

**Diplomarbeit**

**Der Einfluss unterschiedlicher Krankheitsbilder auf das  
Malabsorptionssyndrom**

eingereicht von

**Laura Isabell Blasius**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathophysiologie und Immunologie**

unter der Anleitung von:

**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sandra Holasek**

**Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schnedl**

*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.*

*Pirmasens, am 01.03.2018*

*Unterschrift Laura Isabell Blasius eh*

## Danksagungen

Hiermit möchte ich mich gerne bei Frau Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Sandra Holasek für die Betreuung der Diplomarbeit und das Anvertrauen des Themas bedanken. Außerdem möchte ich mich bei meiner Co-Betreuerin Frau MMag.<sup>a</sup> rer.nat. Sonja Lackner bedanken, die mich mit ihrem Fachwissen über das Thema unterstützt hat.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Zweit-Betreuer Herrn Univ. Prof. Dr. Schnedl, der mir die Fragebögen für die Diplomarbeit zur Verfügung gestellt hat, sowie an die Studienteilnehmenden, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte mich bei allen bedanken, die mir während meines Studiums zur Seite standen. Ganz besonders geht dieser Dank an meine Familie, die mich immer bestärkt hat. Insbesondere auch an meinen Bruder, der mich stets mit Rat und Tat unterstützt hat.

Danke an eine lehrreiche Studienzeit in Graz.

# Zusammenfassung

Ziel: In der Arbeit werden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Krankheitsbilder Laktose- und Histaminintoleranz, sowie einer Kombination aus beiden Intoleranzen hinsichtlich der Häufigkeit der Symptome und der Stärke der Symptomausprägung untersucht.

Methoden: Von 250 Patientinnen und Patienten, die sich mit abdominellen Beschwerden in der internistischen Praxis von Herrn Univ. Prof. Schnedl vorgestellt haben, konnten 147 Personen in einer Fragebogenerhebung erfasst werden. Sie ließen sich wie folgt in drei Gruppen aufteilen: 48 Personen mit Laktoseintoleranz (LIT), 62 mit einer Intoleranz bezüglich Histamin (HIT) und 37 Personen mit einer Kombination aus den beiden Intoleranzen (LIT & HIT). Die drei Fragebögen enthielten als Zielgrößen die Symptome und die Stärke der Symptomausprägung. In einem Gruppenvergleich wurden die drei Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der Symptome und deren Ausprägung auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede getestet und mit weiteren Studien belegt.

Ergebnisse: Beim Vergleich der Gruppen LIT und LIT & HIT ist eine signifikante Unterscheidung bezüglich des Symptomes „Müdigkeit“ aufgefallen ( $p = 0,05$ ). Personen mit LIT (92 %) sind häufiger von „Müdigkeit“ betroffen als Patientinnen und Patienten mit LIT & HIT (75 %). Ebenfalls in Bezug auf das Symptom „verstopfte Nase“ konnte in einem Vergleich der Gruppen HIT und LIT & HIT eine Signifikanz beobachtet werden ( $p = 0,027$ ). Histaminintolerante Personen (40 %) klagen häufiger über eine „verstopfte Nase“ als Personen mit beiden Intoleranzen (24 %). Bei Betrachtung der Symptomausprägung ist im Vergleich aller drei Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Beschwerde „Aufstoßen“ in Augenschein getreten ( $p = 0,011$ ). Auch die Gruppen LIT und HIT ( $p = 0,005$ ), sowie LIT und eine LIT & HIT ( $p = 0,024$ ) unterscheiden sich in der Stärke der Symptomausprägung des Symptoms „Aufstoßen“ signifikant voneinander. Die Personen mit LIT sind mit einer Ausprägung im Durchschnitt von 2,0 weniger von „Aufstoßen“ beeinträchtigt, als diejenigen mit HIT (2,9) und beiden Intoleranzen zusammen (3,1).

Diskussion: In allen drei Gruppen hat sich eine Dominanz hinsichtlich der gastrointestinalen Beschwerden gezeigt, vor allem Blähungen kommen bei den Studienteilnehmenden häufig vor. Dies deckt sich auch mit den Beschwerden, welche die Patientinnen und Patienten bei der Erstvorstellung in der internistischen Praxis geäußert haben. Aufgrund des selektiven Patientenkollektivs sollte eine Verzerrung der Studienergebnisse in Betracht gezogen werden. Auch extraintestinale Symptome sind unter den Teilnehmenden der Studie häufig vertreten, hier sind besonders die kardiovaskulären Beschwerden Müdigkeit und Konzentrationsstörungen in den Gruppen LIT und LIT & HIT, sowie Schwindel in allen drei Gruppen hervorzuheben.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Studie einen guten Überblick über die Verteilung und Ausprägung der Beschwerden bei LIT und HIT, sowie beider Intoleranzen, vermittelt. Für die Praxis ist wichtig zu wissen, dass beide Krankheitsbilder in der Symptomverteilung und Ausprägung viele Gemeinsamkeiten haben. Dies betrifft vor allem die intestinalen, aber auch die extraintestinalen Beschwerden. Zur besseren Unterscheidung ist es zielführend weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und in einem randomisierten Studiendesign durchzuführen. Auch die Betrachtung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen und eine Unverträglichkeit gegenüber FODMAPs als Ursache für intestinale und systemische Beschwerden sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Schlagwörter: Malabsorption, Histaminintoleranz, Laktoseintoleranz, FODMAPs

# Abstract

Aim: The aim of the study is to evaluate retrospectively diagnostic data of 250 patients who presented with abdominal complains in the general practice of Internal Medicine of Univ. Prof. Dr. Schnedl and find further insight to combined and interrelated symptoms.

Methods: In the study presented we could include 147 out of 250 patients in a questionnaire survey. Those were divided into three groups, 48 patients with lactose intolerance (LIT), 62 patients with histamine intolerance and 37 patients with both intolerances, lactose and histamine (LIT & HIT). The dependent variables were gastrointestinal and extra intestinal symptoms and the corresponding severity of the symptom. All groups were compared to each other related to the symptoms and the severity of the symptom.

Results: Subjects with lactose intolerance (92 %) suffered more frequently from fatigue than patients with both intolerances (75 %) ( $p= 0.05$ ). In addition, patients with histamine intolerance (40 %) are more significantly affected to nasal congestion as compared to those with lactose- and histamine intolerance (24 %) ( $p= 0.027$ ). Furthermore all groups differentiate regarding the severity of belching ( $p= 0.011$ ). If we compare two groups with each other, lactose intolerance and histamine intolerance ( $p= 0.05$ ) on one side and lactose intolerance and both intolerances ( $p= 0.024$ ) on the other side, a statistical significance relating to belching was detectable. Subjects with lactose intolerance (2.0) are less affected by belching than people with histamine intolerance (2.9) and those with lactose- and histamine intolerance (3.1).

Discussion: Gastrointestinal symptoms were predominant, especially bloating was commonly represented in all three groups. Because of a selected data base from a general practice of Internal Medicine, selection bias could exist. In addition, extra intestinal symptoms, particularly fatigue, lack of concentration and vertigo were frequently mentioned.

Conclusion: In summary, it can be stated, that the study provides a comprehensive overview on the distribution and the severity of the symptoms from people with lactose and histamine intolerance, such as those suffering from both intolerances. In practice, it is important to know, that regarding to the intestinal and extra intestinal symptoms and further the severity of those symptoms, both disease patterns share many similarities. For a better distinction, further studies, including larger patient cohorts and a randomized study design, should be performed. Also functional disorders and FODMAPs, as a reason for intestinal and extra intestinal symptoms should be subject of future studies.

Key words: malabsorption, histamine intolerance, lactose intolerance, FODMAPs

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>2</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Malabsorption .....	12
1.1.1 Ätiologie .....	12
1.1.2 Einteilung.....	13
1.2 Kohlenhydratmalabsorption.....	14
1.2.1 Ätiopathogenese .....	14
1.3 Nahrungsmittelunverträglichkeiten .....	16
1.3.1 Nahrungsmittelallergie.....	17
1.3.2 Nicht-immun-vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten .....	19
1.4 Laktoseintoleranz.....	20
1.4.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	20
1.4.2 Metabolismus und Pathophysiologie.....	21
1.4.3 Symptome .....	22
1.4.4 Diagnostik.....	23
1.4.5 Therapie.....	25
1.5 Histaminintoleranz.....	27
1.5.1 Epidemiologie und Metabolismus.....	27
1.5.2 Ätiopathogenese .....	28
1.5.3 Symptome .....	30
1.5.4 Diagnostik.....	32
1.5.5 Therapie.....	33
1.6 FODMAPs .....	33
1.6.1 Epidemiologie und wissenschaftliche Evidenz .....	34
1.6.2 Metabolismus.....	35
1.6.3 Ätiopathogenese .....	36
1.6.4 Symptome .....	39
1.6.5 Diagnostik.....	40
1.6.6 Therapie.....	41
<b>2 Forschungsfragen und Hypothesen</b> .....	<b>43</b>
2.1 Fragestellungen .....	43

2.2	Hypothesen.....	43
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>44</b>
3.1	Fragebogenerhebung .....	44
3.1.1	Aufbau .....	44
3.1.2	Patientenkollektiv.....	46
3.2	Statistik .....	49
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
4.1	Deskriptive Statistik .....	50
4.1.1	Laktoseintoleranz .....	50
4.1.2	Histaminintoleranz .....	52
4.1.3	Laktose- und Histaminintoleranz .....	55
4.2	Gruppenvergleiche .....	59
4.2.1	Häufigkeit der Symptome.....	59
4.2.2	Stärke der Symptomausprägung:.....	62
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
5.1	Laktoseintoleranz.....	67
5.2	Histaminintoleranz.....	70
5.3	Laktose- und Histaminintoleranz.....	73
5.4	Gruppenvergleich .....	74
5.5	Fazit.....	76
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
	<b>Anhang – Fragebögen .....</b>	<b>84</b>
A.1	Fragebogen Histaminintoleranz .....	84
A.2	Fragebogen Laktose- und Histaminintoleranz.....	86

## Glossar und Abkürzungen

AGE	advanced glycation endproducts
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CH <sub>4</sub>	Methan
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DAO	Diaminoxidase
DBPFCF	double blind placebo controlled food challenge dt. doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelstudie
FODMAP	fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole
GIT	Gastrointestinaltrakt
H <sub>2</sub>	Hydrogen
HIT	Histaminintoleranz
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
IBS	Irritable bowel syndrome, dt.: Reizdarmsyndrom
LIT	Laktoseintoleranz
LIT & HIT	Laktose- und Histaminintoleranz
NMA	Nahrungsmittelallergie
NMU	Nahrungsmittelunverträglichkeit
NO	Stickstoffmonoxid
PANE	Prevalence of Adverse reactions to Food
QOL	Quality Of Life, dt.: Lebensqualität
REA	Radioextraktionsassay
SCFA	Short-chain-fatty-acids, dt.: kurzkettige Fettsäuren
SIBO	small intestinal bowel overgrowth, dt.: Dünndarmfehlbesiedlung
SNP	single nucleotide polymorphism, dt.: Einzelnukleotid Polymorphismus
SSS	Symptom Severity Score, dt.: Kriterien zur Beurteilung der Symptomstärke

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema: Nahrungsmittelunverträglichkeiten, adaptiert nach Hunt (1) .....	17
Abbildung 2: Laktosemalabsorptions- Phänotyp der östlichen Hemisphäre (29) .....	21
Abbildung 3: Enzymatischer Histaminabbau (35) .....	27
Abbildung 4: Symptomübersicht Histaminintoleranz (33).....	32
Abbildung 5: Übersicht der Ätiopathogenese bei Personen mit IBS, adaptiert nach Simrén (51) ....	38
Abbildung 6: Häufigkeit der Symptome der Gruppe LIT .....	50
Abbildung 7: Häufigkeit der Symptome der Gruppe HIT .....	53
Abbildung 8: Häufigkeit der Symptome der Gruppe LIT & HIT .....	55
Abbildung 9: Häufigkeit der Symptome aller Gruppen .....	58
Abbildung 10: Balkendiagramm: Häufigkeit des Symptoms "Müdigkeit" LIT und LIT & HIT .....	60
Abbildung 11: Balkendiagramm: Häufigkeit der "verstopften Nase" HIT und LIT & HIT .....	61
Abbildung 12: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" aller Gruppen.....	62
Abbildung 13: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" LIT und HIT.....	63
Abbildung 14 Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" LIT und LIT & HIT.....	63
Abbildung 15: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" HIT und LIT & HIT .....	64

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Laktose- und Calciumgehalt in Milchprodukten, adaptiert nach Misselwitz (29).....	26
Tabelle 2: DAO blockierende und histaminliberierende Medikamente (33).....	30
Tabelle 3: Diaminoxidase Aktivität im Serum, adaptiert nach Maintz (33) .....	33
Tabelle 4: FODMAP- reiche Lebensmittel, adaptiert nach Nanayakkara (37) .....	39
Tabelle 5: FODMAP- arme Lebensmittel (37) .....	42
Tabelle 6: Symptome bei Erstvorstellung .....	48
Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Gruppe Laktoseintoleranz .....	52
Tabelle 8: Ergebnisübersicht der Gruppe Histaminintoleranz .....	54
Tabelle 9: Ergebnisübersicht der Gruppe LIT & HIT .....	57
Tabelle 10: Kreuztabelle Symptom "verstopfte Nase" HIT und LIT & HIT.....	61
Tabelle 11: Ergebnisübersicht Gruppenvergleich .....	66

# 1 Einleitung

Ein großer Anteil der Gesellschaft leidet unter funktionellen gastrointestinalen Beschwerden, in den westlichen Ländern sind rund 30% der Bevölkerung davon betroffen. (1) Die Beschwerden sind größtenteils auf eine Malabsorption, eine verminderte Aufnahme von Nährstoffen im Darm, zurückzuführen. Da die Ursachen sehr heterogen sind, fasst man die Krankheitsbilder, die diese bedingen, unter dem Malabsorptionssyndrom zusammen. Neben den schon besser erforschten Nahrungsmittelallergien (NMA) zählt man hierzu vor allem die nicht-immunvermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten (NMU), auch als Intoleranzen bezeichnet. Eine Malabsorption macht sich überwiegend durch gastrointestinale Symptome, wie unspezifische Bauchschmerzen, Flatulenzen, Blähungen und Diarrhoe bemerkbar. Immer häufiger werden aber auch extraintestinale Beschwerden, wie Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsstörungen beschrieben. (2)

Bei rund 67 % der Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden sind die Symptome auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten zurückzuführen. (3) Bisher gibt es noch kein spezifisches, diagnostisches Verfahren zum Nachweis einer Malabsorption. Die Therapie basiert in Anlehnung an den klinischen Symptomen. Da mehrere Krankheitsbilder eine Malabsorption verursachen können, ist es wichtig diese detailliert zu betrachten. Aufgrund einer ähnlichen Klinik werden Malabsorptionen auch häufig als Nahrungsmittelallergien fehlinterpretiert, mit einer Prävalenz von 2 - 5 % in Deutschland ist eine Nahrungsmittelallergie allerdings eher selten. (4) Die Rate an selbstberichteten Beschwerden ist dagegen mit 5,7 - 61,6 % relativ hoch. Demgegenüber wird die Prävalenz für ärztlich diagnostizierte Nahrungsmittelunverträglichkeiten nur auf 0,2 - 4,2 % geschätzt. (5)

Ziel der Diplomarbeit ist es mit Hilfe retrospektiver Daten einen besseren Einblick über die Verteilung und Ausprägung der Symptome der Laktose- und Histaminintoleranz, sowie einer Kombination aus beiden Intoleranzen zu erlangen, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu erfassen und zukünftig die Krankheitsbilder einfacher unterscheiden und therapieren zu können.

## 1.1 Malabsorption

Bei einer Malabsorption handelt es sich um eine gestörte Absorption oder auch Digestion von Nahrungsbestandteilen, die letztendlich zu einer Minderversorgung mit Nährstoffen einer sogenannten Malnutrition, führen. Dabei können alle Phasen der Verdauung betroffen sein. Es können enzymatische Prozesse im Darmlumen, absorptive Funktionen der Mukosa, sowie Transportvorgänge in das Blut- und Lymphsystem involviert sein. (6) Auch mechanische Aufgaben, welche für die Zerkleinerung von Nahrungsbestandteilen verantwortlich sind, sowie sekretorische Vorgänge können gestört sein und schließlich eine verminderte Nährstoffaufnahme bedingen. (7) Eine Malabsorption äußert sich dabei überwiegend in Form von abdominellen Beschwerden wie Blähungen, Bauchschmerzen und Bauchkrämpfen, sowie systemischen Symptomen. Diese sind vor allem kardiovaskuläre Beschwerden, wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindel und Müdigkeit, sowie muskuloskelettale und atopische Symptome. (2)

### 1.1.1 Ätiologie

Die Ursachen können dabei sehr mannigfaltig sein. Es können kongenitale Störungen im Membrantransportsystem des Dünndarms, sowie erworbene Defekte der Darmschleimhaut und Veränderungen im intestinalen Mikrobiom sein. Auch Krankheitsbilder, welche durch eine Maldigestion, eine gestörte Aufspaltung der Nahrungsbestandteile aufgrund von Mangel oder Fehlfunktionen der Digestionsenzyme, sowie einer Konzentrationsminderung der Gallensäuren verursacht werden, lassen sich zum Malabsorptionssyndrom zählen. Ein Beispiel dafür ist die Laktoseintoleranz, hier liegt ein Laktasemangel beziehungsweise eine Aktivitätsminderung des laktoseabbauenden Enzyms vor. (6–8) Zusätzlich können Kauprobleme und diverse internistische Krankheitsbilder, wie eine exokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse oder eine geminderte Gallensekretion für eine Malabsorption verantwortlich sein. Des Weiteren kann eine geminderte Kontraktion im Antrumbereich des Magens, eine beschleunigte Magen-Darm-Passage durch ein sogenanntes Dumping Syndrom, sowie eine verkürzte Resorptionsfläche durch ein Kurzdarmsyndrom im kausalen Zusammenhang dazu stehen. (7) Neben der Malabsorption und der Maldigestion kann eine viszerale Hypersensitivität, welche ebenso wie eine veränderte Darmmotilität auch bei Personen mit Reizdarmsyndrom (IBS) vorkommt, Auslöser für die Beschwerden sein. (9) Ebenso können immunvermittelte und seelische Prozesse, sowie eine begrenzte physiologische Aufnahmekapazität im Darm dafür verantwortlich sein. (2, 10)

### 1.1.2 Einteilung

Neben der Einteilung der Malabsorption nach dem jeweilig zugrundeliegenden Pathomechanismus, lässt sich die Malabsorption auch hinsichtlich der Ausbreitung im Gastrointestinaltrakt und der malabsorbierten Nährstoffklasse einteilen.

Man unterscheidet nun eine globale von einer partiellen Malabsorption. Bei ersterem handelt es sich um einen diffusen Befall der Mukosa, welche mit einer Reduktion der Absorptionsfläche einhergeht. Als Vertreter für eine globale Malabsorption ist die Zöliakie anzuführen, bei welcher es sich um eine autoimmunbedingte Reaktion der Dünndarmschleimhaut gegen das mit der Nahrung aufgenommene Gluten handelt. Auch die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), besonders die Colitis ulcerosa lassen sich hier einordnen. Charakteristisch für einen diffusen Befall ist, dass ein breites Spektrum an Nährstoffen nicht resorbiert werden kann. Bei der partiellen Malabsorption ist lediglich die Aufnahme eines bestimmten Nahrungsbestandteils betroffen. Bei der perniziösen Anämie beispielsweise ist die Absorption von Cobalamin (Vitamin B12) beeinträchtigt. (11)

Weiterhin unterscheidet man primäre von sekundären Malabsorptionen, wobei bei der letzteren die Malabsorption durch eine andere Primärerkrankung verursacht wird. Dies können Erkrankungen wie die Zöliakie und die eben genannten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sein, die aufgrund einer Mukosaschädigung zum Verlust bzw. der Reduktion der Absorptionsfläche im Dünndarm führen. Neben den inflammatorischen Erkrankungen können auch Medikamente und Toxine zur Abnahme der Absorptionskapazität führen. Bei den primären Malabsorptionen ist meist nur ein Mechanismus betroffen, wie es bei den Disacchariden Laktose und Saccharose der Fall ist. (4)

Malabsorptionen können ebenso hinsichtlich der betroffenen Stoffklasse eingeteilt werden. Sie können die Makronährstoffe, zu denen die Fette, Kohlenhydrate und Proteine gehören, sowie die Mikronährstoffen wie Vitamine, Mineral- und Spurenelemente betreffen. (6)

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein besonderes Augenmerk auf die Kohlenhydratmalabsorption und die der biogenen Amine gelegt, da sie häufig Ursache für gastrointestinale Beschwerden sind und aufgrund der zunehmenden industriellen Verwendung von Zucker und dessen Austauschstoffen aktuellen Bezug haben. (4, 12)

## 1.2 Kohlenhydratmalabsorption

Unter einer Kohlenhydratmalabsorption versteht man eine Malabsorption speziell die Nährstoffgruppe der Kohlenhydrate betreffend. Eine mangelnde Absorption der Kohlenhydrate im Dünndarm führt dazu, dass diese unverdaut in den Colon gelangen können. Dort werden sie von Darmbakterien fermentativ abgebaut. Bei dem Prozess entstehen organische Säuren, vor allem deren Salze, Acetate, Butyrate, Laktate und Propionate, auch als kurzkettige Fettsäuren (SCFA) bezeichnet. Außerdem werden bei der bakteriellen Fermentation Gase gebildet, überwiegend Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), Hydrogen (H<sub>2</sub>) und Methan (CH<sub>4</sub>). Die Gase, sowie die kurzkettigen Fettsäuren sind verantwortlich für die typischen Symptome bei einer Malabsorption. Einerseits ist die Zunahme des intraluminalen Gasvolumens Auslöser für Flatulenzen, Bauchschmerzen und Bauchkrämpfe, welche charakteristische Symptome bei einer malabsorptiven Erkrankung darstellen. Andererseits führen die Kohlenhydrate selbst, sowie die kurzkettigen Fettsäuren als osmotisch-wirksame Teilchen zu einer Retention von Elektrolyten und Wasser im Darmlumen, was zu Diarrhoe führt. Neben den gastrointestinalen Beschwerden können auch Gewichtsverlust sowie extraintestinale Symptome auftreten. (4, 13)

Nicht den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome sind größtenteils Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsschwierigkeiten. Es handelt sich dabei um systemische Symptome, die allergische, kardiovaskuläre, endokrine, neurologische und muskuloskelettale Systeme betreffen können. Die dazugehörigen Symptome können Erschöpfung, Muskel- und Gelenkschmerzen, kognitive Störungen, die das Gedächtnis und die Konzentration betreffen, sowie Herzpalpitationen und Tachykardie sein. Eine mögliche allerdings noch nicht ausreichend erforschte Ursache dafür stellen bei dem fermentativen Abbau entstandene toxische Stoffwechselprodukte dar, die unter anderem durch Genexpression zu einem Ungleichgewicht der intestinalen Mikroflora führen. Bei den Metaboliten handelt es sich um Alkohol, Aldehyde, Ketone, Diole und Säuren. In der Regel treten die Beschwerden unmittelbar postprandial auf und können 6 - 9 Stunden andauern. (4, 14–17)

### 1.2.1 Ätiopathogenese

Zu den häufigsten mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydraten gehören Stärke, Saccharose und Laktose. Die Aufnahme im Dünndarm erfolgt allerdings nur in Form von Monosacchariden, komplexere Zucker wie Poly-, Oligo- und Disaccharide müssen vorher enzymatisch abgebaut werden. Polysaccharide werden von der intestinalen Pankreasamylase zu Oligo- und Disacchariden abgebaut, eine weitere Aufspaltung in Monosaccharide erfolgt durch Oligo- und Disaccharidasen. Dies sind hydrolytische Enzyme, die sich an der Bürstensaummembran des proximalen Dünndarms befinden. Die enzymatisch erschlossenen Monosaccharide können

schließlich durch aktiven und passiven Transport von der Dünndarmmukosa aufgenommen und weiter in die Zirkulation, sprich die Blut- und Lymphbahn, weitergeleitet werden. Häufiger von einer Malabsorption betroffen sind die kurzkettigen Kohlenhydrate. Zu diesen gehören neben den Disacchariden und Oligosacchariden die Monosaccharide, auch als Hexosen bezeichnet. Sie können, wenn sie durch primär gestörte Absorptionsvorgänge oder durch eine sekundär verminderte Resorptionsfläche, wie es bei Darmerkrankungen oder nach einer Darmresektion der Fall sein kann, unverdaut in den Dickdarm gelangen. Zu den häufigsten Vertretern zählen Glukose, Fruktose und Galaktose. Für die beiden Hexosen Glukose und Galaktose liegen spezielle Transportmechanismen für die Resorption im Duodenum vor, eine Aufnahme kann also schnell erfolgen. Die Absorption der Fruktose bedarf eines komplexeren Aufnahmevorgangs. Hierfür gibt es zwei Transporter, welche Fruktose in unterschiedlicher Abhängigkeit zu der Glukosekonzentration aufnehmen. Der Fruktosetransporter GLUT-5 nimmt Fruktose unabhängig von der Glukosekonzentration auf, wohingegen der Transporter GLUT-2, der neben Fruktose auch Glukose, Mannose und Galaktose aufnehmen kann, nur in Abhängigkeit von Glukose transloziert wird. Wird nun ausschließlich Fruktose mit der Nahrung aufgenommen, kann die freie Fruktose nur von GLUT-5 transportiert werden. Eine Absorption nimmt schließlich mehr Zeit in Anspruch. Bei schnellem Darmtransit und einer Inaktivität von GLUT-5 kommt es zu einer Fruktosemalabsorption. Sie gehört mit einer Inzidenz von bis zu 25 % der gesamten Bevölkerung zu den gängigsten Malabsorptionen. (4, 6, 11, 13)

Außerdem können angeborene oder erworbene Enzymdefekte der Pankreas-Amylase, sowie der Bürstensaumenzyme vorliegen. Für die Hydrolyse der häufigsten Disaccharide Saccharose, Laktose, Maltose, Isomaltose und Trehalose liegen Disaccharidasen in der Mikrovillimembran vor. Diese sind für den Abbau zu den Hexosen Glukose, Galaktose und Fruktose verantwortlich. Die häufigste Insuffizienz ist hinsichtlich der Laktase bekannt. Das daraus resultierende Krankheitsbild der Laktoseintoleranz wird im Folgenden noch detaillierter beschrieben. Ein Abbau der Oligosaccharide mittels Oligosaccharidasen kann nur für die Malto-Oligosaccharide erfolgen, da diese über eine alpha-glykosidische Bindung verfügen. Galakto-, Frukto-, Isomalto und Xylo-Oligosaccharide, welche über eine beta-glykosidische Bindung verknüpft sind, werden auch als Non- $\alpha$ -Glukane bezeichnet. Sie können im Dünndarm nicht weiter aufgeschlossen werden und gelangen unverdaut in den Dickdarm. Man bezeichnet sie auch als Präbiotika. Bei übermäßigem Konsum können sie zu den Symptomen einer Malabsorption führen. (6, 13) Neben den Oligosacchariden gibt es auch für Fruktose, Mannitol und Sorbit eine physiologische Absorptionsgrenze, es muss somit nicht zwingend eine Pathologie vorliegen. Auch zu beachten ist, dass verschiedene Medikamente, wie beispielsweise Antibiotika, Antidiabetika und Laxantien

sowie Zuckeraustauschstoffe eine Absorption beeinträchtigen und ebenso zu Malabsorptionssymptomen führen können. (10)

### 1.3 Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Nach der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) werden alle nicht erwünschten Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme stehen, obgleich diese erwartet oder unerwartet eingetreten sind, als Nahrungsmittelunverträglichkeit bezeichnet und aufgrund ihrer Pathogenese weiter eingeteilt. (18)

Man unterscheidet strukturell bedingte Nahrungsmittelunverträglichkeiten von funktionell und psychosomatisch bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Abbildung 1 fasst die Klassifikation der Nahrungsmittelunverträglichkeiten überblicksmäßig zusammen.

Bei den strukturell bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten wird die Unverträglichkeit gegenüber Nahrungsmitteln sekundär durch eine Strukturveränderung im Gastrointestinaltrakt bedingt. Beispiele für zugrundeliegende Primärerkrankungen sind unter anderem Achalasie, Ösophagusstenosen, eine Magenresektion, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, eine chronische Pankreatitis und Colondivertikel, um nur ein paar herauszugreifen. (18, 19)

Die psychosomatisch bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden in der Literatur auch als selbstberichtet bzw. als Nocebo-Reaktionen bezeichnet. Nach der Nahrungsaufnahme treten bei den Betroffenen charakteristische Symptome auf, die auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit hindeuten, ohne dass eine solche nachweisbar ist. Die erste deutschsprachige Studie zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die so genannte PANE Umfrage (Prevalence of Adverse reactions to Food) untermauert dies. Erfasst wurden altersübergreifend 739 Personen. Bei 61,6 % davon lag eine selbstberichtete Nahrungsmittelallergie vor. Lediglich bei 31,4 % konnte ein Therapie-Response festgestellt werden und nur bei 2,2 % hat man eine Nahrungsmittelallergie durch eine positive doppelblinde-placebokontrollierte Studie (DBPFCF) bestätigen können. Dies führt zu der Überlegung, dass eine psychosomatische Ursache bzw. eine nicht-immunvermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeit vorliegen muss. (5, 18)

Die größte Gruppe unter den Nahrungsmittelunverträglichkeiten stellen die funktionell bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten dar, bei denen eine separate Fehlfunktion ohne nachweisbare strukturelle Modifikation im GIT vorliegt. Man unterteilt sie weiter in toxische und nicht-toxische Reaktionen. Letztere bezeichnet man auch als Hypersensitivitätsreaktionen. (18, 20)

Toxische Reaktionen werden größtenteils durch den Verzehr von verdorbenen Nahrungsmitteln hervorgerufen. Hierbei ist die Kontamination mit Bakterien direkt oder durch toxinbildende

Stämme zu nennen. Auch die Aufnahme von Pilzgiften, lektinreiche Speisen (z.B. rohe Bohnen), eine Scombroid-Vergiftung, durch den Verzehr bakteriell verunreinigten Fisches, sowie das Vorliegen von Favismus, einer X-chromosomal vererbten Erkrankung, die überwiegend im Mittelmeerraum vorkommt, können zu toxischen Reaktionen führen. (20, 21)

Die Hypersensitivitätsreaktionen, auch nicht-toxische Reaktionen genannt, lassen sich weiter in immunvermittelt und nicht-immunvermittelt gliedern. (20)

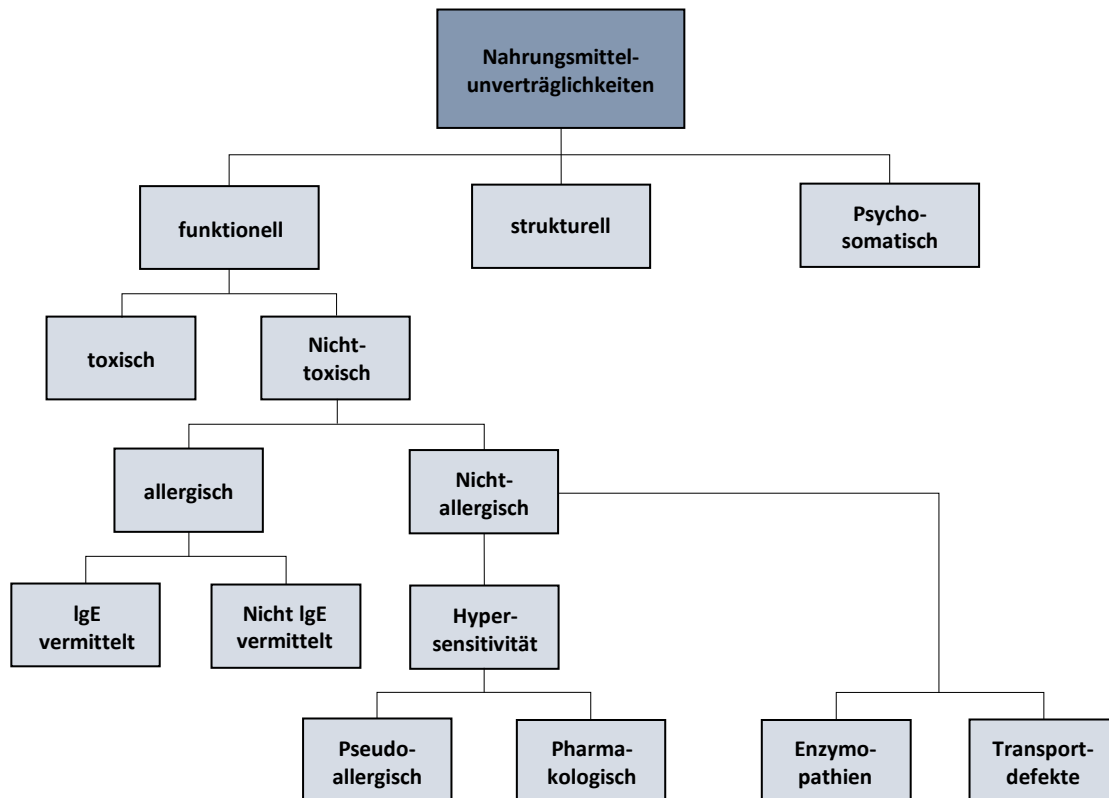


Abbildung 1: Schema: Nahrungsmittelunverträglichkeiten, adaptiert nach Hunt (1)

### 1.3.1 Nahrungsmittelallergie

Bei den immunvermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten handelt es sich um Nahrungsmittelallergien. Ihnen liegt ein Antikörper oder zellvermittelter immunologischer Prozess gegen überwiegend Nahrungsmittelproteine zugrunde. Mit einer Prävalenz von 2 - 5 % in der deutschen Bevölkerung betrifft die Nahrungsmittelallergie nur eine Minderheit, allerdings werden häufig Nahrungsmittelunverträglichkeiten als Nahrungsmittelallergie fehlinterpretiert (4)

Man teilt sie grob in Ig-E vermittelt, Nicht-Ig-E vermittelt und beides betreffend ein.

Bei den Ig-E vermittelten, nach Coombs und Gell als Typ I Reaktionen vom Soforttyp charakterisierten Nahrungsmittelallergien, treten die Symptome unmittelbar nach der

Nahrungsaufnahme bis zu zwei Stunden danach ein. Sie können die Haut, den Respirations- und Gastrointestinaltrakt, sowie das kardiovaskuläre System betreffen. Typisch sind akute Urtikaria und Angioödem. Auch anaphylaktische Reaktionen kennzeichnen eine Typ I Reaktion und können einen letalen Verlauf nehmen. Im Kleinkindalter überwiegen Reaktionen auf Hühnerei, Kuhmilch, Weizen, Soja, Erdnuss und Haselnuss, im Jugendlichen- und Erwachsenenalter handelt es sich in erster Linie um Kreuzreaktionen, die überwiegend pollenassoziiert sind. Häufige Nahrungsalergene sind hier Haselnuss, Apfel, Sellerie, Karotte und Soja, sowie Erdnuss, Baumnuss, Fisch, Krusten- und Weichtiere. (20, 22)

Die Nicht-IgE vermittelten Typ IV Reaktionen vom Spättyp, auch als Th2-Zell-vermittelt bezeichnet, präsentieren sich mit Beschwerden, die eher subakut oder chronisch auftreten und vor allem den Gastrointestinaltrakt und die Haut betreffen. Hierzu ordnet man neben dem Nahrungsprotein induzierten Enterocolitis Syndrom (FPIES), welches ebenso wie die Nahrungsprotein-induzierte Proktokolitis und die Milch induzierte Lungenerkrankung (Heiner – Syndrom) vor allem bei Säuglingen auftritt und besonders durch das Kuhmilchprotein hervorgerufen wird, auch die Zöliakie. Sie wird auch als Gluten-sensitive Enteropathie bezeichnet, bei der es sich um eine T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankung handelt, die sich klassisch aber nicht als Nahrungsmittelallergie darstellt. (20–22)

Ebenso wie bei den eben genannten zellvermittelten Nahrungsmittelallergien überwiegen auch bei der Gruppe der sowohl Ig-E als auch Nicht Ig-E vermittelten Nahrungsmittelallergien die gastrointestinalen und die Haut betreffenden Symptome. Als dominierende Auslöser gelten bei beiden Gruppen das Kuhmilchprotein, Hühnereiprotein, Soja und Weizenmehl. Klassische Krankheitsbilder sind die Eosinophile Ösophagitis und Gastroenteritis, sowie die atopische Dermatitis. (20, 22)

Die Nahrungsmittelallergie lässt sich klinisch oft nicht von den nicht immun-vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten unterscheiden. Es bedarf daher einer detaillierten Anamnese, sowie diverser klinischer Tests, um die beiden Krankheitsbilder voneinander zu unterscheiden und schließlich den richtigen Therapieansatz zu wählen. (23) Obwohl die Intoleranzen mit einer Prävalenz von 30-40 % in der deutschen Bevölkerung um einiges häufiger auftreten, sind die Nahrungsmittelallergien schon besser erforscht und werden daher in dieser Arbeit nur als Differentialdiagnose angeführt. (4) Im Folgenden werden nun die nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten besprochen, die ohne Mitbeteiligung des Immunsystems ablaufen und auch als Nahrungsmittelintoleranzen betitelt werden.

### 1.3.2 Nicht-immun-vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Die Nicht-immun-vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind sehr weit verbreitet und stellen die größte Gruppe unter den funktionell-bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeiten dar. Sie lassen sich nach ihrer Ursache in Enzymopathien, Transportstörungen, pseudoallergische und pharmakologische Reaktionen einteilen. (18, 19)

Enzymopathien können durch einen Enzymmangel oder eine gestörte Enzymtätigkeit bedingt sein. Ein häufiger Vertreter stellt die Laktoseintoleranz dar, mit einer Inzidenz von 7-20 % gehört sie zu den häufigsten Enzymopathien der Gesamtbevölkerung. (4) Der Enzymmangel kann primär erworben oder kongenital bedingt sein, sowie sekundär durch eine inflammatorische Erkrankung von Darm und Pankreas verursacht sein. Eine Histaminintoleranz kann neben pseudoallergischen und pharmakologischen Ursachen auch durch einen Enzymdefekt herbeigeführt werden. (25)

Transportstörungen sind wiederum durch eine beschränkte Aufnahmekapazität für das betreffende Substrat definiert. Ein charakteristisches Beispiel hierfür präsentiert die Fruktosemalabsorption. (18)

Die pharmakologischen Intoleranzen werden wie die pseudoallergischen Reaktionen unter dem Begriff der nicht-allergischen Hypersensitivitätsreaktionen zusammengefasst, da die Beschwerden denen einer immunologischen Reaktion sehr ähnlich sind. Erstere werden durch den Verzehr von Nahrungsmitteln mit einem hohen Gehalt an pharmakologisch aktiven Substanzen hervorgerufen. Dazu gehören Histamin und weitere biogene Amine wie Tyramin, Serotonin und Phenylethylamin. Die pharmakologische Reaktion tritt anders als die Nahrungsmittelallergien dosisabhängig auf, wobei die körpereigene Toleranzschwelle sehr verschieden sein kann. Bei Personen mit Histaminintoleranz reicht lediglich die Aufnahme einer geringen Menge an biogenem Amin (0,25 mg Histamin/ kg KG) aus, um Beschwerden zu verursachen. (18, 20)

Wie die zuvor genannten Nicht-immun-vermittelten Nahrungsmittelunverträglichkeiten gehen auch die pseudoallergischen Reaktionen ohne Mitbeteiligung des Immunsystems vonstatten. Die Beschwerden werden durch eine Histaminfreisetzung von basophilen Granulozyten und Mastzellen ausgelöst. Man vermutet, dass die Immunzellen nicht durch Ig-E, sondern direkt aktiviert werden. Der genaue Mechanismus ist derweil noch nicht bekannt. Klinisch gleichen sie den Nahrungsmittelallergien, vor allem die chronische Urtikaria, das rezidivierende Angioödem, sowie das nicht-allergische Asthma werden mit den Pseudoallergien assoziiert. Wohingegen die atopische Dermatitis und die gastrointestinalen Krankheitsbilder eher weniger damit koalieren. Als Auslöser gelten neben natürlich vorkommenden Lebensmittelinhaltsstoffen wie Salicylate, Benzoate, Aromastoffe und biogenen Aminen auch Lebensmittelzusatzstoffe wie Azofarbstoffe,

Konservierungsmittel, künstliche Aromastoffe, Antioxidantien, Glutamat und Süßstoffe. Klinische Relevanz haben insbesondere Medikamente. Hier sind vor allem Nicht-steroidale-Antirheumatika und Muskelrelaxantien sowie Röntgenkontrastmittel zu nennen. Die Reaktion auf ein sogenanntes Pseudoallergen tritt in Abgrenzung zu den Nahrungsmittelallergien dosisabhängig und meist erst 2-8 Stunden nach dessen Verzehr auf. (20, 25)

Diagnostisch gibt es außer für die Enzymopathien und die Nahrungsmittlerallergien keine standardisierten Nachweisverfahren, eine Diagnosesicherung erfolgt durch doppelblinde-placebokontrollierte orale Provokationstests. (21)

## 1.4 Laktoseintoleranz

### 1.4.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Laktoseintoleranz gehört zu den klassischen Vertretern einer Enzymopathie. Mit einer Prävalenz von 1 - 20 % in Deutschland, 25 - 75 % im Mittelmeerraum und nahezu 100 % in asiatischen und afrikanischen Ländern gehört sie zu den häufigsten Malignationen in der Bevölkerung weltweit. (26)

Die Zahlen beziehen sich auf die primäre Form der Hypolaktasie, bei der es im Laufe des Lebens zu einer Abnahme der Enzymaktivität kommt, einer so genannten „Nicht-Persistenz“ des laktoseabbauenden Enzyms. Sie ist abzugrenzen von einem kongenitalen Enzymmangel, welcher mit einer Inzidenz von 1: 60.000 äußerst selten auftritt und sich unmittelbar postnatal bemerkbar macht. Bei der späten Form der Hypolaktasie, auch als adulte Form beschrieben, kann die Laktasedefizienz ab dem 2. Lebensjahr beginnen, häufig beginnt sie allerdings später zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr. Die Beschwerden treten dann überwiegend erst im jungen Erwachsenenalter auf. (27, 28)

Außerdem können gastrointestinale Krankheiten, insbesondere inflammatorische und infektiöse Erkrankungen, wie beispielsweise Gastroenteritiden, Morbus Crohn und Zöliakie, sowie chirurgische Eingriffe durch Schädigungen oder Reduktion der Dünndarmmukosa sekundär zu einer verminderten Laktaseproduktion führen. Eine weitere Ursache für die sekundäre Form der Hypolaktasie stellt eine Dünndarmfehlbesiedlung mit Bakterien, auch unter dem Namen small-intestine bacterial overgrowth bekannt, im Weiteren als SIBO abgekürzt, dar. Hier führt eine gesteigerte bakterielle Fermentation von Laktose im Dünndarm zu Flatulenzen, Bauchschmerzen, Diarrhoe und weiteren Symptomen einer Laktoseintoleranz. (29)

In der Begriffsterminologie unterscheidet man nun eine Laktasedefizienz, bei der eine Aktivitätsminderung der Laktase vorliegt, von einer Laktosemalabsorption, welche durch eine

verminderte Absorption von Laktose im Dünndarm definiert wird. Die Laktoseintoleranz selbst stellt das klinische Bild zu einer Malabsorption von Laktose dar und wird häufig pauschal für diverse Störungen den Laktoseabbau betreffend verwendet. (27)

#### Genetischer Hintergrund:

Verantwortlich für die Laktase- Persistenz vor allem in nördlichen Ländern Europas ist ein Genpolymorphismus auf Position 13910C/T und 22018 G/A des Laktasegens (Chromosom: 2q21), wobei T und A für eine Persistenz und C und G für eine Nicht-Persistenz stehen. Entstanden ist diese Genvariante in den letzten 10.000 Jahren und ist auf die Viehzucht, insbesondere die Milchwirtschaft zurückzuführen. Da es sich um einen rezessiven Erbgang handelt, tritt eine Nicht-Persistenz ausschließlich bei der homozygoten Form CC oder GG in Erscheinung. Weitere Genpolymorphismen sind von afrikanischen Stämmen im Sudan, in Kenia und Tansania (14010G, 13915G oder 13907C), sowie von Saudi-Arabien (13915G) bekannt. (17, 29) Eine Übersicht über die Verteilung des Laktosemalabsorptions- Phänotyps von der Bevölkerung auf der östlichen Erdhalbkugel gibt Abbildung 2.

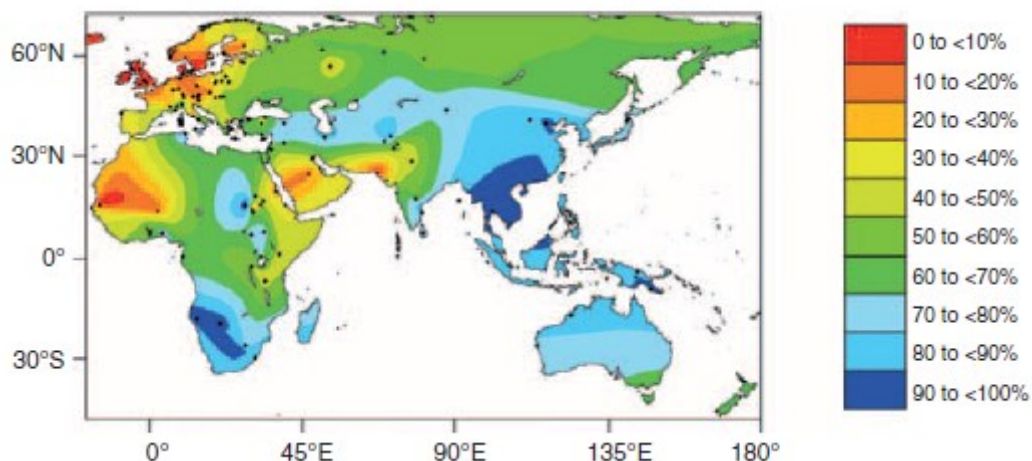


Abbildung 2: Laktosemalabsorptions- Phänotyp der östlichen Hemisphäre (29)

#### 1.4.2 Metabolismus und Pathophysiologie

Laktose ist ein Disaccharid, welches mit der Nahrung aufgenommen wird und sich in unterschiedlichen Anteilen vor allem in Milchprodukten befindet. Im Dünndarm angelangt wird Laktose von der sich in der Bürstensaum-Membran befindenden Disaccharidase Laktase-Phlorizin-Hydrolase hydrolytisch in Glukose und Galaktose zerlegt. Die Konzentration von Laktase ist im Jejunum am größten und im Colon nicht mehr vorhanden. Die beiden Monosaccharide Glukose und Galaktose werden noch im Dünndarm absorbiert und gelangen von dort in die Blut- und Lymphbahn, wo sie dem Körper unter anderem der Energiegewinnung zur Verfügung stehen. Liegt jedoch ein Enzymmangel beziehungsweise eine Aktivitätsminderung der Laktase vor, wie es

bei einer Laktosemalabsorption der Fall ist, ist der Abbau gestört. Laktose kann als Zweifachzucker nicht absorbiert werden und gelangt unverdaut in den Dickdarm. Dort kann Laktose nur noch begrenzt hydrolytisch mittels der  $\beta$ -Galaktosidase von Darmbakterien in Glucose und Galaktose gespalten werden. Die Bakterien metabolisieren Laktose stattdessen überwiegend fermentativ. Bei dem Vorgang entstehen kurzkettige Fettsäuren, sogenannte short-chain-fatty-acids (SCFA), vor allem deren Salze Acetat, Propionat, Laktat und Butyrat und diverse Gase. Die Gase sind überwiegend Hydrogen ( $H_2$ ), Carbondioxid ( $CO_2$ ) und Methan ( $CH_4$ ). Die organischen Säuren und auch die Gase können größtenteils von der Schleimhaut des Colons absorbiert werden. Ist jedoch dessen Kapazität überschritten verbleiben sie im Lumen und sind ausschlaggebend für die charakteristischen Symptome bei einer Laktoseintoleranz. (10, 13, 27, 30)

Diese sind Flatulenzen, Diarrhoe, Bauchkrämpfe und Blähungen, worauf im Anschluss noch genauer eingegangen wird. Die Aufnahmekapazität für intraluminale Gase liegt bei einem niedrigen Gasvolumen bei 90 %, bei erhöhtem Gasvolumen wie es bei Personen mit Malabsorption häufig der Fall ist, können lediglich 20 % von der Colonmukosa resorbiert werden. Die kurzkettigen Fettsäuren und deren Salze, sowie die unverdauten Kohlenhydrate sind osmotisch-aktive Substanzen. Sie führen zu einer Retention von Elektrolyten und Wasser im Darmlumen und bewirken aufgrund dessen bei den Patientinnen und Patienten Diarrhoe. Der Stuhl imponiert dabei überwiegend sauer. Auch ein beschleunigter Darmtransit ist ursächlich daran beteiligt, da weniger Zeit zu für die Absorption und die bakterielle Metabolisierung bleibt. Im Kontrast können SCFA ebenfalls den Darmtransit verlangsamen, woraus bei den Betroffenen Obstipationen entstehen. (10, 13)

Neben der Laktaseaktivität und dem Darmtransit können noch weitere Faktoren eine Malabsorption von Laktose begünstigen. Anzuführen ist hier das enterale Mikrobiom, besonders eine Dünndarmüberbesiedelung von mehr als  $10^5$  Organismen/ ml (SIBO). Außerdem kann eine chemische oder mechanische Hypersensitivität des Gastrointestinaltraktes eine Ursache sein, wie es beispielsweise bei Personen mit Reizdarmsyndrom, welches auch als „Irritable bowel syndrome“ (IBS) bezeichnet wird, der Fall ist. Außerdem können weitere beim Laktoseabbau entstandene Fermente zu einer Malabsorption von Laktose führen. Auch immunologische und psychologische Ursachen können eine Rolle spielen. (2, 31)

### 1.4.3 Symptome

Die Symptome einer Laktoseintoleranz lassen sich in intestinale und extraintestinale, sogenannte systemische Beschwerden, gliedern. Zu den klassischen Beschwerden nach dem Verzehr von Laktose gehören Bauchschmerzen, Blähungen, Flatulenzen, Völlegefühl, Bauchkrämpfe und Aufstoßen, welche in erster Linie aufgrund des erhöhten Gasvolumens im Dickdarm

hervorgerufen werden. Die Gase, besonders Hydrogen, Methan und Kohlendioxid entstehen bei der bakteriellen Fermentation von Laktose im Colon, wie bereits beschrieben. Neben den Gasen werden auch kurzkettige Fettsäuren und deren Salze Propionate, Acetate und Butyrate von den Darmbakterien gebildet. Diese sind wie Laktose selbst osmotisch-aktive Substanzen, was zu einer Retention von Wasser und Elektrolyten im Darm führt und dadurch eine Volumenzunahme im Darm, sowie eine Motilitätsänderung bewirkt. Die Folge sind Diarrhoe, Obstipation und eine weitere Aufblähung. Eine Änderung der Speiseröhrentätigkeit, verursacht durch die SCFA, kann einen gastroösophagealen Reflux bedingen. Auch Übelkeit und Erbrechen treten bei knapp 40 % der laktoseintoleranten Bevölkerung auf. (4, 13)

Neben den Gasen und kurzkettigen Fettsäuren können bei der Fermentation im Colon weitere toxisch wirkende Substanzen entstehen, die vor allem die extraintestinalen Beschwerden im Rahmen der Laktoseintoleranz erklären. Dies sind unter anderem Acetaldehyde, Aceton, Dimethylglyoxal, Ethanol Diol und Indole, sowie Peptide und Proteintoxine, welche in zelluläre Signalvorgänge einwirken. Davon betroffen sind vor allem das kardiovaskuläre und muskuloskelettale System, sowie das Immun- und Nervensystem. Außerdem haben sie Einfluss auf das Gleichgewicht des enteralen Mikrobioms. Häufige systemische Beschwerden sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsschwierigkeiten, sowie kardiovaskuläre Leiden wie Herzrhythmusstörungen und ein niedriger Blutdruck. Auch atopische Beschwerden wie Flush, Rhinitis und Niesen können bei laktoseintoleranten Personen auftreten. Außerdem kommen Gelenk- und Muskelschmerzen vor. Neben der Bakterientoxinhypothese werden auch neuro-immune Vorgänge und Somatisierungen als Ursache für die extraintestinalen Beschwerden diskutiert. (2, 14, 17, 17, 32)

#### 1.4.4 Diagnostik

Zum Nachweis einer Laktosemalabsorption stehen verschiedene Testverfahren zur Auswahl.

H<sub>2</sub>-Atemtest: In der Praxis wird häufig ein sogenannter H<sub>2</sub>-Atemtest angewandt, er gilt momentan auch als Goldstandard. Bei diesem Test wird den Patientinnen und Patienten eine Laktose Testdosis von 20 - 50 g verabreicht, welches etwa 400 - 1000 ml Kuhmilch entspricht. Anschließend wird der Wasserstoff-Gehalt, im Folgenden mit H<sub>2</sub> abgekürzt, in der Ausatemluft gemessen. Grundlage für die H<sub>2</sub>-Messung ist eine Malabsorption von Laktose mit darauffolgender H<sub>2</sub>-Produktion von Darmbakterien im Colon. Gemessen wird in einem Zeitfenster von 3 Stunden alle 30 Minuten, wobei ein positives Ergebnis bei >20 ppm Wasserstoff in der Atemluft erreicht wird. Das Verfahren hat den Vorteil non-invasiv zu sein und mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 100 % sehr valide zu sein. (10, 27)

Neben den detektierten Testwerten können auch Beschwerden der Patientinnen und Patienten während des Tests registriert werden und den Verdacht erhärten. Falsch positive Ergebnisse ergeben sich bei einem raschen Darmtransit, sowie bei einer Überwucherung von Darmbakterien im Dünndarm (SIBO). Von falsch negativen Ergebnissen spricht man beim Vorhandensein von H<sub>2</sub>-Non-Produzenten, sprich Bakterien, die nicht in der Lage sind Hydrogen zu produzieren. Die aktuelle Studienlage besagt, dass 2,5 - 15 % unter den Betroffenen mit Laktosemalabsorption zu dieser Gruppe gehören, alternativ bietet sich hier ein Methan-Atemtest an. Methan ist ein Gas, welches ebenfalls bei einer fermentativen Metabolisierung von Laktose anfällt und in der Ausatemluft gemessen werden kann. Der Cut-off Wert für CH<sub>4</sub> beträgt >10 ppm. Außerdem ergeben sich falsch-negative Ergebnisse bei einer Adaptation der Mikroflora für Laktose. (27, 29)

Duodenum-Biopsie: Zur Diagnostik in der Praxis wird ebenso die invasive Duodenal-Biopsie verwendet. Hier wird im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung eine Schleimhaut-Probe entnommen. Von dieser wird schließlich die enzymatische Laktaseaktivität bestimmt, Werte < 17 – 20 IU/g entsprechen einem positivem Resultat. Limitierende Faktoren sind bei der Biopsie die Invasivität, sowie eine ungleichmäßige Verteilung der Laktase im Duodenum. Letzteres führt zu falsch-negativen Testergebnissen. Falsch-positive Ergebnisse sind eher selten. Der Vorteil der Biopsie ist, dass sekundäre Ursachen der Laktosemalabsorption, wie beispielsweise eine Zöliakie, detektiert werden können. (29)

Laktose-Toleranztest: Ebenso Anwendung findet der Laktose-Toleranztest, bei welchem den Patientinnen und Patienten wie bei dem H<sub>2</sub>-Atemtest eine Laktose Testdosis (20 - 50 g) verabreicht wird. In weiterer Folge wird der Blut-Glukose-Spiegel ermittelt. Bei einem Glukose Anstieg nach 3 Stunden von < 1.1 mmol/l ist der Test positiv. Zurückzuführen ist dies auf die verminderte Hydrolyse der Laktose zu Glukose und Galaktose. Falsch-positive Werte ergeben sich bei einer gestörten Glukosetoleranz sowie einer gesteigerten Darmpassage. Die Glukoseschwankungen im Blut können zu falsch-negativen Werten führen. Aufgrund der niedrigeren Sensitivität und Spezifität ist jedoch der H<sub>2</sub>-Atemtest vorzuziehen. (29)

Gen-Analyse: Eine weitere Möglichkeit in der Diagnose der Laktosemalabsorption ergibt sich durch eine genetische Analyse. Der Nachweis des homozygoten Genpolymorphismuses an Position 13910C/C des Laktasegens steht für eine Laktase-Non-Persistenz. Heterozygote Genpolymorphismen, wie 13910C/T gelten aufgrund der rezessiven Vererbung als negativ. Der Gentest kann somit bisher nur für Kaukasier angewandt werden, da ausschließlich die Genvariante auf Position 13910 detektiert wird. Auch sekundäre Ursachen einer Laktasedefizienz werden nicht erfasst, der Test ist hierfür falsch negativ. (29)

Stuhlnachweis: Die Messung von dem pH-Wert sowie der Menge an Kohlenhydraten und kurzkettigen Fettsäuren im Stuhl gilt als indirekter Parameter, da es sich dabei um einen Nachweis einer Kohlenhydratmalabsorption im Allgemeinen handelt. Man geht bei einem pH-Wert  $< 5,5$  von einer Malabsorption von Kohlenhydraten aus, dieser Marker ist allerdings sehr unspezifisch. Die Kohlenhydrate und SCFA können unter anderem mittels eines Gas-Chromatographen gemessen werden. Eine reduzierte Kohlenhydratmenge weist dabei auf eine osmotische Aktivität des malabsorbierten Zuckers hin. (10)

Interpretation: Die eben aufgeführten Nachweismethoden geben, bis auf den H<sub>2</sub>-Atemtest und den Laktosetoleranztest, nur eingeschränkt Auskunft, ob tatsächlich eine Laktoseintoleranz vorliegt, da sie lediglich eine Laktosemalabsorption nachweisen können. Erst beim Vorhandensein von Symptomen, die im Zusammenhang mit einer Laktoseaufnahme stehen, kann von einer Intoleranz gesprochen werden. Auch nur diese ist behandlungsbedürftig. Bleiben die Symptome beim H<sub>2</sub>-Atemtest trotz positivem Ergebnis aus, kann lediglich von einer Malabsorption gesprochen werden. Dies ist für die Interpretation der Testergebnisse, sowie für eine weitere Therapie zu beachten. Laut einer Studie liegen bei rund 59 % der Personen mit einer Malabsorption von Laktose auch Symptome vor (29).

Wenn im Zusammenhang mit dem Laktosekonsum keine Symptome vorliegen, es aber dennoch zu einer Symptompersistenz kommt bzw. eine Laktosereduktion ohne Erfolg bleibt, müssen weitere Erkrankungen, wie beispielsweise ein Reizdarmsyndrom oder SIBO ausgeschlossen werden. Auch eine Placebo-Reaktion muss in Betracht gezogen werden, da rund 9 von 30 Personen mit Symptomen einer Laktoseintoleranz keine Malabsorption aufweisen. Dies betrifft häufig Personen mit einer selbstberichteten Intoleranz. Hier hat eine blinde Testung gezeigt, dass lediglich 25-40 % tatsächlich auf Laktose reagieren. Für ein weiteres diagnostisches Vorgehen sollte somit auch eine blinde Testung in Erwägung gezogen werden. (29)

#### 1.4.5 Therapie

Die Behandlung einer Laktoseintoleranz besteht aus einer Reduktion der Laktosezufuhr mit der Nahrung. Eine absolute Restriktion muss lediglich bei der kongenitalen Form eingehalten werden und sollte aufgrund der Gefahr eines Calcium-Mangels auch nicht angestrebt werden. Laut einer Studie, an der Personen mit selbstberichteter Laktoseintoleranz teilnahmen, rufen 12 g Laktose ( $\cong$  250 ml Kuhmilch), sowie 18 g Laktose, wenn zusammen mit anderen Lebensmitteln aufgenommen, bei der Mehrheit der Teilnehmer/innen keine Beschwerden hervor. (29) Geringere Laktosemengen, wie beispielsweise in Medikamenten enthalten, können beschwerdefrei weiter eingenommen werden ( $< 500$  mg). Es wird empfohlen sich langsam an die eigene individuelle Laktose-Toleranzgrenze heranzutasten, eine Symptominduktion kann bei Laktosemalabsorption

zwischen 3 und 96 g Laktose hervorgerufen werden. (10) Meist werden Milchprodukte mit einem geringeren Laktosegehalt, wie beispielsweise Käse und Butter besser vertragen. Einen Überblick über den Laktose- und Calciumanteil der Milchprodukte liefert Tabelle 1. Auch bereits bakteriell fermentierte Milchprodukte wie Joghurt und Kefir können von laktoseintoleranten Personen besser verdaut werden. Ihnen werden schon im Herstellungsprozess Bakterienkulturen wie *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* und *Streptococcus thermophilus* hinzugefügt, welche einerseits fermentativ Laktose zu Galaktose und Glucose abbauen können und andererseits selbst Laktase produzieren. Hervorzuheben ist ebenfalls die prebiotische und probiotische Wirkung von Joghurt. Der Verdauungstrakt wird so unter anderem durch eine Optimierung des enteralen Mikrobioms unterstützt. (24)

Wird Milch zusammen mit anderen nicht-laktosehaltigen Lebensmitteln eingenommen, macht dies aufgrund einer verzögerten Magenentleerung meist auch weniger Beschwerden. Auf dem Markt stehen bereits Produkte zur Verfügung, die einen Laktase-Enzymzusatz enthalten und dadurch laktosefrei bzw. laktosereduziert sind. Aufgrund eines höheren Glukose- und Galaktosegehaltes ändert sich der Geschmack der Lebensmittel, außerdem werden sie süßer. Des Weiteren besteht die Möglichkeit den Enzymersatz in Tablettenform zu erwerben. Der Enzymersatz sollte kurz vor dem Verzehr laktosehaltiger Speisen eingenommen werden. Es stehen zurzeit noch keine Studien zur Verfügung, die eine Symptombesserung durch Enzymersatztherapie belegen. Bei Symptompersistenz trotz Laktosereduktion und positivem Atemtest muss auch an ein Reizdarmsyndrom, sowie eine Unverträglichkeit von weiteren Nahrungsbestandteilen gedacht werden. Es könnte sich beispielsweise um eine erweiterte Unverträglichkeit von fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden sowie Polyolen, den sogenannten FODMAPs handeln. Eine weitere Abklärung ist hier zielführend. (29)

Milchprodukte	Menge	Laktose	Calcium
<b>Milch 3,5%</b>	250 ml	12 g	185 mg
<b>Milch 1,5%</b>	250 ml	13 g	340 mg
<b>Joghurt 3,5%</b>	200 g	9 g	340 mg
<b>Joghurt 1,5%</b>	200 g	12 g	420 mg
<b>Hartkäse</b>	30 g	0,02 g	260 mg
<b>Frischkäse</b>	30 g	0,1 g	22 mg
<b>Butter</b>	1 Teelöffel	0,03 g	1 mg

*Tabelle 1: Laktose- und Calciumgehalt in Milchprodukten, adaptiert nach Misselwitz (29)*

Da Milch neben Laktose auch reich an Calcium, Proteinen, sowie Vitaminen und Spurenelementen wie Vitamin D, Riboflavin, Vitamin B6 und B12 ist, hat sie diverse Funktionen im menschlichen

Körper. Neben der Hauptfunktion als Energielieferant tragen Calcium und Vitamin D vor allem zur Knochengesundheit bei. Bei einer laktosefreien Diät sollte Calcium zur Vorbeugung von Osteoporose gegebenenfalls substituiert werden, vor allem wenn weitere Risikofaktoren hierfür vorliegen. (24)

## 1.5 Histaminintoleranz

### 1.5.1 Epidemiologie und Metabolismus

Die Histaminintoleranz nimmt wie in 1.3.2 erläutert aufgrund des heterogenen Pathomechanismus und der Verwandtschaft zur Nahrungsmittelallergie eine Sonderstellung ein. In der Bevölkerung ist rund 1 % davon betroffen, wobei der überwiegende Anteil weiblichen Geschlechts im mittleren Alter ist. (33)

Ursache dafür stellt ein Missverhältnis aus Zufuhr und Abbau von Histamin dar. Für den Abbau verantwortlich sind die Enzyme Diaminoxidase (DAO) und Histamin-N-Methyltransferase (HNMT). Die DAO nimmt als sekretorisches Protein eine bedeutende Stellung im Abbau exogenen Histamins ein und ist bei gestörter Funktion für die allergieähnlichen Symptome bei der HIT verantwortlich. HNMT kommt im Cytosol vor und ist ausschließlich für den Abbau endogenen Histamins zuständig, exprimiert wird es in diversen Organen, nämlich Niere, Leber, Milz, Colon, Prostata, Ovarien und den bronchialen Epithelien in den luftführenden Organen Trachea und Bronchien. (34)

Abbildung 3 zeigt im Anschluss ein Schema über den Histaminabbau.

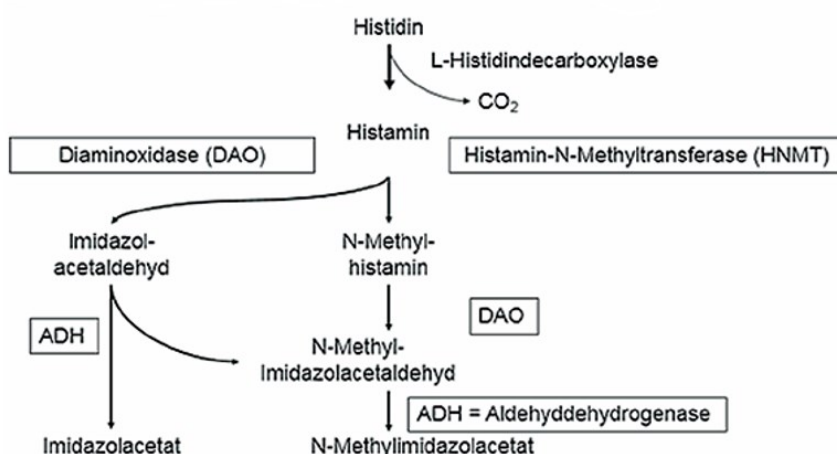


Abbildung 3: Enzymatischer Histaminabbau (35)

## 1.5.2 Ätiopathogenese

Auslöser einer Histaminintoleranz kann neben einer Enzymopathie, sprich einem gestörten enzymatischen Abbau von Histamin, auch eine erhöhte Verfügbarkeit an Histamin sein. Der Überschuss an Histamin kann somit entweder durch eine vermehrte Freisetzung endogenen Histamins, wie beispielsweise bei der Ig-E-angewandelten Mastzelldegeneration auf Grundlage einer allergischen Reaktion, Mastocytose oder Ig-E unabhängig durch Komplementfaktoren, Zytokine, Lipoproteine, eine Hyperosmolarität und Adenosine bedingt sein, sowie durch eine gesteigerte exogene Zufuhr von Histidin oder Histamin mit der Nahrung. Der enzymatische Abbau von Histamin kann durch einen erworbenen oder genetischen Defekt der Diaminoxidase oder Histamin-N-Methyltransferase verursacht sein. Außerdem kann eine gastrointestinale Erkrankung zu einer verminderten Synthese der Diaminoxidase führen, da die Diaminoxidase überwiegend im Dünndarm, Colon ascendens, sowie der Plazenta und den Nieren auf Chromosom 7q35 exprimiert wird. Es zeigen sich bei entzündlichen und onkologischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, wie beispielsweise bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colon-Adenomen, sowie der Zöliakie, Einzelnukleotid Polymorphismen der Diaminoxidase, welche eine veränderte Aktivität der DAO erklären. Solche Gen-Polymorphismen sind bei dem HNMT-Gen (Chr.:2q22) bei Patientinnen und Patienten mit Asthma aufgefallen. Eine Aktivitätsminderung der DAO führt hierbei zu einer gesteigerten enteralen Resorption und erhöht demnach auch das Plasmahistamin, welches unter anderem die systemischen Folgen bei einer Histaminintoleranz erklärt. (34)

Neben der bereits beschriebenen Enzymopathie kann Histamin als biogenes Amin auch pharmakologische und pseudoallergische Reaktion hervorrufen. Darauf wurde bereits im Abschnitt 1.3.2 eingegangen.

### 1.5.2.1 Histaminreiche Lebensmittel

Histaminreiche Lebensmittel sind vor allem solche Nahrungsmittel, die durch ein spezielles Verfahren weiterverarbeitet wurden. Dies kann zur Haltbarmachung durch Trocknen, Salzen und Pökeln, hier sind insbesondere rohe Fleisch- und Fischprodukte hervorzuheben oder durch einen Fermentationsprozess, z.B. bei der Wein und Bierherstellung gemeint. Histaminhaltig sind vor allem obergärige Biersorten, wie Weizen und Altbier, sowie säurearme Weine, im speziellen Rotweine und auch Rotweinessige. Ebenso wird der Histamingehalt von Milchprodukten durch Reifezeit, Lagerung und Hygiene beeinflusst. Histaminreiche Sorten sind demnach Hartkäse, Rohmilchkäse und überreife Sorten, wie Camembert. Hintergrund ist das in vielen Bakterien und Hefen enthaltene Enzym Histidin-Decarboxylase, welches den Abbau von Histidin in Histamin katalysiert und so durch Reifungs- und Gärungsprozesse den Gehalt an Histamin in Lebensmitteln

erhöht. Neben dem Fermentationsprozess steigert Alkohol generell den Histamingehalt, indem er die Darmpermeabilität erhöht und durch eine Benetzung der Darmschleimhaut die Resorption verbessert. Des Weiteren hat Alkohol noch eine histaminliberierende und DAO blockierende Funktion, worauf im Anschluss noch eingegangen wird. Auch Schokolade, insbesondere dunkle Schokolade hat durch den höheren Kakaoanteil eine histaminliberierende und DAO blockierende Funktion und verfügt selbst neben Histamin über diverse biogene Amine wie Tyramin, Phenylethylamin und Serotonin. (18, 33)

Neben dem Gehalt an Histamin, Histidin und anderen biogenen Aminen spielen auch Lebensmittel eine Rolle, die als sogenannte Histaminliberatoren fungieren, wozu unter anderem Zitrusfrüchte, Schokolade, Erdbeeren, Tomaten und Spinat, sowie Schalentiere und Gewürze gehören. Diese Nahrungsmittel führen zu einer Freisetzung von endogenem Histamin, indem sie den intrazellulären Gehalt am second messenger „cAMP“ reduzieren, welches letztendlich zu einer Degranulation der Mastzellen führt. Medikamente der Wirkstoffklasse „Nicht-steroidale-Antirheumatika“ (NSAR) haben die gleiche Wirkung. Des Weiteren gibt es eine Reihe an DAO blockierenden Lebensmitteln und Medikamenten, welche mit Histamin um den Abbau durch das Enzym Diaminoxidase konkurrieren und schließlich die Konzentration an Histamin im Darm erhöhen. Solche Lebensmittel sind grüner und schwarzer Tee, sowie Kakao und Energy-Drinks, die alle ein Xanthinderivat namens Theobromin enthalten. Eine weitere Blockade ist durch andere biogene Amine wie Tyramin und Cadaverin, sowie Alkohol bedingt. Letzterer hemmt neben der Diaminoxidase auch die Enzyme Monoaminoxidase B (MAO B) und Aldehyddehydrogenase und gilt somit als stärkster Hemmstoff im Histamin-Metabolismus. Die histaminliberierenden und DAO blockierenden Medikamente sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Der DAO Spiegel sollte bei Langzeiteinnahme der im Anschluss aufgeführten Medikamente regelmäßig kontrolliert werden. (18)

Substanzklasse	Wirkstoff
<b>Analgetika</b>	NSAR, ASS, Metamizol,
<b>Antiarrhythmika</b>	Propafenon
<b>Antibiotika</b>	Cefuroxim, Cefotiam, Isoniazid, Clavulansäuren, Cloroquin, Pentamidin
<b>Antidepressiva</b>	Amitryptilin
<b>Antihypertonika</b>	Verapamil, Alprenolol, Dihydralazin
<b>Antihypotonika</b>	Dobutamin
<b>Broncholytika</b>	Aminophyllin
<b>Diuretika</b>	Amilorid

<b>H2-Rezeptorantagonisten</b>	Cimetidin
<b>Lokalanästhetika</b>	Prilocain
<b>Motilitätsbeeinflussend</b>	Metoclopramid
<b>Muskelrelaxantien</b>	Pancuronium, Alcuronium, D-Tubocurarin
<b>Mukolytikum</b>	Ambroxol, Acetylcystein
<b>Narkotika</b>	Thiopental
<b>Röntgenkontrastmittel</b>	
<b>Zytostatika</b>	Cylophosphamid

*Tabelle 2: DAO blockierende und histaminliberierende Medikamente (33)*

### 1.5.3 Symptome

Die Beschwerden bei der Histaminintoleranz können systemisch und organspezifisch sein. Sie beziehen sich auf die Lage der Histamin-Rezeptoren, von denen es vier Subtypen (HR1-4) im menschlichen Körper gibt.

Der Subtyp H1 ist für die allergieähnlichen Symptome verantwortlich. In erster Linie ist das eine Bronchokonstriktion, hervorgerufen durch die Kontraktion glatter Muskulatur. Eine parallele Ausschüttung von Leukotrienen führt zu der typischen Atemnotsymptomatik bei einem Asthmaanfall. In Diskussion als Auslöser für die Bronchokonstriktion steht auch ein Einzelnukleotid Polymorphismus (SNP) auf dem HNMT-Gen im Bronchial Epithel, welcher zu einer niedrigeren Aktivität des histaminabbauenden Enzyms (HNMT) führen soll. (34) Weiterhin kann sich auch die Muskulatur von Uterus und Darm kontrahieren, welches Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Meteorismus und Regelbeschwerden verursacht. Neben der Kontraktionen der glatten Muskulatur von Uterus und Ovar bewirkt Histamin auch eine gesteigerte Estradiolproduktion. Primär verantwortlich für die Muskelkontraktionen ist das von der Uterusschleimhaut durch den Histaminreiz gebildete Prostaglandin F2a. Das weibliche Östrogen kann diesen Reiz noch verstärken. H1-Rezeptoren befinden sich ebenfalls in der Haut und den Schleimhäuten. Da sich hier viele Nervenendigungen befinden, kann eine Stimulation der Rezeptoren zu Juckreiz und Schmerzen der Haut führen. Außerdem kann es zu einer Ödem- und Blasenbildung aufgrund einer gesteigerten Gefäßpermeabilität kommen. Eine Stickstoffmonoxid - Freisetzung im Endothel verursacht eine Vasodilatation von Arteriolen und Venolen, welches den Blutdruckabfall im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks erklärt. Durch die Aufdehnung großer intrakranieller Arterien wird auch der sogenannte vaskuläre Histamin- Kopfschmerz hervorgerufen. Im Bereich von Gesicht und Oberkörper beobachtet man in diesem Zusammenhang das Phänomen des Flush's, einer Hautrötung. Als vasoaktives Agens kann Histamin allerdings auch eine Vasokonstriktion großer Arterien und Venen auslösen. Durch die

Lage von H1-Rezeptoren im ZNS, genauer im Hypothalamus und der Area postrema werden die Beschwerden der Übelkeit und dem Erbrechen bei der Histaminintoleranz erklärt. Auch eine Beteiligung des Vestibularapparats wird in der Literatur erläutert, in dessen Zusammenhang häufig die Seekrankheit erwähnt wird. (18, 33, 34, 36)

Die Stimulation des H2 Rezeptors führt wie der des Subtyps H1 zu einer Gefäßdilatation, bedingt durch einen Abfall des Muskeltonus der glatten Muskulatur der Gefäßwand. Beide Effekte können sich addieren und verursachen eine Zunahme der Hypotension. Weitere H2-Rezeptoren befinden sich in der Magenschleimhaut, wo eine Stimulation über die Belegzellen zu einer Steigerung der Magensaftsekretion führt. Dies erklärt das Symptom des Aufstoßens. Neben den eben aufgeführten Beschwerden kommt es über die H2-Rezeptoren am Herzen zu einer Frequenz- und Kontraktilitätssteigerung, einer sogenannten positiven Chrono- und Inotropie, welches eine Tachykardie und Palpitationen am Herzen bedingen kann. (18)

Die H3-Rezeptoren befinden sich überwiegend im peripheren und zentralen Nervensystem. Dort regulieren sie über einen negativen Feedback-Mechanismus die präsynaptische Histaminfreisetzung, sowie über sogenannte Heterorezeptoren die Ausschüttung weiterer Neurotransmitter, nämlich Serotonin, Acetylcholin und Noradrenalin. Über diesen Mechanismus greift Histamin auch in den Schlaf -Wachrhythmus, das Hunger- und Durstgefühl, sowie die Regelung der Körpertemperatur und den Blutdruck ein. (18)

Rezeptoren des Subtyps-H4 befinden sich auf Immunzellen, sowie auf Zellen des blutbildenden Systems und sind dadurch an inflammatorischen und immunologischen Prozessen beteiligt. (18)

Die Abbildung 4 im Anschluss veranschaulicht die Symptome der Histaminintoleranz und deren Entstehung.

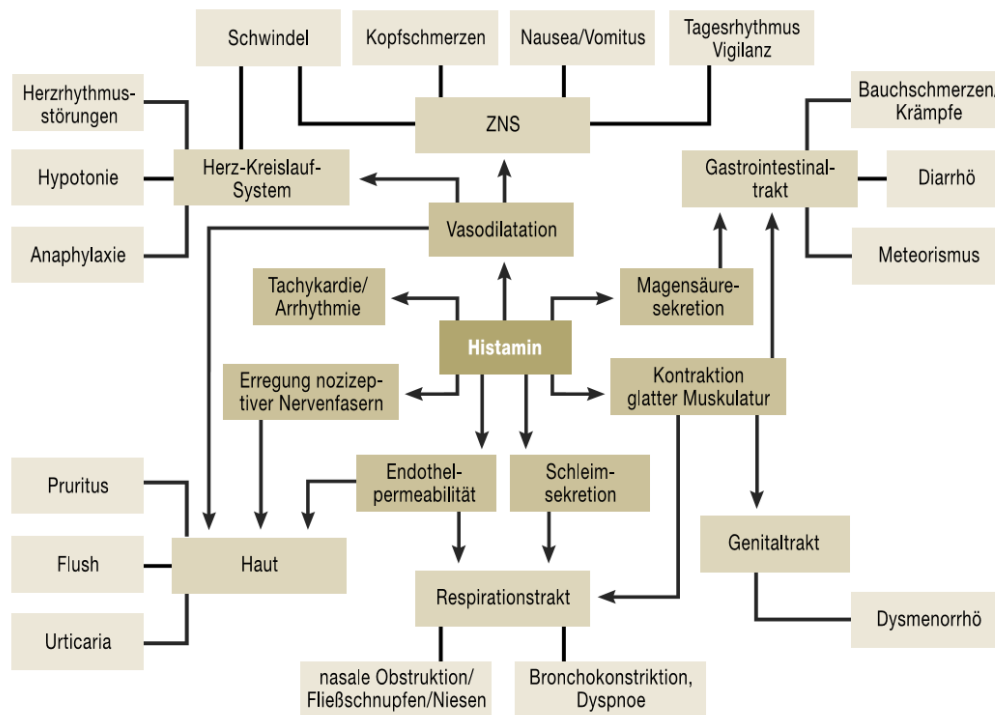


Abbildung 4: Symptomübersicht Histaminintoleranz (33)

Differentialdiagnosen: Zu den Ausschlussdiagnosen beim Verdacht auf eine Histaminintoleranz gehört neben den Nahrungsmittelallergien und der Mastozytose auch eine Urtikaria. Bei dieser handelt es sich um eine oedematöse Hauterkrankung, welche neben immunologischen auch physikalische, cholinerge und hereditäre Ursachen haben kann. Ebenfalls sollten chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie die Colitis ulcerosa und Morbus Crohn und eine Zöliakie ausgeschlossen werden. Außerdem in Betracht gezogen werden sollten Kohlenhydratmalabsorptionen, die gleichermaßen zu gastrointestinalen und systemischen Beschwerden wie die Histaminintoleranz führen können. (35)

#### 1.5.4 Diagnostik

Bei der Abklärung einer Histaminintoleranz steht eine ausführliche Anamnese der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Beschwerden an erster Stelle. Des Weiteren sollte zum Ausschluss einer Nahrungsmittelallergie ein Pricktest und eine IgE Bestimmung im Plasma erfolgen, sowie eine Ermittlung der Tryptase im Serum, um eine Mastozytose nicht zu übersehen. Die Diagnose Histaminintoleranz wird beim Vorhandensein von zwei oder mehr klassischen Beschwerden, sowie einer Symptombesserung bei histaminfreier Diät und Einnahme von Antihistaminika gestellt. Außerdem kann der klinische Verdacht durch Feststellung einer erniedrigten Diaminoxidase-Aktivität im Serum und Gewebe, oder erhöhter Histaminspiegel im Plasma bestätigt werden. Die Normalwerte für Histamin im Plasma liegen bei 0,3-1,0 ng/ml. Ein Nachweis des Abbauproduktes N-Methylhistamin ist auch aus dem Urin möglich. Die Werte hinsichtlich der

DAO Aktivität sind Tabelle 3 zu entnehmen. Ermittelt wird die Aktivität mittels Radioextraktionsassays (REA), wobei bei weniger sensitiven Tests eine vorherige Heparininjektion zur Freisetzung gewebsgebundener Diaminoxidase erfolgen sollte. Auch eine Abnahme der DAO Kofaktoren Vitamin C, Kupfer und Vitamin B6 kann eine Aktivitätsminderung bedingen und sollte bei Verdacht einer Histaminintoleranz gegebenenfalls ermittelt werden. (34)

DAO Aktivität	Diagnose
<3 U/ml	Histaminintoleranz
<10 U/ml	HIT wahrscheinlich
>10 U/ml	HIT unwahrscheinlich

Tabelle 3: Diaminoxidase Aktivität im Serum, adaptiert nach Maintz (33)

Trotz der eben aufgeführten Möglichkeiten Histamin und Diaminoxidase nachzuweisen, ist der Goldstandard in der Praxis für die Diagnostik der Histaminintoleranz eine doppelblinde placebokontrollierte Provokationstestung nach erfolgter histaminarmer Ernährung. (33)

### 1.5.5 Therapie

Die grundlegende Behandlung der Histaminintoleranz ist die Reduktion der Histaminaufnahme durch die Nahrung. Zur Einhaltung einer histaminreduzierten Diät können das Führen eines Symptomtagebuchs, sowie eine Ernährungsberatung hilfreich sein. Außerdem ist eine vorbeugende Einnahme von H1-/H2-Rezeptorantagonisten und Diaminoxidase beim Verzehr histaminreicher Speisen möglich. Des Weiteren können Mastzellstabilisatoren die intestinalen Beschwerden der Histaminintoleranz reduzieren. Liegt ein Kofaktoren-Mangel vor, ist die Substitution von Vitamin C, B6 und Kupfer zielführend. Wenn sich die Einnahme histaminfreisetzender oder DAO blockierender Medikamente nicht verhindern lässt, empfiehlt sich ebenfalls die Einnahme von Antihistaminika Präparaten. (33, 34)

## 1.6 FODMAPs

Als FODMAPs werden fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole bezeichnet. Es handelt sich dabei um kurzkettige Kohlenhydrate, welche häufig in Assoziation mit abdominalen Beschwerden, sowie weiteren extraintestinalen Symptomen stehen. Zu den Nahrungsmitteln, die reich an FODMAPs sind, gehören Lebensmittel, die Laktose, Fruktose, Fruktane und Galaktane, sowie die Zuckeralkohole Sorbitol, Laktitol, Mannitol und Xylitol enthalten. In den nachfolgenden Abschnitten werden die verschiedenen Aspekte dieser Gruppe näher beschrieben und auch ein besonderer Augenmerk auf die FODMAP-arme Ernährung gelegt. (37, 38)

### 1.6.1 Epidemiologie und wissenschaftliche Evidenz

Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen sind weit verbreitet in der Gesellschaft und stehen häufig in Zusammenhang mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Etwa 80 % der Patientinnen und Patienten mit Reizdarmsyndrom (IBS) leiden unter ernährungsbedingten Beschwerden, wovon ungefähr dreiviertel auf Kohlenhydrate zurückzuführen sind. (15, 39) Mit dem Sammelbegriff der FODMAPs werden die kurzkettigen Kohlenhydrate zusammengefasst, die in Assoziation mit den funktionellen Beschwerden des Gastrointestinaltraktes stehen. Folgende Zucker: Fruktose (Monosaccharid), Laktose (Disaccharid), die Oligosaccharide Galakto-, Frukto-, Isomalto- und Xylo-Oligosaccharide, sowie die Polyole Sorbitol, Mannitol, Lactitol, Xylitol, Erythritol, Maltitol und Isomalt zählt man hierzu. Die Prävalenz der Fruktoseintoleranz liegt bei Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden bei 60 %, wohingegen sie bei Personen mit einer Intoleranz gegenüber Laktose 51 % beträgt. (2) Durchgeführte Provokationsstudien mit FODMAP-reichen Lebensmitteln konnten bereits mehrfach einen Zusammenhang zu den funktionellen gastrointestinalen Beschwerden herstellen. Auch eine Studie mit Ileostoma Patientinnen und Patienten zeigte funktionelle Veränderungen nach Zufuhr FODMAP-reicher Nahrung. Unter anderem nahm das Volumen im Stomabeutel um 22 % zu, wobei der Stuhl überwiegend flüssig war. (40) Ebenfalls isolierte Provokationen mit Laktose, Fruktose, Fruktanen und Sorbitol riefen eine Symptomzunahme hervor, wovon besonders Personen mit IBS beeinträchtigt sind. Außerdem konnten additive Effekte bei gleichzeitiger Einnahme von Fruktose und Sorbitol, sowie von Laktose und Fruktanen beobachtet werden. (41) Wohingegen das Einhalten einer FODMAP-armen Diät bei Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden nachweislich zu einer Symptombesserung geführt hat. (42) In einer australischen Studie verbesserte sich die Symptomatik bei insgesamt 70 % der Personen mit IBS deutlich. (37, 43) Dies konnte unter anderem auch mittels H<sub>2</sub>-Atemtest verifiziert werden, in dem eine Zunahme bei FODMAP-reicher Nahrung und eine Abnahme bei FODMAP-arter Diät, sowohl bei IBS Patientinnen und Patienten als auch bei gesunden Personen, detektiert werden konnte. (38) Bei gesunden Probanden führt die Einnahme kurzkettiger Zucker im Vergleich weniger häufig zu Beschwerden, obwohl die Prävalenz für Malabsorptionen gegenüber Sorbitol, Mannitol, Fruktose und Laktose auch bei Gesunden nachweislich über 18 % liegt. Dies hat pathophysiologische Ursachen, worauf noch gesondert eingegangen wird. (41, 44)

Wissenschaftliche Evidenz: Die Evidenz dieser bisherigen Ergebnisse über den Effekt der FODMAP-armen Ernährung bei Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden wird allerdings mehrfach in Frage gestellt. Kritisiert werden vor allem ein nicht-randomisiertes, nicht-doppelblindes Studiendesign, welches zu verzerrten Studienergebnissen führen kann, sowie zu

kleine Stichprobenumfänge. (45, 46) Der Erfolg der FODMAP-armen Diät wird so häufig überschätzt. Dies geschieht so die Kritiker häufig aufgrund eines Vergleichs der FODMAP-armen Diät mit überdurchschnittlich FODMAP-reichen Lebensmitteln, die schon bei gesunden Personen Symptome hervorrufen. Angestrebt wird daher der Vergleich mit einer Standardernährung, die von der Normalbevölkerung ohne Beschwerden konsumiert wird. (43) Oder eine Gegenüberstellung mit einer vergleichbaren Therapieform, wie beispielsweise einer herkömmlichen Diät, welche bei IBS Patientinnen und Patienten empfohlen wird. Studien, die diesen Sachverhalt untersuchten kamen allerdings ebenfalls zu konträren Ergebnissen. So berichtet beispielsweise eine Studie von Staudacher et al über eine signifikante Besserung der Symptomatik bei Personen mit FODMAP-armer Ernährung (76 %) im Vergleich zu einer Standard-Diät nach der NICE Klassifikation (54 %) ( $p= 0,038$ ). (47) Eine Studie von Böhn et al hingegen konnte sowohl bei IBS Patientinnen und Patienten mit FODMAP-armer Diät, als auch bei denjenigen mit einer herkömmlichen Diät nach den ROME III Kriterien, eine Symptombesserung beobachten konnten. (46) Als Ursache werden neben dem Studiendesign auch uneinheitliche Studienprotokolle angesehen. Dies betrifft sowohl die Dauer der Diät, die FODMAP-Typen, die IBS Subtypen, als auch die Symptom-Beurteilungsverfahren, sowie eine unterschiedliche Intensität in der Aufklärung vorab durch klinisches Fachpersonal. (37, 46) Aufgrund des differierenden Studiendesigns verglich nun eine Forschungsgruppe von Marsh et al sechs randomisierte und 16 nicht-randomisierte Studien im Hinblick auf einen Benefit der FODMAP-armen Diät bei Patientinnen und Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden. Die Metanalyse kam zu dem Ergebnis, dass sowohl in den randomisierten, als auch in den nicht-randomisierten Studien eine Besserung der Symptomausprägung nach den SSS Bewertungskriterien (Symptom Severity Score), sowie der Lebensqualität nach dem QOL Kriterien (Quality Of Life) festzustellen war. (48)

### 1.6.2 Metabolismus

Die Beschwerden welche die FODMAPs verursachen sind sehr individuell und unterscheiden sich in der Stärke und Art der Symptome. Man teilt die FODMAPs nach der Kettenlänge der Zucker in vier Gruppen ein. (41) Eine Gruppe stellen die Monosaccharide mit Fruktose als deren Hauptvertreter dar. Fruktose kann als Einfachzucker ohne enzymatische Spaltung von der Dünndarm-Mukosa aufgenommen werden. Dies geschieht in Form von GLUT-2 und GLUT-5 Membrantransportern, wobei der Transport via GLUT-2 Carrier nur in Anwesenheit von Glukose vollzogen werden kann. Demnach ist eine isolierte Absorption von Fruktose nur begrenzt möglich. Die physiologische Absorptionsgrenze liegt bei gesunden Personen bei ca. 25 g Fruktose. (10) Auch ein beschleunigter Darmtransit erschwert die Aufnahme von Fruktose im Dünndarm,

was dazu führt, dass Fruktose unverändert in den Dickdarm gelangen kann. Außerdem ist Fruktose aufgrund der geringen Molekülgröße osmotisch-aktiv und bindet Wasser im Darmlumen, welches neben der Distension des Darmes auch eine gesteigerte Darmmotilität verursacht. Eine weitere Gruppe sind die Disaccharide, zu denen man die Zucker Laktose, Trehalose, Maltose, Isomaltose und Saccharose zählt. Die Zweifachzucker müssen mittels Disaccharidasen, welche sich in der Bürstensaummembran befinden, hydrolytisch abgebaut werden. Liegt eine Enzymdefizienz vor, wie dies häufig gegenüber Laktose der Fall ist, gelangen die Disaccharide unverdaut in den Colon. Dort führen sie ebenso wie die Einfachzucker zu einer Flüssigkeitsretention, sowie zu einer bakteriellen Fermentation. Man ordnet den FODMAPs auch die Oligosaccharide zu. Sie verfügen über eine Kettenlänge von 3-10 Zuckermolekülen und gehören aufgrund dessen zu den kettenlängsten Vertretern der FODMAPs. Ausschließlich die Malto-Oligosaccharide können als  $\alpha$ -Glukane enzymatisch hydrolysiert werden. Die restlichen Oligosaccharide, welche über eine  $\beta$ -glykosidische Bindung verfügen, können nicht enzymatisch aufgeschlossen werden und dringen unverändert in den Dickdarm vor. Man bezeichnet sie daher auch als Non- $\alpha$ -Glukane, zu ihnen gehören die Frukto-Oligosaccharide (FOS), die Galakto-Oligosaccharide (GOS), sowie die Isomalto- und Xylo-Oligosaccharide. Da dem menschlichen Körper keine Hydrolasen für den Abbau von Non-  $\alpha$ -Glukanen zu Verfügung stehen, werden sie auch von gesunden Personen malabsorbiert. Eine letzte Gruppe stellt die Gruppe der Zuckeralkohole, auch als Polyole bezeichnet, dar. Zu ihren Vertretern zählt man Sorbitol, Mannitol, Lactitol, Xylitol, Erythritol, Maltitol und Isomalt. Sie werden über eine passive Diffusion von der Darmmukosa aufgenommen. Entscheidend für die Absorption sind die Molekülgröße, sowie die entsprechende Größe der Poren im Dünndarmepithel. Die Poren sind beispielsweise beim Vorliegen von Mukosaschäden, wie es bei Patientinnen und Patienten mit Zöliakie der Fall ist, verkleinert. Auch dann können die unverdauten Zucker von den Darmbakterien im Colon fermentativ verstoffwechselt werden. Es entstehen Gase und kurzkettige Fettsäuren, worauf im Anschluss noch eingegangen wird. (13, 49, 50)

### 1.6.3 Ätiopathogenese

Wie bereits erläutert unterscheidet sich der Absorptionsvorgang im Dünndarm, je nachdem welcher der vier Zuckertypen verzehrt wird. Den kurzkettigen Kohlenhydraten gemeinsam ist nun eine erhöhte Neigung zur Malabsorption. Außerdem neigen sie aufgrund der kleinen Molekülgröße zu einer erhöhten osmotischen Aktivität. Die Zucker sind in der Lage größere Mengen an Flüssigkeit im Darmlumen zu binden, was eine Aufdehnung, eine sogenannte Distension des Darmes, sowie eine gesteigerte Darmpassage zur Folge hat. Des Weiteren können sie im Vergleich zu Polysacchariden schneller bakteriell fermentiert werden. Dies verursacht eine

Bildung von Gasen, insbesondere von Hydrogen, CO<sub>2</sub> und Methan, sowie von kurzkettigen Fettsäuren. Sowohl die Flüssigkeitsretention als auch die bakterielle Fermentation führen zu einer Zunahme des Darmvolumens mit einer entsprechenden Symptomatik bei den Patientinnen und Patienten. Dies sind vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen, Flatulenzen, Bauchschmerzen und Diarrhoe. (41, 50) Diese Symptome werden bei Patientinnen und Patienten mit IBS noch verstärkt. Grund ist vor allem eine viszerale Hypersensitivität, sowie eine Dysmotilität des Magen-Darm-Traktes. (44) Das enterische Nervensystem sendet auch bei einer normalen Aufblähung des Darmes Signale an das Gehirn, welche als Blähungen oder Bauchschmerzen bei den Patientinnen und Patienten empfunden werden. In diesen Prozess ist die sogenannte Darm-Hirn-Achse involviert. Faktoren wie Stress, Depressionen, ängstliches Verhalten und Erwartungen können die Symptomentstehung im zentralen Nervensystem beeinflussen. (51) Des Weiteren können für die funktionellen Darmbeschwerden Änderungen des enteralen Mikrobioms und eine Zunahme der intestinalen Permeabilität ursächlich sein. Außerdem können postinfektiöse und inflammatorische Prozesse einen Einfluss darauf haben. (9, 41) Abbildung 5 stellt die komplexen Einflüsse der Symptomentstehung grafisch dar.

Neben den negativen Eigenschaften haben insbesondere Fruktose und Fruktane als Prebiotika auch positive Effekte auf den Organismus, indem selektiv das Wachstum gewisser Bakterienstämme wie der Bifidobakterien gefördert wird. In der Literatur wird von einer verbesserten Calcium-Absorption mit einer günstigen Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel berichtet. Außerdem wurde in diesem Zusammenhang eine Verbesserung des Lipidspiegels und des Nüchtern-Blutzuckers festgestellt, welches Vorteile in der Prävention des kolorektalen Karzinoms und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere von Morbus Crohn, bewirkt. In Bezug auf die Karzinogenese und die Wirkung auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen konnten jedoch in Studien an Ratten auch konträre Effekte beobachtet werden. Vor allem die Einnahme von Xylo-Oligosacchariden führt im Tierversuch zu Epithelverletzungen und einer höheren Anfälligkeit gegenüber Neoplasien. Die Zufuhr von Frukto-Oligosacchariden verursachte eine Apoptose der Darmepithelzellen, was sich positiv auf die Karzinomentstehung auswirkt. Bei Patientinnen und Patienten mit Kolitis jedoch werden die Beschwerden verstärkt. (52)

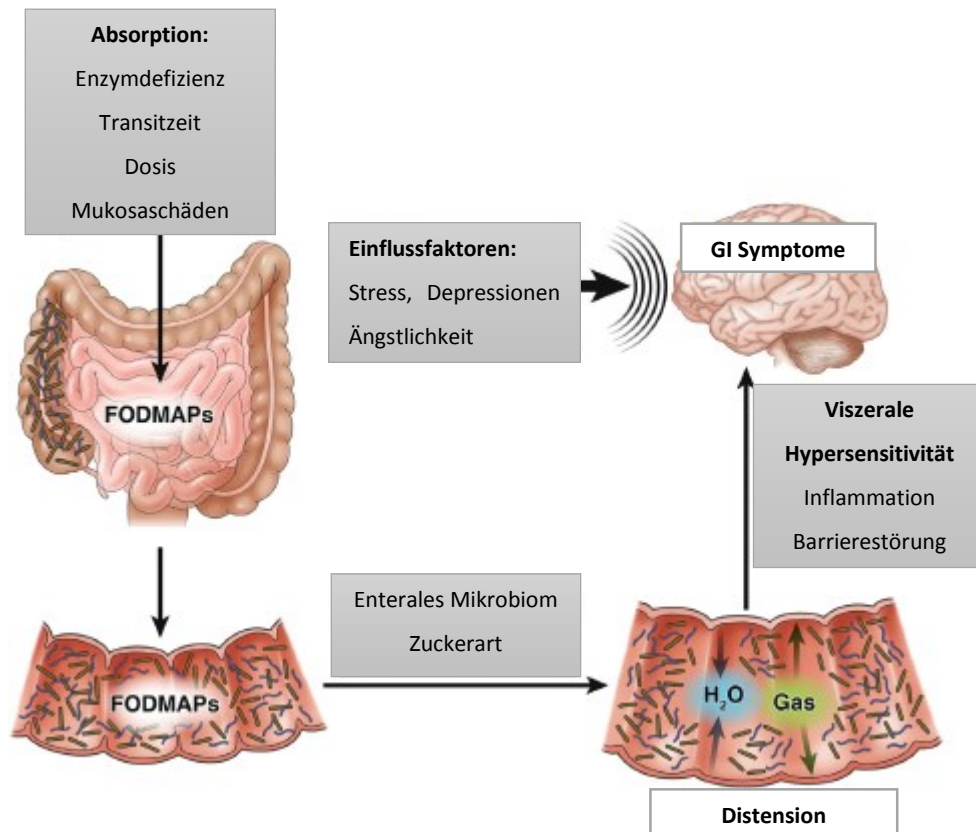


Abbildung 5: Übersicht der Ätiopathogenese bei Personen mit IBS, adaptiert nach Simrén (51)

### 1.6.3.1 FODMAP-reiche Lebensmittel

Nahrungsmittel, welche reich an FODMAPs sind enthalten vor allem Fruktose, Laktose, Frukto- und Galakto-Oligosaccharide, sowie die Zuckeralkohole Sorbitol und Mannitol. Fruktosehaltige Lebensmittel wie Früchte und Fruchtsäfte machen vor allem dann Beschwerden, wenn es sich um Sorten handelt, die reich an isolierter Fruktose sind, wie beispielsweise Äpfel und Birnen. Auch Honig enthält zu 39 % reinen Fruchtzucker. Sorten, welche in einem ausgewogenen Verhältnis zur Glukose stehen können besser vertragen werden. Dies sind z.B. Bananen, Hagebutte und Weintrauben mit einem Glukose-Fruktose-Verhältnis von annähernd 1. Außerdem wird Fruktose aufgrund seines niedrigen Glykämischen Indexes und seiner insulinotropen Wirkung gerne als Süßungsmittel in Diabetiker-Produkten verwendet. Wegen seiner hohen Süßkraft und der günstigen Herstellung aus Maisstärke gewinnt der enzymatisch hergestellte Maissirup zunehmend an Beliebtheit und wird großzügig in der Herstellung von Convenience-Produkten benutzt. Auch das Disaccharid Laktose ist in der westlichen Ernährung weit verbreitet und kommt vor allem in Milchprodukten vor. (18) Frukto- Oligosaccharide sind Fruktane mit einer Kettenlänge von 3 - 9 Zuckermolekülen. Sie kommen überwiegend in Getreideprodukten vor, allerdings auch in Gemüse- und Obstsorten, insbesondere in schwer verdaulichen Sorten, wie Zwiebeln, Knoblauch und Kohlrarten. (39) Galakto-Oligosaccharide sind vorwiegend in Hülsenfrüchten, vor allem in Bohnen, sowie in diversen Gemüsesorten enthalten. Die Polyole, welche häufig in

Nahrungsmitteln vorkommen sind Sorbitol und Mannitol. Sorbit ist natürlich unter anderem in Trockenobst und Steinobst vertreten, wird heutzutage jedoch als Zuckeraustauschstoff vermehrt in light-Produkten und Zahnpflege-Kaugummis eingesetzt. Mannitol kommt in Gemüsesorten überwiegend in Pilzen, Süßkartoffeln und Kohlarten vor. (18, 37) Eine detailliertere Übersicht über die Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an FODMAPs sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Zuckertyp:		Lebensmittel:
<b>Monosaccharide:</b>	Fruktose	<u>Obst:</u> Äpfel, Birnen, Wassermelonen, Kirschen
		Fruchtsaft, Honig, Maissirup <u>Gemüse:</u> Spargel und Zuckerschoten
<b>Disaccharide:</b>	Laktose	Kuh- und Ziegenmilch, sowie Joghurt
<b>Oligosaccharide:</b>	Fruktane (FOS)	<u>Getreide:</u> Roggen, Weizen und Gerste <u>Gemüse:</u> Zwiebeln, Knoblauch, Artischocken, Rote Beete, Lauch und Wirsing
		<u>Obst:</u> Wassermelone, Pfirsich, Dattelpflaume, Trockenobst
	Galaktane (GOS)	<u>Hülsenfrüchte:</u> Kidneybohnen, Sojabohnen,... <u>Gemüse:</u> Rote Beete, Erbsen
<b>Polyole:</b>	Sorbitol	<u>Obst:</u> Äpfel, Birnen, Brombeeren, Steinobst (Aprikosen, Nektarinen), Wassermelone, Avocado
	Mannitol	<u>Gemüse:</u> Süßkartoffeln, Pilze, Blumenkohl und Kaiserschoten

Tabelle 4: FODMAP-reiche Lebensmittel, adaptiert nach Nanayakkara (37)

#### 1.6.4 Symptome

Die Symptome bei Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden sind überwiegend Blähungen, Flatulenzen, und Bauchschmerzen, sowie Bauchkrämpfe. (53) Außerdem kommen Übelkeit und Diarrhoe bei den Betroffenen vor. Während 96 % der IBS Patientinnen und Patienten unter Blähungen leiden, sind es in der Normalbevölkerung immerhin 20 - 30 %. In diesem Zusammenhang wird auch häufig von einem Völlegefühl berichtet. (9) Ein gastroösophagealer Reflux, sowie Sodbrennen konnten zunehmend nach dem Verzehr fruktanhaltiger Lebensmittel beobachtet werden. Zudem sind extraintestinale Beschwerden wie Depressionen, Müdigkeit und Lethargie beschrieben. Eine Rolle scheint dabei ein Mangel an Tryptophan zu spielen, welcher bei diesen Personen festgestellt werden konnte. (52) Eine Studie von Vara et al konnte bei 43,7 % der Personen mit Reizdarmsyndrom vermehrt muskuloskeletale Schmerzen nachweisen. (54) Des Weiteren werden in der Literatur Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsschwierigkeiten

als systemische Beschwerden genannt. Ursächlich daran beteiligt sind toxische Abbauprodukte, die bei der bakteriellen Fermentation der Zucker im Colon anfallen. (15) Neben einer Ansammlung von Glykierungsprodukten (AGE's), können sie zu einer intestinalen Permeabilitätszunahme führen und eine Alteration der Transportproteine von Fruktose bewirken. (2)

### 1.6.5 Diagnostik

Zur Diagnostik von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und speziell vor der Umsetzung einer FODMAP-armen Ernährung werden häufig H<sub>2</sub>- und CH<sub>4</sub>-Atemtests für Laktose, Fruktose und Sorbitol durchgeführt. Eine vermehrte Gasproduktion wie sie bei Personen mit Reizdarmsyndrom, sowie bei Patientinnen und Patienten mit SIBO auftreten, soll so detektiert werden. Eine exakte Diagnosestellung ist damit jedoch nicht möglich. Auch eine angestrebte Anpassung der Therapie durch eine Reduktion der FODMAP-armen Diät zur Verbesserung der Compliance ist nur schwierig umsetzbar. (55) Grund hierfür sind Schwächen in der Interpretation der Testergebnisse, sowie der Testmethode an sich. Diese sind vor allem auf uneinheitliche Parameter wie die Dosis des Testzuckers, die Testdauer und die Anzahl der Messzeitpunkte zurückzuführen. Beispielsweise werden falsch negative Werte bei einer Testdauer < 4 h und einem Messzeitpunkt > 15 min erreicht. Falsch positiv werden die Ergebnisse dagegen bei Verwendung zu hoher Zuckerdosen. Schon 35 g Fruktose oder 50 g Laktose, wie sie häufig bei den Atemtests angewandt werden, überschreiten die physiologische Absorptionskapazität von gesunden Personen, was sowohl zu einer Malabsorption, als auch zu klinischen Symptomen der Testpersonen führt. (55) In einer Studie von Gibson, Newham et al wird daher eine Dosis von 25 g Fruktose bei Erwachsenen und 1 g Fruktose /kg Körpergewicht bei Kindern empfohlen. Auch uneinheitliche Cut-off Werte erschweren die Vergleichbarkeit der Testergebnisse. Überwiegend definieren Werte > 20 ppm bei dem H<sub>2</sub>-Atemtest ein positives Ergebnis. In einigen Studien wurden allerdings auch Werte von 6 ppm nach 6 Stunden und 3 ppm als positiv gewertet. (52) Die Sensitivität und Spezifität sind somit sehr von der Testmethode abhängig. Des Weiteren wird die Interpretation der Testergebnisse durch weitere unabhängige Faktoren erschwert. So verursachen ein zu schneller Darmtransit sowie eine zu hohe Anzahl an Bakterien im Dünndarm (SIBO) ebenfalls falsch hohe Werte. Dem Gegenüber können rund 26 % der Menschen Hydrogen anderweitig metabolisieren bzw. verfügen über Bakterien, welche nicht in der Lage sind H<sub>2</sub> zu produzieren (H<sub>2</sub> Non-Produzenten). Daraus resultieren dann falsch negative Werte. (52) Eine Wertung der Symptome während eines Atemtest im Hinblick auf eine Diagnosestellung ist ebenso unsicher, da sie nicht mit einer Kohlenhydratmalabsorption korrelieren. Die Prävalenz ist bei gesunden Personen, ebenso wie bei Patientinnen und Patienten mit IBS, für eine Laktose-, Fruktose- und Sorbitol-Malabsorption gleichermaßen erhöht. Die Malabsorption an sich stellt also nicht die Ursache für die Symptome

bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden dar, weswegen auch der klinische Nutzen eines H<sub>2</sub>-Atemtestes bei diesem Patientenkollektiv in Frage gestellt werden muss. (45, 52, 55)

Es bietet sich also bei Verdacht auf eine funktionelle gastrointestinale Erkrankung, welche durch Nahrungsmittel induziert wird, an, eine FODMAP-arme Diät einzuführen und nach Beendigung dieser mit einer diätischen Fachkraft die auslösenden Lebensmittel zu identifizieren.

### 1.6.6 Therapie

Der therapeutische Ansatz der Wahl stellt eine Reduktionsdiät mit FODMAP-armen Lebensmitteln für initial 4 - 6 Wochen dar. Hierbei handelt es sich um eine Ernährung, welche primär arm an Fruktose, Laktose, Fruktanen, Galaktanen und Zuckeralkoholen ist. Da die Zucker, im Speziellen Fruktose und Sorbitol, sowie Laktose und Fruktane, einen additiven Effekt aufeinander haben, sollten sie gleichermaßen gemieden werden. Eine Reduktion einzelner Zucker wird nicht empfohlen. (50) Dennoch sollte die Diät individuell auf den Erkrankten angepasst werden. Unter anderem gewisse Lebensumstände und Erkrankungen bedürfen einer mildereren Ausführung der Diät. (49) Ratsam ist deswegen auch eine Ernährungsberatung durch eine ausgebildete Fachkraft, um eine detaillierte Kenntnis über die FODMAPs zu erhalten. Einerseits soll in Erfahrung gebracht werden, welche Nahrungsmittel reich an FODMAPs sind, um diese in Zukunft meiden zu können und andererseits müssen die Patientinnen und Patienten in Hinsicht auf eine Mangelernährung informiert werden, wie sie diese ersetzen können. Einen Überblick über FODMAP-reiche und -arme Lebensmittel geben Tabelle 4 und 5. Hilfreich kann es auch sein ein Symptomtagebuch zu führen, in dem die Betroffenen ihre Symptome in Bezug auf die jeweiligen Lebensmittel dokumentieren. Hierbei sollten die Symptomfrequenz, die Stärke der Ausprägung, die Art der Beschwerden und ein gewisses Muster erfasst werden. Dies hilft den Patientinnen und Patienten ein Gefühl dafür zu bekommen, welche Lebensmittel schlecht und welche besser vertragen werden. Die Dokumentation liefert aber auch erste Hinweise, um welchen FODMAP-Subtyp es sich handelt und welche Nahrungsmittel die Beschwerden individuell auslösen und verstärken. (49)

Ziel der Diät ist es eine Reduktion der Gasproduktion und somit auch eine Minderung der Distension der Darmwand zu erreichen, weswegen sich die Diät vor allem für Personen mit IBS empfiehlt. Es handelt sich dabei allerdings nicht um eine kausale Therapie, da per se die viszerale Hypersensitivität und nicht die Malabsorption an sich für die Beschwerden verantwortlich ist. (50) Des Weiteren hat die Diät einen Einfluss auf das enterale Mikrobiom. Anzahl, Funktion, Lokalisation und Zusammensetzung der Bakterien ändern sich. Dies hat insbesondere einen Vorteil für diejenigen Personen mit einer bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms (SIBO). (41) Jedoch kann eine strikte Diät, welche längerfristig geführt wird, auch einen negativen Effekt auf

die intestinale Mikroflora haben, sowie einen Nährstoffmangel, insbesondere an Calcium, hervorrufen. Aufgrund dessen sind während der Diät eine Betreuung und gegebenenfalls eine Substitution von Calcium notwendig. (46, 49, 52) Im Gegensatz zu der Diät ist eine medikamentöse Therapie mit Anticholinergika, Spasmolytika, oder Antidiuretika möglich. Allerdings ist diese alleinig angewandt nicht mit dem Effekt einer FODMAP-armen Diät vergleichbar und führt auch nicht zu einer Symptomminderung bei den IBS Patientinnen und Patienten. (37)

Zuckertyp	Lebensmittel
<b>Monosaccharid (Fruktose)</b>	<u>Früchte</u> : Bananen, Zitrusfrüchte, Weintrauben, Beeren <u>Süßungsmittel</u> : Ahorn – und Zuckersirup
<b>Disaccharide (Laktose)</b>	Laktosefreie Produkte, Ersatzprodukte auf Reis- und Mandelbasis (Joghurt und Milch), Hartkäse, Fetakäse
<b>Oligosaccharide</b>	<u>Früchte</u> : Bananen, Beeren, Zitrusfrüchte, Ananas, Rhabarber <u>Gemüse</u> : Paprika, Pak Choi, grüne Bohnen, Auberginen, Sellerie, Zucchini, Kopfsalat, Jamswurzel, Tomaten und Pastinaken <u>Getreide</u> : Glutenfreie Produkte, Quinoa,
<b>Polyole</b>	<u>Süßungsmittel</u> : Ahornsirup und Glukose <u>Früchte</u> : Bananen, Weintrauben, Zitrusfrüchte, Papaya, Honigmelone, Kiwi

*Tabelle 5: FODMAP- arme Lebensmittel (37)*

## 2 Forschungsfragen und Hypothesen

### 2.1 Fragestellungen

- Ist eine Unterscheidung der drei Krankheitsbilder Laktoseintoleranz, Histaminintoleranz und einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz hinsichtlich der Symptomhäufigkeiten oder der Schwere der Symptomausprägung möglich?
- Unterscheiden sich die beiden Gruppen LIT und HIT bezüglich der Häufigkeit der Symptome oder der Stärke der Symptomausprägung?
- Ist eine Unterscheidung der beiden Gruppen LIT und LIT & HIT bezüglich der Häufigkeit der Symptome oder der Stärke der Symptomausprägung zu erkennen?
- Ist eine Unterscheidung der Gruppen HIT und LIT & HIT aufgrund der Häufigkeit der Symptome oder der Stärke der Symptomausprägung möglich?
- Sind die Beschwerden bei Personen mit beiden Intoleranzen im Vergleich zur separaten HIT oder LIT stärker ausgeprägt beziehungsweise leiden sie häufiger darunter?

### 2.2 Hypothesen

- Es ist eine Unterscheidung der drei Krankheitsbilder hinsichtlich der Symptomhäufigkeit und der Stärke der Symptomausprägung möglich.
- Menschen mit Laktoseintoleranz unterscheiden sich in der Häufigkeit der Symptome und der Stärke der Symptomausprägung von histaminintoleranten Personen.
- Personen mit HIT & LIT unterscheiden sich in der Stärke der Symptomausprägung und der Häufigkeit der Symptome von Personen mit LIT und HIT.
- Menschen mit beiden Intoleranzen sind stärker von den Symptomen beeinträchtigt und häufiger davon betroffen als Personen mit LIT oder HIT.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Fragebogenerhebung

Grundlage der Studie sind drei Fragebögen, in welchen Symptome und Symptomausprägung von insgesamt 147 Patientinnen und Patienten mit primär abdominellen Beschwerden erfasst wurden. Es wurde jeweils ein Fragebogen zu dem Krankheitsbild der Laktoseintoleranz, der Histaminintoleranz, sowie einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz erstellt. Die Fragebögen wurden auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage erstellt. Dabei wurden sämtliche in der Literatur dokumentierten Symptome aufgenommen. Die Teilnehmenden der Studie sind Patientinnen und Patienten aus der internistischen Praxis von Herrn Univ. Prof. Schnedl in Bruck. Sie nahmen freiwillig an der Studie teil und erhielten dafür kein Entgelt. Ihre Daten wurden anonymisiert erhoben.

#### 3.1.1 Aufbau

Die drei Fragebögen zu den Krankheitsbildern Laktose- und Histaminintoleranz und einer Kombination aus beiden gliedern sich jeweils in die Symptome und deren Symptomausprägungen. Man hat die Möglichkeit das jeweilige Symptom mit 0 bis 5 zu bewerten, wobei „0“ „Trifft nicht zu“ entspricht. Von 1 bis 5 kann der Beschwerde eine Ausprägung des Schweregrades zugeordnet werden. Hierbei steht „1“ für eine leichte und „5“ für eine sehr starke Symptomatik.

Symptome: Die Symptome stammen aus den Bereichen Gastrointestinaltrakt, Haut, Herz-Kreislauf-System, sowie Atem- und Bewegungsapparat. Sie wurden in Anlehnung an die Beschwerden bei Erstvorstellung in der internistischen Praxis, sowie einer wissenschaftlichen Literaturrecherche in Pubmed ausgesucht. Der Aufbau der Fragebögen ist gleich, lediglich die Auswahl der verschiedenen Symptome in den drei Gruppen unterscheidet sich zum Teil. Grund hierfür ist eine unterschiedliche Dokumentation in der Literatur. Die Fragebögen zur Laktoseintoleranz und der Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz beinhalten identische und von der Anzahl her die meisten Symptome. Zu entnehmen sind diese im Detail der jeweiligen Vorlage im Anhang (Kapitel 7.2). Insgesamt sind es 32 Symptome, die sich auf die oben angeführten Teilgebiete aufteilen. Außerdem hat man die Möglichkeit unter der Rubrik „Sonstiges“ weitere Angaben zu machen. Der Fragebogen zur Histaminintoleranz enthält weniger Symptome, nämlich 23. Sie lassen sich ebenfalls auf die fünf Teilgebiete aufteilen. Auch hier kann man weitere Beschwerden unter der Rubrik „Sonstiges“ angeben. Die entsprechende Fragebogenvorlage befindet sich im Anhang (Kapitel 7.1). Im Folgenden werden die Symptome bei

Laktose- und Histaminintoleranz, die in den Fragebögen Verwendung fanden, sowie die zugrundeliegende Literatur besprochen.

Laktoseintoleranz: Die Auswahl der Symptome bei Laktoseintoleranz ist auf Grundlage diverser Studien entstanden. Orientiert hat man sich vor allem an einer monozentrischen Studie von Wilder-Smith, Materna et al, bei der 1372 Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden ihre Symptome während eines Laktose- und Fruktose-H<sub>2</sub>-Atemtest dokumentierten. Außerdem wurden die Forschungsergebnisse von Campbell, Matthews et al. 2010, Matthews, Waud et al. 2005, sowie Campbell, Matthews 2005 und Matthews, Campbell 2010 miteinbezogen. Zu den Beschwerden den Magen-Darm-Trakt betreffend gehören Blähungen, Flatulenzen und Völlegefühl, sowie Bauchkrämpfe, Diarrhoe, Übelkeit und Aufstoßen/Reflux. Weiterhin sind in der Literatur Bauchschmerzen, Obstipation, Darmgeräusche, sowie Regelbeschwerden als gastrointestinale Symptome bei Laktoseintoleranz angeführt. In die Fragebogenrecherche wurden außerdem extraintestinale Beschwerden aufgenommen, da diese neben den intestinalen Beschwerden bei laktoseintoleranten Personen ebenso häufig vertreten sind. Sie lassen sich auf die Gebiete Herz- Kreislauf-System, Atem- und Bewegungsapparat, sowie dermatologische Erkrankungen aufteilen. Die Symptome das Herz-Kreislauf System betreffend sind in erster Linie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwierigkeiten. Auch Herzklopfen, Schwindel, Kollaps und Hypotension sind bei Patientinnen und Patienten mit Laktoseintoleranz beschrieben. Zu den Hautveränderungen bei Laktoseintoleranz zählt man Rötungen am Oberkörper und Gesicht (Flush), einen Hautausschlag, Juckreiz, Schwellungen und Rötungen der Augenlider, sowie eine überempfindliche Haut und Geschwüre. Auch allergische Symptome des Atemapparates konnten in Zusammenhang mit einer Unverträglichkeit gegenüber Laktose beobachtet werden. Hierzu zählt man Niesen, eine rinnende und verstopfte Nase sowie Asthmaanfälle. Beschwerden des Bewegungsapparates sind laut Literatur vor allem Muskel- und Gelenkschmerzen. (2, 14, 16, 17, 32)

Histaminintoleranz: Zur Auswahl der Symptome bei Histaminintoleranz hat man ebenfalls aktuelle wissenschaftliche Daten herangezogen. Orientiert hat man sich vor allem an den Studien von Maintz, Bieber et al, sowie Maintz, Novak und den Forschungsergebnissen von Jarisch, Brockow, die in dem Buch Histaminintoleranz – Histamin und Seekrankheit veröffentlicht wurden. Bei der Histamin-intoleranz konnten diverse gastrointestinale Beschwerden beobachtet werden. Die intestinalen Symptome bei der Histaminintoleranz sind Bauchschmerzen, Flatulenzen, Krämpfe, Diarrhoe, Völlegefühl, Verstopfungen, sowie ein Aufstoßen/Reflux. Außerdem sind Erbrechen und Übelkeit bei den histaminintoleranten Personen beschrieben. Bei Frauen wird außerdem eine Dysmenorrhoe geschildert, weswegen man die Regelbeschwerden in den Fragebogen mit

aufgenommen hat. Neben den gastrointestinalen Beschwerden treten bei der Histaminintoleranz nicht selten allergieähnliche, systemische Symptome auf. Diese bedingen das Herz-Kreislauf-System, den Atem- und Bewegungsapparat sowie die Haut. Hinsichtlich des Herz-Kreislauf-Systems werden Beschwerden wie Herzklopfen, niedriger Blutdruck, Schwindel und Kollaps, sowie ein vaskulärer Kopfschmerz beschrieben. Die Symptome des Atemapparates sind Asthma, sowie die atopischen Beschwerden Niesen, rinnende und verstopfte Nase. Die Hautbeschwerden, die bei histaminintoleranten Personen auftreten, sind Rötung von Oberkörper und Gesicht (Flush), Schwellung der Augenlider, Juckreiz und ein urtikarieller Hautausschlag. Die Symptome sind der Fragebogenvorlage in Kapitel 7.1 zu entnehmen. (33, 34, 36)

### 3.1.2 Patientenkollektiv

Von den insgesamt 250 Patientinnen und Patienten, die sich in der internistischen Praxis von Herrn Univ. Prof. Schnedl mit abdominalen Beschwerden vorgestellt haben sind 133 von einer Histaminintoleranz, 102 von einer Laktoseintoleranz und 67 von beidem betroffen. Von diesen konnten 147 Personen mittels Fragebogen erfasst werden.

Unter den 102 Personen mit Laktoseintoleranz sind 64 weiblichen und 38 männlichen Geschlechts. Die Altersspanne bewegte sich bei den Frauen zwischen 20 und 81 Jahren und bei den Männern zwischen 20 und 78 Jahren. Bei ihrer Erstvorstellung haben sie überwiegend gastrointestinale Beschwerden angegeben. Am häufigsten wurden Meteorismus, Diarrhoe und Bauchschmerzen genannt. Außerdem wurden Völlegefühl, Übelkeit, Aufstoßen, Obstipation, Magenschmerzen, Erbrechen und eine Refluxsymptomatik mit Sodbrennen angeführt. An nicht-gastrointestinalen Beschwerden wurden Kopfschmerzen und Schwindel genannt. Eine genaue Übersicht über die Häufigkeit der angegebenen Beschwerden ist im Anschluss Tabelle 6 zu entnehmen. Eine Histaminintoleranz wurde vorab mittels Diaminoxidase Bestimmung ausgeschlossen. Die Werte lagen bei den Patientinnen und Patienten zwischen 10,2 und 65,7 U/ml und somit im Referenzbereich. Eine Histaminintoleranz hätte man bei Werten < 10 U/ml erwartet. Auch eine Fruktoseintoleranz, sowie eine Glutenunverträglichkeit konnte nicht festgestellt werden. Die Bestätigung der Laktoseintoleranz ist durch einen Laktose H<sub>2</sub>-Atemtest erfolgt.

Bei den 133 Patientinnen und Patienten mit Histaminintoleranz konnte vorab eine Intoleranz gegenüber Histamin mittels einer DAO Bestimmung bestätigt werden. Die DAO Werte lagen bei allen Teilnehmenden unter 10 U/ml und zwar im Bereich zwischen 1,5 und 9,5 U/ml. Im Vorhinein konnte eine Laktose- und Fruktoseintoleranz durch einen H<sub>2</sub>-Atemtest ausgeschlossen werden. Auch eine Bestimmung der Transglutaminasen zum Ausschluss einer Glutenunverträglichkeit wurde durchgeführt. Die 103 weiblichen Patientinnen waren im Alter von 21 bis 75 Jahren. Der

mit 30 Patienten geringere Anteil an Männern war im Alter zwischen 20 und 70 Jahren. Die Beschwerden bei einer ersten Vorstellung in der internistischen Praxis waren Meteorismus, Diarrhoe, Völlegefühl, Obstipation, weicher und harter Stuhl, Übelkeit, Magenschmerzen und gesteigerte Darmgeräusche. An nicht-gastrointestinale Beschwerden wurden Schwindel, Kopfschmerzen und Kollaps angegeben.

Die 67 Personen mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz gaben beim Aufsuchen des Internisten als Symptome Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhoe, weicher Stuhl, Völlegefühl, Aufstoßen, Sodbrennen, Bauchkrämpfe und Obstipation an. Von den 67 Patientinnen und Patienten waren 40 weiblich im Alter von 21 bis 77 Jahren und 27 Patienten männlichen Geschlechts im Alter von 12 bis 72 Jahren. Die DAO Aktivität im Bereich von 1,5 bis 9,7 U/ml bestätigte eine Histaminintoleranz. Ein positives Ergebnis beim H<sub>2</sub>-Atemtest von > 20 ppm belegte die Laktoseintoleranz. Auch hier wurden wieder Tests zum Ausschluss einer Fruktoseintoleranz und Glutenunverträglichkeit durchgeführt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Symptome der drei Gruppen bei einer Erstvorstellung in der internistischen Praxis. Dabei wurde eine Einteilung in intestinale und extraintestinale Beschwerden vorgenommen.

Symptome	HIT	n= 133	LIT	n= 102	LIT & HIT	n= 67
intestinal	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Bauchschmerzen</b>	7	5,3	18	17,6	9	13,4
<b>Bauchkrämpfe</b>	5	3,8	1	1	2	3
<b>Meteorismus</b>	93	70	63	61,2	35	52,2
<b>Bauchbeschwerden</b>	4	3	1	1	4	6
<b>Unterbauch</b>	1	0,8	0	0	0	0
<b>Oberbauch</b>	5	3,8	8	7,8	3	4,5
<b>Magenschmerzen</b>	7	5,3	8	7,8	5	7,5
<b>Übelkeit</b>	13	9,8	7	6,9	3	4,5
<b>Emesis</b>	2	1,5	3	2,9	1	1,5
<b>Diarrhoe</b>	31	23	28	27,5	15	22,4
<b>Weicher Stuhl</b>	36	27	36	35,3	18	26,9
<b>Harter Stuhl</b>	2	1,5	4	3,9	0	0
<b>Obstipation</b>	6	4,5	5	4,9	3	4,5
<b>Sodbrennen</b>	6	4,5	2	2	7	10,4

<b>Reflux</b>	2	1,5	1	1	0	0
<b>Aufstoßen</b>	2	1,5	2	2	3	4,5
<b>Völlegefühl</b>	17	12,8	14	13,7	12	17,9
<b>Dysphagie</b>	1	0,8	1	1	0	0
<b>extraintestinal</b>						
<b>Kollaps</b>	1	0,8	0	0	1	1,5
<b>MMA</b>	2	1,5	0	0	0	0
<b>Schwindel</b>	2	1,5	2	2	0	0
<b>Kopfschmerzen</b>	1	0,8	1	1	0	0
<b>Appetitlosigkeit</b>	0	0	0	0	1	1,5
<b>Neurodermitis</b>	1	0,8	0	0	0	0

*Tabelle 6: Symptome bei Erstvorstellung*

Als Bauchbeschwerden wurden sonstige Leiden wie Bauchschneiden und -stechen, sowie Darmgeräusche zusammengefasst. Unter Oberbauchbeschwerden ließen sich Magenkrämpfe, sowie ein Druckgefühl im Oberbauch und der Magengegend anführen.

## 3.2 Statistik

Die Daten wurden mittels SPSS 23 (Citrix Receiver) und Excel Version 2013 ausgewertet. Zur Auswertung des Datenmaterials kamen folgende statistische Verfahren zu Anwendung. Eine deskriptive Analyse zur Häufigkeitsbestimmung, wofür die Anzahl der vom Symptom betroffenen Personen je Gruppe, sowie Mittelwert und Standardabweichung der Symptomausprägung bestimmt wurden. Ein Test auf Normalverteilung der Symptomausprägungen wurde mittels Shapiro-Wilk-Test vorgenommen. Außerdem wurden ein Chi-Quadrat-Test und eine Medianbestimmung zum Vergleich der Häufigkeiten angewandt. Der Chi-Quadrat-Test dient der qualitativen Datenanalyse und kommt zum Einsatz, um die Abhängigkeit zweier oder mehr kategorialer Variablen zu überprüfen. Bezogen auf die Studie wird er angewandt, um den Zusammenhang der Symptommhäufigkeiten zwischen den jeweiligen Gruppen zu vergleichen. Die Symptome sind dabei nominalskaliert. Er eignet sich somit besonders, da er Auskunft gibt, ob sich die Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit eines Symptoms unterscheiden. Ein Gruppenvergleich bezüglich der Symptomausprägungen wurde innerhalb der drei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im Vergleich jeweils zweier Gruppen kam der Mann-Whitney U-Test zum Einsatz. Bei letzterem handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der aufgrund der ordinalskalierten Daten ausgewählt wurde. Das Signifikanzniveau wurde mit 5% angenommen.

## 4 Ergebnisse

Insgesamt haben 147 Personen an der Studie teilgenommen, die sich auf die drei Gruppen Laktoseintoleranz (n=48), Histaminintoleranz (n=62) und der Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz (n=37) aufteilen. Eine Geschlechterunterscheidung konnte nicht vorgenommen werden.

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Laktoseintoleranz

##### Häufigkeiten:

Die folgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der Symptome bei Laktoseintoleranz (n=48).

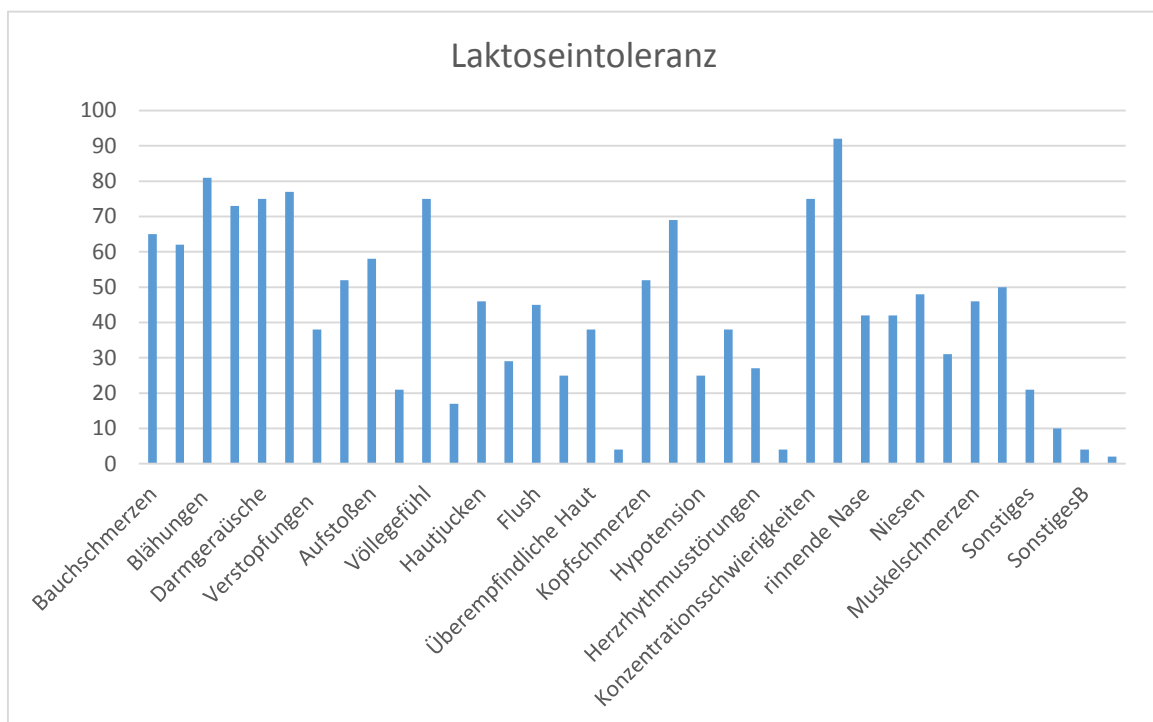


Abbildung 6: Häufigkeit der Symptome der Gruppe LIT

##### Symptomausprägung:

Mittels Shapiro-Wilk-Testes wurde die Normalverteilung der Symptomausprägungen untersucht. Da lediglich die Ausprägungen der Symptome „überempfindliche Haut“ ( $p= 0,069$ ) und „Herzrhythmus-störungen“ ( $p= 0,106$ ) normalverteilt sind, hat man sich auf einen nicht-parametrischen Test geeinigt. Dieser ist ebenfalls aufgrund der ordinalskalierten Daten empfohlen.

Einen Überblick über die Symptommhäufigkeiten bei Laktoseintoleranz und deren Ausprägungen gibt Tabelle 7.

LIT (n= 48)									
Symptome	ja		nein		kA		Ausprägung		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
<b>GIT</b>									
Bauchschmerzen	31	65	14	29	3	6	2,5	1,3	2
Bauchkrämpfe	30	62	16	33	2	4	2,9	1,3	3
Blähungen („Blähbauch“)	39	81	6	13	3	6	3,4	1,3	3,5
Flatulenzen	35	73	5	10	8	17	3,2	1,3	3
Darmgeräusche	36	75	8	17	4	8	3,2	1,3	3
Durchfall	37	77	8	17	3	6	2,9	1,3	3
Verstopfungen	18	38	24	50	6	13	2,5	1,4	2
Übelkeit	25	52	21	44	2	4	2,7	1,5	2
Aufstoßen	28	58	16	33	4	8	2	1,3	2
Erbrechen	10	21	35	73	3	6	3,1	1,7	3
Völlegefühl	36	75	7	15	5	10	3,2	1,3	4
Regelbeschwerden	8	17	11	23	29	60	2,5	1,9	1,5
<b>Haut</b>									
Hautjucken	22	46	20	42	6	13	2,1	1,2	2
Hautausschlag	14	29	28	58	5	13	2,6	1,4	3
Hautrötung am OK, Gesicht („Flush“)	17	45	25	52	6	13	2,1	1,3	2
Schwellung, Rötung der Augenlider	12	25	31	65	5	10	2,3	1,6	2
Überempfindliche Haut	18	38	25	52	5	10	2,6	1,3	2,5
Geschwüre	2	4	40	83	6	13	3	2,8	3,0
Herz-Kreislauf-									

<b>System</b>									
<b>Schwindel</b>	25	52	18	38	5	10	2,1	1,4	2
<b>Kopfschmerzen</b>	33	69	13	27	2	4	2	1,1	2
<b>Niedriger Blutdruck</b>	12	25	29	60	7	15	2,8	1,5	3
<b>Herzklopfen</b>	18	38	25	52	5	10	2,8	1,4	2,5
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	13	27	28	58	7	15	2,7	1,4	2
<b>Kollaps</b>	2	4	40	83	6	13	1	0	1
<b>Konzentrations-schwierigkeiten</b>	36	75	8	17	4	8	2,5	1	2
<b>Müdigkeit</b>	44	92	3	6	1	2	3	1,5	3
<b>Atemapparat</b>									
<b>Rinnende Nase</b>	20	42	22	46	6	13	2,6	1,4	2
<b>Verstopfte Nase</b>	20	42	24	50	4	8	2,3	1,4	2
<b>Niesen</b>	23	48	19	40	6	13	2,1	1,2	2
<b>Asthmaanfälle</b>	15	31	26	54	7	15	2,5	1,4	2
<b>Bewegungsapparat</b>									
<b>Muskelschmerzen</b>	22	46	20	42	6	13	2,2	1,5	1,5
<b>Gelenksschmerzen</b>	24	50	19	40	5	10	2,5	1,6	2
<b>Sonstiges</b>	10	21	0	0	37	79	3,6	1,7	4
<b>Sonstiges A</b>	5	10	0	0	43	90	2,3	1,5	2

*Tabelle 7: Ergebnisübersicht der Gruppe Laktoseintoleranz*

#### 4.1.2 Histaminintoleranz

Häufigkeiten:

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Personen mit Histaminintoleranz (n=62)

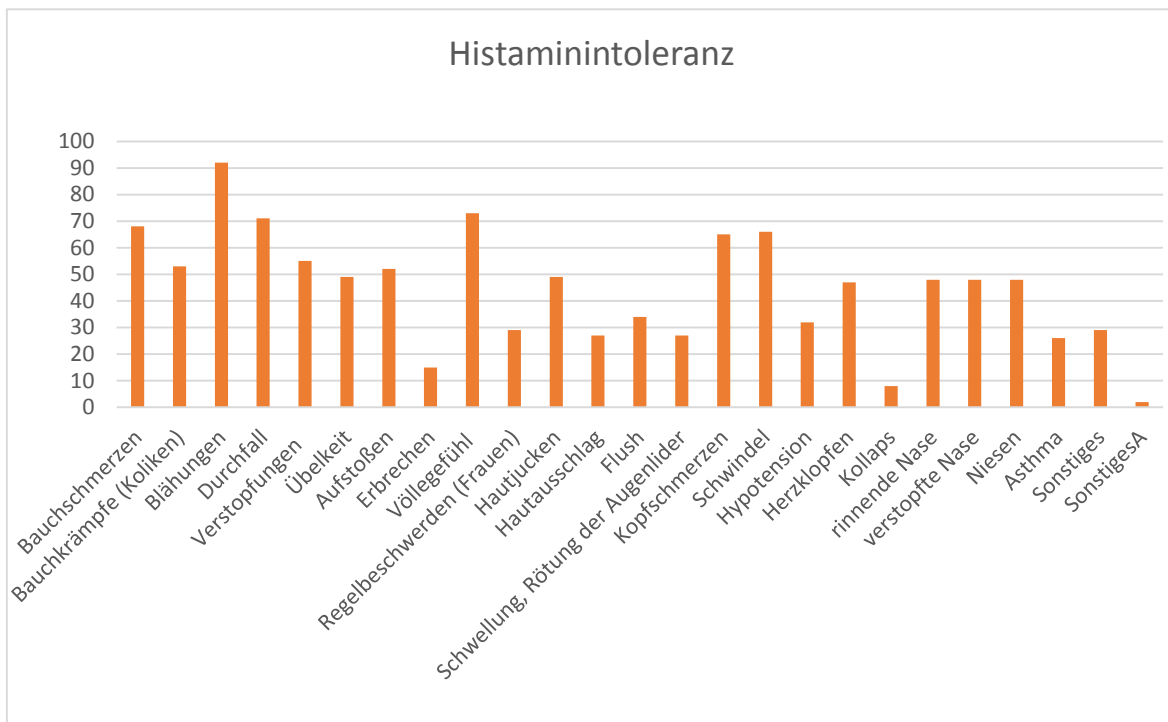


Abbildung 7: Häufigkeit der Symptome der Gruppe HIT

Symptomausprägung:

Eine Normalverteilung der Symptomausprägung konnte in der Gruppe HIT bei den Symptomen Regelbeschwerden ( $p=0,055$ ) und Kollaps ( $p=0,101$ ) festgestellt werden, woraufhin man einen nicht-parametrischen Test, den Mann-Whitney-U-Test zur Datenauswertung verwendet hat.

Tabelle 8 stellt die Häufigkeitsverteilung der Subgruppe HIT bezüglich der Symptome und Symptomausprägungen dar.

HIT (n= 62)									
Symptome	ja		nein		KA		Ausprägung		
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Mittelwert	Standard-abweichung	Median
<b>GIT</b>									
<b>Bauchschmerzen</b>	42	68	16	26	4	7	2,9	1,4	3
<b>Bauchkrämpfe</b>	33	53	23	37	6	10	3	1,4	3
<b>Blähungen („Blähbauch“)</b>	57	92	5	8	0	0	3,4	1,2	4

<b>Durchfall</b>	44	71	15	24	3	5	3,2	1,3	3
<b>Verstopfungen</b>	34	55	22	36	6	10	2,4	1,3	2,5
<b>Übelkeit</b>	30	49	29	47	3	5	2,5	1,5	2
<b>Aufstoßen</b>	32	52	26	42	4	7	2,9	1,2	3
<b>Erbrechen</b>	9	15	48	77	5	8	2,2	1,5	2
<b>Völlegefühl</b>	45	73	15	24	2	3	3,3	1,3	3
<b>Regelbeschwerden</b>	18	29	20	32	24	39	2,9	1,4	3
<b>Haut</b>									
<b>Hautjucken</b>	30	49	30	49	2	3	2,5	1,3	2,5
<b>Hautausschlag</b>	17	27	39	63	6	10	2,6	1,4	2
<b>Haurötungen am OK, Gesicht („Flush“)</b>	21	34	33	53	8	13	2,9	1,6	3
<b>Schwellung, Rötung der Augenlider</b>	17	27	39	63	6	10	2,4	1,1	2
<b>Herz-Kreislauf- System</b>									
<b>Kopfschmerzen</b>	40	65	19	31	3	5	2,7	1,4	2
<b>Schwindel</b>	41	66	17	27	4	7	2,3	1,3	2
<b>Niedriger Blutdruck</b>	20	32	36	58	6	10	2,1	1,4	1,5
<b>Herzklopfen</b>	29	47	30	48	3	5	2,7	1,3	3
<b>Kollaps</b>	5	8	50	81	7	11	1,5	1,2	1
<b>Atemapparat</b>									
<b>Rinnende Nase</b>	30	48	26	42	6	10	2,7	1,5	3
<b>Verstopfte Nase</b>	30	48	27	44	5	8	2,5	1,4	2
<b>Niesen</b>	30	48	25	40	7	11	2,3	1,2	2
<b>Asthmaanfälle</b>	16	26	42	68	4	7	2,1	1	2
<b>Sonstiges</b>	18	29	3	5	41	66	4,1	0,8	4
<b>Sonstiges A</b>	1	2	0	0	61	98	4	0	4

*Tabelle 8: Ergebnisübersicht der Gruppe Histaminintoleranz*

### 4.1.3 Laktose- und Histaminintoleranz

Die nächste Abbildung bildet die Verteilung der Symptommhäufigkeiten bei der Subgruppe drei Laktose- und Histaminintoleranz ab (n=37).



Abbildung 8: Häufigkeit der Symptome der Gruppe LIT & HIT

#### Symptomausprägung:

Bei der Gruppe LIT & HIT liegt bezüglich der Symptome „Verstopfungen“ ( $p=0,065$ ), „Erbrechen“ ( $p=0,224$ ), „Regelbeschwerden“ ( $p=0,139$ ), „Hautrötung“ ( $p=0,187$ ), „überempfindliche Haut“ ( $p=0,285$ ), „niedriger RR“ ( $p=0,433$ ), „Herzrhythmusstörungen“ ( $p=0,967$ ), „Kollaps“ ( $p=0,637$ ) und „Asthmaanfälle“ ( $p=0,094$ ) eine Normalverteilung vor. Aufgrund dessen hat man wie schon bei den Gruppen zuvor einen nicht-parametrischen Test angewandt. Dieser wurde ebenfalls wegen der ordinalskalierten Daten verwendet.

Tabelle 9 beinhaltet die Häufigkeiten der Gruppe LIT & HIT hinsichtlich der Symptome und Symptomausprägung.

LIT & HIT (n= 37)									
Symptome	ja		nein		kA		Ausprägung		
<b>GIT</b>	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Mittelwert	Standard- abweichung	Median

<b>Bauchschmerzen</b>	25	68	10	27	2	5	3,1	1,1	3
<b>Bauchkrämpfe</b>	24	65	9	24	4	11	2,9	1,3	3
<b>Blähungen („Blähbauch“)</b>	30	81	4	11	3	8	3,6	1,3	4
<b>Flatulenzen</b>	32	87	3	8	2	5	3,3	1,3	3
<b>Darmgeräusche</b>	28	76	7	19	2	5	2,9	1,4	3
<b>Durchfall</b>	29	78	7	19	1	3	2,9	1,5	3
<b>Verstopfungen</b>	19	51	15	41	3	8	2,7	1,2	3
<b>Übelkeit</b>	19	51	15	41	3	8	2,4	1,4	2
<b>Aufstoßen</b>	18	49	18	49	1	3	3,1	1,6	3
<b>Erbrechen</b>	4	11	28	76	5	14	2,3	1,5	2
<b>Völlegefühl</b>	28	76	9	24	0	0	3,3	1,4	3
<b>Regelbeschwerden</b>	12	32	10	27	15	41	3,3	1,4	3,5
<b>Haut</b>									
<b>Hautjucken</b>	16	43	19	51	2	5	2,8	1,4	2,5
<b>Hautausschlag</b>	12	32	21	57	4	11	3,3	1,5	3,5
<b>Hautrötung am OK, Gesicht („Flush“)</b>	12	32	20	54	5	14	2,8	1,4	2,5
<b>Schwellung, Rötung der Augenlider</b>	11	30	23	62	3	8	2,1	1,1	2
<b>Überempfindliche Haut</b>	11	30	21	57	5	14	3,3	1,2	3
<b>Geschwüre</b>	3	8	29	78	5	14	1,3	0,6	1
<b>Herz-Kreislauf- System</b>									
<b>Kopfschmerzen</b>	25	68	11	30	1	3	2,1	1,1	2
<b>Schwindel</b>	22	60	13	35	2	5	2,3	1,1	2
<b>Niedriger Blutdruck</b>	12	32	21	57	4	11	2,9	1,2	3
<b>Herzklopfen</b>	17	46	18	49	2	5	2,2	1,4	2
<b>Herzrhythmus- störungen</b>	5	14	28	76	4	11	3	1,6	3

<b>Kollaps</b>	3	8	30	81	4	11	2,7	1,5	3
<b>Konzentrations- schwierigkeiten</b>	23	62	13	35	1	3	2,5	1	2
<b>Müdigkeit</b>	28	76	8	22	1	3	3,6	1,4	4
<b>Atemapparat</b>									
<b>Rinnende Nase</b>	16	43	19	51	2	5	2	1,3	2
<b>Verstopfte Nase</b>	9	24	24	65	4	11	3	1,3	3
<b>Niesen</b>	17	46	19	51	1	3	2,7	1,6	2
<b>Asthmaanfälle</b>	10	27	22	60	5	14	2,4	1,4	2,5
<b>Bewegungsapparat</b>									
<b>Muskelschmerzen</b>	19	51	17	46	1	3	3,1	1,3	3
<b>Gelenkschmerzen</b>	22	60	13	35	2	5	2,6	1,3	2,5
<b>Sonstiges</b>	3	8	0	0	34	92	4	1,7	5
<b>Sonstiges A</b>	2	5	0	0	35	95	5	0	5
<b>Sonstiges B</b>	0	0	0	0	37	100	0	0	0

*Tabelle 9: Ergebnisübersicht der Gruppe LIT & HIT*

Abbildung 9 veranschaulicht die Symptomanteile der drei Subgruppen im direkten Vergleich.

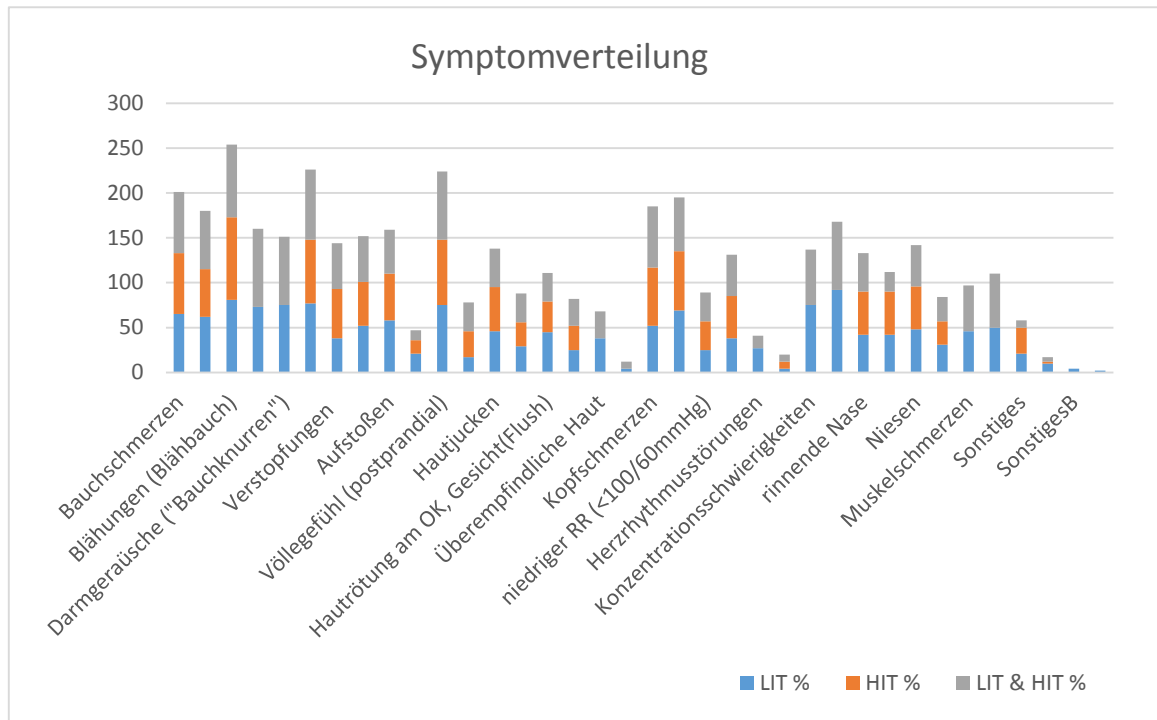


Abbildung 9: Häufigkeit der Symptome aller Gruppen

## 4.2 Gruppenvergleiche

Im Gruppenvergleich wurden die drei Gruppen Laktoseintoleranz, Histaminintoleranz und der Kombination aus beidem hinsichtlich der Häufigkeit der Symptome und der Stärke der Symptomausprägung verglichen. Der Gruppenvergleich bezogen auf die Häufigkeit der Symptome erfolgte für alle Gruppen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Ein Vergleich der Gruppen in Bezug auf die Unterscheidung der Stärke der Symptomausprägung wurde für alle drei Gruppen mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Beim Vergleich jeweils zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Datenanalyse verwendet.

### 4.2.1 Häufigkeit der Symptome

#### Vergleich der drei Gruppen:

In einer ersten qualitativen Datenanalyse hat man mittels Chi-Quadrat-Test die drei Subgruppen hinsichtlich der Symptommhäufigkeiten verglichen. Hierbei sind keine signifikanten Unterschiede aufgefallen.

#### Vergleich der Gruppen LIT und HIT:

Im Vergleich zwischen den Gruppen Laktose- und Histaminintoleranz mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

#### Vergleich der Gruppen LIT und LIT & HIT:

Hat man die beiden Gruppen Laktoseintoleranz und Laktose- und Histaminintoleranz miteinander verglichen, ist laut Fischer-Exakt Test ein signifikanter Unterschied bei dem Symptom „Müdigkeit“ aufgefallen ( $p= 0,05$ ). 75 % der Studienteilnehmer/innen mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz gaben an unter Müdigkeit zu leiden. Unter den laktoseintoleranten Teilnehmenden waren es 92 %. Somit äußern Personen mit Laktoseintoleranz signifikant häufiger unter Müdigkeit zu leiden als solche die unter beiden Intoleranzen leiden. In den folgenden Grafiken sind die Ergebnisse grafisch dargestellt.

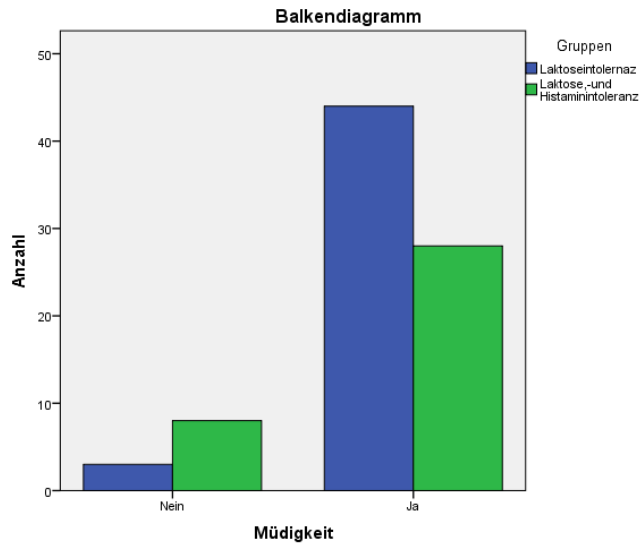


Abbildung 10: Balkendiagramm: Häufigkeit des Symptoms "Müdigkeit" LIT und LIT & HIT

		Gruppen		Gesamt
		Laktoseintoleranz	Laktose- und Histaminintoleranz	
Anzahl	Müdigkeit Nein	3	8	11
	Ja	44	28	72
Gesamt		47	36	83

Tabelle 10: Kreuztabelle Symptom "Müdigkeit" LIT und LIT & HIT

#### Vergleich der Gruppen HIT und LIT & HIT:

Auch bei Betrachtung der Gruppen Histaminintoleranz und Laktose- und Histaminintoleranz im Vergleich konnte laut Fischer-Exakt Test eine signifikante Unterscheidung hinsichtlich des Symptoms „verstopfte Nase“ gemacht werden ( $p= 0,027$ ). Bei 24 % der laktose- und histaminintoleranten Personen war das Symptom „verstopfte Nase“ vorhanden. Unter den histaminintoleranten Teilnehmenden waren 48 % davon betroffen. Demnach waren mehr Patientinnen und Patienten mit Histaminintoleranz von verstopfter Nase betroffen als jene mit Histamin- und Laktoseintoleranz.

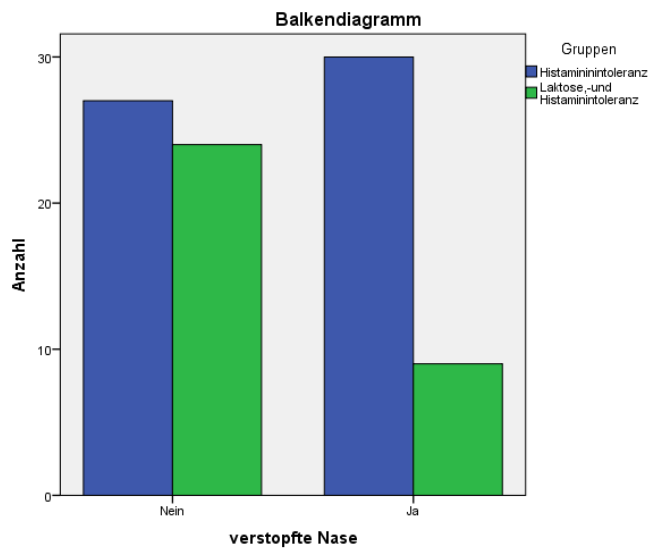


Abbildung 11: Balkendiagramm: Häufigkeit des Symptoms „verstopfte Nase“ HIT und LIT&HIT

IIT

		Gruppen		Gesamt
		Histaminintoleranz	Laktose -und Histaminintoleranz	
verstopfte Nase	Nein	27	24	51
	Ja	30	9	39
Gesamt		57	33	90

Tabelle 10: Kreuztabelle Symptom "verstopfte Nase" HIT und LIT & HIT

#### 4.2.2 Stärke der Symptomausprägung:

##### Vergleich der 3 Gruppen:

In einem Vergleich der drei Subgruppen mittels Kruskal Wallis Test ist hinsichtlich des Symptomes „Aufstoßen“ eine signifikante Unterscheidung in der Symptomausprägung aufgefallen ( $p= 0,011$ ).

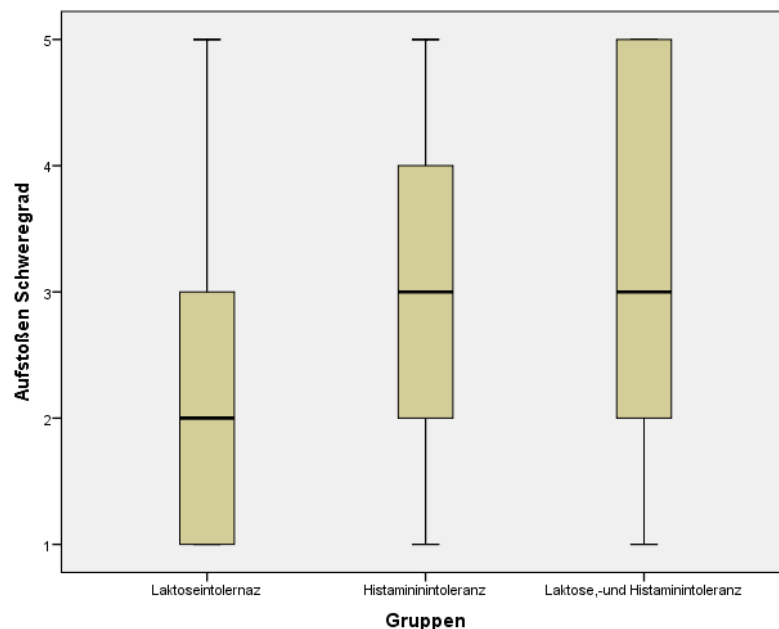


Abbildung 12: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" aller Gruppen

##### Vergleich der Gruppen LIT und HIT:

Im Vergleich der Gruppen Laktose- und Histaminintoleranz mit Hilfe des Mann Whitney U Testes ist bezogen auf die Ausprägung des Symptoms „Aufstoßen“ ebenfalls eine signifikante Unterscheidung aufgefallen ( $p= 0,005$ ). Von den histaminintoleranten Studienteilnehmenden wurde das Aufstoßen mit einer durchschnittlichen Intensität von 2,9 wahrgenommen (Median= 3) und somit stärker empfunden als von den Personen mit Laktoseintoleranz. Bei diesen wurde das Symptom mit einer Stärke im Schnitt von 2,0 (Median= 2,0) angegeben. Eine Unterscheidung hinsichtlich der Symptomhäufigkeit war nicht zu erkennen.

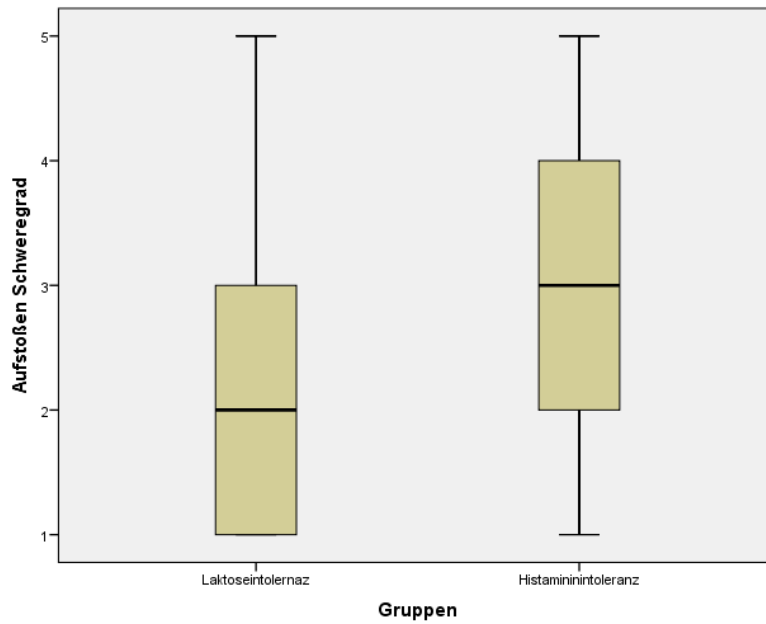


Abbildung 13: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" LIT und HIT

Vergleich der Gruppen LIT und LIT & HIT:

Die Gruppen unterscheiden sich in der Symptomausprägung des Symptoms „Aufstoßen“ signifikant voneinander ( $p= 0,024$ ). Bei den Patientinnen und Patienten mit Laktose- und Histaminintoleranz wurde das Aufstoßen mit einer durchschnittlichen Ausprägung von 3,1 (Median= 3) als stärker ausgeprägt empfunden als bei den laktoseintoleranten Teilnehmenden. Bei diesen entsprach die Symptomstärke im Durchschnitt 2,0 (Median= 2,0).

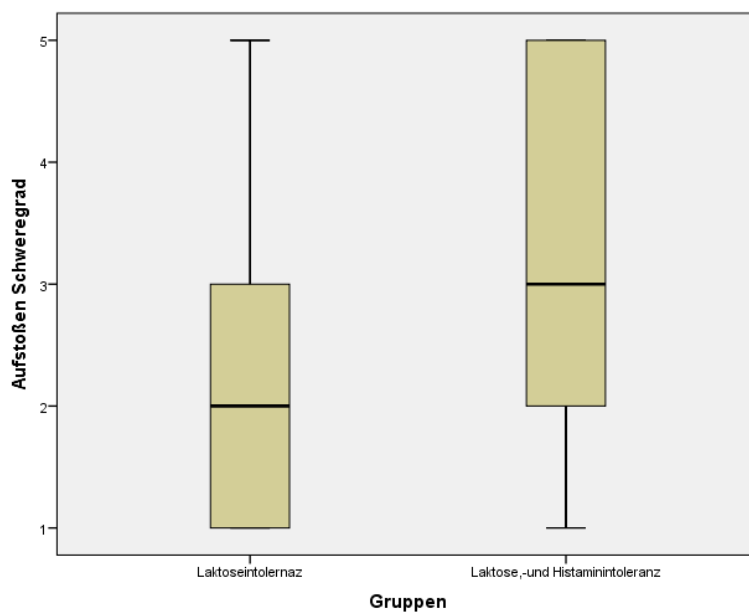


Abbildung 14 Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" LIT und LIT & HIT

Hinsichtlich des Symptoms „Aufstoßen“ ist aufgefallen, dass sowohl die Patientinnen und Patienten mit Histaminintoleranz, sowie diejenigen mit Histamin- und Laktoseintoleranz stärker von „Aufstoßen“ betroffen sind als laktoseintolerante Menschen. Dies bezieht sich allerdings nur auf die Ausprägung des Schweregrades, nicht auf die Häufigkeit der Beschwerde an sich.

#### Vergleich der Gruppen HIT und LIT & HIT:

Die Ausprägung des Symptoms „niedriger Blutdruck“ ergab in einem Gruppenvergleich eine signifikante Unterscheidung ( $p=0,044$ ) zwischen den Personen mit Histaminintoleranz und solchen mit Laktose- und Histaminintoleranz. Letztere gaben an stärker von niedrigem Blutdruck betroffen zu sein als die ausschließlich histaminintoleranten Personen. Bei den Personen, die unter Histaminintoleranz litten, war der niedrige Blutdruck mit einer mittleren Symptomausprägung von 2,1 vorhanden (Median= 2). Bei denen mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz betrug die Stärke der Symptomausprägung 2,9 (Median= 3).

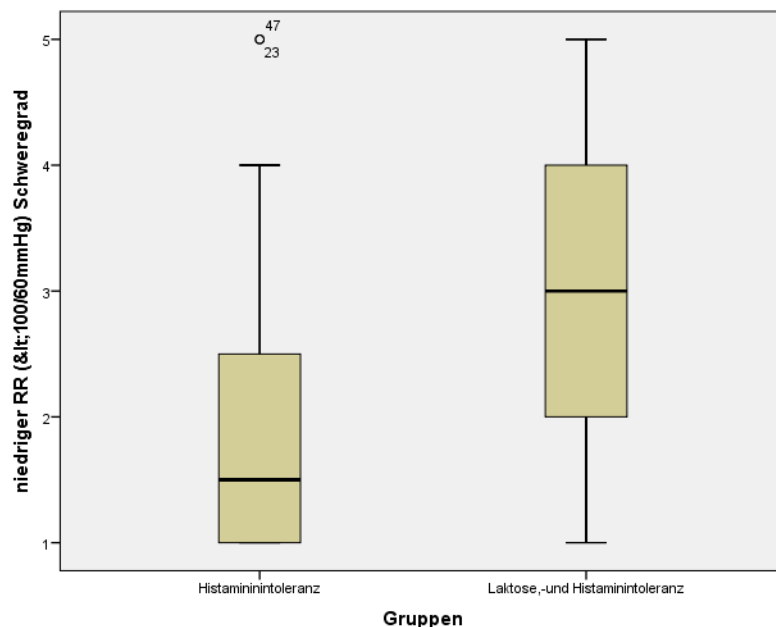


Abbildung 15: Box-Plot Schweregrad "Aufstoßen" HIT und LIT & HIT

Tabelle 13 enthält die Ergebnisse des Gruppenvergleichs der drei Gruppen LIT, HIT und LIT & HIT.

Gruppenvergleich	LIT und HIT	HIT und LIT & HIT	LIT und LIT & HIT
	Chi-Quadrat:	MWU	
<b>Symptome</b>	Symptom	Ausprägung	Ausprägung
<b>GIT</b>	p	p	p
<b>Bauchschmerzen</b>	0,925	0,215	0,659
<b>Bauchkrämpfe</b>	0,418	0,845	0,787
<b>Blähungen („Blähbauch“)</b>	0,663	0,935	0,471
<b>Flatulenzen</b>	0,582		0,812
<b>Darmgeräusche</b>	0,838		0,502
<b>Durchfall</b>	0,607	0,366	0,435
<b>Verstopfungen</b>	0,206	0,926	0,399
<b>Übelkeit</b>	0,881	0,53	0,798
<b>Aufstoßen</b>	0,456	0,005	0,694
<b>Erbrechen</b>	0,503	0,222	1
<b>Völlegefühl</b>	0,537	0,707	0,949
<b>Regelbeschwerden</b>	0,723	0,512	0,318
<b>Haut</b>			
<b>Hautjucken</b>	0,842	0,15	0,66
<b>Hautausschlag</b>	0,841	0,967	0,174
<b>Rötung am OK, Gesicht („Flush“)</b>	0,966	0,127	0,969
<b>Schwellung, Rötung der Augenlider</b>	0,913	0,646	0,589
<b>Überempfindliche Haut</b>	0,51		0,151
<b>Geschwüre</b>	0,433		0,519
<b>Herz-Kreislauf-System</b>			
<b>Kopfschmerzen</b>	0,495	0,067	0,101
<b>Schwindel</b>	0,652	0,445	0,765

<b>Niedriger Blutdruck</b>	0,754	0,183	0,038	0,766
<b>Herzklopfen</b>	0,742	0,84	0,15	0,126
<b>Herzrhythmusstörungen</b>	0,099			0,687
<b>Kollaps</b>	0,687	0,7	0,216	0,197
<b>Konzentrations-schwierigkeiten</b>	0,07			0,881
<b>Müdigkeit</b>	0,035			0,123
<b>Atemapparat</b>				
<b>Rinnende Nase</b>	0,73	0,855	0,175	0,2
<b>Verstopfte Nase</b>	0,051	0,498	0,302	0,125
<b>Niesen</b>	0,748	0,484	0,538	0,313
<b>Asthmaanfälle</b>	0,636	0,525	0,721	0,797
<b>Bewegungsapparat</b>				
<b>Muskelschmerzen</b>	0,972			0,061
<b>Gelenkschmerzen</b>	0,529			0,572
<b>Sonstiges</b>	0,361	0,571	0,85	0,62
<b>Sonstiges A</b>		0,264	0,157	0,057

*Tabelle 11: Ergebnisübersicht Gruppenvergleich*

## 5 Diskussion

Beim Vergleich der drei Gruppen Laktoseintoleranz, Histaminintoleranz und Laktose- und Histaminintoleranz ist aufgefallen, dass die Symptomverteilung auf die Symptomklassen Gastrointestinaltrakt, Herz-Kreislauf-System, Atem- und Bewegungsapparat, sowie Haut in den Gruppen sehr ähnlich ist. In einem Gruppenvergleich konnten allerdings auch Unterschiede festgestellt werden, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird. Auch hinsichtlich der Ausprägung der Symptome konnten Unterschiede beobachtet werden. Eine statistische Signifikanz konnte, wie im Ergebnisteil erläutert, bezüglich der Häufigkeit des Symptoms „Müdigkeit“ zwischen den Gruppen LIT und LIT & HIT und der Beschwerde „verstopfte Nase“ zwischen den Gruppen HIT und LIT & HIT festgestellt werden. Außerdem ist eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Symptomausprägung des Symptoms „Aufstoßen“ zwischen allen drei Gruppen, sowie den Subgruppen LIT und HIT und LIT und LIT & HIT aufgefallen.

Im Weiteren werden nacheinander die Verteilungen und Ausprägungen der Symptome der Gruppen Laktoseintoleranz, Histaminintoleranz und Laktose- und Histaminintoleranz diskutiert.

### 5.1 Laktoseintoleranz

Die Personen mit LIT sind mit 92 % am häufigsten von „Müdigkeit“ betroffen, das Symptom tritt im Durchschnitt mit einer Ausprägung von 3,0 auf. Gefolgt von dem Symptom „Konzentrations-schwierigkeiten“ (75 %) und den gastrointestinalen Beschwerden „Blähungen (Blähbauch)“, „Durchfall“, „Darmgeräusche“, „Völlegefühl“ und „Flatulenzen“. „Blähungen (Blähbauch)“ tritt bei 81 % der Patientinnen und Patienten im Schnitt mit einer Ausprägung von 3,2 auf, „Durchfall“ bei 77 %, „Darmgeräusche“, sowie „Völlegefühl“ bei 75 % und „Flatulenzen“ bei 73 % der unter LIT leidenden Studienteilnehmenden. In einer multizentrischen Studie von 2012 wurde ebenfalls „Müdigkeit“ als führendes Symptom unter den extraintestinalen Beschwerden bei laktoseintoleranten Personen angegeben. Ebenso überwogen „Flatulenzen“, „Blähungen“ und „Völlegefühl“ bei den intestinalen Beschwerden mit einem Vorkommen von über 50 % der Teilnehmenden. (2)

An nächster Stelle ist das Symptom Schwindel, sowie die ebenfalls gastrointestinalen Beschwerden „Bauchschmerzen“, „Bauchkrämpfe“, „Aufstoßen“ und „Übelkeit“ zu nennen. Die Beschwerde „Schwindel“ kommt bei 69 % der Personen mit einer durchschnittlichen Ausprägung von 2,5 vor. „Bauchschmerzen“ sind bei 65 % der Teilnehmenden, „Bauchkrämpfe“ bei 62 %, „Aufstoßen“ bei 58 % und „Übelkeit“ bei 52 % vorhanden. Ebenfalls bei 52 % der Probanden treten „Kopfschmerzen“ auf. In einer klinischen Studie mit 133 Patientinnen und Patienten bei

denen die Symptome während eines Laktose H<sub>2</sub>-Atemtestes dokumentiert wurden, war die Rate an Personen mit „Kopfschmerzen“ und „Übelkeit“ größer. Eine Auswertung ergab, dass 86 % der Teilnehmenden unter „Kopfschmerzen“ litten und 82 % von „Übelkeit“ betroffen waren. Das sind im Vergleich zu den Ergebnissen der Fragebogenauswertung 30 % mehr Menschen mit „Übelkeit“ und 34 % mehr mit „Kopfschmerzen“. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine größere Menge an Laktose sein, die beim H<sub>2</sub>-Atemtest der Vergleichsstudie eingesetzt wurden. Die Menge von 50 g Laktose kann schon bei gesunden Probanden Symptome hervorrufen und würde die höhere Anzahl an Beschwerden erklären. (17, 56) Eher weniger häufig sind die Beschwerden aus den Symptomklassen Haut, Atem- und Bewegungsapparat. Die Leiden der Symptomgruppe Bewegungsapparat stellen nach der Gruppe der gastrointestinalen Beschwerden und der des Herz-Kreislaufsystems die am stärksten vertretene Gruppe dar. Die Symptome „Gelenk- und Muskelschmerzen“ sind jeweils mit 50 % und 46 % vorhanden. Im Vergleich zu der eben angeführten Studie von Matthews, Waud, Roberts, et al sind dies weniger Personen. In dieser sind jeweils 71 % der Studienteilnehmenden von „Muskel- und Gelenkschmerzen“ betroffen. (17) Ähnlich häufig sind die den Atemwegsapparat betreffend Beschwerden vertreten, wobei das Symptom „Niesen“ mit 48 % und einer Ausprägung im Durchschnitt von 2,1 am meisten vorkommt. Von „rinnender und verstopfter Nase“ sind jeweils 42 % der Studienteilnehmenden betroffen, von Asthmaanfällen lediglich 31 %. Die atopischen Beschwerden sind in der besagten klinischen Erhebung von Matthews, Waud, Roberts et al mit rund 60 % vertreten. Sie kommen damit ca. 20 % häufiger vor als bei den laktoseintoleranten Studienteilnehmenden der Fragebogenerhebung. (17) Die schwächste Gruppe stellt bei den Patientinnen und Patienten mit Laktoseintoleranz die Symptomklasse der dermatologischen Erkrankungen dar, wobei „Hautjucken“ mit 46 % und „Hautrötung am Oberkörper und Gesicht (Flush)“ mit 45 % am stärksten vertreten sind. „Überempfindliche Haut“ tritt bei 38 % auf, „Hautausschlag“ und eine „Rötung und Schwellung der Augenlider“ kommen lediglich bei 29 % und 25 % vor. Am seltensten klagten die Studienteilnehmenden in dieser Beschwerdekategorie über „Geschwüre“. Sie treten bei 4 % der Betroffenen mit einer durchschnittlichen Ausprägung von 3,0 auf. Auch das Symptom „Kollaps“ aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Beschwerden, von welchem ebenfalls nur 4 % betroffen sind, kommt gemeinsam mit dem Leiden der „Geschwüre“ am wenigsten häufig vor. Auch mit im Schnitt von 30 % eher seltener vertreten sind die restlichen Symptome der Klasse Herz-Kreislauf-Beschwerden, nämlich „Herzklopfen“ (38 %), „Herzrhythmusstörungen“ (27 %) und „niedriger Blutdruck“ (25 %). Die Symptomausprägung für diese Beschwerden beträgt im Mittel zwischen 2,7 und 2,8, was einer nahezu identischen Intensität entspricht. Im Vergleich zu der Symptomerhebung von Matthews, Waud, Roberts et al, sind die Ergebnisse für das „Herzklopfen“ sehr ähnlich. 24 % der laktoseintoleranten Studienteilnehmenden der 2005 veröffentlichten

Studie litten unter Herzpalpitationen. Im Gegenteil dazu, beklagen nur 21 % der laktoseintoleranten Fragebogenteilnehmenden von „Erbrechen“ betroffen zu sein. Dies sind 61 % weniger als in der besagten Vergleichsstudie, in welcher 82 % davon berichteten. (17)

Die von den Patientinnen und Patienten unter „Sonstiges“ angegebenen Symptome sind unter anderem Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Unwohlsein, Parästhesien in Fingern und Beinen, sowie Depressionen, Schlafstörungen und rheumatische Beschwerden. Diese treten zwischen 21 % („Sonstiges“), 10 % („Sonstiges A“), 4 % („Sonstiges B“) und 2% („Sonstiges C“) auf. Eine Studie von Ledochowski, Widner et al, an der 111 Personen mit gastrointestinalen Beschwerden teilnahmen, kam zu dem Entschluss, dass Frauen mit Laktoseintoleranz ein erhöhtes Risiko für Depressionen haben. (57) Eine genauere Untersuchung dieses Sachverhaltes sollte in einer weiteren Studie in Erwägung gezogen werden.

Keiner der Studienteilnehmenden hat in dieser Rubrik mit „nicht vorhanden“ geantwortet. Jedoch haben im Schnitt 90,75 % der Patientinnen und Patienten keine Angabe gemacht. Mit 60 % war der Prozentsatz ohne Angabe bei den Regelbeschwerden ähnlich hoch, welches insbesondere auf die männlichen Studienteilnehmer zurückzuführen ist. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 102 Teilnehmenden, sind 66,7% weiblichen und 37,25% männlichen Geschlechts. Eine differenzierte Geschlechterunterscheidung konnte bei der Auswertung nicht vorgenommen werden, da die Bögen anonymisiert ausgefüllt wurden.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass neben der Dominanz der intestinalen Beschwerden laktoseintolerante Personen häufig auch von extraintestinalen Beschwerden betroffen sind. Bereits vorhandene Studien, wie die von Wilder-Smith et al, in der 1372 Personen mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden eingeschlossen wurden, unterstützt dies. In der Studie haben die Teilnehmenden zunehmend von kardialen Rhythmusstörungen, muskuloskelettalen und atopischen Beschwerden, sowie Symptomen des zentralen Nervensystems berichtet. (2) Vor allem die Beschwerde „Müdigkeit“ ist hervorzuheben, welche auch bei den Studienteilnehmenden der Fragebogenerhebung mit 92 % führend ist. In einer vergleichbaren Studie tritt Müdigkeit ebenfalls bei 63 % der laktoseintoleranten Probanden auf. (17) Verantwortlich dafür sind mutmaßlich toxische Stoffwechselendprodukte, die bei der bakteriellen Fermentation von Laktose im Colon anfallen, wie beispielsweise Methylglyoxal, ein Glykierungsprodukte, welches auch als advanced glycation endproduct (AGE) bezeichnet wird. Es greift nachgewiesen in das bakterielle Wachstum, sowie die zelluläre Signalübertragung eukaryontischer Zellen ein. (2, 14, 54) Noch unklar ist, ob ebenso funktionelle Erkrankungen wie das Reizdarmsyndrom bei der Entstehung systemischer Symptome eine Rolle spielen und nicht alleinig die Laktosemalabsorption. (31) In einer prospektiven Studie von A. Berstad et al, an der 85

Personen mit IBS teilnahmen, konnte bei 85 % Müdigkeit als dominierende extraintestinale Beschwerde festgestellt werden. Muskuloskelettale Beschwerden wie Gelenkschmerzen wurden mit 71 % ebenfalls häufig angegeben. (58) Eine Korrelation zwischen funktionellen gastrointestinalen Beschwerden und einer Laktose-Toleranzstörung ist denkbar. Eine Studie von D Gupta et al konnte belegen, dass 55,5 % der IBS Patientinnen und Patienten, Symptome nach der Laktoseaufnahme entwickelten. In der gesunden Vergleichsgruppe waren es lediglich 35 % ( $p=0,01$ ). (59) Personen mit Reizdarmsyndrom haben demnach eine höhere Prävalenz für eine Laktoseintoleranz. Dies lässt sich mit einer höheren viszeralen Sensitivität und Ängstlichkeit, sowie einer mukosalen Immunaktivierung bei Personen mit IBS argumentieren, wie auch in dem Kapitel der „FODMAP's“ schon näher berichtet wurde. (60)

Eine Erklärung für die beschriebenen Differenzen der mehrfach zitierten Studie von Matthews, Waud, Roberts et al und der Fragebogenerhebung, bezogen auf die Symptome „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Kopfschmerzen“, sowie die atopischen und muskuloskelettalen Beschwerden, könnte ein kleineres Patientenkollektiv bei der Fragebogenerhebung sein. Im Vergleich nahmen 48 Personen an der Fragebogenauswertung teil und 133 Patientinnen und Patienten an der zitierten Studie. Je größer eine Studie ist, desto aussagekräftiger sind die Ergebnisse. Außerdem ist anzuführen, dass es sich bei der Fragebogenerhebung um eine selbstberichtete Beobachtungsstudie handelt. Hier muss immer an eine gewisse Subjektivität gedacht werden. Nachweislich stimmen die Ergebnisse von selbstberichteten Beschwerden nicht vollständig mit denen während eines Hydrogen-Atemtestes überein. (61) Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche den Goldstandard darstellt, wurde in beiden Fällen nicht angewandt. Dies kann unter anderem eine Antworttendenz begünstigen. Für die Validität der Studie ist außerdem wichtig, ob ein klinischer Nachweis über die Erkrankung, hier die Laktoseintoleranz, vorliegt, was ebenfalls in beiden Fällen mittels  $H_2$ -Atemtest gesichert wurde. Neben den Unterschieden im Vergleich beider Studien fielen jedoch auch Gemeinsamkeiten auf, wie hinsichtlich der Beschwerden „Herzklopfen“ und „Konzentrationsschwierigkeiten“. Letztere unterschieden sich nur um 3 % voneinander. (17)

## 5.2 Histaminintoleranz

Fortgefahren wird nun mit einer Beschreibung der Ergebnisse der Subgruppe Histaminintoleranz. Bei den Personen mit Histaminintoleranz überwiegt mit 92 % das Symptom „Blähungen (Blähbauch)“ aus der Gruppe der gastrointestinalen Beschwerden. Es ist mit einer durchschnittlichen Ausprägung von 3,0 vertreten und ist auch bei den Patientinnen und Patienten mit Laktoseintoleranz das dominierende Symptom aus dieser Symptomklasse. Weitere

Beschwerden aus der Symptomgruppe folgen, 73 % der histaminintoleranten Studienteilnehmenden leiden unter „Völlegefühl“, 71 % sind von „Durchfall“ und weitere 68 % von „Bauchschmerzen“ betroffen. Im Vergleich dazu klagten in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie weniger Personen über gastrointestinale Beschwerden. An der Studie nahmen 10 gesunde Frauen teil. Ihnen wurde 75 mg Histamin in Form von 124 mg Histamindihydrochlorid, gelöst in Pfefferminz Tee, verabreicht. 40 % davon reagierten mit Diarrhoe und 30 % mit Flatulenzen. (62)

Ebenfalls identisch zu der Subgruppe der LIT ist die Tatsache, dass die Symptomklasse der Herz-Kreislauf-Beschwerden nach den gastrointestinalen Beschwerden die zweithäufigste Gruppe darstellt. Bei der HIT sind es die Beschwerden „Schwindel“ und „Kopfschmerzen“, die bei den Fragebogen-Teilnehmenden mit jeweils 66 % und 65 % vertreten sind. In einer Studie von Wantke, Götz et al, an der 28 Personen mit chronischem Kopfschmerz teilnahmen, besserten sich in über 50 % der Fälle die Symptome unter histamin-reduzierter Diät und ließen sich durch Zufuhr histaminreicher Lebensmittel wieder hervorrufen. (63) Ebenso können eine Infusion von Histamin, sowie eine Provokation mit Rotwein nachgewiesenermaßen Kopfschmerzen auslösen. (63, 64) Die Erkenntnisse der Fragebogenerhebung decken sich somit mit der aktuellen Studienlage. Konträr ist aufgefallen, dass Histamin in geringer Dosierung, sowie N-Methylhistamin auch erfolgreich zur Migräne-Prophylaxe eingesetzt werden. Pathophysiologisch spielt hierbei der Histamin-Rezeptor drei (HR-3) eine ausschlaggebende Rolle, indem er die Ausschüttung von Histamin und weiterer Neurotransmitter senkt. (65)

Eine Parallele zur LIT ist auch bei dem Symptom „Kollaps“ aufgefallen, welches nur bei 8 % der histaminintoleranten Patientinnen und Patienten mit einer Ausprägung im Durchschnitt von 1,5 vorkommt und somit auch in dieser Subgruppe das schwächste vertretene Symptom darstellt. Die Beschwerden „Konzentrationsstörungen“ und „Müdigkeit“ konnten von den Studienteilnehmenden der HIT nicht ausgewählt und deswegen auch nicht verglichen werden. An nächster Stelle stehen wiederum die gastrointestinalen Beschwerden „Verstopfung“ (55 %), „Bauchkrämpfe“ (53 %), „Aufstoßen“ (52 %) und „Übelkeit“ (49 %). Darauf folgen die Atemwegsbeschwerden „Niesen“, „rinnende und verstopfte Nase“, welche jeweils bei 48 % der Patientinnen und Patienten mit einer Intensität im Schnitt zwischen 2,3 und 2,7 auftreten. Über „Asthmaanfälle“ berichten lediglich 26 % der Studienteilnehmenden. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie von Wantke und Hemmer et al konnte eine Bronchokonstriktion der histaminintoleranten Teilnehmenden nach Rotwein-Provokation (200 µg und 3700 µg Histamin/Liter) nachgewiesen werden. (66) Auch eine Studie mit einer Teilnehmendenzahl von 28 histaminintoleranten Personen von Wantke und Götz et al kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Nachdem 125 ml Rotwein, entspricht etwa 50 µg Histamin, verabreicht wurden, reagierten 78 %

der Teilnehmenden mit Symptomen wie Rhinitis, Flush und Kopfschmerzen, sowie einer Zunahme des Plasma-Histamin-Spiegels. 9 % berichteten über Asthmaanfälle, außerdem konnte eine Abnahme der Lungenfunktion festgestellt werden. (67) Mutmaßlich für die Entstehung von Asthma verantwortlich ist ein Einzelnukleotid Polymorphismus (SNP) auf dem HNMT-Gen C314T im Bronchial Epithel. Dieser führt zu einer geringeren Aktivität des für den Abbau von Histamin verantwortlichen Enzyms Histamin-N-Methyltransferase in der Lunge. Mittlerweile wurden jedoch einige Studien veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen Asthma und dem Einzelnukleotid-Polymorphismus widerlegten, wie beispielsweise die 2 Kohorten-Studie von Deindl et al, an der insgesamt 888 pädiatrische Patientinnen und Patienten, sowohl Asthmatiker/innen als auch Nicht-Asthmatiker/innen teilnahmen. Auch eine indische Studie, die zusätzlich noch das SNP A929G auf dem HNMT-Gen hinsichtlich der Korrelation mit der Bronchokonstriktion bei asthmatischen Patientinnen und Patienten untersuchte, kam zu dem gleichen Ergebnis. (68, 69) Wie auch bei der LIT kommen dermatologische Beschwerden weniger häufig vor. Hauptvertreter ist das Symptom „Hautjucken“, welches bei 49 % der Personen mit einer durchschnittlichen Intensität von 2,5 vertreten ist. Weitere Beschwerden dieser Beschwerdegruppe sind „Hautrötung am Oberkörper“ (34 %), „Hautausschlag“, sowie „Rötungen und Schwellungen der Augenlider“. Letztere sind bei 27 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten. Ein Zusammenhang zwischen einer Histaminintoleranz und Hauterkrankungen wurde bereits in Studien belegt. So gaben 10 % der Teilnehmenden einer Studie mit 373 Urtikaria Patientinnen und Patienten an, dass eine histaminreiche Nahrung den Ausschlag auslöse. (70) Ebenfalls eher schwach vorhanden sind die Symptome „Herzklopfen“ (47 %) und „niedriger Blutdruck“ (32 %) der Symptomklasse Herz-Kreislauf-System. Histamin hat nachgewiesenermaßen Einfluss auf die elektrophysiologischen Vorgänge an Kardiozyten und kann somit auf verschiedene Weise Rhythmusstörungen am Herzen auslösen. Unter anderem kann es die AV-Überleitung am Herzen verlangsamen (H-R<sub>1</sub>) und auch verstärken (H-R<sub>2</sub>). Bei den Rhythmusstörungen kann es sich jedoch auch um indirekt durch Histamin ausgelöste Störungen handeln, wie beispielsweise durch eine Ischämie ausgelöst von histaminbedingten Koronarspasmen. (71, 72)

Eher weniger häufig klagten die Patientinnen und Patienten über „Erbrechen“ (15 %) und „Regelbeschwerden“ (29 %). Im Vergleich zur Gruppe der LIT haben nur 39 % des befragten Patientenkollektivs hinsichtlich der „Regelbeschwerden“ mit keiner Angabe reagiert, bei der zuvor beschriebenen LIT sind es hingegen 60 %. Zu beachten ist hier der männliche Anteil der Studienteilnehmenden, welcher aufgrund der anonymisierten Fragebögen jedoch nicht genau festgelegt werden kann. Bezogen auf das ganze laktoseintolerante Patientenkollektiv (n= 133) sind 22,6 % männlichen und 77,4 % weiblichen Geschlechts. Ein erheblich größerer Anteil, nämlich 66 % („Sonstiges“) und 98 % („Sonstiges A“) hat in der Rubrik „Sonstiges“ keine Angabe gemacht.

Die von den Personen unter „Sonstiges“ gemachten Angaben lauten Sodbrennen, trockene Haut, Hypertonie, Müdigkeit, sowie Konzentrationsminderung, Schwächegefühl, Migräne, brennende Zunge und After-, sowie Beinödeme. 29 % der Studienteilnehmenden geben unter „Sonstiges“ an Beschwerden zu haben, wobei diese im Durchschnitt mit einer Ausprägung von 4,1 vorhanden sind. Unter „Sonstiges A“ (2 %) wird außerdem von Schlafstörungen mit einer ebenfalls hohen Ausprägung von 4,0 berichtet.

### 5.3 Laktose- und Histaminintoleranz

In diesem Unterkapitel wird die Verteilung der Symptome der Gruppe Laktose- und Histaminintoleranz, sowie deren Ausprägung näher erläutert. In dieser Gruppe sind die Beschwerden „Flatulenzen“, „Blähungen (Blähbauch)“, „Durchfall“, „Völlegefühl“ und „Darmgeräusche“, sowie „Müdigkeit“ am meisten vertreten. Bei ersteren handelt es sich um gastrointestinale Beschwerden. Mit 87 % am häufigsten beklagt werden „Flatulenzen“, sowie mit 81 % „Blähungen (Blähbauch)“. Die Ausprägung entspricht im Mittel bei den „Flatulenzen“ 3,3 und bei den „Blähungen (Blähbauch)“ 3,6. Zu beobachten ist, dass das Symptom „Blähungen (Blähbauch)“ auch in den Subgruppen LIT und HIT unter den intestinalen Beschwerden am meisten aufgetreten ist. Personen, die gleichzeitig von beiden Intoleranzen betroffen sind leiden somit nicht häufig darunter. Das Symptom „Durchfall“ kann bei 78 %, die Beschwerden „Völlegefühl“, „Darmgeräusche“ und „Müdigkeit“ bei 76 % der Patientinnen und Patienten festgestellt werden. Aufgefallen ist auch, dass Personen mit LIT (92 %) signifikant häufiger unter „Müdigkeit“ leiden als Menschen mit Laktose- und Histaminintoleranz ( $p=0,05$ ).

Unmittelbar darauf folgen die den Gastrointestinaltrakt betreffenden Beschwerden „Bauchschmerzen“ (68 %) und „Bauchkrämpfe“ (65 %), sowie die den kreislaufbedingten Beschwerden „Kopfschmerzen“ (68 %), „Schwindel“ (60 %) und „Konzentrationsschwierigkeiten“ (62 %). Hier ist ebenfalls eine Parallele zu den Subgruppen LIT und HIT feststellbar. Wie auch schon die Studienteilnehmenden der Gruppe LIT sind die Teilnehmenden der Gruppe LIT & HIT an dritter Stelle von muskuloskelettalen Beschwerden betroffen, welche „Gelenkschmerzen“ (60 %) und „Muskelschmerzen“ (51 %) sind. Erstere treten mit einer gemittelten Intensität von 2,6 und letztere mit einer Ausprägung im Mittel von 3,1 auf. Ähnlich häufig sind die intestinalen Leiden „Verstopfungen“ (51 %), „Übelkeit“ (51 %) und „Aufstoßen“ (49 %), sowie das Symptom „Herzklopfen“ (46 %) verbreitet. Nach der Häufigkeit an vierter Position sind ähnlich wie bei den Gruppen LIT und HIT die Atemwegsbeschwerden zu nennen. Das dominierende Symptom hier ist das „Niesen“ (46 %), gefolgt von der „rinnenden Nase“ mit einem Vorkommen von 43 %. Die Beschwerden „verstopfte Nase“ (24 %) und „Asthmaanfälle“ (27 %) sind weniger häufig genannt

worden. Ein weiterer Unterschied zu den Subgruppen LIT und HIT fällt hier auf. Denn Personen mit beiden Intoleranzen sind signifikant weniger häufiger von einer „verstopften Nase“ betroffen als Menschen mit einer Histaminintoleranz (48 %) ( $p=0,027$ ). Auch Patientinnen und Patienten mit LIT (42 %) leiden häufiger darunter, eine statistische Signifikanz war allerdings nur im Vergleich zu der Gruppe Histaminintoleranz zu erkennen. Die Hautbeschwerden treten eher weniger häufig auf. Dominierend ist wie schon in den Gruppen zuvor das Symptom „Hautjucken“ mit 43 % betroffenen Personen. „Hautauschlag“ und „Hautrötung“ werden jeweils von 32 % beklagt, wohingegen 30 % der Studienteilnehmenden von „Schwellungen und Rötung der Augenlider“ und „überempfindlicher Haut“ berichten. Die durchschnittliche Ausprägung dieser Beschwerden liegt zwischen 2,1 und 3,3. „Geschwüre“ sind nur bei drei Patientinnen und Patienten (8 %) mit einer Intensität von 1,3 vertreten. Ebenso selten, wieder nur bei drei Studienteilnehmenden, tritt die Beschwerde des „Kollapses“ auf, wobei die gemittelte Intensität hier 2,7 beträgt. Auch seltener beklagt werden die „Regelbeschwerden“ und „Hypotension“ mit jeweils 32 %, sowie die „Herzrhythmusstörungen“ mit 14 % und das „Erbrechen“ mit 11 %. Bei den „Regelbeschwerden“ bleiben 15 Personen, sprich 41 % ohne Angabe. Wiederum auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen sind 40,3 % männlichen und 59,7% weiblichen Geschlechts. Unter der Rubrik „Sonstiges“ haben 34 Patientinnen und Patienten (92 %), unter „Sonstiges A“ 35 Personen (95 %) und schließlich unter „Sonstiges B“ 37 Studienteilnehmer/innen (100 %) keine Angabe gemacht. Die genannten Symptome unter „Sonstiges“ sind Migräne, Schwäche, Entzündung von Finger- und Zehengelenken, juckende Kopfhaut, Schweißausbrüche, Sodbrennen und Reflux. Diese wurden im Durchschnitt mit einer Ausprägung von 4,0 angegeben. Unter der Rubrik „Sonstiges A“ wird über Mundtrockenheit, sowie einer trockenen Nasenschleimhaut berichtet, diese Beschwerden treten bei allen Studienteilnehmenden mit einer Intensität von 5,0 auf.

## 5.4 Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich zeigt sich hinsichtlich des Symptoms „Müdigkeit“ ein signifikanter Unterschied. Über das Symptom „Müdigkeit“ berichteten 92 % der Studienteilnehmenden mit LIT, wohingegen es bei Patientinnen und Patienten mit Laktose- und Histaminintoleranz nur bei 76 % der Teilnehmenden vertreten ist (MWU:  $p= 0,05$ ). Die Fragebogenteilnehmenden mit separater HIT konnten in den Vergleich nicht eingeschlossen werden, da die Beschwerde „Müdigkeit“ im Fragebogen nicht ausgewählt werden konnte. Einige gaben jedoch unter der Rubrik „Sonstiges“ an unter „Müdigkeit“ zu leiden. Diese Erkenntnis deckt sich mit der aktuellen Studienlage. Denn auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass mehr als 50 % der laktoseintoleranten Personen von „Müdigkeit“ betroffen sind. (2, 17) An Histaminintoleranz Erkrankte machten in mehreren Provokationsstudien mit Histamin dahingegen keine Angaben und klagten

schlussfolgernd auch nicht beziehungsweise weniger häufig über „Müdigkeit“. (62, 63) Vergleichbare Studien bei Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz fehlen.

Des Weiteren konnte bei der Auswertung der Fragebögen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe der histaminintoleranten Teilnehmenden und der Kombination aus Histamin- und Laktoseintoleranz gegenüber dem Symptom „verstopfte Nase“ beobachtet werden ( $p= 0,027$ ). Mit 48 % leiden deutlich mehr der Fragebogenteilnehmenden mit HIT unter verstopfter Nase als Personen mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz. Letztere sind nur zu 24 % davon betroffen. Eine Vasodilatation venöser Gefäße in der Nasenschleimhaut bedingt das Anschwellen dieser und verursacht so eine Obstruktion der Nase bei Histaminaufnahme. (36) Die Hypothese, die besagt, dass Personen, welche unter beiden Intoleranzen leiden, häufiger von Symptomen betroffen sind, konnte somit anhand der Symptome „Müdigkeit“ und „verstopfte Nase“ widerlegt werden.

Hinsichtlich der Symptomausprägung lässt sich bezüglich des Symptoms „Aufstoßen“ eine signifikante Unterscheidung aller Gruppen feststellen, sowie separat zwischen den Gruppen HIT und LIT und den Gruppen LIT und LIT & HIT. Bei den laktoseintoleranten Personen kann im Mittel eine Ausprägung von 2,0 beobachtet werden. Bei der Gruppe der HIT liegt eine Intensität von durchschnittlich 2,9 vor, während sich bei der Gruppe LIT & HIT ein Durchschnitt von 3,1 ergibt. Sowohl in der Gruppe der HIT, als auch in der Gruppe der LIT & HIT kann eine stärkere Symptomausprägung hinsichtlich des Symptoms „Aufstoßen“ als in der LIT-Gruppe festgestellt werden. Dies bestätigt auch der Kruskal-Wallis-Test im Vergleich der drei Gruppen ( $p= 0,011$ ), sowie der Mann-Whitney-U-Test im Vergleich der Gruppen LIT und HIT ( $p= 0,005$ ), sowie LIT und LIT & HIT ( $p= 0,024$ ). Laktoseintolerante Personen sind demnach weniger von „Aufstoßen“ beeinträchtigt als histaminintolerante und solche mit einer Kombination aus Laktose- und Histaminintoleranz. Dies ist eine neue Erkenntnis, vergleichbare Studien fehlen noch. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens des Symptoms an sich ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass in jüngeren Jahren die gastralen Symptome einer HIT aufgrund diverser Schutzmechanismen fehlen und erst mit zunehmendem Alter in Erscheinung treten, dann aber eine geringe Menge an Histamin ausreicht um die Magensäureproduktion zu stimulieren, welches zu einer immer wiederkehrenden Übersäuerung von Magen und Speiseröhre führen kann und somit auch das Aufstoßen erklärt. Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* kann ebenfalls aufgrund einer verminderten Säureproduktion im Magen die Beschwerden des Aufstoßens maskieren. (36, 73, 74) Ein Zusammenhang zwischen dem sogenannten gastroösophagealen Reflux und einer

Unverträglichkeit gegenüber Kuhmilch wurde bereits in diversen Studien untersucht. (75, 76) Eine Relation zwischen der LIT und dem Reflux konnte nicht nachgewiesen werden. (77) Genauere Daten hinsichtlich der Stärke der Symptomausprägung liegen nicht vor. Jedoch fiel ein vermehrtes Auftreten von Reflux bei Patientinnen und Patienten mit Reizdarmsyndrom auf. In einer Studie von 25 Teilnehmenden mit IBS litt die Hälfte unter jenem. (77–79)

## 5.5 Fazit

In der Studie hat sich somit hinsichtlich der Symptomverteilung eine dominierende Stellung der intestinalen Symptome gezeigt. Hier ist vor allem das Symptom „Blähungen (Blähbauch)“ hervorzuheben, welches sowohl bei den Studienteilnehmenden mit LIT, als auch bei denen mit HIT und LIT & HIT am häufigsten vertreten ist. In Zahlen ausgedrückt sind es 57 (92 %) betroffene Patientinnen und Patienten bei der Histaminintoleranz, 39 (81 %) bei der Laktoseintoleranz und 30 (81 %) bei den histamin- und laktoseintoleranten Studienteilnehmenden. Eine statistisch signifikante Unterscheidung in der Häufigkeit der Symptome konnte in der Gruppe der gastrointestinalen Beschwerden nicht festgestellt werden. Jedoch unterschieden sich die Gruppen in der Stärke der Symptomausprägung des Symptoms „Aufstoßen“ signifikant voneinander. Die Dominanz der intestinalen Beschwerden könnte unter anderem durch die Wahl des Studiendesigns begründet sein. Dieses entsprach keiner randomisierten Studie, sprich die Patientinnen und Patienten wurden nicht zufällig ausgewählt. Die Studienteilnehmenden stammten alle aus einer internistischen Praxis und haben sich dort primär mit abdominellen Beschwerden vorgestellt. Schon bei der Erstvorstellung überwog das Symptom „Meteroismus“ in allen drei Gruppen, was mit dem Symptom „Blähungen“ der Fragebogenerhebung gleichgesetzt werden kann (siehe Tabelle 6). Dies stellt einen möglichen Grund für ein verzerrtes Studienergebnis dar. Jedoch konnte in bereits zitierten Studien ebenfalls eine dominierende Stellung der intestinalen Symptome beobachtet werden, wodurch das Ergebnis untermauert wird. (2, 17) Bei Betrachtung der extraintestinalen Beschwerden konnte eine Dominanz der kardiovaskulären Beschwerden beobachtet werden. Vor allem „Müdigkeit“ und „Konzentrationsstörungen“ sind in den Gruppen LIT und LIT & HIT, sowie „Schwindel“ in allen drei Gruppen hervorzuheben (siehe Tabelle 7 und 9). Eine Unterscheidung der Gruppen bezüglich der Häufigkeit der Symptome ergab sich für die Beschwerden „Müdigkeit“ und „verstopfte Nase“. Die anderen Beschwerden waren in den drei Gruppen annähernd gleich verteilt. Auch hinsichtlich der Stärke der Symptomausprägungen konnte bei den extraintestinalen Beschwerden keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Dass Personen mit beiden Intoleranzen häufiger unter Symptomen leiden bzw. diese stärker ausgeprägt sind, konnte sich nicht bestätigen. Im Gegenteil, sie sind sogar signifikant weniger häufig von einer „verstopften Nase“ und „Müdigkeit“ betroffen

als Betroffene mit nur einer Intoleranz. Eine Erklärung hierfür geht aus der Literaturrecherche nicht hervor. Allerdings zeigte sich in einer Studie mit Betrachtung funktioneller gastrointestinaler Symptome ebenfalls, dass Patientinnen und Patienten mit Vorliegen zweier Intoleranzen (Fruktose- und Laktoseintoleranz) weniger häufig davon betroffen sind als Personen, bei denen eine Intoleranz (Fruktose- oder Laktoseintoleranz) vorlag. (2)

Es ist zielführend weitere Studien in diesem Kontext durchzuführen, um einerseits mit einem größeren Patientenkollektiv und in einem randomisierten Studiendesign die Sachverhalte noch genauer beleuchten zu können. Andererseits auch ein Augenmerk auf funktionelle gastrointestinale Erkrankungen zu legen, die ebenso an der Entstehung systemischer Beschwerden beteiligt sind und noch besser von den Nahrungsmittelintoleranzen abgegrenzt werden müssen. Auch eine Korrelation zwischen Nahrungsmittelintoleranzen und den FODMAPs als Auslöser für gastrointestinale Beschwerden sollte noch besser untersucht werden. Das Studienziel, Einblicke über die Verteilung und Ausprägung der Symptome zu erlangen, konnte mit der Arbeit erzielt werden. Um die Krankheitsbilder zukünftig einfacher unterscheiden und spezifischer therapieren zu können ist es, wie soeben diskutiert, notwendig noch weitere Studien durchzuführen.

## Literaturverzeichnis

1. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh K-L et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(7):567–78.
2. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: The relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(11):1074–83.
3. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: The forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40(1):141–62.
4. Raithel M, Weidenhiller M, Hagel AF-K, Hetterich U, Neurath MF, Konturek PC. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: Levels of investigation and differential diagnoses. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(46):775–82.
5. Grabenhenrich LB. Epidemiologische Daten zur Nahrungsmittelallergie in Europa. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016; 59(6):745–54.
6. Mason J.B. Mechanisms of nutrient absorption and malabsorption: uptodate; 2015. Available from: URL: [https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-nutrient-absorption-and-malabsorption?source=search\\_result&search=mechanisms%20of%20nutrient%20absorption%20and%20malabsorption&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-nutrient-absorption-and-malabsorption?source=search_result&search=mechanisms%20of%20nutrient%20absorption%20and%20malabsorption&selectedTitle=1~150).
7. Keller J, Layer P. The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin* 2014; 30(3):150–4.
8. Papadia C, Di Sabatino A, Corazza GR, Forbes A. Diagnosing small bowel malabsorption: A review. *Intern Emerg Med* 2014; 9(1):3–8.
9. Wong WM. Restriction of FODMAP in the management of bloating in irritable bowel syndrome. *Singapore Med J* 2016; 57(9):476–84.
10. Hammer HF, Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(3):611–27.
11. Joel B Mason, MD Vladan Milovic, MD, PhD. Clinical features and diagnosis of malabsorption. In: uptodate [cited 2016 May 3].
12. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2):274–88.

13. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5):707–17.
14. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N, Cox CD, Naseem R, Chaichi J et al. Bacterial metabolic 'toxins': A new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology* 2010; 278(3):268–76.
15. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients* 2016; 8(3):157.
16. Matthews SB, Campbell AK. When sugar ist not so sweet. *The Lancet* 2010; (Vol 355):1330.
17. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: A new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81(953):167–73.
18. Vogelreuter A. Nahrungsmittelunverträglichkeiten: Lactose, Fructose, Histamin, Gluten ; mit ... 34 Tabellen und einem Arbeitsbogen zur Anamneseerhebung zum Download. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2012.
19. Zopf Y, Baenkler H-W, Silbermann A, Hahn EG, Raithel M. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(21):359-69; quiz 369-70; 4 p following 370.
20. Körner U, Schareina A. Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten in Diagnostik, Therapie und Beratung: 62 Tabellen. Stuttgart: Haug; 2010.
21. Beyer K. Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: [Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe]. 3., überarb. Aufl. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
22. Wesley Burks MD. Clinical manifestations of food allergy: An overview. In: uptodate [cited 2015 Oct 23].
23. Bischoff S. Nahrungsmittelunverträglichkeiten - Update. *Gastroenterologie up2date* 2012; 08(02):143–61.
24. Silanikove N, Leitner G, Merin U. The Interrelationships between Lactose Intolerance and the Modern Dairy Industry: Global Perspectives in Evolutional and Historical Backgrounds. *Nutrients* 2015; 7(9):7312–31.
25. Biesalski H-K, Adolph M, editors. Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer ; 276 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-001-37>.
26. Terjung B, Lammert F. Laktoseintoleranz: Neue Aspekte eines alten Problems. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(6):271–5.

27. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24 Suppl 1:S9-13.
28. Zimmer K-P. Lactose, und Fructosemalabsorption. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; (155):565–76.
29. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(3):151–9.
30. Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pac J Clin Nutr*; 2015(24 (Suppl 1)):1–8.
31. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7(9):8020–35.
32. Campbell AK, Matthews SB. Darwin's illness revealed. *Postgrad Med J* 2005; 81(954):248–51.
33. Maintz L, Bieber T, Novak N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz: Konsequenzen für die Praxis. *Dtsch Arztebl Int* 2006; 103(51-52):3477–83.
34. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1185–96.
35. Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26(2):72–9.
36. Jarisch R, Brockow K, editors. *Histaminintoleranz: Histamin und Seekrankheit ; 27 Tabellen*. 3., neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013.
37. Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB. Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: The evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9:131–42.
38. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(8):1366–73.
39. Fedewa A, Rao SSC. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16(1):370.

40. Barrett JS, Geary RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(8):874–82.
41. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(4):261–8.
42. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10):1048–52.
43. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146(1):67-75.e5.
44. Yao CK, Tan H-L, van Langenberg DR, Barrett JS, Rose R, Liels K et al. Dietary sorbitol and mannitol: Food content and distinct absorption patterns between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27 Suppl 2:263–75.
45. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2:26–9.
46. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149(6):1399-1407.e2.
47. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MCE. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24(5):487–95.
48. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016; 55(3):897–906.
49. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1:8–10.
50. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(2):252–8.
51. Simrén M. Diet as a therapy for irritable bowel syndrome: Progress at last. *Gastroenterology* 2014; 146(1):10–2.

52. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: Fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(4):349–63.
53. Spiller R. How do FODMAPs work? *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1:36–9.
54. Vara EJ, Valeur J, Hausken T, Lied GA. Extra-intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Related to high total IgE levels and atopic sensitization? *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(8):908–13.
55. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32 Suppl 1:20–2.
56. Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M et al. Lactose intolerance: From diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 Suppl 2:18–25.
57. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7):1255–9.
58. Berstad A, Undseth R, Lind R, Valeur J. Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: A food-induced triad? *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(8-9):914–9.
59. Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(12):2261–5.
60. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: The roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39(3):302–11.
61. Yang J, Deng Y, Chu H, Cong Y, Zhao J, Pohl D et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3):262-268.e1.
62. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25(5):305–11.
63. Wantke F, GOTZ M, Jarisch R. Histamine-free diet: Treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(12):982–5.

64. Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110(1):7–12.
65. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and Migraine. *Headache* 2017.
66. Wantke F, Hemmer W, Haglmüller T, Götz M, Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110(4):397–400.
67. Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: Intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc* 1994; 15(1):27–32.
68. Deindl P, Peri-Jerkan S, Deichmann K, Niggemann B, Lau S, Sommerfeld C et al. No association of histamine- N-methyltransferase polymorphism with asthma or bronchial hyperresponsiveness in two German pediatric populations. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(1):40–2.
69. Sharma S, Mann D, Singh TP, Ghosh B. Lack of association of histamine-N-methyltransferase (HNMT) polymorphisms with asthma in the Indian population. *J Hum Genet* 2005; 50(12):611–7.
70. Jarisch R, Beringer K, Hemmer W. Role of food allergy and food intolerance in recurrent urticaria. *Curr Probl Dermatol* 1999; 28:64–73.
71. Wolff AA, Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circulation Research* 1986; 58(1):1–16.
72. Curtis MJ, Pugsley MK, Walker MJ. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res* 1993; 27(5):703–19.
73. Konturek PC, Rienecker H, Hahn EG, Raithel M. *Helicobacter pylori* as a protective factor against food allergy. *Med Sci Monit* 2008; 14(9):CR452-8.
74. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33(6):430–8.
75. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? *PEDIATRICS* 2002; 110(5):972–84.
76. Heiner DC. Respiratory diseases and food allergy. *Ann Allergy* 1984; 53(6 Pt 2):657–64.
77. van der Meer SB, Forget PP, Kuijten RH, Arends JW. Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatrica* 1992; 81(2):137–40.
78. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: A population-based study. *Digestion* 2009; 79(3):196–201.
79. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27(10):1127–31.

# Anhang – Fragebögen

## A.1 Fragebogen Histaminintoleranz

**BITTE AUSFÜLLEN und zum vereinbarten Termin mitbringen.**

Wir ersuchen Sie, die bei Ihnen durch Histaminintoleranz auftretenden, unten angeführten Beschwerden vor der Diagnose und bei Essfehlern anzukreuzen.

*Trifft nicht zu (0), Schweregrad der Beschwerden: leicht (1) bis sehr stark (5)*

<b>Magen-Darm-Trakt:</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<input type="radio"/> Bauchschmerzen	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Bauchkrämpfe (Koliken)	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Blähungen (Blähbauch, Flatulenzen)	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Durchfall (weicher Stuhlgang)	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Verstopfung	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Übelkeit	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Aufstoßen	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Erbrechen	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Völlegefühl nach dem Essen	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> (bei Frauen) Regelbeschwerden	0	0	0	0	0	0
<b>Haut:</b>						
<input type="radio"/> Hautjucken	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Hautauschlag	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Hautrötung am Oberkörper, Gesicht (Flush)	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Schwellung, Rötung der Augenlider	0	0	0	0	0	0
<b>Herz-Kreislauf-System:</b>						
<input type="radio"/> Kopfschmerzen	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Schwindel	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> niedriger Blutdruck (unter 100/60 mmHg)	0	0	0	0	0	0
<input type="radio"/> Herzklopfen	0	0	0	0	0	0

Kollaps

**Atmungsapparat:**

rinnende Nase

verstopfte Nase

Niesen

Asthmaanfälle (Atemnot, Husten, Kurzatmigkeit)

**SONSTIGES** *(Bitte führen Sie weitere Symptome an, die noch nicht genannt wurden)*

\_\_\_\_\_

## A.2 Fragebogen Laktose- und Histaminintoleranz

Bei mir wurde(n) folgende Nahrungsmittelunverträglichkeit(en) festgestellt (*zutreffendes bitte ankreuzen*):

**Laktoseintoleranz**     **Fruktoseintoleranz**     **Histaminintoleranz**

Bitte kreuzen Sie an, welche Beschwerden auf Sie zutreffen (vor Diagnosestellung oder bei Diätfehlern)

*Trifft nicht zu (0), Schweregrad der Beschwerden: leicht (1) bis sehr stark (5)*

		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Magen-Darm-Trakt:</b>							
<input type="checkbox"/> Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Bauchkrämpfe (Koliken)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Blähungen: Aufgeblähtheit, Blähbauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Blähungen: Flatulenzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Darmgeräusche („Bauchknurren“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Durchfall (weicher Stuhlgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Verstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aufstoßen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Völlegefühl (nach dem Essen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (bei Frauen) Regelbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### **Haut:**

<input type="checkbox"/> Hautjucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Hautauschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hautrötung am Oberkörper, Gesicht (Flush)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Schwellung, Rötung der Augenlider	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Überempfindliche Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Geschwüre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*Trifft nicht zu (0), Schweregrad der Beschwerden: leicht (1) bis sehr stark (5)*

**0      1      2      3      4      5**

