

Diplomarbeit

**Kohlenhydratintoleranz - Validierung der Symptommessung im
Rahmen von H₂-CH₄-Atemtests**

eingereicht von

Marc Christian Sónyi, M.Sc.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

A.o. Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer

Graz, 12.06.2018

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 12.06.2018

Marc Christian Sónyi eh.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um meinem Hauptbetreuer Herrn A.o. Univ.-Prof. Dr. Heinz Hammer zu danken. Durch den intensiven Austausch und die vielen bereichernden Diskussionen mit ihm konnte ich mich schnell in die Materie einarbeiten, mein Wissen vertiefen und meinen fachlichen Horizont nachhaltig erweitern. Mit Fragen und Gedanken konnte ich mich jederzeit an Ihn wenden. Diese enge Betreuung hat maßgeblich den Verlauf der Diplomarbeit beeinflusst und meine Begeisterung für das Fachgebiet Gastroenterologie weiter gefestigt.

Außerdem möchte ich Herrn A.o. Univ.-Prof. Dr. Johann Hammer meinen Dank aussprechen. Er stand mir als Zweitbetreuer vor allem bei Fragen zu Methodik und Statistik stets helfend zur Seite. Auch bei der Diskussion und Interpretation der Ergebnisse war er immer eingebunden und hat mit seinen Gedanken die Diplomarbeit bereichert.

Zum Abschluss möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung während der Bearbeitung der Diplomarbeit danken.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	X
Zusammenfassung	XII
Abstract.....	XVI
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines	1
1.1.1 Motivation	1
1.1.2 Begriffserklärung.....	3
1.2 Laktose und Laktoseintoleranz.....	6
1.2.1 Physiologische Grundlagen.....	6
1.2.2 Laktosemalabsorption	7
1.2.3 Laktoseintoleranz	9
1.3 Fruktose und inkomplette Fruktoseabsorption.....	13
1.3.1 Physiologische Grundlagen.....	13
1.3.2 Inkomplette Fruktoseabsorption.....	16
1.4 Diagnose der Kohlenhydratintoleranz	19
1.4.1 H ₂ -CH ₄ -Atemtest.....	19
1.4.2 Weitere Diagnoseverfahren für Laktosemalabsorption.....	23
1.4.3 Gastrointestinale Symptomerfassung	24
2 Methoden	26
2.1 Validierung IBS-SSS-CH und CHIT.....	26
2.1.1 PatientInnenkollektiv.....	26
2.1.2 Daten	27
2.1.3 Entwicklung der Fragebögen.....	27
2.1.4 Validierungsschritte.....	28

2.2	Prospektive Analyse	33
2.2.1	PatientInnenkollektiv.....	33
2.2.2	Daten	33
2.2.3	Analyseschritte und Hypothesen.....	34
2.3	Testablauf.....	38
2.4	Ethikkommission	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Validierung.....	41
3.1.1	IBS-SSS-CH.....	42
3.1.1.1	Augenscheinvalidität	42
3.1.1.2	Inhaltsvalidität	47
3.1.1.3	Konvergenz- und Diskriminanzvalidität.....	48
3.1.2	CHIT.....	51
3.1.2.1	Augenscheinvalidität	51
3.1.2.2	Inhaltsvalidität	55
3.1.2.3	Konvergenz- und Diskriminanzvalidität.....	57
3.2	Prospektive Analyse	61
3.2.1	Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H ₂ -CH ₄ -Anstieg.....	64
3.2.2	Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel.....	69
3.2.3	Korrelation der Symptomstärke von IBS-SSS-CH und CHIT	78
4	Diskussion	79
4.1	Validierung.....	79
4.1.1	IBS-SSS-CH.....	80
4.1.2	CHIT.....	86
4.2	Prospektive Analyse	91
4.2.1	Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H ₂ -CH ₄ -Anstieg.....	93
4.2.2	Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel.....	96
4.2.3	Korrelation der Symptomstärke von IBS-SSS-CH und CHIT	101
5	Literaturverzeichnis.....	104
6	Anhang	110

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CH ₄	Methan
CHIT	Carbohydrate Intolerance Test
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CVR	Content Validity Ratio nach Lawshe
D	Modus/Modalwert
e _i	Residuen (= stochastische Komponente der Regression)
H ₂	molekularer Wasserstoff
g	Gramm
GLUT2	Glucose Transporter 2
GLUT5	Glucose Transporter 5 (Fruktosetransporter)
IBS	Irritable Bowel Syndrome (Reizdarmsyndrom)
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System
IBS-SSS-CH	Irritable Bowel Syndrome - Severity Scoring System - Carbohydrate
kb	Kilobasen (= 1.000 Nukleotide)
Kor	Korrelationskoeffizient
M	Mean (= Mittelwert)
Max	Maximum
MD	Median
Min	Minimum
Min.	Minuten
ml	Mililiter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
ppm	parts per million
R ²	Bestimmtheitsmaß
SD	Standard Deviation (= Standardabweichung)
SGLUT1	Sodium Glucose Transporter 1
t _{Blähung-Peak}	Zeitpunkt Blähung-Gipfel
t _{Durchfall-Peak}	Zeitpunkt Durchfall-Gipfel
t _{Flatulenz-Peak}	Zeitpunkt Flatulenz-Gipfel

t_{Gas}	Zeitpunkt signifikanter H_2 - CH_4 -Anstieg (kombiniert)
$t_{\text{Gas-Peak}}$	Zeitpunkt H_2 - CH_4 -Gipfel
$t_{\text{Schmerz-Peak}}$	Zeitpunkt Schmerz-Gipfel
t_{Symptome}	Zeitpunkt signifikanter Symptom-Anstieg (kombiniert)
$t_{\text{Übelkeit-Peak}}$	Zeitpunkt Übelkeit-Gipfel
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VAS Skala	visuelle Analogskala

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Struktur des Disaccharids Laktose und der Bestandteile Galaktose und Glukose.....	7
Abbildung 2: Chemische Struktur des Disaccharids Saccharose und der Bestandteile Glukose und Fruktose.....	14
Abbildung 3: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 1	43
Abbildung 4: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 2	43
Abbildung 5: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 3	44
Abbildung 6: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 4	44
Abbildung 7: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 5	45
Abbildung 8: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 6	45
Abbildung 9: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Vergleich der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl beider Altersgruppen. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende).....	46
Abbildung 10: Inhaltsvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Fragen 1 und 2	47
Abbildung 11: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 1	52
Abbildung 12: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 2	52
Abbildung 13: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 3	53
Abbildung 14: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 4	53

Abbildung 15: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 5	54
Abbildung 16: Augenscheinvalidität des CHIT: Vergleich der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl beider Altersgruppen. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende).....	54
Abbildung 17: Inhaltsvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Fragen 1 und 2	55
Abbildung 18: Zeitliche Verteilung des signifikanten Anstiegs der kumulativen Symptome und der kombinierten H ₂ -CH ₄ -Messung	65
Abbildung 19: Verteilung der Residuen der Regression aus Formel 3 (zeitlicher Zusammenhang von signifikantem Symptomanstieg und signifikantem H ₂ -CH ₄ -Anstieg) im Vergleich zur Normalverteilung.....	66
Abbildung 20: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang zwischen signifikantem Symptom-Anstieg und signifikantem H ₂ -CH ₄ -Anstieg) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 16 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)	67
Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der Symptome, die im Rahmen der prospektiven Analyse einen signifikanten Anstieg bei den 16 Malabsorbierenden verzeichnet haben (Δ VAS \geq 20mm im CHIT)	68
Abbildung 22: Zeitliche Verteilung von Flatulenz- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel der 11 Malabsorbierenden	71
Abbildung 23: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Flatulenz- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 11 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende).....	72
Abbildung 24: Zeitliche Verteilung von Blähung- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel für die 12 Malabsorbierenden	73
Abbildung 25: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Blähung- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 12 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der	

PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende).....	74
Abbildung 26: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Durchfall- und H ₂ -CH ₄ -Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 9 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende).....	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung im PatientInnenkollektiv für die Validierung von IBS-SSS-CH und CHIT	41
Tabelle 2: Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung im PatientInnenkollektiv für die Validierung von IBS-SSS-CH und CHIT (Angaben in Jahre).....	42
Tabelle 3: Content Validity Ratios (CVR) für die Überprüfung der Inhaltsvalidität vom IBS-SSS-CH für das gesamte PatientInnenkollektiv und die zwei separaten Altersgruppen (Gruppe 1: 18-29 Jahre; Gruppe 2: 61-76 Jahre).....	48
Tabelle 4: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH: Multitrait-Multimethod-Matrix für den qualitativen Vergleich von IBS-SSS-CH und persönlicher Anamnese (Erklärung siehe Text)	49
Tabelle 5: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH: Multitrait-Multimethod-Matrix für den semi-quantitativen Vergleich von IBS-SSS-CH und persönlicher Anamnese (Erklärung siehe Text)	50
Tabelle 6: Content Validity Ratios (CVR) für die Überprüfung der Inhaltsvalidität vom CHIT für das gesamte PatientInnenkollektiv und die zwei separaten Altersgruppen (Gruppe 1: 18-29 Jahre; Gruppe 2: 61-76 Jahre).....	56
Tabelle 7: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese zum Zeitpunkt 0 Minuten (Erklärung siehe Text)	57
Tabelle 8: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese im Zeitraum 30 bis 120 Minuten (Erklärung siehe Text)	58
Tabelle 9: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese zum Zeitpunkt 180 Minuten (Erklärung siehe Text)	59
Tabelle 10: Geschlechterverteilung im PatientInnenkollektiv für die prospektive Analyse	61
Tabelle 11: Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung im PatientInnenkollektiv für die prospektive Analyse (Angaben in Jahre).....	61
Tabelle 12: Anteil der verwendeten Testkohlenhydrate und diagnostizierten Malabsorptionen im PatientInnenkollektiv der prospektiven Analyse.....	62

Tabelle 13: Anteil der sensitiven und malabsorbierenden PatientInnen im PatientInnenkollektiv der prospektiven Analyse.....	62
Tabelle 14: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der kumulativen Symptome und der kombinierten H ₂ -CH ₄ -Messung (Angaben in Minuten).....	65
Tabelle 15: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Flatulenz und H ₂ -CH ₄ -Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten).....	70
Tabelle 16: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Blähung und H ₂ -CH ₄ -Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten).....	73
Tabelle 17: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Durchfall und H ₂ -CH ₄ -Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten).....	75
Tabelle 18: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Schmerz und H ₂ -CH ₄ -Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten).....	77
Tabelle 19: Korrelationen zwischen anamnestischen Symptomen (IBS-SSS-CH) und Symptommessung im Rahmen des Provokationstests (CHIT) für sensitive Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende mit korrespondierenden p-Werten....	78

Zusammenfassung

Einleitung: Kohlenhydratintoleranzen haben in den letzten Jahren sowohl medial als auch in der Klinik zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zur Diagnose einer Laktose- bzw. Fruktoseintoleranz wird ein Provokationstest durchgeführt, in dessen Rahmen sowohl eine Kohlenhydratmalabsorption mittels Atemtest, als auch eine Kohlenhydratsensitivität durch zeitgleiche Symptomerfassung nachgewiesen werden muss. Aus diesem Grund werden seit Mitte der 1990er Jahre neben dem H₂-Atemtest auch parallel die malabsorptionsassoziierten gastrointestinalen Symptome kumulativ erfasst. In den letzten Jahren hat sich die Technik der Atemtestgeräte weiterentwickelt, sodass heute die kombinierte H₂-CH₄-Messung als Goldstandard gilt, mit der auch bei H₂-Nonexkretoren eine Malabsorption nachgewiesen werden kann. Für die Symptomerfassung während des Provokationstests existiert allerdings bisher noch keine einheitliche Methode, die als Standard akzeptiert ist. Es gibt lediglich Empfehlungen von Fachgesellschaften, welche Voraussetzungen die Symptomerfassung erfüllen sollte. Um diese Lücke zu schließen, wurden von einer Fokusgruppe auf Basis dieser Empfehlungen zwei neue Fragebögen für die Erfassung von Symptomen der letzten 10 Tage vor Durchführung des Provokationstests (IBS-SSS-CH) bzw. während des H₂-CH₄-Atemtest (CHIT) entwickelt. Diese Fragebögen erheben dabei mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) differenziert die Ausprägung der als relevant identifizierten gastrointestinalen Symptome Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit.

Die vorliegende Diplomarbeit teilt sich in zwei Abschnitte:

Der erste Teil hat die Validierung der neuen Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT zum Ziel. Auf Basis der Vorarbeit der Fokusgruppe, die bereits Konstruktvalidität bestätigt hat, werden die weiteren Validierungsschritte in Anlehnung an ein diesbezüglich in der Literatur beschriebenes Vorgehen durchgeführt. Dabei werden Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Konvergenz- und Diskriminanzvalidität durch direkte Befragung von 15 PatientInnen überprüft. Als Benchmark wird dazu der Goldstandard persönliche Anamnese herangezogen.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse des Provokationstests unter Verwendung der neuen Fragebögen von 50 konsekutiven PatientInnen in einer prospektiven Analyse untersucht und die wissenschaftlichen Hypothesen überprüft. Dabei steht insbesondere der zeitliche Zusammenhang zwischen signifikantem Anstieg bzw. Gipfel der differenziert erfassten Symptome und dem signifikanten Anstieg bzw. Gipfel des H₂-CH₄-Atemtests im Fokus.

Zudem wird die Beziehung zwischen anamnestischen Symptomen (IBS-SSS-CH) und den während des Provokationstests erfassten Symptome (CHIT) analysiert. Für die prospektive Analyse werden die PatientInnen auf Basis der H₂-CH₄-Messung in Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierenden unterteilt und separat untersucht.

Methoden: Die Validierung der Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT erfolgt durch persönliche Befragung von 15 PatientInnen (Alter: 40±22J, 9 Frauen, 6 Männer), die zur Abklärung einer Kohlenhydratintoleranz unter Verwendung der neuen Fragebögen in der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorstellig wurden. Im PatientInnenkollektiv zeigen sich zwei eindeutig trennbare Altersgruppen (18-29 Jahre und 61-76 Jahre), was eine zusätzliche Prüfung auf Altersdiskriminierung ermöglicht. Augenscheinvalidität und Inhaltsvalidität werden durch direkte Befragung der PatientInnen geprüft. Die Überprüfung von Konvergenz- und Diskriminanzvalidität erfolgt mithilfe von Multitrait-Multimethod-Matrizen. Beim IBS-SSS-CH wird dabei sowohl ein qualitativer als auch ein semi-quantitativer Vergleich mit der Anamnese durchgeführt. Für den CHIT erfolgt der Vergleich mit dem Goldstandard ausschließlich semi-quantitativ, allerdings zu drei verschiedenen Zeitpunkten.

Die prospektive Analyse der Ergebnisse der H₂-CH₄-Atemtests mit neuen Fragebögen wird anhand von 50 konsekutiven PatientInnen (Alter: 46±21J, 32 Frauen, 18 Männer) durchgeführt, die mit dem Verdacht einer Kohlenhydratintoleranz der Medizinischen Universitätsklinik Graz zugewiesen wurden. Die PatientInnen werden basierend auf dem Ergebnis des H₂-CH₄-Atemtests in Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende unterteilt und separat untersucht, um einen Vergleich zu ermöglichen und um Verzerrungen zu vermeiden. Die prospektive Analyse teilt sich in drei Abschnitte: 1) Zeitlicher Zusammenhang zwischen signifikantem Symptomanstieg (kumulativ) und signifikantem H₂-CH₄-Anstieg (kombiniert). Dieser Zusammenhang wird mithilfe von Lage- und Streuungsmaßen, Darstellung der zeitlichen Verteilung mittels Histogramm und einer Regressionsanalyse mit Berechnung des Korrelationskoeffizienten untersucht. 2) Zeitlicher Zusammenhang zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel. Für jedes der fünf Symptome werden jeweils die Lage- und Streuungsmaße bestimmt, die zeitliche Häufigkeitsverteilung erstellt und eine Regressionsanalyse mit Berechnung der Korrelationskoeffizienten durchgeführt. 3) Korrelationen der Symptomstärke zwischen IBS-SSS-CH und CHIT je Symptom.

Ergebnisse: Im Rahmen der Überprüfung von Augenscheinvalidität beim IBS-SSS-CH und CHIT beantworten die PatientInnen im Durchschnitt jede Frage mit „ja“ bzw. „überwiegend ja“ (durchschnittlicher Antwortwert ≤ 2). Beim Vergleich der Altersgruppen kann kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Auch bei der Befragung zur Inhaltsvalidität von IBS-SSS-CH und CHIT antwortet der Großteil der PatientInnen auf beide Fragen mit „ja“ (CVR ≥ 0). Auch hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen. Konvergenzvalidität ist für den IBS-SSS-CH im qualitativen Vergleich nur für Flatulenz und im semi-quantitativen Vergleich nur für Schmerz und Diarrhoe erfüllt. Für den CHIT kann Konvergenzvalidität zum Zeitpunkt 0 Minuten für kein Symptom, im Zeitraum 30-120 Minuten für Schmerz und Blähung und zum Zeitpunkt 180 Minuten für Schmerz, Blähung und Flatulenz bestätigt werden. Diskriminanzvalidität ist für den IBS-SSS-CH weitestgehend erfüllt. Beim CHIT zeigen sich hingegen zahlreiche Überschneidungen in der Symptommessung.

Die prospektive Analyse ergibt für die drei Abschnitte folgende Ergebnisse:

ad 1) Der Symptom-Anstieg (75') tritt im Durchschnitt ca. 20 Minuten vor dem H₂-CH₄-Anstieg (94') auf. Im Median liegt der signifikante Anstieg von Symptomen und Atemtest gleichzeitig nach 60 Minuten vor. Die Regressionsanalyse hat ein geringes Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,103$) und der Korrelationskoeffizient (0,320) ist nicht statistisch signifikant (p-Wert=0,113). Zudem wurde berechnet wie häufig die einzelnen Symptome bei den Malabsorbierenden auftreten: Blähung (75%), Flatulenz (69%), Durchfall (56%), Schmerz (31%) und Übelkeit (6%). ad 2) Nur für Flatulenz ergeben sich statistisch signifikante Ergebnisse. Die Regression hat dabei ein Bestimmtheitsmaß $R^2=0,532$ und der Korrelationskoeffizient (0,730) ist statistisch signifikant (p-Wert=0,005). Bei der zeitlichen Abfolge der Gipfel tritt Flatulenz im Durchschnitt nach 128 Minuten und der zugehörige H₂-CH₄-Gipfel nach 142 Minuten auf. Der Durchfall- und korrespondierende H₂-CH₄-Gipfel werden je nach 120 Minuten gemessen. ad 3) Nur bei den Nichtmalabsorbierenden kann eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Symptomen in den letzten 10 Tagen vor dem Test und während dem Test nachgewiesen werden: Schmerz (-0,950; p-Wert=0,05; N=4).

Diskussion: Augenscheinvalidität und Inhaltsvalidität können für IBS-SSS-CH und CHIT eindeutig bestätigt werden. Darüber hinaus zeigt sich bei Augenscheinvalidität und Inhaltsvalidität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen und somit kann eine Altersdiskriminierung ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend sind die zwei neuen Fragebögen für die PatientInnen beider Altersgruppen verständlich, einfach durchführbar und plausibel. Außerdem halten die PatientInnen beider Altersgruppen die gefragten Symptome für wesentlich und erachten die Fragen als nützlich, um ihre Symptome mitzuteilen. Einzelne Veränderungen können v.a. beim IBS-SSS-CH zur weiteren Verbesserung führen. Konvergenz- und Diskriminanzvalidität von IBS-SSS-CH und CHIT sind nicht bzw. nur eingeschränkt erfüllt. Dies könnte auf die Konstruktion der Fragebögen und/oder das Studiendesign zurückzuführen sein. In Zukunft sollte evaluiert werden, ob die Überprüfung der Diskriminanzvalidität für diese Form von Fragebögen, die nicht zur Differenzierung zwischen unterschiedlichen Erkrankungen dienen, sinnvoll ist.

In der prospektiven Analyse lässt sich kein statistisch signifikanter zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Symptome (kumuliert) und der kombinierten H₂-CH₄-Messung nachweisen. Bei der Berechnung der Häufigkeit des Auftretens der Symptome können Blähung, Flatulenz, Durchfall und Schmerz als relevante Malabsorptions-assoziierte Symptome bestätigt werden. Allerdings muss in Betracht gezogen werden das Symptom Übelkeit in zukünftigen Fragebögen nicht mehr abzufragen, da es bei Erwachsenen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Bei Malabsorbierenden korreliert der Flatulenz-Gipfel am besten mit dem Zeitpunkt des Gasgipfels und weist somit auf einen engen Zusammenhang mit der Gasproduktion hin. Flatulenz scheint demnach im Vergleich zu den anderen Symptomen der objektivste Indikator für Kohlenhydratmalabsorption zu sein. Für die übrigen Symptome lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Allerdings lässt sich in den Regressionen für Blähung und Durchfall ein positiver Trend ablesen, der in größeren Studien weiter untersucht werden sollte. Zudem kann nicht bestätigt werden, dass der H₂-CH₄-Gipfel vor dem Flatulenz- bzw. Durchfall-Gipfel auftritt. Es kann keine signifikante bzw. aussagekräftige Korrelation zwischen der anamnestischen Symptomstärke in den 10 Tagen vor dem Test und der Symptomausprägung während des Tests gefunden werden.

Abstract

Introduction: Carbohydrate intolerances have become increasingly important in recent years. In order to diagnose lactose or fructose intolerance a provocation test is carried out in which both, carbohydrate malabsorption by employing a breath test as well as carbohydrate sensitivity via symptom assessment, must be detected. For this reason, in addition to the H₂-breath test, malabsorption-associated gastrointestinal symptoms have been cumulatively recorded since the mid-1990s. In recent years the technology of the breath test has evolved, so that today the combined H₂-CH₄ measurement is considered to be the gold standard, which can also detect malabsorption in H₂ non-excretors. However, for symptoms reported during the provocation test, there is still no uniform method that is accepted as standard. There are only recommendations from groups of experts about which requirements should be fulfilled by the symptom assessment. To fill this gap, two new questionnaires for the detection of symptoms in the last 10 days prior to the provocation test (IBS-SSS-CH) and during the H₂-CH₄ breath test (CHIT) were developed by a focus group based on these recommendations. These questionnaires use a visual analogue scale (VAS) to differentiate the severity of the gastrointestinal symptoms identified as relevant: abdominal pain, bloating, flatulence, diarrhea, and nausea.

This thesis is divided into two sections:

The first part intends to validate the new questionnaires IBS-SSS-CH and CHIT. Based on the groundwork of the focus group, which has already confirmed construct validity, the further validation steps are carried out in accordance to a procedure described in literature. Face validity, content validity, convergent and discriminant validity are examined by directly questioning of 15 patients. The benchmark is the gold standard personal medical history taken by the investigator.

In the second part, the results of the provocation test using the new questionnaires from 50 consecutive patients are examined in a prospective analysis and the scientific hypotheses are tested. In particular, the temporal relationship between significant rise or peak of the separately recorded symptoms and the significant rise or peak of the H₂-CH₄ breath test is analyzed. In addition, the relationship between the history of symptoms (IBS-SSS-CH) and the symptoms detected during the provocation test (CHIT) is examined. For the prospective analysis, the patients are divided into malabsorbers and non-malabsorbers based on the results of their H₂-CH₄ measurement and evaluated separately.

Methods: The new questionnaires IBS-SSS-CH and CHIT are validated by personal interviews of 15 patients (age: 40 ± 22 years, 9 women, 6 men), who were tested for carbohydrate intolerance using the new questionnaires at the Medical University Hospital Graz. The patient population shows two distinct age groups (18-29 years and 61-76 years), which allows the additional test for age discrimination. Face validity and content validity are checked by direct questioning of the patients. Verification of convergent and discriminant validity is performed using multitrait-multimethod-matrices. The IBS-SSS-CH is compared to the anamnesis in a qualitative as well as a semi-quantitative manner. For the CHIT, the comparison with the gold standard is only semi-quantitative, however it is performed for three different points in time.

The prospective analysis of the results of the H₂-CH₄ breath tests with new questionnaires uses data from 50 consecutive patients (age: 46 ± 21 years, 32 women, 18 men), who were referred to the Medical University Hospital Graz with the suspicion of carbohydrate intolerance. Patients are divided into malabsorbers and non-malabsorbers based on the result of their H₂-CH₄ breath test and are examined separately to allow comparison and to avoid bias. The prospective analysis is divided into three sections: 1) Temporal relationship between significant cumulative symptom rise and significant rise in combined H₂-CH₄ measurement. This relationship is examined on the basis of descriptive statistics, a histogram representing the temporal distribution and a regression analysis with calculation of the correlation coefficient. 2) Temporal relationship between symptom peak and H₂-CH₄ peak. For each of the five symptoms the descriptive statistics are calculated, the temporal distribution is illustrated and a regression analysis with calculation of the correlation coefficients is carried out. 3) Correlations in symptom severity between IBS-SSS-CH and CHIT are calculated for all five symptoms.

Results: In context of the review of face validity for IBS-SSS-CH and CHIT, each question was answered on average with "yes" or "mostly yes" (average response value ≤ 2). By comparing the two age groups, no statistically significant difference can be found. When asked about the content validity of IBS-SSS-CH and CHIT the majority of patients respond to both questions with "yes" (CVR ≥ 0). The t-Test didn't show a statistically significant difference between the two age groups for content validity. Convergent validity is met for the IBS-SSS-CH in the qualitative comparison only for flatulence and in the semi-quantitative comparison only for pain and diarrhea. For the CHIT, convergent validity is disproved at 0 minutes. In the period 30-120 minutes convergent validity can be

confirmed for pain and flatulence, and at 180 minutes for pain, bloating and flatulence. Discriminant validity is mostly fulfilled for the IBS-SSS-CH. In CHIT, however, there are numerous overlaps in symptom measurement.

The prospective analysis produces the following results for the three sections:

ad 1) The significant rise of symptoms (75 %) occur on average approximately 20 minutes before the significant H₂-CH₄ rise (94'). Regarding the median, the significant rise in symptoms and in breath test are reported at the same time (60 minutes). The regression analysis has a small coefficient of determination ($R^2=0.103$) and the correlation coefficient (0.320) is not statistically significant (p-value=0.113). In addition, it was calculated how often the gastrointestinal symptoms occur in malabsorbers: bloating (75%), flatulence (69%), diarrhea (56%), pain (31%) and nausea (6%). ad 2) There are only statistically significant results for the correlation between gas peak and flatulence peak. The regression has a high coefficient of determination $R^2=0.532$ and the correlation coefficient (0.730) is statistically significant (p-value=0.005). In the temporal sequence of peaks, flatulence peaks on average after 128 minutes and the corresponding H₂-CH₄ peak occurs after 142 minutes. Both, the peak for diarrhea and the corresponding H₂-CH₄ measurement are reported after 120 minutes. ad 3) Only for non-malabsorbers a statistically significant correlation between symptoms in the 10 days before the test and during the test can be detected for one symptom: pain (-0.950, p-value = 0.05, N = 4).

Discussion: Face validity and content validity can be clearly confirmed for IBS-SSS-CH and CHIT. Furthermore, there is no significant difference between the two age groups concerning face validity and thus age discrimination can be disproven. In summary, the two new questionnaires are understandable, easy to perform and plausible for patients of both age groups. In addition, the patients of both age groups approve the symptoms asked in the questionnaires to be essential and consider the questions asked useful to communicate their symptoms. Specific changes will further improve the IBS-SSS-CH. Convergent and discriminant validity of IBS-SSS-CH and CHIT are not or only partially met. This could be due to the construction of the questionnaires and/or the study design. In future studies, it should be evaluated whether the verification of discriminant validity for this form of questionnaires, which do not serve to differentiate between distinct diseases, is clinically meaningful.

The prospective analysis does not reveal a statistically significant temporal relationship between significant rise in cumulative symptoms and combined H₂-CH₄ measurement. By

calculating the prevalence of symptoms in malabsorbers bloating, flatulence, diarrhea and pain can be confirmed as relevant malabsorption-associated symptoms. However, it must be considered to drop the symptom nausea from the questionnaires because it seems to play only a subordinate role in adults. Regarding malabsorbers, the peak of flatulence correlates best with the time of the gas peak, indicating a close relationship with gas production. Flatulence therefore appears to be the most objective indicator of carbohydrate malabsorption compared to the other symptoms. For the other symptoms, no statistically significant relationship can be found. However, the regressions for bloating and diarrhea show a positive trend, which should be further investigated in larger studies. In addition, it cannot be confirmed that the H₂-CH₄ peak occurs before the flatulence or diarrhea peak. There is no significant correlation between severity of symptoms in the 10 days before the test and symptom severity during the test.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1 Motivation

Kohlenhydratintoleranzen finden seit einigen Jahren zunehmend mediale Beachtung und sind in der Bevölkerung durchaus bekannte Erkrankungen, die in der Praxis von steigender Relevanz sind. Die zunehmende Prävalenz von Intoleranzen ist nicht zuletzt auch auf die Ernährungsgewohnheiten in der westlichen Welt zurückzuführen. Die vermehrte Berichterstattung und einfache Informationsbeschaffung über das Internet führt dabei zu einem immer besser informierten Patientengut. Allerdings hat dies auch viele falsche Selbstdiagnosen bei Vorliegen der typischen Malabsorptions-assoziierten Beschwerden zur Folge. Diese sind: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. (1) (2) (3) Bei diesen Beschwerden ist eine Kohlenhydratintoleranz als Ursache klinisch abzuklären; insbesondere auch, weil diese Symptome auf andere, möglicherweise schwerwiegendere Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts hinweisen können. (4)

Zur Diagnose einer therapiebedürftigen Kohlenhydratintoleranz muss sowohl eine Kohlenhydratmalabsorption, als auch eine Kohlenhydratsensitivität nachgewiesen werden. Die Abklärung erfolgt bisher mithilfe eines Provokationstests, bei dem die Kohlenhydratmalabsorption mittels H₂-Atemtest und die Kohlenhydratsensitivität durch zeitgleiche Symptomerfassung überprüft wird. Für die Untersuchung wird den nüchternen PatientInnen je nach abzuklärender Intoleranz eine Lösung mit dem entsprechenden Testzucker oral verabreicht. Der Atemtest beruht darauf, dass bei einer Kohlenhydratmalabsorption nicht-resorbierte Kohlenhydrate in das Kolon gelangen und dort von Bakterien unter Entstehung von Gasen (v.a. CO₂, H₂ und CH₄) abgebaut werden. Die beim bakteriellen Kohlenhydratabbau entstehenden Gase gelangen über den Blutkreislauf in die Lunge und werden dort abgeatmet. Im Rahmen des H₂-Atemtests wird bei den ProbandInnen in regelmäßigen Abständen die H₂-Konzentration in der Atemluft gemessen. (5) (6) Ein signifikanter Anstieg der endexpiratorischen H₂-Konzentration lässt auf eine Kohlenhydratmalabsorption schließen. (1) Eine reine Kohlenhydratmalabsorption muss im Gegensatz zu einer Intoleranz allerdings nicht therapiert werden. Zum Nachweis

der therapiebedürftigen Kohlenhydratintoleranzen muss zusätzlich das Auftreten von Symptomen nach Einnahme des Testkohlenhydrats dokumentiert werden. (7) Die Darmdilatation durch Gasbildung und die osmotische Wirkung der nicht-resorbierten Kohlenhydrate können die typischen Symptome einer Kohlenhydratintoleranz hervorrufen: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. (1) Daher werden bei jeder Untersuchung neben der Messung der endexpiratorischen H_2 -Konzentration auch die auftretenden gastrointestinalen Symptome abgefragt. Diese Erfassung der Symptome erfolgte allerdings bisher aggregiert und umfasst die Symptome Bauchschmerz, Blähung und Krämpfe zusammengefasst in einem Summenscore.

Das bisher verwendete Messverfahren weist Optimierungspotenzial auf, wie eine retrospektive Analyse der Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode im Rahmen einer Diplomarbeit an der Medizinischen Universitätsklinik Graz gezeigt hat. (8) (9)

Zum einen zeigt sich in einer Analyse der Messergebnisse eine unerwartet große Diskrepanz zwischen den Malabsorbierenden und den sensitiven PatientInnen. Dies kann u.a. auf die ausschließliche Messung der endexpiratorischen H_2 -Konzentration zurückzuführen sein. Dabei wird die Gruppe der H_2 -Nonexkretoren (ca. 18%) nicht erfasst, die trotz Kohlenhydratmalabsorption kein H_2 , sondern CH_4 abatmen. (6) Aus diesem Grund wird nunmehr eine kombinierte H_2 - CH_4 -Messung durchgeführt, um auch diese Gruppe zu erfassen und um einen Teil der Diskrepanz erklären zu können.

Zum anderen gehen durch die aggregierte Symptomerfassung wissenschaftlich und klinisch relevante Informationen verloren. Daher werden nunmehr die Symptome (Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit) in den 10 Tagen vor dem Test und während des Tests mithilfe von zwei neuen, noch zu validierenden Fragebögen (IBS-SSS-CH und CHIT) differenziert erfasst. Dies ermöglicht eine genauere Diagnostik und eine bessere Analyse des zeitlichen Zusammenhangs von Symptomen und H_2 - CH_4 -Messung.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Weiterentwicklung und Verbesserung der Diagnostik von Kohlenhydratintoleranzen durch neue, wissenschaftlich validierte Fragebögen. Die vorliegende Diplomarbeit teilt sich in zwei Abschnitte:

Der erste Teil hat die Validierung der zwei neuen Fragebögen zum Ziel. Sowohl der erweiterte IBS-SSS Fragebogen (IBS-SSS-CH) zur Erfassung der Symptome der letzten 10 Tage vor dem Test, als auch der neu entwickelte Kohlenhydratintoleranztest (CHIT), der

die Symptome während des H₂-CH₄-Atemtests misst, werden dafür einem Validierungsprozess unterzogen. Aufbauend auf der Arbeit einer Fokusgruppe, die bereits die Konstruktvalidität bestätigt hat, werden an 15 PatientInnen die Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Konvergenz- und Diskriminanzvalidität überprüft. Als Benchmark wird dafür der Goldstandard persönliche Anamnese herangezogen. Der Validierungsprozess orientiert sich an einem diesbezüglich in der Literatur beschriebenen Verfahren. (10) (11)

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der zwei neuen Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT von konsekutiven 50 PatientInnen in einer prospektiven Studie analysiert. Insbesondere wird dabei der zeitliche Zusammenhang zwischen Anstieg bzw. Gipfel der differenziert erfassten Symptome und dem Anstieg bzw. Gipfel der H₂-CH₄-Messung untersucht. Auf Basis der Ergebnisse des H₂-CH₄-Atemtests werden die PatientInnen in Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende eingeteilt und separat untersucht. Des Weiteren wird die Beziehung zwischen anamnestischer Symptomstärke aus dem IBS-SSS-CH und der Symptomstärke während des Kohlenhydratintoleranztests (CHIT) analysiert.

1.1.2 Begriffserklärung

Malassimilation ist der Oberbegriff für alle Störungen der Verdauungsfunktion sowie der Resorptionsfähigkeit des Gastrointestinaltrakts und umfasst somit Maldigestion und Malabsorption. Eine vollständige oder partielle Malassimilation kann viele Ursachen haben und grundsätzlich auf allen Ebenen auftreten; beginnend bei der mechanischen Zerkleinerung in Mund und Magen, über luminale und mukosale Digestion durch Verdauungssekrete, bis hin zur Resorption der Nährstoffe durch die Epithelzellen. Zur besseren Differenzierung der Malassimilation wird zwischen Maldigestion und Malabsorption unterschieden. (12)

Unter **Maldigestion** versteht man eine Störung der Aufspaltung von Nahrungsbestandteilen in resorbierbare Nährstoffe, die in der Regel auf einen Mangel an Verdauungsenzymen und Gallensäure zurückzuführen ist. (12) Ursächlich für eine Maldigestion können unter anderem ein Mangel an konjugierter Gallensäure, exokrine Pankreasinsuffizienz und Zustand nach Magenresektion sein. Bei Maldigestion ist vor allem die Verdauung von Fett und Eiweiß gestört. (13) Der Stoffwechsel von Fett und Eiweiß wird nicht weiter diskutiert, da das Thema dieser Arbeit der Stoffwechsel von Kohlenhydraten ist.

Die **Malabsorption** ist eine Störung der Aufnahmefähigkeit von Nahrungsbestandteilen durch die Epithelzellen im Dünndarm. (13) Die physiologische Resorption von Nährstoffen aus dem Darmlumen erfolgt mittels verschiedener Transporter durch die apikale Membran der Enterozyten. Bei einer Malabsorption ist dieser transmembranöse Transport gestört. Je nach Ätiologie wird zwischen primärer und sekundärer Malabsorption unterschieden. Bei der primären Form liegt ein angeborener Transportdefekt vor. Die sekundäre Form ist auf erworbene Dünndarmerkrankungen oder eine Dünndarmresektion zurückzuführen. (12) Hinsichtlich der Malabsorption von Kohlenhydraten ist vor allem die Laktosemalabsorption von Bedeutung. Durch einen Laktasemangel kommt es nicht zur vollständigen enzymatischen Aufspaltung des Disaccharids Laktose in resorbierbare Bestandteile. Da es für Laktose kein transmembranöses Transportprotein gibt, gelangt sie ohne resorbiert zu werden in das Kolon. (13) An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es sich streng genommen um eine Laktosemaldigestion handelt, da die Störung auf einem Mangel von Laktase, also einem Verdauungsenzym, beruht. Allerdings wird in Literatur und Praxis stets der Begriff Laktosemalabsorption für diese Störung verwendet und wird daher auch in dieser Arbeit übernommen. Die Malabsorption ist von der inkompletten Absorption zu unterscheiden. Bei der **inkompletten Absorption** liegt im Vergleich zur Malabsorption keine Pathologie vor, vielmehr übersteigt die aufgenommene Menge an Substrat die physiologische Kapazität der Transporter in den Epithelzellen. Dies ist bei der Fruktosemalabsorption, genauer gesagt bei der inkompletten Fruktoseabsorption, der Fall. (13) Das Ergebnis der inkompletten Absorption ist das gleiche wie bei der Malabsorption: nicht-resorbierte Kohlenhydrate gelangen ins Kolon. Im Kolon gibt es keine Transporter, die die Aufnahme von Kohlenhydraten ermöglichen. Um zu verhindern, dass Nährstoffe verloren gehen, gibt es einen Salvage-Pathway. Ein Teil der Kohlenhydrate, die das Kolon erreichen, werden von der dort ansässigen Bakterienflora verstoffwechselt. (14) Die Darmbakterien fermentieren Laktose bzw. Fruktose zu organischen Säuren, wie Milchsäure und kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs). Bei diesem Vorgang entstehen Gase; v.a. CO₂, H₂, CH₄. (1) (14) (15) Das Kolon weist effiziente Mechanismen auf, um organische Säuren zu absorbieren, damit diese energetisch genutzt werden können. Auf diese Weise kann der Körper mit Hilfe des Mikrobioms verhindern, dass nicht-resorbierte Kohlenhydrate ausgeschieden werden und verloren gehen. (1) Dieser Vorgang läuft insbesondere im Kolon ab, da der Dünndarm im Vergleich eine relativ geringe Bakterienpopulation von ca. 10³ - 10⁴ Bakterien pro ml Magen- bzw. Darminhalt aufweist.

(16) Im Kolon hingegen befinden sich pro Milliliter Darminhalt etwa $10^{11} - 10^{12}$ Bakterien, die die effiziente Fermentierung ermöglichen. (17)

Kohlenhydratmalabsorption bzw. inkomplette Kohlenhydratabsorption müssen nicht zwangsläufig zu einer Kohlenhydratintoleranz führen. Die **Kohlenhydratintoleranz** ist definiert als das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen nach Aufnahme des entsprechenden Kohlenhydrats sowie dem positiven Nachweis einer Malabsorption. Die typischen Symptome sind: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. (14) (18) Diese Symptome treten auf, weil nicht-resorbierte Kohlenhydrate in das Kolon gelangen und dort von Bakterien unter Entstehung von Gasen vollständig oder teilweise verstoffwechselt werden. Die entstehenden Gase führen zu einer Dilatation des Darms, was je nach Sensitivität des Darms Symptome hervorruft. Zudem sind die Kohlenhydrate, die im Kolon nicht fermentiert werden, osmotisch wirksam und binden somit Wasser im Darmlumen, was eine osmotische Diarrhoe zur Folge haben kann. (1) Die Fermentierung der nicht-resorbierten Kohlenhydrate durch Darmbakterien und die effiziente Absorption von Gasen im Kolon wirken also der Entstehung von Symptomen grundsätzlich entgegen. Erst wenn die kritische Menge von 45g Kohlenhydraten im Kolon erreicht wird, kommt es in der Regel zu Diarrhoe. (1)

1.2 Laktose und Laktoseintoleranz

Laktose findet sich in einer Vielzahl von Nahrungsmitteln wie zum Beispiel Milchprodukten, die heutzutage ein fester Bestandteil unserer westlichen Ernährung sind. Dies war in der Entwicklungsgeschichte des Menschen nicht immer der Fall. Bis vor etwa 5.000 Jahren war der Milchkonsum der Menschen auf die Muttermilch in den ersten Lebensjahren beschränkt. Nach dem Abstillen wurde keine Milch und damit auch keine Laktose mehr konsumiert. Daher ist der Körper auf die Verdauung von Laktose nach dem Kindesalter nicht eingestellt, was bei den heutigen Ernährungsgewohnheiten zu Problemen führen kann. Mit der Entwicklung der Viehzucht wurde Tiermilch als zusätzliche Nahrungsquelle erschlossen und nimmt seitdem eine wichtige Rolle in unserer Ernährung ein. Wenn die Laktose nicht verdaut und absorbiert werden kann, gelangt sie ins Kolon und wird dort von Bakterien fermentiert. Dies bezeichnet man als Laktosemalabsorption. Die Laktosemalabsorption führt bei einem Teil der PatientInnen zu einer Laktoseintoleranz, bei der es über verschiedene Wege zur Entwicklung von therapiebedürftigen gastrointestinalen Symptomen kommt. (14) (19)

1.2.1 Physiologische Grundlagen

Laktose ist Milchzucker und kommt in der Milch von fast allen Säugetieren vor; die einzige Ausnahme stellt die Milch des Kalifornischen Seelöwen dar. (20) Die Laktosekonzentration in der Milch variiert je nach Säugetierart. Beim Menschen liegt eine Konzentration von ca. 75g pro Liter vor, bei der Milch von Kühen, Ziegen und Schafen beträgt sie etwa 50g pro Liter. Die Nahrungsmittel mit dem höchsten Gehalt an Laktose sind Milch, Joghurt und Eis. Im Gegensatz dazu beinhalten andere Milchprodukte wie Hartkäse und Butter so gut wie keine Laktose. (19) Neben Milchprodukten können auch verschiedene Halbfertig- und Fertigprodukte Laktose als Aromaträger enthalten. (21) Die durchschnittliche Aufnahme von Laktose überschreitet in der Regel nicht den Wert von 25g pro Tag. (22)

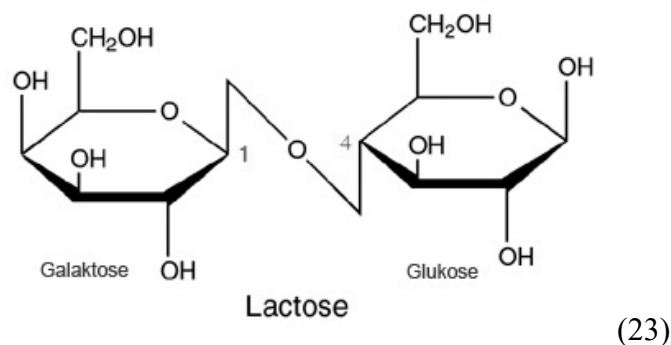


Abbildung 1: Chemische Struktur des Disaccharids Laktose und der Bestandteile Galaktose und Glukose

Laktose ist ein Disaccharid, das aus den Monosacchariden Glukose und Galaktose aufgebaut ist, wie Abbildung 1 zeigt. Diese zwei Einfachzucker sind über eine β -1,4-glykosidische Bindung miteinander verbunden. Für die direkte Aufnahme von Laktose durch die Enterozyten existiert kein Transporter. Daher muss die Laktose in ihre resorbierbaren Bestandteile Glukose und Galaktose aufgespaltet werden. Zur Auflösung der β -1,4-glykosidische Bindung ist ein bestimmtes Bürstensaumenzym des Dünndarms notwendig: die Laktase oder β -Galaktosidase. (24) Die Expression dieses Enzyms ist abhängig von dem LCT-Gen auf dem 2. Chromosom. (19) Ohne Laktase kann Laktose nicht hydrolysiert und in weiterer Folge auch nicht resorbiert werden. Die Absorption von Kohlenhydraten im Dünndarm erfolgt ausschließlich in Form von Monosacchariden. Dort befinden sich in der apikalen Membran der Enterozyten spezielle Transportproteine, um Glukose und Galaktose in die Enterozyten aufzunehmen. SGLT1 (Sodium Glucose Transporter 1) ist ein Na^+ -Symporter der ein Molekül Glukose oder Galaktose gleichzeitig mit je zwei Natrium-Ionen in die Enterozyten schleust. In der basalen Membran der Enterozyten ist ein weiteres Transportprotein eingebaut (GLUT2), das über erleichterte Diffusion die in die Enterozyten aufgenommenen Monosaccharide in den Blutkreislauf abgibt. (25) Glukose kann der Körper direkt verwerten, Galaktose hingegen muss zuvor in der Leber zu Glukose umgewandelt werden. (24)

1.2.2 Laktosemalabsorption

Laktosemalabsorption ist definiert als unzureichende Verdauung von Laktose aufgrund eines Laktase-Mangels, der genetisch bedingt ist oder auf einer intestinalen Pathologie

beruht. (14) Wie bereits erläutert kann Laktose ohne Laktase nicht hydrolysiert und in Folge nicht absorbiert werden.

Der primäre Laktase-Mangel ist die häufigste adulte Form. (13) Bei den meisten Menschen (75% (19)) kommt es bereits im Kindesalter nach dem Abstillen zu einer physiologischen Reduktion der Laktase-Aktivität. Der Höhepunkt der Laktase-Aktivität liegt in den letzten Monaten der Schwangerschaft. Ab dem 2.-3. Lebensjahr nimmt diese stetig ab, bis sie im Alter von 5-10 Jahren ein konstantes, niedriges Niveau erreicht. Der Grund für die genetisch programmierte Abnahme der Laktase-Expression ist nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass dies das frühzeitige Abstillen der Kinder erleichtert und somit verhindert wird, dass ältere Geschwister den Neugeborenen die Milch streitig machen. (14) Eine weitere - rein spekulative - Hypothese besagt, dass dadurch die Aufnahme von Umwelttoxinen mit einer β -glykosidischen Bindung verhindert werden soll. (19)

Der sekundäre Laktase-Mangel beruht auf erworbenen Pathologien des Dünndarms. Dazu zählen unter anderem: Dünndarmfehlbesiedlung, infektiöse Enteritiden oder Mukosaschäden als Folge von Zöliakie, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Operationen oder Strahlentherapie. (14)

Bei Betrachtung der globalen Verbreitung der Laktosemalabsorption zeigt sich, dass es ein klares Nord-Süd-Gefälle mit niedriger Prävalenz im Norden und hoher im Süden gibt. (19) Zudem gibt es große Unterschiede zwischen den Ethnien. In Nordeuropa sind nur etwa 2% der Bevölkerung betroffen. In der schwarzafrikanischen Bevölkerung liegt dagegen eine Prävalenz von bis zu 80% vor. Am weitesten verbreitet ist die Laktosemalabsorption in Asien, wo über 95% der Bevölkerung betroffen ist. (13) Es stellt sich die Frage, was der Hintergrund für diese ethnische und geografische Verteilung ist. Ein Erklärungsansatz ist die prähistorische Verwendung von Tiermilch als zusätzliche Nahrungsquelle in bestimmten Kulturkreisen. Es gibt eine starke Korrelation zwischen Laktase-Persistenz und Kulturen mit Viehwirtschaft in ihrer Geschichte (>5.000 Jahre). Eine Mutation, aus der eine andauernd hohe Laktase-Aktivität resultiert, hat in Kulturen mit Tiermilch als zusätzliche Nahrungsquelle einen Selektionsvorteil dargestellt. Milch ist reich an Energie, Proteinen und Calcium; alles Komponenten, die das Überleben sichern konnten. Eine mögliche Erklärung wäre demnach, dass es z.B. in Nordeuropa eine Zeit gab, zu der Menschen - insbesondere Kinder - auf den Konsum von Tiermilch angewiesen waren um zu überleben, und sich daher die Laktase-Persistenz evolutionär durchgesetzt hat. (19) Der Selektionsvorteil lässt sich wohl auf 1,5-19% pro Generation beziffern. (14)

Die Laktase-Aktivität ist abhängig vom LCT-Gen auf dem 2. Chromosom. Die Expression von LCT ist durch einen Promoter geregelt, der etwa 14 kb vor dem LCT-Gen liegt. Die unterschiedliche Laktase-Aktivität bei verschiedenen Ethnien beruht also nicht auf Veränderungen des Laktase-Gens selbst, sondern auf Mutationen des Promoters. Der Wildtyp des Promoters führt zu der oben beschriebenen altersabhängigen Reduktion der Laktase-Aktivität, die im Alter von 2-3 Jahren einsetzt und ist somit die ursprüngliche und nicht mutierte Form. Beim Wildtyp befindet sich in beiden Allelen an Position 13.910 je Cytosin. Bei der in Nordeuropa verbreiteten Mutation, die eine Laktase-Persistenz zur Folge hat, ist in einem oder in beiden Allelen Cytosin durch Thymin ersetzt. (19) Die homozygote Variante der Laktose-Persistenz weist eine etwa zehnmal höhere Laktase-Aktivität auf als die homozygote Variante des Wildtyps. Diese Mutation ist allerdings nicht der einzige Polymorphismus, der zu einer Laktase-Persistenz führt. In anderen Teilen der Welt ist es im Laufe der Zeit unabhängig voneinander - im Rahmen evolutionärer Konvergenz - zu jeweils verschiedenen Mutationen gekommen, die ebenfalls zu einer Laktase-Persistenz führen. (14)

1.2.3 Laktoseintoleranz

Laktoseintoleranz ist definiert als Laktosemalabsorption, die gastrointestinale Symptome hervorruft. Für die Diagnose müssen also zwei Faktoren zusammenkommen: Zum einen muss ein positiver Nachweis für Laktosemalabsorption erbracht werden und zum anderen muss die Zufuhr einer kritischen Menge Laktose gastrointestinale Symptome hervorrufen. Letzteres ist sehr anfällig für den Placebo-Effekt und sollte daher im Optimalfall Placebo-kontrolliert untersucht werden. (7) Per definitionem müssen also laktoseintolerante PatientInnen auch Laktosemalabsorbierende sein. (19)

Aufgrund der Laktosemalabsorption gelangt nicht-resorbierte Laktose in das Kolon, wo diese von der dort ansässigen Bakterienflora verstoffwechselt wird. Wie oben beschrieben fermentieren die Bakterien Laktose unter Entstehung von Gasen (v.a. CO₂, H₂ und CH₄) zu organischen Säuren, wie Milchsäure und kurzkettigen Fettsäuren. Dies kann die typischen gastrointestinalen Symptome der Laktoseintoleranz hervorrufen: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. (1)

Laktose, die nicht von der Bakterienflora fermentiert wird, sowie organische Säuren, die nicht von der Mukosa absorbiert werden, verbleiben im Darmlumen und sind dort osmotisch wirksam. Sie binden Wasser im Lumen und verflüssigen dadurch den Fäzes. Die Folge ist eine osmotische Diarrhoe. (26) In einem gewissen Rahmen kann die Darmmukosa schnell und effizient organische Säuren absorbieren. Somit wirkt die Bakterienflora durch Fermentierung der Laktose im Kolon bis zu einem bestimmten Grenzwert der Diarrhoe bei Laktoseintoleranz entgegen. (19)

Neben der osmotischen Diarrhoe gehören auch Gas-bedingte Symptome zum klinischen Bild der Laktoseintoleranz. Zu diesen zählen Bauchschmerz, Blähung und Flatulenz. Durch die Fermentierung nicht-absorbierter Laktose wird eine große Menge Gas im Darmlumen freigesetzt. Im Rahmen einer der Hauptreaktionen der bakteriellen Fermentierung im Kolon werden bei der Metabolisierung von beispielsweise 12,5 g Laktose 2,6 Liter CO₂ und 4 Liter H₂ freigesetzt. (19) Die Elimination von Gasen aus dem Kolon kann auf drei Wegen erfolgen: Absorption, bakterielle Metabolisierung und Flatus. (27) Das Kolon ist in der Lage Gase schnell zu absorbieren und sie an den Blutkreislauf abzugeben. In der Lunge werden sie dann endgültig eliminiert. Das im Lumen verbleibende Gas kann von Bakterien als Substrat für weitere Reaktionen genutzt werden. Diese beiden Mechanismen führen zu einer effektiven Elimination von intraluminalen Gasen aus dem Kolon. Daher wird nur noch ein kleiner Teil des freigesetzten Gases per Rektum ausgeschieden (Flatulenz). Durch die Dilatation des Kolons aufgrund der Gasfreisetzung kann es zu den typischen Gas-bedingten Symptomen der Laktoseintoleranz kommen. (19) Wobei zu beachten ist, dass die Wahrnehmung dieser Symptome und deren Ausmaß wohl stark von der individuellen viszeralen Sensitivität und nicht von der produzierten Gasmenge abhängen. Es wurde gezeigt, dass PatientInnen, die nach Verabreichung eines nicht-resorbierbaren Kohlenhydrats (Inulin) Symptome entwickelten, und PatientInnen, die trotz Gabe keine Symptome zeigten, die gleiche Gasmenge im Kolon produzierten. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Entstehung von Gas-bedingten Symptomen eher auf eine viszerale Hypersensitivität zurückzuführen ist und nicht primär auf einer übermäßigen Gasproduktion beruht. (28) Die Gas-bedingten Symptome sind bei Laktoseintoleranz weiter verbreitet als Diarrhoe. (19) Neben der Sensitivität des Kolons gibt es noch weitere Faktoren, die Einfluss auf die Entstehung und den Schweregrad von Symptomen bei einer Laktosemalabsorption haben. Dies sind unter anderem: konsumierte Laktosemenge, verbleibende Laktase-Aktivität, mit der Laktose aufgenommene Nahrung und Zusammensetzung sowie Fähigkeit zur Fermentierung der Bakterienflora. (29)

Die Symptome der Laktoseintoleranz sind nicht sehr sensitiv und passen zu einer Vielzahl gastrointestinaler Erkrankungen. Deshalb kommt es bei vielen PatientInnen durch Fehlinterpretation der Symptome zu einer falschen Selbstdiagnose. Die diagnostische Abklärung dieser Symptome durch einen Arzt/eine Ärztin ist daher empfehlenswert, bevor eine Therapie eingeleitet wird. (3) Das Ziel bei der Therapie von Laktoseintoleranz ist die Reduktion der gastrointestinalen Symptome. Der naheliegendste Ansatz besteht darin, die aufgenommene Menge an Laktose so weit zu reduzieren, dass keine Symptome mehr auftreten, also eine laktosereduzierte Diät. (14) Da auch Menschen mit Laktoseintoleranz Dosen von 12-15g Laktose gut tolerieren, ist es nicht notwendig und auch nicht empfohlen, komplett auf laktosehaltige Produkte, wie Milchprodukte, zu verzichten. (7) Dies ist insbesondere wichtig, weil Milchprodukte eine wertvolle Quelle für Calcium sind und Calcium essentiell für das normale Wachstum sowie den Knochenstoffwechsel ist. So ist unter anderem die maximale Knochenmineraldichte - ein wichtiger Risikofaktor für Osteoporose - von einem gesunden Knochenstoffwechsel mit ausreichend Calcium abhängig. (29) Zusammenfassend sollte daher eine laktosereduzierte Diät verordnet werden, die nach einem gewissen Zeitraum (z.B. 4 Wochen) evaluiert wird. Eine laktosearme oder gar eine laktosefreie Diät ist nicht erforderlich. (14)

Neben der laktosereduzierten Diät gibt es noch alternative Therapieoptionen. Mittlerweile finden sich in jedem Supermarkt laktosefreie Produkte, denen während der Produktion Laktase zugesetzt wurde. Die Substitution der laktosehaltigen durch laktosefreie Produkte sollte zu einer Besserung der Symptome führen. Allerdings gibt es dafür in der Literatur keinen signifikanten Nachweis. (7) (19) Zu berücksichtigen ist ferner, dass zugesetzte Laktase den Geschmack der Produkte verändert und diese süßer macht. (14) Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht darin, das Enzym Laktase künstlich in Tablettenform zuzuführen, um den intestinalen Laktase-Mangel auszugleichen. Die Laktase wird im Dünndarm freigesetzt und soll dort die konsumierte Laktose hydrolysieren. Für die Wirksamkeit von oraler Laktasesubstitution ist bisher aber kein signifikanter Beweis erbracht worden. (7) Ferner ist die Verabreichung von Probiotika, wie Acidophilus-Milch, eine Therapieoption. Das Ziel ist dabei, durch die Zufuhr von lebensfähigen Mikroorganismen die Darmflora so zu verändern, dass sich die Symptome bessern. (19) Diese Therapieoption beurteilt die Literatur nicht eindeutig. Der Großteil der Studien kann keine signifikante Besserung der Symptome unter dieser Therapie nachweisen. (7) Allerdings gibt es auch Studien, die eine signifikante Besserung der Symptome und

Verringerung der endexpiratorischen H_2 -Konzentration als Ergebnis haben. (30) Zudem gibt es die Theorie, durch kontinuierlich gesteigerte Laktoseaufnahme die Toleranz gegenüber Laktose zu verbessern. Dies hat aber keine Auswirkung auf die Laktase-Aktivität, da diese von der Laktoseaufnahme unabhängig ist. Trotzdem könnte es dadurch zur Veränderung der Darmflora und Reduktion der Sensibilität des Darms gegenüber Fermentierungsprodukten kommen. (14) Dazu findet sich in der Literatur aber kein eindeutiger Nachweis. (7)

Nach aktuellem Wissensstand ist die Laktose-reduzierte Diät die Therapie der Wahl mit den größten Erfolgchancen. Dabei muss allerdings darauf geachtet werden, dass genügend Calcium aufgenommen wird. Der Calcium-Spiegel sollte regelmäßig kontrolliert werden und Calcium gegebenenfalls substituiert werden. (7) Bei der Bewertung des Erfolgs einer laktosereduzierten Diät muss außerdem berücksichtigt werden, dass Änderungen der Ernährungsgewohnheiten einen starken Placebo-Effekt haben. (3) Führt die laktosereduzierte Diät nicht zu einer Besserung der Symptome, sollte sie nicht fortgeführt werden. In diesem Fall muss nach anderen möglichen Ursachen für die Symptome gesucht werden.

1.3 Fruktose und inkomplette Fruktoseabsorption

Im Gegensatz zu Laktose muss Fruktose nicht erst verdaut und enzymatisch gespalten werden, bevor sie im Dünndarm absorbiert werden kann. Bei der Fruktosemalabsorption liegt die Ursache für eine Unverträglichkeit daher nicht in der verminderten Aktivität eines Enzyms, sondern in der limitierten Kapazität des Körpers, Fruktose absorbieren zu können. In der Entwicklungsgeschichte des Menschen waren fruktosehaltige Lebensmittel wie Früchte und Honig eine sehr begrenzte Nahrungsquelle, die nur in geringem Maße ein Teil der täglichen Ernährung darstellten. Vermutlich ist daher die Absorptionsfähigkeit des Dünndarms nicht darauf ausgelegt, größere Mengen Fruktose aufzunehmen. Auch beim Fruktosekonsum hat sich die Ernährungsgewohnheit der Menschen stark verändert. Heutzutage sind fruktosehaltige Lebensmittel ganzjährig im Überfluss verfügbar. Hinzu kommen noch viele Produkte, denen Fruktose künstlich als Süßungsmittel zugesetzt wird. Dies hat zu einem stark gestiegenen Fruktosekonsum geführt, der zuweilen die Aufnahmekapazität des Dünndarms übersteigt. Bei dieser inkompletten Fruktoseabsorption gelangt nicht-resorbierte Fruktose ins Kolon und wird dort von Bakterien fermentiert. Auch hierbei kann es wie bei der Laktoseintoleranz zu gastrointestinalen Symptomen kommen, die therapiert werden sollten. (15)

1.3.1 Physiologische Grundlagen

Fruktose ist Fruchtzucker und kommt in natürlicher Form insbesondere in Früchten und Fruchtsäften vor. Fruktose ist genau wie Glukose ein Monosaccharid und zählt zu den wichtigsten Hexosen. Konsumiert wird Fruktose meist als Saccharose (Rohrzucker), ein Disaccharid, das aus Fruktose und Glukose aufgebaut ist, wie Abbildung 2 zeigt. Die beiden Einfachzucker sind hierbei über eine α, β -1,2-glykosidische Bindung miteinander verbunden, die im Darm durch das Enzym Saccharase hydrolysiert wird. (24)

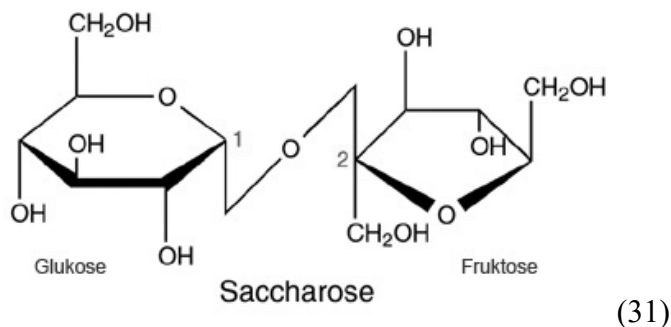


Abbildung 2: Chemische Struktur des Disaccharids Saccharose und der Bestandteile Glukose und Fruktose

Fruktose ist deutlich süßer als Saccharose und wird daher zunehmend in der Lebensmittelindustrie eingesetzt, um den Geschmack von Nahrungsmitteln zu verbessern. Zudem findet sich Fruktose häufig in Diätprodukten, da aufgrund der stärkeren Süßkraft insgesamt weniger Zucker eingesetzt werden muss, was den Brennwert der Produkte reduziert. Auch bei der Herstellung von Softdrinks dient Fruktose häufig als Süßungsmittel. (32) Fruktose wird den Lebensmitteln oft in Form von Maissirup zugesetzt, ein hochkonzentrierter Fruktosesirup mit einem Fruktosegehalt von bis zu 80%. Maissirup stellt eine kostengünstige Alternative zu Saccharose dar. Aufgrund des geringen Preises und der höheren Süßkraft hat die Verwendung von Maissirup enorm zugenommen. Zwischen 1970 und 1990 ist der durchschnittliche Konsum von Maissirup in Lebensmitteln um mehr als 1.000% gestiegen. (15) Unter anderem hat dies in den letzten Jahrzehnten zu einem kontinuierlich wachsenden Fruktosekonsum geführt. So ist zum Beispiel in den USA die durchschnittliche tägliche Fruktoseaufnahme von 37g im Jahr 1978 auf 49g im Jahr 2004 gestiegen. (33) Diese Entwicklung ist hauptsächlich auf die Verwendung von zugesetzten Süßungsmitteln wie Maissirup in der Lebensmittelherstellung zurückzuführen. (34) In den USA macht zugesetzter Zucker etwa 80% des gesamten Fruktosekonsums aus. (15) Die Aufnahme von natürlich vorkommender Fruktose - beispielsweise in Form von Früchten - ist in den letzten Jahren zurückgegangen. (34) Es ist hierbei zu beachten, dass sich diese Werte alle auf die USA beziehen und nicht ohne Weiteres auf andere Länder übertragen werden können. In anderen Teilen der Welt fällt der Fruktosekonsum deutlich geringer aus. So nehmen beispielsweise finnische Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahren nur durchschnittlich 11-20g Fruktose täglich zu sich. Diese unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten können Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung haben, da der Fruktose eine Rolle bei der Pathogenese von Reizdarmsyndrom, Adipositas, Fettleber und Karies zugeschrieben wird. (15)

Wie bereits erläutert ist Fruktose im Gegensatz zu Laktose ein Monosaccharid und muss daher zur Aufnahme im Dünndarm nicht weiter verdaut und enzymatisch gespalten werden, sondern kann direkt absorbiert werden. Wird Fruktose in Form von Saccharose oder Polysacchariden aufgenommen, werden diese durch Enzyme hydrolysiert und in ihre Einfachzucker aufgespalten. Die Aktivität dieser Enzyme unterliegt keiner genetisch programmierten Reduktion und stellt somit keinen Engpass dar. Die Absorption von Fruktose erfolgt im Dünndarm über ein Transportprotein (GLUT5) in der apikalen Membran der Enterozyten. GLUT5 ist spezifisch für Fruktose und wird daher auch Fruktosetransporter genannt. Es ist ein fakultativer Transporter, das heißt der Transport in die Enterozyten hängt vom Konzentrationsgradienten ab. Aus den Enterozyten wird die Fruktose an der basalen Membran über das gleiche Transportprotein wie Glukose und Galaktose in die Blutbahn abgegeben - GLUT2. Die Monosaccharide werden mittels erleichterter Diffusion recht schnell aus den Enterozyten entfernt. Auf diese Weise wird der notwendige Konzentrationsgradient zwischen Darmlumen und Enterozyten für den Transport aufrechtgehalten. Die Kapazität von GLUT5 und somit die Aufnahmefähigkeit von Fruktose ist recht niedrig, vermutlich weil fruktosehaltige Nahrungsmittel in der Entwicklungsgeschichte des Menschen keine große Rolle als Energiequelle gespielt haben. (15) Die Expression von GLUT5 kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. So führt ein regelmäßiger Konsum von Fruktose und Saccharose zu einer gesteigerten Expression und somit zu einer höheren Aufnahmekapazität. Im Gegenzug führt eine geringe Zufuhr von Fruktose zu einer Verminderung der Expression. (35) Neben der Aufnahme durch GLUT5 gibt es unter bestimmten Voraussetzungen einen weiteren Transportmechanismus, um Fruktose aus dem Darmlumen in die Enterozyten zu schleusen. Durch Aktivierung von SGLT1 - z.B. durch Glukoseaufnahme - wird der temporäre Einbau von GLUT2 in die apikale Membran der Enterozyten initiiert. Da GLUT2 Glukose, Galaktose sowie Fruktose transportiert, wird dadurch die Aufnahmefähigkeit von Fruktose gesteigert. Dieser Prozess ist reversibel und erfolgt innerhalb weniger Minuten nach Aktivierung von SGLT1. Die Menge an Fruktose, die absorbiert werden kann, hängt demnach also auch davon ab, ob parallel zur Fruktose Glukose aufgenommen wird. (36) Bei Mäusen kann durch gleichzeitige Gabe von Glukose die Aufnahmefähigkeit von Fruktose um den Faktor 2,1 erhöht werden. (37) Die gleichzeitige Zufuhr von Zuckerersatzstoffen wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol haben einen gegenläufigen Effekt auf die Fruktoseaufnahmefähigkeit und reduzieren diese. (38)

Ein gesunder Mensch kann in der Regel etwa eine Einzeldosis von 25g Fruktose aufnehmen, ohne eine Malabsorption zu entwickeln und Symptome zu zeigen. (39)

1.3.2 Inkomplette Fruktoseabsorption

Die inkomplette Fruktoseabsorption (Fruktosemalabsorption) ist definiert als Zustand, bei dem freie Fruktose das Kolon erreicht und dort durch die Bakterienflora metabolisiert wird. Im Gegensatz zur Laktosemalabsorption und Laktoseintoleranz liegt hierbei kein Enzym-Mangel oder eine andere gastrointestinale Pathologie zugrunde. (15) Bei PatientInnen mit einer Fruktosemalabsorption konnte weder ein Defekt im Gen, das für den Fruktotransporter GLUT5 kodiert, identifiziert noch eine verminderte Expression vom GLUT5 nachgewiesen werden. (18) (40) Vielmehr übersteigt bei der inkompletten Fruktoseabsorption die konsumierte Menge an Fruktose die physiologische Aufnahmekapazität des Dünndarms. (15) Bei ausreichender Zufuhr an Fruktose (50g Einzeldosis) entwickelt fast jeder gesunde Mensch eine Fruktosemalabsorption. (39) Neben der inkompletten Fruktoseabsorption gibt es noch die hereditäre Fruktoseintoleranz, die einen seltenen autosomal-rezessiven Defekt als Ursache hat. Hierbei ist das Enzym Fruktose-1,6-bisphosphat-Aldolase (Aldolase B) defekt, wodurch der Abbau der Fruktose in der Glykolyse gestört ist. Zu den Folgen zählen Erbrechen, Wachstumsstörungen, bis hin zu Leberversagen und Tod. (15) (24) Diese Erkrankung hat zur Entstehung von Intoleranzsymptomen in Folge der inkompletten Fruktoseabsorption keinen Bezug.

Der über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich gestiegene Fruktosekonsum ist ein begünstigender Faktor für das zunehmende Auftreten von inkompletter Fruktoseabsorption und deren Symptome. (18) Bei der inkompletten Fruktoseabsorption kommt es zu vergleichbaren Symptomen wie bei der Laktoseintoleranz: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. Die nicht-resorbierte Fruktose gelangt in das Kolon und kann dort über verschiedene Mechanismen diese Symptome hervorrufen. Die Darmbakterien fermentieren einen Teil der nicht-resorbierten Fruktose unter Freisetzung von Gasen zu organischen Säuren. Diese Gase können zwar zum Großteil wieder aus dem Darmlumen eliminiert werden, trotzdem führen sie zu einer Darmdilatation, die die Symptome Bauchschmerz, Blähung und Flatulenz hervorrufen kann. Wie bereits beschrieben ist die Wahrnehmung dieser Symptome und deren Ausmaß von der individuellen viszeralen

Sensitivität abhängig. Die produzierte Gasmenge ist bei PatientInnen mit Symptomen vergleichbar mit der von PatientInnen, die keine Symptome entwickeln. Die Entstehung von Gas-bedingten Symptomen lässt sich also eher auf eine viszerale Hypersensitivität zurückführen und resultiert nicht primär aus einer übermäßigen Gasproduktion. (28) Darüber hinaus kann es zu einer osmotischen Diarrhoe kommen, weil nicht die gesamte Fruktose, die das Kolon erreicht, von Bakterien fermentiert wird und nicht alle organischen Säuren aus dem Darmlumen absorbiert werden. Sowohl die Fruktose, als auch die organischen Säuren sind osmotisch wirksam und binden Wasser im Darmlumen, was den Stuhl verflüssigt. (1) Des Weiteren wird Fruktosemalabsorption mit Depressionen bei jungen Frauen in Verbindung gebracht. In der Literatur konnte der stimmungsaufhellende Effekt einer fruktosefreien Diät nachgewiesen werden. Der genaue Zusammenhang ist noch nicht abschließend geklärt, aber es wird vermutet, dass ein niedriger Tryptophan-Spiegel, der Ausgangsstoff der Serotonin-Synthese, eine Rolle spielt. (15)

Die typischen Symptome der Fruktosemalabsorption - Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe - sind nicht sehr sensitiv und passen zum klinischen Bild vieler gastrointestinaler Erkrankungen. Durch Fehlinterpretation dieser Symptome kommt es bei vielen PatientInnen zu falschen Selbstdiagnosen. Bevor eine Therapie eingeleitet wird, sollten diese Symptome daher von einem Arzt/einer Ärztin abgeklärt werden. (1)

Die Therapie der inkompletten Fruktoseabsorption verfolgt das gleiche Ziel wie bei der Laktoseintoleranz: Verminderung der Symptome. Auch hier steht bei der Behandlung eine Diät im Vordergrund und ist die Therapie der Wahl. Dabei soll die Zufuhr von Fruktose soweit reduziert werden, dass es zu einer signifikanten Besserung der Symptome kommt. Demzufolge sollte der Konsum von Lebensmitteln reduziert bzw. eingestellt werden, die besonders viel Fruktose enthalten. Dazu zählen insbesondere auch Lebensmittel, denen Maissirup als Süßungsmittel zugesetzt wurde: Softdrinks, Diät- und Light-Produkte, Halffertig- und Fertigprodukte sowie Diabetiker-Produkte. Wie bereits erwähnt verbessert der parallele Konsum von Glukose die Aufnahmefähigkeit von Fruktose. Daher sollten Lebensmittel reduziert werden, die einen Überschuss an Fruktose im Verhältnis zu Glukose aufweisen. Dazu gehören zum Beispiel Honig, Datteln, Äpfel, Birnen, Orangen und Kirschen. (38) (41) Die Wirksamkeit einer fruktosearmen Diät ist gut dokumentiert. So bringt eine einwöchige Fruktoserestriktion bei 73% der PatientInnen eine signifikante Verbesserung der Symptome. (15) Falls eine fruktosearme Diät keine Besserung bringt,

sollte darauf geachtet werden, den Konsum von FODMAPs zu reduzieren. FODMAPs sind fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole und bilden einen Oberbegriff für kurzkettige Kohlenhydrate und Zuckeralkohole, die schlecht im Dünndarm absorbiert werden. (15) Zu den FODMAPs zählen unter anderem: Laktose und Fruktose sowie Zuckerersatzstoffe wie Sorbitol, Mannitol und Xylitol. (42) Letztere reduzieren die Aufnahmefähigkeit von Fruktose und verstärken somit eine Fruktosemalabsorption. Eine solche FODMAP-arme Diät führt nachweislich zu einer Verbesserung der Symptome bei einer Vielzahl von PatientInnen. (38)

Eine weitere Möglichkeit die Fruktosemalabsorption zu therapieren ist die orale Gabe von Xylose-Isomerase. Dieses Enzym katalysiert die reversible Isomerisierung von Glukose und Fruktose und wird unter anderem in der industriellen Produktion von Maissirup eingesetzt. Durch die orale Gabe dieses Enzyms kann die begrenzt resorbierbare Fruktose in vivo in leicht resorbierbare Glukose umgewandelt werden, was der Fruktosemalabsorption entgegengewirkt. Die parallele Gabe von Xylose-Isomerase zu einer wässrigen Fruktoselösung kann nachweislich sowohl die endexpiratorische H₂-Konzentration, als auch die gastrointestinalen Symptome signifikant reduzieren. Die Wirksamkeit dieser Therapie wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie nachgewiesen. (43)

1.4 Diagnose der Kohlenhydratintoleranz

Um die Diagnose Kohlenhydratintoleranz stellen zu können, müssen wie oben erwähnt zwei Nachweise erbracht werden: Zum einen muss eine Kohlenhydratmalabsorption nachgewiesen werden und zum anderen muss dokumentiert werden, dass nach Konsum des jeweiligen Kohlenhydrats gastrointestinale Symptome auftreten. (14) (18)

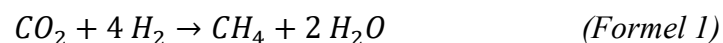
Zum Nachweis einer Kohlenhydratmalabsorption stehen verschiedene Methoden zur Wahl, wobei der Provokationstest mit H₂-CH₄-Atemtest als Goldstandard angesehen wird. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen erfolgen ausschließlich mit dem H₂-CH₄-Atemtest. Darüber hinaus gibt es noch weitere Testverfahren für die Laktosemalabsorption (Biopsie, Gentest, Toleranztest), die aber keine große praktische Relevanz bei der Diagnose haben und daher nur am Rande diskutiert werden. (14) (19)

Die Erfassung der gastrointestinalen Symptome erfolgt in der Regel parallel zum H₂-CH₄-Atemtest. Mithilfe von Fragebögen werden in regelmäßigen Abständen nach Aufnahme des Testkohlenhydrats die gastrointestinalen Symptome abgefragt. Allerdings gibt es hierfür keine einheitliche Methode, die als Standard akzeptiert ist. (22)

1.4.1 H₂-CH₄-Atemtest

Der H₂-CH₄-Atemtest ist ein nicht-invasives Testverfahren, um Kohlenhydratmalabsorptionen zu diagnostizieren. Es handelt sich um einen Provokationstest, bei dem eine hohe Einzeldosis des jeweiligen Testzuckers verabreicht wird, um eine Malabsorption hervorzurufen. Im Falle einer Kohlenhydratmalabsorption gelangen nicht-resorbierte Kohlenhydrate in das Kolon und werden dort von der Bakterienflora unter Freisetzung von Gasen fermentiert. Die dabei entstehenden Gase sind v.a. CO₂, H₂ und CH₄. (1) Der Großteil dieser Gase wird von der Darmschleimhaut absorbiert, über den Blutkreislauf in die Lunge transportiert und dort abgeatmet. In der endexpiratorischen Atemluft können diese Gase dann detektiert werden. (27) Da sich CO₂ immer in der expiratorischen Atemluft findet, ist es nicht als Marker für Malabsorption geeignet. Besser ist die Messung von H₂ und CH₄, da diese im menschlichen Körper nur durch bakterielle Fermentierung entstehen. (44) Lange Zeit galt der Provokationstest mit ausschließlicher Messung der endexpiratorischen H₂-Konzentration als Goldstandard. Dabei kam es allerdings zu vielen falsch-negativen Diagnosen. In der europäischen

Bevölkerung sind etwa 18% H₂-Nonexkretoren, also Menschen, die trotz einer Malabsorption keinen signifikanten Anstieg der endexpiratorischen H₂-Konzentration vorweisen. Stattdessen atmen diese PatientInnen vermehrt CH₄ ab. Um diese Fehlerquelle auszuschließen und die Sensitivität des Tests zu erhöhen, wird nunmehr simultan die endexpiratorische H₂- und CH₄-Konzentration gemessen. (6) Die H₂-Nonekretion kann auf unterschiedliche Gründe zurückzuführen sein. Zunächst hat der pH-Wert im Darmlumen einen Einfluss auf den bakteriellen Stoffwechsel und damit auf die H₂-Produktion. Bei einem niedrigeren pH-Wert wird die bakterielle Fermentierung gehemmt und ceteris paribus weniger H₂ produziert, welches über die Lunge abgeatmet wird. Dies konnte in vitro sowie in vivo bestätigt werden. (45) Außerdem hat jeder Mensch eine ganz individuelle Bakterienflora im Darm. Je nach Zusammensetzung der Darmflora werden die nicht-resorbierten Kohlenhydrate auf unterschiedlichen Stoffwechselwegen abgebaut. Dadurch kommt es nicht bei jedem Patienten/jeder Patientin während der Fermentierung zur Bildung von Wasserstoff. (46) Auch Menschen, bei denen die Bakterien im Darm H₂ freisetzen, können trotz Malabsorption einen negativen H₂-Atemtest haben. Dies ist auf eine starke Besiedlung des Darms mit Methanbildnern zurückzuführen. Das sind Mikroorganismen, die das von den Bakterien freigesetzte H₂ als Substrat für die Methanogenese verwenden. (19) Dabei werden - wie Formel 1 zeigt - aus einem Kohlendioxid-Molekül und vier Wasserstoff-Molekülen unter Freisetzung von Energie ein Methan-Molekül und zwei Wasser-Moleküle gebildet. (47)



Der Provokationstest mit kombinierten H₂-CH₄-Atemtest gilt heute als Goldstandard zur Diagnose von Kohlenhydratmalabsorptionen. (1) Um die Qualität der Untersuchungsergebnisse zur erhöhen, wurden sowohl vom Rome Consensus als auch vom North American Consensus Standards zur Vorbereitung, Durchführung und Interpretation des Tests definiert.

Die Empfehlungen der zwei ExpertInnengruppen zur Vorbereitung der PatientInnen auf den Test stimmen weitestgehend überein:

Die PatientInnen sollten in den letzten 4 Wochen vor dem Test keine Antibiotika eingenommen haben. Antibiotika verändern die Bakterienflora im Darm und können die Ergebnisse des Atemtests dadurch verfälschen. Dabei kann es sowohl zu einem Anstieg als

auch zu einem Abfall der H₂-Produktion kommen. Bei der Anwendung von Laxantien ist ein vergleichbares Vorgehen empfohlen. Soweit es den PatientInnen möglich ist, sollten sie vor dem Test die Anwendung von Abführmitteln einstellen. Laxantien können zum einen Einfluss auf die Stabilität der Darmflora haben und zum anderen durch die beschleunigte Transitzeit dazu führen, dass Kohlenhydrate im Dünndarm schlechter resorbiert werden. Der Rome Consensus rät zu einer Pause von 4 Wochen, wohingegen der North American Consensus nur eine Pause von mindestens einer Woche empfiehlt. Beim Thema Ernährung der PatientInnen vor dem Test sind sich beide ExpertInnengruppen einig. Am Abend vor dem Test sollte auf komplexe Kohlenhydrate und Ballaststoffe verzichtet werden, da diese teilweise lange im Dickdarm verweilen, dort fermentiert werden und zu verfälschten Ergebnissen führen können. Am Testtag selber sollten die PatientInnen nüchtern sein, um optimale Testergebnisse zu erzielen. Rauchen hat ebenfalls Einfluss auf die endexpiratorische H₂-Konzentration. Während des Rauchens kann ein rasanter Anstieg der H₂-Expiration beobachtet werden. Es ist nicht abschließend geklärt, wie lange es dauert, bis sich die H₂-Konzentration in der Atemluft wieder normalisieren. Daher raten beide ExpertInnengruppen das Rauchen am Testtag zu unterlassen. Auch beim Thema körperliche Betätigung herrscht Einigkeit. Jede Belastung, die zu einer Steigerung der Atemfrequenz führt, sollte für die Dauer des Tests vermieden werden, da die Atemfrequenz Auswirkungen auf die Expiration von Wasserstoff hat. Je höher die Atemfrequenz, desto niedriger ist die endexpiratorische H₂-Konzentration. Der Rome Consensus schlägt noch eine zusätzliche Maßnahme vor, um die Qualität der Testergebnisse zu verbessern. Vor der Gabe des Testkohlenhydrats soll eine Mundspülung mit Chlorhexidin durchgeführt werden, um zu verhindern, dass die Bakterienflora im Mund die Kohlenhydrate fermentiert und die dabei freigesetzten Gase die Ergebnisse verfälschen. (48) (49)

In Bezug auf die Durchführung des Atemtests ist anzumerken, dass der Rome Consensus nur Empfehlungen für die Diagnose von Laktosemalabsorptionen ausspricht und nicht explizit auf die Fruktosemalabsorption eingeht. Bei der empfohlenen Testdosis von Laktose sind sich beide ExpertInnengruppen einig. Es sollte eine Menge von 25g Laktose im Provokationstest eingesetzt werden. Die bisher häufig verwendete Dosis von 50g Laktose übersteigt die normal konsumierte Menge von Laktose und kann daher zu falsch-positiven Ergebnissen führen. 25g Laktose entspricht etwa dem Laktosegehalt von 500ml Milch und stimmt eher mit der normalen Aufnahme von laktosehaltigen Lebensmitteln

überein. Für die Untersuchung der Fruktosemalabsorption rät der North American Consensus eine Testdosis von 25g Fruktose zu verwenden. Wie oben bereits beschrieben entwickeln ein Großteil der gesunden Bevölkerung eine Fruktosemalabsorption bei der Gabe von hohen Fruktosedosen (50g). Um also eine Vielzahl falsch-positiver Ergebnisse zu vermeiden, sollte eine Dosis von 25g Fruktose verwendet werden. Bei der Testdauer herrscht Uneinigkeit. Der Rome Consensus rät zu einer Dauer von 4 Stunden, in der alle 30 Minuten die endexpiratorische H₂-Konzentration gemessen wird. Im Gegensatz dazu, genügt laut North American Consensus eine Testdauer von 3 Stunden. (48) (49) Die ExpertInnengruppe beruft sich dabei auf eine Studie, die gezeigt hat, dass ein signifikanter Anstieg der endexpiratorischen H₂-Konzentration immer innerhalb von 3 Stunden nach Gabe des Testkohlenhydrats auftritt. (39) Dieses Ergebnis wurde auch in einer Diplomarbeit bestätigt, die an der Medizinischen Universitätsklinik Graz durchgeführt wurde. (8) Im Gegensatz zum Rome Consensus empfiehlt der North American Consensus die parallele Messung von H₂, CH₄ und CO₂. Kohlendioxid sollte mitgemessen werden, um zu gewährleisten, dass nicht nur der funktionelle Totraum beim Atemtest ausgeatmet wird, sondern dass die für die Messung entscheidende alveoläre Expiration vollständig durchgeführt wird. Wie oben beschrieben sind etwa 18% der PatientInnen H₂-Nonexkretoren. Daher sollte parallel zu den H₂- und CO₂-Werten auch die endexpiratorische CH₄-Konzentration erfasst werden. (48)

Auch bei der Interpretation der Testergebnisse gibt der Rome Consensus nur Empfehlungen für die Diagnose von Laktosemalabsorptionen im Rahmen der H₂-Atemmessung. Der Grenzwert, ab dem von einem signifikanten Anstieg der endexpiratorischen H₂-Konzentration gesprochen werden kann, ist bei beiden ExpertInnengruppen identisch. Bei einem Anstieg von ≥ 20 ppm über der Baseline, die vor Gabe des Testkohlenhydrats gemessen wird, kann die Diagnose Malabsorption gestellt werden. Eine Empfehlung zur Interpretation der CH₄-Messung findet sich nur beim North American Consensus. Hier wird ein Grenzwert von ≥ 10 ppm über der Baseline empfohlen, um sicher eine Malabsorption diagnostizieren zu können. Wobei auch ein Grenzwert von ≥ 5 ppm über der Baseline eine gute Aussagekraft hat. Für die Grenzwerte ≥ 5 ppm und ≥ 10 ppm konnte eine Spezifität von 99,7% bzw. 100% sowie eine Sensitivität von 96,1% bzw. 86,4% gemessen werden. (48) (49)

1.4.2 Weitere Diagnoseverfahren für Laktosemalabsorption

Neben dem H₂-CH₄-Atemtest gibt es noch weitere Verfahren, die zur Diagnose einer Laktosemalabsorption eingesetzt werden können. Allerdings ist der H₂-CH₄-Atemtest in Wissenschaft und Praxis als absoluter Goldstandard anerkannt. Daher werden diese alternativen Methoden nur der Vollständigkeit halber kurz dargestellt.

Die Laktosemalabsorption kann auch mittels eines Toleranztests nachgewiesen werden. Hierbei wird zunächst der Nüchtern-glukosespiegel der PatientInnen bestimmt und im Anschluss oral eine Dosis von 50g Laktose verabreicht. In gewissen zeitlichen Abständen wird der Glukosespiegel im Kapillarblut oder im venösen Blut bestimmt. Bei einem Anstieg von ≥ 25 mg/dl im Kapillarblut bzw. ≥ 20 mg/dl im venösen Blut über dem Nüchtern-glukosespiegel ist der Test positiv. Dieses invasive Verfahren weist eine geringere Sensitivität (75%) und Spezifität (80%) als der H₂-CH₄-Atemtest auf und findet daher wenig Verwendung in der Praxis. (13)

Ein weiteres invasives Verfahren ist die Überprüfung der Laktase-Aktivität mithilfe einer Duodenalbiopsie. Neben der Invasivität besteht ein weiterer Nachteil in der nicht homogenen Verteilung von Laktase im Bürstensaum des Duodenums. So gibt es Bereiche mit hoher und Bereiche mit niedriger Laktase-Aktivität, was die Aussagekraft dieses Tests einschränkt. (14)

Zudem besteht die Möglichkeit die primäre Laktosemalabsorption über einen Gentest nachzuweisen. Wie oben bereits beschrieben ist das LCT-Gen und der zugehörige Promoter auf dem 2. Chromosom maßgeblich für die Laktase-Aktivität. Im Allel der für Nordeuropäer relevanten Mutation befindet sich beim Wildtyp an Position 13.910 vor dem LCT-Gen je Cytosin, was zu einer Abnahme der Laktase-Aktivität ab dem 2. - 3. Lebensjahr führt. Ein Nachweis dieses Genotyps auf dem LCT-Gen lässt auf eine verminderte Laktase-Aktivität der PatientInnen schließen. Allerdings ist dieser Test nur von begrenztem Nutzen für PatientInnen anderer Ethnien, da es in anderen Regionen weitere Polymorphismen gibt, die zu einer veränderten Laktase-Aktivität führen. Außerdem liefert der Gentest bei sekundärer Laktosemalabsorption ein falsch-negatives Ergebnis. (14)

Für den Nachweis einer Fruktosemalabsorption gibt es nicht so viele Möglichkeiten. Fruktose hat nur geringen Einfluss auf den Glukosespiegel im Blut und daher kann der Toleranztest keine Hinweise auf eine mögliche Fruktosemalabsorption liefern. Wie oben

bereits erwähnt zeigt sich bei der Fruktosemalabsorption keine veränderte Expression von GLUT5, weshalb auch Biopsie und Gentest nicht zur Diagnose geeignet sind. (18)

1.4.3 Gastrointestinale Symptomerfassung

Nicht jede Kohlenhydratmalabsorption ruft auch eine Kohlenhydratintoleranz hervor. (50) Dies ist unter anderem - wie oben bereits erwähnt - auf die individuelle viszerale Sensitivität der PatientInnen zurückzuführen. (28) Um eine Kohlenhydratintoleranz sicher diagnostizieren zu können, ist es daher wichtig, parallel zum Provokationstest mit H₂-CH₄-Atemtest die Symptome der PatientInnen zu erfassen. Für die Symptomerfassung gibt es aktuell noch keine einheitliche Methode, die als Standard akzeptiert ist. Bisher gibt es lediglich Empfehlungen, welche Voraussetzungen die Symptomerfassung erfüllen sollte. Die klinisch relevanten Symptome, die berücksichtigt werden sollten, sind laut Rome Consensus: Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz und Diarrhoe. (22) Für Kinder ist zusätzlich das Symptom Übelkeit von klinischer Relevanz. (11) Die Erfassung der Symptome sollte während des Provokationstest zeitgleich zu den jeweiligen Zeitpunkten der Atemmessung erfolgen. Nach Beendigung des Atemtests sollte die Symptomerfassung für einige Stunden in größeren zeitlichen Abständen fortgesetzt werden. Für die Symptomerfassung werden Fragebögen empfohlen, auf denen die PatientInnen selbstständig den Schweregrad ihrer Symptome zum jeweiligen Zeitpunkt eintragen können. Anstelle eines Nummernscores wird zur Verwendung einer visuellen Analogskala (VAS) geraten. Diese kann im Anschluss vom Untersucher ausgemessen und in einen Nummernscore in mm überführt werden. (49) Von einem signifikanten Anstieg eines jeden Symptoms kann gesprochen werden, wenn auf der VAS ein Delta von ≥ 20 mm abzulesen ist. Gegenwärtig gibt es noch keinen Fragebogen, der diese Voraussetzungen erfüllt und wissenschaftlich validiert ist. Um diese Lücke zu schließen, wurden in einer Fokusgruppe neue Fragebögen zur Symptomerfassung entwickelt, die im Rahmen dieser Arbeit validiert und deren Ergebnisse analysiert werden.

Die Erfassung von Symptomen mithilfe von Fragebögen bietet Vorteile im Vergleich zur persönlichen Anamnese. Zum einen wird durch die Verwendung Zeit gespart, weil die persönliche Anamnese in der Regel zeitaufwendiger ist. Dies ist in der klinischen Praxis von immer größerer Bedeutung. Zum anderen ist die Symptomerfassung mittels

Fragebögen objektiver, da sie nicht durch die Wahrnehmung des Untersuchenden beeinflusst wird. Die persönliche Anamnese kann durch patientenbezogene Kriterien wie beispielsweise sozioökonomischer Status, Geschlecht, Alter und Herkunft verzerrt sein. (10) Um sicherzustellen, dass ein Fragebogen auch das misst, was gemessen werden soll und dass diese Messung mit einer zufriedenstellenden Sensitivität erfolgt, wird die Validität bestimmt. Die Validität ist ein Maß für die Güte eines Tests und gibt Aufschluss darüber, ob die Verwendung sinnvoll ist. Zur Bestimmung der Validität werden verschiedenen Aspekte überprüft: Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Konvergenz- und Diskriminanzvalidität. (51) Zur Entwicklung und Validierung der Fragebögen, die Gegenstand dieser Arbeit sind, wurde ein in der Literatur publiziertes Verfahren (10) (11) angewendet, das im Folgenden genauer beschrieben wird.

2 Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit hat zwei Themenkomplexe zum Gegenstand:

Zum einen ist die Validierung eines erweiterten IBS-SSS Fragebogens (IBS-SSS-CH) zur Erfassung der 10-tägigen Symptomhistorie vor dem Test sowie eines neu entwickelten Kohlenhydratintoleranztests (CHIT) Gegenstand der Studie. Dabei werden die Augenscheinvalidität, Inhaltsvalidität, Konvergenz- und Diskriminanzvalidität überprüft und zum Vergleich der Goldstandard persönliche Anamnese herangezogen.

Zum anderen wird eine prospektive Analyse der Ergebnisse aus der Verwendung der neuen Fragebögen im Rahmen von H₂-CH₄-Kohlenhydratmalabsorptionstest an 50 PatientInnen durchgeführt. Dabei wird insbesondere der zeitliche Zusammenhang zwischen Anstieg bzw. Gipfel der mittels CHIT individuell erfassten Symptome und Anstieg bzw. Gipfel der H₂-CH₄-Konzentration untersucht und die Ergebnisse auf unterschiedliche Zusammenhänge für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende überprüft. Darüber hinaus wird die Beziehung zwischen der anamnestischen Symptomstärke (IBS-SSS-CH) und der Symptomstärke, die während des Provokationstests mittels CHIT gemessen wird, untersucht.

2.1 Validierung IBS-SSS-CH und CHIT

2.1.1 PatientInnenkollektiv

Für die Validierung des IBS-SSS-CH und des CHIT wurden 15 PatientInnen befragt, die nach Einführung der kombinierten H₂-CH₄-Messung in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz unter Verwendung der neuen Fragebögen einen Atemtest zur Untersuchung einer Kohlenhydratintoleranz durchführen ließen. Zuvor wurde das Einverständnis der PatientInnen zur Beantwortung zusätzlicher Fragebögen und zur persönlichen Anamnese für die Validierung der Fragebögen eingeholt. Ausschlusskriterien für die Einbeziehung zur Validierung waren unvollständige Atemtests sowie das fehlende Einverständnis der PatientInnen zur Durchführung der Fragebogenvalidierung.

2.1.2 Daten

Für die Validierung der zwei Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT werden Daten von 15 PatientInnen verwendet, die zur Teilnahme an der Studie eingewilligt haben. Dabei werden einerseits die Ergebnisse der direkten Befragung der PatientInnen verwendet, die mithilfe der Arbeitsbehelfe (siehe Anhang 1 bis 8) durchgeführt werden. Andererseits werden auch folgende in klinischer Routine erfassten Daten für die Symptome Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit aus dem Kohlenhydratmalabsorptionstest herangezogen:

- Symptom signifikant vorhanden im IBS-SSS-CH (≥ 20 mm auf der VAS)
- Symptomstärke IBS-SSS-CH gemessen in mm auf der VAS
- Symptomstärke zum Zeitpunkt 0 gemessen mittels CHIT in mm auf der VAS
- maximaler Anstieg bzw. Abfall der Symptomstärke im CHIT innerhalb der Messpunkte 30 Minuten bis 120 Minuten (in mm auf der VAS)
- Symptomstärke zum Zeitpunkt 180 gemessen mittels CHIT in mm auf der VAS

Darüber hinaus werden für die deskriptive Statistik die demografischen Daten der PatientInnen erhoben.

Die Ergebnisse der Befragung und die Daten aus der Untersuchung wurden in einem Datenfile (EXCEL-Datei) mit einem neu vergebenen Nummerncode gesammelt und verschlüsselt. Nur die Prüfenden können diese Pseudonymisierung auf die entsprechenden PatientInnen zurückführen. Die Auswertung der Daten erfolgt mit EXCEL 2016 und IBM SPSS Statistics 23.

2.1.3 Entwicklung der Fragebögen

Für die Entwicklung und Standardisierung der schriftlichen Befragung der PatientInnen zu ihren (a) im Vorfeld des Tests vorliegenden Symptomen, die zur Zuweisung zum Atemtest geführt haben, und (b) zu den Symptomen, die nach der Einnahme des Testzuckers auftreten und das klinische Merkmal der „Intoleranz“ beschreiben, wurde ein in der Literatur veröffentlichtes Vorgehen (10) (11) wie folgt gewählt:

Durch Diskussion in einer Fokusgruppe, bestehend aus 4 ZusatzfachärztInnen für Gastroenterologie und Hepatologie (Heinz Hammer, Franziska Durchschein, Johann

Hammer, Harald Vogelsang) bzw. einer pädiatrischen Gastroenterologin (Karin Hammer) der universitären klinischen Fachabteilungen der Medizinischen Universitäten Graz und Wien, sowie des St. Anna Kinderspitals Wien, wurden unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung und der internationalen Literatur Symptome der Kohlehydratintoleranz identifiziert, sowie das Messinstrument der visuellen Analogskala (VAS) als adäquates Messinstrument bestimmt und die gestellten Fragen als relevant und vollständig, sowie wesentlich und nützlich (**Konstruktvalidität**) beurteilt.

Auf der Basis dieser Vorarbeiten wurden zwei Fragebögen entwickelt: Für die Erfassung der in den letzten 10 Tagen bestehenden Symptome wurde der IBS-SSS-CH Fragebogen erstellt. Dies erfolgte auf Basis des validierten IBS-Fragebogens (IBS-SSS, validierte deutsche Übersetzung (52)), der durch drei weitere Fragen (Übelkeit, Durchfall, Flatulenz) ergänzt wurde (Anhang 1). Ferner wurde für die Erfassung der Symptome nach Einnahme des Testzuckers der CHIT Fragebogen neu entwickelt (Anhang 2).

2.1.4 Validierungsschritte

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Validierung der zwei neuentwickelten Fragebögen (IBS-SSS-CH und CHIT) in Anlehnung an eine diesbezüglich in der Literatur beschriebene Vorgehensweise (10) (11) durch die Befragung von 15 PatientInnen mit folgenden Schritten fortgeführt. Der Untersuchende ist dabei hinsichtlich der Fragebogenresultate geblindet und verfügt somit über keine Informationen über die Ergebnisse von IBS-SSS-CH und CHIT.

(I) Überprüfung der Augenscheinvalidität

Dabei wird überprüft, ob der Inhalt der Fragebögen auch für Laien verständlich, einfach durchführbar und plausibel erscheint. Die Überprüfung erfolgt durch direkte Befragung durch die Untersuchenden unter Verwendung von zwei Arbeitsbehelfen (Anhang 3 und 4). Die PatientInnen bewerten dabei die Verständlichkeit, Durchführbarkeit und Plausibilität der Fragebögen anhand einer fünfstufigen Skala. Als Kriterium für die Augenscheinvalidität gilt die durchschnittliche Beantwortung der jeweiligen Fragen mit „ja“ oder „überwiegend ja“.

Zusätzlich werden bei der Überprüfung der Augenscheinvalidität die PatientInnen in zwei Altersgruppe unterteilt, um eine mögliche Altersdiskriminierung aufzudecken. Für jede/n

PatientIn wird dafür eine Gesamtpunktzahl als Summe aus den Antworten der ersten 5 Fragen gebildet. Dabei werden nur die ersten fünf Fragen einbezogen, weil die sechste Frage einem anderen Bewertungsschema folgt. Mithilfe eines t-Tests wird überprüft, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied der Gesamtpunktzahlen zwischen den beiden Altersgruppen gibt. Zudem wird kontrolliert, ob für beide Altersgruppen die Bedingung für Augenscheinvalidität erfüllt ist.

(II) Überprüfung der **Inhaltsvalidität**

Diese ist gegeben, wenn durch die von den PatientInnen selbst auszufüllenden Fragebögen die Symptome der Kohlehydratintoleranz, die die PatientInnen belasten, in allen Aspekten vollständig erfasst sind. Dafür kommt das Verfahren zur Abschätzung der Inhaltsvalidität nach Lawshe (53) zur Anwendung. Hierbei werden die PatientInnen gefragt, ob die wesentlichen Symptome in den Fragebögen gemessen werden und ob sie die Fragen für nützlich halten, um ihre Beschwerden mitzuteilen. Die PatientInnen können die Fragen auf einer dreistufigen Skala beantworten: „ja“, „mittelmäßig“ und „nein“ (Anhang 5). Als Kriterium für die Inhaltsvalidität gilt, dass mindestens die Hälfte der befragten PatientInnen mit „ja“ antworten. Dafür wird die von Lawshe entwickelte Content Validity Ratio (CVR) herangezogen, die nach folgender Formel (Formel 2) berechnet wird:

$$CVR = \frac{n_e - N/2}{N/2} \quad (\text{Formel 2})$$

Die Variable N steht dabei für die Grundgesamtheit und n_e für die Anzahl der Patienten, die mit „ja“ geantwortet haben. Bei einer $CVR \geq 0$ ist $n_e \geq N/2$ und folglich hält mindestens die Hälfte der PatientInnen die gefragten Symptome für wesentlich und die Fragebögen für nützlich, um ihre Symptome mitzuteilen. (53)

Auch bei der Inhaltsvalidität werden die zwei Altersgruppen miteinander verglichen, um eine mögliche Altersdiskriminierung auszuschließen. Dazu wird ebenfalls der Gesamt-Score aus beiden Fragen für jede/n PatientIn berechnet und mittels t-Test geprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen vorliegt. Zudem wird für beide Altersgruppen je Frage die CVR berechnet, um zu prüfen, ob die Bedingung für Inhaltsvalidität für beide Altersgruppen erfüllt ist.

(III) Überprüfung der **Konvergenz- und Diskriminanzvalidität**

Dies erfolgt durch den Vergleich der Ergebnisse aus den Fragebögen mit den Ergebnissen einer direkten Befragung der PatientInnen im Sinne einer klassischen Anamnese. Die Anamnese wird dabei für den Untersuchenden durch drei schriftliche Arbeitsbehelfe unterstützt und umfasst eine allgemeine gastroenterologische Anamnese (Anhang 6), eine Kohlehydratintoleranz-spezifische Anamnese (Anhang 7) und die anamnestische Erfassung der Symptomausprägung vor, während und am Ende des Provokationstests (Anhang 8). Der Befragende ist gegenüber den Ergebnissen der Fragebögen geblindet. Konvergenzvalidität liegt dann vor, wenn die Symptommessung der zu validierenden Fragebögen eine hohe Übereinstimmung mit der Symptommessung der Anamnese (Goldstandard) aufweist. Dadurch ist sichergestellt, dass die neuen Fragebögen in der Lage sind, die relevanten Symptome zu erfassen. Diskriminanzvalidität liegt vor, wenn die Übereinstimmung der Ergebnisse der verschiedenen Symptome, gemessen durch die gleiche Methode, untereinander gering ist. Zudem sollen die Ergebnisse der verschiedenen Symptome, gemessen durch verschiedene Methoden, nicht übereinstimmen. Dies gewährleistet, dass die neuen Fragebögen nur das relevante Symptom messen und nicht fälschlicherweise noch andere Aspekte miteinbeziehen. Zur Bestimmung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität wird die Multitrait-Multimethod-Matrix nach Campbell und Fiske verwendet. (54)

Da die Daten nicht metrisch skaliert sind, sondern es sich um dichotome sowie polytome Variablen handelt, muss zur Überprüfung des Zusammenhangs anstelle des Korrelationskoeffizienten ein Übereinstimmungsmaß herangezogen werden, das mithilfe von Kreuztabellen bestimmt wird. Als Übereinstimmungsmaß wird das Kappa nach Cohen verwendet. (55) In Formel 3 ist dargestellt, wie sich dieses Übereinstimmungsmaß berechnet.

$$\kappa = \frac{p_0 - p_c}{1 - p_c} \quad (\text{Formel 3})$$

Die Variable p_0 steht dabei für den Anteil der übereinstimmenden Ergebnisse der zwei Messmethoden in der Kreuztabelle. Die Variable p_c ist der Anteil der Übereinstimmung, der durch Zufall zu erwarten ist. Wenn die beobachtete Übereinstimmung der zwei Messmethoden genau der zufällig erwarteten Übereinstimmung entspricht, ist das Kappa Null. Sobald die beobachtete Übereinstimmung größer ist als die durch Zufall zu

erwartende, nimmt das Kappa einen Wert größer Null an. Je größer das Kappa ist, desto größer ist die Übereinstimmung zwischen den zwei Messmethoden. Für die Interpretation des Kappas nach Cohen schlagen Landis und Koch (56) folgende Einteilung/Stufung vor: $\kappa < 0,00$ = schlechte Übereinstimmung, κ zwischen 0,00 und 0,20 = geringfügige Übereinstimmung, κ zwischen 0,21 und 0,40 = leichte Übereinstimmung, κ zwischen 0,41 und 0,60 = mittelmäßige Übereinstimmung, κ zwischen 0,61 und 0,80 = bedeutende Übereinstimmung und κ zwischen 0,81 und 1,00 = nahezu perfekte Übereinstimmung. (56) Basierend auf dieser Einteilung werden nur Kappas $\geq 0,21$ als relevant erachtet und in die Diskussion einbezogen.

Aufgrund der geringen Grundgesamtheit von $N=15$ wird neben dem t-Test auch der exakte Test nach Fischer durchgeführt, um die exakte Signifikanz der Ergebnisse zu bestimmen. Als Signifikanzniveau für die Übereinstimmungsmaße wird $p \leq 0,05$ festgelegt. Da bei den Multitrait-Multimethod-Matrizen multiple Vergleiche durchgeführt werden, muss das Signifikanzniveau allerdings durch Bonferroni-Korrektur angepasst werden, um dem kumulierten Risiko für einen Fehler 1. Art entgegenzuwirken. Dies basiert auf der Überlegung, dass durch eine erhöhte Anzahl an Untersuchungen einer Variable, auch das Risiko ansteigt, dass die Ergebnisse durch Zufall falsch positiv sind (Fehler 1. Art). (57) Das festgelegte Signifikanzniveau wird hierbei durch die Anzahl der Untersuchungen, die mit einer Variable durchgeführt werden, dividiert. (58) Bei den Multitrait-Multimethod Matrizen zur Bewertung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH und CHIT wird der Zusammenhang jeder Variable mit neun anderen Variablen untersucht. Daraus ergibt sich ein neues Signifikanzniveau von $0,05/9=0,0056$ nach Bonferroni-Korrektur.

Zur Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität werden die Übereinstimmungsmaße der Messergebnisse der einzelnen Symptome, die durch die verschiedenen Messmethoden (Anamnese und Fragebögen) erhoben werden, in einer Matrix eingetragen. Konvergenzvalidität ist erfüllt, wenn die Erfassung eines jeden Symptoms durch die zu validierenden Fragebögen und jene der Anamnese in hohem Maße übereinstimmen. Die Monotrait-Heteromethod-Kappas müssen sich also statistisch signifikant von Null unterscheiden und positiv sein. Für die Diskriminanzvalidität müssen zwei Bedingungen erfüllt sein. Zum einen muss die Übereinstimmung der Messungen der einzelnen Symptome untereinander (Heterotrait-Monomethod-Kappas), die durch ein

Messverfahren erfasst werden, geringer sein, als die Monotrait-Heteromethod-Kappas. Zum anderen muss die Übereinstimmung der durch verschiedene Methoden gemessenen unterschiedlichen Symptome (Heterotrait-Heteromethod-Kappas) geringer ausfallen als die Monotrait-Heteromethod-Kappas. (54) Dabei werden nur statistisch signifikante Kappas zum Vergleich herangezogen.

Der IBS-SSS-CH dient der Erhebung der Symptomhistorie der 10 Tage vor dem Test. Dabei ist vor allem wichtig, dass der IBS-SSS-CH im Vergleich mit der Anamnese in der Lage ist, zum einen ein Symptom als signifikant zu erkennen und zum anderen eine vergleichbare Symptomausprägung misst. Für die Bestimmung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH werden zwei verschiedene Multitrait-Multimethod-Matrizen erstellt. In der ersten wird rein qualitativ die Übereinstimmung für „Symptom vorhanden ja/nein“ zwischen IBS-SSS-CH und Kohlenhydratintoleranzspezifischer Anamnese erfasst. In der zweiten Matrix wird semi-quantitativ die Übereinstimmung der Symptomstärke auf einer dreistufigen Skala („gering“/„mittel“/„stark“), jeweils bestimmt durch IBS-SSS-CH und allgemeine gastroenterologische Anamnese, eingetragen.

Der CHIT soll die Symptomausprägung und deren Dynamik während des Tests erfassen. Daher wird der Symptomverlauf, der mittels CHIT erfasst wird, mit der anamnestischen Erfassung der Symptomdynamik in Beziehung gesetzt. Mit der Symptomdynamik wird der Intensitätsverlauf, d.h. die Zunahme bzw. Abnahme von Symptomen nach Einnahme des Testzuckers, beschrieben. Für die Gegenüberstellung der Verläufe der Symptomausprägung wird hier ein semi-quantitativer Vergleich der Symptomstärke - gemessen durch CHIT und erfragt durch Anamnese - auf einer vierstufigen Skala durchgeführt. Dabei wird ein mittels CHIT auf der VAS gemessener Wert von 0-19mm der anamnestisch erfragten Symptomstärke „nein, nicht vorhanden“ zugeordnet. Analog dazu entspricht VAS=20-46mm dem anamnestischen „ja, wenig“, VAS=47-73mm dem anamnestischen „ja, mittel“ und VAS=74-100mm dem anamnestisch „ja, schwer“. Für die Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom CHIT werden drei Multitrait-Multimethod-Matrizen angefertigt. Dabei wird je eine Multitrait-Multimethod-Matrix für den Zeitpunkt 0 (vor Einnahme des Testkohlenhydrats), für den Zeitraum während des Tests (maximaler Anstieg bzw. Abfall innerhalb der Messpunkte 30 Minuten bis 120 Minuten) und für den Zeitpunkt 180 Minuten (Ende des Provokationstests) erstellt.

2.2 Prospektive Analyse

2.2.1 PatientInnenkollektiv

Für die prospektive Analyse der Ergebnisse aus der Verwendung der neuen Fragebögen im Rahmen von H₂-CH₄-Kohlenhydratmalabsorptionstests werden die Daten von 50 konsekutiven PatientInnen verwendet. Einbezogen wurden dabei PatientInnen, die nach Einführung der kombinierten H₂-CH₄-Messung in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz unter Verwendung der validierten neuen Fragebögen einen Atemtest zur Untersuchung einer Kohlenhydratintoleranz durchführen ließen. Das einzige Ausschlusskriterium waren unvollständige Atemtests.

2.2.2 Daten

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen den Ergebnissen des Atemtests (endexpiratorische H₂- bzw. CH₄-Konzentrationen) und den von den Fragebögen erfassten Symptomen und Symptomverläufen wurden die in klinischer Routine prospektiv erhobenen Daten von 50 konsekutiven PatientInnen herangezogen.

Es wurden je PatientIn folgende Daten mittels CHIT innerhalb des Untersuchungszeitraums von 0 bis 180 Minuten erhoben:

- Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs ($\Delta \geq 20$ ppm) der endexpiratorischen H₂-Konzentration (in Min.)
- Zeitpunkt des Peaks der endexpiratorischen H₂-Konzentration (in Min.)
- Differenz zwischen Peak und Basalwert der endexpiratorischen H₂-Konzentration (in ppm)
- Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs ($\Delta \geq 5$ ppm) der endexpiratorischen CH₄-Konzentration (in Min.)
- Zeitpunkt des Peaks der endexpiratorischen CH₄-Konzentration (in Min.)
- Differenz zwischen Peak und Basalwert der endexpiratorischen CH₄-Konzentration (in ppm)
- Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs ($\Delta \geq 20$ mm auf der VAS Skala) jedes Symptoms (Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe, Übelkeit) (in Min.)

- Zeitpunkt des Peaks jedes Symptoms (Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe, Übelkeit) (in Min.)
- Differenz zwischen Peak und Basalwert jedes Symptoms (Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe, Übelkeit) (in mm auf der VAS Skala)

Zudem wurden für alle PatientInnen die Symptomstärke von Bauchschmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit gemessen mittels IBS-SSS-CH in mm für die prospektive Analyse herangezogen.

Zusätzlich wurden je PatientIn für die Analyse noch folgende Werte bestimmt:

- Zeitpunkt signifikanter Anstieg H₂-CH₄ (kombiniert) (in Min.)
= Zeitpunkt des frühesten signifikanten Anstiegs eines der Gase
- Zeitpunkt Peak H₂-CH₄ (kombiniert) (in Min.)
= Zeitpunkt des maximalen kumulativen endexpiratorischen Gas-Werts in ppm
- Zeitpunkt signifikanter Anstieg Symptome (kombiniert) (in Min.)
= Zeitpunkt des frühesten signifikanten Anstiegs eines der Symptome

Darüber hinaus werden zur Erstellung der deskriptiven Statistik die demografischen Daten der PatientInnen erfasst.

Die Daten der PatientInnen wurden in einem Datenfile (EXCEL-Datei) mit einem neu vergebenen Nummerncode gesammelt und verschlüsselt. Nur die Prüfenden können diese Pseudonymisierung auf die entsprechenden PatientInnen zurückführen. Die Auswertung der Daten erfolgt mit EXCEL 2016 und IBM SPSS Statistics 23.

2.2.3 Analyseschritte und Hypothesen

Für die prospektive Analyse werden die PatientInnen anhand des Kriteriums „Malabsorption vorhanden ja/nein“, das mittels H₂-CH₄-Atemtests bestimmt wird, in zwei Subgruppen unterteilt und separat behandelt, um verzerrte Ergebnisse zu vermeiden. Es wird hierbei insbesondere der zeitliche Zusammenhang zwischen signifikantem Anstieg bzw. Gipfel der erfassten Symptome und dem signifikanten Anstieg bzw. Gipfel der H₂-

CH₄-Messung untersucht. Zudem wird die Beziehung zwischen anamnestischen Symptomen aus dem IBS-SSS-CH und Symptomen aus dem CHIT analysiert.

Die zu prüfenden wissenschaftlichen Hypothesen sind:

- A Der signifikante Anstieg der Symptome (kumuliert) und der kombinierten H₂-CH₄-Messung fallen zeitlich zusammen.
- B Die Symptom-Gipfel von Schmerz, Blähung und Übelkeit treten zeitgleich mit dem H₂-CH₄-Gipfel auf.
- C Die Symptom-Gipfel von Flatulenz und Durchfall werden zeitlich nach dem H₂-CH₄-Gipfel gemessen.
- D Die Symptom-Gipfel treten bei den symptomatischen Nichtmalabsorbierenden früher auf als bei den symptomatischen Malabsorbierenden.
- E Die anamnestischen Symptome (IBS-SSS-CH), die zur Zuweisung geführt haben, werden bei den Malabsorbierenden auch im Provokationstest (CHIT) durch das Testkohlenhydrat hervorgerufen.

Für die Analyse des zeitlichen Zusammenhangs zwischen signifikantem Anstieg der Symptome (kumuliert) und dem signifikanten Anstieg der kombinierten H₂-CH₄-Konzentration werden nur PatientInnen herangezogen, die eine Malabsorption haben und daher einen signifikanten Anstieg im H₂-CH₄-Test vorweisen. Der Zusammenhang wird mithilfe von Lage- und Streuungsmaßen, einer Häufigkeitsverteilung der Zeitpunkte und einer Regressionsanalyse mit Berechnung der Korrelationskoeffizienten untersucht und dient der Überprüfung von Hypothese A.

Als Lage- und Streuungsmaße werden das arithmetische Mittel, der Modus, die Standardabweichung sowie zur Bestimmung der Spannweite Minimum und Maximum bestimmt. Anstelle des Medians wird in dieser Studie der Modus verwendet, da der am häufigsten vorkommende Wert bzw. Zeitpunkt eine stärkere klinische Aussagekraft hat, als der Zentralwert (Median). Zur Beurteilung der Häufigkeitsverteilung wird die zeitliche Verteilung der signifikanten Anstiege von Symptomen und H₂-CH₄-Messung in einem Histogramm dargestellt. Bei der Regressionsanalyse wird die abhängige Variable (Y-Variable) als der früheste Zeitpunkt definiert, zu dem eines der Symptome einen signifikanten Anstieg verzeichnet. Die unabhängige Variable (X-Variable) ist der früheste Zeitpunkt, zu dem H₂-Messung und/oder CH₄-Messung einen signifikanten Anstieg vorweisen. Dies sollte biologisch anzeigen, dass die Gasproduktion im Kolon beginnt und

die Symptome (laut Hypothese) hervorgerufen werden. Neben der Regressionsanalyse wird auch der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt, um das Ausmaß des Zusammenhangs zu analysieren. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Produkt-Moment-Korrelation) ist ein dimensionsloser Index für die Messung des linearen Zusammenhangs zwischen zwei metrisch skalierten Variablen. Dieser kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen. Je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten desto größer ist der positive bzw. negative Zusammenhang zwischen den Variablen. (59) (60)

Zusätzlich wird mittels Histogramm untersucht, welches Symptom wie häufig einen signifikanten Anstieg bei den Malabsorbierenden verzeichnet.

Zur Analyse des zeitlichen Zusammenhangs der Symptomgipfel mit dem Gipfel der kombinierten endexpiratorischen H₂-CH₄-Konzentration wird jedes Symptom separat untersucht. Dabei werden nur sensitive Malabsorbierende herangezogen, die einen signifikanten Anstieg im H₂-CH₄-Atemtest und beim jeweiligen Symptom ($\Delta \geq 20$ mm auf der VAS im CHIT) verzeichnet haben. Dadurch sollen die wissenschaftlichen Hypothesen B und C überprüft werden. Für jedes der fünf Symptome werden jeweils die Lage- und Streuungsmaße bestimmt, eine zeitliche Häufigkeitsverteilung erstellt und eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die Bestimmung von Lage- und Streuungsmaßen, sowie die Erstellung der Häufigkeitsverteilung erfolgt analog zur vorangegangenen Analyse. Für die Regressionsanalyse wird jeweils der Zeitpunkt des Symptomgipfels als abhängige Variable (Y-Variable) und der Zeitpunkt der maximalen kombinierten endexpiratorischen H₂-CH₄-Konzentration als unabhängige Variable (X-Variable) definiert. Der Zeitpunkt des höchsten kombinierten Gas-Werts wird deshalb verwendet, weil dies der Zeitpunkt der größten Gasakkumulation im Darm ist. Dies sollte durch maximale Dehnung des Darms die stärkste Symptomausprägung zur Folge haben. Auch hierbei wird der lineare Zusammenhang durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Zudem werden zur Überprüfung von Hypothese D die Lage- und Streuungsmaße für jedes Symptom sowohl für die sensitiven Malabsorbierenden als auch für die sensitiven Nichtmalabsorbierenden bestimmt. Dies erlaubt den zeitlichen Vergleich des Auftretens der Symptomgipfel.

Zum Abschluss werden noch die Korrelationen der Symptomstärke zwischen IBS-SSS-CH und CHIT je Symptom bestimmt. Dabei werden für jedes Symptom die sensitiven PatientInnen herangezogen und Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende separat untersucht. Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson wird die Symptomstärke in mm aus dem IBS-SSS-CH mit dem Symptom-Delta in mm aus dem CHIT in Beziehung gesetzt. Diese Analyse dient der Überprüfung der wissenschaftlichen Hypothese E.

Für alle berechneten Parameter der prospektiven Analyse ist das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt. Allerdings wird analog zur Validierung auch hier eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen, wenn der Zusammenhang einer Variablen mit mehreren anderen Variablen untersucht wird, um dem kumulierten Risiko für einen Fehler 1. Art entgegenzuwirken. (57)

2.3 Testablauf

In der Testvorbereitung werden die PatientInnen - in Anlehnung an die Empfehlungen des Rome Consensus und des North American Consensus - über gewisse Verhaltensweisen aufgeklärt, die zu besseren und aussagekräftigeren Testergebnissen führen: Am Testtag selber sollen die PatientInnen nüchtern erscheinen und am Vorabend keine Ballaststoffe konsumieren. In den 12 Stunden vor Testbeginn und während des Tests sollte das Rauchen unterlassen werden. Zudem sollte vier Wochen vor dem Test auf die Einnahme von Antibiotika und Laxantien verzichtet werden. Darüber hinaus sollten die PatientInnen während des Tests starke körperliche Belastung vermeiden.

Der Testtag selbst beginnt mit der Einweisung durch einen Krankenpfleger/eine Krankenschwester, der/die den PatientInnen den Testablauf, die Fragebögen und das H₂-CH₄-Atemtestgerät erklärt. Bevor den PatientInnen die Lösung mit dem jeweiligen Testkohlenhydrat gereicht wird, führt jedeR PatientIn eine Messung mit dem H₂-CH₄-Atemtestgerät durch und füllt den ersten CHIT zu den aktuellen Symptomen aus. Dadurch werden die Basalwerte für die weitere Untersuchung definiert. Im Anschluss trinken die PatientInnen die Testlösung und stellen einen Timer für 30 Minuten - den Zeitpunkt der nächsten H₂-CH₄-Messung. Im Rahmen des Provokationstests wird den PatientInnen das jeweilige Testkohlenhydrat (50g Laktose bzw. 30g Fruktose) in Leitungswasser aufgelöst verabreicht. In der Zeit bis zur nächsten Messung füllen die PatientInnen den IBS-SSS-CH aus, der die Symptome der letzten 10 Tage abfragt. Die H₂-CH₄-Messung erfolgt parallel mit der Abfrage der Symptome mittels CHIT zu den Zeitpunkten 30 Minuten, 60 Minuten, 120 Minuten und 180 Minuten nach Einnahme des Testkohlenhydrats. Nach Beendigung des Tests bekommen die PatientInnen noch zwei CHIT-Fragebögen mit nach Hause, die sie 6 Stunden sowie 9 Stunden nach Einnahme der Testlösung beantworten sollen. Diese Fragebögen werden dann postalisch an die Medizinische Universitätsklinik Graz gesendet und zusammen mit den anderen Fragebögen ausgewertet. Der H₂-CH₄-Atemtest gilt als positiv, wenn die H₂-Konzentration einen Anstieg von ≥ 20 ppm über dem Basalwert oder die CH₄-Konzentration einen Anstieg ≥ 5 ppm über dem Ausgangswert zeigt. Die Symptome werden als signifikant erachtet, wenn es auf der VAS zu einem Anstieg ≥ 20 mm während des Provokationstests kommt.

Um für die PatientInnen den Zeitaufwand möglichst gering zu halten, erfolgen die Befragungen im Rahmen der Validierung hauptsächlich während des Tests. In dem Zeitfenster 0 bis 30 Minuten werden die PatientInnen zur Face Validity und zur Content Validity des IBS-SSS-CH befragt. Dies bietet sich an, weil die PatientInnen kurz davor den IBS-SSS-CH ausgefüllt haben und dieser Fragebogen noch sehr präsent sein dürfte. Falls genügend Zeit bleibt, kann auch noch die Face Validity des CHIT in dieser Pause erfragt werden. Ab der 30. Minute kann je nach zeitlicher Kapazität die allgemeine gastrointestinale Anamnese und die spezielle Anamnese zur Kohlenhydratintoleranz zur Bestimmung der konvergenten Validität durchgeführt werden. Nach Abschluss des Tests, also 180 Minuten nach Einnahme des Testkohlenhydrats, kann die Content Validity für den CHIT und die Symptomdynamik erfragt werden.

2.4 Ethikkommission

Die Durchführung der Validierung sowie der prospektiven Analyse wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Dem Antrag mit Protokoll Nummer 29-467 ex 16/17 vom 26.05.2017 und Nachtrag vom 06.06.2017 wurde am 30.06.2017 stattgegeben.

3 Ergebnisse

In diesem Teil werden die Ergebnisse und Resultate der Studie präsentiert. Dabei wird zuerst auf die Validierung und im Anschluss auf die prospektive Analyse eingegangen.

3.1 Validierung

Die Validierung der Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT erfolgt anhand eines in der Literatur beschriebenen Verfahrens. (10) (11) Dabei werden je Fragebogen die Augenschein-, Inhalts-, Konvergenz-, sowie die Diskriminanzvalidität bestimmt. Die Validierung erfolgt durch Befragung von 15 PatientInnen, die sich für einen H₂-CH₄-Atemtest an der Klinik für Gastroenterologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorgestellt haben und den Provokationstest unter Verwendung der neuen Fragebögen durchgeführt haben. Grundvoraussetzung für die Befragung war das Einverständnis der PatientInnen zur Teilnahme an der Studie. Tabelle 1 zeigt die Geschlechterverteilung der Teilnehmenden. Es haben 9 Frauen (60%) und 6 Männer (40%) teilgenommen.

	N	Prozent
weiblich	9	60
männlich	6	40
Gesamt	15	100

Tabelle 1: Geschlechterverteilung im PatientInnenkollektiv für die Validierung von IBS-SSS-CH und CHIT

Die Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung sind in Tabelle 2 dargestellt. Das mittlere Alter liegt bei 40 Jahren und der Median bei 29 Jahren. Die Spannweite reicht von 18 Jahren bis 76 Jahren. Bei genauer Betrachtung des PatientInnenkollektivs zeigt sich, dass es zwei klar trennbare Altersgruppen zu geben scheint. Der ersten Gruppe gehören 9 PatientInnen an, die zum Untersuchungszeitraum 18 bis 29 Jahre alt waren. In der zweiten Gruppe sind 6 PatientInnen, die zwischen 61 und 76 Jahre waren. Diese Gruppen ermöglichen es, neben der Validität in Bezug auf die Grundgesamtheit, auch zu überprüfen, ob eine Altersdiskriminierung vorliegt oder ob die Fragebögen für alle Altersgruppen valide sind.

	M	MD	SD	Min	Max
Alter	40	29	22	18	76

Tabelle 2: Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung im PatientInnenkollektiv für die Validierung von IBS-SSS-CH und CHIT (Angaben in Jahre)

3.1.1 IBS-SSS-CH

Der IBS-SSS-CH dient der Erfassung der gastrointestinalen Beschwerden der PatientInnen in den letzten 10 Tagen vor dem Testtag. Der Fragebogen wurde von der Fokusgruppe auf Basis des IBS-Fragebogens (IBS-SSS, validierte deutsche Version) entwickelt und durch drei weitere Fragen zu den Symptomen Übelkeit, Durchfall und Flatulenz ergänzt.

3.1.1.1 Augenscheinvalidität

Die Augenscheinvalidität (face validity) überprüft, ob der Fragebogen für Laien verständlich, einfach durchführbar und plausibel ist. Dies wird durch direkte Befragung der PatientInnen nach Beantwortung des IBS-SSS-CH evaluiert. Den PatientInnen werden dabei 5 Fragen gestellt, die sie auf einer fünfstufigen Skala beantworten sollen. Dabei wird jeder Antwortmöglichkeit ein Zahlenwert zugeordnet: „ja“=1, „überwiegend ja“=2, „mittelmäßig“=3, „überwiegend nein“=4 und „nein“=5. Augenscheinvalidität gilt als erfüllt, wenn die Fragen im Durchschnitt mit „ja“ oder „überwiegend ja“ beantwortet werden, also ein Durchschnittswert von ≤ 2 vorliegt. An diese 5 Fragen ist noch eine 6. Frage angeschlossen, die sich an die Länge des abgefragten Zeitraums richtet. Das Spektrum der Antwortmöglichkeiten geht hier von „viel zu kurz“=1 bis „viel zu lang“=5. Im Anschluss haben die PatientInnen im Rahmen einer offenen Frage die Möglichkeit, Ergänzungen und Änderungsvorschläge zu machen.

Die erste Frage dient der Überprüfung, ob der Fragebogen verständlich ist. Die überwiegende Mehrheit (13 PatientInnen) hat diese Frage mit einem klaren „ja“ beantwortet. Je ein/e PatientIn haben auf die Frage mit einem „überwiegend ja“ bzw. „mittelmäßig“ reagiert. Im Durchschnitt ergibt das einen Nummernscore von 1,2. In Abbildung 3 ist die Häufigkeitsverteilung der Antworten zu Frage 1 in einem Balkendiagramm dargestellt.

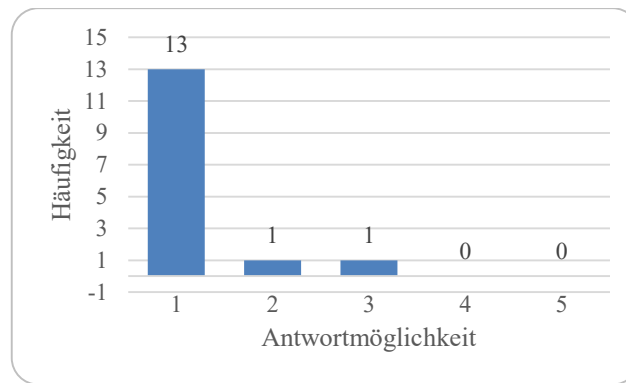


Abbildung 3: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 1

In der zweiten Frage wird erörtert, ob für die PatientInnen eindeutig und klar ist, welche Beschwerden mit den Fragen gemeint sind. Auch hier hat die große Mehrheit (14 PatientInnen) mit „ja“ geantwortet. Lediglich ein/e PatientIn hat auf diese Frage mit „überwiegend ja“ reagiert. Dies ergibt einen durchschnittlichen Antwortwert von 1,07. Die Häufigkeitsverteilung kann Abbildung 4 entnommen werden.

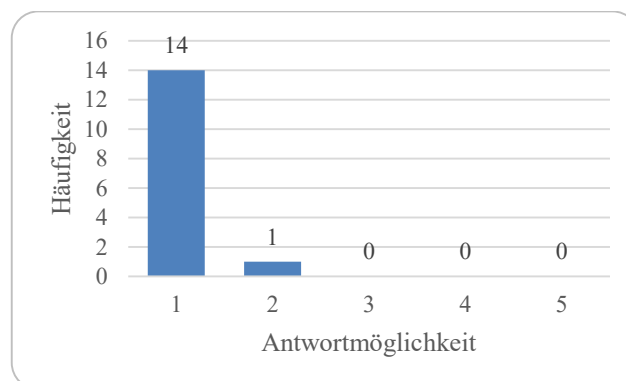


Abbildung 4: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 2

Die dritte Frage befasst sich damit, ob die Fragen nach den Symptomen für die PatientInnen leicht zu beantworten sind. Hier fällt das Ergebnis nicht so eindeutig aus. Lediglich 6 PatientInnen haben auf diese Frage mit „ja“ geantwortet. Die Mehrheit (8 PatientInnen) gaben als Antwort „überwiegend ja“ an. Ein/e PatientIn reagierte sogar mit „mittelmäßig“ auf die Frage. Der Durchschnittswert der Antwort liegt bei 1,67. In Abbildung 5 ist die Häufigkeitsverteilung der Antworten veranschaulicht.

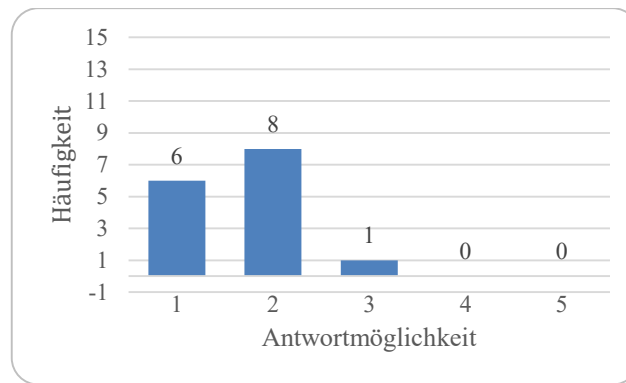


Abbildung 5: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 3

Frage 4 soll klären, ob das Ankreuzen des Schweregrads der Symptome auf der VAS für die PatientInnen einfach ist. 6 PatientInnen gaben dabei an, dass das Ankreuzen „sehr einfach“ ist. 5 PatientInnen bezeichneten es als „einfach“ und 3 PatientInnen als „mittelmäßig“. Ein/e PatientIn hält das Ankreuzen für „schwierig“. Dies ergibt einen durchschnittlichen Antwortwert von 1,93. Die Häufigkeitsverteilung der Antworten kann Abbildung 6 entnommen werden.

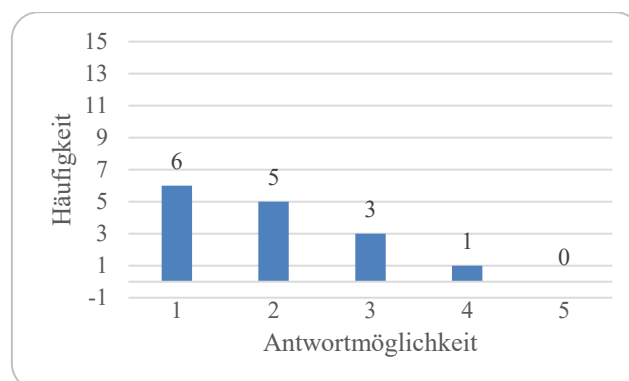


Abbildung 6: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 4

Die fünfte Frage lautet: „Haben Sie den Eindruck, dass mit diesem Fragebogen die maßgeblichen/wesentlichen Beschwerden erfasst werden?“. Dies haben 7 PatientInnen mit einem klaren „ja“ beantwortet. 5 weitere PatientInnen haben auf diese Frage mit „überwiegend ja“ reagiert. 2 PatientInnen gaben als Antwort ein „mittelmäßig“ an und ein/e PatientIn sogar ein „überwiegend nein“. Im Durchschnitt gibt das einen Antwortwert von 1,8. Abbildung 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Antworten für diese Frage.

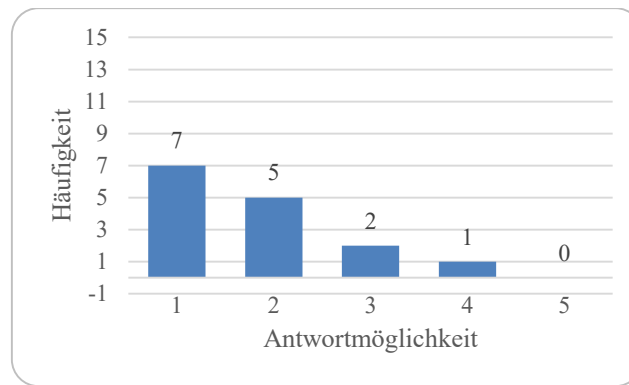


Abbildung 7: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 5

Die 6. Frage befasst sich mit dem Zeitraum des Fragebogens und ob dieser mit 10 Tagen passend gewählt ist oder zu kurz bzw. zu lang ist. Dabei gaben 9 PatientInnen an, dass der gewählte Zeitraum von 10 Tagen „richtig“ ist und nicht verändert werden sollte. Jeweils 3 PatientInnen gaben als Antwort, dass dieser Zeitraum „zu kurz“ bzw. „viel zu kurz“ ist. Auf der anderen Seite gab kein/e PatientIn an, dass der Zeitraum „zu lang“ oder „viel zu lang“ wäre. In Abbildung 8 ist die Häufigkeitsverteilung der Antworten veranschaulicht.

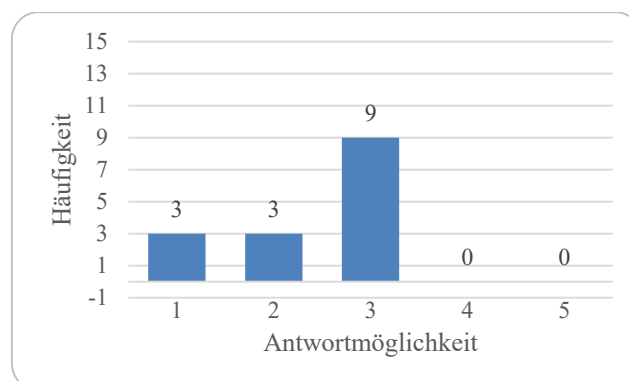


Abbildung 8: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 6

Die letzte Frage gibt den PatientInnen die Möglichkeit, Ergänzungen und Änderungsvorschläge für den IBS-SSS-CH zu machen. Dabei wurden zwei Themen am häufigsten genannt. Zum einen haben einige PatientInnen den Vorschlag gemacht, den Zeitraum der Symptomhistorie, der mit dem Fragebogen abgedeckt wird, von 10 Tagen auf 2 - 3 Monate zu erweitern. Diese PatientInnen begründen das dadurch, dass sie beschwerdefreie Phasen haben, die bis zu mehreren Wochen andauern können. Zum anderen wurde vermehrt angemerkt, dass im IBS-SSS-CH das Wort „derzeit“ irreführend ist, weil dieser Fragebogen die Symptomhistorie der letzten 10 Tage erfassen soll. Das

Wort „derzeit“ sollte daher durch den tatsächlich abgefragten Untersuchungszeitraum ersetzt werden.

Zusätzlich wurden bei der Überprüfung der Augenscheinvalidität die zwei Altersgruppen separat analysiert, um eine mögliche Altersdiskriminierung ausschließen zu können. Die erste Gruppe umfasst 9 PatientInnen im Alter von 18 bis 29 Jahren. In der zweiten Gruppe sind 6 PatientInnen zwischen 61 und 76 Jahren. In der ersten Gruppe ergibt sich dabei eine durchschnittliche Punktzahl von 7,2 je PatientIn. Für die zweite Altersgruppe liegt dieser Wert bei 8,3. Der t-Test ergibt einen p-Wert von 0,2871 und zeigt somit, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen gibt. Auf die fünf Fragen bezogen liegt der Durchschnittswert pro Frage bei beiden Gruppen unter zwei, was die Bedingung war, um Augenscheinvalidität bestätigen zu können. In Abbildung 9 ist die Verteilung der Gesamtpunktzahl der beiden Gruppen in zwei Streudiagrammen mit der korrespondierenden Durchschnittslinie dargestellt.

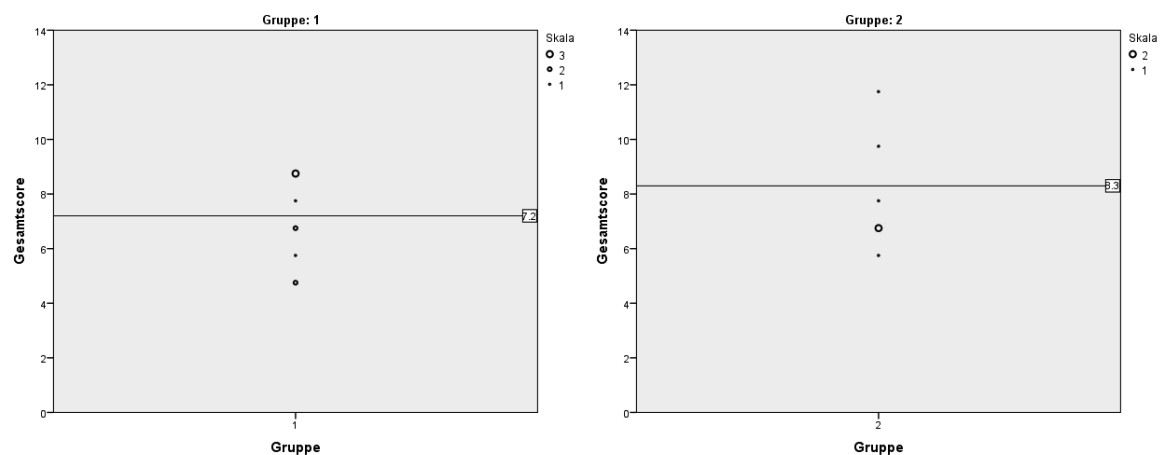


Abbildung 9: Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH: Vergleich der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl beider Altersgruppen. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

3.1.1.2 Inhaltsvalidität

Bei der Inhaltsvalidität (content validity) wird überprüft, ob der IBS-SSS-CH die Symptome der Kohlenhydratmalabsorption erfasst, die die PatientInnen belasten. Im Anschluss an die Beantwortung des IBS-SSS-CH wurden die PatientInnen direkt befragt, ob die für sie wesentlichen Symptome erfasst werden und ob sie die Fragen für nützlich halten, um ihre Symptome mitzuteilen. Für beide Fragen standen drei Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: „ja“, „mittelmäßig“ und „nein“. Zur Bewertung der Antworten wurde die Content Validity Ratio (CVR) nach Lawshe herangezogen (siehe Formel 2). (53) Inhaltsvalidität kann bestätigt werden, wenn die $CVR \geq 0$ ist. Dann haben mehr als die Hälfte der PatientInnen die jeweilige Frage mit „ja“ beantwortet.

Mit der ersten Frage soll geklärt werden, ob die wesentlichen Symptome erfasst werden. 14 PatientInnen haben darauf mit einem klaren „ja“ geantwortet und nur eine Patientin fand, dass der Fragebogen nicht die für sie wesentlichen Symptome erfasst. Daraus berechnet sich eine CVR von 0,43. Abbildung 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Antworten.

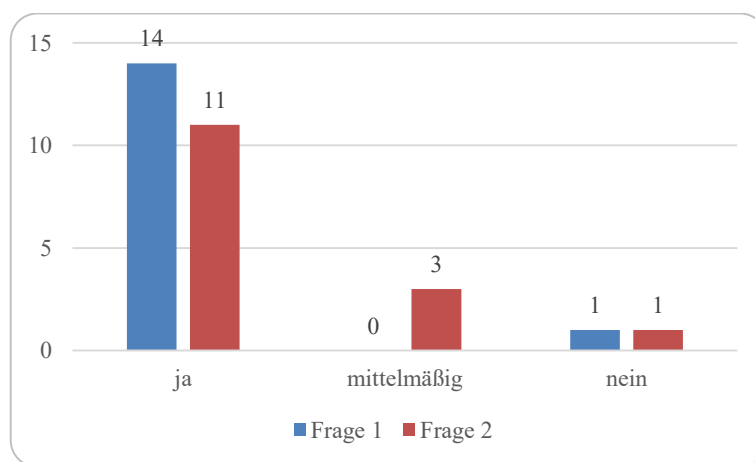


Abbildung 10: Inhaltsvalidität des IBS-SSS-CH: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Fragen 1 und 2

Die zweite Frage soll überprüfen, ob die PatientInnen die gestellten Fragen für nützlich halten, um ihre Symptome mitzuteilen. Hier fällt die CVR mit 0,23 etwas niedriger aus als bei der ersten Frage, nichtdestotrotz erfüllt sie die Bedingung, um Inhaltsvalidität bestätigen zu können. Insgesamt haben 11 PatientInnen mit „ja“ geantwortet. Drei PatientInnen empfanden die Fragen nur mittelmäßig nützlich, um die Symptome

mitzuteilen und eine Patientin hat „nein“ als Antwort gegeben. In Abbildung 10 ist ebenfalls die Häufigkeitsverteilung der Antworten für diese Frage veranschaulicht.

Auch bei der Inhaltsvalidität wurden die zwei Altersgruppen miteinander verglichen, um eine Altersdiskriminierung auszuschließen.

Für die erste Gruppe (18-29 Jahre) berechnet sich ein durchschnittlicher Gesamt-Score von 2,22 für beide Fragen. In der zweiten Altersgruppe (61-76) beträgt dieser 2,83. Der t-Test ergibt einen p-Wert von 0,2904 und zeigt somit an, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen gibt. Die CVR für die erste Gruppe liegt für die erste Frage bei 0,5 und für die zweite Frage bei 0,28. Für die zweite Altersgruppe beträgt die CVR für Frage eins 0,33 und für Frage zwei 0,17. Damit ist die Bedingung $CVR \geq 0$ für beide Altersgruppen für beide Fragen erfüllt. Die CVRs können Tabelle 3 entnommen werden.

	Alle	Gruppe 1	Gruppe 2
Frage 1	0,43	0,50	0,33
Frage 2	0,23	0,28	0,17

Tabelle 3: Content Validity Ratios (CVR) für die Überprüfung der Inhaltsvalidität vom IBS-SSS-CH für das gesamte PatientInnenkollektiv und die zwei separaten Altersgruppen (Gruppe 1: 18-29 Jahre; Gruppe 2: 61-76 Jahre)

3.1.1.3 Konvergenz- und Diskriminanzvalidität

Die Konvergenz- und Diskriminanzvalidität (convergent and discriminant validity) für den IBS-SSS-CH werden mithilfe von zwei Multitrait-Multimethod-Matrizen nach Campbell und Fiske überprüft. (54) Als Übereinstimmungsmaß wird das Kappa nach Cohen verwendet und das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur auf 0,0056 festgelegt.

Die Ergebnisse aus dem IBS-SSS-CH werden zum einen qualitativ mit den Ergebnissen des Goldstandards Anamnese bei Verdacht auf Kohlenhydratintoleranz verglichen. Hierbei wird ausschließlich darauf geachtet, ob die Symptome gemäß der jeweiligen Messmethode vorhanden sind oder nicht. Zum anderen wird eine semi-quantitative Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH im Vergleich mit dem Goldstandard allgemeine gastroenterologische Anamnese durchgeführt. Dabei wird die Symptomausprägung in drei Schweregrade eingeteilt: „gering“=1, „mittelmäßig“=2 und „stark“=3.

		Anamnese (Methode A)					IBS-SSS-CH (Methode B)				
		Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit	Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit
Anamnese (Methode A)	Schmerz	-									
	Blähung	0,571 <i>0,089</i>	-								
	Flatulenz	0,182 <i>0,608</i>	0,595 <i>0,041</i>	-							
	Diarrhoe	0,471 <i>0,095</i>	0,062 <i>1,000</i>	0,019 <i>1,000</i>	-						
	Übelkeit	0,222 <i>0,505</i>	0,048 <i>1,000</i>	0,103 <i>1,000</i>	0,074 <i>1,000</i>	-					
	IBS-SSS-CH (Methode B)	Schmerz	0,400 <i>0,251</i>	0,286 <i>0,580</i>	0,182 <i>0,608</i>	0,118 <i>1,000</i>	0,222 <i>0,505</i>	-			
Blähung	-0,105 <i>1,000</i>	0,412 <i>0,235</i>	0,587 <i>0,026</i>	-0,216 <i>0,581</i>	-0,042 <i>1,000</i>	0,526 <i>0,077</i>	-				
Flatulenz	0,286 <i>0,580</i>	0,722 <i>0,011</i>	0,865 <i>0,001</i>	0,062 <i>1,000</i>	0,048 <i>1,000</i>	0,286 <i>0,580</i>	0,706 <i>0,011</i>	-			
Diarrhoe	0,000 <i>1,000</i>	-0,111 <i>1,000</i>	0,054 <i>1,000</i>	0,375 <i>0,143</i>	0,048 <i>1,000</i>	0,286 <i>0,580</i>	0,118 <i>1,000</i>	0,167 <i>0,622</i>	-		
Übelkeit	0,222 <i>0,505</i>	0,048 <i>1,000</i>	0,103 <i>1,000</i>	0,074 <i>1,000</i>	0,167 <i>1,000</i>	0,222 <i>0,505</i>	-0,042 <i>1,000</i>	0,048 <i>1,000</i>	0,286 <i>0,229</i>	-	

Tabelle 4: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH: Multitrait-Multimethod-Matrix für den qualitativen Vergleich von IBS-SSS-CH und persönlicher Anamnese (Erklärung siehe Text)

In Tabelle 4 ist die Multitrait-Multimethod-Matrix für die qualitative Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH dargestellt. Unter den Kappas nach Cohen sind die korrespondierenden p-Werte in kursiv eingetragen.

Für die Konvergenzvalidität sind die Monotrait-Heteromethod-Kappas (gelb dargestellt) entscheidend. Nur für Flatulenz ergibt sich ein nach Bonferroni-Korrektur statistisch signifikantes Kappa, das mit einem Wert von 0,865 nach Landis und Koch (56) als nahezu perfekte Übereinstimmung interpretiert werden kann. Die übrigen Symptome zeigen keine signifikante Übereinstimmung beim qualitativen Vergleich.

Die Überprüfung der Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH erfolgt anhand der Heterotrait-Monomethod-Kappas (grün) und Heterotrait-Heteromethod-Kappas (orange). Damit Diskriminanzvalidität bestätigt werden kann, sollen die Kappas eine möglichst geringe bzw. statistisch nicht signifikante Übereinstimmung anzeigen. Tabelle 4 zeigt, dass keines dieser Kappas das geforderte Signifikanzniveau erreicht und somit die Bedingungen für Diskriminanzvalidität erfüllt sind.

Des Weiteren wird für die Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH auch ein semi-quantitativer Vergleich vorgenommen. Dies beruht auf der Überlegung, dass der IBS-SSS-CH nicht nur messen soll, ob ein Symptom signifikant vorhanden ist, sondern auch dessen Ausprägung.

		Anamnese (Methode A)					IBS-SSS-CH (Methode B)				
		Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit	Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit
Anamnese (Methode A)	Schmerz	-									
	Blähung	0,362	-								
	Flatulenz	0,149	0,029	-							
	Diarrhoe	0,216	-0,169	0,331	-						
	Übelkeit	0,286	0,342	0,211	-0,019	-					
		0,089	0,565	1,000	0,274	0,409	0,064				
IBS-SSS-CH (Methode B)	Schmerz	0,205	0,040	0,071	0,068	0,038	-				
	Blähung	-0,196	0,318	0,205	0,038	-0,176	0,079	-			
	Flatulenz	-0,087	-0,015	0,409	0,140	-0,029	0,455	0,524	-		
	Diarrhoe	0,063	-0,162	0,118	0,513	-0,190	0,180	0,022	0,007	-	
	Übelkeit	0,024	-0,091	-0,121	-0,006	-0,071	0,328	-0,094	-0,105	0,139	-
		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,013	1,000	1,000	0,000

Tabelle 5: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des IBS-SSS-CH: Multitrait-Multimethod-Matrix für den semi-quantitativen Vergleich von IBS-SSS-CH und persönlicher Anamnese (Erklärung siehe Text)

Tabelle 5 zeigt die Multitrait-Multimethod-Matrix für die semi-quantitative Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH.

Zur Bestimmung der Konvergenzvalidität werden auch hier die gelbgefärbten Monotrait-Heteromethod-Kappas herangezogen. Nur für die Symptome Schmerz und Diarrhoe zeigen sich beim semi-quantitativen Vergleich statistisch signifikante Kappas. Das Kappa für Schmerz ist 0,205 und weist somit auf eine geringfügige Übereinstimmung hin. Für Diarrhoe lässt sich mit einem Kappa von 0,513 eine mittelmäßige Übereinstimmung finden. Die übrigen drei Symptome weisen keine statistisch signifikanten Kappas bzw. nur eine geringfügige Übereinstimmung auf.

Die semi-quantitative Überprüfung der Diskriminanzvalidität erfolgt anhand der Heterotrait-Monomethod-Kappas (grün) und Heterotrait-Heteromethod-Kappas (orange). Innerhalb der Heterotrait-Monomethod-Felder zeigt sich nur beim Vergleich der Symptome Schmerz und Flatulenz, jeweils gemessen mittels IBS-SSS-CH, eine statistisch signifikante Überschneidung. Das Kappa ist hier 0,455 und weist auf eine mittelmäßige Übereinstimmung hin. Damit ist dieses Kappa größer als das Monotrait-Heteromethod-Kappa für Schmerz, aber kleiner als das Kappa für Diarrhoe. Für die übrigen Symptom-Kombinationen kann keine statistisch signifikante Übereinstimmung mit einem Kappa, das zumindest auf eine leichte Übereinstimmung ($\kappa \geq 0,21$) hindeutet, gefunden werden. Bei den Heterotrait-Heteromethod-Feldern zeigt sich kein statistisch signifikantes bzw. zumindest auf eine leichte Übereinstimmung hinweisendes Kappa.

3.1.2 CHIT

Der CHIT ist ein neu entwickelter Fragebogen, der der Erfassung von malabsorptionsspezifischen Symptomen während des H₂-CH₄-Tests dient. Dazu wird die Ausprägung der fünf Symptome Schmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit vor Einnahme und in regelmäßigen Abständen nach Einnahme des Testkohlenhydrats mithilfe einer visuellen Analogskala abgefragt. Für die Validierung wird nur die Zeitspanne von 0 bis 180 Minuten herangezogen, weil nur diese Messpunkte mit dem Goldstandard Anamnese verglichen werden können. Die weiteren Messpunkte zu den Zeitpunkten 6 Stunden bzw. 9 Stunden werden außer Acht gelassen.

3.1.2.1 Augenscheinvalidität

Die Augenscheinvalidität des CHIT wird analog zum IBS-SSS-CH mithilfe von direkter Befragung der PatientInnen überprüft. Dabei wurden den PatientInnen unmittelbar nach dem erstmaligen Ausfüllen des CHIT fünf Fragen gestellt, die sich mit den ersten fünf Fragen für die Überprüfung der Augenscheinvalidität beim IBS-SSS-CH decken. Im Anschluss wurde noch eine offene Frage gestellt, bei der die PatientInnen Änderungen und Ergänzungen vorschlagen konnten. Die Bewertung der Antworten und Beurteilung der Augenscheinvalidität wurde wie beim IBS-SSS-CH auf einer Skala von 1 bis 5 durchgeführt. Augenscheinvalidität gilt als erfüllt, wenn eine Frage im Durchschnitt mit einem Antwortwert ≤ 2 beantwortet wird.

Mit der ersten Frage wird überprüft, ob der Fragebogen für die PatientInnen verständlich ist. Alle 15 PatientInnen haben diese Frage mit einem eindeutigen „ja“ beantwortet, was in einen durchschnittlichen Antwortwert von 1 resultiert. In Abbildung 11 ist die Häufigkeitsverteilung der Antworten grafisch dargestellt.

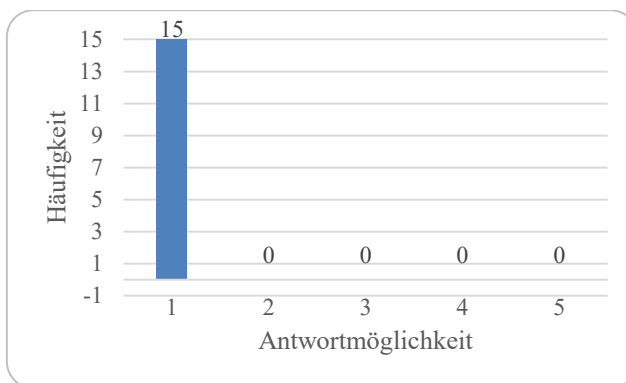


Abbildung 11: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 1

Die zweite Frage soll klären, ob für die PatientInnen eindeutig und klar ist, welche Beschwerden mit den Fragen im CHIT gemeint sind. Die überwiegende Mehrheit (14 PatientInnen) haben diese Frage mit „ja“ beantwortet. Lediglich eine Patientin hat mit „überwiegend ja“ geantwortet. Dies führt zu einem durchschnittlichen Antwortwert von 1,07. Die Häufigkeitsverteilung kann Abbildung 12 entnommen werden.

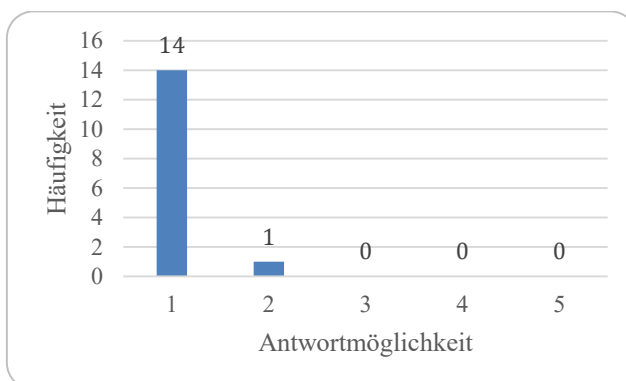


Abbildung 12: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 2

Frage drei dient der Überprüfung, ob die Fragen nach den Symptomen für die PatientInnen leicht zu beantworten sind. Diese Frage haben 12 PatientInnen mit „ja“ beantwortet. 2 PatientInnen gaben als Antwort „überwiegend ja“ und ein Patient „mittelmäßig“ an. Dies ergibt einen durchschnittlichen Antwortwert von 1,27. In Abbildung 13 ist die Häufigkeitsverteilung veranschaulicht.

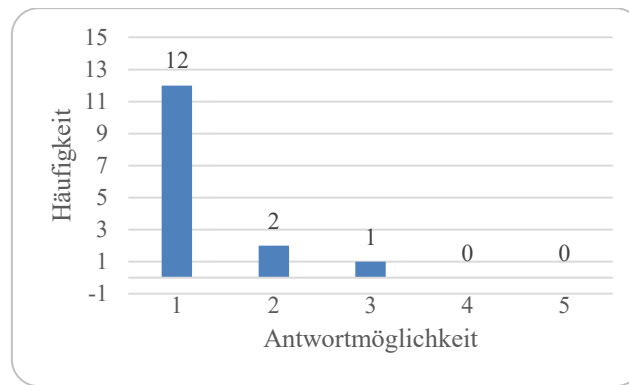


Abbildung 13: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 3

Frage vier soll klären, wie die PatientInnen das Ankreuzen des Schweregrads empfunden haben. Lediglich 5 PatientInnen haben darauf mit „sehr einfach“ geantwortet. Insgesamt 8 PatientInnen empfanden das Ankreuzen des Schweregrads als „einfach“. Jeweils ein/e PatientIn gaben als Antwort „mittelmäßig“ bzw. „schwierig“ an. Daraus errechnet sich ein durchschnittlicher Antwortwert von 1,87. Abbildung 14 stellt die Häufigkeitsverteilung der Antworten dar.

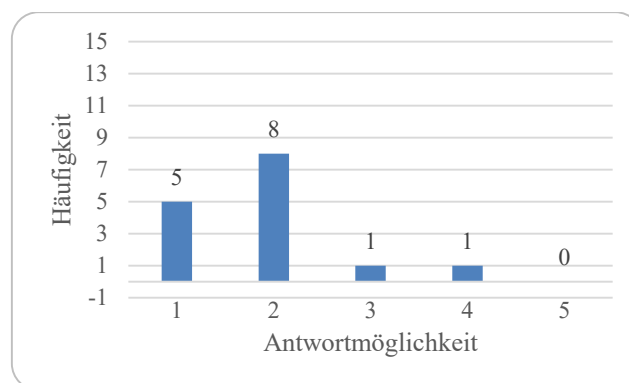


Abbildung 14: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 4

Mit der fünften Frage wird überprüft, ob mit dem CHIT die maßgeblichen Beschwerden erfragt werden. Insgesamt 10 PatientInnen haben darauf mit „ja“ geantwortet. 4 PatientInnen beantworteten die Frage mit „überwiegend ja“. Eine Patientin gab als Antwort ein klares „nein“ an. Der durchschnittliche Antwortwert beträgt für diese Frage 1,53. In Abbildung 15 ist die Häufigkeitsverteilung grafisch veranschaulicht.

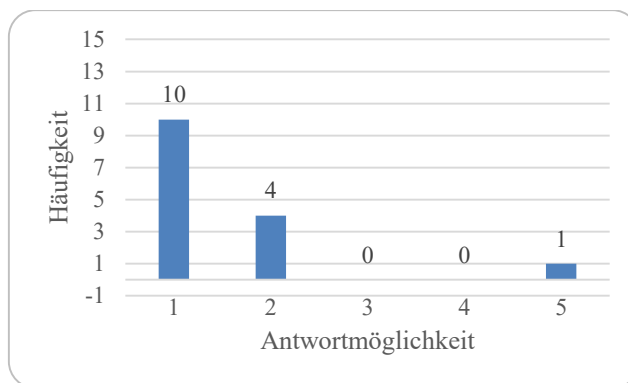


Abbildung 15: Augenscheinvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf Frage 5

Die letzte Frage ist eine offene Frage, bei der die PatientInnen die Möglichkeit hatten mögliche Ergänzungen und Änderungen vorzuschlagen. Die Mehrzahl der PatientInnen hat hier keine Angaben gemacht. Eine Patientin hat den Vorschlag gemacht zusätzlich noch das Symptom Obstipation zu erfassen. Eine weitere Patientin hat angeregt, Vitalparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck parallel zu messen.

Auch beim CHIT wird analog zum IBS-SSS-CH die Augenscheinvalidität für die zwei Altersgruppen separat überprüft, um eine mögliche Altersdiskriminierung auszuschließen. Für die erste Altersgruppe beträgt der Durchschnittswert 6,3. In der zweiten Gruppe liegt der Gesamtscore bei 7,3. Der t-Test ergibt einen p-Wert von 0,1623 und zeigt somit an, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen gibt. Auf die fünf Fragen bezogen liegen aber beide Altersgruppen pro Frage im Durchschnitt unter 2. In Abbildung 16 sind die Gesamtscores der beiden Altersgruppen im Streudiagramm mit korrespondierenden Durchschnittslinie dargestellt.

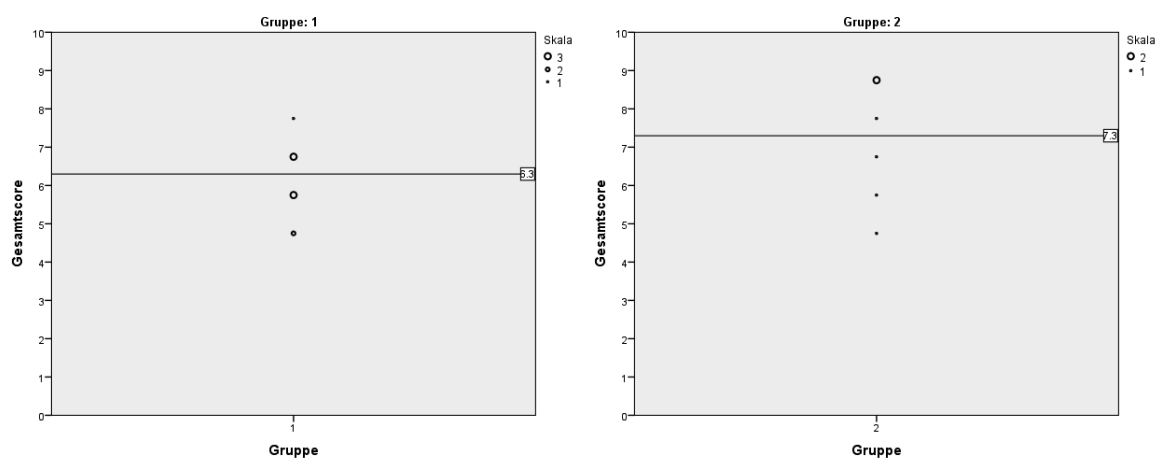


Abbildung 16: Augenscheinvalidität des CHIT: Vergleich der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl beider Altersgruppen. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

3.1.2.2 Inhaltsvalidität

Die Inhaltsvalidität wurde beim CHIT mit der gleichen Vorgehensweise wie beim IBS-SSS-CH überprüft. Dabei wurden den PatientInnen nach Abschluss des H₂-CH₄-Atemtests (180 Minuten nach Einnahme des Testkohlenhydrats) zwei Fragen gestellt. Für jede Frage stehen drei Antwortmöglichkeiten zur Wahl, denen ein Zahlenwert von 1 bis 3 zugeordnet wird: „ja“=1, „mittelmäßig“=2 und „nein“=3. Basierend auf der Content Validity Ratio (CVR) nach Lawshe kann Inhaltsvalidität bestätigt werden, wenn mehr als die Hälfte der PatientInnen die Fragen mit „ja“ beantwortet hat. Dies ist erfüllt, wenn die $CVR \geq 0$ ist. (53)

Die erste Frage soll dabei überprüfen, ob der CHIT die für die PatientInnen wesentlichen Symptome erfasst. Alle 15 PatientInnen haben darauf mit „ja“ geantwortet. Das ergibt eine CVR von 1 und damit ist die Anforderung von $CVR \geq 0$ eindeutig erfüllt. In Abbildung 17 ist die Häufigkeitsverteilung der Antworten für beide Fragen veranschaulicht.

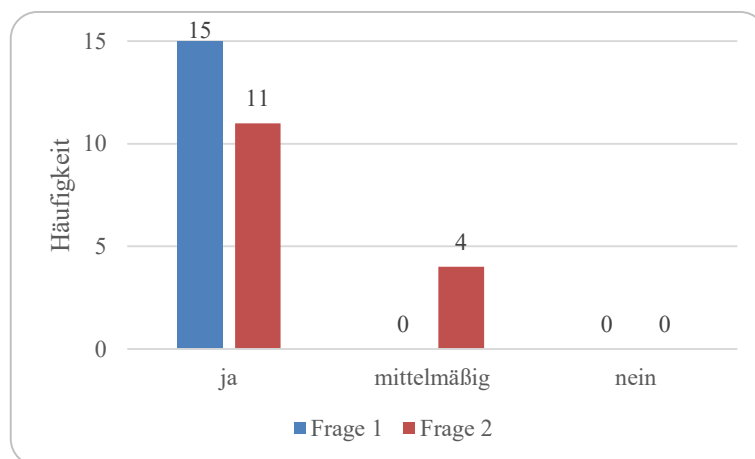


Abbildung 17: Inhaltsvalidität des CHIT: Häufigkeitsverteilung der Antworten auf die Fragen 1 und 2

Die zweite Frage dient der Überprüfung, ob die PatientInnen die Fragen im CHIT für sinnvoll erachten, um ihre Symptome mitzuteilen. Darauf haben 11 PatientInnen mit „ja“ geantwortet. Die übrigen 4 PatientInnen haben als Antwort „mittelmäßig“ angegeben. Daraus ergibt sich eine CVR von 0,47.

Auch beim CHIT wird die Inhaltsvalidität auf eine mögliche Altersdiskriminierung geprüft. Für die erste Gruppe ergibt sich dabei ein durchschnittlicher Gesamt-Score von 2,1. Für die zweite Gruppe liegt der durchschnittliche Gesamt-Score bei 2,5. Der t-Test

ergibt einen p-Wert von 0,1089 und zeigt somit an, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen gibt. Die CVR für die erste Gruppe beläuft sich bei Frage eins auf 1,00 und für Frage zwei auf 0,78. Bei der zweiten Altersgruppe beträgt die CVR für die erste Frage 1,00 und für die zweite Frage 0. Damit ist die Bedingung $CVR \geq 0$ für beide Altersgruppen für beide Fragen erfüllt. Die CVRs können Tabelle 6 entnommen werden.

	Alle	Gruppe 1	Gruppe 2
Frage 1	1,00	1,00	1,00
Frage 2	0,47	0,78	0

Tabelle 6: Content Validity Ratios (CVR) für die Überprüfung der Inhaltsvalidität vom CHIT für das gesamte PatientInnenkollektiv und die zwei separaten Altersgruppen (Gruppe 1: 18-29 Jahre; Gruppe 2: 61-76 Jahre)

3.1.2.3 Konvergenz- und Diskriminanzvalidität

Die Konvergenz- und Diskriminanzvalidität für den CHIT werden mithilfe von drei Multitrait-Multimethod-Matrizen nach Campbell und Fiske geprüft. (54) Wie bei der Validierung des IBS-SSS-CH wird auch hier das Cohen's Kappa als Übereinstimmungsmaß verwendet und das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur auf 0,0056 festgelegt.

Beim CHIT ist entscheidend, dass er in der Lage ist die Ausprägung, sowie die Dynamik der Symptome adäquat zu messen. Daher wird auf einen rein qualitativen Vergleich mit der Anamnese verzichtet. Stattdessen werden drei semi-quantitative Vergleiche durchgeführt, bei denen die Symptomstärke - gemessen mittels CHIT und erfragt im Anamnesegespräch - in eine vierstufige Skala überführt wird. Die Vergleiche beziehen sich 1.) auf den Zeitpunkt vor Einnahme des Testkohlenhydrats (0 Minuten), 2.) auf den Zeitraum zwischen 30 und 120 Minuten und 3.) auf den Zeitpunkt nach Abschluss des Tests (180 Minuten).

Zeitpunkt 0'		Anamnese (Methode A)					CHIT (Methode B)				
		Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit	Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit
Anamnese (Methode A)	Schmerz	-									
	Blähung	0,211	-								
		1,000									
	Flatulenz	0,286	0,189	-							
		0,371	0,000								
	Diarrhoe	-	-	-	-	-					
CHIT (Methode B)	Übelkeit	0,211	0,054	0,302	-	-					
		1,000	0,000	0,071	-	-					
	Schmerz	0,286	-0,216	-0,154	-	-0,047	-				
		0,371	0,000	1,000	-	0,029					
	Blähung	0,107	0,000	0,211	-	-0,071	0,211	-			
		0,000	1,000	0,000	-	0,000	0,000				
Flatulenz	-0,111	-0,111	-0,098	-	-0,034	-0,098	0,338	-			
	1,000	0,000	1,000	-	0,133	1,000	0,000				
Diarrhoe	0,444	0,167	0,634	-	0,483	-0,098	-0,103	-0,071	-		
	0,200	0,000	0,133	-	1,000	1,000	0,000	1,000			
Übelkeit	0,762	0,054	0,423	-	0,302	0,423	0,211	-0,098	0,634	-	
	0,029	0,000	0,257	-	1,000	0,257	0,000	1,000	0,133		

Tabelle 7: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese zum Zeitpunkt 0 Minuten (Erklärung siehe Text)

In Tabelle 7 ist die Multitrait-Multimethod-Matrix für den CHIT zum Zeitpunkt 0 Minuten dargestellt. Vorweg ist anzumerken, dass all die Übereinstimmungsmaße, die die Variable Diarrhoe - gemessen durch Anamnese - einbeziehen, nicht berechnet werden können, da es sich bei dieser Variable um eine Konstante handelt.

Zur Bewertung der Konvergenzvalidität zum Zeitpunkt 0 Minuten wurden die Monotrait-Heteromethod-Kappas (gelb) bestimmt. Tabelle 7 kann entnommen werden, dass für keines der Symptome ein statistisch signifikantes Kappa vorliegt.

Für die Diskriminanzvalidität werden zunächst die Heterotrait-Monomethod-Kappas (grün) begutachtet. Für den CHIT zeigen sich statistisch signifikante Überschneidungen zwischen den Symptomen Schmerz-Blähung (0,211), Blähung-Flatulenz (0,338) und Blähung-Übelkeit (0,211), die alle eine leichte Übereinstimmung anzeigen. Die übrigen Heterotrait-Monomethod-Kappas sind entweder nicht statistisch signifikant oder weisen mit einem $\kappa < 0,21$ nur auf eine geringfügige Übereinstimmung hin. Innerhalb der Heterotrait-Heteromethod-Felder liegt lediglich eine statistisch signifikante Überschneidung vor. Die Symptomkombination Flatulenz - bestimmt durch Anamnese - und Blähung - gemessen mittels CHIT - zeigen mit einem Kappa von 0,211 eine leichte Übereinstimmung. Alle anderen Symptomkombinationen weisen keine statistisch signifikanten bzw. keine mindestens als leichte Übereinstimmung ($\kappa \geq 0,21$) aufzufassende Kappas auf.

Zeitraum 30' bis 120'		Anamnese (Methode A)					CHIT (Methode B)				
		Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit	Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit
Anamnese (Methode A)	Schmerz	-									
	Blähung	0,245	-								
		0,179									
	Flatulenz	0,380	0,110	-							
		0,000	0,000								
	Diarrhoe	0,016	0,054	0,157	-						
	1,000	1,000	0,000								
	Übelkeit	0,262	-0,081	-0,023	-0,154	-					
		0,000	0,000	1,000	0,000						
CHIT (Methode B)	Schmerz	0,492	0,324	-0,034	0,038	0,430	-				
		0,000	0,000	0,110	0,000	0,275					
	Blähung	-0,080	0,492	0,375	0,326	-0,207	-0,011	-			
		0,000	0,000	0,089	0,000	0,476	0,005				
	Flatulenz	-0,043	-0,010	0,231	0,328	-0,136	0,104	0,231	-		
		0,000	0,000	0,267	0,000	0,829	0,214	0,267			
	Diarrhoe	0,040	-0,144	-0,082	0,326	-0,011	0,148	-0,071	0,430	-	
		1,000	0,488	0,000	0,085	0,000	0,000	0,000	0,000		
	Übelkeit	0,280	-0,017	-0,094	0,157	0,310	0,326	-0,094	0,038	0,541	-
		0,000	0,000	0,698	0,000	0,114	0,013	0,691	1,000	0,000	

Tabelle 8: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese im Zeitraum 30 bis 120 Minuten (Erklärung siehe Text)

Tabelle 8 zeigt die Multitrait-Multimethod-Matrix für den CHIT im Zeitraum 30 bis 120 Minuten.

Die Monotrait-Heteromethod-Kappas (gelb) sind für die Symptome Schmerz (0,492) und Blähung (0,492) statistisch signifikant und können als mittelmäßige Übereinstimmung

bewertet werden. Die übrigen Symptome zeigen bei der Überprüfung der Konvergenzvalidität keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Zur Überprüfung der Diskriminanzvalidität werden die Heterotrait-Monomethod-Kappas (grün) und Heterotrait-Heteromethod-Kappas (orange) analysiert. Bei den Heterotrait-Monomethod-Kappas zeigen sich für den CHIT statistisch signifikante Übereinstimmungen für die Symptomkombinationen Flatulenz-Diarrhoe (0,430) und Diarrhoe-Übelkeit (0,541). Dies weist auf eine mittelmäßige Übereinstimmung hin. Für die Anamnese liegen statistisch signifikante Übereinstimmungen für die Symptome Schmerz-Flatulenz (0,380) und Schmerz-Übelkeit (0,262) vor. Dies zeigt eine leichte Übereinstimmung an. Die übrigen Heterotrait-Monomethod-Kappas sind entweder statistisch nicht signifikant oder weisen mit einem $\kappa < 0,21$ nur eine geringfügige Übereinstimmung auf.

Bei den Heterotrait-Heteromethod-Kappas sind vier Kombinationen statistisch signifikant. Das erstgenannte Symptom wurde hierbei durch Anamnese und das zweitgenannte mittels CHIT erhoben. Die signifikanten Übereinstimmungen sind: Schmerz-Übelkeit (0,280), Blähung-Schmerz (0,324), Diarrhoe-Blähung (0,326) und Diarrhoe-Flatulenz (0,328). Diese Kappas zeigen eine leichte Übereinstimmung an. Die für die übrigen Kombinationen berechneten Kappas sind entweder statistisch nicht signifikant oder weisen mit einem $\kappa < 0,21$ nur auf eine geringfügige Übereinstimmung hin.

Zeitpunkt 180'		Anamnese (Methode A)					CHIT (Methode B)				
		Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit	Schmerz	Blähung	Flatulenz	Diarrhoe	Übelkeit
Anamnese (Methode A)	Schmerz	-									
	Blähung	0,324 0,062	-								
	Flatulenz	0,038 0,000	-0,111 0,000	-							
	Diarrhoe	0,104 0,000	-0,019 0,000	0,318 0,200	-						
	Übelkeit	0,423 0,000	0,028 0,000	0,013 1,000	-0,136 0,829	-					
CHIT (Methode B)	Schmerz	1,000 0,000	0,324 0,062	0,038 0,000	0,104 0,000	0,423 0,000	-				
	Blähung	0,038 0,000	0,306 0,000	0,211 0,323	0,318 0,200	-0,184 0,807	0,038 0,000	-			
	Flatulenz	0,196 0,000	0,082 0,000	0,464 0,000	0,643 0,000	-0,071 0,000	0,196 0,000	0,464 0,000	-		
	Diarrhoe	0,104 0,000	-0,165 0,000	-0,136 0,829	0,167 0,257	0,318 0,200	0,104 0,000	-0,136 0,829	-0,071 0,000	-	
	Übelkeit	0,423 0,000	-0,081 0,000	-0,169 0,758	0,318 0,200	0,221 0,275	0,423 0,000	-0,169 0,758	-0,091 0,000	0,318 0,200	-

Tabelle 9: Konvergenz- und Diskriminanzvalidität des CHIT: Multitrait-Multimethod-Matrix für den Vergleich von CHIT und persönlicher Anamnese zum Zeitpunkt 180 Minuten (Erklärung siehe Text)

Die Multitrait-Multimethod-Matrix für den CHIT zum Zeitpunkt 180 Minuten ist in Tabelle 9 dargestellt.

Zur Prüfung der Konvergenzvalidität wurden die Monotrait-Heteromethod-Kappas (gelb) bestimmt. Für Schmerz (1,000), Blähung (0,306) und Flatulenz (0,464) zeigt sich eine statistisch signifikante Übereinstimmung zwischen CHIT und Anamnese. Beim Symptom Schmerz liegt sogar eine perfekte Übereinstimmung zwischen den zwei Messmethoden vor. Bei Blähung handelt es sich um eine leichte und bei Flatulenz um eine mittelmäßige Übereinstimmung. Die übrigen zwei Symptome zeigen keine statistisch signifikante Übereinstimmung.

Für die Überprüfung der Diskriminanzvalidität werden zuerst die Heterotrait-Monomethod-Kappas (grün) analysiert. Beim CHIT zeigen sich hier für die Symptomkombinationen Schmerz-Übelkeit (0,423) und Blähung-Flatulenz (0,464) statistisch signifikante Überschneidungen, die als mittelmäßige Übereinstimmung eingestuft werden können. Bei der Anamnese gibt es statistisch signifikante Überschneidungen zwischen Schmerz und Übelkeit (0,423), die ebenfalls als mittelmäßige Übereinstimmung angesehen werden können. Die übrigen Symptomkombinationen sind entweder statistisch nicht signifikant oder zeigen keine Übereinstimmung mit $\kappa < 0,21$.

Als nächstes werden die Heterotrait-Heteromethod-Kappas zwischen Anamnese und CHIT analysiert. Hier zeigt sich bei drei Kombinationen eine statistisch signifikante Überschneidung. Das erstgenannte Symptom ist dabei durch Anamnese bestimmt und das zweitgenannte Symptom mittels CHIT gemessen. Die Übereinstimmungen zeigen sich bei Schmerz-Übelkeit (0,423), Diarrhoe-Flatulenz (0,643) und Übelkeit-Schmerz (0,423). Diese Überschneidungen sind als mittelmäßige bzw. bedeutende Übereinstimmung zu klassifizieren. Bei den weiteren Kombinationen zeigt sich entweder keine relevante Übereinstimmung ($\kappa < 0,21$) oder sie verfehlen das nötige Signifikanzniveau.

3.2 Prospektive Analyse

Im Rahmen der prospektiven Analyse werden die Ergebnisse der validierten Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT untersucht. Dabei wird der Fokus insbesondere auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen signifikantem Anstieg bzw. Gipfel der erfassten Symptome und dem signifikanten Anstieg bzw. Gipfel der H₂-CH₄-Messung gelegt. Das PatientInnenkollektiv wird hierbei basierend auf den Ergebnissen des Atemtests in Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende unterteilt, um Verzerrungen zu vermeiden und einen Vergleich der Subgruppen zu ermöglichen. Außerdem wird die Beziehung zwischen anamnestischen Symptomen aus dem IBS-SSS-CH und den während des Tests mittels CHIT gemessenen Symptomen analysiert. Grundlage der Analyse sind die Testergebnisse von 50 konsekutiven PatientInnen, die sich ab dem 02. Mai 2017 zur Durchführung eines H₂-CH₄-Atemtests in der Klinik für Gastroenterologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorgestellt haben. Wie Tabelle 10 zeigt sind unter den 50 untersuchten PatientInnen 32 Frauen (64%) und 18 Männer (36%).

	N	Prozent
weiblich	32	64
männlich	18	36
Gesamt	50	100

Tabelle 10: Geschlechterverteilung im PatientInnenkollektiv für die prospektive Analyse

Die Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung der PatientInnen kann Tabelle 11 entnommen werden. Das durchschnittliche Alter liegt bei 46 Jahren mit einem Median von 49 Jahren und einer Standardabweichung von 21 Jahren. Die jüngsten PatientInnen waren zum Untersuchungszeitpunkt 18 Jahre alt und die ältesten PatientInnen 78 Jahre alt.

	M	MD	SD	Min	Max
Alter	46	49	21	18	78

Tabelle 11: Lage- und Streuungsmaße der Altersverteilung im PatientInnenkollektiv für die prospektive Analyse (Angaben in Jahre)

Von den 50 konsekutiven Untersuchungen wurden 29 mit dem Testkohlenhydrat Laktose und 21 mit dem Testkohlenhydrat Fruktose durchgeführt. Unter allen PatientInnen wurde bei 22 eine Malabsorption nachgewiesen. Dabei handelt es sich um 15 Frauen und 7

Männer. Es sind jeweils 11 PatientInnen von einer Laktosemalabsorption bzw. einer Fruktosemalabsorption betroffen. Bei 28 PatientInnen ist der Test negativ ausgefallen und es konnte keine Malabsorption diagnostiziert werden. Diese Verteilung kann Tabelle 12 entnommen werden.

	Malabsorption		Summe
	ja	nein	
Laktose	11	18	29
Fruktose	11	10	21
Summe	22	28	50

Tabelle 12: Anteil der verwendeten Testkohlenhydrate und diagnostizierten Malabsorptionen im PatientInnenkollektiv der prospektiven Analyse

Unter den 22 Malabsorbierenden sind 6 Methan-ProduzentInnen. Das bedeutet, dass der Darm dieser PatientInnen mit methanbildenden Mikroorganismen besiedelt ist, welche aus dem freigesetzten Wasserstoff Methan bilden. Dies entspricht einer Quote von Methan-ProduzentInnen von ca. 27%. 2 der 6 Methan-ProduzentInnen sind reine Methanproducer und zeigen keinen positiven H₂-Atemtest.

Wie zuvor bereits erwähnt muss eine Malabsorption nicht zwangsläufig zu den Symptomen einer Intoleranz führen, sondern kann auch subklinisch verlaufen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Symptom-Messung mittels CHIT parallel zum Atemtest. Der CHIT dient dazu PatientInnen zu identifizieren, die sensitiv auf das Testkohlenhydrat reagieren. Eine Sensitivität liegt vor, wenn während des Toleranztests zumindest ein Symptom im CHIT um $VAS \geq 20$ mm ansteigt.

		Malabsorption		Summe
		ja	nein	
Sensitivität	ja	16	9	25
	nein	6	19	25
Summe		22	28	50

Tabelle 13: Anteil der sensitiven und malabsorbierenden PatientInnen im PatientInnenkollektiv der prospektiven Analyse

Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit von Malabsorption und Sensitivität der 50 PatientInnen in einer Vierfeldertafel. 22 PatientInnen haben eine Malabsorption und 28 PatientInnen haben keine Malabsorption. 25 PatientInnen reagieren nicht sensitiv auf das Testkohlenhydrat

und 25 PatientInnen zeigen eine Sensitivität. Die 25 sensitiven PatientInnen sind die Gruppe, bei der eine Diät als Therapie infrage kommt. Insgesamt gibt es 16 PatientInnen, bei denen sowohl eine Malabsorption als auch eine Sensitivität vorliegt. Bei 19 PatientInnen kann weder eine Malabsorption noch eine Sensitivität nachgewiesen werden. 6 PatientInnen haben einen positiven H₂-CH₄-Atemtest, allerdings ohne dabei signifikante Symptome zu zeigen. Analog gibt es 9 PatientInnen, die einen negativen H₂-CH₄-Atemtest haben, aber signifikante Symptome während des Toleranztests entwickeln.

3.2.1 Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H₂-CH₄-Anstieg

In diesem Abschnitt wird der zeitliche Zusammenhang zwischen dem signifikanten Anstieg der kumulierten Symptome und dem signifikanten Anstieg der kombinierten H₂-CH₄-Messung untersucht. Hierbei wird nur die Subgruppe der 22 PatientInnen mit nachgewiesener Malabsorption einbezogen, da die übrigen PatientInnen definitionsgemäß keinen signifikanten Anstieg in der H₂-CH₄-Messung vorweisen. Von diesen 22 PatientInnen zeigen 6 innerhalb des Untersuchungszeitraums von 180 Minuten keinen signifikanten Anstieg von Symptomen. Einer dieser Patienten entwickelte erst nach 9 Stunden signifikante Symptome, wobei die restlichen 5 PatientInnen auch nach 9 Stunden keine signifikanten Symptome im CHIT angaben. Es ergibt sich somit eine Grundgesamtheit von 16 PatientInnen, die sowohl einen signifikanten Anstieg in der Symptomerfassung als auch im H₂-CH₄-Atemtest vorweisen.

Als Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der Symptome wurde der Zeitpunkt des frühesten signifikanten Anstiegs eines der Symptome definiert. Analog dazu wurde für den Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der H₂-CH₄-Messung der Zeitpunkt des frühesten signifikanten Anstiegs eines der Gase herangezogen. Diese Definitionen wurden gewählt, weil die wissenschaftliche Hypothese überprüft werden soll, ob der Zeitpunkt der signifikanten Symptomentstehung mit dem Zeitpunkt der signifikanten Gasentwicklung zusammenfällt.

Tabelle 14 zeigt die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der Symptome und des H₂-CH₄-Tests. Am häufigsten tritt der signifikante Anstieg der Symptome nach 60 Minuten auf. Der Mittelwert der 16 PatientInnen liegt bei 75 Minuten mit einer Standardabweichung von 44 Minuten. Die Spannweite des signifikanten Anstiegs der Symptome erstreckt sich über den gesamten Untersuchungszeitraum von 30 bis 180 Minuten. Auch der signifikante Anstieg der H₂-CH₄-Messung zeigt sich am häufigsten nach 60 Minuten. Wobei hier der Mittelwert mit 94 Minuten etwa 20 Minuten später liegt als bei der Symptommessung. Die Standardabweichung beträgt 60 Minuten und auch hier umfasst die Spannweite den gesamten Untersuchungszeitraum von 30 bis 180 Minuten.

	M	D	SD	Min	Max
Symptome	75	60	44	30	180
H₂-CH₄-Messung	94	60	60	30	180

Tabelle 14: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der kumulativen Symptome und der kombinierten H₂-CH₄-Messung (Angaben in Minuten)

Abbildung 18 veranschaulicht die zeitliche Verteilung des signifikanten Anstiegs der Symptome und des H₂-CH₄-Tests. Hier wird deutlich, dass sowohl Symptome als auch H₂-CH₄-Test am häufigsten nach 60 Minuten einen signifikanten Anstieg verzeichnen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass der signifikante Anstieg von Symptomen und H₂-CH₄-Test zeitlich zusammenfallen. Um diese Hypothese weiter zu untersuchen wird im Folgenden eine Regressionsanalyse durchgeführt und beschrieben.

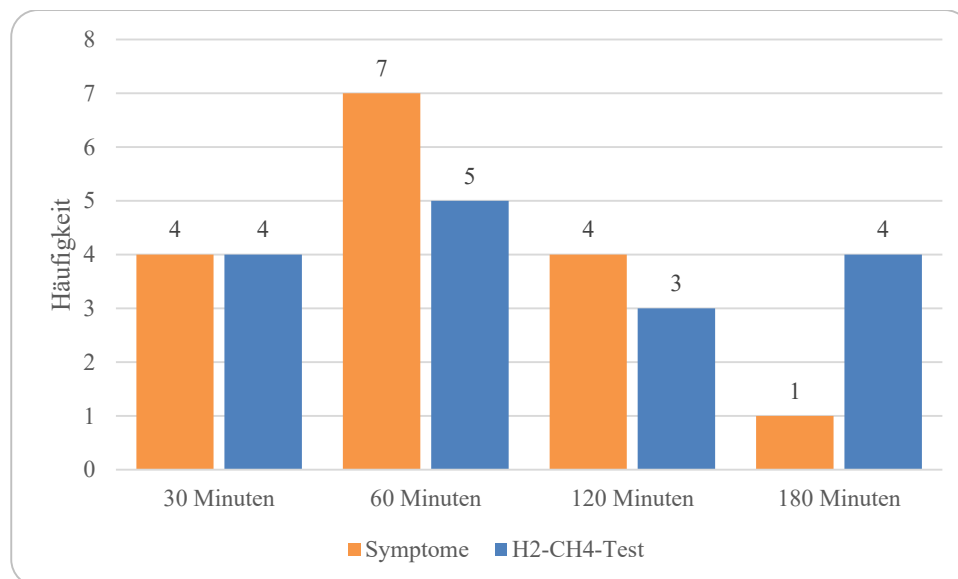


Abbildung 18: Zeitliche Verteilung des signifikanten Anstiegs der kumulativen Symptome und der kombinierten H₂-CH₄-Messung

Bei dieser Regression wird der Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der Symptome als abhängige Variable (Y-Variable) gewählt und der Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs des H₂-CH₄-Tests als unabhängige Variable (X-Variable) festgelegt. Die vollständige Regressionsgleichung ist in Formel 3 dargestellt.

$$t_{\text{Symptome}} = 53,033 + 0,234 * t_{\text{Gas}} + e_i \quad (\text{Formel 3})$$

Die Variable t_{Symptome} beschreibt dabei den Zeitpunkt des signifikanten Anstiegs der Symptome. Die Konstante der Regression beträgt 53,033 und ist auf dem 5%-Signifikanzniveau abgesichert (p-Wert=0,021). Der Regressionskoeffizient für den Faktor t_{Gas} (Zeitpunkt des signifikanten Gas-Anstiegs) beträgt 0,234 und ist nicht statistisch signifikant (p-Wert=0,227). Die Variable e_i stellt die stochastische Komponente der Regressionsgleichung dar, also die Residuen, die sich als Differenz aus wahren Werten und mittels Regression geschätzten Werten ergibt. Abbildung 19 dient der Überprüfung, ob die Residuen der Regression normalverteilt sind. In dem Histogramm lässt sich erkennen, dass die Residuen recht deutlich von der eingezeichneten Normalverteilung abweichen.

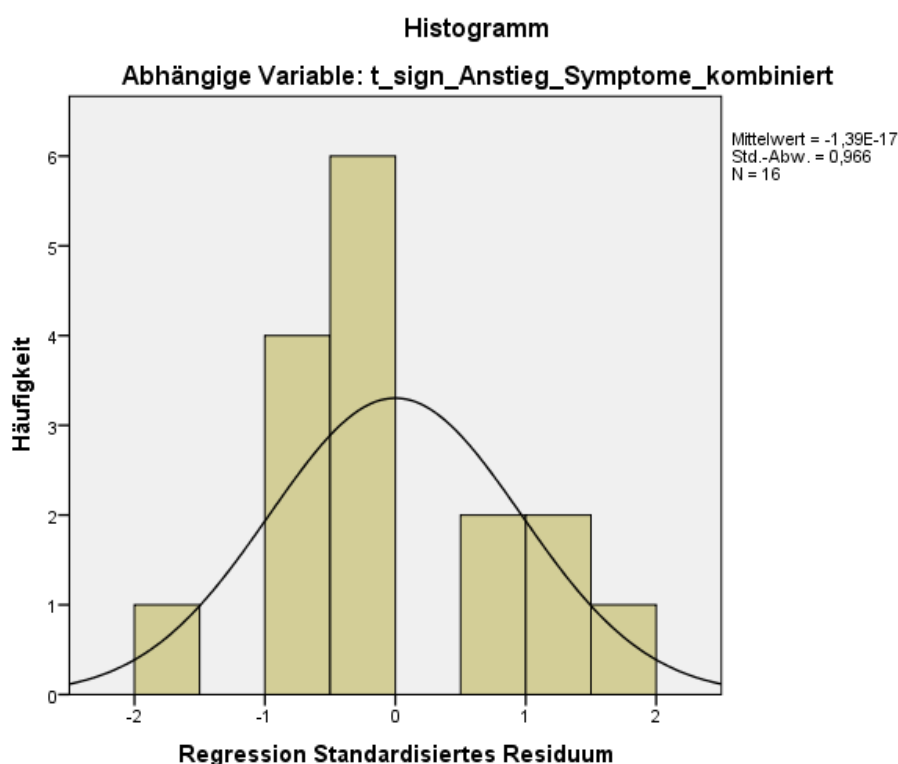


Abbildung 19: Verteilung der Residuen der Regression aus Formel 3 (zeitlicher Zusammenhang von signifikantem Symptomanstieg und signifikantem H_2 - CH_4 -Anstieg) im Vergleich zur Normalverteilung

Das Bestimmtheitsmaß R^2 der Regression beträgt 0,103 und bedeutet, dass das aufgestellte Regressionsmodell lediglich 10,3% der Varianz erklärt. Der Erklärungsgehalt dieses Modells ist also recht gering. In Abbildung 20 ist die Verteilung der Datenpunkte in einem Streudiagramm mit der eingezeichneten Regressionsgerade dargestellt. Auch bei dieser Darstellung ist offensichtlich, dass das Modell nur sehr beschränkt den Zusammenhang der zwei Variablen erklären kann.

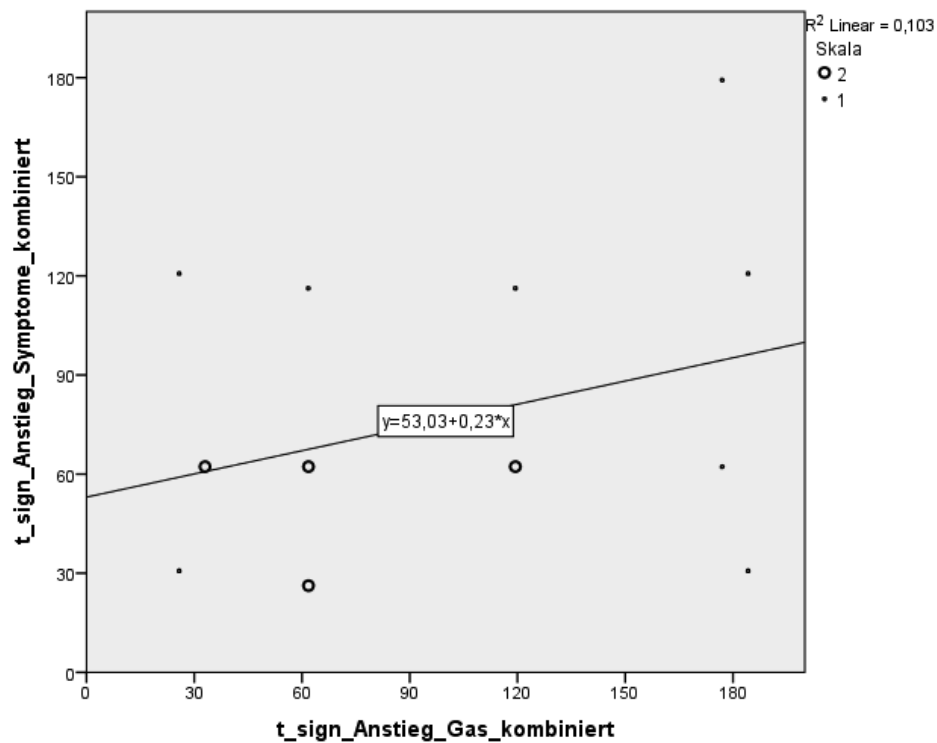


Abbildung 20: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang zwischen signifikantem Symptom-Anstieg und signifikantem H₂-CH₄-Anstieg) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 16 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Zeitpunkt des signifikanten Symptom-Anstiegs und dem Zeitpunkt des signifikanten Gas-Anstiegs beträgt 0,320 und zeigt einen positiven linearen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen an. Allerdings ist der Korrelationskoeffizient mit einem p-Wert von 0,113 statistisch nicht signifikant und somit nicht aussagekräftig.

Das niedrige Signifikanzniveau der Ergebnisse in diesem Teil der Analyse ist nicht zuletzt der kleinen Grundgesamtheit von 16 PatientInnen geschuldet.

Neben der Analyse des Zeitpunkts des signifikanten Symptom-Anstiegs lohnt sich auch ein Blick darauf, welche Symptome wie häufig einen signifikanten Anstieg bei MalabsorberInnen verzeichnet haben. Abbildung 21 kann die Häufigkeitsverteilung der signifikanten Symptome innerhalb der Gruppe der 16 MalabsorberInnen mit signifikantem Symptom-Anstieg entnommen werden. Dabei lässt sich erkennen, dass die Symptome Durchfall (9/16 = 56%), Blähung (12/16 = 75%) und Flatulenz (11/16 = 69%) bei der Mehrzahl der PatientInnen mit Malabsorption auftreten und nach Einnahme des

Testkohlenhydrats signifikant ansteigen. Diesen Symptomen kommt dementsprechend auch die größte klinische Relevanz in der Diagnose von Malabsorptionen zu. Dagegen scheinen die Symptome Schmerz ($5/16 = 31\%$) und insbesondere Übelkeit ($1/16 = 6\%$) von untergeordneter Relevanz für die Diagnose zu sein.

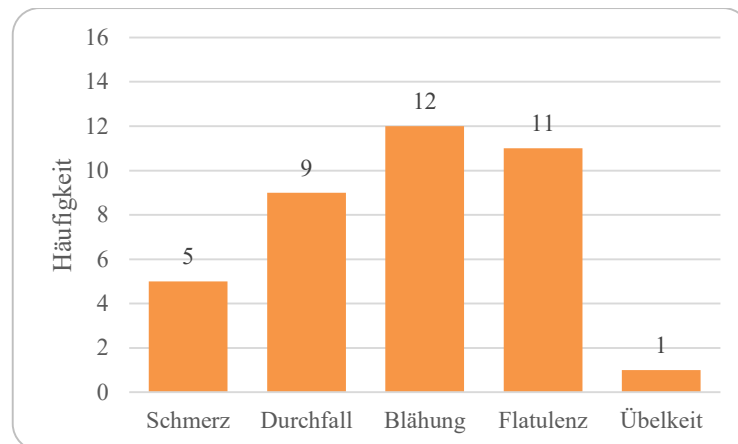


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der Symptome, die im Rahmen der prospektiven Analyse einen signifikanten Anstieg bei den 16 Malabsorbierenden verzeichnet haben ($\Delta VAS \geq 20\text{mm}$ im CHIT)

3.2.2 Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H₂-CH₄-Gipfel

Dieser Teil der prospektiven Analyse befasst sich mit dem zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Symptom-Gipfel und dem H₂-CH₄-Gipfel. Dabei sollen vor allem zwei Hypothesen überprüft werden:

(I) Symptom- und H₂-CH₄-Gipfel fallen zeitlich zusammen. Dies beruht auf der Überlegung, dass die Symptome (teilweise) durch die Gasproduktion und damit verbundene Kolondilatation hervorgerufen werden. Das Maximum der Gasproduktion (H₂-CH₄-Gipfel) und die stärkste Ausprägung der Symptome (Symptom-Gipfel) sollten somit zeitgleich auftreten. Die Symptome Durchfall und Flatulenz stellen dabei Ausnahmen dar. Für diese Symptome wird angenommen, dass sie zeitlich verzögert zum Gas-Gipfel ihre stärkste Ausprägung zeigen. Dies beruht auf der Überlegung, dass die Gasproduktion beginnt, wenn das Testkohlenhydrat das Caecum erreicht, die Symptome aber erst am Ende des Kolons wahrnehmbar werden. Zwischen Gasproduktion und Symptom liegt also die gesamte Kolontransitzeit.

(II) Symptom-Gipfel treten bei sensitiven Nichtmalabsorbierenden früher auf als bei den sensitiven Malabsorbierenden. Dies wird erwartet, weil die Symptome bei den Nichtmalabsorbierenden nicht auf die Pathomechanismen einer Kohlenhydratmalabsorption zurückzuführen sind, sondern auf anderen Ursachen, z.B. Dehnung des Dünndarms, beruhen könnten.

Als Symptom-Gipfel ist der Zeitpunkt des höchsten im CHIT verzeichneten Werts eines jeden Symptoms definiert. In dieser Analyse wird jedes Symptom separat untersucht, weil diese auf verschiedenen Pathomechanismen beruhen könnten und daher auch eine unterschiedliche Entstehungsdynamik erwartet wird. Der Zeitpunkt des Gas-Gipfels ergibt sich als das Maximum der kumulativen Erfassung der endexpiratorischen Messung beider Gase (H₂ und CH₄) in ppm.

In diese Untersuchung werden nur sensitive PatientInnen einbezogen, die bei dem jeweiligen Symptom einen signifikanten Anstieg (VAS \geq 20mm) verzeichnet haben. Um Verzerrungen zu vermeiden und einen Vergleich zu ermöglichen werden Malabsorbierende getrennt von den Nichtmalabsorbierenden untersucht. Diese Einteilung beruht auf einem positiven H₂-CH₄-Atemtest.

Flatulenz

Für das Symptom Flatulenz zeigen insgesamt 15 PatientInnen einen signifikanten Anstieg während des Toleranztests. Davon sind 11 PatientInnen Malabsorbierende, die auch einen signifikanten Anstieg im H₂-CH₄-Atemtest vorweisen. Die übrigen 4 PatientInnen sind Nichtmalabsorbierende.

Tabelle 15 zeigt die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt von Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel für diese zwei Subgruppen. Wenden wir uns zunächst den Malabsorbierenden zu.

Die Malabsorbierenden zeigen den Flatulenz-Gipfel im Durchschnitt 128 Minuten nach Einnahme des Testkohlenhydrats. Am häufigsten tritt der Flatulenz-Gipfel nach 120 Minuten auf. Im Vergleich dazu wird der H₂-CH₄-Gipfel bei den Malabsorbierenden durchschnittlich etwas später, nach 142 Minuten, gemessen. Der H₂-CH₄-Gipfel liegt am häufigsten einen Messzeitpunkt später als der Flatulenz-Gipfel, nach 180 Minuten, vor.

	M	D	SD	Min	Max
Malabsorbierend (N=11)					
<i>Flatulenz</i>	128	120	50	30	180
<i>H₂-CH₄-Gipfel</i>	142	180	49	60	180
Nichtmalabsorbierend (N=4)					
<i>Flatulenz</i>	135	180	57	60	180

Tabelle 15: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Flatulenz und H₂-CH₄-Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten)

In Abbildung 22 ist die zeitliche Verteilung der Flatulenz-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel der Malabsorbierenden mit signifikantem Flatulenz-Anstieg als Balkendiagramm dargestellt. Es ist gut zu erkennen, dass zu den ersten beiden Messzeitpunkten (30 und 60 Minuten) nur bei einem kleinen Teil der Malabsorbierenden der Flatulenz- oder H₂-CH₄-Gipfel erreicht wird. Sowohl die Symptommessung für Flatulenz, als auch der H₂-CH₄-Atemtest zeigen die stärkste Ausprägung gehäuft zu den Zeitpunkten 120 und 180 Minuten nach Einnahme des Testkohlenhydrats. Diese gemeinsame Häufung könnte ein Hinweis auf einen bestehenden positiven Zusammenhang zwischen den Gipfel-Zeitpunkten sein. Zur weiteren Analyse wird im Folgenden eine Regressionsanalyse mit Bestimmung des Korrelationskoeffizienten für die Malabsorbierenden durchgeführt.

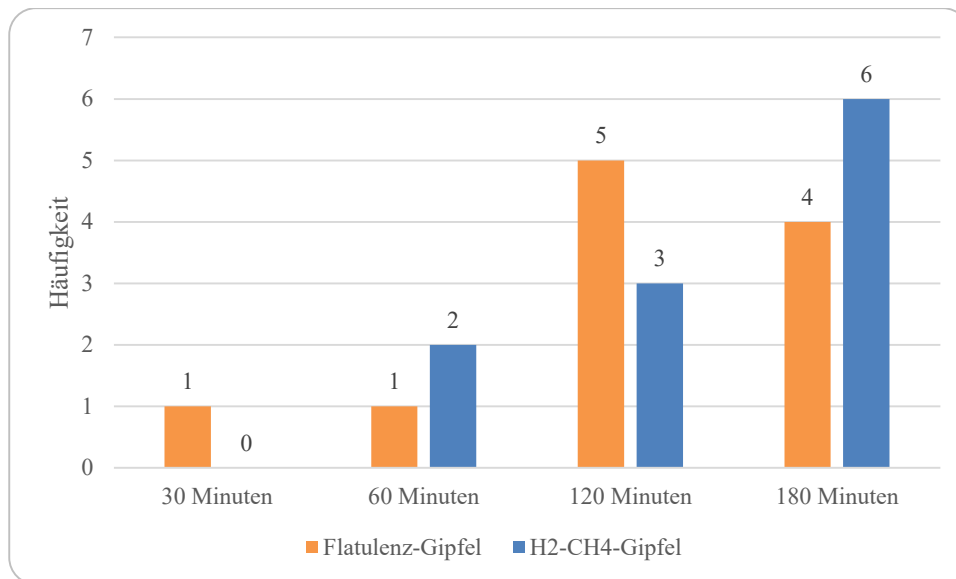


Abbildung 22: Zeitliche Verteilung von Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel der 11 Malabsorbierenden

Bei der Regressionsanalyse wird der Zeitpunkt des Flatulenz-Gipfels als abhängige Variable (Y-Variable) definiert und der Zeitpunkt des H₂-CH₄-Gipfels als unabhängige Variable (X-Variable) festgelegt. In Abbildung 23 sind die Datenpunkte für die 11 Malabsorbierenden in einem Streudiagramm mit eingezeichneter Regressionsgerade dargestellt. In der Grafik lässt sich gut ein Trend erkennen, der auf einen positiven zeitlichen Zusammenhang hindeutet.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten bestätigt den Eindruck eines positiven Zusammenhangs zwischen Flatulenz-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel. Die Korrelation nach Pearson beträgt 0,730 und zeigt somit einen starken positiven Zusammenhang an. Der Korrelationskoeffizient ist mit einem p-Wert von 0,005 hoch signifikant.

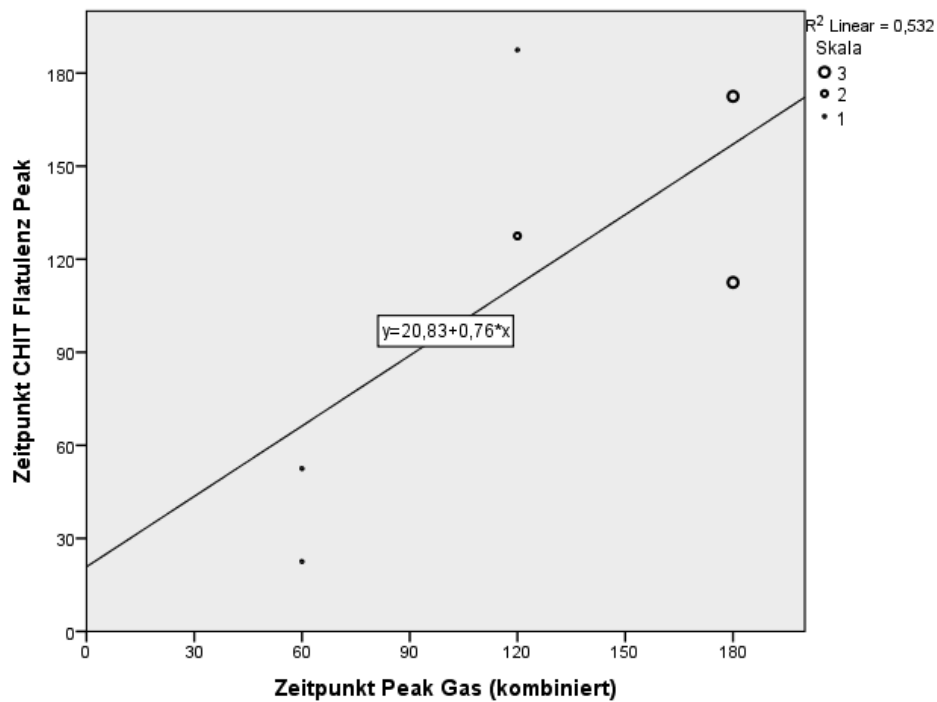


Abbildung 23: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 11 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

Als nächstes werden die 4 PatientInnen mit signifikantem Flatulenz-Anstieg und negativen H₂-CH₄-Atemtest untersucht. Tabelle 15 fasst die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Flatulenz-Gipfels für die Nichtmalabsorbierenden zusammen. Es ist erkennbar, dass der Flatulenz-Gipfel bei den Nichtmalabsorbierenden sowohl im Durchschnitt, als auch im Modus nicht früher als bei den Malabsorbierenden auftritt. Durchschnittlich wird der Flatulenz-Gipfel nach 135 Minuten gemessen. Keiner der Nichtmalabsorber zeigt einen Flatulenz-Gipfel zum Zeitpunkt 30, wohingegen ein/e Malabsorber/in schon nach 30 Minuten den Flatulenz-Gipfel erreicht.

Blähung

Als nächstes wird das Symptom Blähung behandelt. Insgesamt verzeichnen 16 PatientInnen einen signifikanten Anstieg für Blähungen während des Provokationstests. Davon sind 12 Malabsorbierende und 4 Nichtmalabsorbierende.

Tabelle 16 zeigt die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt von Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel. Bei den Malabsorbierenden kommen Blähung-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel im

Durchschnitt zum gleichen Zeitpunkt, nach 123 Minuten, vor. Am häufigsten tritt der Blähung-Gipfel nach 120 Minuten auf, der häufigste H₂-CH₄-Gipfel liegt mit 180 Minuten später. Die Übereinstimmung der Durchschnittswerte und Ähnlichkeit der übrigen Maße suggeriert einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel.

	M	D	SD	Min	Max
Malabsorbierend (N=12)					
<i>Blähung</i>	123	120	52	30	180
<i>H₂-CH₄-Gipfel</i>	123	180	58	30	180
Nichtmalabsorbierend (N=4)					
<i>Blähung</i>	105	120	30	60	120

Tabelle 16: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Blähung und H₂-CH₄-Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten)

Abbildung 24 zeigt die zeitliche Verteilung von Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel für die Malabsorbierenden. Die Anzahl der Gipfel zu den jeweiligen Zeitpunkten ist für Blähung und H₂-CH₄-Messung vergleichbar. Auch hier wird deutlich, dass es einen zeitlichen Zusammenhang zu geben scheint. Um dies weiter zu untersuchen, wird im Folgenden eine Regressionsanalyse durchgeführt.

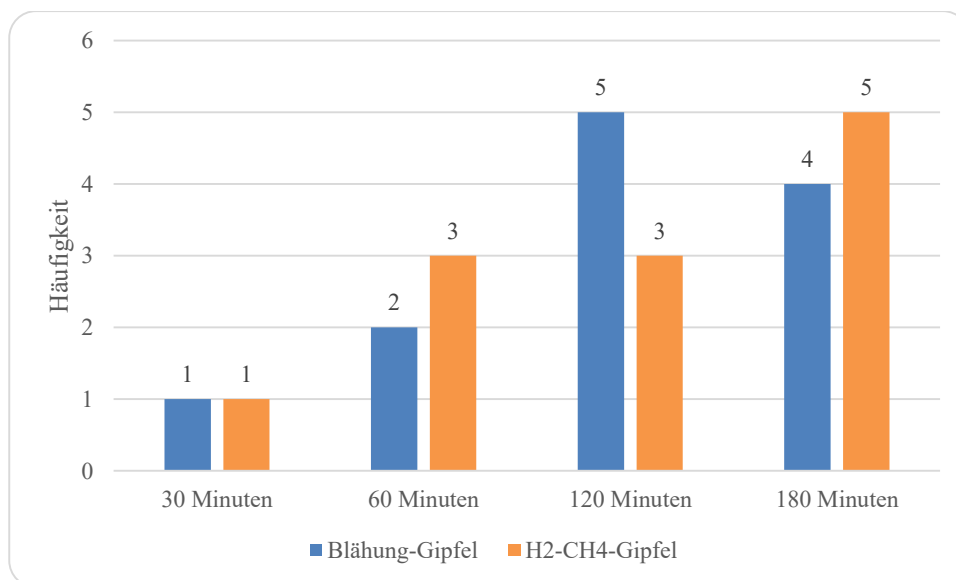


Abbildung 24: Zeitliche Verteilung von Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel für die 12 Malabsorbierenden

Abbildung 25 stellt die Verteilung der Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel in Form eines Streudiagramms dar. Die korrespondierende Regressionsgerade ist eingezeichnet. Auch wenn die Schwankung der Datenpunkte um die Regressionsgerade größer ist als beim

Symptom Flatulenz, zeigt sich ein Trend, der einen positiven zeitlichen Zusammenhang nahelegt. Das Bestimmtheitsmaß des Modells liegt bei 0,238. Der Korrelationskoeffizient (0,488) weist ebenfalls auf einen positiven zeitlichen Zusammenhang zwischen Blähung-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel hin, ist allerdings mit einem p-Wert von 0,054 statistisch nicht signifikant.

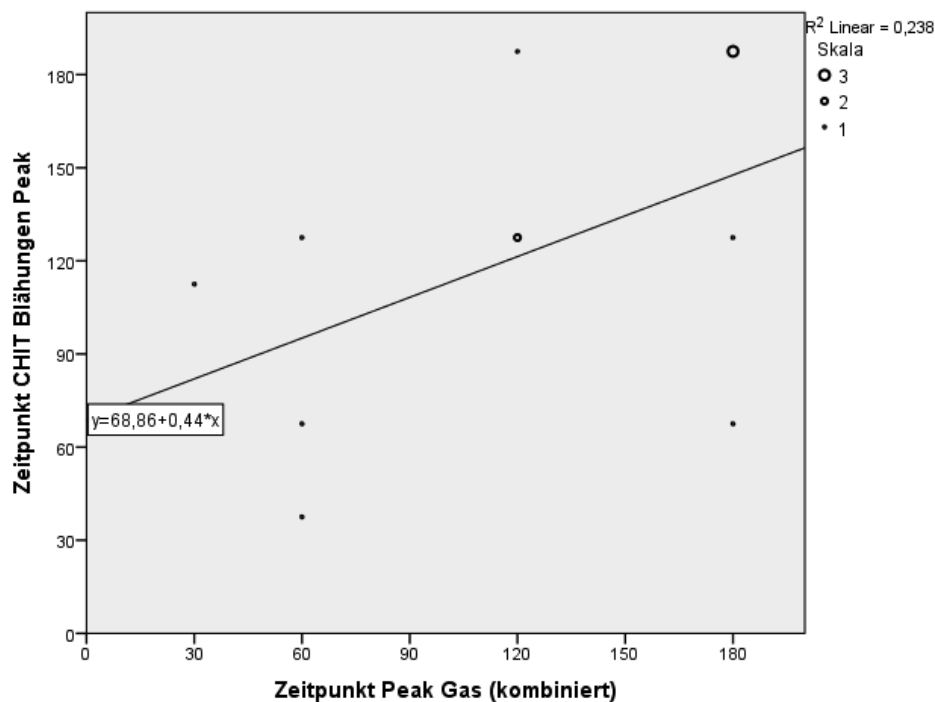


Abbildung 25: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Blähung- und H₂-CH₄-Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 12 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

Insgesamt zeigen 4 PatientInnen einen signifikanten Anstieg beim Symptom Blähung, allerdings ohne einen positiven H₂-CH₄-Atemtest vorzuweisen. Im Vergleich zu den Malabsorbierenden tritt der Blähung-Gipfel nicht später auf (105 Minuten). Am häufigsten liegt der Blähung-Gipfel nach 120 Minuten vor.

Durchfall

Von den Untersuchten verzeichnen 10 PatientInnen während des Toleranztests einen signifikanten Anstieg beim Symptom Durchfall. Davon zeigen 9 PatientInnen einen positiven H₂-CH₄-Test und sind daher Malabsorbierende. Lediglich 1 PatientIn zeigt trotz signifikantem Durchfall-Anstieg keinen positiven Atemtest.

Die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt von Durchfall- und H₂-CH₄-Gipfel sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Der Durchfall-Gipfel kommt bei den Malabsorbierenden durchschnittlich nach 120 Minuten vor. Dies ist zeitgleich mit der durchschnittlichen Messung des H₂-CH₄-Gipfels. Bei Betrachtung des Modus zeigt sich allerdings ein Unterschied. Am häufigsten wird der Durchfall-Gipfel ebenfalls nach 120 Minuten verzeichnet, aber der H₂-CH₄-Gipfel wird am häufigsten bereits nach 60 Minuten gemessen. Diese zeitliche Überschneidung könnte ein Hinweis auf einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Durchfall- und H₂-CH₄-Gipfel sein, der in der folgenden Regressionsanalyse weiter untersucht wird.

	M	D	SD	Min	Max
Malabsorbierend (N=9)					
<i>Durchfall</i>	120	120	42	60	180
<i>H₂-CH₄-Gipfel</i>	120	60	60	60	180
Nichtmalabsorbierend (N=1)					
<i>Durchfall</i>	120	120	-	120	120

Tabelle 17: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Durchfall und H₂-CH₄-Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten)

Das Regressionsmodell hat mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,281 einen geringen Erklärungsgehalt. In Abbildung 26 ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Durchfall-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel als Streudiagramm mit Regressionsgerade dargestellt. In dem Diagramm lässt sich ein gewisser Trend ablesen, der einen positiven zeitlichen Zusammenhang darstellt. Auch der Korrelationskoeffizient (0,530) weist auf einen positiven Zusammenhang hin. Mit einem p-Wert von 0,071 ist er nicht signifikant.

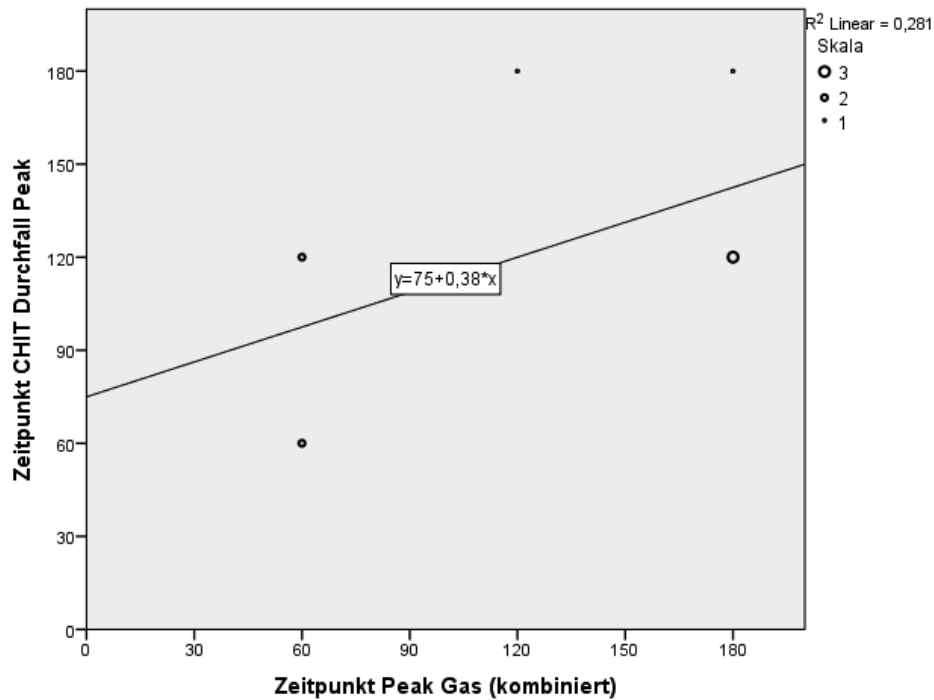


Abbildung 26: Grafische Veranschaulichung der Regression (zeitlicher Zusammenhang Durchfall- und H₂-CH₄-Gipfel) und der zugrundeliegenden Datenpunkte der 9 Malabsorbierenden. Bei sich überlagernden Datenpunkten wird die Zahl der PatientInnen, die diesem Punkt entsprechen, durch die Größe des Symbols charakterisiert (siehe Legende)

Schmerz

Beim Symptom Schmerz verzeichnen insgesamt 9 PatientInnen einen signifikanten Anstieg. 5 davon sind Malabsorbierende mit einem positiven H₂-CH₄-Test. Die übrigen 4 PatientInnen haben keinen signifikanten Anstieg im H₂-CH₄-Atemtest.

Tabelle 18 fasst die Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt von Schmerz- und H₂-CH₄-Gipfel dieser Gruppe zusammen. Bei den Malabsorbierenden tritt der Schmerz-Gipfel durchschnittlich nach 144 Minuten auf. Nach 120 Minuten liegt der Schmerz-Gipfel am häufigsten vor.

Der H₂-CH₄-Gipfel wird durchschnittlich ebenfalls nach 144 Minuten gemessen und kommt am häufigsten nach 180 Minuten vor.

	M	D	SD	Min	Max
Malabsorbierend (N=5)					
<i>Schmerz</i>	144	120	33	120	180
<i>H₂-CH₄-Gipfel</i>	144	180	54	60	180
Nichtmalabsorbierend (N=4)					
<i>Schmerz</i>	143	180	75	30	180

Tabelle 18: Lage- und Streuungsmaße für den Zeitpunkt des Gipfels von Schmerz und H₂-CH₄-Messung für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende (Angaben in Minuten)

Trotz der Übereinstimmung der Lage- und Streuungsmaße ist die Regressionsanalyse für die Malabsorbierenden wenig aussagekräftig. Im Streudiagramm lässt sich kein Trend ablesen. Der Erklärungsgehalt der Regression ist $R^2 = 0,375$ und die Konstante sowie der Koeffizient des Regressionsmodells sind statistisch nicht signifikant. Der Korrelationskoeffizient ist mit einem p-Wert von 0,136 ebenfalls nicht statistisch signifikant und nicht aussagekräftig. Somit kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schmerz-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel gezeigt werden.

Die 4 Nichtmalabsorbierenden mit einem signifikanten Schmerz-Anstieg, zeigen den Schmerz-Gipfel im Durchschnitt nach 143 Minuten. Dies entspricht in etwa dem durchschnittlichen Zeitpunkt der Malabsorbierenden. Am häufigsten tritt der Schmerz-Gipfel bei den Nichtmalabsorbierenden am Ende des Untersuchungszeitraums (180 Minuten) auf.

Übelkeit

Nur 3 PatientInnen zeigen im Laufe des Toleranztests einen signifikanten Anstieg des Symptoms Übelkeit. Davon zeigen 2 PatientInnen eine Malabsorption. Bei einer Grundgesamtheit von N=1 bzw. N=2 ist eine Auswertung der Daten nicht möglich bzw. nicht sinnvoll. Daher wird auf dieses Symptom in diesem Teil der Untersuchung nicht weiter eingegangen.

3.2.3 Korrelation der Symptomstärke von IBS-SSS-CH und CHIT

Im letzten Teil der prospektiven Analyse wird die Korrelation der Symptomstärke zwischen IBS-SSS-CH und CHIT je Symptom bestimmt. Dies dient der Überprüfung, ob die anamnestischen Symptome, die zur Zuweisung geführt haben, durch das Testkohlenhydrat hervorgerufen werden. Die anamnestische Symptomstärke wird hierbei mittels IBS-SSS-CH in mm ermittelt. Die Symptomstärke während des Toleranztest ist das maximale Delta in mm, das im CHIT gemessen wird.

Für die Untersuchung werden ausschließlich PatientInnen herangezogen, die im CHIT einen signifikanten Anstieg ($\Delta \geq 20$ mm auf der VAS) des jeweiligen Symptoms vorgewiesen haben. Dies beruht auf der Überlegung, dass geringere Anstiege als normale Schwankungen und Hintergrundrauschen angesehen werden können, die die Ergebnisse verwässern würden. Die PatientInnen werden basierend auf dem Ergebnis ihres H₂-CH₄-Atemtests in zwei Gruppen (Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende) unterteilt und separat analysiert.

Die Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Symptomstärke aus IBS-SSS-CH und CHIT für die zwei Subgruppen sind in Tabelle 19 dargestellt. Nur bei den Nichtmalabsorbierenden kann beim Symptom Schmerz eine signifikante Korrelation gefunden werden. Der Korrelationskoeffizient ist hierbei -0,950 und mit einem p-Wert von 0,050 auf dem 5%-Signifikanzniveau abgesichert. Bei den übrigen Symptomen kann in keiner der zwei Gruppen eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

	Schmerz	Durchfall	Blähung	Flatulenz	Übelkeit
Malabsorbierende	0,104	-0,246	0,021	-0,073	-
	0,868	0,523	0,948	0,832	
Nichtmalabsorbierende	-0,950	-	0,696	0,172	-
	0,05		0,304	0,828	

Tabelle 19: Korrelationen zwischen anamnestischen Symptomen (IBS-SSS-CH) und Symptommessung im Rahmen des Provokationstests (CHIT) für sensitive Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende mit korrespondierenden p-Werten

4 Diskussion

In diesem Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Studie interpretiert, diskutiert und in klinischen Kontext gesetzt. Dabei wird zunächst auf die Validierung der zwei Fragebögen IBS-SSS-CH und CHIT eingegangen und im Anschluss die prospektive Analyse thematisiert.

4.1 Validierung

Im Rahmen des Validierungsprozesses wurden zwei Fragebögen für die Erfassung von Symptomen der letzten 10 Tage vor Durchführung eines Kohlehydrattoleranztests (IBS-SSS-CH) bzw. während des H₂-CH₄-Atemtests (CHIT) überprüft. Der IBS-SSS-CH ist ein um drei Symptome (Übelkeit, Durchfall, Flatulenz) erweiterter IBS-SSS Fragebogen. Der CHIT wurde neu entwickelt und erfasst Blähung, Flatulenz, Schmerz, Übelkeit und Diarrhoe auf einer visuellen Analogskala (VAS) unmittelbar vor und bis 3 Stunden nach Einnahme des Testkohlehydrats. Nach publizierten Kriterien wurden in einer Fokusgruppe von 4 FachärztInnen unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung und der Literatur Kohlenhydratintoleranz-assoziierte Symptome identifiziert, sowie die VAS als adäquates Messinstrument bestimmt und die gestellten Fragen als relevant und vollständig, sowie wesentlich/nützlich (Konstruktvalidität) beurteilt. Darauf aufbauend wurden im Rahmen dieser Studie die Augenschein-, Inhalts-, Konvergenz und Diskriminanzvalidität überprüft.

Die Validierung erfolgte anhand der direkten Befragung und Auswertung der in klinischer Routine erhobenen Daten von 15 PatientInnen, die zur Durchführung eines H₂-CH₄-Atemtests in der Klinik für Gastroenterologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz vorstellig wurden. Darunter waren 60% Frauen und 40% Männer im Alter zwischen 18 und 76 Jahren. Die Geschlechterverteilung zugunsten der Frauen spiegelt die klinische Situation wieder, dass mehr Frauen mit dem Verdacht auf eine Kohlenhydratintoleranz zugewiesen werden, als Männer. In einer Diplomarbeit aus dem Jahr 2016, die an der Medizinischen Universitätsklinik Graz verfasst wurde und die Daten von 841 PatientInnen analysiert, die zur Abklärung einer Kohlenhydratintoleranz zugewiesen wurden, lag der Frauenanteil bei 73%. (8) (9)

Die Spannweite des Alters erstreckt sich von 18 bis 78 Jahren und deckt somit vermeintlich ein großes Altersspektrum ab. Allerdings zeigen sich bei genauerer Betrachtung zwei Altersgruppen (18-29 Jahre und 61-78 Jahre) und ein Bereich von 30 bis 60 Jahren, der in diesem PatientInnenkollektiv nicht repräsentiert ist. Auf der einen Seite vermindert diese fehlende Altersklasse die Aussagekraft der Validierung. Auf der anderen Seite bietet diese klare Trennung des PatientInnenkollektivs in zwei Altersgruppen aber auch die Chance, bestimmte Fragestellungen für jüngere und ältere PatientInnen separat zu analysieren, um so eine mögliche Altersdiskriminierung auszuschließen.

Die kleine Grundgesamtheit (N=15) dieser Validierung und der nicht abgedeckte Altersbereich von 30-60 Jahren hat eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie zur Folge.

4.1.1 IBS-SSS-CH

Der IBS-SSS-CH dient der Symptomerfassung der 10 Tage vor dem Kohlenhydratintoleranztest und erfragt dabei im Wesentlichen die fünf Symptome Schmerz, Blähung, Flatulenz, Diarrhoe und Übelkeit mittels VAS.

Augenscheinvalidität

Zur Überprüfung der Augenscheinvalidität wurden den PatientInnen im persönlichen Gespräch Fragen zur Verständlichkeit, Durchführbarkeit und Plausibilität des IBS-SSS-CH gestellt. Wenn die Fragen im Durchschnitt mit „ja“ bzw. „überwiegend ja“ beantwortet wurden, kann Augenscheinvalidität bestätigt werden. Das entspricht für die Fragen 1 bis 5 einem durchschnittlichen Antwortwert ≤ 2 . Diese Bedingung ist für alle fünf Fragen erfüllt. Allerdings fällt die Beantwortung der Fragen 1, 2 und 5 klarer aus, als bei den Fragen 3 und 4. Damit kann zunächst sicher bestätigt werden, dass der IBS-SSS-CH verständlich ist (Frage 1), es eindeutig und klar ist welche Beschwerden mit den Fragen gemeint sind (Frage 2) und, dass mit dem Fragebogen die maßgeblichen Beschwerden erfragt werden (Frage 5).

Bei Frage 3, die darauf abzielt, ob die Fragen nach den Symptomen leicht zu beantworten sind, hat die Mehrzahl der PatientInnen nur mit „überwiegend ja“ geantwortet und der

durchschnittliche Antwortwert liegt bei 1,67. Damit ist die Vorgabe zwar erfüllt, aber es zeigt trotzdem, dass es in diesem Bereich leichte Schwierigkeiten gibt. Die Probleme bei der Beantwortung der Symptomfragen könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Symptome nicht trennscharf sind, sondern ineinander übergehen und sich gegenseitig beeinflussen bzw. bedingen können. So steht beispielsweise ein geblähtes Abdomen sicherlich mit abdominellen Schmerzen und Flatulenz in Verbindung. Diese Überschneidungen erschweren es eine Beschwerde eindeutig einem Symptom zuzuordnen zu können. Dies wird noch dadurch erschwert, dass zwischen dem Auftreten der Symptome und der Abfrage mittels IBS-SSS-CH eine zeitliche Diskrepanz von bis zu 10 Tagen liegen kann, die einen negativen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Symptome hat. Es konnte gezeigt werden, dass der Abruf von gastrointestinalen Symptomen am Ende eines Tages im Vergleich zur zeitnahen Abfrage bereits durch die zeitliche Diskrepanz von wenigen Stunden beeinflusst wird. (61) Dem Problem der Differenzierung der Symptome sollte mit der Möglichkeit mehrere Symptome gleichzeitig angeben zu können entgegengewirkt werden. Trotzdem sollte diskutiert werden, ob zur Verbesserung dieses Umstands das Zusammenfassen verschiedener Symptome sinnvoll sein könnte. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die bessere Beantwortbarkeit der Fragen nicht zu Lasten von klinisch relevanten Informationen gehen darf.

Frage 4 überprüft, wie leicht den PatientInnen das Ankreuzen des Schweregrads der Symptome fällt. Der durchschnittliche Antwortwert dieser Frage beträgt 1,93 und erfüllt damit nur knapp die geforderte Bedingung für Augenscheinvalidität. Die Probleme beim Ankreuzen des Schweregrads könnten auf zwei Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen kann die Verwendung der visuellen Analogskala für einige PatientInnen problematisch sein. Die VAS ist allerdings das in der Literatur empfohlene Verfahren zur Messung der Symptomausprägung im Rahmen von Kohlenhydratintoleranztests. (49) Als Alternative zur VAS könnte eine Likert-Skala verwendet werden, die insbesondere bei Fragebögen für Kinder Anwendung findet. (62) Zum anderen kann das Problem in der Objektivierung der Symptome liegen. Eine subjektiv wahrgenommene Beschwerde in ein objektives System zu überführen ist für die PatientInnen eine schwierige Aufgabe, da jede/r eine individuelle Sensibilität und Toleranz besitzt, die Einfluss auf die Absolutwerte einer objektiven Skala hat. Als Erklärungsansatz scheint es daher als wahrscheinlicher, dass die Schwierigkeiten beim Ankreuzen des Schweregrads der Symptome auf das Problem der Objektivierung von Symptomen zurückzuführen sind und nicht auf der Verwendung der VAS beruhen.

Die ersten fünf Fragen wurden zusätzlich noch für die zwei Altersgruppen separat analysiert, um eine mögliche Altersdiskriminierung bei der Augenscheinvalidität auszuschließen. Im t-Test zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen (p-Wert=0,2871). Für beide Altersgruppen ist die Bedingung für Augenscheinvalidität erfüllt, wenn der jeweilige durchschnittliche Gesamtwert auf die fünf Fragen bezogen wird. Damit kann sichergestellt werden, dass keine Altersdiskriminierung vorliegt.

Die sechste Frage nimmt eine Sonderstellung ein, da ihr ein anderes Bewertungsschema zugrunde liegt. Sie dient der Überprüfung, ob der vom IBS-SSS-CH abgedeckte Zeitraum von 10 Tagen den PatientInnen angemessen scheint. Kein/e PatientIn gab dabei an, dass der Zeitraum zu lang wäre. Auf der anderen Seite empfanden je drei PatientInnen den Zeitraum als „zu kurz“ bzw. „viel zu kurz“. Dies deckt sich mit einem Änderungsvorschlag, den viele PatientInnen bei der offenen Frage 7 gemacht haben. Auch dort wurde mehrfach angemerkt, dass 10 Tage zu kurz seien und dass ein Zeitraum von 2-3 Monaten besser wäre, um die Symptomhistorie vor dem Test angemessen abzudecken. Dies begründeten viele PatientInnen damit, dass ihre Symptome in Phasen - mit zuweilen langen Pausen - auftreten und Schwankungen unterliegen. Dadurch kann es vorkommen, dass PatientInnen in den letzten 10 Tagen vor dem H₂-CH₄-Atemtest beschwerdefrei waren, aber trotzdem in den vorangegangenen Monaten Malabsorptions-assoziierte Symptome gezeigt haben. Dies kann zur Folge haben, dass der IBS-SSS-CH es verfehlt, klinisch relevante Symptome bei PatientInnen zu erfassen. Um die Erfassung relevanter Symptome zu verbessern sollte daher überlegt werden, den Zeitraum, auf den sich der IBS-SSS-CH bezieht, auszuweiten. Allerdings darf der Zeitraum auch nicht zu lang gewählt werden, weil dann das Risiko besteht, dass zum einen klinisch nicht relevante Symptome mit einbezogen werden, die die Ergebnisse des IBS-SSS-CH verwässern könnten, und zum anderen die Reproduzierbarkeit der Symptome mit größerer zeitlicher Diskrepanz immer schwieriger wird. (61)

Neben dem Wunsch, den Zeitraum des IBS-SSS-CH zu verlängern, haben viele PatientInnen den Vorschlag gemacht das Wording des Fragebogens zu ändern. Obwohl der Fragebogen dazu dient die Symptomhistorie der letzten 10 Tage zu erfassen, wird immer nach den Symptomen „derzeit“ gefragt. Dies kann zu Verwirrungen bei den PatientInnen führen und möglicherweise auch eine falsche Beantwortung der Fragen zur Folge haben. Ein einfacher Austausch des Worts „derzeit“ durch den relevanten Zeitraum wird dieses Problem lösen und den Fragebogen eindeutiger gestalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gegenwärtige Fassung des IBS-SSS-CH für die PatientInnen (beider Altersgruppen) verständlich, einfach durchführbar und plausibel ist und somit Augenscheinvalidität bestätigt werden kann. Einzelne Veränderungen können aber für die Zukunft zur weiteren Verbesserung erwogen werden.

Inhaltsvalidität

Die Überprüfung der Inhaltsvalidität vom IBS-SSS-CH erfolgte mithilfe von zwei Fragen, für die jeweils die Content Validity Ratio (CVR) nach Lawshe berechnet wird. (53) Um Inhaltsvalidität bestätigen zu können muss für beide Fragen eine $CVR \geq 0$ vorliegen; dann stufen mehr als die Hälfte der PatientInnen die Fragen des IBS-SSS-CH als wesentlich bzw. nützlich ein. Diese Bedingung ist bei beiden Fragen eindeutig erfüllt. Für die erste Frage, die die Wesentlichkeit der erfassten Symptome überprüft, errechnet sich eine CVR von 0,43. Die CVR der zweiten Fragen liegt mit 0,23 etwas niedriger, erfüllt aber ebenfalls die Bedingung für Inhaltsvalidität. Diese Frage dient der Klärung, ob der IBS-SSS-CH zum Mitteilen der Symptome nützlich ist.

Beide Fragen wurden jeweils einmal mit „nein“ beantwortet. Ein genauer Blick in die Daten verrät, dass diese Angaben von der gleichen Patientin gemacht wurden, die wahrscheinlich an einer anderen Erkrankung mit anderen Symptomen leidet und für die die Fragen des IBS-SSS-CH weder wesentlich, noch nützlich sind. Somit können ihre Antworten als Ausreißer interpretiert werden.

Die Inhaltsvalidität wurde zusätzlich noch für die zwei Altersgruppen separat analysiert, um eine mögliche Altersdiskriminierung auszuschließen. Im t-Test zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen (p -Wert=0,2904). Für beide Altersgruppen ist die Bedingung für Inhaltsvalidität mit $CVR \geq 0$ für beide Fragen erfüllt. Damit kann sichergestellt werden, dass keine Altersdiskriminierung vorliegt.

Abschließend lässt sich sagen, dass Inhaltsvalidität für den IBS-SSS-CH erfüllt ist und die PatientInnen beider Altersgruppen die gefragten Symptome für wesentlich halten und die Fragen zum Mitteilen ihrer Symptome als nützlich erachten.

Konvergenz- und Diskriminanzvalidität

Die Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom IBS-SSS-CH wurde mithilfe von zwei Multitrait-Multimethod-Matrizen nach Campbell und Fiske überprüft. (54) Dabei wurde

der IBS-SSS-CH mit dem Goldstandard Anamnese sowohl qualitativ als auch semi-quantitativ verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Änderungen notwendig sind, um Konvergenzvalidität für den IBS-SSS-CH bestätigen zu können. Die Konvergenzvalidität beim qualitativen Vergleich vom IBS-SSS-CH ist nur für das Symptom Flatulenz erfüllt. Somit kann der IBS-SSS-CH im Vergleich mit der Anamnese nur Flatulenz adäquat als in den letzten 10 Tagen vorhanden messen. Beim semi-quantitativen Vergleich vom IBS-SSS-CH kann Konvergenzvalidität nur für Schmerz und Diarrhoe bestätigt werden. Der IBS-SSS-CH kann also im Vergleich zur Anamnese nur die Ausprägung von Schmerz und Diarrhoe in den letzten 10 Tagen angemessen widerspiegeln. Für die übrigen Symptome kann beim qualitativen bzw. semi-quantitativen Vergleich Konvergenzvalidität nicht bestätigt werden. Der IBS-SSS-CH ist demnach nicht in der Lage das Vorhandensein der Symptome Schmerz, Blähung, Diarrhoe und Übelkeit, sowie die Ausprägung der Symptome Blähung, Flatulenz und Übelkeit in den vergangenen 10 Tagen adäquat im Vergleich zum Goldstandard Anamnese zu erfassen. Dieses Problem könnte auf den Zeitraum der Symptomhistorie zurückzuführen sein. Im Anamnesegespräch berichten die PatientInnen von all ihren Beschwerden, die sie auf eine mögliche Kohlenhydratmalabsorption zurückführen, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens dieser Symptome. Im IBS-SSS-CH werden im Gegensatz dazu explizit nur die Symptome der letzten 10 Tage abgefragt. Wenn sich die PatientInnen wie oben bereits erläutert in einer Phase mit wenigen Beschwerden befinden oder sie aktuell eine Laktose- bzw. Fruktose-reduzierte Diät ausprobieren, ist zu erwarten, dass es nur wenige Übereinstimmungen zwischen IBS-SSS-CH und der Anamnese gibt. Eine Erweiterung des Zeitraums, auf den sich der IBS-SSS-CH bezieht, könnte also eine Möglichkeit sein, um eine potenzielle Ursache für diese Diskrepanz zu eliminieren.

Die Ergebnisse der Überprüfung der Diskriminanzvalidität sehen hingegen besser aus. Beim rein qualitativen Vergleich vom IBS-SSS-CH mit der Anamnese ergibt sich keine statistisch signifikante Übereinstimmung in den Heterotrait-Monomethod- und Heterotrait-Heteromethod-Feldern. Dadurch kann sichergestellt werden, dass es nicht zu Interferenzen zwischen den Symptomen gemessen durch das gleiche bzw. durch verschiedene Methoden kommt. Im Rahmen des semi-quantitativen Vergleichs ergibt sich lediglich eine statistisch signifikante Überschneidung für die Symptomkombinationen Schmerz-Blähung - jeweils gemessen durch den IBS-SSS-CH (Heterotrait-Monomethod). Dieses Kappa ist größer als das Monotrait-Heteromethod-Kappa für Schmerz, aber kleiner als das Monotrait-

Heteromethod-Kappa für Durchfall. In den übrigen Heterotrait-Monomethod- und Heterotrait-Heteromethod-Feldern zeigen sich keine statistisch signifikanten Übereinstimmungen. Diskriminanzvalidität kann somit für den IBS-SSS-CH - bis auf eine kleine Einschränkung beim semi-quantitativen Vergleich - bestätigt werden und Überschneidungen bei der Symptommessung weitestgehend ausgeschlossen werden.

Auch trotz der positiven Ergebnisse lässt sich diskutieren, ob die Überprüfung der Diskriminanzvalidität bei dieser Art von Fragebogen wirklich sinnvoll ist. Es handelt sich nicht um einen Entweder-oder-Fragebogen, der möglichst trennscharf zwischen unterschiedlichen Erkrankungen differenzieren soll. Vielmehr geht es darum die Ausprägung von Malabsorptions-assoziierten Symptomen zu messen. Diese Symptome werden durch vergleichbare Pathomechanismen hervorgerufen und treten daher häufig kombiniert auf. Überschneidungen in der Messung dieser Symptome konnten also erwartet werden. Dazu kommt, dass die Symptome für die PatientInnen häufig schwer zu unterscheiden sind, weil sie nicht klar trennscharf sind und sich gegenseitig beeinflussen. Für die Diagnose und Therapie spielt es dabei keine Rolle, welches der relevanten Symptome einen signifikanten Anstieg zeigt. In zukünftigen Studien sollte die Sinnhaftigkeit der Überprüfung der Diskriminanzvalidität hinterfragt werden.

4.1.2 CHIT

Mit dem CHIT werden die Ausprägungen der malabsorptionsspezifischen Symptome (Schmerz, Flatulenz, Blähung, Diarrhoe und Übelkeit) im Rahmen des H₂-CH₄-Atemtests mittels VAS gemessen.

Augenscheinvalidität

Die Augenscheinvalidität wurde wie beim IBS-SSS-CH durch direkte Befragung der PatientInnen überprüft. Dabei wurden fünf Fragen gestellt, die den ersten fünf Fragen aus der Überprüfung der Augenscheinvalidität des IBS-SSS-CH entsprechen. Im Anschluss hatten die PatientInnen die Möglichkeit in einer offenen Frage Ergänzungen und Änderungsvorschläge zu machen. Zur Bestätigung von Augenscheinvalidität müssen die Fragen eins bis fünf jeweils im Durchschnitt mit „ja“ bzw. „überwiegend ja“ beantwortet werden. Die Bedingung für Augenscheinvalidität ist also ein durchschnittlicher Antwortwert von ≤ 2 pro Frage. Für alle fünf Fragen ist diese Bedingung erfüllt. Insbesondere die Fragen 1, 2 und 3 werden eindeutig beantwortet. Damit ist bestätigt, dass der CHIT für die PatientInnen verständlich ist (Frage 1), dass eindeutig und klar ist welche Beschwerden mit den Fragen gemeint sind (Frage 2) und dass die Fragen nach den Symptomen für die PatientInnen leicht zu beantworten sind (Frage 3).

Es fällt auf, dass den PatientInnen die Beantwortung der Symptomfragen (Frage 3) beim IBS-SSS-CH (1,67) schwerer zu fallen scheint als beim CHIT (1,27). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass beim CHIT die Symptome zeitgleich mit deren Auftreten abgefragt werden und beim IBS-SSS-CH bis zu 10 Tage zwischen Symptomentstehung und Abfrage durch den Fragebogen liegen. Durch die größere zeitliche Diskrepanz kann die Wahrnehmung verschiedener Symptome verschwimmen und die Befragung somit weniger aussagekräftige Ergebnisse liefern. (61) Wenn eine zeitnahe Symptomerfassung differenziertere Ergebnisse liefert, dann würde dies ein Gegenargument zur Überlegung sein, den abgefragten Zeitraum vom IBS-SSS-CH auf 2-3 Monate auszuweiten, wie es von einigen PatientInnen gefordert wurde.

Wie auch beim IBS-SSS-CH scheint es beim Ankreuzen des Schweregrads der Symptome (Frage 4) Probleme zu geben. Zwar ist auch hier die Bedingung für Augenscheinvalidität mit einem durchschnittlichen Antwortwert von 1,87 erfüllt, aber nicht so eindeutig wie bei den anderen Fragen. Als mögliche Erklärung dafür sei analog zum IBS-SSS-CH auf die

Verwendung der visuellen Analogskala und die Probleme der Objektivierung von Symptomen hingewiesen.

Frage 5 soll klären, ob der CHIT die maßgeblichen Beschwerden abfragt. Auch bei dieser Frage ist die Bedingung für Augenscheinvalidität mit einem durchschnittlichen Antwortwert von 1,53 erfüllt, wobei die Frage aber nicht eindeutig beantwortet wird. Ein genauer Blick auf die Ergebnisse zeigt dann allerdings, dass 14 der 15 PatientInnen diese Frage mit „ja“ bzw. „überwiegend ja“ beantwortet haben und nur eine Patientin mit einem klaren „nein“ geantwortet hat. Es handelt sich dabei um die gleiche Patientin, die bei der Prüfung der Inhaltsvalidität für den IBS-SSS-CH die Fragen als einzige mit „nein“ beantwortet hat und daher dort als Ausreißer gewertet wurde. Bei dieser Patientin sind während des Provokationstests Symptome aufgetreten, die vom CHIT nicht erfasst werden. Dazu gehörten unter anderem Herzrasen und innere Unruhe, die nicht zu den typischen Malabsorptions-assoziierten Symptomen zählen. Aus diesem Grund wird diese Antwort auch hier als Ausreißer interpretiert.

Diese fünf Fragen wurden wie beim IBS-SSS-CH zusätzlich für beide Altersgruppe separat überprüft, um eine mögliche Altersdiskriminierung bei der Augenscheinvalidität aufzudecken. Für die jüngere Gruppe ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 6,3 und für die ältere Gruppe von 7,3. Der t-Test ergibt einen p-Wert von 0,1624 und zeigt somit an, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen gibt. Bezieht man diese Gesamtwerte vom CHIT auf die fünf Fragen, ist die Bedingung für Augenscheinvalidität (Antwortwert pro Frage ≤ 2) eindeutig erfüllt. Damit kann ausgeschlossen werden, dass eine Altersdiskriminierung beim CHIT vorliegt.

Bei der sechsten Frage hatten die PatientInnen die Möglichkeit sich offen zum CHIT zu äußern und Änderungsvorschläge zu machen. Der Großteil der PatientInnen hatte an dieser Stelle nichts zu ergänzen. Lediglich zwei Patientinnen haben hier Angaben gemacht. So hat eine Patientin vorgeschlagen auch das Symptom Obstipation aufzunehmen. Obstipationen zählen nicht zu den typischen Malabsorptions-assoziierten Symptomen, können aber durchaus im Zusammenhang mit einer Malabsorption stehen. Vor allem dann, wenn es häufiger zu Durchfällen kommt, werden diese in der Regel durch Phasen mit Obstipation unterbrochen. Da dies allerdings nur von einer PatientInnen angemerkt wurde, sollten die abgefragten Symptome weiterhin auf die in der Literatur als relevant beschriebenen Symptome einer Kohlenhydratmalabsorption beschränkt bleiben. Die oben bereits erwähnte Patientin, die die für sie relevanten Symptome nicht im CHIT wiedergefunden hat, schlug vor, parallel zum Provokationstest Vitalparameter wie

Herzfrequenz und Blutdruck zu messen. Ihre Symptome scheinen auf anderen Pathomechanismen zu beruhen oder sind sogar psychosomatischer Natur. Die Messung von Vitalparametern wird für die typischen PatientInnen mit Verdacht auf Kohlenhydratmalabsorption keinen Mehrwert liefern und daher nicht in den Testablauf aufgenommen.

Zusammenfassend kann Augenscheinvalidität für den CHIT bestätigt werden. Der Fragebogen ist für PatientInnen (beider Altersgruppen) verständlich, einfach durchführbar und plausibel.

Inhaltsvalidität

Wie beim IBS-SSS-CH wurde die Inhaltsvalidität vom CHIT mithilfe von zwei Fragen und anschließender Berechnung der Content Validity Ratio nach Lawshe überprüft. (53) Inhaltsvalidität kann bestätigt werden, wenn mehr als die Hälfte der PatientInnen die Fragen vom CHIT als wesentlich bzw. nützlich eingestuft hat ($CVR \geq 0$). Diese Bedingung ist für beide Fragen eindeutig erfüllt. Bei der ersten Frage haben alle 15 PatientInnen angegeben, dass der CHIT die für sie wesentlichen Symptome erfasst, was in einer CVR von 1 resultiert. Die zweite Frage wurde nicht so eindeutig beantwortet. Trotzdem wird die Bedingung für Inhaltsvalidität mit einer CVR von 0,47 klar erfüllt. Diese Frage dient der Überprüfung, ob die PatientInnen die Fragen vom CHIT für nützlich halten um ihre Symptome mitzuteilen.

Auch für den CHIT wurde die Inhaltsvalidität zusätzlich noch für die zwei Altersgruppen separat überprüft, um eine mögliche Altersdiskriminierung auszuschließen. Im t-Test zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen (p -Wert=0,1089). Für beide Altersgruppen ist die Bedingung für Inhaltsvalidität mit $CVR \geq 0$ erfüllt. Damit kann sichergestellt werden, dass keine Altersdiskriminierung vorliegt.

Für PatientInnen beider Altersgruppen kann somit die Inhaltsvalidität für den CHIT bestätigt werden. Der Fragebogen erfasst die wesentlichen Symptome und ist nützlich um die Symptome mitzuteilen.

Konvergenz- und Diskriminanzvalidität

Die Überprüfung der Konvergenz- und Diskriminanzvalidität vom CHIT erfolgte anhand von drei Multitrait-Multimethod-Matrizen nach Campbell und Fiske. (54) Dabei wurde der

CHIT mit dem Goldstandard Anamnese semi-quantitativ verglichen. Der Fokus liegt hier auf der adäquaten Messung der Symptomausprägung und der Symptodynamik. Die drei Multitrait-Multimethod-Matrizen stellen den Vergleich zum Zeitpunkt 0 Minuten, für den Zeitraum 30 bis 120 Minuten und zum Zeitpunkt 180 Minuten dar.

Die Ergebnisse der Konvergenzvalidität liefern interessante Erkenntnisse. Zum Zeitpunkt 0 kann für kein Symptom Konvergenzvalidität bestätigt werden. Es gibt keine statistisch signifikante Übereinstimmung der Symptome gemessen mittels CHIT und Anamnese. Für den Zeitraum zwischen 30 und 120 Minuten liegt für die Symptome Schmerz und Blähung eine statistisch signifikante Übereinstimmung vor. Zum Zeitpunkt 180 Minuten gibt es für Schmerz, Blähung und Flatulenz eine statistisch signifikante Übereinstimmung, wobei die Übereinstimmung für Schmerz mit einem Cohen's Kappa von 1 sogar als perfekt angesehen werden kann. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Übereinstimmung zwischen CHIT und Anamnese und damit die Konvergenzvalidität zunimmt, je später die Symptome mittels CHIT gemessen wurden. Dies ist wahrscheinlich der Tatsache geschuldet, dass die persönliche Abfrage der Symptodynamik (Goldstandard) zum Zeitpunkt 180 Minuten durchgeführt wurde und nicht zeitgleich mit der Erfassung der Symptome mittels CHIT erfolgte. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die fehlende Übereinstimmung der Messergebnisse - aufgrund der zeitlichen Diskrepanz - vom Goldstandard ausgeht und nicht auf den CHIT zurückzuführen ist, der die Symptome direkt zum jeweiligen Zeitpunkt misst. Es ist anzunehmen, dass die PatientInnen ihre Symptome nach einer gewissen Zeit nicht mehr adäquat reproduzieren können, weil diese durch andere Wahrnehmungen überlagert werden oder mit anderen Wahrnehmungen verschwimmen. (61) Dies unterstreicht die Wichtigkeit von zeitnaher Symptomabfragung. Für eine bessere und aussagekräftigere Überprüfung der Konvergenzvalidität vom CHIT sollte daher die anamnestische Erhebung der Symptomausprägung und Symptodynamik (Goldstandard) zeitgleich mit der Beantwortung vom CHIT erfolgen.

Bei der Überprüfung der Diskriminanzvalidität zeigen sich in allen drei Multitrait-Multimethod-Matrizen Überschneidungen in der Symptommessung. Diese liegen sowohl in den Heterotrait-Monomethod-Felder als auch in den Heterotrait-Heteromethod-Feldern vor. Dabei lassen sich keine Symptomkombinationen erkennen, die häufige Überschneidungen zeigen. Zum Zeitpunkt 0 Minuten kann Diskriminanzvalidität nicht bestätigt werden, weil es keine statistisch signifikanten Monotrait-Heteromethod-Kappas gibt, denen aber statistisch signifikante Heterotrait-Monomethod- bzw. Heterotrait-Heteromethod-Kappas gegenüberstehen. Für den Zeitraum 30 bis 120 Minuten hingegen

kann Diskriminanzvalidität bestätigt werden. Die statistisch signifikanten Monotrait-Heteromethod-Kappas sind hier größer als die statistisch signifikanten Heterotrait-Monomethod- bzw. Heterotrait-Heteromethod-Kappas. Zum Zeitpunkt 180 Minuten muss Diskriminanzvalidität abgelehnt werden, weil die statistisch signifikanten Monotrait-Heteromethod-Kappas kleiner sind, als die statistisch signifikanten Heterotrait-Monomethod- bzw. Heterotrait-Heteromethod-Kappas.

Wie beim IBS-SSS-CH stellt sich auch hier die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Überprüfung der Diskriminanzvalidität beim CHIT. Der Fragebogen zielt nicht darauf ab, eine Differenzierung zwischen unterschiedlichen Erkrankungen zu ermöglichen. Vielmehr soll die Ausprägung und Dynamik der typischen Symptome einer Kohlenhydratmalabsorption erfasst werden. Diese Symptome beruhen auf den gleichen Pathomechanismen und treten häufig in Kombination auf. Zudem fällt es den PatientInnen schwer eindeutig zwischen den Symptomen zu differenzieren, weil diese nicht trennscharf sind, sondern ineinander übergehen und sich gegenseitig beeinflussen. Erwartungsgemäß zeigen sich daher Überschneidungen bei der Symptommessung. Für die Diagnose und Therapie spielt es dabei keine Rolle, welches der relevanten Symptome einen signifikanten Anstieg zeigt. In Zukunft sollte daher überlegt werden, ob für diese Form von Fragebogen die Überprüfung der Diskriminanzvalidität sinnvoll ist.

4.2 Prospektive Analyse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der prospektiven Analyse interpretiert und in klinischen Kontext gesetzt. Dabei wird besonders auf die wissenschaftlichen Hypothesen Bezug genommen. Der zeitliche Zusammenhang zwischen signifikantem Anstieg bzw. Gipfel der erfassten Symptome und dem signifikanten Anstieg bzw. Gipfel der H₂-CH₄-Messung steht dabei im Fokus. Dabei wird auch auf unterschiedliche Zusammenhänge für Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende geachtet. Des Weiteren wird die Beziehung zwischen anamnestischen Symptomen aus dem IBS-SSS-CH und Symptomen aus dem CHIT besprochen.

Für eine fundierte Interpretation der Ergebnisse ist zunächst ein Blick auf das PatientInnenkollektiv erforderlich. Die PatientInnen wurden nicht aktiv ausgewählt, sondern es wurden die Untersuchungsergebnisse von 50 konsekutiven PatientInnen analysiert, die sich ab dem 02. Mai 2017 in der Klinik für Gastroenterologie der Medizinischen Universität Graz zum H₂-CH₄-Atemtest vorgestellt haben. Dabei beläuft sich der Anteil der Frauen auf 68%. Dies scheint im Einklang mit der klinischen Realität zu stehen, wie der Vergleich mit einer Diplomarbeit aus dem Jahr 2016 zeigt, die an der Medizinischen Universität Graz verfasst wurde. Hier wurden 841 PatientInnen untersucht, die wegen des Verdachts auf eine Laktose- bzw. Fruktosemalabsorption einen Atemtest durchgeführt haben. Auch in diesem PatientInnenkollektiv dominierten die Frauen mit einem Anteil von ca. 73%. (8) (9) Altersmäßig ist das Patientenkollektiv der aktuellen Studie ausgeglichen. Die Spannweite erstreckt sich von 18 bis 78 Jahren und deckt somit den für diese Untersuchung relevanten Bevölkerungsteil ab.

Von den 50 PatientInnen konnte bei 22 mittels H₂-CH₄-Atemtest eine Malabsorption nachgewiesen werden. Davon sind 6 PatientInnen MethanproduzentInnen. 4 dieser PatientInnen zeigen sowohl beim H₂ als auch beim CH₄ einen signifikanten Anstieg. Die 2 übrigen PatientInnen sind reine MethanproduzentInnen und somit H₂-Nonexkretoren. Der Anteil der H₂-Nonexkretoren beläuft sich demnach auf 4% der untersuchten PatientInnen und liegt deutlich niedriger, als der in der Literatur beschriebene Anteil von 18% an der Gesamtbevölkerung. (6) Bei 28 PatientInnen konnte mithilfe des H₂-CH₄-Atemtests keine Malabsorption nachgewiesen werden.

Neben der Malabsorption werden die PatientInnen auch mithilfe des CHIT auf Sensitivität getestet. 25 PatientInnen reagieren sensitiv auf das Testkohlenhydrat, entwickeln also

signifikante Symptome im Laufe des Toleranztests. Die übrigen 25 PatientInnen zeigen nach Einnahme des Testkohlenhydrats keine signifikanten Symptome und reagieren somit nicht sensitiv. Die Sensitivität ist das entscheidende klinische Kriterium, um eine Kohlenhydrat-reduzierte Diät als Therapie anzuordnen. (1) (7) 16 PatientInnen zeigen sowohl eine Malabsorption als auch eine Sensitivität und 19 PatientInnen zeigen weder Malabsorption noch Sensitivität. Diese zwei Gruppen lassen sich leicht durch die vorhandene bzw. nicht vorhandene Malabsorption erklären.

Bei 6 PatientInnen kann eine Malabsorption nachgewiesen werden, ohne dass sie sensitiv auf das Testkohlenhydrat reagieren. Dies kann auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen ist es möglich, dass die Liste der abgefragten Symptome lückenhaft und unzureichend ist, um alle potenziellen Symptome einer Malabsorption mitzuteilen. Dem kann entgegengesetzt werden, dass alle in der Literatur als relevant beschriebenen Symptome (49) einer Malabsorption vor, während und nach dem Toleranztest abgefragt werden. Zusätzlich ist sogar das Symptom Übelkeit mit den Fragebögen abgedeckt, das bisher vor allem in der Pädiatrie eine Rolle spielt. (11) (63) Damit ist dieser Erklärungsansatz zumindest fragwürdig. Ein anderer möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte eine subklinische Malabsorption kombiniert mit einer Fehlinterpretation der Symptome sein. Die Symptome, die ausschlaggebend für die Zuweisung zum H₂-CH₄-Test waren, wären hierbei nicht auf die Malabsorption zurückzuführen, sondern durch eine andere Ursache bedingt. Hinzu kommt, dass bei diesen PatientInnen zwar eine Malabsorption vorliegt, diese aber ohne klinische Manifestation ist. Wie oben bereits erwähnt muss nicht jede Malabsorption zu den Symptomen einer Intoleranz führen, sondern kann auch subklinisch verlaufen. Dabei ist unter anderem auch die individuelle viszerale Sensitivität von Bedeutung. (28) Auch eine bakterielle Fehlbesiedlung kann zu einem H₂-CH₄-Anstieg ohne Entwicklung von signifikanten Symptomen führen. (5) (64) Eine weitere mögliche Erklärung für diese Gruppe ist, dass die PatientInnen eine geringe viszerale Sensitivität aufweisen. Dabei werden trotz signifikanter Gas-Produktion im Kolon keine signifikanten Symptome hervorgerufen.

Etwas schwieriger ist die Erklärung der 9 PatientInnen, die zwar einen negativen H₂-CH₄-Atemtest haben, aber sensitiv auf das Testkohlenhydrat reagieren. Dies könnte auf die individuelle viszerale Sensitivität der PatientInnen zurückzuführen sein. (28) So kann vermutlich bei manchen PatientInnen schon eine geringe Gas-Produktion im Kolon zu signifikanten Symptomen führen, obwohl dabei kein signifikanter H₂-CH₄-Anstieg

gemessen werden kann. Es ist bekannt, dass das subjektive Gefühl der Blähung nicht mit dem mittels MRT objektivierbaren intraabdominellen Gasvolumen korreliert. (28) Außerdem ist es möglich, dass bei diesen PatientInnen die Symptome nicht auf eine Malabsorption (nach unserer Definition) zurückzuführen sind, sondern auf anderen Pathomechanismen beruhen. Mögliche Erklärungsansätze dafür könnten andere gastrointestinale Erkrankungen, wie Reizdarm-Syndrom, funktionelle Dyspepsie, Zöliakie, Histaminintoleranz und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, sein. (13) Außerdem könnten gastrokologische Reflexe (65) oder der Nocebo-Effekt (66) bei der Symptomentstehung eine Rolle spielen. Bei Nichtmalabsorbierenden kann es zudem durch osmotische Flüssigkeitsakkumulation im Dünndarm zu einer Distension des Dünndarmlumens kommen, was Symptome hervorruft. (67) Dafür lassen sich allerdings keine Hinweise in unseren Daten finden, denn die Symptome treten bei den Nichtmalabsorbierenden nicht früher auf als bei den Malabsorbierenden. Weil für die Therapie aber vor allem die Klinik der PatientInnen nach Einnahme der Testkohlenhydrate von Bedeutung ist, sollte bei allen sensitiven PatientInnen - je nach Stärke und Ausprägung der Symptome - gegebenenfalls eine Laktose- bzw. Fruktose-reduzierte Diät in Betracht gezogen werden. (1) (7)

Durch die kleine Grundgesamtheit von 50 PatientInnen ist die statistische Signifikanz und folglich auch die Aussagekraft der Ergebnisse beschränkt. Die Untersuchungen sollten daher als Pilotstudie betrachtet werden, die verschiedene wissenschaftliche Hypothesen testet, um ein erstes Verständnis über die untersuchten Zusammenhänge zu gewinnen. Weitere Studien mit größerer Grundgesamtheit sind nötig, um die Ergebnisse zu bestätigen bzw. zu widerlegen.

4.2.1 Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H₂-CH₄-Anstieg

An dieser Stelle werden die Ergebnisse der Untersuchung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen signifikantem Symptom-Anstieg und signifikantem H₂-CH₄-Anstieg diskutiert. In diesen Teil der Analyse wurden definitionsgemäß nur PatientInnen einbezogen, die sowohl einen signifikanten Symptom-Anstieg, als auch einen signifikanten H₂-CH₄-Anstieg während des Toleranztests verzeichnet haben. Von den 22 Malabsorbierenden mit einem signifikanten H₂-CH₄-Test haben 6 PatientInnen keinen signifikanten Anstieg der

Symptome gezeigt. Auf der anderen Seite haben insgesamt 25 PatientInnen nach Einnahme des Testkohlenhydrats signifikante Symptome entwickelt. Allerdings wurde davon bei 9 PatientInnen kein signifikanter H_2 - CH_4 -Anstieg gemessen. Es bleibt also eine Grundgesamtheit von $N = 16$ für diesen Teil der Untersuchung.

Die zeitliche Verteilung in Tabelle 14 und Abbildung 18 zeigt, dass der signifikante Symptom-Anstieg im Durchschnitt etwa 20 Minuten vor dem signifikanten H_2 - CH_4 -Anstieg liegt. Dies steht im Widerspruch zur Hypothese, dass die Gasproduktion für die Entstehung der Symptome maßgeblich ist. Andererseits ist aber auch hervorzuheben, dass sowohl signifikanter Symptom- als auch signifikanter Gas-Anstieg am häufigsten nach 60 Minuten gemessen werden. Die Häufung zu diesem Zeitpunkt könnte ein Hinweis auf einen zeitlichen Zusammenhang sein, der im Einklang mit der Hypothese stünde. Bei diesen Daten sollte beachtet werden, dass es sich um Durchschnittswerte bzw. Modi handelt. Für eine verlässliche Beurteilung müssen die einzelnen Datenpaare je PatientIn mittels Regressionsanalyse in Verbindung gesetzt und untersucht werden.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen signifikantem Symptom-Anstieg und H_2 - CH_4 -Anstieg wurde daher auch mittels Regression analysiert. Die zu überprüfende Hypothese besagt, dass der signifikante Anstieg von Symptomen und H_2 - CH_4 -Test zeitlich zusammenfällt. Für die Regression wurde der Zeitpunkt des signifikanten Symptom-Anstiegs als frühester signifikanter Anstieg eines der Symptome definiert. Entsprechend wurde auch der Zeitpunkt des signifikanten H_2 - CH_4 -Anstiegs als frühester signifikanter Anstieg eines der Gase festgelegt. Dies beruht auf der Überlegung, dass dies den Zeitpunkt der beginnenden Gasproduktion anzeigt, was vermeintlich die Entstehung von Symptomen zur Folge hat. Dabei ist in diesem Teil nicht relevant welches Symptom vorliegt, sondern entscheidend ist, dass ein Symptom signifikante Beschwerden hervorruft.

Die Regressionsgerade zeigt mit einer Konstante von 53,033 und einem Koeffizienten von 0,234 einen positiven Zusammenhang zwischen den Zeitpunkten. Allerdings sind die Güte und der Erklärungsgehalt dieser Regression mit 0,103 sehr gering. Auch der Korrelationskoeffizient (0,320) zeigt einen positiven Zusammenhang an, der aber nicht statistisch signifikant und folglich nicht aussagekräftig ist.

Abschließend lässt sich also kein bedeutender zeitlicher Zusammenhang zwischen dem signifikanten Anstieg von Symptomen und signifikantem H_2 - CH_4 -Anstieg nachweisen. Dies zeigt, dass zuweilen nur ein lückenhaftes Verständnis der Pathomechanismen besteht, die zur Entstehung von Symptomen führen. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich,

um diesen Zusammenhang weiter zu erforschen und die offenen Fragen zu klären. Vor allem wird für die Untersuchung grundlegender physiologischer Zusammenhänge eine größere Grundgesamtheit als $N=16$ notwendig sein.

Im Rahmen dieser Analyse bietet es sich an, auch die Häufigkeitsverteilung der signifikanten Symptome (Abbildung 21) anzuschauen, um die Relevanz der einzelnen Symptome für die Diagnose einer Malabsorption zu evaluieren. Bei den 16 Malabsorbierenden treten die Symptome Durchfall ($9/16 = 56\%$), Blähung ($12/16 = 75\%$) und Flatulenz ($11/16 = 69\%$) am häufigsten auf. Diese Symptome scheinen im Untersuchungszeitraum von 180 Minuten typischerweise durch eine Malabsorption des eingenommenen Testkohlenhydrats hervorgerufen zu werden. Hingegen scheinen Schmerz ($5/16=31\%$) und Übelkeit ($1/16=6\%$) keine typischen Folgen einer Laktose- bzw. Fruktosemalabsorption zu sein. Beim Schmerz könnte es Probleme bei der Abgrenzung zu anderen Symptomen geben. Die Symptome sind nicht trennscharf und so werden sich viele PatientInnen die Frage stellen, zu welchem Symptome eine Beschwerde zugeordnet werden soll. Zum Beispiel hat ein geblähtes Abdomen sicherlich auch Schmerzen zur Folge. Allerdings besteht für die PatientInnen die Möglichkeit mehrere Symptome getrennt voneinander anzugeben. Außerdem haben immer noch über 30% der PatientInnen einen signifikanten Schmerz-Anstieg nach Einnahme des Testkohlenhydrats gezeigt. Daher sollten Schmerzen im Rahmen des Toleranztests auch weiterhin abgefragt werden. Das Symptom Übelkeit wird bisher vorwiegend in der Pädiatrie als Indikator für Malabsorptionen verwendet. In der Literatur über Malabsorption bei Erwachsenen findet dieses Symptom allerdings wenig Beachtung. Es muss hinterfragt werden, ob es sinnvoll ist, dieses Symptom weiterhin abzufragen, oder ob es aus den Fragebögen entfernt werden sollte.

4.2.2 Zeitlicher Zusammenhang von Symptom- und H₂-CH₄-Gipfel

In diesem Teil werden die Ergebnisse der Untersuchung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel behandelt und in klinischen Kontext gesetzt. Die fünf Symptome werden hierbei separat analysiert, weil bei jedem Symptom mit unterschiedlichen biologischen Zusammenhängen gerechnet werden kann. Als Zeitpunkt des Symptom-Gipfels wird der Zeitpunkt mit dem höchsten gemessenen Wert im CHIT während des Untersuchungszeitraums von 0 - 180 Minuten herangezogen. Der Zeitpunkt des H₂-CH₄-Gipfels ist als Zeitpunkt des Maximums der Summe beider Gase - gemessen in ppm - definiert. Dies ist der Zeitpunkt der höchsten Gasakkumulation im Kolon und sollte demzufolge auch der Zeitpunkt der stärksten Dehnung im Kolon sein, was vermutlich Symptome wie Schmerz und Blähung hervorruft.

Grundgesamtheit dieser Analysen sind je Symptom die PatientInnen, die einen signifikanten Anstieg des jeweiligen Symptoms während des Untersuchungszeitraums zeigen. Diese Grundgesamtheiten werden jeweils noch basierend auf dem H₂-CH₄-Atemtest in zwei Subgruppen unterteilt: Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende. Diese Einteilung erfolgt, um Verzerrungen zu vermeiden und einen Vergleich zu ermöglichen, da für die Gruppen ein unterschiedlicher zeitlicher Zusammenhang erwartet wird.

Zusammenhang zwischen Symptom- und H₂-CH₄-Gipfel für Malabsorbierende

Bei Betrachtung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel für die Malabsorbierenden zeigt allen voran das Symptom Flatulenz die aussagekräftigsten und interessantesten Zusammenhänge. Auch bei den Symptomen Blähung und Durchfall lassen sich Zusammenhänge vermuten, auch wenn diese nicht signifikant sind. Für Schmerz und Übelkeit hingegen lassen sich keine zeitlichen Zusammenhänge bei den Malabsorbierenden finden.

Für Flatulenz wurde angenommen, dass der Symptom-Gipfel deutlich später als der H₂-CH₄-Gipfel auftritt. Dies beruht auf der Überlegung, dass zwischen Beginn der Gasproduktion im Caecum und dem Empfinden des analen Abgangs von Gasen die gesamte Kolontransitzeit liegt. Die Untersuchungen der zeitlichen Verteilung von Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel haben allerdings gezeigt, dass der H₂-CH₄-Gipfel später als

der Flatulenz-Gipfel auftritt. Auch im Modus wird der H₂-CH₄-Gipfel später als der Flatulenz-Gipfel gemessen. Die zeitliche Diskrepanz beläuft sich im Durchschnitt nur auf 14 Minuten, aber deutet nichtsdestotrotz einen Zusammenhang an, der im Widerspruch zur Hypothese steht. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Kreislaufzeit von H₂ und CH₄ vom Darm in die Lunge deutlich kürzer ist, da die Gase im Darm schnell absorbiert werden und innerhalb einer Lungenpassage abgeatmet werden. (27) Dies hat zur Folge, dass die bisherigen Überlegungen zur Entstehung und zum zugrundeliegenden Pathomechanismus von Flatulenz bei Malabsorption zumindest zu hinterfragen sind. Alternative Erklärungsansätze sollten als Hypothesen aufgestellt werden und in weiteren Studien mit größerer Grundgesamtheit überprüft werden. Möglicherweise lässt sich die Flatulenz bei Malabsorption auf einen gastrokolischen Reflex (65) zurückführen, der durch Reizung oberer Abschnitte des Gastrointestinaltrakts eine vermehrte rektale Gasentleerung hervorruft. Außerdem sollte der Nocebo-Effekt (66) im Zusammenhang mit Malabsorptionen weiter untersucht werden, denn es ist grundsätzlich möglich, dass die negative Erwartungshaltung von PatientInnen dazu führt, dass sich nach Einnahme des Testkohlenhydrats ex ante erwartete Flatulenzen tatsächlich entwickeln.

Trotz dieser unerwarteten zeitlichen Folge von Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel, zeigt die Regressionsanalyse einen positiven Zusammenhang zwischen den Gipfeln. Durch bloßes Betrachten des Streudiagramms in Abbildung 23 lässt sich eindeutig ein Trend ablesen, der den zeitlichen Zusammenhang zwischen Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel beschreibt. Die Schwankungen um die Regressionsgerade können bei der Untersuchung grundlegender physiologischer Zusammenhänge in dieser Form erwartet werden. Trotz Schwankung und trotz kleiner Grundgesamtheit zeigt dieses Modell einen hohen Erklärungsgehalt mit $R^2 = 0,532$. Es kann also über 50% der Varianz erklären. Auch der Korrelationskoeffizient (0,730) zwischen Flatulenz- und H₂-CH₄-Gipfel zeigt mit einem p-Wert von 0,005 einen positiven zeitlichen Zusammenhang an. Der Korrelationskoeffizient sowie der Regressionskoeffizient sind statistisch signifikant, was bei Untersuchungen grundlegender physiologischer Zusammenhänge mit einer Grundgesamtheit von 11 PatientInnen nicht zu erwarten ist. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Flatulenz im engen Zusammenhang mit der Gasproduktion bei Malabsorbierenden steht und im Vergleich zu den anderen untersuchten Symptomen der beste und objektivste Indikator für eine Malabsorption ist. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Flatulenz ein Symptom ist, das im Vergleich zu den anderen untersuchten Symptomen - mit Ausnahme des Durchfalls - recht objektiv feststellbar ist. Die Symptome Blähung, Schmerz und Übelkeit

sind hingegen nicht sehr trennscharf und könnten sich gegenseitig beeinflussen und überlagern.

Auch bei den Symptomen Blähung und Durchfall könnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel bestehen. Die Regressionen für diese Symptome zeigen zwar ein geringeres Bestimmtheitsmaß als beim Symptom Flatulenz und die Korrelationskoeffizienten sind statistisch nicht signifikant, aber nichtsdestotrotz lässt sich in den jeweiligen Streudiagrammen mit Regressionsgerade ein Trend erkennen.

Für das Symptom Blähung zeigen sowohl die Regressionsgerade als auch der Korrelationskoeffizient einen positiven zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel an. Der Korrelationskoeffizient (0,488) ist dabei mit einem p-Wert von 0,054 statistisch nicht signifikant. Die Schwankung der Datenpunkte um die Regressionsgerade im Streudiagramm ist recht hoch und das Modell kann lediglich 23,8% ($R^2=0,238$) der Varianz erklären, aber trotzdem ist ein positiver Zusammenhang zwischen den Variablen erkennbar, der weiter untersucht werden sollte.

Beim Symptom Durchfall zeigt sich ein ähnliches Bild. Aus dem Streudiagramm mit Regressionsgerade lässt sich ebenfalls ein Trend erkennen, der einen positiven zeitlichen Zusammenhang zwischen Symptom-Gipfel und H₂-CH₄-Gipfel andeutet. Der Erklärungsgehalt des Modells liegt aber nur bei $R^2=0,281$. Der Korrelationskoeffizient (0,530) deutet ebenfalls auf einen positiven zeitlichen Zusammenhang zwischen den Variablen hin. Allerdings liegt der p-Wert bei 0,071 und daher ist der Korrelationskoeffizient statistisch nicht signifikant.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sollte die kleine Grundgesamtheit von N=12 bei Blähung und N=9 bei Durchfall berücksichtigt werden. Zukünftige Studien mit größerer Grundgesamtheit sollten diese Ergebnisse überprüfen, um gegebenenfalls einen bestehenden signifikanten Zusammenhang nachzuweisen.

Für das Symptom Durchfall wurde analog zum Symptom Flatulenz die Hypothese formuliert, dass der Symptom-Gipfel deutlich später auftreten sollte als der H₂-CH₄-Gipfel. Dies beruht ebenfalls auf der Überlegung, dass die Gasproduktion beginnt, wenn das Testkohlenhydrat ins Caecum gelangt, das Symptom sich aber erst am Ende des Kolons äußert. Dazwischen liegt die gesamte Kolontransitzeit. Die Ergebnisse der Studie können diese Annahme nicht bestätigen. Im Durchschnitt treten die stärkste Ausprägung des Symptoms Durchfall und der H₂-CH₄-Gipfel nach 120 Minuten auf. Es muss nach neuen

Ansätzen gesucht werden, die den Entstehungsmechanismus von Durchfall im Rahmen von Kohlenhydratintoleranz erklären. Wie bei Flatulenz könnte dieser zeitliche Zusammenhang auf einen gastrokolischen Reflex oder den Nocebo-Effekt zurückzuführen sein. Eine weitere Möglichkeit ist, dass der Durchfall durch weitere Produkte des bakteriellen Kohlenhydratmetabolismus, nämlich kurzkettige Fettsäuren, hervorgerufen wird.

Für den Zeitpunkt der maximalen Ausprägung des Symptoms Schmerz konnte in dieser Studie kein Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des H_2 - CH_4 -Gipfels nachgewiesen werden.

Übelkeit ist ein Symptom, das bei Erwachsenen mit Kohlenhydratmalabsorption selten auftritt. Von den 22 Malabsorbierenden entwickelte lediglich ein/e PatientIn einen signifikanten Symptom-Anstieg. Daher scheint Übelkeit ein Symptom zu sein, das eher in der Pädiatrie von Relevanz ist und bei Erwachsenen zu vernachlässigen ist. (11) (63)

Es zeigt sich also, dass Flatulenz der beste und objektivste Indikator für eine Malabsorption unter den abgefragten Symptomen zu sein scheint. Für die anderen Symptome kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. In den Streudiagrammen für Blähung und Durchfall lässt sich allerdings ein gewisser Trend erkennen, der weiter untersucht werden sollte. Es sind weitere Untersuchungen mit größerer Grundgesamtheit erforderlich, um die Wertigkeit des Symptoms Flatulenz als Indikator in der Diagnose von Malabsorptionen im Rahmen von H_2 - CH_4 -Atemtests zu verifizieren und um die übrigen Ergebnisse zu überprüfen.

Zeitpunkt der Symptom-Gipfel bei Malabsorbierenden und Nichtmalabsorbierenden

Zum Abschluss sollte in diesem Teil die Hypothese überprüft werden, ob die Symptom-Gipfel bei den sensitiven Nichtmalabsorbierenden früher auftreten als bei den sensitiven Malabsorbierenden. Dies beruht auf der Überlegung, dass die Symptome bei den Nichtmalabsorbierenden schon im Dünndarm ausgelöst werden könnten. Das Testkohlenhydrat könnte dabei durch osmotische Wasserakkumulation eine Distension des Dünndarms hervorrufen, was zu den Symptomen führt. (67) Die Hypothese kann durch die Ergebnisse dieser Studie nicht bestätigt werden.

Die stärkste Ausprägung von Schmerz und Blähung treten in dieser Studie bei den Nichtmalabsorbierenden zwar im Durchschnitt 1 bzw. 18 Minuten früher auf als bei den Malabsorbierenden, jedoch muss die Aussagekraft dieser Ergebnisse stark hinterfragt werden, da kein signifikanter zeitlicher Unterschied nachgewiesen werden kann. Auch die stärkste Ausprägung von Flatulenz, Durchfall und Übelkeit wird bei den Nichtmalabsorbierenden statistisch nicht signifikant früher als bei den Malabsorbierenden gemessen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Hypothese. Wie oben bereits ausgeführt ist Übelkeit kein typisches Symptom bei Erwachsenen mit Kohlenhydratintoleranz und steht somit nicht im kausalen Zusammenhang mit einer Malabsorption. Die Entstehung von Flatulenz und Durchfall könnte auf andere Pathomechanismen zurückzuführen sein, die in den vorangegangenen Abschnitten bereits erwähnt wurden, und nicht auf der Gasproduktion im Kolon beruhen. Außerdem könnte der Grenzwert für einen signifikanten H_2 - CH_4 -Test mit einem Anstieg von ≥ 20 ppm für H_2 und ≥ 5 ppm für CH_4 zu hoch gewählt sein, sodass einige Malabsorbierende einen falsch-negativen Atemtest haben und somit die Werte in der Gruppe der Nichtmalabsorbierenden verzerren. Diese Grenzwerte sind international üblich und wurden in einer Vielzahl von Studien im Vergleich mit verschiedenen Grenzwerten als Standard definiert. (48) (49) Ein weiterer Erklärungsansatz könnte eine unterschiedliche Dünndarmtransitzeit bei Malabsorbierenden und Nichtmalabsorbierenden sein. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass PatientInnen mit einer Laktosemalabsorption nach Gabe von Laktose eine schnellere oroökale Transitzeit vorweisen als Nichtmalabsorbierende. (68) Ein höherer Anteil an nicht-absorbierten Kohlenhydraten kann über zwei Wege zu einer schnelleren oroökalen Transitzeit führen. Zum einen kommt es durch osmotische Flüssigkeitsakkumulation zu einem höheren Flussvolumen, was einen beschleunigten Transport zur Folge hat. Zum anderen stimuliert eine hyperosmolare Lösung duodenale Osmorezeptoren, die zu einer Intensivierung der Motilität führen. (69) Dadurch würde der nicht-absorbierte Teil des Testkohlenhydrats bei Malabsorbierenden deutlich früher das Kolon erreichen. Dies wirkt der zeitlichen Diskrepanz zwischen Symptomentstehung im Dünndarm bei Nichtmalabsorbierenden und der Symptomentstehung im Kolon bei Malabsorbierenden entgegen. Darüber hinaus könnte auch hier der Nocebo-Effekt (66) einen gewissen Einfluss ausüben.

Zusätzliche Studien sind notwendig, um die Symptomentstehung bei Nichtmalabsorbierenden weiter zu untersuchen und erklären zu können.

4.2.3 Korrelation der Symptomstärke von IBS-SSS-CH und CHIT

Durch Bestimmung der Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT je Symptom sollte überprüft werden, ob die anamnestischen Symptome, die zur Zuweisung geführt haben, durch das Testkohlenhydrat hervorgerufen werden. Dabei wurden je Symptom nur die sensitiven PatientInnen herangezogen und Malabsorbierende und Nichtmalabsorbierende basierend auf den Ergebnissen des H₂-CH₄-Atemtests separat untersucht. Gemäß der Hypothese sollten dabei für die Nichtmalabsorbierenden keine signifikanten Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT gefunden werden, da bei diesen PatientInnen die im IBS-SSS-CH gemessenen Symptome nicht Malabsorptions-assoziiert sind und somit nicht im Provokationstest hervorgerufen werden sollten. Für die Malabsorbierenden hingegen sollten sich laut Hypothese signifikante Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT finden lassen, weil die im IBS-SSS-CH gemessenen Symptome wahrscheinlich auf einer Malabsorption beruhen und somit auch im Provokationstest mittels CHIT im gleichen Maße erfasst werden sollten.

In der Gruppe der Nichtmalabsorbierenden zeigen die Ergebnisse, dass nur für Schmerz eine signifikante Korrelation zwischen IBS-SSS-CH und CHIT vorliegt. Der Korrelationskoeffizient beläuft sich dabei auf -0,950 und ist mit einem p-Wert von 0,05 statistisch signifikant. Demzufolge wird im CHIT umso weniger Schmerz (in mm) gemessen, je mehr Schmerz (in mm) im IBS-SSS-CH gemessen wurde. Dies ist kontraintuitiv und könnte auf zwei Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen liegt bei einem definierten Signifikanzniveau von 5% eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% vor, die zu diesem Ergebnis geführt haben könnte. Zum anderen muss die Aussagekraft dieses Ergebnisses aufgrund der geringen Grundgesamtheit von 4 PatientInnen stark hinterfragt werden.

Für die übrigen vier Symptome sind die Korrelationskoeffizienten erwartungsgemäß entweder statistisch nicht signifikant oder können auf Basis einer Grundgesamtheit von eins bzw. zwei nicht (sinnvoll) berechnet werden. Dies deckt sich mit der Hypothese, dass die im IBS-SSS-CH gemessenen Symptome nicht auf eine Malabsorption zurückzuführen sind, sondern auf anderen Pathomechanismen beruhen. Mögliche Differentialdiagnosen sind an dieser Stelle Reizdarmsyndrom, funktionelle Dyspepsie, Zöliakie, Histaminintoleranz und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. (13)

Bei den Malabsorbierenden lässt sich für kein Symptom eine signifikante Korrelation finden bzw. auf Basis einer Grundgesamtheit von eins (Übelkeit) nicht berechnen. Dies steht im Widerspruch zur Hypothese. IBS-SSS-CH und CHIT messen demnach trotz bestehender Kohlenhydratmalabsorption bei den PatientInnen keine vergleichbare Ausprägung der Symptome. Für die fehlenden Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT bei den Malabsorbierenden gibt es verschiedene Erklärungsansätze:

Zum einen liegen nur während des Provokationstests in der Klinik kontrollierte Bedingungen vor, in deren Rahmen der CHIT abgefragt wird. Der IBS-SSS-CH bezieht sich im Gegensatz dazu auf die 10 Tage vor dem Test, die unter unklaren Bedingungen stattfanden. Es ist durchaus möglich, dass PatientInnen in diesem Zeitraum eine deutlich höhere Menge an Laktose bzw. Fruktose konsumiert haben, als im Provokationstest verabreicht wird. Dies könnte verschiedene Symptomausprägungen im IBS-SSS-CH und CHIT zur Folge haben. Auf der anderen Seite ist es ebenso möglich, dass die PatientInnen in den Tagen vor dem Test eine Laktose- bzw. Fruktose-reduzierte Diät eingehalten haben. Bei bestehendem Verdacht auf eine Kohlenhydratintoleranz ist es durchaus möglich, dass das entsprechende Kohlenhydrat von den PatientInnen gemieden wird. Dies würde ebenfalls die Ergebnisse verfälschen, weil in den Tagen vor dem Test das potenziell Symptom-auslösende Kohlenhydrat in geringer Menge konsumiert wurde, welches im Rahmen des Provokationstests in hoher Dosis verabreicht wird.

Zum anderen können auch bei den Malabsorbierenden andere Pathomechanismen als eine Kohlenhydratmalabsorption der Grund für die Symptomentstehung im IBS-SSS-CH sein, wenn die Malabsorption subklinisch verläuft und keine Symptome hervorruft. Wie oben bereits erläutert muss nicht jede Malabsorption auch zu einer Intoleranz führen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind hier ebenfalls Reizdarmsyndrom, funktionelle Dyspepsie, Zöliakie, Histaminintoleranz und chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

(13)

Des Weiteren ist anzuführen, dass sich IBS-SSS-CH und CHIT auf verschiedene Zeiträume beziehen. Innerhalb von 10 Tagen können durch verschiedene Einflüsse Symptome auftreten, die in dem dreistündigen Provokationstest nicht hervorgerufen werden. Einige PatientInnen haben darüber hinaus berichtet, dass ihre Beschwerden starken zeitlichen Schwankungen unterliegen und in Phasen auftreten. Dabei gibt es beschwerdefreie Tage bis Wochen und auch Zeiträume mit ausgeprägten Symptomen. Dies könnte ebenfalls die fehlenden Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT erklären.

Abschließend lässt sich sagen, dass keine signifikanten bzw. aussagekräftigen Korrelationen zwischen IBS-SSS-CH und CHIT gefunden wurde. Nichtsdestotrotz ist ein Zusammenhang zwischen den zwei Fragebögen durchaus möglich. Die Grundgesamtheit dieser Pilotstudie ist gering und somit ist die Aussagekraft beschränkt. Der Zusammenhang sollte in größeren Studien untersucht werden, die auch den Aspekt berücksichtigen, ob eine Laktose- bzw. Fruktose-reduzierte Diät für 4 bis 6 Wochen bei den PatientInnen zu einer Besserung führt, um zu überprüfen, ob die gemessenen Symptome tatsächlich auf eine Kohlenhydratmalabsorption zurückzuführen sind. Dies würde Rückschlüsse darauf zulassen, ob IBS-SSS-CH und CHIT in der Lage sind, die Symptome einer Kohlenhydratintoleranz zufriedenstellend zu messen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Hammer HF und Hammer J: *Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption*. Gastroenterology Clinics of North America 2012;41:611-627.
- (2) Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C und Schuler J: *Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2013;37:1074-1083.
- (3) Suarez FL, Savaiano DA und Levitt MD: *A Comparison of Symptoms after the Consumption of Milk or Lactose-Hydrolyzed Milk by People with Self-Reported Severe Lactose Intolerance*. The New England Journal of Medicine 1995;333:1-4.
- (4) Fischbach W, Riemann JF, Galle PR und Mössner J: *Gastroenterologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2010.
- (5) Simrén M und Stotzer PO: *Use and abuse of hydrogen breath tests*. Gut 2006;55:297-303.
- (6) Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H und Krejs GJ: *Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test*. Wiener Klinische Wochenschrift 1996;108:137-141.
- (7) Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL und Wilt TJ: *Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance*. Annals of Internal Medicine 2010;152:797-803.
- (8) Papula C, Durchschein F und Hammer HF: *Therapierelevanz des H₂-Atemtests macht zusätzliche Symptommessung erforderlich*. Zeitschrift für Gastroenterologie 2015;53:P40.
- (9) Durchschein F, Papula C und Hammer HF: *H₂ breath test without simultaneous symptom assessment has no clinical relevance*. United European Gastroenterology Journal 2015;3:A680.
- (10) Koloski NA, Jones M, Hammer J, von Wulffen M, Shah A, Hoelz H, Kutyla M, Burger D, Martin N, Gurusamy SR, Talley NJ und Holtmann G: *The Validity of a New Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms Scale (SAGIS) for Evaluating Symptoms in the Clinical Setting*. Digestive Diseases and Science 2017;62:1913-1922.

- (11) Hammer K, Memaran Dadgar N, Huber WD und Hammer J: *Validierung eines Fragebogens zur Erfassung der Symptome während des H₂-Atemtests*. Pädiatrie 2017;29:74-75.
- (12) Fölsch UR, Kochsiek K und Schmidt RF: *Pathophysiologie*. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000.
- (13) Herold G und Mitarbeiter: *Innere Medizin 2017*. Köln, Gerd Herold Verlag, 2016.
- (14) Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR und Fox M: *Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment*. United European Gastroenterology Journal 2013;1:151-159.
- (15) Gibson PR, Newnham E, Barret JS, Shepherd SJ und Muir JG: *Review article: fructose malabsorption and the bigger picture*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2007;25:349-363.
- (16) Hao WL und Lee YK: *Microflora of the gastrointestinal tract: a review*. Methods in Molecular Biology 2004;268:491-502.
- (17) Wilson M: *Microbial Inhabitants of Humans*. Cambridge, Cambridge University Press 2005.
- (18) Wilder-Smith CH, Li X, Ho SSY, Leong SM, Wong RK, Koay ESC und Ferraris RP: *Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance*. United European Gastroenterology Journal 2014;2:14-21.
- (19) Levitt M, Wilt T und Shaukat A: *Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance*. Journal of Clinical Gastroenterology 2013;47:471-480.
- (20) Pilson ME und Kelly AL: *Composition of the Milk from Zalophus californianus, the California Sea Lion*. Science 1962;135:104-105.
- (21) Verband der Diätologen Österreichs: *Milchzuckerunverträglichkeit - Wie Ernährung hilft*. <http://www.diaetologen.at/ernaehrungsinfo/milchzuckerunvertraeglichkeit/wie-ernaehrung-hilft/> (12.10.2017).
- (22) Usai Satta P, Anania C, Astegiano M, Miceli E, Montalto M und Tursi A: *H₂-breath testing for carbohydrate malabsorption*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009;29:1-49.
- (23) Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: *Lactose*. https://www3.hhu.de/biodidaktik/zucker/bilder/lactose_gr.jpg (17.11.2017).
- (24) Rassow J, Hauser K, Netzker R und Deutzmann R: *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2012.

- (25) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H und Frings S: *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2012.
- (26) Hammer HF, Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Schiller LR und Fordtan JS: *Carbohydrate malabsorption. Its measurement and its contribution to diarrhea*. The Journal of Clinical Investigation 1990;86:1936-1944.
- (27) Montalto M, Di Stefano M, Gasbarrini A und Corazza GR: *Introductory remarks to intestinal gas metabolism*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009;29:4-7.
- (28) Major G, Pritchard S, Murray K, Alappadan JP, Hoad CL, Marciani L, Gowland P und Spiller R: *Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome*. Gastroenterology 2017;152:124-133.
- (29) Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, Hall K, Hui SL, Lupton J, Mennella J, Miller NJ, Osganian SK, Sellmeyer DE und Wolf MA: *National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health*. Annals of Internal Medicine 2010;152:792-796.
- (30) Almeida CC, Lorena SLS, Pavan CR, Akasaka HMI und 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;27:247-251.
- (31) Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: *Saccharose*. https://www3.hhu.de/biodidaktik/zucker/bilder/saccharose_gr.jpg (17.11.2017).
- (32) Beyer PL, Caviar EM und McCallum RW: *Fructose Intake at Current Levels in the United States May Cause Gastrointestinal Distress in Normal Adults*. Journal of the American Dietetic Association 2005;105:1559-1566.
- (33) Marriott BP, Cole N und Lee E: *National Estimates of Dietary Fructose Intake Increased from 1977 to 2004 in the United States*. The Journal of Nutrition 2009;139:1228-1235.
- (34) Welsh JA, Sharma AJ, Grellinger L und Vos MB: *Consumption of added sugars is decreasing in the United States*. The American Journal of Clinical Nutrition 2011;94:726-734.
- (35) Castelló A, Gumá A, Sevilla L, Furriols M, Testar X, Paracín M und Zorzano A: *Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional*

- distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes.* Biochemical Journal 1995;309:271-277.
- (36) Kellett GL und Brot-Laroche E: *Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption.* Diabetes 2005;54:3056-3062.
- (37) Jones HF, Butler RN und Brooks DA: *Intestinal fructose transport and malabsorption in humans.* American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 2011;300:G202-G206.
- (38) Biesiekierski JR: *Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID.* United European Gastroenterology Journal 2014;2:10-13.
- (39) Rao SSC, Attaluri A, Anderson L und Stumbo P: *Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb Fructose: Evaluation by Breath Testing.* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007;5:959-963.
- (40) Wassermann D, Hoekstra JH, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J, Bell GI, Taub R und Rand EB: *Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption.* The Journal of Clinical Investigation 1996;98:2398-2402.
- (41) Skoog SM und Bharucha AE: *Dietary Fructose and Gastrointestinal Symptoms: A Review.* The American Journal of Gastroenterology 2004;99:2046-2050.
- (42) Gibson PR und Shepherd SJ: *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach.* Journal of Gastroenterology and Hepatology 2010;25:252-258.
- (43) Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Weyermair K, Hammer HF und Aberer W: *Oral xylose isomerase decreases breath hydrogen excretion and improves gastrointestinal symptoms in fructose malabsorption – a double-blind, placebo-controlled study.* Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012;36:980-987.
- (44) Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, Barry JL, Salim B und Galmiche JP: *Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status.* Gut 1990;31:300-304.
- (45) Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S und Gangl A: *Acidic colonic microclimate--possible reason for false negative hydrogen breath tests.* Gut 1988;29:21-26.
- (46) Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R und Peled Y: *Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test.* Gut 1978;602-605.

- (47) Di Stefano M, Certo M, Colecchia A, Sorge M und Perri F: *H₂-breath tests: methodological audits in adults and children*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009;29:8-13.
- (48) Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S und Pimentel M: *Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus*. *The American Journal of Gastroenterology* 2017;112:775-784.
- (49) Gasbarrini A, Corazza GR, Garbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuoco L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Risicato R, Sorge M und Tursi A: *Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2009;29:1-49.
- (50) Lomer MCE, Parkes GC und Sanderson JD: *Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;27:93-103.
- (51) Dorsch Lexikon der Psychologie: *Validität*.
<https://portal.hogrefe.com/dorsch/validitaet-1/> (02.01.2018).
- (52) Betz C, Mannsdörfer K und Bischoff SC: *Validierung des IBS-SSS-CH*. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51:1171-1176.
- (53) Lawshe CH: *A quantitative approach to content validity*. *Personnel Psychology* 1975;28:563-575.
- (54) Campbell DT und Fiske DW: *Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix*. *Psychological Bulletin* 1959;56:81-105.
- (55) Cohen J: *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37-46.
- (56) Landis JR und Koch GG: *The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data*. *Biometrics* 1977;33:159-174.
- (57) Armstrong RA: *When to use the Bonferroni correction*. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2014;34:502-508.
- (58) Weisstein EW: *Bonferroni Correction*.
<http://mathworld.wolfram.com/BonferroniCorrection.html> (29.03.2018).
- (59) Pearson K: *Notes on the History of Correlation*. *Biometrika* 1920;13:25-45.

- (60) Rodgers JL and Nicewander WA: *Thirteen Ways to Look at the Correlation Coefficient*. The American Statistician 1988;42:59-66.
- (61) Vork L, Keszthelyi D, Mujagic Z, Kruimel JW, Leue C, Pontén I, Törnblom H, Simrén M, Albu-Soda A, Aziz Q, Corsetti M, Holvoet L, Tack J, Rao SS, van Os J, Quetglas EG, Drossmann DA, Masclee AAM: *Development, content validity, and cross - cultural adaptation of a patient - reported outcome measure for real - time symptom assessment in irritable bowel syndrome*. Neurogastroenterology & Motility 2018;30:e13244.
- (62) van Laerhoven H, van der Zaag-Loonen HJ und Derkx BH: *A comparison of Likert scale and visual analogue scales as response options in children's questionnaires*. Acta paediatrica 2004;93:830-835.
- (63) Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber WD, Hammer K und Hammer J: *Relationship Between Abdominal Symptoms and Fructose Ingestion in Children with Chronic Abdominal Pain*. Digestive Diseases and Science 2018;63:1270-1279.
- (64) Parodi A, Capurso G, Perri F, Cuoco L und Lauritano EC: *H₂-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth*. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2009;29:18-22.
- (65) Snape WJ, Wright SH, Battle WM und Cohen S: *The gastrocolic response: Evidence for a neural mechanism*. Gastroenterology 1979;77:1235-1240.
- (66) Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L und Colloca L: *When words are painful: Unraveling the mechanisms of the placebo effect*. Neuroscience 2007;147:260-271.
- (67) Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P und Spiller RC: *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;109:110-119.
- (68) He T, Priebe MG, Welling GW und Vonk RJ: *Effect of lactose on oro-cecal transit in lactose digesters and maldigesters*. European Journal of Clinical Investigation 2006;36:737-742.
- (69) Lin HC, Elashoff JD, Kwok GM, Gu YG und Meyer JH: *Stimulation of duodenal motility by hyperosmolar mannitol depends on local osmoreceptor control*. American Journal of Gastroenterology - Gastrointestinal and Liver Physiology 1994;266:G940-G943.

6 Anhang

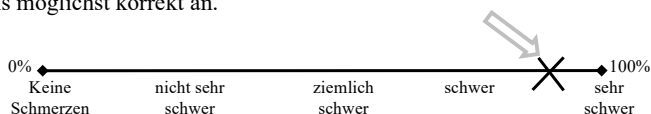
Anhang 1: IBS-SSS-CH

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.

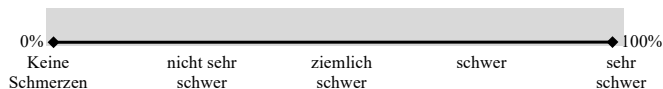
Dieses Beispiel zeigt einen Schweregrad von ungefähr 90%:



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

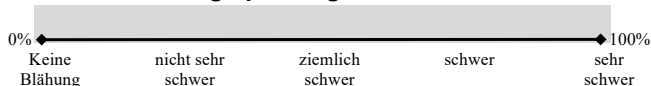
Diese Spalte bitte für die Auswertung freilassen

2) a) Leiden Sie derzeit unter Bauchblähung* ? (Völlegefühl im Bauch, geschwollener oder gespannter Bauch)

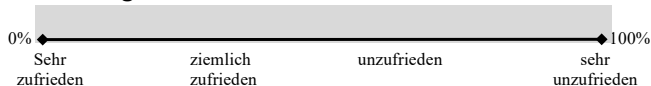
(*Frauen: Bitte ignorieren Sie Blähungen im Zusammenhang mit Ihrer Periode)

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 Punktezahl:

5) a) Leiden Sie derzeit unter Übelkeit?

JA NEIN Zutreffendes Kästchen einkreisen

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

0% 100%

Keine Übelkeit nicht sehr schwer ziemlich schwer schwer sehr schwer

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.

0% 100%

Überhaupt nicht nicht sehr stark ziemlich stark völlig

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?

0% 100%

Keine Durchfall nicht sehr schwer ziemlich schwer schwer sehr schwer

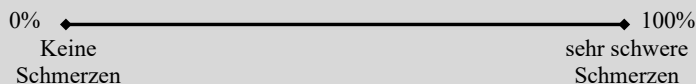
Punktezahl:

Anhang 2: CHIT

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

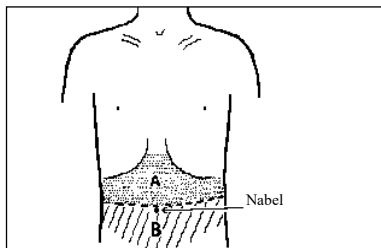
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



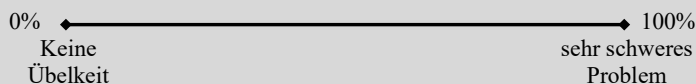
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

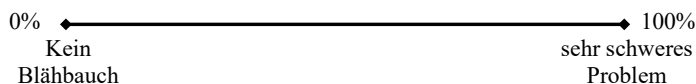
- Über dem Nabel (,A‘ im Bild)
- Unter dem Nabel (,B‘ im Bild)
- Um den Nabel herum (,Nabel‘ im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



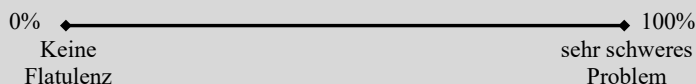
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



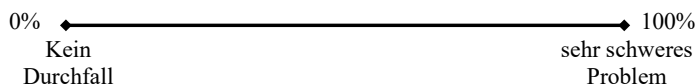
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch (,Blähbauch‘) ein Problem?



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?

.....

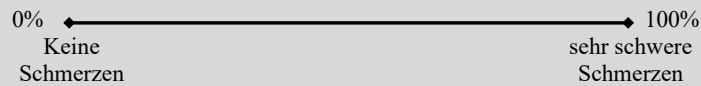
Patientenetikette

2

Wie geht es Ihnen **gerade jetzt** - **seitdem Sie den letzten Fragebogen ausgefüllt haben**? Geben Sie zu jeder Frage **die stärksten Beschwerden** an, die Sie seitdem gespürt haben. Markieren Sie dafür die Linie an jener Stelle zwischen 0% und 100% mit einem Kreuz, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden möglichst korrekt wiedergibt.

Seit dem letzten Fragebogen

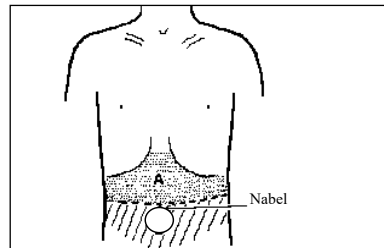
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



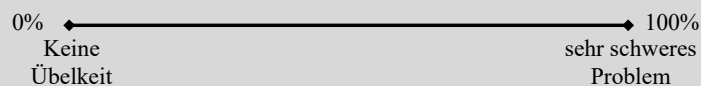
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

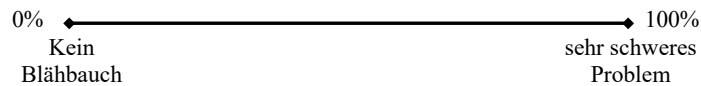
- Über* dem Nabel (,A' im Bild)
- Unter* dem Nabel (,B' im Bild)
- Um den* Nabel *herum* (,Nabel' im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



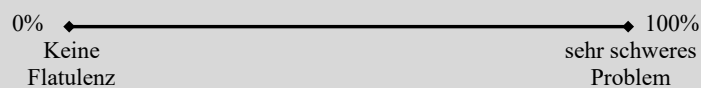
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



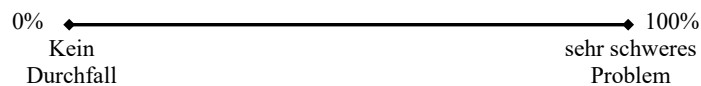
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch (,Blähbauch') ein Problem?



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?

.....

Wie geht es Ihnen **gerade jetzt - seitdem Sie den letzten Fragebogen ausgefüllt haben**? Geben Sie zu jeder Frage **die stärksten Beschwerden** an, die Sie seitdem gespürt haben. Markieren Sie dafür die Linie an jener Stelle zwischen 0% und 100% mit einem Kreuz, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden möglichst korrekt wiedergibt.

Seit dem letzten Fragebogen

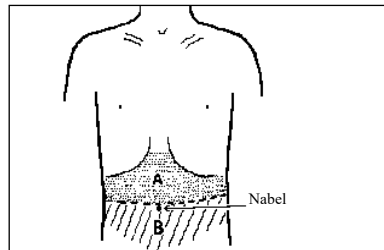
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



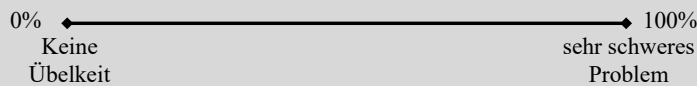
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

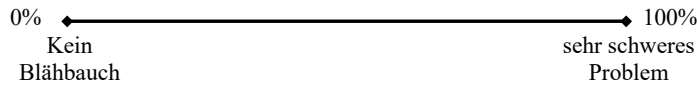
- Über dem Nabel („A“ im Bild)
- Unter dem Nabel („B“ im Bild)
- Um den Nabel herum („Nabel“ im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



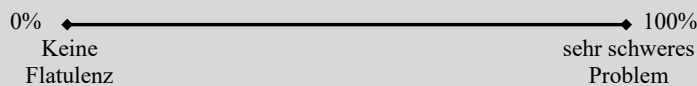
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



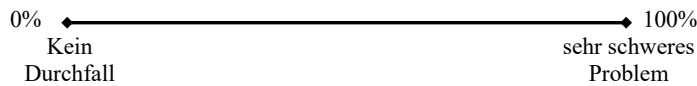
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch („Blähbauch“) ein Problem?



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?

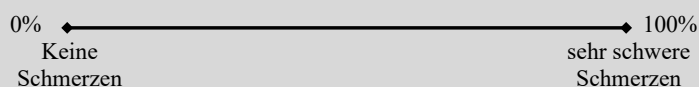
.....

4

Wie geht es Ihnen **gerade jetzt - seitdem Sie den letzten Fragebogen ausgefüllt haben**? Geben Sie zu jeder Frage **die stärksten Beschwerden** an, die Sie seitdem gespürt haben. Markieren Sie dafür die Linie an jener Stelle zwischen 0% und 100% mit einem Kreuz, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden möglichst korrekt wiedergibt.

Seit dem letzten Fragebogen

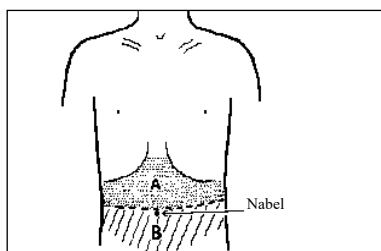
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



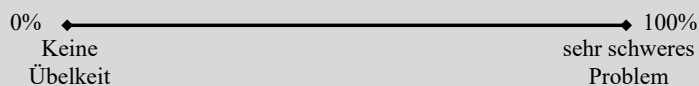
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

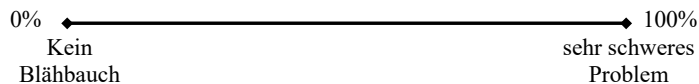
- Über* dem Nabel (,A' im Bild)
- Unter* dem Nabel (,B' im Bild)
- Um den* Nabel herum (,Nabel' im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



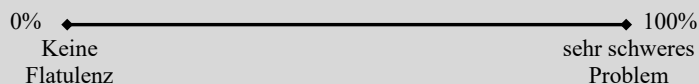
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



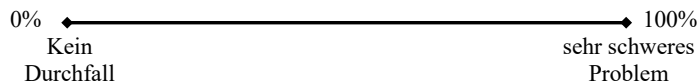
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch (,Blähbauch') ein Problem?



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?

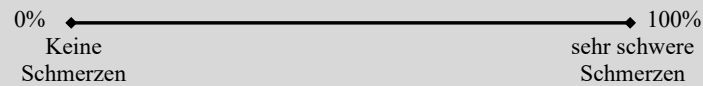
.....

8

Wie geht es Ihnen **gerade jetzt - seitdem Sie den letzten Fragebogen ausgefüllt haben**? Geben Sie zu jeder Frage **die stärksten Beschwerden** an, die Sie seitdem gespürt haben. Markieren Sie dafür die Linie an jener Stelle zwischen 0% und 100% mit einem Kreuz, die den Schweregrad Ihrer Beschwerden möglichst korrekt wiedergibt.

Seit dem letzten Fragebogen

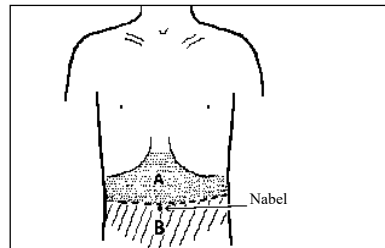
1) Wie starke Schmerzen oder sonstige Beschwerden haben sie jetzt gerade im Bauch?



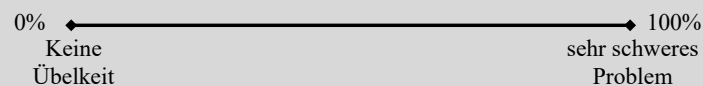
2) Wo sind die Schmerzen/Beschwerden?

(bitte ankreuzen)

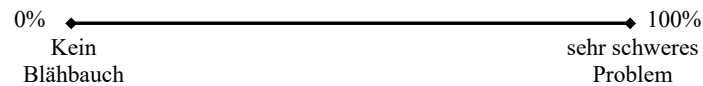
- Über dem Nabel („A“ im Bild)
- Unter dem Nabel („B“ im Bild)
- Um den Nabel herum („Nabel“ im Bild)
- Ich hatte *keine* Schmerzen



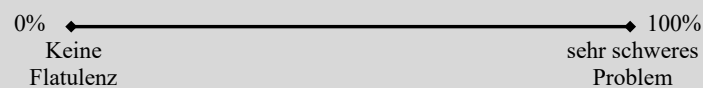
3) Wie sehr ist jetzt gerade Übelkeit ein Problem?



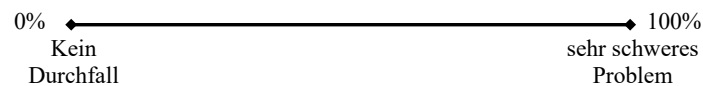
4) Wie sehr ist jetzt gerade ein geblähter Bauch („Blähbauch“) ein Problem?



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?

.....

Anhang 3: Arbeitsbehelf zur Augenscheinvalidität vom IBS-SSS-CH

Patientenetikette

Arbeitsbehelf zur Face Validity: IBS-SSS-CH

1. Ist der Fragebogen für Sie verständlich?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

2. Ist für Sie eindeutig und klar, welche Beschwerden mit den Fragen gemeint sind?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

3. Sind die Fragen nach den Symptomen für Sie leicht zu beantworten?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

4. Ist das Ankreuzen des Schweregrades der Symptome für Sie

sehr einfach einfach mittelmäßig schwierig sehr schwierig

5. Haben Sie den Eindruck, dass mit diesem Fragebogen die maßgeblichen (oder wesentlichen?) Beschwerden erfragt werden?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

6. Halten Sie den Zeitraum der Frage („Beschwerden in den letzten 10 Tagen“) für

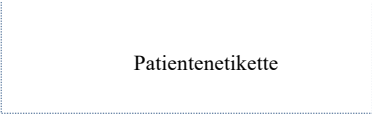
viel zu kurz zu kurz richtig zu lang viel zu lang

7. Würden Sie etwas ergänzen oder ändern wollen, wenn ja, dann was?

.....

Falls Platzbedarf, bitte auf der Rückseite fortfahren

Anhang 4: Arbeitsbehelf zur Augenscheinvalidität vom CHIT



Arbeitsbehelf zur Face Validity: CHIT

?

1. Ist der Fragebogen für Sie verständlich?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

?

2. Ist für Sie eindeutig und klar, welche Beschwerden mit den Fragen gemeint sind?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

?

3. Sind die Fragen nach den Symptomen für Sie leicht zu beantworten?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

?

4. Ist das Ankreuzen des Schweregrades der Symptome für Sie

sehr einfach einfach mittelmäßig schwierig sehr schwierig

?

5. Haben Sie den Eindruck, dass mit diesem Fragebogen die maßgeblichen Beschwerden erfragt werden?

ja überwiegend ja mittelmäßig überwiegend nein nein

?

6. Würden Sie etwas ergänzen oder ändern wollen, wenn ja, dann was?

?

.....?

?

.....?

Anhang 5: Arbeitsbehelf zur Inhaltsvalidität von IBS-SSS-CH und CHIT

Befragung am Ende des Tests (nach 35 Std.)

Patientenetikette

Arbeitsbehelf zur Inhaltsvalidität (content validity) des IBS-SSS-CH und des CHIT

IBS-SSS-CH: Haben Sie den Eindruck, dass der Fragebogen mit dem Sie Ihre Beschwerden in den letzten 10 Tagen angeben haben für Sie die wesentlichen Symptome erfasst hat und nützlich für die Mitteilung ihrer Symptome ist?

Die wesentlichen Symptome wurden erfasst:

Ja mittelmäßig nein

Ich halte die Fragen für nützlich um meine Symptome mitzuteilen:

Ja mittelmäßig nein

CHIT: Haben Sie den Eindruck, dass der Fragebogen mit dem Sie Ihre Beschwerden während des Tests angeben haben für Sie die wesentlichen Symptome erfasst hat und nützlich für die Mitteilung ihrer Symptome ist?

Die wesentlichen Symptome wurden erfasst:

Ja mittelmäßig nein

Ich halte die Fragen für nützlich um meine Symptome mitzuteilen:

Ja mittelmäßig nein

Wurden für Sie wichtige Beschwerden während des Tests NICHT erfasst?

- Ja; welche?
- nein

Anhang 6: Arbeitsbehelf zur Durchführung der allgemeinen gastroenterologischen Anamnese

Arbeitsbehelf zur Durchführung der allgem. gastroenterologischen Anamnese

Allgemeinzustand (Müdigkeit, Muskelschwäche, Appetitmangel, Gewichtsverlust)

.....

Abdominale Schmerzen/Beschwerden

- Lokalisation:
- Beginn:
- Verlauf:
- Auslöser:
- bessernde/verstärkende Faktoren:

Stuhl

- Frequenz:
- Konsistenz:
- Menge:
- Geruch:
- Farbe:
- Diarrhoe:
- Verstopfung:

Blähungen, Windabgang:

.....

Übelkeit, Erbrechen:

.....

Nahrungsanamnese:

.....

bisherige Diagnostik/Therapie der Bauchbeschwerden:

.....

Beieinflussen die Beschwerden Ihren Alltag?

Nein - ich kann meine beruflichen und privaten Aktivitäten normal weiterführen

Ja – ich muss auf einige Aktivitäten verzichten, kann aber im Wesentlichen ein normales privates und berufliches Leben führen, vor allem wegen folgender/m Symptom(e)

.....
 Ja – ich kann an wichtigen privaten Aktivitäten nicht teilnehmen und/oder muss gelegentlich Krankenstand nehmen, vor allem wegen folgender/m Symptom(e)

.....

Weitere Erkrankungen:

.....

zurückliegende OPs:

Medikamente:

.....

Allergien und Unverträglichkeiten:

.....

Reiseanamnese:

.....

Familienanamnese:

.....

Anhang 7: Arbeitsbehelf Anamnese bei Verdacht auf Kohlenhydratintoleranz

Patientenetikette

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

☐

Arbeitsbehelf: Anamnese bei Verdacht auf Kohlenhydratintoleranz

☐

Verursachen bei Ihnen Nahrungsmittel aus folgenden Gruppen Bauchbeschwerden?

- 1. Milchprodukte (z.B. Milch, Joghurt, Käse, ...): ja nein ich weiß nicht
- 2. Obst oder Fruchtsäfte: ja nein ich weiß nicht

☐

An welchen Bauchbeschwerden leiden Sie?

.....

Ihre Frage nun: Ob Sie bestimmte Symptome haben und ob diese Symptome besser werden oder ganz verschwinden, wenn Sie die verdächtigen Nahrungsmittel weglassen:

Symptom: ja/nein	Verdächtiges Nahrungsmittel	Durch Weglassen gebessert: ja/nein	Durch Weglassen vollkommen verschwunden: ja/nein
Blähungen	☐	☐	☐
Windabgänge (Flatulenz)	☐	☐	☐
Bauchschmerzen	☐	☐	☐
Durchfall	☐	☐	☐
Übelkeit	☐	☐	☐

☐

Beurteilung des Untersuchers:

Verdacht auf Laktoseintoleranz ja nein

Verdacht auf Fruktoseintoleranz ja nein

Anhang 8: Arbeitsbehelf zur Erfassung des Symptomverlaufs nach Testzucker

Patientenetikette

Symptomverlauf nach Testzucker

Arbeitsbehelf zur Erfassung des Symptomverlaufs nach Testzucker

Ich frage Sie nun über die Vorhandensein von Beschwerden während des Tests folgende Beschwerden hatten Sie in den letzten 24 Stunden während des Tests verändert haben, und über diese Beschwerden hinsichtlich der Intensität wie Sie zum Test gekommen sind:

Symptom	Vor dem Test vorhanden: Nein, ja-wenig, ja-mittel, ja-schwer	Während des Tests aufgetreten: Nein, ja-wenig, ja-mittel, ja-schwer	Nach dem Test Beschwerden vorhanden: Nein, ja-wenig, ja-mittel, ja-schwer	Sind Sie bei Beschwerden wegen derer Sie zum Test gekommen sind? Ja Ja-zum Teil nein
Blähungen				
Bauchschmerzen				
Windabgang				
Durchfall				
Übelkeit				

Haben Sie weitere Beschwerden, die vor oder während des Tests aufgetreten sind?

Gibt es andere Gründe, warum Sie zum Test zugewiesen worden sind?