-56.

156. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-40.

157. Rome Foundation - About Raleigh: Rome Foundation; [year unknown] [cited 2022 Mar 06]. Available from: <https://theromefoundation.org/about/>.

158. Egger JW. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. Grundzüge eines wissenschaftlich begründeten ganzheitlichen Verständnisses von Krankheit *Psychologische Medizin*. 2005;16(2):3-12.

159. Med Uni Graz - Studium Graz: Medizinische Universität Graz; [year unknown] [cited 2022 Mar 07]. Available from: <https://www.medunigraz.at/studium>.

160. Bio-Psycho-Soziales Krankheitsmodell Universität Augsburg Augsburg: Universität Augsburg; [year unknown] [cited 2022 Mar 07]. Available from: <https://www.uni-augsburg.de/de/fakultaet/med/profs/medpsych/lehre/schwerpunkte-lehre/bps/>.

161. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH, et al. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):739-46.

162. Fichna J, Storr M. Brain-gut interactions in IBS. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:127.

163. Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P, Malagelada JR. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. 2010;8(7):581-6.

164. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):1-4.

165. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Moroni F, Corazza G. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(11):887-95.

166. Tomba C, Baldassarri A, Coletta M, Cesana B, Basilisco G. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(7):660-9.

167. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *The Lancet*. 2007;369(9565):946-55.

168. (BfArM) BfAuM. ICD-10-GM Version 2021, Kapitel XI Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93) Köln: Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte; [year unknown] [updated 2020 Sep 18; cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/block-k55-k64.htm>.

169. (BfArM) BfAuM. ICD-10-WHO Version 2019, Kapitel IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90) Köln: Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte; [year unknown] [updated 2018 Aug 24; cited 2021 Dec 05]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-e70-e90.htm#E73>.

170. (BfArM) BfAuM. ICD-10-WHO Version 2019, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99) Köln: Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte; [year unknown] [updated 2018 Aug 24; cited 2022 Dec 05]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f40-f48.htm>.
171. Walter Siegenthaler HEB. Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
172. Broken heart syndrome [place unknown]: Mayo Clinic; 2021 [updated 2021 Nov 24; cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/broken-heart-syndrome/symptoms-causes/syc-20354617>.
173. Smith PA. Die Darm-Hirn-Achse [place unknown]: Spektrum; 2015 [updated 2015 Nov 26; ; cited 2022 Aug 10]. Available from: <https://www.spektrum.de/news/die-darm-hirn-achse/1378268>.
174. De Petrillo A, Hughes LD, McGuinness S, Roberts D, Godfrey E. A systematic review of psychological, clinical and psychosocial correlates of perceived food intolerance. *Journal of Psychosomatic Research*. 2021;141:110344.
175. Knibb R, Armstrong A, Booth D, Platts R, Booth I, MacDonald A. Psychological characteristics of people with perceived food intolerance in a community sample. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):545-54.
176. Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Lied GA, Tangen T. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *General hospital psychiatry*. 2010;32(1):42-8.
177. Suarez K, Mayer C, Ehlert U, Nater UM. Psychological stress and self-reported functional gastrointestinal disorders. *The Journal of nervous and mental disease*. 2010;198(3):226-9.
178. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(6):861-9.
179. Mayer EA, Craske M, Naliboff BD. Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:28-37.
180. Parker SL, Leznoff A, Sussman GL, Tarlo SM, Kronl M. Characteristics of patients with food-related complaints. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990;86(4):503-11.
181. Chen J, Spleen A, Adkins AE, Dick DM, Warren CM, Mountcastle SB. Self-reported food allergy and intolerance among college undergraduates: associations with anxiety and depressive symptoms. *Journal of College Student Psychotherapy*. 2020:1-22.
182. Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(6):1504-10.
183. Jakobsen MD, Braaten T, Obstfelder A, Abelsen B. Self-Reported food hypersensitivity: Prevalence, Characteristics, and Comorbidities in the norwegian women and cancer study. *PloS one*. 2016;11(12):e0168653.
184. Lind R, Lillestøl K, Valeur J, Eriksen H, Tangen T, Berstad A, et al. Job stress and coping strategies in patients with subjective food hypersensitivity. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2010;51(2):179-84.
185. Rix KJ, Pearson DJ, Bentley SJ. A psychiatric study of patients with supposed food allergy. *The British Journal of Psychiatry*. 1984;145(2):121-6.
186. Jansen JJN, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1994;93(2):446-56.
187. Lee HJ, Kim HJ, Kang EH, Jung KW, Myung S-J, Min YW, et al. Self-reported

food intolerance in Korean patients with irritable bowel syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2019;25(2):222.

188. Soost S, Leynaert B, Almqvist C, Edenharter G, Zuberbier T, Worm M. Risk factors of adverse reactions to food in German adults. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(7):1036-44.

189. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. *Allergo Journal*. 2017;26(2):51-61.

190. Carboception Graz: Carboception; 2022 [updated [last update date unknown]; cited 2022 Sep 03]. Available from: <https://carboception.com>.

# 6. Anhang

## Anhang 1: aCPQ (Auszug)

Bitte helfen Sie uns zu verstehen, wie es Ihnen mit den folgenden Beschwerden **gerade jetzt – vor Beginn des Testes** - geht. Markieren Sie dafür die Linie an jener Stelle zwischen 0% und 100% mit einem Kreuz, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden möglichst korrekt wiedergibt.

### Gerade jetzt

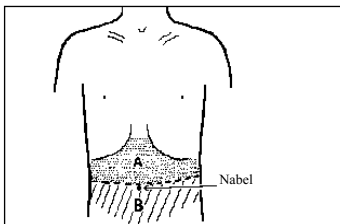
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



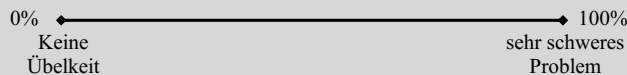
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

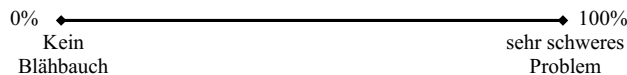
- Über dem Nabel (,A‘ im Bild)
- Unter dem Nabel (,B‘ im Bild)
- Um den Nabel herum (,Nabel‘ im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



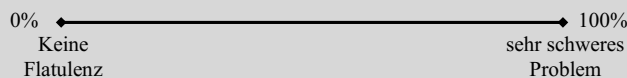
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



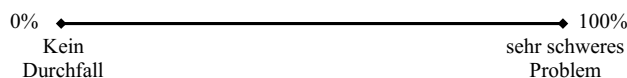
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch (,Blähbauch‘) ein Problem?



5) Wie sehr ist jetzt gerade Flatulenz (Blähungen mit Gasabgängen) ein Problem?



6) Wie sehr ist jetzt gerade Durchfall ein Problem?



7) Haben Sie weitere Magen-/Darmbeschwerden, die Sie uns mitteilen wollen?

.....

Hammer & Hammer, 2017

Patientenetikette

Datum .....

Zeit: 0 min

Am Beginn des Testes

(Anmerkung: derselbe Test wird zu vorgegebenen Zeitpunkten 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten, 180 Minuten, 6 Stunden und 9 Stunden nach Einnahme des zu testenden Kohlenhydrates durchgeführt)

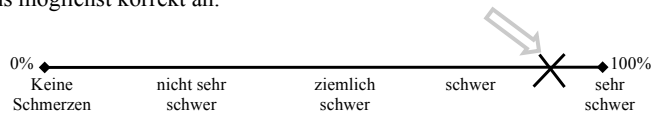
## Anhang 2: IBS-SSS-CH

Dieser Fragebogen dient uns zur Erfassung und Überwachung des Schweregrades Ihrer Beschwerden. Es ist zu erwarten, dass sich Ihre Symptome mit der Zeit ändern können. Versuchen Sie daher bitte, die Fragen anhand Ihres **derzeitigen Befindens (also während der letzten 10 Tage)** zu beantworten.

Bei jenen Fragen, wo Sie eine Linie mit einem Kreuz markieren müssen, gehen Sie bitte folgendermaßen vor:  
**Zum Beispiel: wie schwer waren Ihre Schmerzen?**

Bitte markieren Sie die Linie an irgendeiner Stelle zwischen 0 und 100% mit einem Kreuz (X) und geben so den Schweregrad Ihres Symptoms möglichst korrekt an.

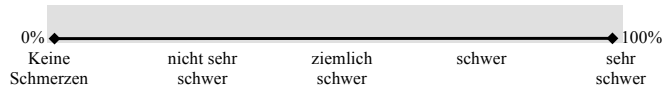
Dieses Beispiel zeigt einen Schweregrad von ungefähr 90%:



1) a) Leiden Sie derzeit unter Bauchschmerzen?

JA  NEIN Zutreffendes Kästchen einkreisen

b) Falls ‚JA‘, wie schwer sind Ihre Bauchschmerzen?



c) Tragen Sie bitte die Anzahl der Tage ein, an denen Sie in den letzten 10 Tagen Schmerzen haben.

Wenn Sie beispielsweise eine 4 eintragen, bedeutet dies, dass Sie an 4 von 10 Tagen Schmerzen haben. Falls sie jeden Tag Schmerzen haben, dann tragen Sie eine 10 ein.

Anzahl der Tage mit Schmerz .....

Diese Spalte bitte für die Auswertung freilassen

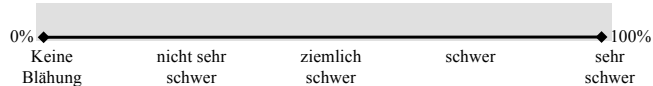
2) a) Leiden Sie derzeit unter Bauchblähung\*?

(Völlegefühl im Bauch, geschwollener oder gespannter Bauch)

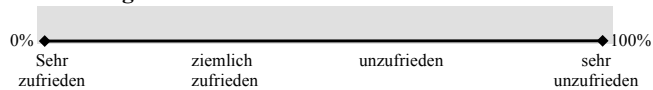
(\*Frauen: Bitte ignorieren Sie Blähungen im Zusammenhang mit Ihrer Periode)

JA  NEIN

b) Falls ‚JA‘, wie schwer ist Ihre Bauchblähung/-spannung?



3) Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Stuhlgewohnheiten?



4) Bitte geben Sie auf der nachstehenden Linie mit einem Kreuz an, wie sehr Ihre Beschwerden Ihr Leben im Allgemeinen beeinträchtigt oder sich störend darauf auswirkt.



Namensetikette

Datum .....

Punktzahl:

IBS-SSS Irritable bowle syndrome –severity scoringsystem

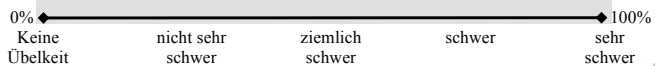
5) a) Leiden Sie derzeit unter Übelkeit?

JA

NEIN

Zutreffendes Kästchen  
einkreisen

b) Falls ‚JA‘, wie schwer ist Ihre Übelkeit?



Diese Spalte  
bitte für die  
Auswertung  
freilassen

6) a) Leiden Sie derzeit unter Windabgängen?

JA

NEIN

Zutreffendes Kästchen  
einkreisen

b) Bitte geben Sie auf der nachstehenden Linie mit einem Kreuz an, wie sehr die Windabgänge Ihr Leben im Allgemeinen beeinträchtigt oder sich störend darauf auswirkt.



7) a) Leiden Sie derzeit unter Durchfall?

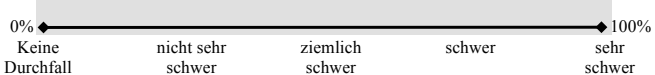
(Mehr als 3 Stuhlgänge pro Tag, breiiger oder flüssiger Stuhlgang)

JA

NEIN

Zutreffendes Kästchen  
Einkreisen

b) Falls ‚JA‘, wie schwer ist Ihre Durchfall?



Punktezahl: