

Diplomarbeit

**Vergleich der H₂-Atemtestwerte und Symptome bei
Testung auf Fruktose- und Laktoseintoleranz**

eingereicht von

Christoph Papula

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

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

Dr.ⁱⁿ med.univ. Franziska Baumann-Durchschein

Graz, am 10.03.2017

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 10.03.2017

Christoph Papula eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Hauptbetreuer Univ.- Prof. Dr. med. univ. Heinz Hammer für seine ausgezeichnete Betreuung und Hilfe zur Erstellung der Diplomarbeit bedanken. Bei Fragen und Anliegen konnte ich mich stets an ihn wenden.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch an Frau Dr.ⁱⁿ med.univ. Franziska Baumann-Durchschein aussprechen, die mich jederzeit mit Rat und Tat unterstütze.

Im Rahmen dieser Studie bekam ich Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten, bei dem ich trotz mancher Irrwege sehr viel gelernt habe. Ebenfalls wurde mir die Teilnahme am Kongress für Gastroenterologie und Hepatologie in Salzburg ermöglicht.

Zuletzt möchte ich mich noch bei Claudia Altmann und sämtlichen Wegbegleitern durchs Studium bedanken.

Zusammenfassung

Einführung: Blähungen, Bauchschmerzen und Diarrhoe werden mittels H₂-Atemtest (Laktose, Fruktose) abgeklärt. Bei positivem Ergebnis wird eine Diät empfohlen. Aktuelle Richtlinien fordern zusätzlich zur H₂-Messung auch die Symptomerfassung, um die Therapierelevanz beurteilen zu können.

In einem konsekutiven PatientInnenstudium, welches zum Laktose- und/oder Fruktose-Atemtest zugewiesen worden war, wurde retrospektiv der Zusammenhang zwischen Malabsorption und Symptomen nach Einnahme von Laktose oder Fruktose ermittelt.

Methode: H₂-Atemmessungen und Symptombdokumentation (Skala 0–5) wurden nach einem standardisierten Protokoll vor und nach Gabe von 30g Fruktose oder 50g Laktose über bis zu 240min durchgeführt. Eine Malabsorption (Laktose: LM; Fruktose: FM) wurde als H₂-Anstieg über den Ausgangswert von ≥ 20 ppm definiert, eine Intoleranz (Laktose: LIT; Fruktose: FIT) als Symptomanstieg über den Ausgangswert um ≥ 2 . Die H₂-Nonekretorraterate in unserem PatientInnenstudium beträgt 17%. Zur Evaluierung des H₂-Atemtests und des Therapieerfolgs wurden intolerante PatientInnen telefonisch nach einem definierten Fragebogen befragt.

Ergebnisse: Von 1.4.2009 bis 31.08.2014 wurden 344 PatientInnen zum Fruktose-Atemtest (Alter: 39 \pm 14J, 257 Frauen, 87 Männer) und 497 PatientInnen zum Laktose-Atemtest (Alter: 37 \pm 15J, 358 Frauen, 139 Männer) zugewiesen. Der Zusammenhang zwischen Symptomen und Malabsorptionsnachweis nach Fruktose- oder Laktose-Belastung ist schwach. Dies kann nicht ausreichend durch die H₂-Nonekretorenrate erklärt werden.

- 28% der PatientInnen mit LM haben keine LIT
- 47% der PatientInnen mit FM haben keine FIT
- 43% der PatientInnen mit LIT haben keine LM
- 62% der PatientInnen mit FIT haben keine FM

Nur ein geringer Teil der PatientInnen entwickelte 240min nach Kohlenhydratgabe eine Intoleranz (1,6% bei FIT bzw. 3,7% bei LIT) bzw. eine Malabsorption (1,1% bei FM bzw. 2,7% bei LM).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse des H₂-Atemtests sind ein schlechter Vorhersageparameter für Symptome nach Laktose- oder Fruktosegabe. Nur wenn der Atemtest durch Symptommessungen ergänzt (oder ersetzt?) wird, kann die Diätberatung zielgerichtet für jene PatientInnen erfolgen, die Symptome nach Belastung mit Fruktose oder Laktose haben - unabhängig von nachgewiesener Malabsorption. Die Dauer des Atemtest kann aufgrund der Ergebnisse ohne nennenswerten Sensitivitätsverlust von 240min auf 180min reduziert werden.

Abstract

Background/Aims: Abdominal bloating, pain and diarrhea are common symptoms and evaluated by hydrogen breath tests. A diet is recommended in case of a positive result. In addition to breath tests, current guidelines require a documentation of symptoms to assess the need for treatment.

In a retrospective study, the relationship between malabsorption and intolerance after consuming lactose or fructose was analysed in consecutive patients tested on fructose and lactose.

Methods: The measurement of hydrogen breath concentration and symptoms (scale from 0-5) was standardized before and after administering 30g of fructose or 50g of lactose. Malabsorption (lactose: LM; fructose: FM) was defined as ≥ 20 ppm above baseline; intolerance (lactose: LIT; fructose: FIT) as increased intensity of symptoms ≥ 2 above baseline. 17% of the tested patients were hydrogen non-excretors. In order to assess a follow up of diet and symptoms, patients were consulted according to a defined questionnaire.

Results: Between 04/01/2009 and 08/31/2014 344 consecutive patients (age: 39 ± 14 y, 257 female, 87 male) were tested with fructose and 497 consecutive patients (age: 37 ± 15 y, 358 female, 139 male) were tested with lactose. There is a poor correlation between intolerance and malabsorption after fructose/ lactose testing. This cannot be explained by hydrogen non-excretors.

- 28% of patients with LM do not suffer from LIT
- 47% of patients with FM do not suffer from FIT
- 43% of patients with LIT do not suffer from LM
- 62% of patients with FIT do not suffer from FM

Only a few patients developed an intolerance (1.6% in FIT patients; 3.7% in LIT patients) or malabsorption (1.1% in FM patients; 2.7% in LM patients) after 240min.

Conclusion: Hydrogen breath tests are poor predictors for the development of symptoms after ingestion of lactose or fructose. It is necessary to expand the breath tests by recording the symptoms to enable sufficient evidence whether dietary treatment is required. Malabsorption without any symptoms does not require any therapy. The duration of investigation can be reduced from 240min to 180min without loss in sensitivity.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xv
1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.1.1 Terminologie	1
1.1.2 Physiologische bakterielle Darmbesiedelung.....	1
1.1.3 Kohlenhydratmalabsorption	2
1.2 Fruktoseunverträglichkeit („Fruktoseintoleranz“).....	4
1.2.1 Allgemeines	4
1.2.2 Physiologische Fruktoseaufnahme	4
1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der FM	6
1.2.4 Prävalenz	6
1.2.5 Klinik.....	7
1.2.6 Therapie.....	7
1.3 Laktoseintoleranz.....	8
1.3.1 Allgemeines/ Laktosezufuhr.....	8
1.3.2 Laktoseverdauung und Laktosemalabsorption (LM)	9
1.3.3 Prävalenz	10
1.3.4 Ätiologie	10
1.3.5 Klinik.....	12
1.3.6 Therapie.....	12
1.4 Diagnostizierung der Laktose- und Fruktosemalabsorption.....	13
1.4.1 H ₂ -Atemtest	13
1.4.2 Laktose-Toleranztest	16
1.4.3 Gentest.....	16
1.4.4 Dünndarmbiopsie	16

1.5	Eine Auswahl an Differentialdiagnosen	17
1.5.1	Spezifische Differentialdiagnosen der FM	17
1.5.2	Spezifische Differenzialdiagnosen der LM	17
1.5.3	Bakterielle Dünndarmbesiedelung (SIBO).....	17
1.5.4	Funktionelle abdominelle Beschwerden.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Personen.....	19
2.2	H ₂ -Atemtest	19
2.3	Symptommessung.....	20
2.4	Auswertung.....	20
2.5	PatientInneninterview	21
2.5.1	Durchführung	21
2.6	Statistische Auswertung.....	21
2.7	Ethikkommission	21
3	Ergebnisse – Resultate.....	22
3.1	Fruktose-Ergebnisse.....	22
3.1.1	Analyse der Fruktose-Atemtest-Werte	25
3.1.2	Analyse der Symptome.....	32
3.1.3	Zusammenhang zwischen Fruktose-Atemtest und Symptomen.....	37
3.1.4	Abbruch des Fruktose-Atemtests	43
3.2	Laktose-Ergebnisse	44
3.2.1	Analyse der Laktose-Atemtest-Werte	47
3.2.2	Analyse der Symptome.....	55
3.2.3	Zusammenhang zwischen Laktose-Atemtest und Symptomen.....	59
3.2.4	Abbruch des Laktose-Atemtests.....	65
3.3	Vergleich zwischen Fruktose- und Laktose-Ergebnisse.....	66
3.4	Ergebnisse des Interviews.....	70
3.4.1	Allgemeines	70
3.4.2	Kritikpunkte.....	70
3.4.3	Fruktoseintoleranz	70
3.4.4	Laktoseintoleranz.....	71
4	Diskussion	72
4.1	Kritische Betrachtung der Methodik und des Studiendesigns	72
4.1.1	Limitationen der Studie	72

4.2	Diskussion beider Atemtests.....	74
4.2.1	PatientInnenzusammensetzung.....	74
4.2.2	Altersverteilung	74
4.2.3	Die Wahl des aussagekräftigsten Grenzwerts beim H ₂ -Atemtest	75
4.2.4	Erhöhter Ausgangswert der H ₂ -Konzentration.....	76
4.2.5	Die orozökale Transitzeit (OCTT)	77
4.2.6	Frühzeitiger H ₂ -Anstieg.....	79
4.2.7	Kohlenhydrat-Aufnahmekapazität / Grad der Malabsorption.....	80
4.3	Diskussion der Kohlenhydratmalabsorption.....	81
4.3.1	Fruktosemalabsorption	81
4.3.2	Laktosemalabsorption.....	84
4.3.3	Fazit	85
4.4	Diskussion der Symptome	86
4.4.1	Kann $\Delta S \geq 1$ für die Diagnose einer Kohlenhydratintoleranz verwendet werden? 86	
4.4.2	Allgemeines zur Symptomentwicklung.....	86
4.4.3	Verfrühtes Auftreten von Beschwerden $\Delta S \geq 2$	87
4.4.4	Die Prävalenz der FIT.....	88
4.4.5	Die Prävalenz der LIT	88
4.4.6	Wo und wie entstehen die Symptome der Intoleranz?	89
4.4.7	Diarrhoe	93
4.5	Aussagekraft des H ₂ -Atemtests in Bezug auf eine Intoleranz	94
4.5.1	Vergleich zwischen Fruktose- und Laktoseergebnissen.....	94
4.5.2	Aussagekraft des Fruktose-Atemtests	95
4.5.3	Aussagekraft des Laktose-Atemtests.....	97
4.5.4	Mögliche Gründe für die Entstehung von Symptome ohne einem diagnostische H ₂ -Anstieg	99
4.6	Diätempfehlung	102
4.6.1	Fruktose-Testung.....	102
4.6.2	Laktose-Testung	103
4.7	Abbruch des H ₂ -Atemtests.....	103
4.8	Dauer des H ₂ -Atemtests.....	104
4.9	Diskussion der Interviewergebnisse	105
4.10	Konklusion	106

5	Literaturverzeichnis	107
	Anhang - Fragebogen	115

Glossar und Abkürzungen

\bar{x}	Arithmetische Mittel
\tilde{x}	Median
\circ x	Modalwert
CFU	Koloniebildende Einheit (colony forming unit)
CH ₄	Methan
CLD	kongenitaler Laktasemangel (congenital lactase deficiency)
CO ₂	Kohlendioxid
CU	Colitis ulzerosa
FIT	Fruktoseintoleranz
FM	Fruktosemalabsorption
FODMAP	unvollständig absorbierte kurzkettige Kohlenhydrate (Fermentable oligo-, di- and mono-saccharides and polyols)
H ₂	Wasserstoff
IBS	Reizdarmsyndrom (Irritable bowel syndrome)
LIT	Laktoseintoleranz
LM	Laktosemalabsorption
MC	Morbus Crohn
ppm	Parts per million
R	Spannweite (Range)
r_s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SCFA	Kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acid)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGLT1	Natrium-/Glukose-Cotransporter (sodium-/glucose linked transporter)
SIBO	Bakterielle Dünndarmbesiedelung (small intestinal bacterial overgrowth)
ΔS	Symptomdifferenz zum Ausgangswert

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fruktoseaufnahme am intestinalen Epithel.	5
Abbildung 2: Altersverteilung bei den Frauen. Fruktose-Atemtest	23
Abbildung 3: Altersverteilung bei den Männern. Fruktose-Atemtest	23
Abbildung 4: Ausgangswert der H ₂ -Konzentration (ppm). Fruktose-Atemtest	24
Abbildung 5: Zeitpunkt des vorzeitigen Abbruchs (n=50). Fruktose-Atemtest.....	24
Abbildung 6: Verteilung des maximalen Anstiegs der H ₂ -Konzentration. Fruktose-Atemtest	25
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt (min) und Höhe des ΔH_2 -max. (ppm). Fruktose-Atemtest	26
Abbildung 8: Zeitpunkt des Gipfels der H ₂ -Exkretion. Fruktose-Atemtest	27
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des H ₂ -Gipfels(min) und dem Abbruchzeitpunkt beim Fruktose-Atemtest.....	28
Abbildung 10: Zeitpunkt des ersten Anstiegs der H ₂ -Atemkonzentration um ≥ 20 ppm ($\Delta H_2 \geq 20$ ppm). Fruktose-Atemtest.....	30
Abbildung 11: Zeitpunkt des erstmaligen Symptomanstiegs um $\Delta S \geq 1$ bei allen untersuchten PatientInnen. Fruktose-Atemtest.....	32
Abbildung 12: Zeitpunkt des Eintretens der FIT ($\Delta S \geq 2$). Fruktose-Atemtest	33
Abbildung 13: Zeitpunkt der FIT bezogen auf das Alter im 10-Jahres-Intervall. Fruktose-Atemtest	35
Abbildung 14: . Zeitpunkt des Eintretens der FIT ($\Delta S \geq 2$) bei PatientInnen mit FM. Fruktose-Atemtest	38
Abbildung 15: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen ohne/mit FM. Fruktose-Atemtest	39
Abbildung 16: Wahrscheinlichkeit für FIT bezogen auf den maximalen H ₂ -Gipfel (ppm) der PatientInnen. Fruktose-Atemtest	40
Abbildung 17: Korrelation von H ₂ -Gipfel (min) und Symptomanstieg $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen mit FIT beim Fruktose-Atemtest.....	41
Abbildung 18: Zeitpunkt des H ₂ -Maximums bei PatientInnen mit Diarrhoe. Fruktose-Atemtest	43
Abbildung 19: Altersverteilung der weiblichen Teilnehmerinnen. Laktose-Atemtest.....	44
Abbildung 20: Altersverteilung der männlichen Teilnehmer. Laktose-Atemtest	44
Abbildung 21: Ausgangswert der H ₂ -Konzentration (ppm). Laktose-Atemtest	45

Abbildung 22: Zeitpunkt des vorzeitigen Beenden der Untersuchung (n=86). Laktose-Atemtest.....	46
Abbildung 23: Verteilung der maximal gemessenen H ₂ -Atemwerte. Laktose-Atemtest....	47
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt (min) und Höhe des ΔH ₂ -max. (ppm) beim Laktose-Atemtest.....	48
Abbildung 25: Zeitpunkt des Gipfels der H ₂ -Exkretion. Laktose-Atemtest	49
Abbildung 26: Durchschnittlicher Zeitpunkt des H ₂ -Gipfels (min). Laktose-Atemtest.....	50
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Abbruchs und dem Zeitpunkt der maximal gemessenen H ₂ -Konzentration. Laktose-Atemtest.....	51
Abbildung 28: Zeitpunkt von ΔH ₂ ≥20ppm bei Frauen (a) und bei Männern (b). Laktose-Atemtest.....	53
Abbildung 29: Prävalenz der LM aufgetragen in 10-Jahres-Altersgruppen. Laktose-Atemtest.....	54
Abbildung 30: Zeitpunkt des erstmaligen Symptomanstiegs um ΔS≥1 bei allen untersuchten PatientInnen beim Laktose-Atemtest.	55
Abbildung 31: Zeitpunkt des Eintretens der LIT (ΔS≥2). Laktose-Atemtest	56
Abbildung 32: Prävalenz von LIT in Abhängigkeit vom Alter. Laktose-Atemtest	57
Abbildung 33: Zeitpunkt der LIT bezogen auf das Alter im 10-Jahres-Intervall. Laktose-Atemtest.....	57
Abbildung 34: Zeitpunkt des Eintretens der LIT (ΔS≥2) bei PatientInnen mit LM. Laktose-Atemtest.....	60
Abbildung 35: Vergleich des Zeitpunkts ΔS≥2 (min) bei PatientInnen ohne/mit LM. Laktose-Atemtest.....	62
Abbildung 36: Wahrscheinlichkeit für eine LIT bezogen auf den maximalen H ₂ -Gipfel (ppm) der PatientInnen. Laktose-Atemtest.....	63
Abbildung 37: Zeitpunkt des H ₂ -Gipfels und des Symptomanstiegs ΔS≥2. Laktose-Atemtest.....	64
Abbildung 38: Zeitpunkt des diagnostischen ΔH ₂ ≥20ppm-Anstiegs bei männlichen Patienten. Fruktose- und Laktose-Atemtest.....	66
Abbildung 39: Zeitpunkt des diagnostischen ΔH ₂ ≥20ppm-Anstiegs unter den PatientInnen mit einer Malabsorption. Fruktose- und Laktose-Atemtest.....	67
Abbildung 40: Vergleich des Zeitpunkts ΔS≥2 (min) bei PatientInnen mit Intoleranz und Malabsorption beim Fruktose- und Laktose-Atemtest.	68

Abbildung 41: Zeitpunkt der Intoleranzentwicklung (links) und Zeitpunkt der
Malabsorption (rechts) unter Zusammenschau beider Atemtests..... 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Laktosegehalt von Milch und Milchprodukten (4).....	8
Tabelle 2: Teilnehmende Personen am Fruktose-Atemtest.....	22
Tabelle 3: Anzahl an Testpersonen im Jahr (* kein Ganzjahreszeitraum). Fruktose-Atemtest	22
Tabelle 4: Lageparameter der Altersverteilung bei Männern. Fruktose-Atemtest.....	23
Tabelle 5: Zeitpunkt des $\Delta H_2 \geq 20$ ppm (min). Fruktose-Atemtest	29
Tabelle 6: Ergebnisse des Fruktose-Atemtests in Abhängigkeit vom Alter.....	31
Tabelle 7: Zeitpunkt der FIT ($\Delta S \geq 2$). Fruktose-Atemtest.....	33
Tabelle 8: Häufigkeit der FIT ($\Delta S \geq 2$) in Abhängigkeit vom Alter. Fruktose-Atemtest	35
Tabelle 9: Diarrhoe und Malabsorption. Fruktose-Atemtest.....	36
Tabelle 10: Symptome ($\Delta S \geq 1$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest	37
Tabelle 11: FIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest.....	38
Tabelle 12: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen ohne/mit FM. Fruktose-Atemtest	39
Tabelle 13: H ₂ -Gipfel (ppm). Fruktose-Atemtest.....	40
Tabelle 15: Fruktoseintolerante PatientInnen nach Zeitpunkt des H ₂ -Gipfels aufgeteilt. Fruktose-Atemtest	42
Tabelle 16: H ₂ -Gipfel (min). Fruktose-Atemtest.....	42
Tabelle 17: Symtome ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm bei den PatientInnen, die die Untersuchung vorzeitig beendeten. Fruktose-Atemtest	43
Tabelle 18: Am Laktose-Atemtest teilnehmende PatientInnen.....	44
Tabelle 19: Anzahl an Testpersonen im Jahr (* kein Ganzjahreszeitraum). Laktose-Atemtest.....	45
Tabelle 20: Zeitpunkt des $\Delta H_2 \geq 20$ ppm (min). Laktose-Atemtest.....	52
Tabelle 21: Zeitpunkt der Symptomentwicklung $\Delta S \geq 2$. Laktose-Atemtest.....	56
Tabelle 22: Diarrhoe und Malabsorption. Laktose-Atemtest	58
Tabelle 23: Symptome ($\Delta S \geq 1$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Laktose-Atemtest.....	59
Tabelle 24: LIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Laktose-Atemtest.....	60
Tabelle 25: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen ohne/mit LM. Laktose-Atemtest.....	62
Tabelle 26: H ₂ -Gipfel(ppm). Laktose-Atemtest	63
Tabelle 27: H ₂ -Gipfel (min). Laktose-Atemtest.....	65

Tabelle 28: Symptome ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm bei den PatientInnen, die die Untersuchung vorzeitig beendeten. Laktose-Atemtest.....	65
Tabelle 29: Anteil an Intoleranz im Vergleich zwischen Fruktose- und Laktose-Atemtest	69
Tabelle 30: Die Häufigkeit einer FM bei gesunden Personen ist abhängig von der verwendeten Fruktosedosis.....	82
Tabelle 31: FIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest.....	95
Tabelle 32: LIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Laktose-Atemtest.....	97
Tabelle 33: Entwicklung von Intoleranz und Malabsorption nach 240min. Fruktose- und Laktose-Atemtest.....	104

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1 Terminologie

Es wird zwischen Maldigestion und Malabsorption unterschieden.

Unter Maldigestion versteht man eine Störung der Verdauungsfunktion als Folge einer Krankheit oder Anomalie, bei der durch angeborene oder erworbene Krankheit die Aktivität pankreatischer Verdauungsenzyme, die Gallensäurekonzentration oder die Aktivität digestiver Dünndarmmukosaenzyme erniedrigt sind oder fehlen (1).

Im Gegensatz dazu versteht man unter Malabsorption eine Störung der Resorption von Nahrungsprodukten, die durch eine Störung der Membrantransportvorgänge in der Dünndarmschleimhaut ohne morphologische Veränderung (primäre Malabsorption), durch eine Verminderung des Resorptionsepithels bei morphologischen Veränderungen wie Zöliakie (sekundäre Malabsorption) oder durch eine Abflussbehinderung bedingt ist (1).

Als Intoleranz bezeichnet man Beschwerden wie Blähungen, Bauchkrämpfe, Flatulenzen, Diarrhoe etc. Sie geht jedoch nicht zwingend mit einer Malabsorption, die nach Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel auftritt, einher.

1.1.2 Physiologische bakterielle Darmbesiedelung

Physiologischer Weise nimmt die Zahl an Bakterien in kaudaler Richtung kontinuierlich zu. Im Magen und Duodenum befinden sich fast keine Bakterien. Im Jejunum befinden sich relativ wenige (10^2 - 10^4 /ml) Bakterien, die großteils (gram positive) Aerobier sind. Im Ileum entspricht die Bakterienflora etwa der des Kolons. Jedoch ist die Zahl dieser durch die Barrierefunktion der Bauhin-Klappe deutlich geringer (10^5 - 10^8 /ml) als im Kolon (10^9 - 10^{12} /ml), wo gram negative Bakterien und Anaerobier überwiegen. Die Zusammensetzung der Darmflora variiert unter den Menschen stark. Sie bleibt jedoch im Individuum über die Zeit relativ konstant (2).

1.1.3 Kohlenhydratmalabsorption

Die meisten Kohlenhydrate, die mit der Nahrung aufgenommen werden, sind Polysaccharide. Diese müssen, bevor sie absorbiert werden können, in ihre Monosaccharide (Glukose, Galaktose, Fruktose) aufgespalten werden. Für diesen Vorgang sind diverse Enzyme wie Amylasen (von Pankreas und Speichel) und epitheliale Enzyme aus der Dünndarmmukosa wie Laktase, Sucrase-Isomaltase und Maltase notwendig.

Die Absorption geschieht meist mittels aktiven Transports, wobei die Transporter (Carrier) selektiv für spezifische Monosaccharide sind. Das Mengenverhältnis beeinflusst ebenfalls die Absorption. Der Gastrointestinaltrakt hat eine limitierte digestive und absorptive Kapazität. Daher wird die Effektivität der Aufnahme und somit auch die Menge an Kohlenhydrate, die das Kolon erreichen, durch die Nahrungszusammensetzung beeinflusst. Unabsorbierte Kohlenhydrate sind osmotisch wirksam und gelangen dadurch rasch in das Kolon (3). Dort werden sie durch die physiologische bakterielle Besiedelung [Lactobacillus, Bifidobacterium, Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus, Leuconostoc, Pediococcus, ... (4)] in Kohlendioxid (CO₂), Methan (CH₄), Wasserstoff (H₂), kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids; SCFA), Acetate, Butyrate und Propionate verstoffwechselt und als solche von der Kolonmukosa überwiegend absorbiert (3, 5). Dies geschieht zu einem beträchtlichen Ausmaß und kann bei einem Kurzdarmsyndrom bis zu 700-950 kcal/d beitragen. Auch bei gesunden Menschen gelangt ein Teil der aufgenommenen Kohlenhydrate in das Kolon (6).

Durch den osmotischen Effekt der nichtgespaltenen Kohlenhydrate, Fettsäuren und anderer Stoffwechselprodukte steigt die Elektrolyt- und Flüssigkeitssekretion ins Kolonlumen und übertrifft dabei die Resorptionkapazität. Dies führt zu einem schnelleren Kolontransit (4, 5). Bei schwerer Kohlenhydratmalabsorption, die mit einem Stuhlgewicht von mindestens 500g/d einhergeht, wird die Diarrhoe auch durch nicht-metabolisierte Kohlenhydrate verursacht. Bei leichteren Formen der Kohlenhydratmalabsorption wird Diarrhoe durch organische Säuren und Elektrolyte verursacht (6).

Freie Fettsäuren reduzieren die Kolonmotilität und verlängern somit den Kolontransit geringfügig (6).

Mit der zusätzlichen Gasproduktion ergeben sich Symptome wie Blähungen, Flatulenzen, abdominelle Schmerzen (meist periumbilical und in den unteren Quadranten), Übelkeit und Erbrechen (7, 8). Zwischen dem Ausmaß der Symptome und der Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten besteht kein klarer Zusammenhang (7).

Bei manchen Fällen wurde eine verminderte gastrointestinale Motilität und Obstipation beobachtet. Dies kann als Folge einer Methanproduktion, die die Transitzeit verlängert, interpretiert werden (4). Eventuell sind verstärkte Darmgeräusche hörbar (2, 8, 9).

Je schneller die individuelle Darmpassage ist, desto eher zeigen PatientInnen Symptome.

Die Sensibilität der Menschen für eine Dehnung der Dünndarmwand durch

Flüssigkeitseinstrom in das Dünndarmlumen bzw. für eine Verstoffwechslung der

Kohlenhydrate im Kolon und der folgenden Dehnung des Kolons variiert zwischen den

einzelnen Personen stark (10). Eine Kohlenhydratintoleranz ist folglich nicht zwingend mit

einer Kohlenhydratmalabsorption kombiniert.

1.2 Fruktoseunverträglichkeit („Fruktoseintoleranz“)

1.2.1 Allgemeines

Unvollständig absorbierte Fruktose mit sich daraus entwickelnden Symptomen wird als „Fruktoseunverträglichkeit“ bezeichnet. Der häufig verwendete Begriff „Fruktoseintoleranz“ ist hierbei irreführend, da dieser Begriff eine Störung der hepatischen Metabolisierung der Fruktose beschreibt. Die Fruktoseunverträglichkeit ist eine Variation, wobei deren Pathophysiologie noch unzureichend bekannt ist.

Fruktose ist eine Ketohexose, die entweder als Monosaccharid, gebunden an Glukose als Saccharose (Rohrzucker) oder als Polysaccharid (Fruktane, Inuline) vorkommt. Als Orientierung sind in 300ml Apfelsaft beispielsweise 25g Fruktose (11) enthalten. Fruktane sind beispielsweise in Zwiebel, Knoblauch, Spargel, Gerste, Bananen, Artischocken aber auch Pasta, Pizza, Torten und Brot zu finden (3).

Durch eine enzymatische Umwandlung von Mais entsteht Maissirup (HFCS; high fructose corn sirup), der einen Fruktosegehalt von bis zu 90% aufweist. Dieser findet seit Jahren, wegen des niedrigeren Preises und der deutlich höheren Süßkraft als Glukose, in der Lebensmittelindustrie Verwendung. Als Süßungsmittel wird Fruktose in Getränken, Süßigkeiten und dergleichen eingesetzt. Durch den breiteren Einsatz stieg die Inzidenz der Fruktosemalabsorption in den letzten Jahrzehnten (3). Studien gehen von einer Steigerung von 37g (1978) (12) auf 49g (2004) (13) der täglich aufgenommenen Fruktosemenge in den USA aus.

1.2.2 Physiologische Fruktoseaufnahme

Fruktose wird am intestinalen Epithel mittels erleichterten (passiven) Transporter GLUT5 aufgenommen (3, 14-17). GLUT5 ist spezifisch für Fruktose, besitzt eine niedrige Aufnahmekapazität und ist unabhängig von Glukose (18). Die Aufnahmemenge wird daher durch den GLUT5-Transporter limitiert. Befindet sich Fruktose in der Nahrung, so führt dies zu einer Hochregulierung der GLUT5 mRNA-Expression (15).

GLUT2 besitzt eine hohe Aufnahmekapazität, ist ein von Glukose abhängiger Fruktose-Cotransporter. Neben Fruktose wird auch Glukose und Galaktose von GLUT2 aktiv transportiert. Neben seiner Hauptlokalisation an der basolateralen Membran wird GLUT2 bei hoher Glukosekonzentration im Darmlumen auch an der apikalen Membran

eingebaut. Ein Glukosetransport durch SGLT1 aktiviert GLUT2 und führt zur Insertion in die apikale Zellmembran (19, 20).

An der basolateralen Membran werden Fruktose und Glukose mittels GLUT2 ins Blut transportiert. Beide Monosaccharide führen zu einer Hochregulierung der GLUT2 mRNA (14, 15). Mit GLUT7, GLUT8 und GLUT12 wurden weitere Glukose- und Fruktose-Transporter beschrieben (15, 21), deren genaue Funktionen noch nicht gänzlich bekannt sind.

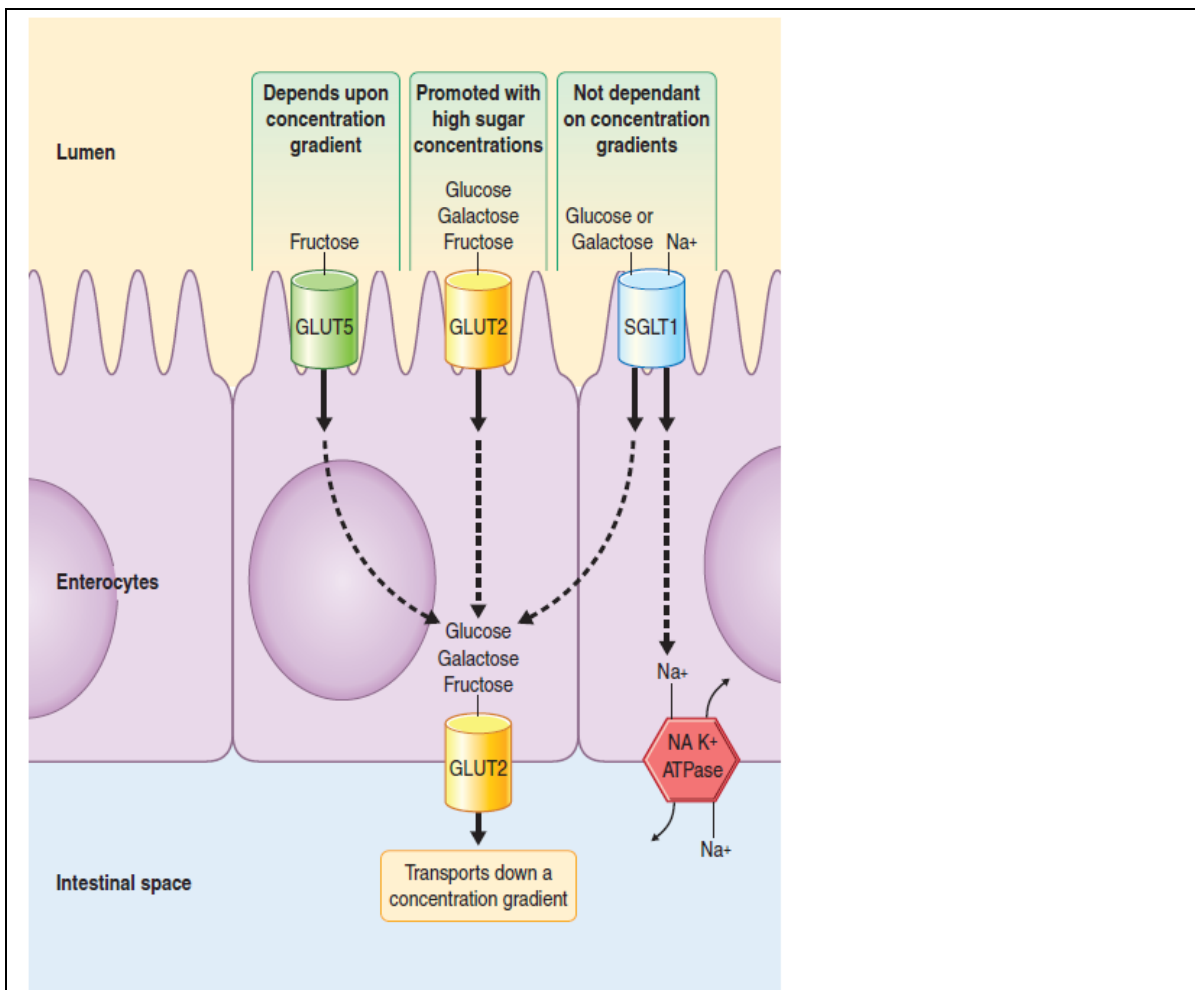


Abbildung 1: Fruktoseaufnahme am intestinalen Epithel.

SGLT1 und GLUT5 sind an der apikalen Membran lokalisiert. SGLT1 transportiert Na⁺, Glukose und Galaktose. GLUT5 ist spezifisch für Fruktose. GLUT2 besitzt eine hohe Kapazität und transportiert Glukose, Galaktose und Fruktose. Bei hoher Glukosekonzentration im Darmlumen wird GLUT2 vorübergehend auch apikal inseriert. An der basolateralen Membran werden die Monosaccharide mittels GLUT2 ins Blut transportiert. Die Abbildung wurde aus Biesiekierski JR (19) entnommen.

Die Fruktoseaufnahme ist charakteristischerweise schnell und unabhängig von hormonellen und allosterischen Regulationen. Fruktose im Blut führt zu keiner Insulinausschüttung. Die zelluläre Aufnahme von Fruktose funktioniert folglich insulinunabhängig (14). Da die Fruktose wieder rasch aus dem Blut entfernt wird, bleibt die zirkulierende Fruktosekonzentration gering (17).

Die Aufnahmefähigkeit bzw. -kapazität von Fruktose ist bei alleiniger Aufnahme relativ gering und dosisabhängig (15). Die gleichzeitige Einnahme von Fruktose mit Glukose (z.B. als Disaccharid Saccharose), Galaktose, Aminosäuren bzw. Kortikosteroiden erhöht die Absorptionskapazität für Fruktose gegenüber einer reinen Fruktoseeinnahme deutlich (2, 3, 15). Auch bei Diabetes kommt es zu einer gesteigerten Fruktoseaufnahme (3).

Eine zeitgleiche Aufnahme von Fruktose und Sorbit, der oft als Süßstoff bei zuckerfreien Lebensmitteln (Bsp: Kaugummi,...) verwendet wird, erniedrigt die Absorptionskapazität durch Hemmung des GLUT5-Transporters (9) und führt zu einer Verschlechterung der Fruktoseabsorption (2, 22). Kinder zeigen im Allgemeinen eine geringere Fruktoseabsorptionskapazität (15).

1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie der FM

Eine Malabsorption ergibt sich, wenn die eingenommene Menge an Fruktose die individuelle Absorptionskapazität übersteigt und folgend ins Kolon gelangt. Dies ist ein häufiger physiologischer Zustand (3). Unvollständig absorbierte Fruktose wird im Kolon bakteriell verstoffwechselt und kann im Folgenden zu Symptomen führen (siehe Kapitel 1.1.3).

Allerdings besteht bei einer FM kein Defekt des GLUT5-Transporters (7). In der codierenden Region für GLUT5 sind keine Mutationen bekannt, die zu einer FM führen (18). Bisher unbekannte Veränderungen der Genexpression, GLUT5-Aktivität oder eine geänderte Antwort auf luminale Fruktose im Intestinum könnten jedoch zur Pathophysiologie beitragen (15).

1.2.4 Prävalenz

Aufgrund der Dosisabhängigkeit und des Einflusses durch Glukose etc. gibt es keine einheitlichen Angaben zur Prävalenz.

Bei gesunden Personen führen 35-50g Fruktose zu Bauchbeschwerden. Etwa die Hälfte der Bevölkerung kann eine Menge von 25g Fruktose pro Tag nicht vollständig absorbieren (23). Manche Studien (23, 24) beziffern daher den Grenzwert für eine FM bereits bei 15g.

Bei getesteten PatientInnen ist häufig der H₂-Atemtest positiv, jedoch berichtet nur ein Teil dieser über Beschwerden. Die Ursache für den fehlenden Zusammenhang zwischen H₂-Atemtest und Symptomentwicklung ist unbekannt (9).

1.2.5 Klinik

Die Symptome entsprechen einer Kohlenhydratmalabsorption (siehe Kapitel 1.1.3) (9). Frauen mit einer FM neigen tendenziell zur Entwicklung einer Depression (25). Der Anteil an Malabsorber, die gastrointestinale Symptome entwickeln, ist nicht genau bekannt. Es scheint, dass PatientInnen mit funktionellen Darmbeschwerden (IBS,...) eher zu einer Symptomentwicklung neigen (3).

1.2.6 Therapie

Als Therapie werden eine Ernährungsberatung und ein persönliches Austesten der individuellen Fruktose-Toleranzschwelle empfohlen (9).

1.3 Laktoseintoleranz

1.3.1 Allgemeines/ Laktosezufuhr

Laktose ist ein Disaccharid, bestehend aus Galaktose und Glukose, das in Milch und Milchprodukten vorkommt. Muttermilch hat mit 7,2g/100ml im Vergleich zu 4,7g/100ml in Kuhmilch einen deutlich höheren Laktose-Anteil. Butter und Käse weisen hingegen nur Spuren von Laktose auf (Details siehe Tabelle 1).

Milchprodukt	Laktosegehalt in g/100g
Muttermilch	7,2
Vollmilch	4,8
Joghurt (3,5% Fett)	4-4,7
Butter	0,1-1
Käse (Gauda, Tilsiter,...)	0-0,1
Rahm	1,7-2,7
Eiscreme	~5
Milchpulver	52,9

Tabelle 1: Laktosegehalt von Milch und Milchprodukten (4)

Anders als Saccharose und Glukose wird Laktose nicht von Hefe verstoffwechselt. Dieser Vorteil verhindert Geschmacksveränderungen sowie eine CO₂- und Ethanolproduktion und führt zum breiten Einsatz in Lebensmitteln (8). Laktose wird von der Lebensmittelindustrie in Fertigprodukten, Getränken, Lagerbieren, Saucen, verschiedenen Backwaren bzw. Brotsorten und als Bindemittel in Wurstwaren eingesetzt.

Aber auch in der Pharmaindustrie ist Laktose als Medikamentenzusatz in Verwendung. Laktose besitzt die halbe Süßkraft von Glukose und etwa 1/6 der Süßkraft von Saccharose (4, 8).

Im Jahr 2012 lag in Österreich der Pro-Kopf-Verbrauch von Milch bei 77,6kg, von Butter bei 5,0kg und von Käse bei 19,2kg. Der EU-Durchschnitt lag bei 64,0kg Milch, 3,7kg Butter und 17,2kg Käse (26). Demnach konsumiert jede/r ÖsterreicherIn durchschnittlich täglich 10g Laktose.

1.3.2 Laktoseverdauung und Laktosemalabsorption (LM)

Laktase:

Die Laktase (lactase-phlorizin hydrolase oder LPH) ist ein Bürstensaumenzym des Dünndarms, das sich überwiegend im Jejunum an den Enden der Mikrovilli befindet (4). LPH hydrolysiert Laktose in seine Monosaccharide Galaktose und Glukose und ist der geschwindigkeitslimitierende Prozess bei der Laktoseverdauung. Das Enzym besitzt noch eine weitere Bindungsstelle an der Phlorizin und verschiedene Glykolipide hydrolysiert werden (4, 8). Mit einem Molekulargewicht von 150 kDa ragt der größte Teil des Proteins in das gastrointestinale Lumen. Für eine effektive Laktoseverwertung reichen 50% der physiologischen Laktaseaktivität. Das Enzym wird, ähnlich wie andere Disaccharidasen, nur in den geforderten Mengen präsentiert. Bei einem pH-Wert von 6-8 ist die Laktaseaktivität optimal. Dieser pH-Wert herrscht normalerweise im Dünndarm vor. Die Laktasespiegel steigen erst im 3. Trimenon merklich (6, 27) und haben bei Geburt ihren Höhepunkt. Nach den ersten Lebensmonaten bzw. nach dem Abstillen kommt es dann zur Abnahme des Laktasespiegels (4).

Absorption an der Darmmukosa:

Die Spaltprodukte Glukose und Galaktose werden mit einem Natrium abhängigen Glukosetransporter (Sodium-glucose-cotransporter 1; SGLT1) aktiv entlang des Ionengradienten aufgenommen (3). An der basolateralen Membran werden Glukose, Galaktose und Fruktose mittels GLUT2 ins Blut transportiert (28). Glukose hat eine hohe Affinität für SGLT1. SGLT1 besitzt eine geringe Aufnahmekapazität und ist der einzige Transporter, der Glukose gegen einen Konzentrationsgradienten transportieren kann. Des Weiteren fungiert SGLT1 als Radikalfänger und Glukose-Sensor, der bei hohem luminalen Glukose-Spiegel den Einbau intrazellulärer GLUT2-Vesikel an der apikalen Membran initialisiert. GLUT2, der niedrig affin für Glukose ist und eine hohe Aufnahmekapazität besitzt, übernimmt dann den Großteil der luminalen Glukoseaufnahme. Bei niedrigem luminalen Glukosespiegel werden die apikalen GLUT2-Transporter wieder in Vesikel gespeichert (17).

Laktosemalabsorption (LM):

Durch einen Laktasemangel kommt es zu einer Laktose-Maldigestion. Aufgrund der folgenden Malabsorption gelangen bis zu 75% (29) der Laktose unhydrolysiert ins Kolon, wo sie bakteriell fermentiert wird (siehe 1.1.3). Eine hohe osmotische Ladung, verursacht durch unverdaute Laktose, führt zu gastrointestinalen Beschwerden (4).

Bei einer LM besteht keine wesentliche Beeinträchtigung der Kalziumabsorption (4, 30).

1.3.3 Prävalenz

Die Laktoseintoleranz wurde erstmals von Hippocrates etwa 400 v. Chr. beschrieben.

Heute haben weltweit etwa 70% der Erdbevölkerung niedrige Laktasespiegel. Die Prävalenz des Laktasemangels weist starke demografische Schwankungen auf. Sie streut von 3-8% in Skandinavien und Nordwesteuropa bis zu beinahe 100% in Teilen

Südostasiens. In Europa ist sie mit 70% in Süditalien und in der Türkei am höchsten (2, 4).

Die Prävalenz für Laktasemangel in Österreich beträgt etwa 20% (31).

1.3.4 Ätiologie

1.3.4.1 Primäre LM

1. Ethnisch-/Abstammungsbedingter Laktasemangel

Die genetisch regulierte Reduzierung des Laktasespiegels ist ein multifaktorieller Prozess und gilt als Wild-Typ. Der Laktasespiegel wird von ethnischen Faktoren beeinflusst und ist daher je nach ethnischer Abstammung verschieden (7).

AsiatInnen und AfrikanerInnen haben einen besonders ausgeprägten

Laktasemangel. ChinesInnen und JapanerInnen verlieren 80-90% der

Laktaseaktivität innerhalb von 3-4 Jahren nach dem Abstillen. In Europa, vor allem im Norden, bleiben die Level oft bis ins Erwachsenenalter hoch und erreichen erst nach 18-20 Jahren ihren Tiefpunkt (8). Eine Persistenz der Laktasespiegel tritt vor allem bei Völkern mit langer historischer Milchwirtschaft auf (4, 32, 33).

Ein Großteil entwickelt bereits im Kindesalter (~5.Lebensjahr) einen niedrigen

Laktase-Level (34). Die Symptome treten meistens aber erst im Erwachsenenalter auf (7).

Genetik der Laktaseexpression:

Derzeit sind zwei autosomal rezessive Mutationen (single nucleotide polymorphisms; SNPs) auf dem langen Arm des Chromosoms 2 (2q21) bekannt, die zu einem Laktasemangel führen. Dieser Abschnitt betrifft eine regulatorische Region des Laktasegens. Der CC-Genotyp des C/T-13910-Polymorphismus und der GG-Genotyp des G/A-22018-Polymorphismus sind mit der Laktaseabnahme (lactase non-persistence) vergesellschaftet (7, 9). Dem C/T-13910-Polymorphismus kommt eine größere Bedeutung zu, da das C Allel mit einer verminderten Laktase mRNA-Expression in Verbindung gebracht wird (4). Genotyp TT und TC sind vergesellschaftet mit Laktasepersistenz (7).

2. **Entwicklungsbedingter Laktasemangel**

Die Laktase-Enzymaktivität steigt erst im dritten Trimenon (34. Woche) merklich an. Frühgeborene haben daher oftmals eine reduzierte Enzymaktivität. Diese sorgt selten für klinische Symptome oder Malnutrition, da die Laktose im Kolon von den Darmbakterien gespalten und danach in Form von SCFA absorbiert wird (6, 27).

3. **Kongenitaler Laktasemangel**

Der kongenitale Laktasemangel (congenital lactase deficiency; CLD) ist eine sehr seltene autosomal rezessive Erkrankung. Bei etwa 40 PatientInnen konnte dieser bisher nachgewiesen werden. Es besteht von Geburt an ein absoluter Laktasemangel. Als Therapie steht nur die völlige Vermeidung von Laktose zur Verfügung. (4).

1.3.4.2 Sekundäre LM

Die sekundäre oder erworbene LM entsteht auf dem Boden einer beliebigen Schädigung und folgenden Abflachung des Dünndarmepithels. Beispiele hierfür sind Zöliakie, entzündliche Darmerkrankungen (35), medikamenten- und bestrahlungsinduzierte Enteritiden oder Entzündungen infektiösen Ursprungs, ausgelöst durch Erreger wie Giardiasis und Rotavirus (8). Daher können auch Personen mit einer Laktasepersistenz einen sekundären Laktasemangel entwickeln (4). Eine Dünndarmresektion kann ebenfalls zu einer LM führen (22). Eine sekundäre LM ist meist reversibel.

Wegen der apikalen Lage der Laktase am Ende der Mikrovilli führt eine Erkrankung des Dünndarms frühzeitig zum Abfall der Laktaseaktivität (4).

1.3.5 Klinik

Beim Laktasemangel besteht meist eine gewisse Restaktivität der Laktase. Malabsorber vertragen daher oftmals bis zu 240ml Milch (12,1g Laktose) täglich und entwickeln dabei keine oder nur wenig Symptome (2, 5, 8, 36).

Die Stärke der Symptome variiert stark. Es gibt keine klare Korrelation zwischen der Laktosemenge und dem Ausprägungsgrad der Symptome, die zeitlich versetzt nach Laktoseeinnahme auftreten (6). PatientInnen mit selbstberichteter Laktoseunverträglichkeit schreiben häufig fälschlicherweise ihre Beschwerden der Laktoseintoleranz zu (5).

Zu den allgemeinen in Kapitel 1.1.3 angeführten Symptomen zeigen etwa 20% der laktoseintoleranten PatientInnen systemische Beschwerden. Diese können sich als Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Lethargie, Schwindel, Mundulzera, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, allergische Reaktionen (Ekzema, Pruritus, Rhinitis, Sinusitis und Asthma), Herzrhythmusstörungen, Halsschmerz, erhöhter Harndrang oder Depressionen präsentieren (8, 37).

1.3.6 Therapie

Je nach Ausprägungsgrad der Intoleranz wird eine laktosearme bzw. laktosefreie Diät empfohlen.

Therapieempfehlung bei Laktasemangel (9):

- Fermentierte Milchprodukte wie Joghurt, Buttermilch, Topfen oder Kefir werden in kleinen Mengen meist vertragen, da sie Milchsäurebakterien enthalten.
- Butter und Käse enthalten meist kein oder nur wenig Laktose und werden daher gut vertragen.
- Laktosefreie Milchprodukte oder Milchersatz wie Soja- und Kokosmilch
- Orale Laktase-Substitution (zu laktosehaltiger Nahrung hinzugeben)

1.4 Diagnostizierung der Laktose- und Fruktosemalabsorption

1.4.1 H₂-Atemtest

Um eine Laktose- bzw. Fruktosemalabsorption diagnostizieren zu können, wird heutzutage meist der Wasserstoffexhalationstest (H₂-Atemtest) als Provokationstest verwendet.

Der H₂-Atemtest ist ein einfacher, nicht invasiver und weit verbreiteter Test zur Untersuchung von funktionellen gastrointestinalen Beschwerden. Mittels H₂-Atemtest können Kohlenhydratmalabsorptionen, bakterielle Dünndarmbesiedelungen (SIBO) und Veränderungen der oroökalen Transitzeit (OCTT) diagnostiziert werden.

Das Testprinzip fungiert auf der Basis, dass der bakterielle Kohlenhydratstoffwechsel die einzige Quelle für freies Wasserstoff-Gas (H₂) im Menschen ist (2). Die physiologische H₂-Exhalation unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, mit einem Hoch am Morgen und einem Tief am Nachmittag (22).

Am Vortag der Untersuchung sollen keine Nahrungsmittel mit hohem Ballaststoffanteil (Vollkornnudeln, Kartoffeln, Vollkornbrot, Bohnen und Linsen) eingenommen werden (22). Dies reduziert den Einfluss von anderen Kohlenhydraten auf den H₂-Atemtest. Das jeweilige zu testende Kohlenhydrat (Glukose, Laktulose, Laktose, Fruktose, Trehalose,...) wird oral aufgenommen und gelangt bei einer entsprechenden Malabsorption in das Kolon. Dort wird dieses von den Bakterien verstoffwechselt. Hierbei entstehen unter anderem H₂ und CH₄. Das entstandene H₂-Gas wird vom Körper wieder in die Blutbahn aufgenommen und mit der Ausatemluft abgeatmet. Mittels elektrochemischer Sensoren kann der H₂-Gehalt der Ausatemluft gemessen werden. Das Messintervall sowie die Definition eines positiven Tests sind nicht einheitlich. Der H₂-Gehalt der Ausatemluft wird alle 15 bis 30 Minuten über bis zu 6 Stunden gemessen (2, 4). In der Regel gilt ein H₂-Anstieg um ≥ 20 ppm über dem Ausgangswert in der Ausatemluft als Nachweis einer Malabsorption (4, 9, 22).

1.4.1.1 Laktose-Atemtest:

Die Testdosis variiert von 25-50g Laktose auf 100-500ml Wasser (2). 50g Laktose entspricht etwa 1 Liter Milch.

Der Laktose-Atemtest hat eine höhere Sensitivität (>76%) und Spezifität (>96%) (22) als der Laktose-Toleranz-Test (siehe Kapitel 1.4.2). Bei Kombination von Laktose-Atemtest und Laktose-Toleranz-Test erhöht sich die Sensitivität auf 94% (38).

1.4.1.2 Fruktose-Atemtest:

Beim Fruktose-Atemtest wird eine Lösung von 150-250ml mit 25-50g Fruktose verwendet (22). Die Testdosis entspricht mehr als der durchschnittlich zugeführten täglichen reinen Fruktosemenge von 16g/d in den USA (39) und ist daher als Provokationstest anzusehen.

1.4.1.3 Einflussfaktoren und Einschränkungen

- Der H₂-Atemtest lässt keinen Rückschluss auf die Ursache der Malabsorption zu. Zwischen primärer und sekundärer Malabsorption kann nicht differenziert werden. Eine chronische Pankreatitis und Zöliakie können beispielsweise ebenfalls zu einer Kohlenhydratmalabsorption mit folgender Fermentation und Gasproduktion im Kolon führen (2).
- Die ideale Testdosis, die die beste klinische Aussagekraft aufweist, ist vor allem für den Fruktose-Atemtest noch unklar. Des Weiteren besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Auftreten einer Malabsorption und dem Auftreten von Intoleranz (2).
- Viele Studien sind nicht verblindet bzw. kontrolliert. Die gleichzeitige Erhebung der Symptome und der H₂-Werte in der Ausatemluft ist nicht standardisiert (2).

Der H₂-Atemtest kann durch folgende Faktoren verfälscht werden:

Falsch negativ:

- Körperliche Aktivität führt zu gesteigerter Atemfrequenz/Hyperventilation. Diese senkt die H₂-Konzentration in der Ausatemluft und ist daher während des Tests nicht erlaubt (2, 40, 41).
- H₂-Nonexkretion:
Wasserstoff produzierende Bakterien im Kolon sind für den H₂-Atemtest notwendig. Sind diese nicht vorhanden ist keine Wasserstoffproduktion möglich und damit der Atemtest falsch negativ (2). Die Prävalenz der H₂-Nonexkretion beträgt 18 (38) bis 20% (42). Erklärt werden kann dies durch ein Überwiegen an Methan produzierenden Bakterien im Kolon, die Wasserstoff (H₂) verwenden um Kohlendioxid (CO₂) zu Methan (CH₄) zu reduzieren (4).
Diese PatientInnen werden als H₂-non-excretor bezeichnet.
- Eine vorhergegangene Antibiotikatherapie (40) und Lungenerkrankungen können zu einer reduzierten H₂-Abatmung führen (4).
- Gastrointestinale Motilitätsstörungen mit verzögerter Magenentleerung können zu falsch negativen Ergebnissen führen (2).

Falsch positiv:

- Erhöhte abgeatmete H₂-Konzentration können auch durch die orale Bakterienflora, ballaststoffreiche Kost am Abend vor dem Test und Rauchen entstehen und führen zu einem falsch positiven Ergebnis (2, 40). Folglich sind Rauchen und Nahrungsaufnahme vor und während des Tests untersagt.
- Eine gesteigerte Dünndarmmotilität führt zu einem falsch positiven Resultat (2).
- Eine bakterielle Dünndarmbesiedelung (SIBO) kann zu falsch positiven H₂-Atemtestergebnissen führen (2, 43).

1.4.2 Laktose-Toleranztest

Dieser Test hat eine geringere Sensitivität (75%) und Spezifität (80%) als der H₂-Atemtest.

Nach einer Gabe von 50g Laktose wird der Blutzucker gemessen (0, 60 und 120min).

Bleibt ein Anstieg zum Ausgangswert um >20mg/dl im venösen Blut oder >25mg/dl im Kapillarblut aus und treten Symptome wie Blähungen, Tenesmen und Diarrhoe auf, so ist der Test positiv (9).

Die Magenentleerung kann die Glukoseaufnahme beeinflussen. Bei schneller Magenentleerung ist mit einem stärkeren Blutzuckeranstieg zu rechnen als bei verlangsamer Entleerung (44). Der Test ist vor allem bei Kindern wegen der wiederholten Blutabnahmen wenig beliebt.

1.4.3 Gentest

Mittels real-time PCR-Untersuchung steht eine schnelle und einfache Möglichkeit der genetischen Testung des Laktase-Gens mit hoher Spezifität zur Verfügung. Diese Testung ist zur Differenzierung zwischen einem primären und sekundären Laktasemangel hilfreich. Eine PCR-Untersuchung ist nicht routinemäßig verfügbar und teuer (4).

1.4.4 Dünndarmbiopsie

Dieser Nachweis wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Mit dieser invasiven Methode lässt sich die Laktaseaktivität direkt bestimmen und gilt daher als Goldstandard (44). Bei fokalen intestinalen Defekten ist die Biopsie nicht geeignet, da sie eventuell falsch negativ ist. Der Atemtest ist jedoch im Vergleich sensitiver (4).

1.5 Eine Auswahl an Differentialdiagnosen

Abseits der unten aufgelisteten Differentialdiagnosen ist auch immer an eine andere Kohlenhydratmalabsorption zu denken.

1.5.1 Spezifische Differentialdiagnosen der FM

- Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI):
Bei der HFI handelt es sich um einen sehr seltenen autosomal rezessiven Enzymdefekt (Inzidenz: ca. 1:25 000) der Aldolase B (Fructose-1,6-bisphosphat-Aldolase). Am Aldolase B-Gen (Chromosom 9q22.3) sind verschiedene Mutationen beschrieben. Durch die Störung des Fruktosestoffwechsels treten typischerweise die ersten Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Blähungen) beim Abstillen des Säuglings, wenn Fruktose und Saccharose als Nahrung hinzugefügt werden, auf. Durch die gestörte Glykogenolyse kommt es zu Hypoglykämien. Langzeitschäden treten vor allem in Leber und Nieren auf und führen unter anderem zu Hepatomegalie, Ikterus und Gerinnungsstörungen. Da keine Heilung des Gendefekts möglich ist, besteht die Therapie in einer völligen Fruktosevermeidung (9, 14).

1.5.2 Spezifische Differenzialdiagnosen der LM

- Allergie gegen Lactalbumin oder Casein (selten): Allergische PatientInnen reagieren bei kleinsten Mengen Milch bereits mit Beschwerden, während diese Mengen an Laktose bei Laktasemangel noch vertragen wird.
- Bei Säuglingen und Kindern ist eine Kuhmilchproteinintoleranz zu erwägen.
- Die Glukose-Galaktose Malabsorption ist ein Defekt beim Natrium/Glukose-Transporter (SGLT1), der postnatal zu massiver, lebensbedrohlicher Diarrhoe und Dehydrierung führt (6).

1.5.3 Bakterielle Dünndarmbesiedelung (SIBO)

Die SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth) charakterisiert sich durch eine pathologisch hohe bakterielle Besiedelung des Dünndarms. Definiert wird SIBO am besten als $>10^5$ Bakterien der Dickdarmflora pro ml intestinaler Flüssigkeit (2). Bakterien aus dem Colon wandern dabei retrograd in den Dünndarm. Bei einer SIBO findet die bakterielle Fermentation bereits im Dünndarm statt. Klinisch manifestiert sich eine SIBO

oft als Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhoe. Die SIBO ist eine häufige Ursache für Malabsorption und Malnutrition. Diese tritt besonders bei PatientInnen höheren Alters, mit Blindsacksyndrom, Stenosen, Divertikel und Motilitätsstörungen auf (2). Eine SIBO ist mit einem Reizdarmsyndrom (IBS) leicht zu verwechseln (45).

Für die Diagnose wird meist der H₂-Atemtest mit vorheriger Gabe von Glukose (50-75g) oder Laktulose (10g) verwendet. Die Sensitivität und Spezifität des H₂-Atemtests ist im Vergleich zur Kultivierung von Dünndarm-Aspirat gering (2).

1.5.4 Funktionelle abdominelle Beschwerden

Die Hälfte aller gastrointestinalen Beschwerden sind funktioneller Natur. Mit einer Prävalenz von 38% in der Bevölkerung sind funktionelle abdominelle Beschwerden sehr häufig. Zu diesen zählen das Reizdarmsyndrom (irritable bowel syndrome; IBS) und die funktionelle Dyspepsie („Reizmagen“; nichtulzeröse Dyspepsie). Bei beiden sind die Symptome Ausdruck einer problematischen Wahrnehmung einer normalen Darmfunktion. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. In 85% der Fälle ist ein vorausgehendes belastendes Lebensereignis erhebbar. Über 50% leiden an einer manifesten Depression oder Angsterkrankung (46). Bei über 80% der PatientInnen mit IBS ist eine SIBO wahrscheinlich (47)

Als Auslöser werden psychische und konstitutionelle Belastungsfaktoren herangezogen, die zu einer viszeralen Hypersensibilität, Veränderungen der gastrointestinalen Motilität, Hyperalgesie und gesteigerter Stressantwort führen (47).

Das IBS wird nach den Reizdarm-S3-Leitlinien und den ROM-IV-Kriterien definiert.

Klinisch zeigen sich beim IBS Blähungen, Bauchschmerzen, Diarrhoe und/oder Obstipation. Die Symptome überschneiden sich mit jenen der funktionellen Dyspepsie (Druck-/Völlegefühl im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe,...), können jedoch auch leicht verwechselt werden.

Andere Krankheitsbilder müssen vor Diagnosestellung eines IBS ausgeschlossen werden (9).

2 Material und Methoden

2.1 Personen

In dieser retrospektiven Studie wurden alle PatientInnen, bei denen zwischen 1.4.2009 und 31.8.2014 ein H₂-Atemtest zum Nachweis einer LM oder FM durchgeführt worden war, eingeschlossen.

Daten von PatientInnen, die bis zum Untersuchungstermin noch keine Volljährigkeit erlangt hatten, wurden nicht verwendet.

Ausschlusskriterien für die Durchführung des Tests waren: Antibiotika-Einnahme innerhalb von zwei Wochen und Koloskopie innerhalb von drei Tagen vor dem H₂-Atemtest. Jegliche weiteren Medikamente waren erlaubt. PatientInnen, die das Protokoll nicht richtig ausgefüllt hatten, wurden aus der Datenanalyse herausgenommen.

Bei prämenopausalen Frauen wurde auf die jeweilige aktuelle Phase im Menstruationszyklus, der die oroökale Transitzeit beeinflusst(48), keine Rücksicht genommen. Die ethnische Abstammung wurde ebenfalls nicht erhoben. Für Vorerkrankungen, Familienanamnese, Allergien, Ernährungsgewohnheiten und Komorbiditäten der PatientInnen lagen keine systematisch erhobenen Daten zur Analyse vor. Die PatientInnen mussten am Tag der Untersuchung nüchtern, ohne Kaugummi, Zuckerl usw. erscheinen. Rauchen war 12 Stunden vor dem Test untersagt. Zum Zähneputzen durfte nur Wasser verwendet werden.

2.2 H₂-Atemtest

Zur Messung des Wasserstoffgehalts (H₂) der Ausatemluft wurde der „Gastrolyzer Breath H₂ Monitor“ der Firma Bedfont Scientific Ltd. verwendet. Damit können Konzentrationen zwischen 0-500ppm H₂ mit einer Genauigkeit von ±10% gemessen werden. Eine H₂-Messung der Ausatemluft erhält man, indem man durch das Mundstück (Einmalprodukt) des Testgeräts mit ganzem Lungenvolumen bläst. Das Testgerät zeigt einige Sekunden danach die H₂-Konzentration in ppm (parts per million) an.

Der H₂-Atemtest wurde wie bei Hammer et al. (38) in standardisierter Weise durchgeführt. Die PatientInnen wurden für 8 Uhr auf die gastroenterologische Ambulanz bestellt. Von den nüchternen PatientInnen wurde zuerst ein Ausgangswert erhoben. Dann tranken die PatientInnen für den Fruktose-Atemtest 30g Fruktose in 300ml Wasser gelöst. Für den

Laktose-Atemtest mussten die Untersuchungspersonen 50g Laktose in 250ml Wasser gelöst trinken. Die Dosierungen der Kohlenhydrate wurden so gewählt, dass sie deutlich die üblichen Tagesdosen überschreiten und somit als Provokationstest dienten. So enthält zum Beispiel 1 Liter Milch durchschnittlich 47g Laktose (4). Der H₂-Atemtest wurde in der ersten Stunde alle 15 Minuten wiederholt. Dann wurden die Messungen bis 3h im 30 Minuten-Intervall durchgeführt. Nach 4h fand die abschließende H₂-Messung statt. Ein Abbruch des Tests war erlaubt, sobald ein positives Ergebnis vorlag. Das Messintervall war bei beiden H₂-Atemtests ident.

2.3 Symptommessung

Nach Aufklärung und Unterweisung durch die zuständige Pflegeperson wurden die PatientInnen angewiesen, zum jeweiligen Zeitpunkt der H₂-Messung die Stärke der aktuellen Symptome (Blähungen, Bauchkrämpfe, ...) auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 5 (heftigste Symptome) und Vorliegen von Diarrhoe (ja / nein) zusätzlich zum gemessenen H₂-Wert in das Protokoll einzutragen. Dies wurde eigenständig von den PatientInnen durchgeführt. Das Pflegepersonal stand für Fragen und Hilfestellungen zur Verfügung. In den Zwischenzeiten konnten die PatientInnen den Untersuchungsraum nach Belieben verlassen. Rauchen, Trinken und Essen waren allerdings untersagt. PatientInnen, die an beiden Tests teilnahmen, mussten dazwischen eine einwöchige Pause einlegen.

2.4 Auswertung

Die Daten wurden von PatientInnen in ein Dokumentationsformular eingetragen. Die Konzentration in der Atemluft wurde endexpiratorisch gemessen und in Teile von einer Million (parts per million, ppm) angegeben. Der Grenzwert für eine Fruktose-/Laktose-Malabsorption wurde als Überschreiten von 20ppm über dem Ausgangswert definiert (ΔH_2) (4, 43, 47, 49, 50). Eine Intoleranz wurde als Symptomerhöhung um mindestens 2 auf der Skala im Vergleich zum Ausgangswert (entspricht $\Delta S \geq 2$) definiert. Ein verfrühter Anstieg des H₂-Atemtests wurde, vergleichbar mit anderen Publikationen (3, 44, 51), als eine Erhöhung um mindestens 20ppm in den ersten 60 Minuten definiert. Ein zweiter Symptomanstieg von $\Delta 2$ definierte einen zweigipfeligen Verlauf. Die für die Datenanalyse erhobene Werte waren Geschlecht, Alter, Zeitpunkt des Anstiegs der H₂-Konzentration bzw. der Symptome, Gipfel des Atemtests in Minuten bzw. ppm. Besonders auffällige Protokolle wurden nochmals gesondert analysiert und interpretiert.

2.5 PatientInneninterview

2.5.1 Durchführung

Einschlusskriterium für das telefonische Interview war ein positiver Inoleranztest (Fruktose oder Laktose) innerhalb von 6 bis 2 Monaten vor dem Interview. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um einen zeitlichen Abstand vom H₂-Atemtest zu gewährleisten, der es einerseits erlaubt, Effekte einer empfohlenen Diät zu erfassen und andererseits die Umstände des Tests noch in Erinnerung zu haben. Unter anderem wurde nach Diät, Symptomen und allgemeiner Zufriedenheit gefragt. (Der vollständige Fragebogen findet sich im Anhang.) Diese Bedingungen erfüllten 9 PatientInnen (9 Frauen) beim Fruktose-Atemtest und 18 PatientInnen (15 Frauen, 3 Männer) beim Laktose-Atemtest. Zwei Patientinnen waren davon in beiden Gruppen vertreten. 6 bis 12 Tage vor der Befragung wurde ein Informationsschreiben per Post zugeschickt, um die PatientInnen über den zu erwartenden Anruf zu informieren. Das Interview wurde telefonisch durchgeführt. PatientInnen, die drei Mal zu unterschiedlichen Tageszeiten und Tagen angerufen wurden und nicht erreichbar waren, wurden aus der Umfrage ausgeschlossen.

2.6 Statistische Auswertung

Die Diagramme und Statistiken wurden mit Microsoft Excel 2007 und SPSS 22 berechnet und erstellt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

2.7 Ethikkommission

Die Durchführung der Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Protokoll Nummer 26-379 ex 13/14 am 12.05.2014 und Nachtrag am 05.09.2014

3 Ergebnisse – Resultate

Es wurden 344 Personen auf Fruktoseintoleranz und 497 Personen auf Laktoseintoleranz getestet. Unter 3.1 werden die Ergebnisse des Fruktose-Atemtests und unter 3.2 jene des Laktose-Atemtests präsentiert. Im Kapitel 3.3 werden Unterschiede zwischen Fruktose und Laktose analysiert. Die Ergebnisse der telefonischen PatientInneninterviews sind unter 3.4 aufgeführt.

3.1 Fruktose-Ergebnisse

Von den untersuchten 344 PatientInnen waren 74,7% Frauen und 25,3% Männer (Tabelle 2).

	n	Prozent	Alter (J), $\bar{x} \pm SD$
männlich	87	25,3	40±13
weiblich	257	74,7	38±14
Summe	344	100,0	39±14

Tabelle 2: Teilnehmende Personen am Fruktose-Atemtest

Wie in Tabelle 3 ersichtlich ist, wurden im Durchschnitt 64 Personen pro Jahr bzw. 5,3 Personen pro Monat auf Fruktoseintoleranz getestet, wobei die jährliche Anzahl im Verlauf keine großen Schwankungen aufweist. In den Jahren 2009 und 2014 liegt kein GanzjahrespatientInnengut vor.

	n	Prozent	n/Monat
2009* (ab 1.4.)	38	11,0	4,2
2010	74	21,5	6,2
2011	56	16,3	4,7
2012	63	18,3	5,3
2013	71	20,6	5,9
2014* (bis 31.8.)	42	12,2	5,3
Gesamtsumme	344	100,0	

Tabelle 3: Anzahl an Testpersonen im Jahr (* kein Ganzjahreszeitraum). Fruktose-Atemtest

Das Alter hat eine Spannweite von 19 bis 77 Jahren mit einem Mittelwert ($\bar{x} \pm SD$) von $38,5 \pm 14,0$ Jahren. Bei den Frauen ist eine Häufung bis zum 30. Lebensjahr ersichtlich. 40,1% aller untersuchten Frauen waren zum Untersuchungszeitpunkt jünger als 30 Jahre (Abbildung 2). Der zweite Gipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt mit 25,0%. Dieser ist im gleichen Altersbereich wie der Gipfel bei den Männern.

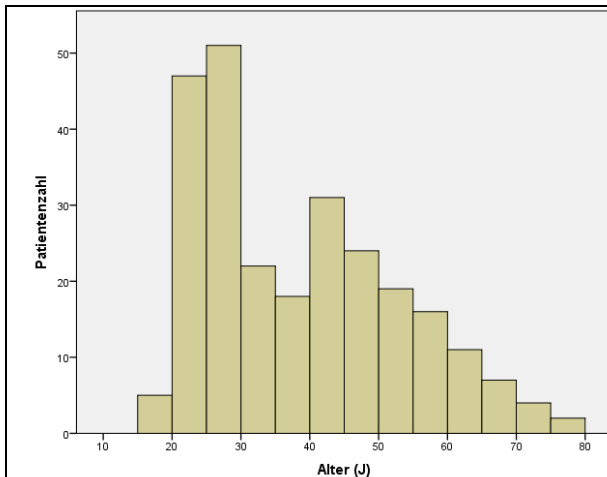


Abbildung 2: Altersverteilung bei den Frauen.

Fruktose-Atemtest

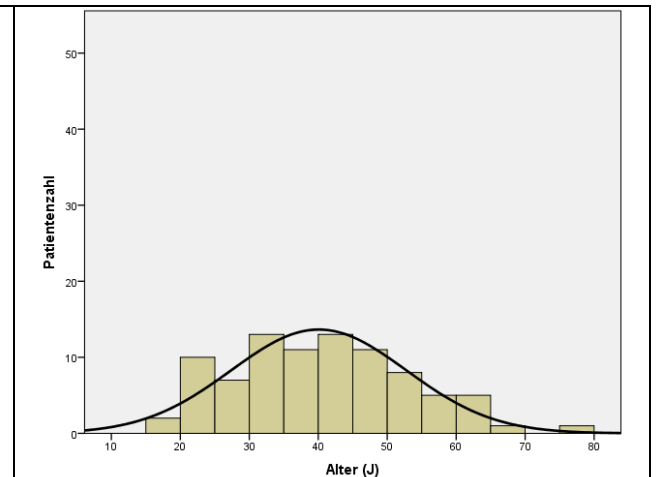


Abbildung 3: Altersverteilung bei den Männern.

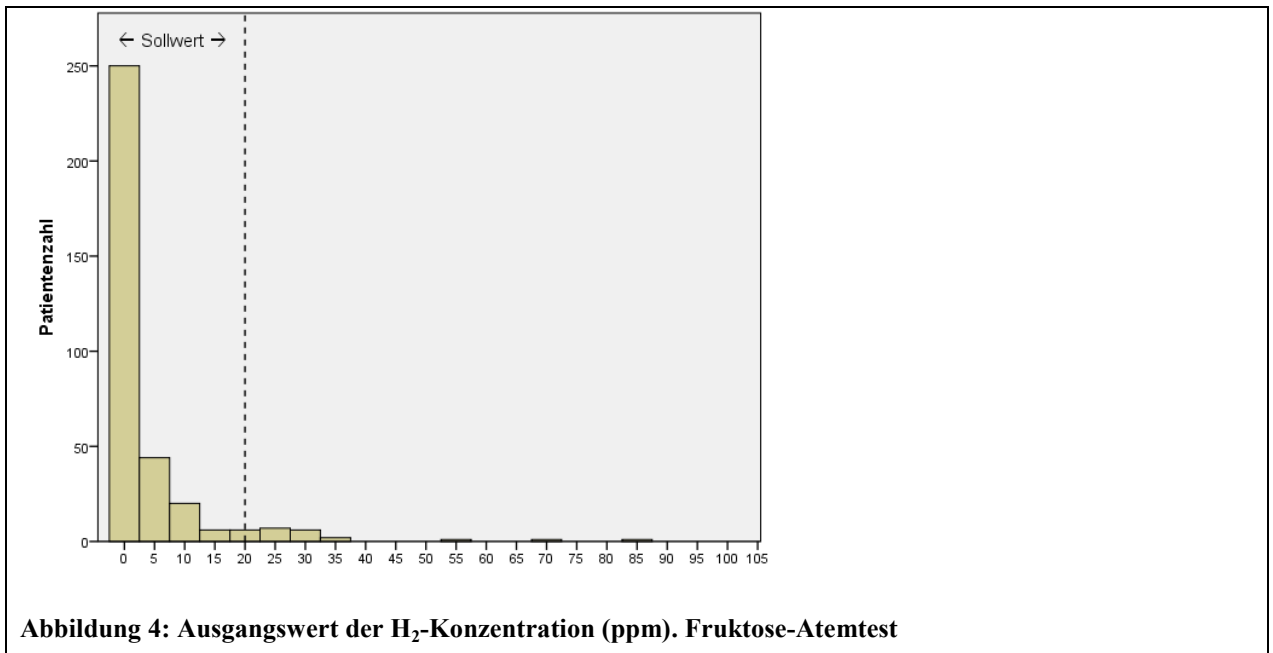
Fruktose-Atemtest

Die Altersverteilung der männlichen Patienten hingegen entspricht einer Normalverteilung (Abbildung 3). Die Lageparameter (Tabelle 4) und die Abbildung 3 legen diese Vermutung nahe. Sie kann mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt werden, da der Signifikanzwert $(0,200) > 0,05$ ist.

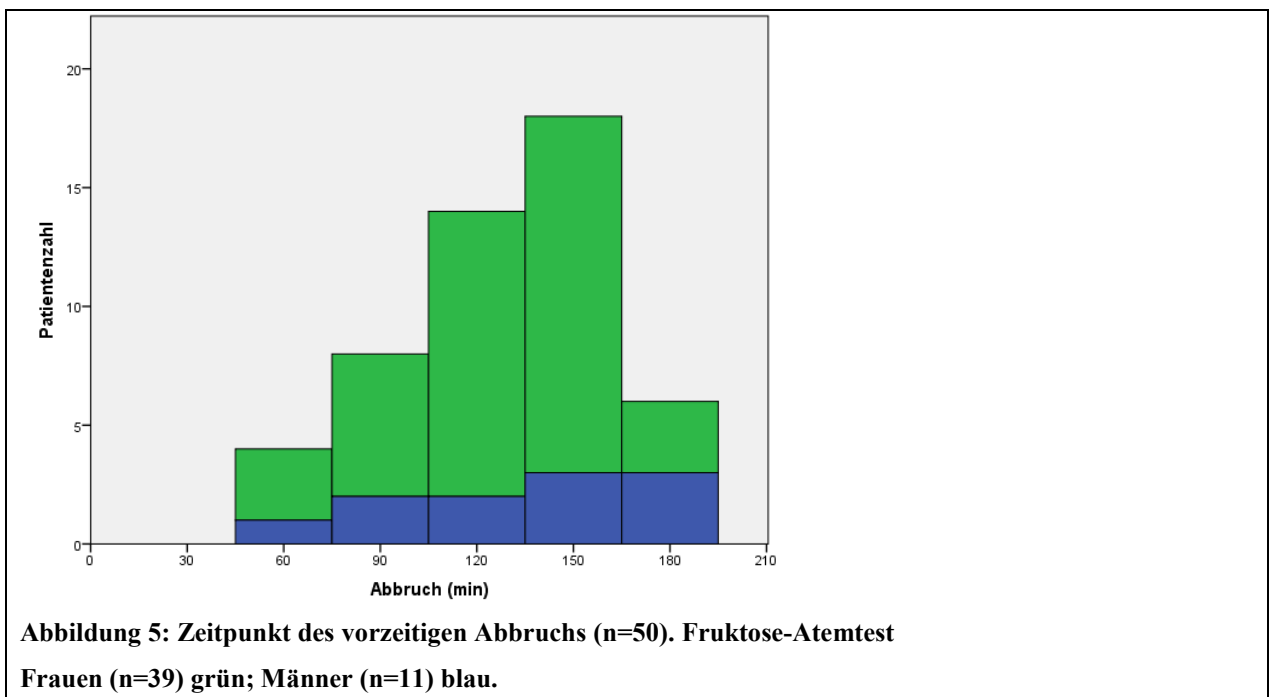
n	87
Mittelwert	40,07
Median	40,00
Modalwert	40
Schiefe	,362

Tabelle 4: Lageparameter der Altersverteilung bei Männern. Fruktose-Atemtest

Bei der Messung des Ausgangswertes der H₂-Konzentration (Baseline; $\bar{x} = 4 \pm 9 \text{ ppm}$) hatten 90,1% aller Personen einen Wert von $\leq 10 \text{ ppm}$. 6,7% (n=23) hatten bereits einen Wert $\geq 20 \text{ ppm}$ ($\tilde{x} = 27$, $\bar{x} = 31,91$) mit einem Maximum von 86 ppm (Abbildung 4).



Nicht alle Versuchsteilnehmer führten die Untersuchung bis zum Ende durch. 14,5% (n=50) der Personen beendeten sie vorzeitig, wobei bei einem bis dahin bereits positivem (d.h. pathologischen) Ergebnis des Atemtests dies in Übereinstimmung mit dem testverantwortlichen Arzt erfolgte. Männer und Frauen brachen die Untersuchung mit gleicher Wahrscheinlichkeit ab. Im Zeitraum von 120-150min liegt die höchste Abbruchquote mit 64% (Abbildung 5).

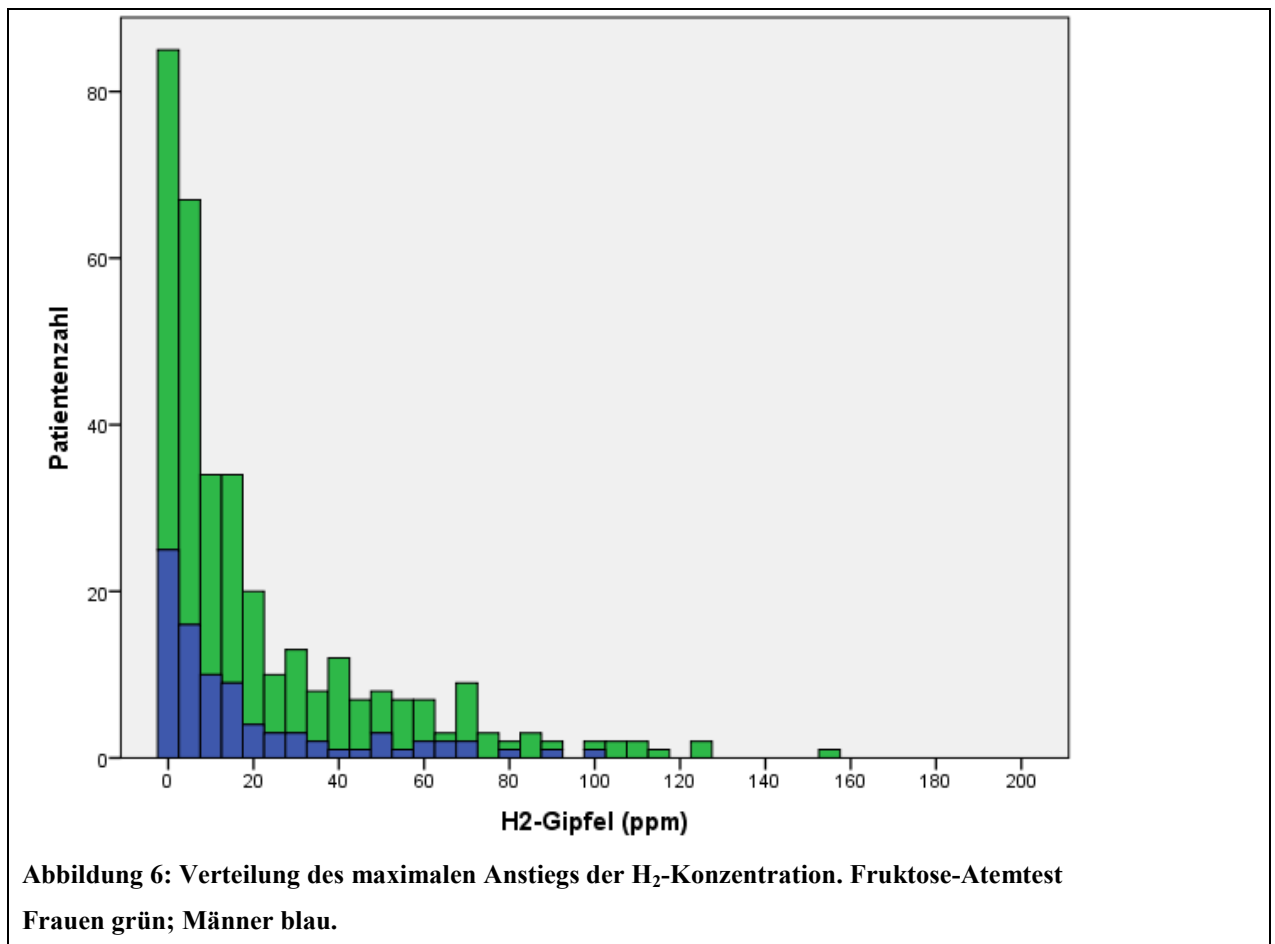


3.1.1 Analyse der Fruktose-Atemtest-Werte

3.1.1.1 H₂-Gipfel in ppm

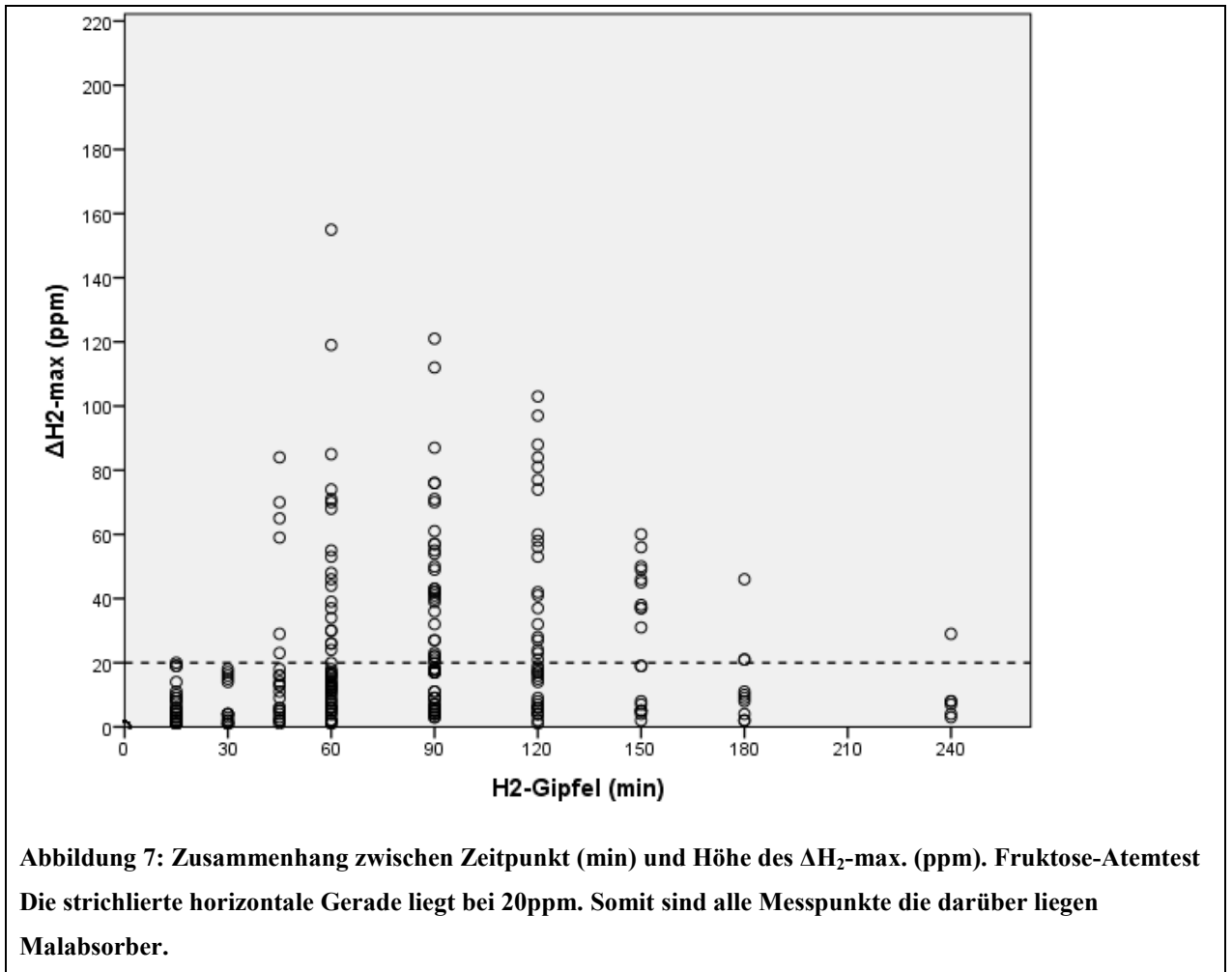
24,4% (n=84) der PatientInnen hatten während der gesamten Untersuchung keinen H₂-Anstieg in der Ausatemluft über dem Ausgangswert. Bei den restlichen PatientInnen wurde ein Anstieg von \bar{x} =26ppm (Mittelwert) bzw. \tilde{x} =16ppm (Median) und ein maximaler Anstieg von 155ppm ermittelt.

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen PatientInnenalter und H₂-Maximum(ppm) (p=0,385). Mit dem Geschlecht besteht bei der Höhe der maximalen H₂-Konzentration kein Zusammenhang (p=0,227).

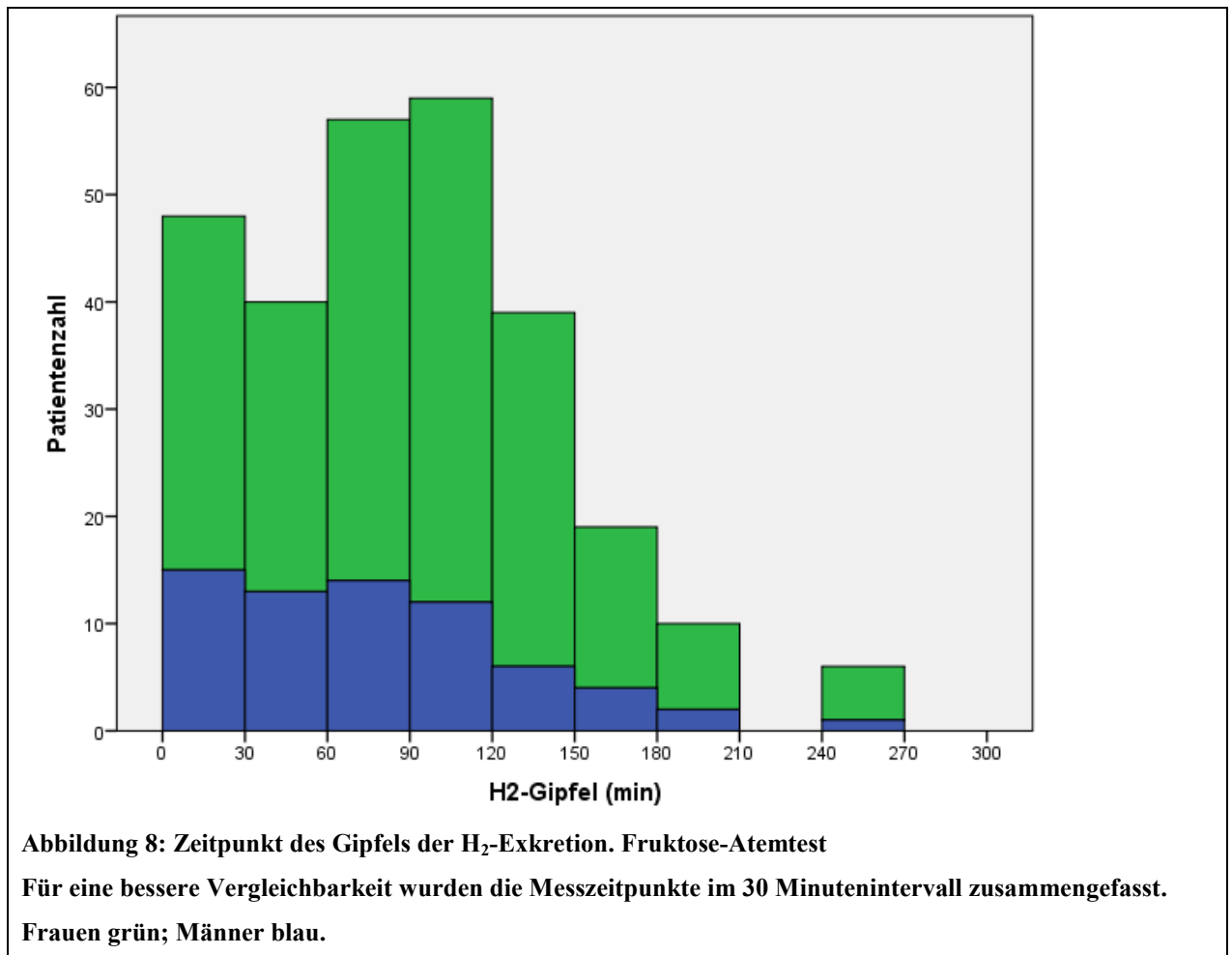


3.1.1.2 Zeitpunkt des H₂-Gipfels beim Atemtest

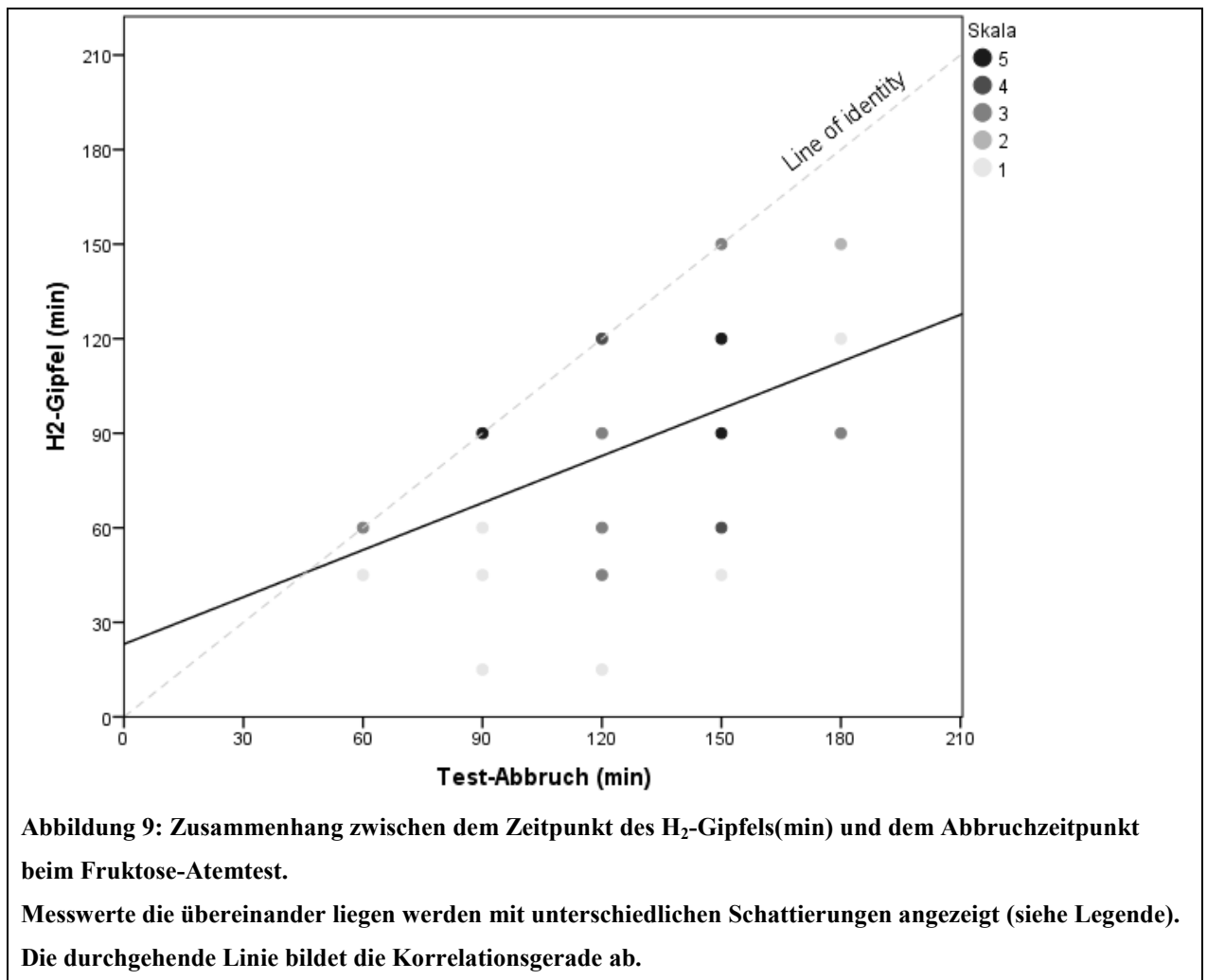
Vergleicht man den Zeitpunkt des H₂-Gipfels und das Maximum des H₂-Anstiegs [ΔH_2 -max (ppm)], so ergibt sich eine Häufung zwischen 60min und 120min (Abbildung 7). 77,1% aller Malabsorber ($\Delta H_2 > 20$ ppm) hatten ihren H₂-Gipfel in diesem Zeitraum. Die Verteilung erfolgt keiner Normalverteilung.



Bei 18 Personen (6,5%) war bereits der Ausgangswert der höchste H₂-Messwert.
10,8% (n=30) erreichten schon nach 15 Minuten das Maximum der H₂-Konzentration.
In Abbildung 8 ist ersichtlich, dass die meisten PatientInnen zwischen 60 und 120min ihr H₂-Maximum erreichten.
Es besteht kein signifikanter Zusammenhang Alter und H₂-Gipfel(min) (p=0,464).



Bei 30% der Personen, welche die Untersuchung abbrechen (n=15), fällt der höchste gemessene H₂-Wert mit dem Zeitpunkt des Abbruchs der Untersuchung zusammen (Abbildung 9; r_s= 0,478; P<0,01). Bei den übrigen PatientInnen erfolgte der Abbruch um bis zu 90min nach deren H₂-Gipfel(min). Die Korrelationsgerade ist gegenüber der „line of identity“ nach rechts verschoben, was zeigt, dass die Mehrzahl der PatientInnen den Test nach Überschreiten des H₂-Gipfels abbrechen.



3.1.1.3 Prävalenz der inkompletten Fruktoseabsorption („Fruktosemalabsorption“; FM)

Würde man den Grenzwert für eine Malabsorption mit $\Delta H_2 \geq 10 \text{ ppm}$ definieren, hätten 148 (43,0%) der untersuchten PatientInnen eine FM.

Der Atemtest stieg bei 26,7% (n=92) um zumindest 20ppm ($\Delta H_2 > 20 \text{ ppm}$) an. Nach 45min wurde bei 41,3% eine erstmalige Erhöhung um mindestens 20ppm im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt (Tabelle 5). Nach 240min hatte nur ein einziger Patient seinen erstmaligen diagnostischen H_2 -Anstieg. Dieser Patient entwickelte jedoch keine Symptome.

Die Häufigkeit der inkompletten Fruktoseabsorption (FM) betrug bei Frauen 28% (n=72) und bei Männern 23% (n=20). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p=0,36). Der Median (\tilde{x}) des Beginns des H_2 -Anstiegs liegt bei Frauen bei 60min und bei Männern bei 45min (p=0,15). Alle männlichen Malabsorber hatten einen ersten H_2 -Anstieg innerhalb der ersten 120min (Abbildung 10).

	n	Prozent (abs.)	Prozent (rel.)	Kumulative Prozente
$\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$ (min): 15	2	,6	2,2	2,2
30	15	4,4	16,3	18,5
45	21	6,1	22,8	41,3
60	22	6,4	23,9	65,2
90	21	6,1	22,8	88,0
120	5	1,5	5,4	93,5
150	2	,6	2,2	95,7
180	3	,9	3,3	98,9
240	1	,3	1,1	100,0
Summe:	92	26,7	100,0	
Gesund:	252	73,3		
Gesamtsumme	344	100,0		

Tabelle 5: Zeitpunkt des $\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$ (min). Fruktose-Atemtest

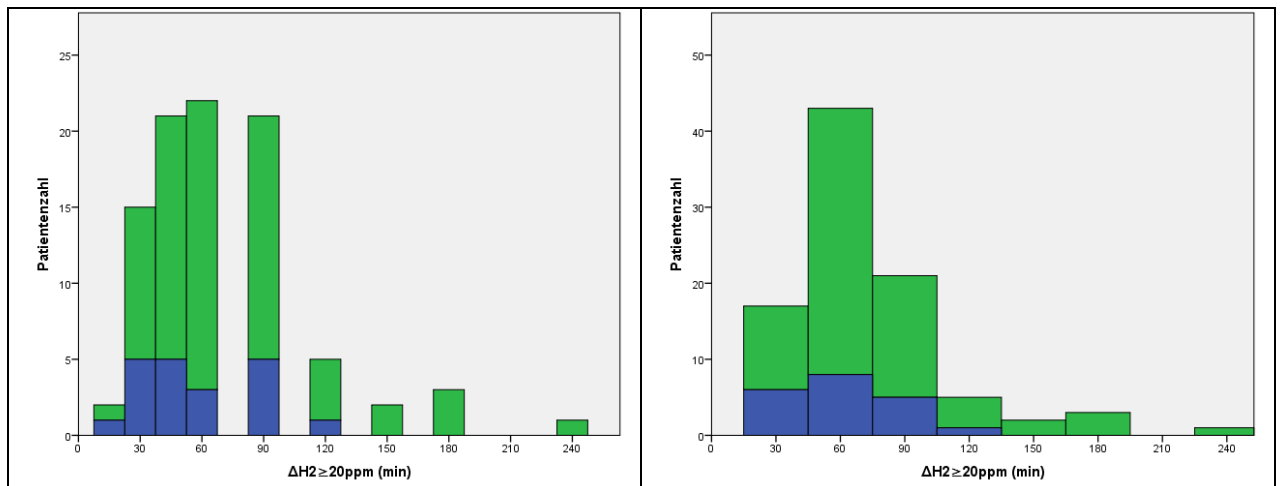


Abbildung 10: Zeitpunkt des ersten Anstiegs der H₂-Atemkonzentration um ≥ 20 ppm ($\Delta H_2 \geq 20$ ppm).

Fruktose-Atemtest

Im Diagramm links sind die Ergebnisse dargestellt wie sie bei den Messungen erhoben wurden. Im rechten Diagramm bildet jede Säule ein 30-Minuten Intervall um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Frauen grün; Männer blau.

Bei 29 (28,3%) PatientInnen mit FM war der Zeitpunkt des ersten Anstiegs der H₂-Konzentration über 20ppm [$\Delta H_2 > 20$ ppm (min)] gleichzeitig auch schon der Zeitpunkt des H₂-Gipfels (min). Die Dauer vom Anstieg der H₂-Konzentration über 20ppm bis zum H₂-Gipfel betrug im Mittel $\bar{x} = 38,4$ min ($\tilde{x} = 30$ min). Die maximale zeitliche Verzögerung des H₂-Gipfels gegenüber dem ersten Anstieg der H₂-Konzentration über 20ppm betrug 120min.

PatientInnen mit FM hatten im Mittel nach $\bar{x} = 97$ min ihren H₂-Gipfel. Dieser korreliert mit dem Zeitpunkt $\Delta H_2 \geq 20$ ppm(min) signifikant ($r_s = 0,658$; $p < 0,01$).

$\Delta H_2 \geq 20$ ppm(min) korreliert ebenfalls mit dem H₂-Gipfel(ppm) ($r_s = -0,517$; $p < 0,01$).

8 Personen (34,8%), die am Beginn der Untersuchung eine erhöhte H₂-Konzentration in der Ausatemluft (≥ 20 ppm) zeigten, hatten eine Malabsorption ($r_s = 0,148$; $p < 0,01$).

Die Abbruchrate unter den Malabsorbern lag bei 50%, wobei davon mehr als die Hälfte schon in den ersten 120min den Test beendeten.

Das Alter der PatientInnen mit Malabsorption wurde in 10-Jahres-Gruppen zusammengefasst (Tabelle 6). Bei den PatientInnen zwischen 60 und 69 Jahren hatten nur 12,5% eine FM. In der Gruppe der über 70 jährigen – mit einer sehr kleinen Stichprobenanzahl von n=7 – steigt die Häufigkeit an Malabsorber wieder auf 28,6%. Fasst man alle TeilnehmerInnen über dem 60. Lebensjahr zusammen, so haben 16,1% eine Malabsorption.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen PatientInnenalter und der Prävalenz der FM festgestellt werden ($p=0,308$). Auch beim Zeitpunkt des Erreichens von $\Delta 20\text{ppm}$ bestand kein Einfluss des Alters ($p=0,641$).

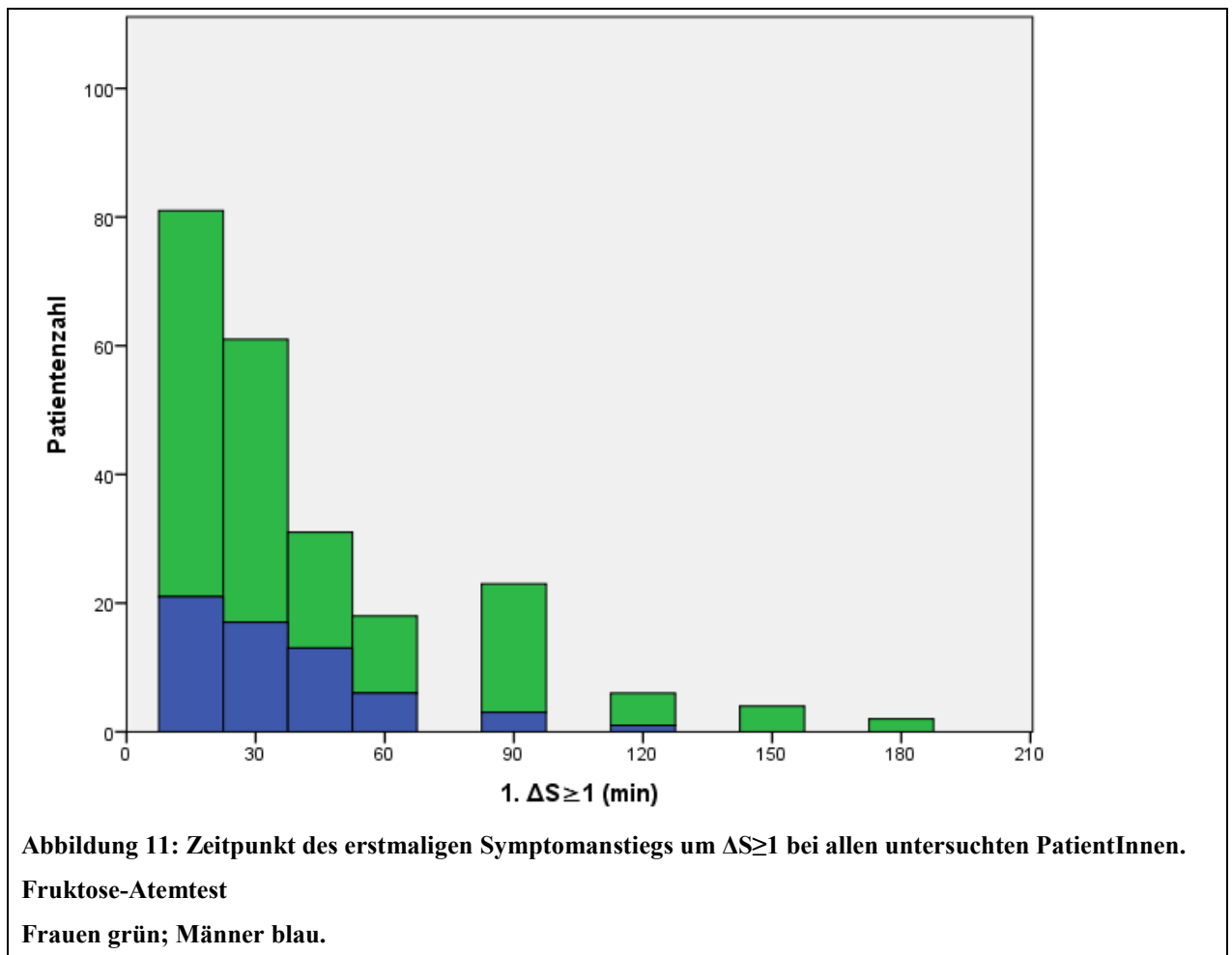
Alter (J)	Fälle					
	$\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$		$\Delta H_2 < 20\text{ppm}$		Gesamtsumme	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
bis 29	34	27,9%	88	72,1%	122	100,0%
30-39	19	29,7%	45	70,3%	64	100,0%
40-49	22	27,8%	57	72,2%	79	100,0%
50-59	12	25,0%	36	75,0%	48	100,0%
60-69	3	12,5%	21	87,5%	24	100,0%
über 70	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%

Tabelle 6: Ergebnisse des Fruktose-Atemtests in Abhängigkeit vom Alter.
($\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$ entspricht einer Fruktosemalabsorption)

3.1.2 Analyse der Symptome

3.1.2.1 $\Delta S \geq 1$

Die Variable $\Delta S \geq 1$ beschreibt einen erstmaligen Symptomanstieg um 1 im Vergleich zum Ausgangswert. Von allen Untersuchten beschrieben 65,7% (n=226) einen Anstieg um $\Delta S \geq 1$ – bei den männlichen Personen waren es sogar 70,1%. Ein Symptomanstieg von $\Delta S \geq 1$ trat bereits in 35,8% nach 15min und kumulativ 62,8% nach 30min auf (Abbildung 11). Während bei den Männern die Häufigkeit kontinuierlich abnimmt, kann bei den Frauen nach 90min ein nochmaliger Häufigkeitsgipfel von 12,9% (n=20) beobachtet werden.



Bei PatientInnen mit einem erhöhten H_2 -Ausgangswert ($> 20\text{ppm}$) war in 65,2% ein $\Delta S \geq 1$ messbar, der bei 46,7% bereits in den ersten 15min angegeben wurde.

Ein zweiter Symptomanstieg um $\Delta S \geq 1$ konnte bei 7,8% (n=27) der PatientInnen beobachtet werden. Die Symptomkurve dieser Personen war somit zweigipfelig.

3.1.2.2 Fruktoseintoleranz („Fruktoseunverträglichkeit“; FIT)

Fruktoseintoleranz wurde, wie in Kapitel 2.4 beschrieben, als Symptomanstieg um mindestens 2 ($\Delta S \geq 2$) im Vergleich zum Ausgangswert definiert. Von den 344 PatientInnen erfüllten 37,2% (n=128) diese Bedingung (Tabelle 7; Abbildung 12).

	n	Prozent (abs.)	Prozent (rel.)	Kumulative Prozente
Intoleranz (min): 15	17	4,9	13,3	13,3
30	21	6,1	16,4	29,7
45	20	5,8	15,6	45,3
60	21	6,1	16,4	61,7
90	27	7,8	21,1	82,8
120	13	3,8	10,2	93,0
150	3	,9	2,3	95,3
180	4	1,2	3,1	98,4
240	2	,6	1,6	100,0
Summe	128	37,2	100,0	
Gesund:	216	62,8		
Gesamtsumme:	344	100,0		

Tabelle 7: Zeitpunkt der FIT ($\Delta S \geq 2$). Fruktose-Atemtest

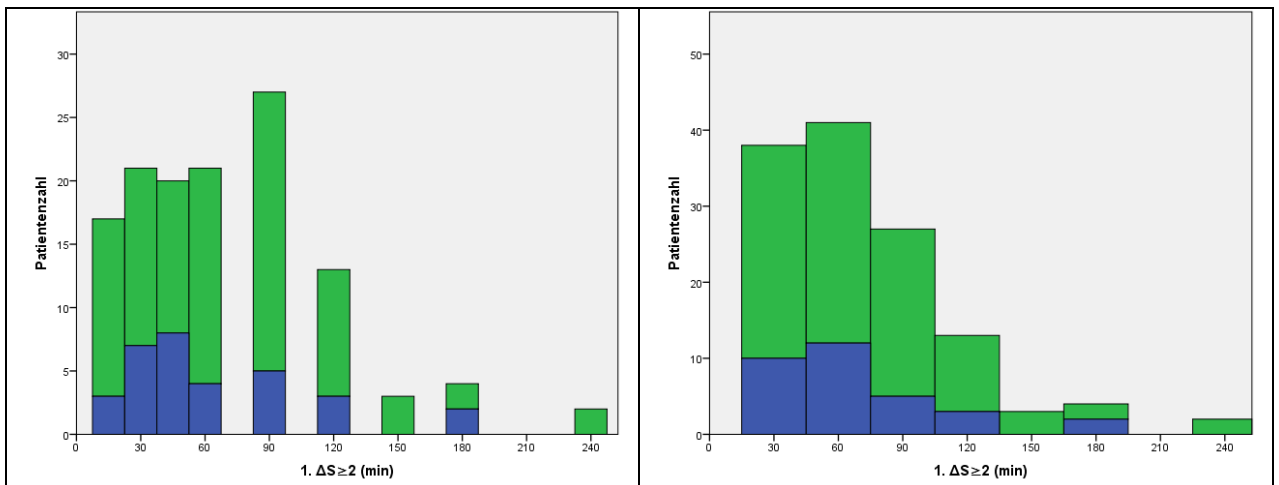


Abbildung 12: Zeitpunkt des Eintretens der FIT ($\Delta S \geq 2$). Fruktose-Atemtest

Im Diagramm links sind die Ergebnisse dargestellt wie sie bei den Messungen erhoben wurden. Im rechten Diagramm bildet jede Säule ein 30-Minuten Intervall um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Frauen grün; Männer blau.

13,3% der PatientInnen mit FM hatten schon nach 15min einen Symptomanstieg $\Delta S \geq 2$. Nach den ersten 45min waren bereits insgesamt 45,3% positiv. Nach 240min zeigten nur 2 Personen (1,6% aller Intoleranten) ihren Symptomanstieg. Keiner dieser beiden Personen ist gleichzeitig auch Malabsorber.

Es wurde weder ein signifikanter Prävalenzunterschied zwischen Frauen (n=96; 37,4%) und Männern (n= 32; 36,8%) für FIT noch ein Unterschied beim Zeitpunkt des Auftretens der Symptome festgestellt.

Personen, die einen erhöhten Ausgangswert (≥ 20 ppm) zu Untersuchungsbeginn zeigten, waren zu 43,5% (n=10) fruktoseintolerant. Von den 50 PatientInnen, die die Untersuchung abbrachen, zeigten 66% eine FIT.

9 Personen mit FIT (2,6%) hatten einen zweiten Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$.

Das Alter der PatientInnen hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit der FIT ($p=0,476$) (Tabelle 8) oder auf den Zeitpunkt der Symptomentwicklung (Abbildung 13).

Alter (J)	Fälle					
	$\Delta S \geq 2$		$\Delta S < 2$		Gesamtsumme	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
bis 29	50	41,0%	72	59,0%	122	100,0%
30-39	22	34,4%	42	65,6%	64	100,0%
40-49	25	31,6%	54	68,4%	79	100,0%
50-59	21	43,8%	27	56,3%	48	100,0%
60-69	8	33,3%	16	66,7%	24	100,0%
über 70	2	28,6%	5	71,4%	7	100,0%

Tabelle 8: Häufigkeit der FIT ($\Delta S \geq 2$) in Abhängigkeit vom Alter. Fruktose-Atemtest

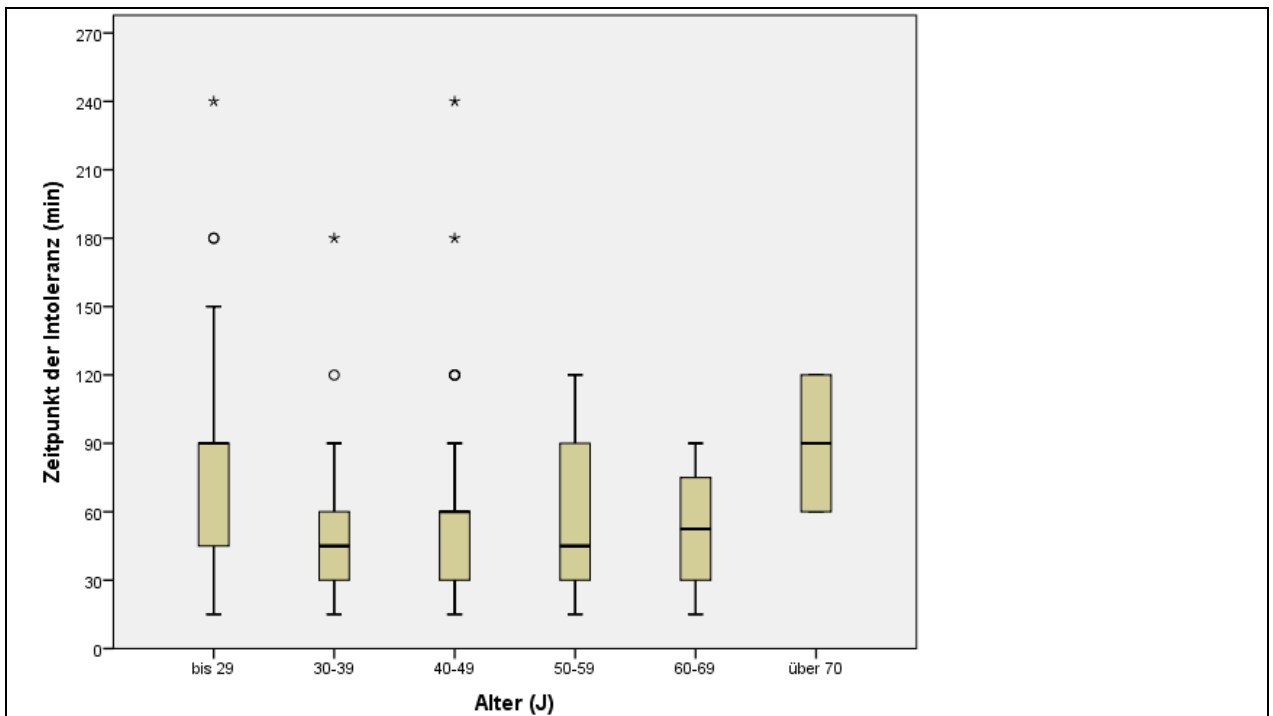


Abbildung 13: Zeitpunkt der FIT bezogen auf das Alter im 10-Jahres-Intervall. Fruktose-Atemtest
 Ausreißer (°) sind Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5-fachen und dem 3-fachen der Boxhöhe liegen. Bei extremen Werten (*) beträgt der Abstand mehr als das 3-fache.

3.1.2.3 Diarrhoe

In Tabelle 9 ist das Auftreten von Diarrhoe während des Fruktose-Atemtests zusammengefasst. Bei 13 Personen (3,8% aller PatientInnen) trat eine Diarrhoe auf (\bar{x} =71min; \tilde{x} =60min). Vor allem im Zeitraum von 45-90min wurde eine Diarrhoe berichtet (83%). 10 von 13 (76,9%) PatientInnen hatten auch einen Anstieg der subjektiven Symptome um $\Delta S \geq 2$. Auch bei diesen manifestierte sich die Diarrhoe frühestens 45min jedoch spätestens 90min nach Fruktoseeinnahme.

38,5% (n=5) PatientInnen hatten eine Diarrhoe ohne einem H_2 -Anstieg um $\Delta H_2 \geq 20$ ppm (Tabelle 9).

Die restlichen 8 PatientInnen hatten nach $\tilde{x} = 45$ min eine FM. Der Altersdurchschnitt lag bei 34,8 Jahren und somit leicht unter dem Gesamtdurchschnitt (36,95 Jahre). Von den Diarrhoe-PatientInnen waren 6 männlich (18,8% aller Intoleranten) und 7 weiblich (7,3% aller Intoleranten). 3 Personen beendeten den Test vorzeitig.

		Diarrhoe		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	8 2,3%	84 24,4%	92 26,7%
	Nein	5 1,5%	247 71,8%	252 73,3%
Gesamt:		13 3,8%	331 96,2%	344

Tabelle 9: Diarrhoe und Malabsorption. Fruktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

3.1.3 Zusammenhang zwischen Fruktose-Atemtest und Symptomen

3.1.3.1 Symptome und Malabsorption

Im Vergleich zur gesamten PatientInnengruppe mit 65,7% (n=226) beschrieben 85,9% (n=79) der Malabsorber einen geschlechtsunabhängigen Symptomanstieg um $\Delta S \geq 1$. Von denen berichten 35,4% (n=28) in den ersten 15min über Symptome. Ein zweiter, jedoch deutlich kleinerer Häufigkeitsgipfel (12,7%; n=10) lässt sich nach 90min erkennen. 14,1% der Malabsorber waren vollständig symptomfrei.

65,0% (n=147) der PatientInnen mit $\Delta S \geq 1$ haben keine FM.

		Symptome ($\Delta S \geq 1$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	79	13	92 26,7%
	Nein	147	105	252 73,3%
Gesamt:		226 65,7%	118 34,3%	344

Tabelle 10: Symptome ($\Delta S \geq 1$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

FIT und FM korrelieren signifikant ($p \leq 0,01$; $r_s = 0,201$). 53,3% ($n=49$) der malabsorbierenden Versuchspersonen gaben einen Symptomanstieg $\Delta S \geq 2$ an und waren somit intolerant und Malabsorber (Tabelle 11). Von diesen klagten 44,9% über einen signifikanten Anstieg um $\Delta S \geq 2$ in den ersten 45min. Bei den Männern wurde nach 90min kein Erstauftreten von FIT mehr festgestellt (Abbildung 14). Ein Patient hatte nach 4h einen H_2 -Anstieg um $\Delta 20$ ppm. Dieser war jedoch gänzlich symptomfrei.

		Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	49 14,2%	43 12,5%	92 26,7%
	Nein	79 23,0%	173 50,3%	252 73,3%
Gesamt:		128 37,2%	216 62,8%	344

Tabelle 11: FIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

- 53,3% ($n=49$) der PatientInnen mit FM haben eine FIT
- 61,7% ($n=79$) der PatientInnen mit FIT haben keine FM

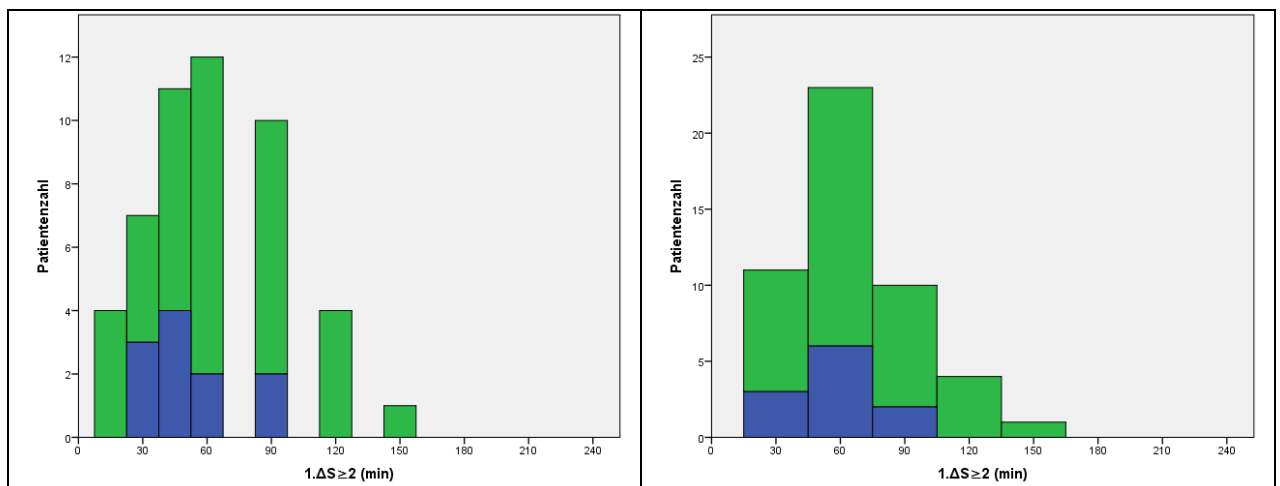


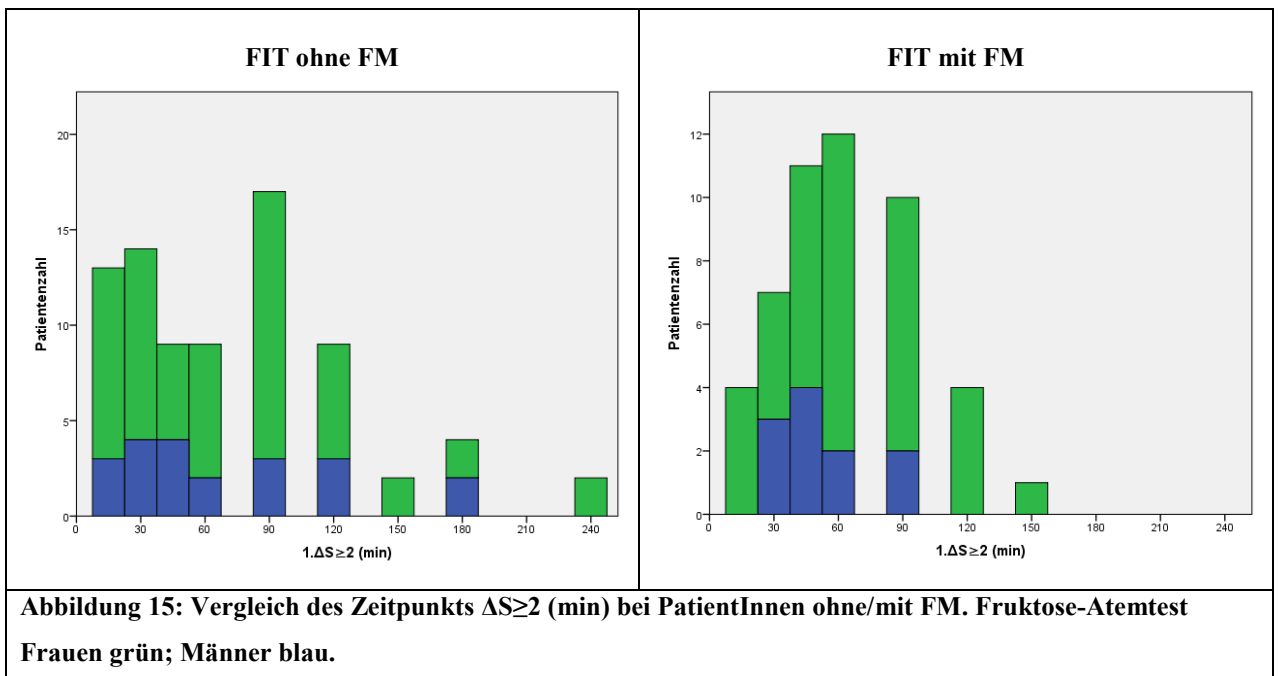
Abbildung 14: . Zeitpunkt des Eintretens der FIT ($\Delta S \geq 2$) bei PatientInnen mit FM. Fruktose-Atemtest

Im Diagramm links sind die Ergebnisse dargestellt wie sie bei den Messungen erhoben wurden. Im rechten Diagramm bildet jede Säule ein 30-Minuten Intervall um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Frauen grün; Männer blau.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen einer FM und dem Zeitpunkt des Symptomanstiegs $\Delta S \geq 2$ ($p=0,752$). PatientInnen mit FM hatten einen früheren Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$ ($\bar{x}=62\text{min}$) als PatientInnen ohne FM ($\bar{x}=72\text{min}$) (Tabelle 12; Abbildung 15). Der Median ($\tilde{x}=60\text{min}$) war jedoch bei beiden ident.

	$\Delta S \geq 2$ (min) ohne FM	$\Delta S \geq 2$ (min) mit FM
Mittelwert \bar{x}	72	62
Median \tilde{x}	60	60
Standardabweichung SD	53	32

Tabelle 12: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen ohne/mit FM. Fruktose-Atemtest



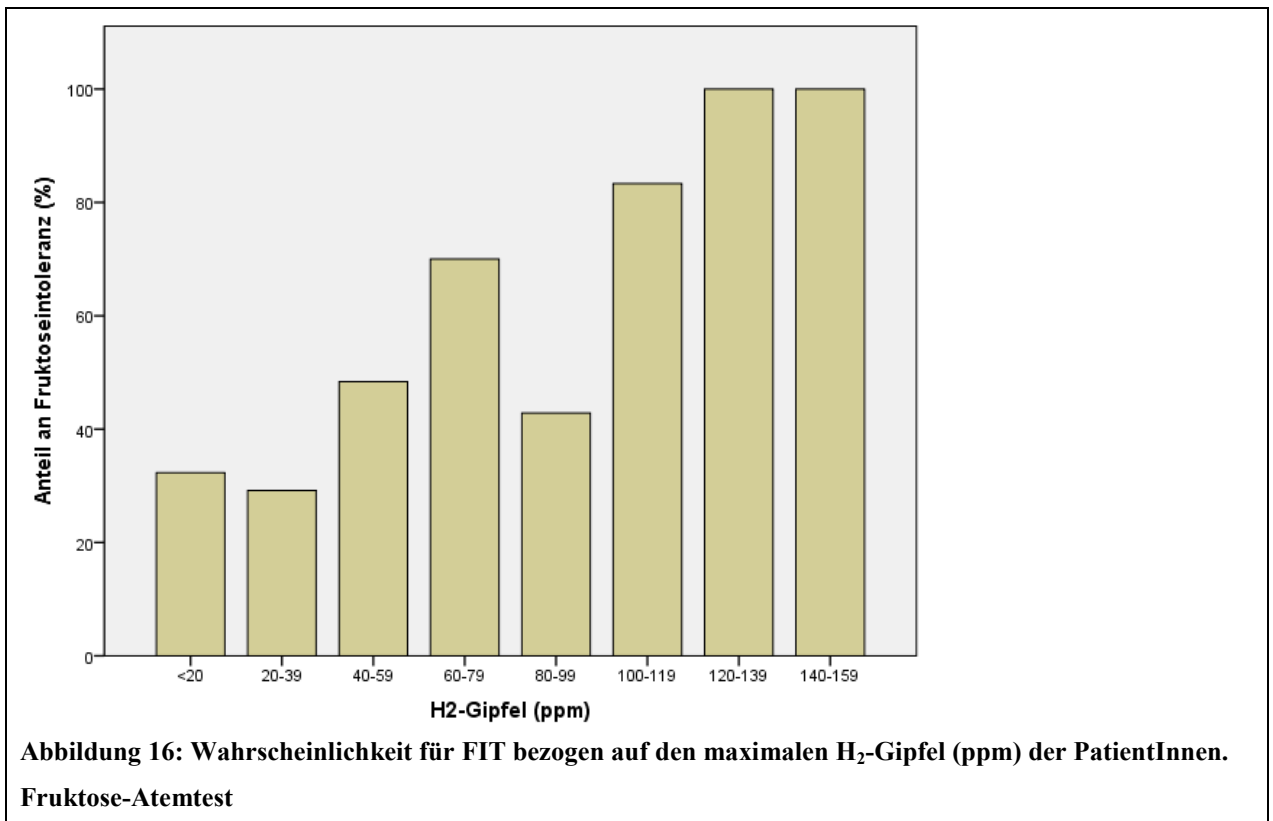
Bei den PatientInnen mit FIT und FM korrelieren der Zeitpunkt der FIT ($\bar{x}=62\text{min}$; $\tilde{x}=60\text{min}$) und der Zeitpunkt der FM ($\bar{x}=62\text{min}$; $\tilde{x}=60\text{min}$) signifikant ($r_s=0,338$; $p=0,02$). Das Vorhandensein einer FIT führt zu keiner Änderung des Zeitpunktes der FM(min).

Von den 13 PatientInnen mit Diarrhoe waren 8 Malabsorber (61,5%). Die orozökale Transitzeit ($\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$ in min) bei PatientInnen mit Diarrhoe ist nicht signifikant kürzer als bei den restlichen Malabsorbieren ($\tilde{x}=45\text{min}$). Die Zeitpunkte von $\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$ und von Diarrhoe zeigten keine signifikante Korrelation ($p=0,667$).

3.1.3.2 H₂-Gipfel(ppm) und Symptome

Zwischen H₂-Gipfel (ppm) und Zeitpunkt des Symptomanstiegs ($\Delta S \geq 1$) besteht kein Zusammenhang ($p=0,49$).

Abbildung 16 zeigt, dass mit zunehmendem H₂-Gipfel(ppm) die Wahrscheinlichkeit von FIT anstieg ($r_s=0,232$; $p \leq 0,01$). Wenn nur PatientInnen mit einem Gipfel ≥ 20 ppm eingeschlossen werden, besteht ein größerer signifikanter Zusammenhang ($r_s=0,392$; $p \leq 0,01$). Bei PatientInnen mit FM besteht ebenfalls ein Zusammenhang zwischen H₂-Gipfel(ppm) und FIT ($r_s=0,343$; $p \leq 0,01$).



Der H₂-Gipfel(ppm) bei FM ohne FIT ($\tilde{x} = 41$ ppm) ist geringer als bei FM ($\tilde{x} = 51$ ppm) und bei FIT mit FM ($\tilde{x} = 60$ ppm). Die H₂-Gipfel(ppm) sind bei FIT ohne FM ($\tilde{x} = 6$ ppm) und PatientInnen ohne FIT ($\tilde{x} = 7$ ppm) sehr ähnlich (Tabelle 13).

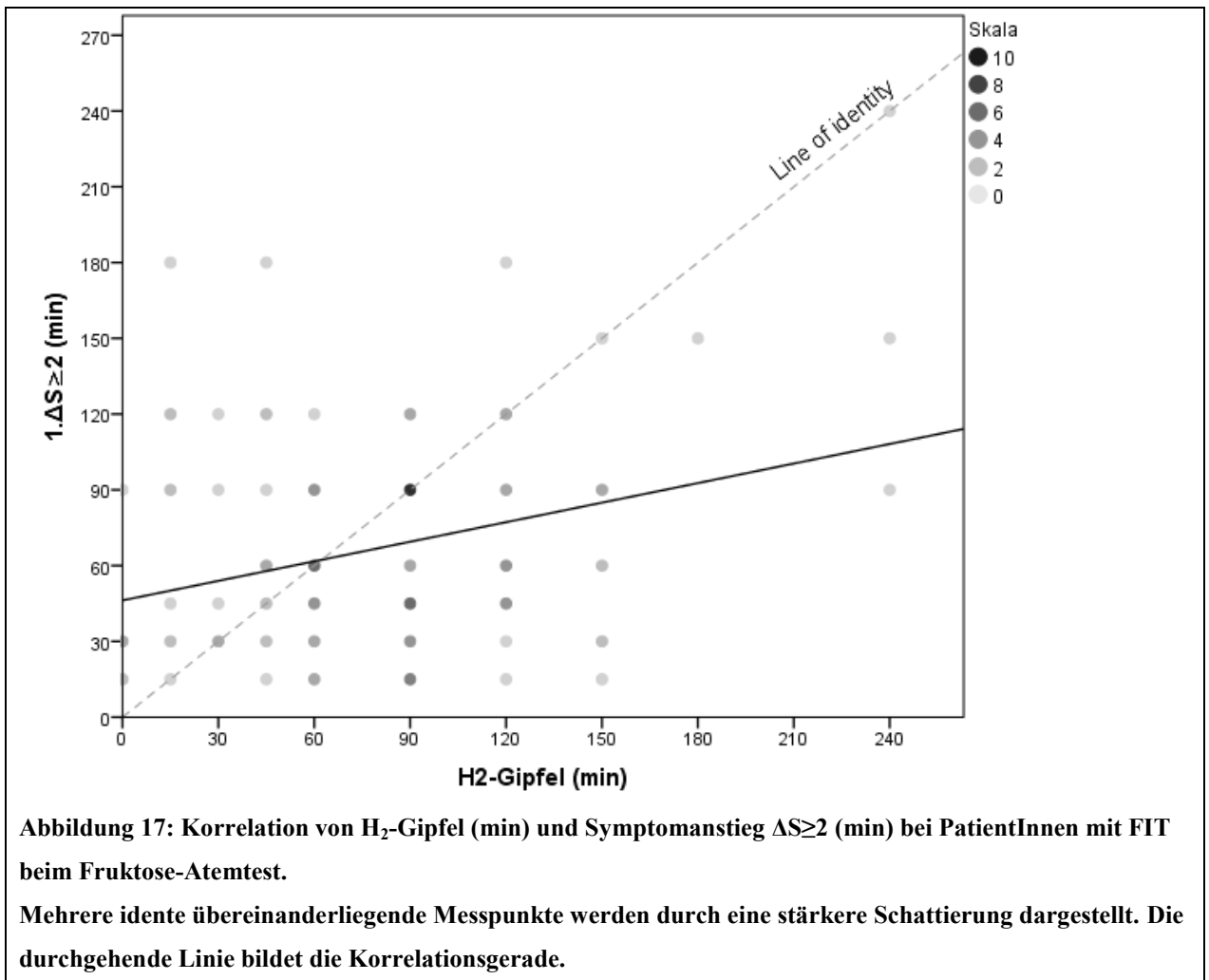
	FM gesamt	FM ohne FIT	FITmit FM	FIT ohne FM	Diarrhoe	$\Delta S < 2$	Gesamt
Mittelwert (\bar{x})	57	47	65	9	40	16	21
Median (\tilde{x})	51	41	60	6	40	7	10
SD	28	22	30	9	31	20	27

Tabelle 13: H₂-Gipfel (ppm). Fruktose-Atemtest

3.1.3.3 H₂-Gipfel (min) und Symptome

Der Zeitpunkt des H₂-Gipfels (min) korrelierte nicht mit dem Symptomanstieg $\Delta S \geq 1$ ($p=0,08$).

Vergleicht man den Zeitpunkt des H₂-Maximums mit dem Zeitpunkt von $\Delta S \geq 2$, so ergibt sich eine signifikante Korrelation nach Spearman auf dem Niveau von $p < 0,05$ ($r_s = 0,199$) (Abbildung 17). Bei der Mehrzahl der PatientInnen trat der H₂-Gipfel später auf als der Symptomanstieg. Es gab aber auch zahlreiche PatientInnen, bei denen der Symptomanstieg zeitlich deutlich später als der H₂-Gipfel war.



Als nicht-parametrischer Lagetest wurde der Wilcoxon-Vorzeichen Test für zwei verbundene Stichproben verwendet. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen bestehe. Mit diesem Test wurde bei einem Signifikanzniveau von 0,05 eine Signifikanz von $p=0,006$ ermittelt. Aus diesem Grund kann die Alternativhypothese angenommen werden – folglich besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zeitpunkt des H₂-Gipfels und Zeitpunkt des Symptomanstiegs um $\Delta S \geq 2$ auf der Schmerzskala.

Teilt man allerdings das PatientInnenkollektiv mit FIT bei Minute 45 in zwei Gruppen so zeigen sich konträre Tendenzen. Von den PatientInnen, die ihren H₂-Gipfel in den ersten 45min hatten (H₂-Gipfel ≤ 45 min), entwickelten 73% (n=24) ihre Symptome zu einem späteren Zeitpunkt. Im Gegensatz dazu hatten PatientInnen mit einem H₂-Gipfel nach 45min zu 64% (n=52) bereits zu einem früheren Zeitpunkt ihren diagnostischen Symptomanstieg ($\Delta S \geq 2$). Im Durchschnitt entwickelten beide Gruppen nach ca. 60min Symptome (Tabelle 14).

	H ₂ -Gipfel ≤ 45 min (n=33)		H ₂ -Gipfel > 45 min (n=81)	
	n	Prozent	n	Prozent
H ₂ -Gipfel später	3	9,1	52	64,2
Symptome später	24	72,7	9	11,1
Ident	6	18,2	20	24,7
\bar{x} ($\Delta S \geq 2$)	62min		65min	

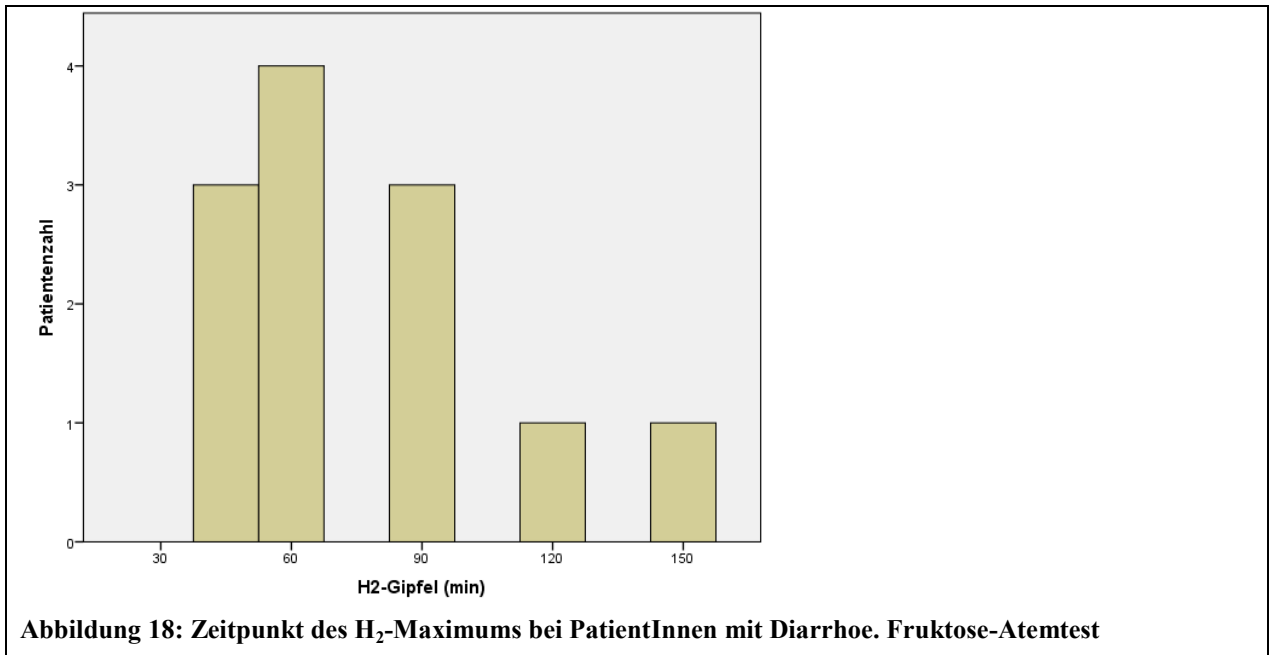
Tabelle 14: Fruktoseintolerante PatientInnen nach Zeitpunkt des H₂-Gipfels aufgeteilt. Fruktose-Atemtest

Der H₂-Gipfel(min) war bei PatientInnen mit FM signifikant später als bei PatientInnen ohne FM ($p < 0,05$; Tabelle 15).

	FM	FIT mit FM	FIT ohne FM	Diarrhoe	$\Delta S < 2$	Gesamt
Mittelwert (\bar{x})	97	95	68	76	75	77,4
Median (\tilde{x})	90	90	60	60	60	60

Tabelle 15: H₂-Gipfel (min). Fruktose-Atemtest

Von den 13 PatientInnen mit Diarrhoe hatten 58,3% (n=7) innerhalb der ersten Stunde das H₂-Maximum (Abbildung 18) erreicht. Im Vergleich dazu waren 46,2% (n=48) der PatientInnen mit FIT ohne Diarrhoe.



Diarrhoe trat bei PatientInnen mit einer FM in 8,7% (n=8) auf (\bar{x} =75min). 3 Malabsorber mit Diarrhoe klagten über diese bereits in den ersten 45min.

3.1.4 Abbruch des Fruktose-Atemtests

Bei einer Gesamtzahl von 344 PatientInnen beendeten 50 (15% der Frauen, 13% der Männer) die Untersuchung vorzeitig. Von diesen erreichten 92% (n=46) ein $\Delta 20$ ppm und waren somit Malabsorber (Tabelle 16). 98% (n=49) berichteten über einen Symptomanstieg von $\Delta S \geq 1$. Auch eine FIT war mit 66% (n=33) deutlicher häufiger als in der gesamten Untersuchungsgruppe (37%). Insgesamt waren 3 Personen darunter, die weder eine FM noch eine FIT hatten.

		Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	32	14	46
	Nein	1	3	4
Gesamt:		33	17	50

Tabelle 16: Symptome ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm bei den PatientInnen, die die Untersuchung vorzeitig beendeten. Fruktose-Atemtest

3.2 Laktose-Ergebnisse

497 PatientInnen wurden zum Laktose-Atemtest zugewiesen. Von diesen waren 72% (n=358) weiblich. Die PatientInnen waren zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 18 und 78 Jahren alt ($\bar{x} = 37,0 \pm 14,7$ Jahre). Die Tabelle 17 zeigt das mittlere Alter der männlichen und weiblichen PatientInnen.

	n	Prozent	Alter (J), $\bar{x} \pm SD$
männlich	139	28,0	37±15
weiblich	358	72,0	37±15
Gesamtsumme	497	100,0	37±15

Tabelle 17: Am Laktose-Atemtest teilnehmende PatientInnen.

Die Kurve der Altersverteilung ist jedoch unterschiedlich. Die Männer haben einen Gipfel zwischen 18. und 40. Lebensjahr. In diesem Zeitraum liegen 68,3% aller Teilnehmer (Abbildung 20). Bei den Frauen hingegen gibt es einen Gipfel zwischen 18. und 30. Lebensjahr mit 46,4% und einen weiteren Altersgipfel im 5. Lebensjahrzehnt mit 20,9% (Abbildung 19). Das Alter der PatientInnen ist nicht normalverteilt.

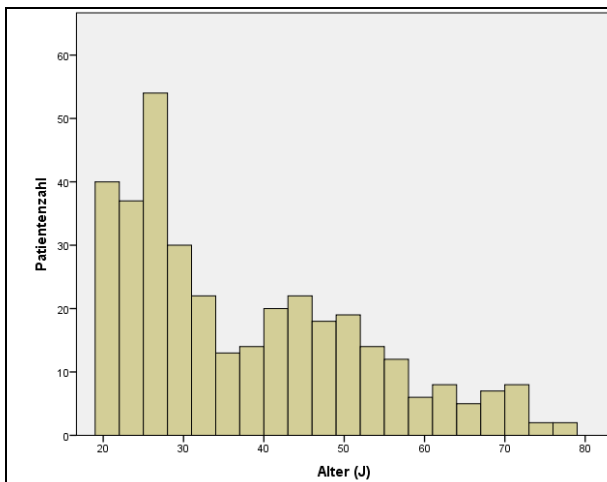


Abbildung 19: Altersverteilung der weiblichen Teilnehmerinnen. Laktose-Atemtest

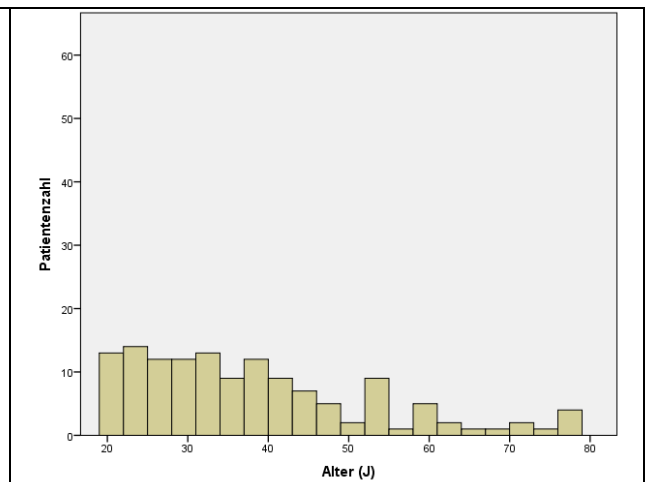


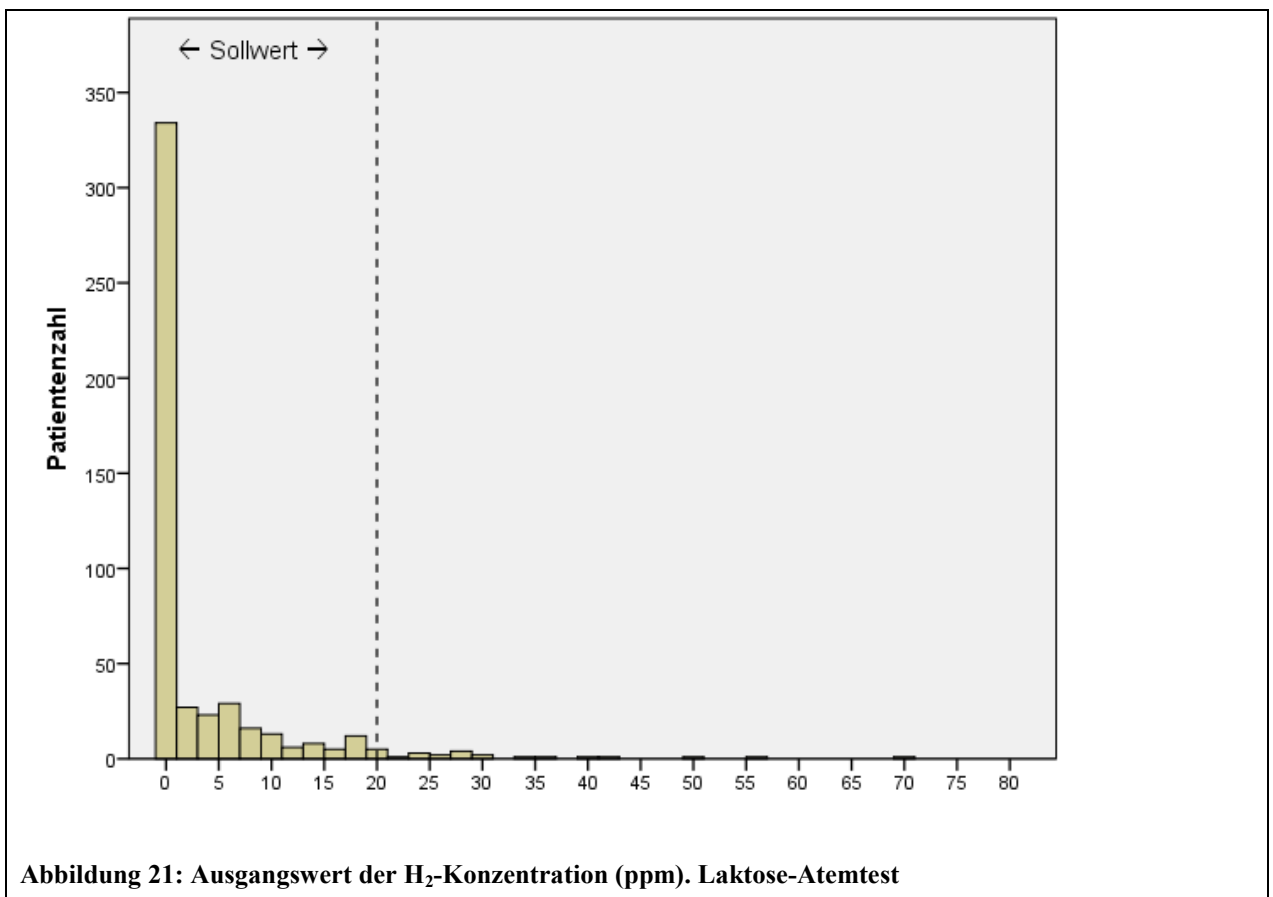
Abbildung 20: Altersverteilung der männlichen Teilnehmer. Laktose-Atemtest

Wie in Tabelle 18 ersichtlich, wurden im Durchschnitt 92 Personen pro Jahr bzw. 7,6 Personen pro Monat auf LIT getestet, wobei die jährliche Anzahl keine großen Schwankungen aufwies. In den Jahren 2009 und 2014 liegt kein GanzjahrespatientInnen gut vor.

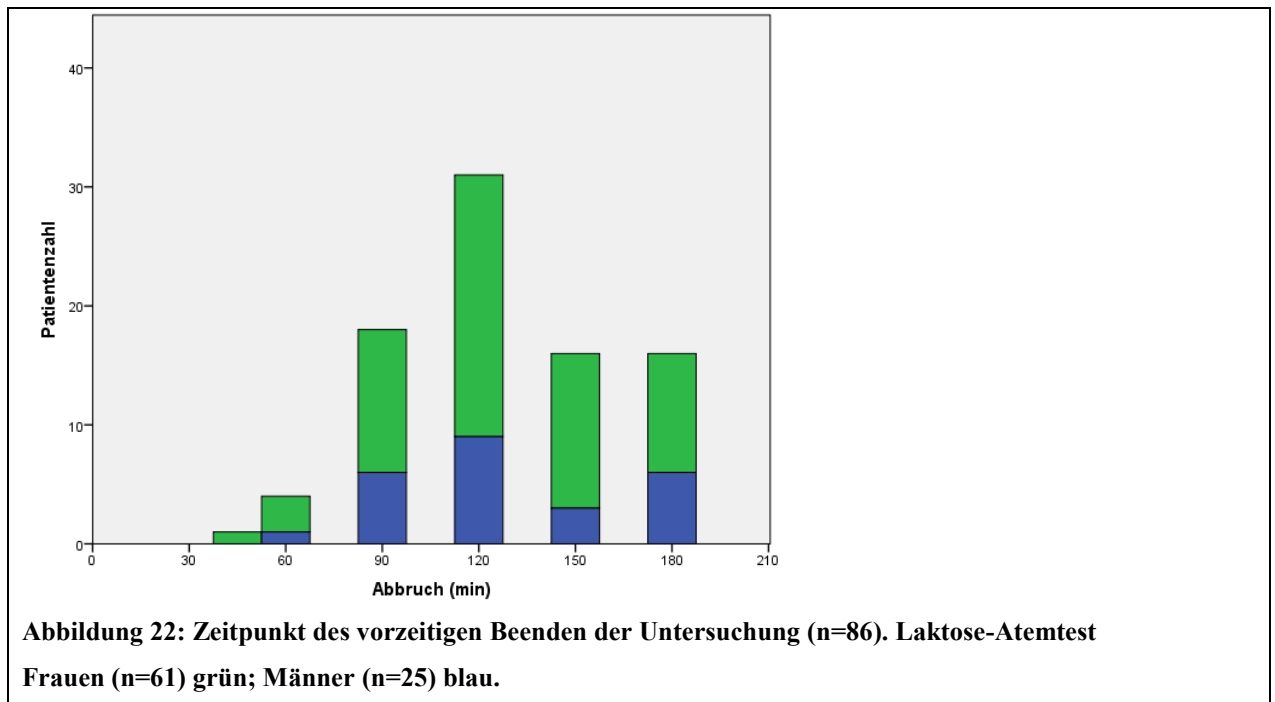
	n	Prozent	n/Monat
2009* (ab 1.4.)	66	13,3	7,3
2010	106	21,3	8,8
2011	91	18,3	7,6
2012	91	18,3	7,6
2013	82	16,5	6,8
2014* (bis 31.8.)	61	12,5	7,6
Gesamtsumme	497	100,0	

Tabelle 18: Anzahl an Testpersonen im Jahr (* kein Ganzjahreszeitraum). Laktose-Atemtest

Der H₂-Ausgangswert (Baseline; $\bar{x} = 4 \pm 8$ ppm) war bei 67,2% der PatientInnen 0ppm und bei 88,9% ≤ 10 ppm. Es gab jedoch auch einige Ausreißer. Insgesamt zeigten 4,0% (n=20) schon zu Beginn einen H₂-Wert ≥ 20 ppm, und zwar dreimal so viele Frauen als Männer (5% zu 1,4%). Der höchste gemessene Ausgangswert betrug 69ppm (Abbildung 21).



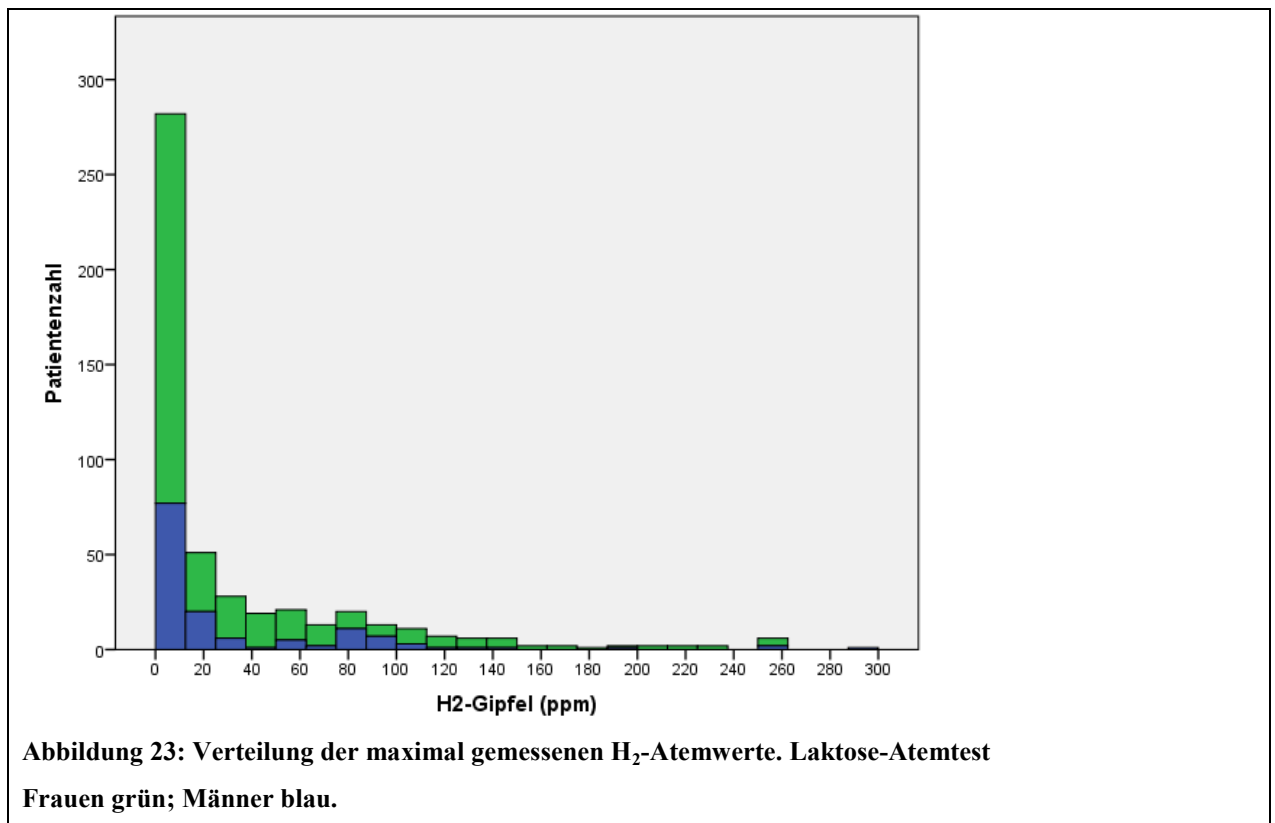
17,3% der PatientInnen (n=86) beendeten die Untersuchung vorzeitig. Frauen und Männer sind darunter gleichermaßen vertreten. Die ersten beendeten bereits nach 45min den Test; die meisten jedoch nach 90 oder 180min (Abbildung 22).



3.2.1 Analyse der Laktose-Atemtest-Werte

3.2.1.1 H₂-Gipfel in ppm

Von 497 Personen zeigten 25,4% (n=126) während der Untersuchung keinen H₂-Anstieg in der Ausatemluft. Bei den restlichen PatientInnen wurde ein Anstieg von \bar{x} =33ppm bzw. \tilde{x} =8ppm und ein maximaler Anstieg von 288ppm ermittelt (Abbildung 23). Etwa die Hälfte der PatientInnen (53,9%) hatte einen Wert ≤ 10 ppm und 64% waren ≤ 20 ppm. Die Höhe der maximalen H₂-Konzentration ist unabhängig vom Geschlecht (p=0,788) und Alter (p=0,86).



3.2.1.2 Zeitpunkt des H₂-Gipfels beim Atemtest

Vergleicht man den Zeitpunkt des H₂-Gipfels und das Maximum des H₂-Anstiegs [$\Delta H_2\text{-max}$ (ppm)], so ergibt sich eine Häufung zwischen 90min und 180min (Abbildung 24). 80,7% aller Malabsorber ($\Delta H_2 > 20\text{ppm}$) hatten ihren H₂-Gipfel in diesem Zeitraum.

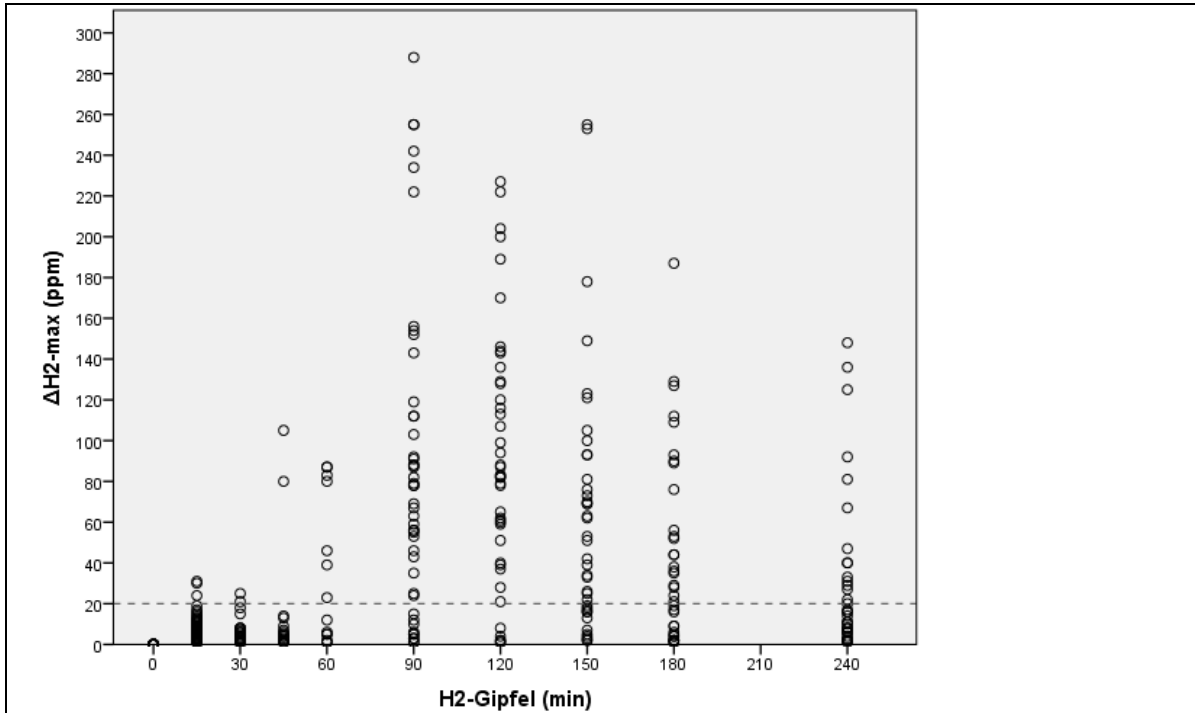
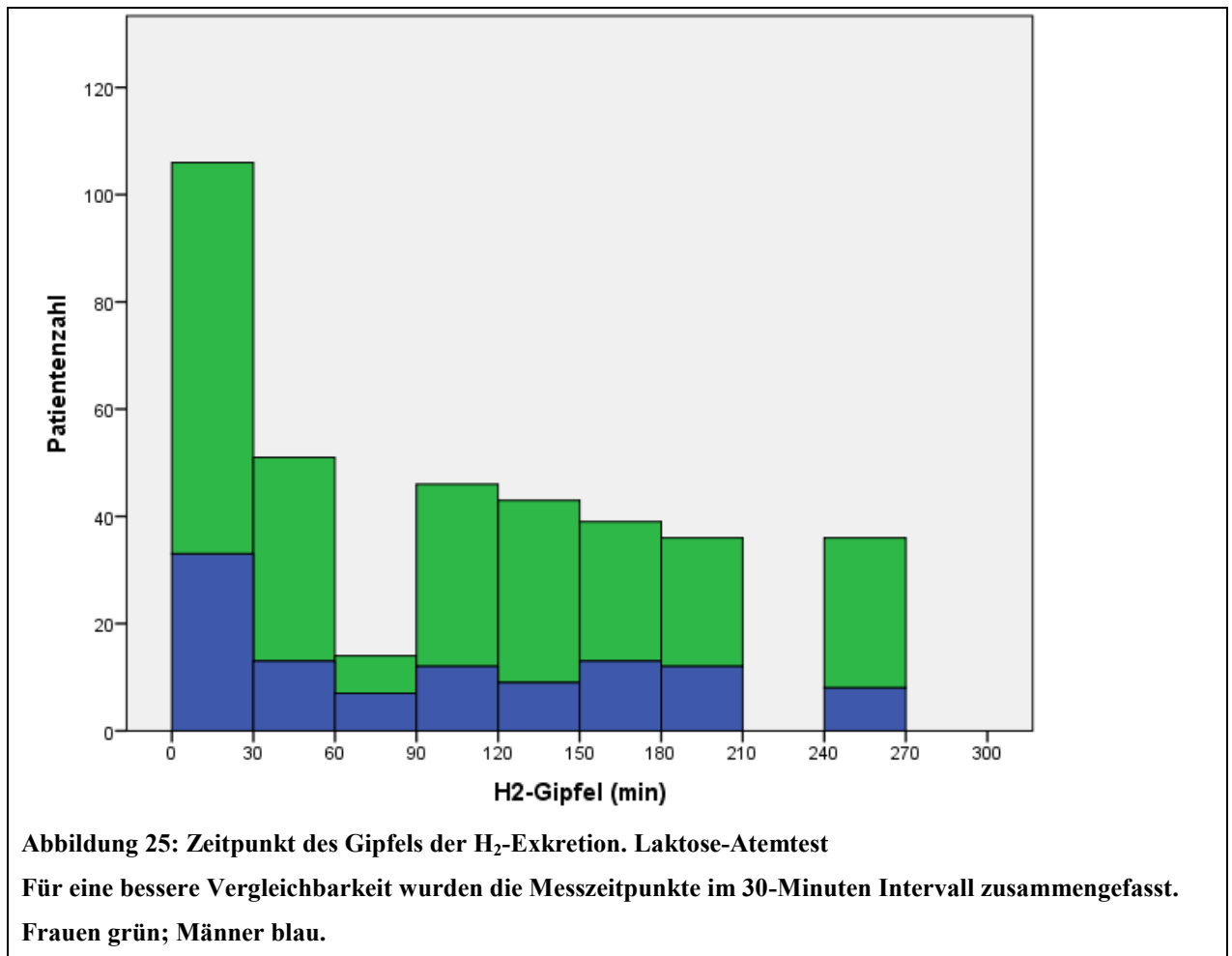


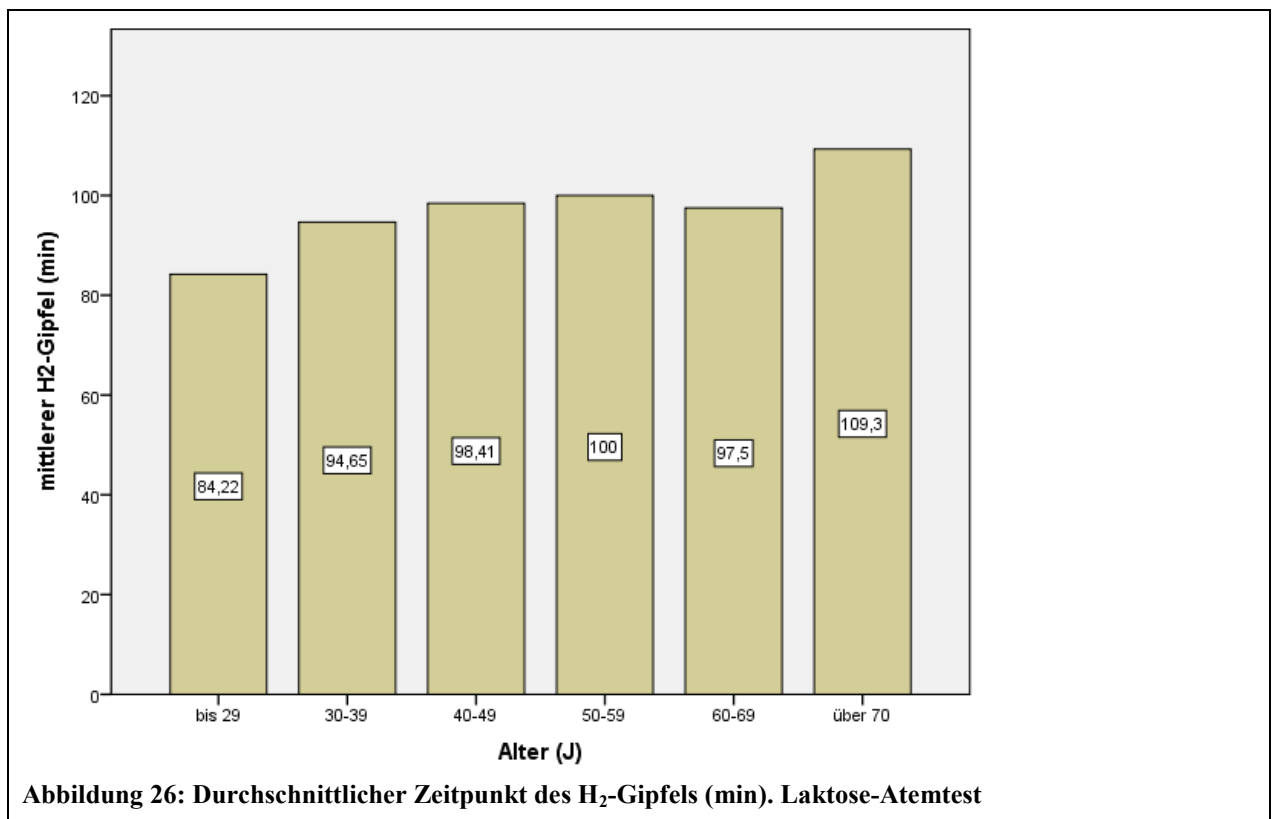
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen Zeitpunkt (min) und Höhe des $\Delta H_2\text{-max}$. (ppm) beim Laktose-Atemtest.

Die strichlierte, horizontale Gerade liegt bei 20ppm. Somit sind alle Messpunkte, die darüber liegen, Malabsorber.

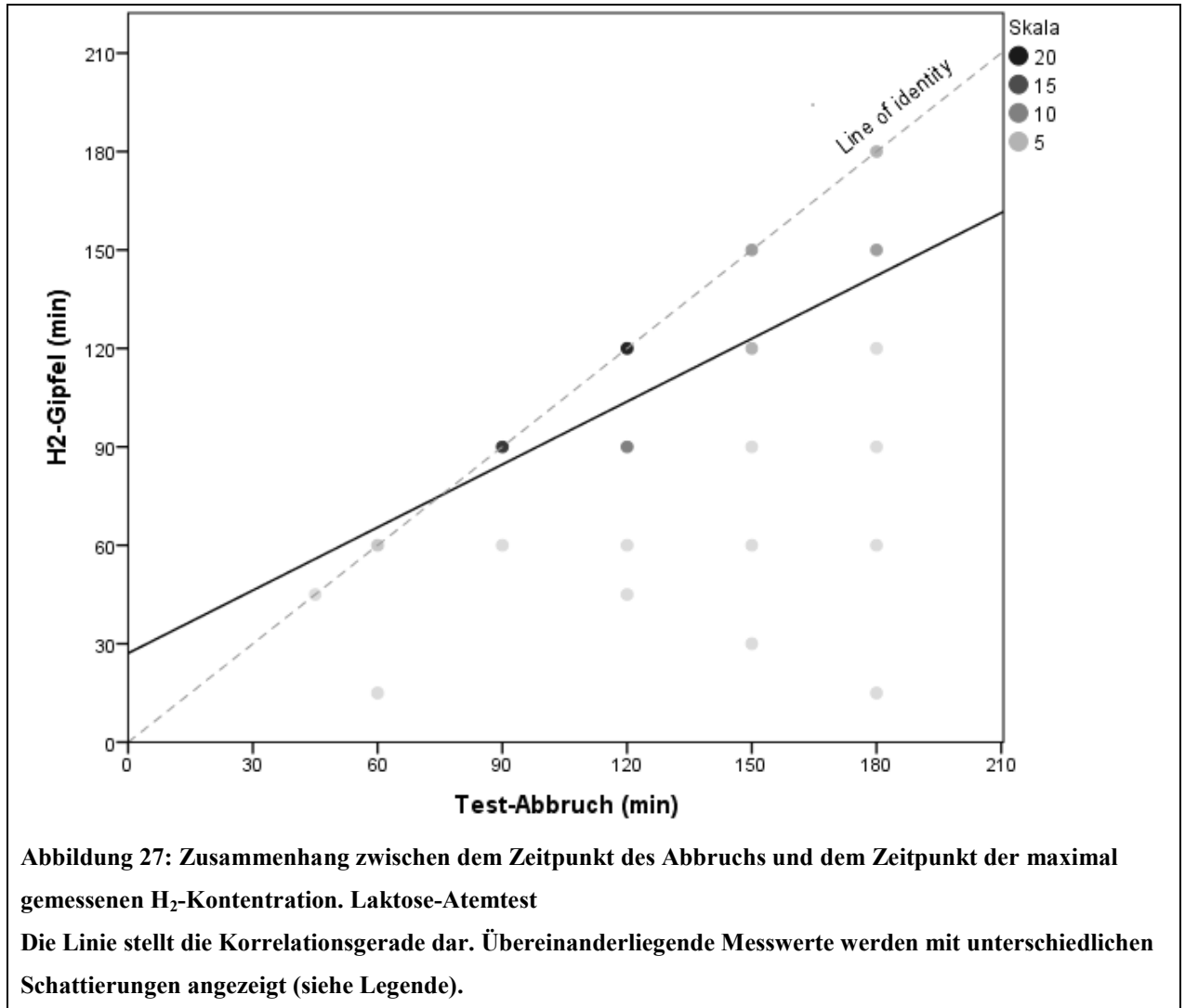
Abbildung 25 zeigt, dass 6,5% der PatientInnen bei der Messung des Ausgangswerts ihren höchsten H₂-Wert hatten. Auffällig ist der Messzeitpunkt bei 15min. Hier hatten 22,1% (n=82) der PatientInnen ihr H₂-Maximum. Ab der 90min ist wieder eine Häufung des H₂-Maximums bei 54% der PatientInnen erkennbar. Geschlechtsspezifisch sind keine signifikanten Unterschiede erkennbar.



Es liegt keine Normalverteilung vor. Folglich wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman für die Beschreibung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Zeitpunkt des H₂-Gipfels (min) und dem Alter verwendet. Hierbei wurde ein signifikanter Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s=0,131$ ($p<0,05$) ermittelt (Abbildung 26).



58,8% (n=50) derjenigen PatientInnen, die die Untersuchung vorzeitig beendeten, hatten zum Zeitpunkt des Abbruchs ihren höchsten gemessenen H₂-Wert (Abbildung 27; r_s=0,651; p<0,01).



3.2.1.3 Prävalenz der Laktose-Malabsorption (LM)

Würde man den Grenzwert für eine Malabsorption mit $\Delta H_2 \geq 10 \text{ ppm}$ definieren, hätten 187 (37,6%) der untersuchten PatientInnen eine LM.

Eine LM ($\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$) wurde bei 30,2% (n=150) nachgewiesen – Frauen: n=106 (29,6%); Männer: n=44 (31,7%).

Der Großteil der PatientInnen (81,9%) hatte im Zeitraum von 45-150min ihren diagnostischen H_2 -Anstieg um $\Delta H_2 > 20 \text{ ppm}$. Nur 4 Personen, 2,7% aller Laktosemalabsorber, hatten diesen erst nach 240min. Der Median (\tilde{x}) des Beginns des H_2 -Anstiegs lag bei Frauen bei 60min und bei Männern bei 90min (p=0,145). Bei den Männern lag der Häufigkeitsgipfel um die 90. Minute (Tabelle 19, Abbildung 28).

	n	Prozent (abs.)	Prozent (rel.)	Kumulative Prozente
$\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$ (min): 15	4	,8	2,7	2,7
30	13	2,6	8,7	11,3
45	26	5,2	17,3	28,7
60	30	6,0	20,0	48,7
90	27	5,4	18,0	66,7
120	23	4,6	15,3	82,0
150	17	3,4	11,3	93,3
180	6	1,2	4,0	97,3
240	4	,8	2,7	100,0
Summe	150	30,2	100,0	
Gesund:	347	69,8		
Gesamtsumme	497	100,0		

Tabelle 19: Zeitpunkt des $\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$ (min). Laktose-Atemtest

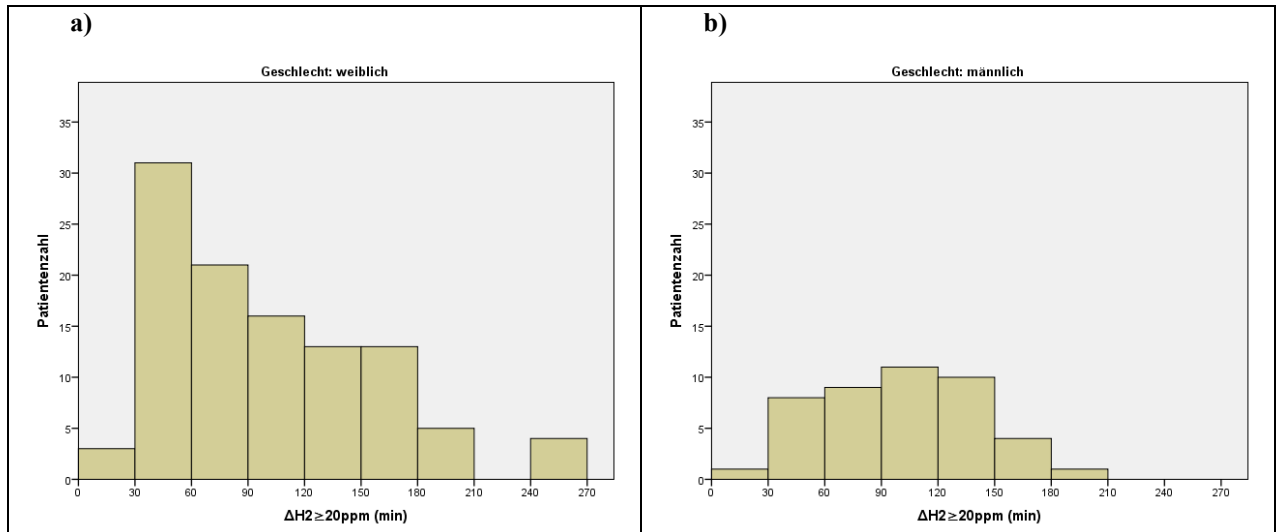


Abbildung 28: Zeitpunkt von $\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$ bei Frauen (a) und bei Männern (b). Laktose-Atemtest
Die Säulen zeigen jeweils ein 30min-Intervall. Dies ist notwendig, um den kürzeren Abstand zwischen den Messungen in der ersten Stunde auszugleichen.

PatientInnen mit einer Baseline $\geq 20\text{ppm}$ ($n=20$) zeigten zu 30% eine Malabsorption und hatten somit keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine LM ($p=0,757$).

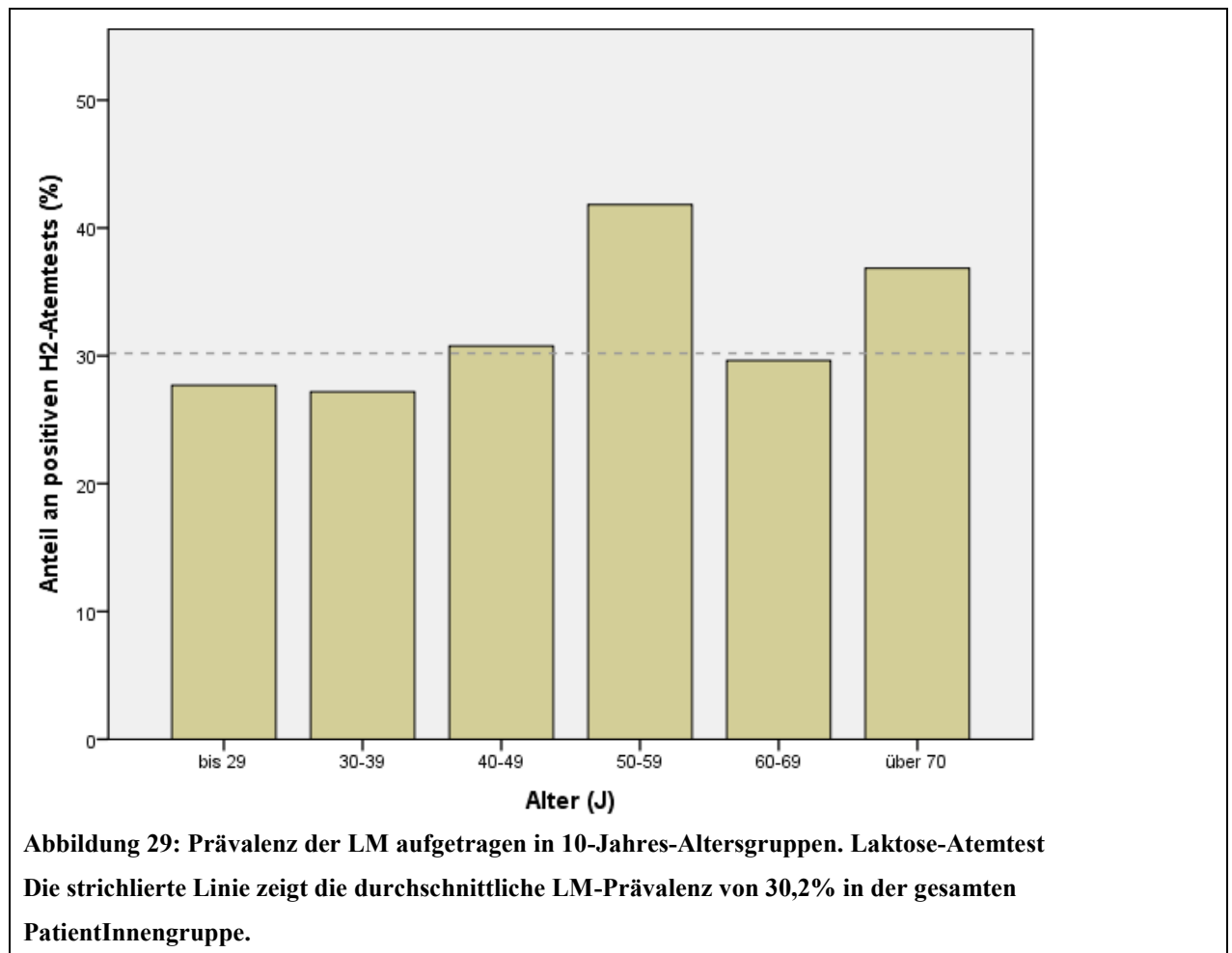
Bei den PatientInnen mit LM betrug die Dauer zwischen dem Anstieg der H_2 -Konzentration über 20ppm bis zum H_2 -Gipfel im Mittel $\bar{x} = 43,5\text{min}$ ($\tilde{x} = 30\text{min}$). Für 25,3% ($n=38$) war der Zeitpunkt von $\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}$ auch gleichzeitig der Zeitpunkt des maximalen H_2 -Atemtestwertes.

PatientInnen mit LM hatten im Mittel nach $\bar{x} = 131,5\text{min}$ ihren H_2 -Gipfel. Dieser korreliert mit dem Zeitpunkt $\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}(\text{min})$ signifikant ($r_s=0,714$; $p<0,01$).

Ebenfalls korreliert $\Delta H_2 \geq 20\text{ppm}(\text{min})$ mit H_2 -Gipfel(ppm) ($r_s=-0,434$; $p<0,01$).

Von den 150 PatientInnen mit LM führten 85 (56,7%) den Test nicht bis zum Ende durch. Zwischen 90min und 180min brachen 96,1% dieser PatientInnen den Test ab. Frauen und Männer waren gleichermaßen vertreten.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen PatientInnenalter und der Prävalenz der LM festgestellt werden ($p=0,056$) (Abbildung 29). Auch beim Zeitpunkt des Erreichens von $\Delta 20\text{ppm}$ bestand kein Einfluss des Alters ($p=0,923$).



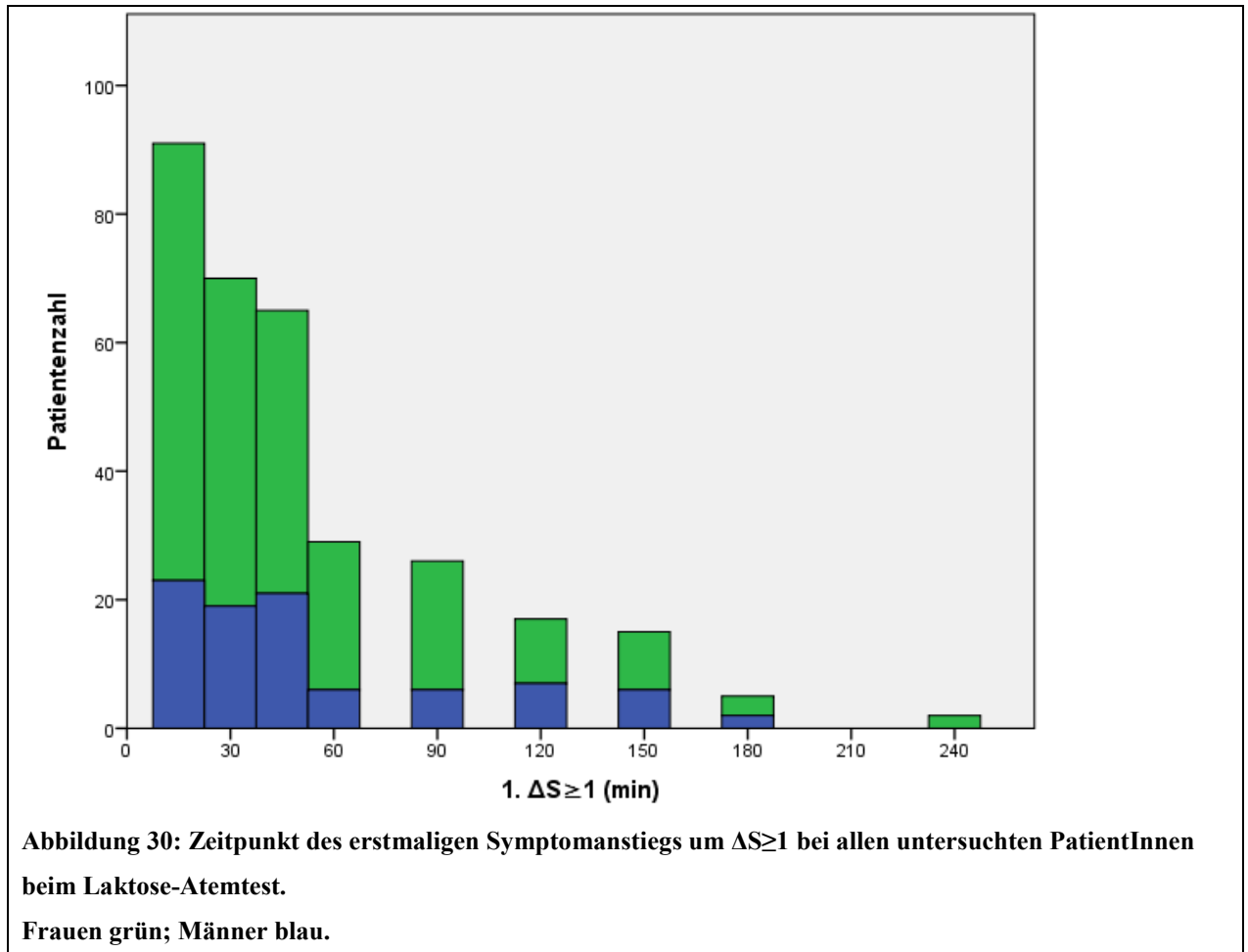
3.2.2 Analyse der Symptome

3.2.2.1 $\Delta S \geq 1$

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Symptome auf einer Skala von 0 bis 5 erhoben. Von den 497 Personen berichteten 64,4% (n=320) über einen Symptomanstieg um 1 ($\Delta S \geq 1$), wobei bei 28,4% (n=91) dieser Anstieg schon nach 15min auftrat. Nach 30min zeigten 50,3% der PatientInnen ein $\Delta S \geq 1$ – nach 45min 70,6% (Abbildung 30).

Es bestand kein Prävalenzunterschied zwischen Frauen (n=230) und Männern (n=90).

Die Untersuchung der PatientInnen mit erhöhter Baseline (>20ppm) zeigte eine ähnliche Wahrscheinlichkeit (70%; n=14) für einen Symptomanstieg um $\Delta S \geq 1$. Bei 4,8% (n=24) der VersuchsteilnehmerInnen trat ein zweiter Symptomanstieg um 1 auf, und zwar in 70,8% zwischen 60min und 120min.



3.2.2.2 Laktoseintoleranz (LIT)

Die LIT wurde als erstmaliger Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$ über dem Ausgangswert auf einer Skala von 0 bis 5 definiert. Von den 497 Untersuchten gaben 38,4% (n=191) eine LIT an, bei 8,4% bereits 15min nach Einnahme der Laktose. In den ersten 45min hatten 39,3% (n=75) der intoleranten TeilnehmerInnen den Symptomanstieg. Der Großteil der PatientInnen (74,8%) wurde im Zeitraum von 30-120min intolerant. Am Ende der Untersuchung – 4h nach der Laktosezufuhr – berichteten 3,7% (n=7) der Intoleranten über ein erstmaliges $\Delta S \geq 2$. Details sind in Tabelle 20 und Abbildung 31 dargestellt.

	n	Prozent (abs.)	Prozent (rel.)	Kumulative Prozente
Intoleranz: 15	16	3,2	8,4	8,4
30	24	4,8	12,6	20,9
45	35	7,0	18,3	39,3
60	33	6,6	17,3	56,5
90	29	5,8	15,2	71,7
120	22	4,4	11,5	83,2
150	16	3,2	8,4	91,6
180	9	1,8	4,7	96,3
240	7	1,4	3,7	100,0
Gesamtsumme	191	38,4	100,0	
Gesund:	306	61,6		
Gesamtsumme	497	100,0		

Tabelle 20: Zeitpunkt der Symptomentwicklung $\Delta S \geq 2$. Laktose-Atemtest

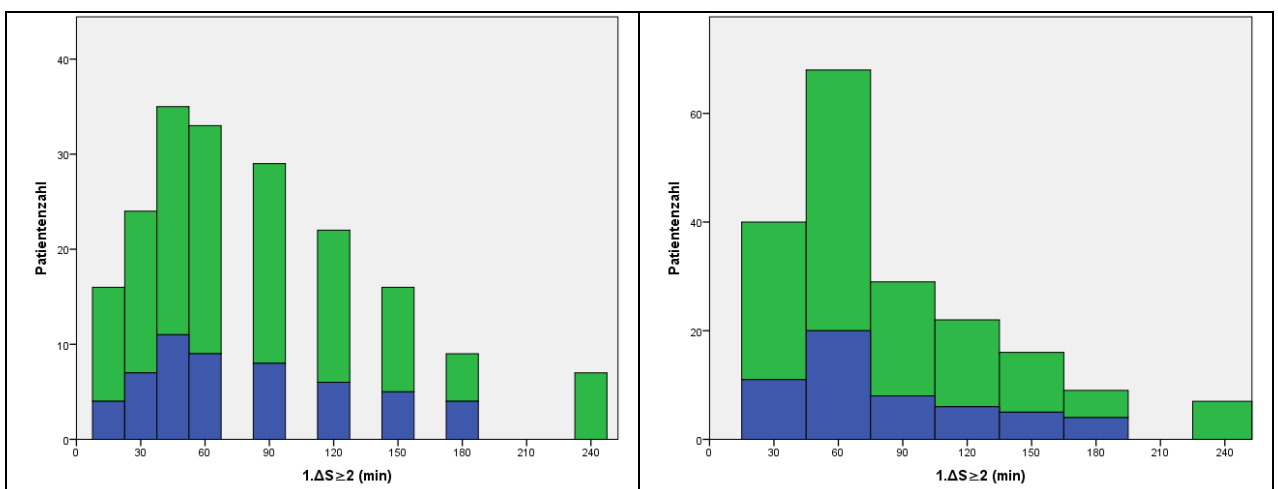
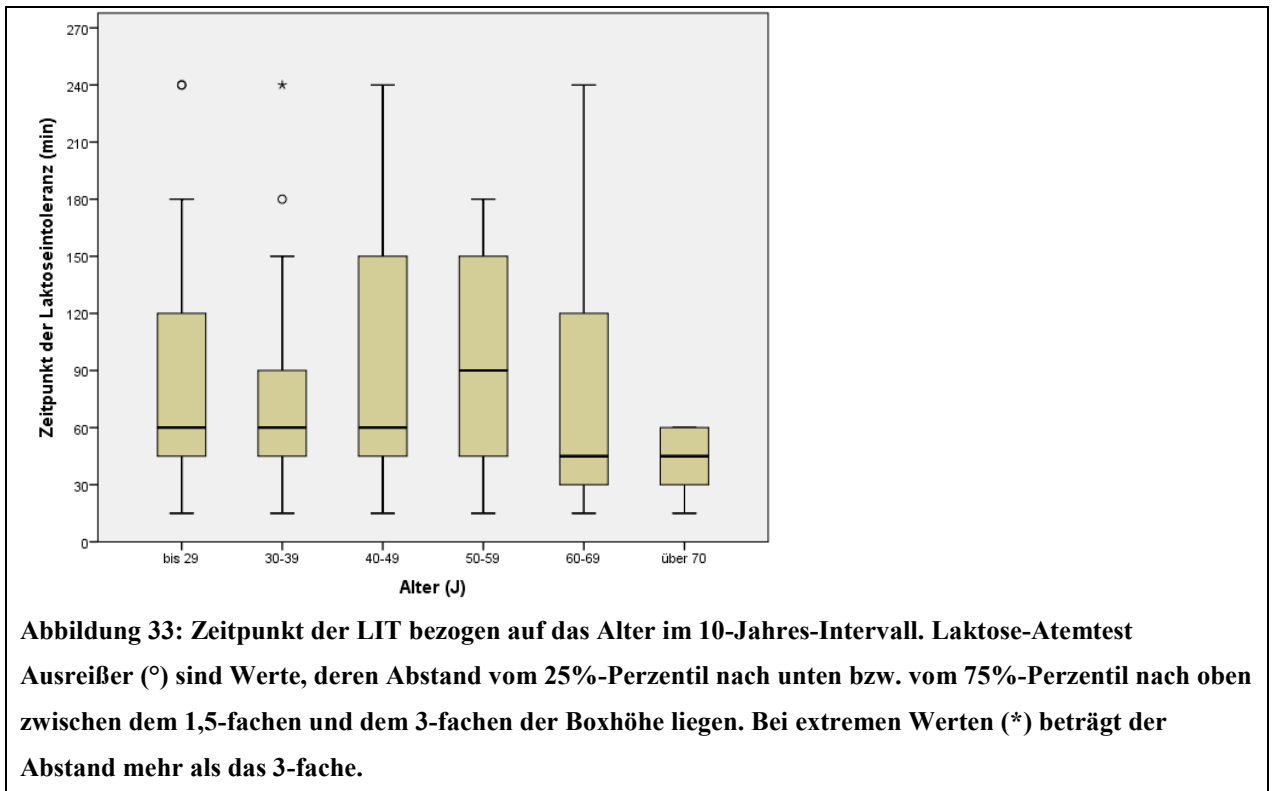
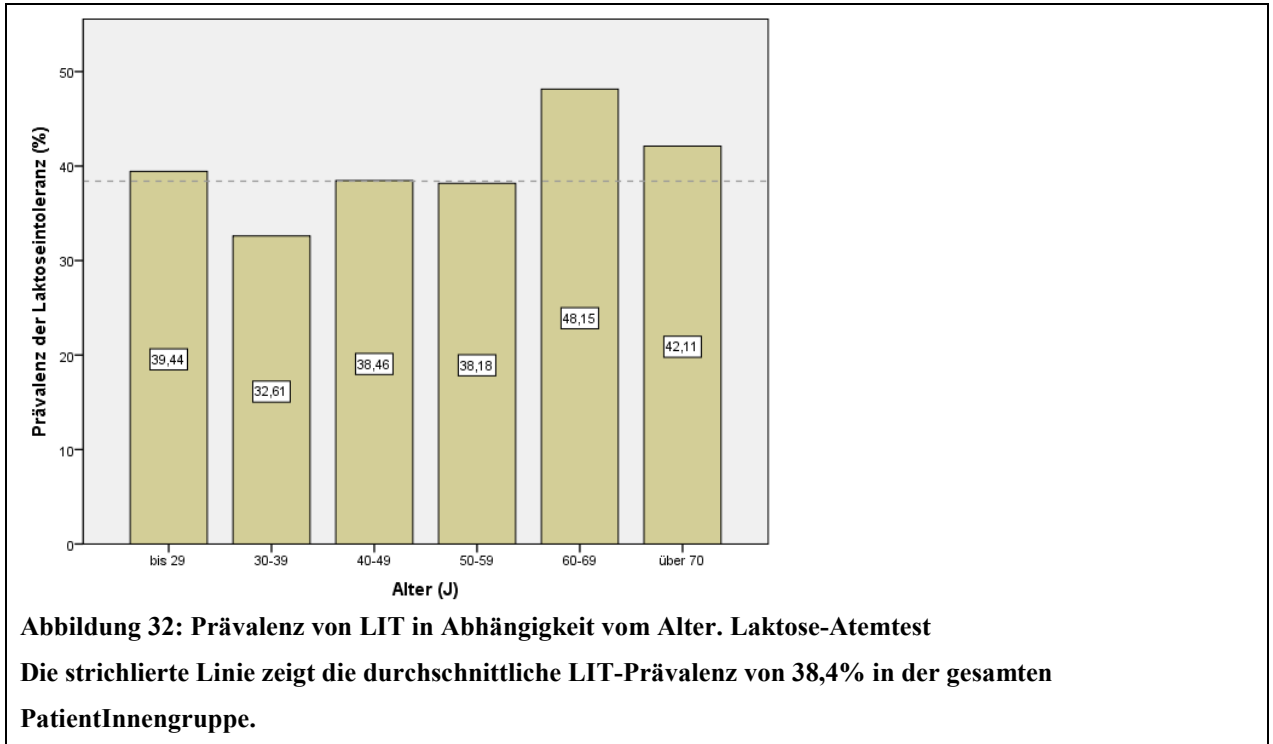


Abbildung 31: Zeitpunkt des Eintretens der LIT ($\Delta S \geq 2$). Laktose-Atemtest

Im Diagramm links sind die Ergebnisse dargestellt, wie sie bei den Messungen erhoben wurden. Im rechten Diagramm bildet jede Säule ein 30-Minuten-Intervall, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Frauen grün; Männer blau.

Es bestand kein signifikanter Unterschied der Prävalenz für LIT zwischen Frauen (n=137; 38,3%) und Männern (n=54; 38,8%). Dies galt ebenfalls für den Zeitpunkt des Auftretens der Symptome.

Das Alter der PatientInnen hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit (p=0,809) (Abbildung 32) oder den Zeitpunkt der LIT (p=0,903) (Abbildung 33).



33,5% der 191 PatientInnen mit LIT beendeten die Untersuchung vorzeitig, ein Großteil (42,2%) davon nach 120min.

14 Personen mit LIT (7,3%) hatten einen zweiten Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$. Dieser zeigte sich im Mittel nach 113,6 min ($\tilde{x} = 120$ min). Auffallend ist, dass von diesen PatientInnen fast alle bis zur 30. Minute ein erstes $\Delta S \geq 2$ hatten. Der Abstand bis zum nächsten Symptomanstieg betrug $\bar{x} = 85,7$ min ($\tilde{x} = 90$ min).

3.2.2.3 Diarrhoe

In Tabelle 21 ist das Auftreten von Diarrhoe während des Laktose-Atemtests zusammengefasst. Bei 21 Personen (4,2% aller PatientInnen) trat eine Diarrhoe auf ($\bar{x} = 106$ min; $\tilde{x} = 90$). 66,6% dieser PatientInnen hatten im Zeitraum von 60-120min eine Diarrhoe. 20 Personen davon hatten auch einen Anstieg der subjektiven Symptome um $\Delta S \geq 2$.

14,3% (n=3) Personen hatten Diarrhoe ohne einen H_2 -Anstieg um $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Die restlichen PatientInnen (n=18) hatten nach $\tilde{x} = 75$ min eine LM. Der Altersdurchschnitt lag bei 41,3 Jahren und somit leicht über dem Gesamtdurchschnitt (36,95 Jahre). Von den Diarrhoe-PatientInnen waren 10 männlich (18,5% aller Intoleranten) und 11 weiblich (7,3% aller Intoleranten).

11 PatientInnen beendeten den Test vorzeitig.

		Diarrhoe		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	18 3,6%	132 26,6%	150 30,2%
	Nein	3 0,6%	344 69,2%	347 69,8%
Gesamt:		21 4,2%	476 95,8%	497

Tabelle 21: Diarrhoe und Malabsorption. Laktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

3.2.3 Zusammenhang zwischen Laktose-Atemtest und Symptomen

3.2.3.1 Symptome und Malabsorption

Im Vergleich zur gesamten PatientInnengruppe mit 64,4% (n=320) hatten 89,3% (n=134) der PatientInnen mit LM ein $\Delta S \geq 1$ (Tabelle 22). Von denen berichteten 24,6% (n=33) in den ersten 15 Minuten über Symptome. Ein zweiter, jedoch deutlich kleinerer Häufigkeitsgipfel (14,2%; n=19) lässt sich nach 90min erkennen. 10,7% der PatientInnen mit LM waren vollständig symptomfrei.

58,1% (n=186) der PatientInnen mit $\Delta S \geq 1$ haben keine LM.

		Symptome ($\Delta S \geq 1$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	134	16	150 30,2%
	Nein	186	161	347 69,8%
Gesamt:		320 64,4%	177 35,6%	497

Tabelle 22: Symptome ($\Delta S \geq 1$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Laktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

Eine LIT und eine LM korrelieren signifikant ($p \leq 0,01$; $r_s = 0,454$). Unter den laktoseintoleranten PatientInnen hatten nur 56,5% ein $\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$ (Tabelle 23). In Abbildung 34 wird der Zeitpunkt des Eintretens der LIT ($\Delta S \geq 2$) bei PatientInnen mit LM dargestellt.

		Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$:	Ja	108	42	150 30,2%
	Nein	83	264	347 69,8%
Gesamt:		191 38,4%	306 61,6%	497

Tabelle 23: LIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20 \text{ ppm}$. Laktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

- 72,0% (n=108) der PatientInnen mit LM haben eine LIT
- 43,5% (n=83) der PatientInnen mit LIT haben keine LM.

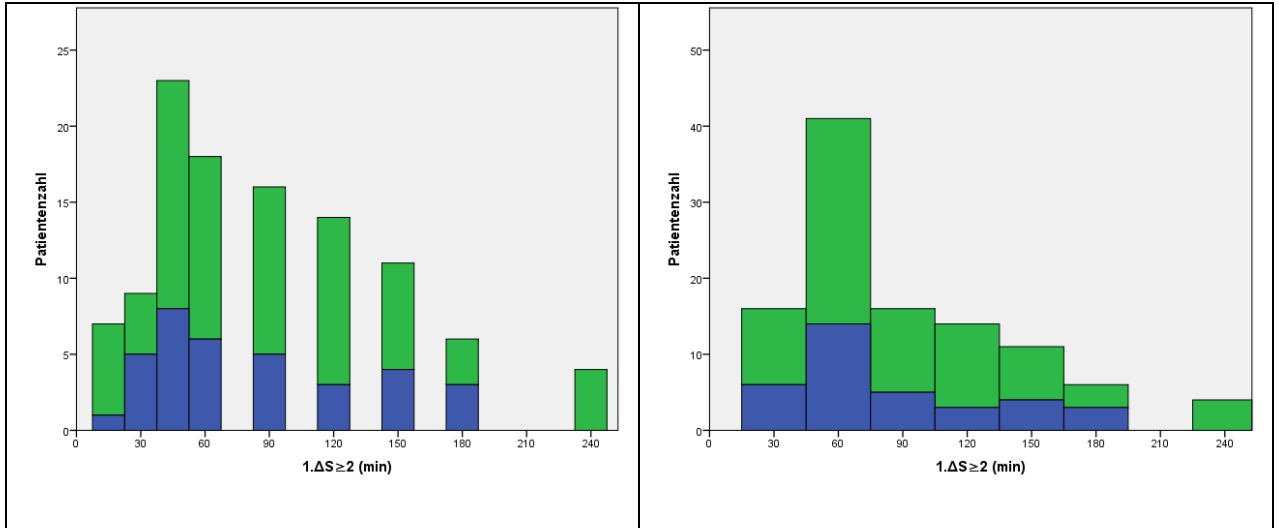


Abbildung 34: Zeitpunkt des Eintretens der LIT ($\Delta S \geq 2$) bei PatientInnen mit LM. Laktose-Atemtest

Im Diagramm links sind die Ergebnisse dargestellt, wie sie bei den Messungen erhoben wurden. Im rechten Diagramm bildet jede Säule ein 30-Minuten-Intervall um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Frauen grün; Männer blau.

Filtert man unter allen intoleranten PatientInnen nur diejenigen 7 PatientInnen (3,7% aller Intoleranten) heraus, die erst nach 240min $\Delta S \geq 2$ positiv waren, so zeigt sich, dass 4 davon bereits davor einen Anstieg von $\Delta H_2 \geq 20$ ppm zeigten. Daraus lässt sich schließen, dass der letzte Messzeitpunkt nur für 3 intolerante Personen (1,6%) ausschlaggebend war.

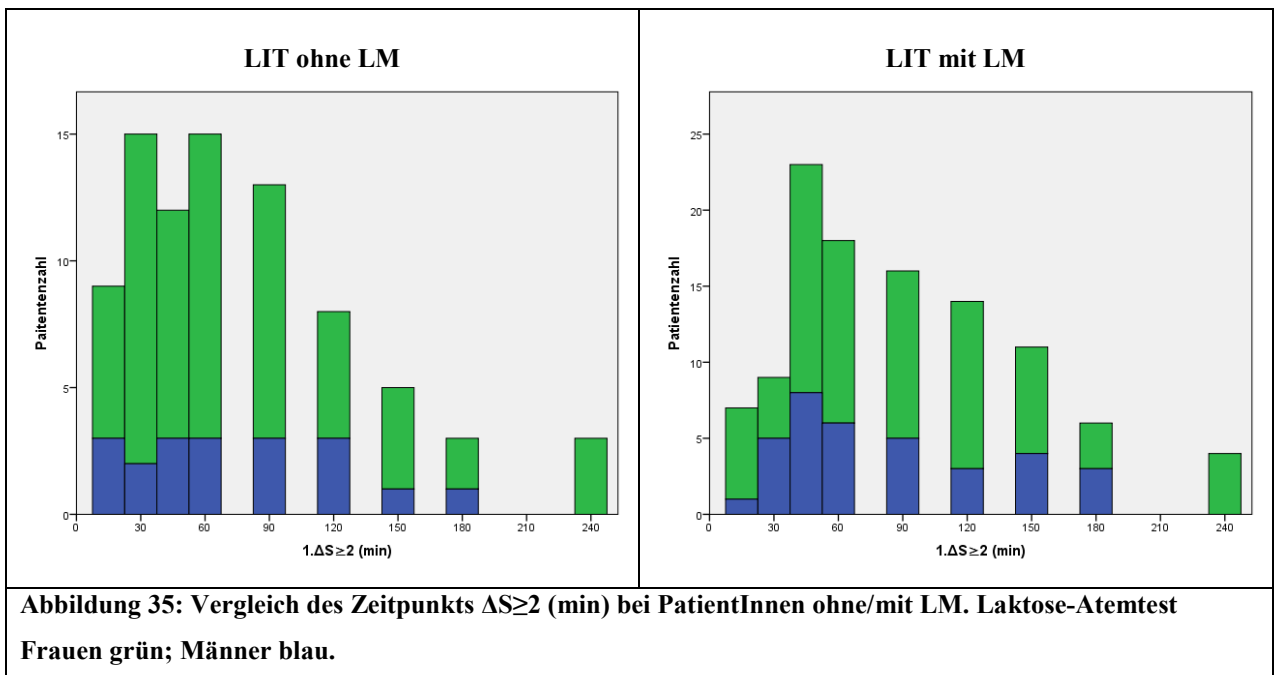
Untersucht man nur die 4 TeilnehmerInnen die erst nach 240min einen H_2 -Anstieg um $\Delta 20$ ppm verzeichneten, so zeigt sich, dass alle 4 davor schon ein $\Delta S \geq 1$ beschrieben hatten. Einer war ab der 60. Minute intolerant. Folglich wären von allen PatientInnen mit LM nur 2% (n=3) nicht erkannt worden wenn der Untersuchungszeitraum auf 3h verkürzt worden wäre.

Manche PatientInnen beschrieben einen zweiten Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$, der unabhängig von den H_2 -Atemtestwerten auftritt.

PatientInnen ohne LM hatten einen früheren Symptomanstieg um $\Delta S \geq 2$ ($\bar{x} = 74 \text{min}$) als PatientInnen mit LM ($\bar{x} = 86 \text{min}$) ($p = 0,079$; Tabelle 24; Abbildung 35). Der Median ($\tilde{x} = 60 \text{min}$) war jedoch bei beiden ident.

	$\Delta S \geq 2$ (min) ohne LM	$\Delta S \geq 2$ (min) mit LM
Mittelwert \bar{x}	74	86
Median \tilde{x}	60	60
Standardabweichung SD	54	55

Tabelle 24: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen ohne/mit LM. Laktose-Atemtest



Bei den PatientInnen mit LIT und LM korreliert der Zeitpunkt der LIT ($\bar{x} = 86 \text{min}$; $\tilde{x} = 60 \text{min}$) und der Zeitpunkt der LM ($\bar{x} = 85 \text{min}$; $\tilde{x} = 75 \text{min}$) signifikant ($r_s = 0,246$; $p = 0,01$).

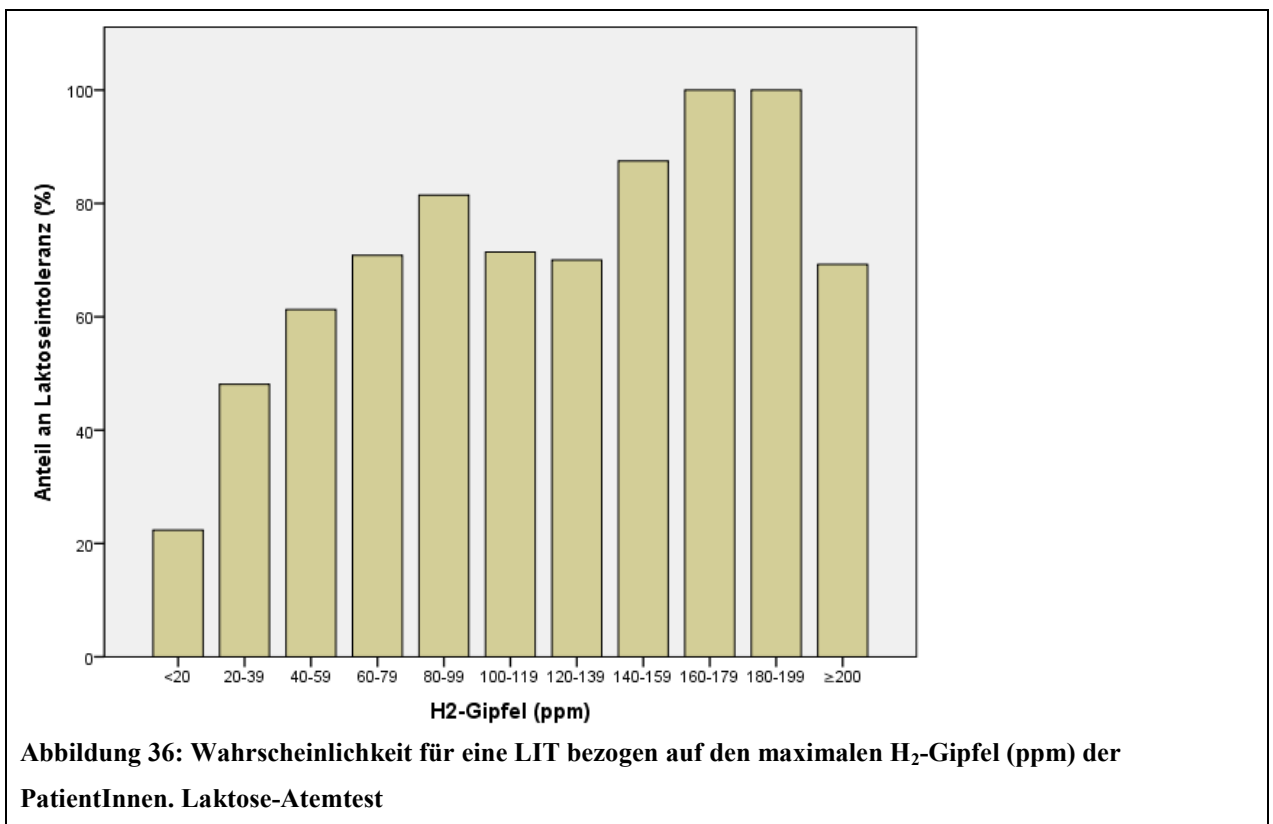
Eine LIT tritt nicht signifikant ($p = 0,480$) früher als eine LM auf. Das Vorhandensein einer LIT führt zu keiner Änderung des Zeitpunktes der LM (min).

Von den 21 PatientInnen mit Diarrhoe waren 18 PatientInnen mit LM (85,7%). Die orozökale Transitzeit ($\Delta H_2 \geq 20 \text{ppm}$ in min) bei PatientInnen mit Diarrhoe ist nicht signifikant kürzer als bei den restlichen Malabsorbieren ($\tilde{x} = 75 \text{min}$). Die Zeitpunkte von $\Delta H_2 \geq 20 \text{ppm}$ und von Diarrhoe zeigten eine signifikante positive Korrelation ($r_s = 0,528$; $p = 0,024$).

3.2.3.2 H₂-Gipfel(ppm) und Symptome

Zwischen dem H₂-Gipfel (ppm) und dem Zeitpunkt des Symptomanstiegs ($\Delta S \geq 1$) zeigt sich eine signifikante Korrelation ($r_s=0,111$; $p=0,048$).

Abbildung 36 zeigt, dass mit zunehmendem H₂-Gipfel(ppm) die Wahrscheinlichkeit von einer LIT anstieg ($r_s=0,438$; $p \leq 0,01$). Wenn nur PatientInnen mit einem Gipfel ≥ 20 ppm eingeschlossen werden, besteht ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($r_s=0,266$; $p \leq 0,01$). Bei PatientInnen mit LM besteht ein geringerer Zusammenhang zwischen H₂-Maximum (ppm) und FIT ($r_s=0,162$; $p \leq 0,05$).



Der H₂-Gipfel(ppm) bei LM ohne LIT ($\tilde{x} = 62$ ppm) ist geringer als bei LM ($\tilde{x} = 81$ ppm) und LIT+LM ($\tilde{x} = 83$ ppm). Die H₂-Gipfel(ppm) sind bei LIT ohne LM ($\tilde{x} = 5$ ppm) und bei PatientInnen ohne LIT ($\tilde{x} = 3$ ppm) sehr ähnlich (Tabelle 25).

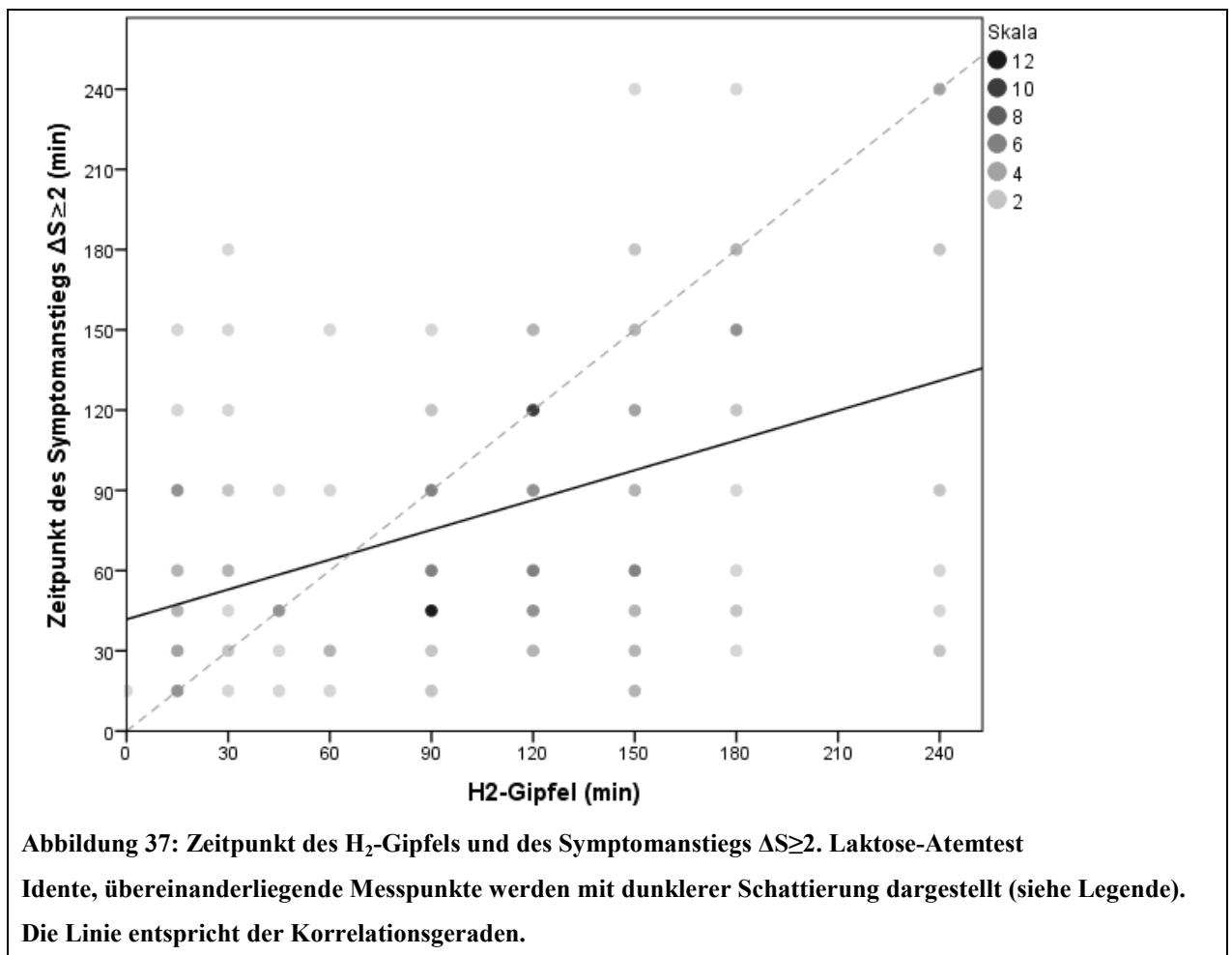
	LM gesamt	LM ohne LIT	LIT mit LM	LIT ohne LM	Diarrhoe	$\Delta S < 2$	Gesamt
Mittelwert (\bar{x})	93	82	96	9	93	16	33
Median (\tilde{x})	81	62	83	5	67	3	8
SD	60	63	58	11	79	36	52

Tabelle 25: H₂-Gipfel(ppm). Laktose-Atemtest

3.2.3.3 H₂-Gipfel(min) und Symptome

Der Zeitpunkt des H₂-Gipfels (min) korrelierte mit dem Symptomanstieg $\Delta S \geq 1$ ($r_s=0,319$; $p<0,01$). 16,6% der PatientInnen mit $\Delta S \geq 1$ hatten einen H₂-Wert von 0ppm während der gesamten Untersuchung.

Der Zusammenhang des H₂-Gipfels(min) mit dem Symptomanstieg $\Delta S \geq 2$ (min) ist signifikant ($r_s=0,382$; $p<0,01$). Um genauere Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt der Intoleranzentstehung ($\Delta S \geq 2$ (min)) und dem Zeitpunkt des H₂-Gipfels (min) zu bestimmen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für zwei verbundene Stichproben ausgewählt. Dieser setzt keine parametrische Verteilung voraus. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass kein Zusammenhang bestehe. Bei der Berechnung wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang auf dem Signifikanzniveau von $p<0,05$ ermittelt. Es besteht somit ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Symptome ($\Delta S \geq 2$) und dem Zeitpunkt des H₂-Maximums (min) (Abbildung 37).



PatientInnen mit LM (unabhängig von LIT) und Diarrhoe hatten bei $\tilde{x}=120$ min ihren H₂-Gipfel (Tabelle 26). Der Zeitpunkt der Diarrhoe war im Median bei $\tilde{x}_D=90$ min, aber nicht signifikant vor dem H₂-Gipfel (p=0,051).

	LM	LIT mit LM	LIT ohne LM	Diarrhoe	$\Delta S < 2$	Gesamt
Mittelwert (\bar{x})	131,5	129	67	111	80	92
Median (\tilde{x})	120	120	30	120	30	90

Tabelle 26: H₂-Gipfel (min). Laktose-Atemtest

3.2.4 Abbruch des Laktose-Atemtests

Bei einer Gesamtzahl von 497 PatientInnen beendeten 86 (17% der Frauen, 18% der Männer) die Untersuchung vorzeitig. Von diesen erreichten 98,8% (n=85) ein $\Delta 20$ ppm und hatten somit eine LM (Tabelle 27). 91,9% (n=79) der PatientInnen berichteten über einen Symptomanstieg von $\Delta S \geq 1$. Auch eine LIT war mit 74,4% (n=64) deutlicher häufiger als in der gesamten Untersuchungsgruppe (38,4%). Insgesamt war keine einzige Person darunter, die weder eine Malabsorption noch eine Intoleranz hatte.

	Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
	Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:			
Ja	63	22	85
Nein	1	0	1
Gesamt:	64	22	86

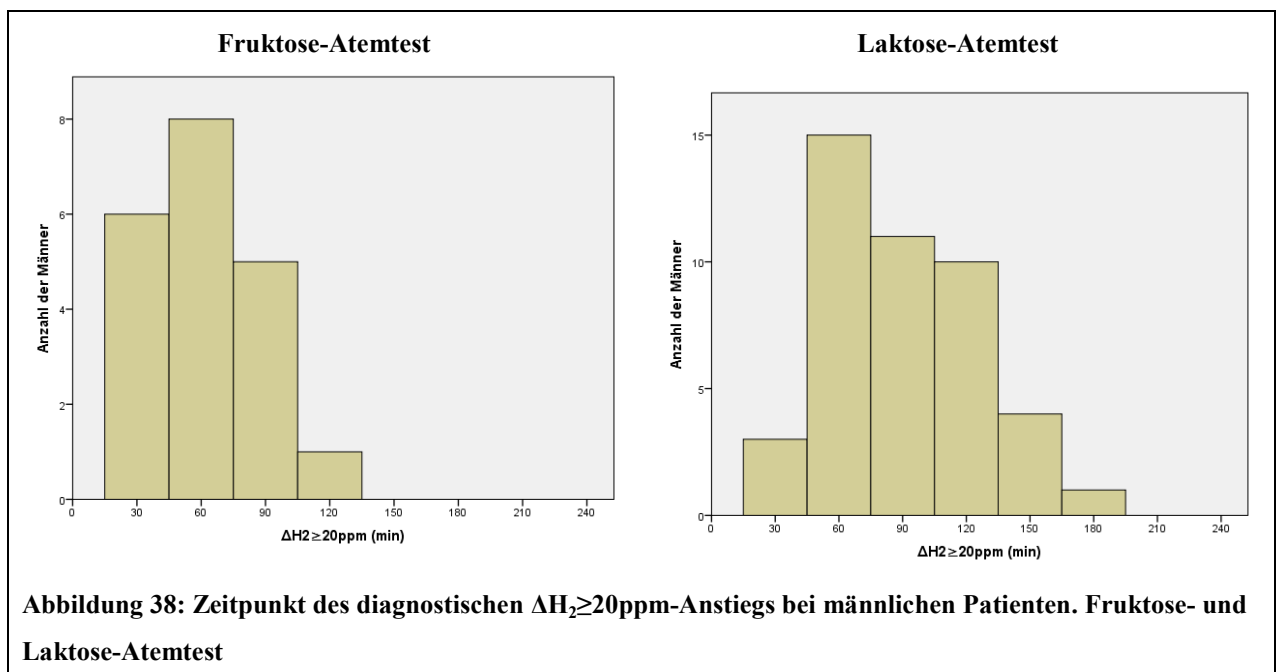
Tabelle 27: Symptome ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm bei den PatientInnen, die die Untersuchung vorzeitig beendeten. Laktose-Atemtest.

3.3 Vergleich zwischen Fruktose- und Laktose-Ergebnisse

215 PatientInnen (168 Frauen, 47 Männer) absolvierten beide Atemtests.

Die PatientInnen der beiden Atemtests hatten ein ähnliches mittleres Alter (Mittelwert-Laktose: 36,95 J; Mittelwert-Fruktose: 38,52 J). Auch beim Frauenanteil von 74,7% bzw. 72,0% für Fruktose- bzw. Laktose-Atemtest gab es keinen signifikanten Unterschied.

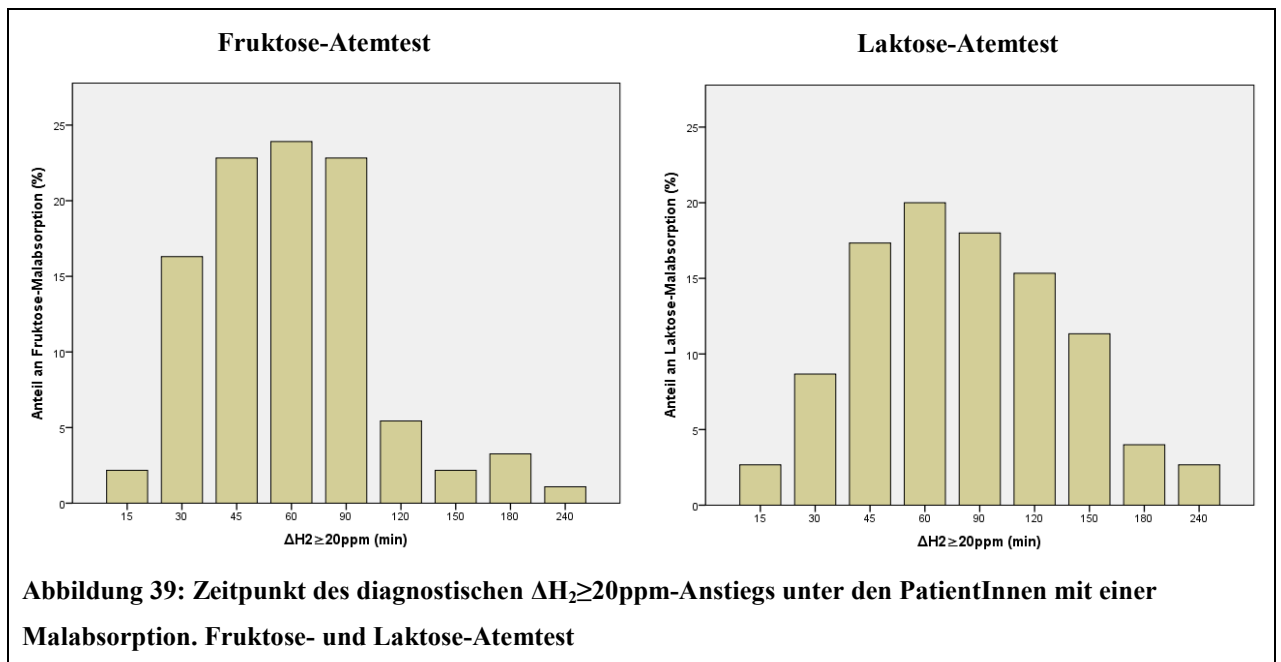
Der Anteil an PatientInnen mit Malabsorption unterschied sich zwischen Laktose-Atemtest (30,2%) und Fruktose-Atemtest (26,7%) nicht signifikant ($p=0,28$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. PatientInnen mit LIT zeigten zu 56,5% $\Delta H_2 \geq 20 \text{ppm}$, wohingegen PatientInnen mit FIT 38,3% diesen H_2 -Anstieg hatten ($r_s = -0,179$; $p < 0,01$). Bei symptomfreien PatientInnen wurde bei 13,7% eine LM und bei 19,9% eine FM gemessen. Diese Differenz ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,06$). Der Zeitpunkt von $\Delta H_2 \geq 20 \text{ppm}$ (min) unterschied sich zwischen den beiden Atemtests signifikant ($r_s = -0,200$; $p < 0,01$; Abbildung 39) – $\bar{x}_{FM} = 69 \pm 38 \text{ min}$; $\bar{x}_{LM} = 88 \pm 50 \text{ min}$. Vor allem bei den Männern war ein signifikanter Unterschied ($\bar{x}_{FM} = 57 \pm 29 \text{ min}$; $\bar{x}_{LM} = 88 \pm 39 \text{ min}$; $r_s = -0,385$; $p < 0,01$) beim Zeitpunkt des $\Delta H_2 \geq 20 \text{ppm}$ erkennbar (Abbildung 38). Frauen ($\bar{x}_{FM} = 72 \pm 42 \text{ min}$; $\bar{x}_{LM} = 88 \pm 54 \text{ min}$) hatten keinen signifikanten Unterschied ($r_s = -0,135$; $p = 0,07$).



88,0% aller PatientInnen mit FM entwickelten ihre Malabsorption innerhalb von 90min.

Bei PatientInnen mit LM wies der Großteil (93,3%) bis zum Zeitpunkt 150min ein $\Delta H_2 \geq 20$ ppm auf ($r_s = -0,200$; $p < 0,01$; Abbildung 39).

PatientInnen mit FIT zeigten bereits nach 62 ± 33 min ein $\Delta H_2 \geq 20$ ppm wohingegen bei PatientInnen mit LIT der $\Delta H_2 \geq 20$ ppm-Anstieg im Mittel nach 85 ± 44 min war ($r_s = -0,260$; $p < 0,01$).



PatientInnen mit FIT hatten nach 68 ± 46 min und PatientInnen mit LIT nach 81 ± 56 min ein $\Delta S \geq 2$ ($r_s = -0,113$; $p < 0,05$).

Der Zeitpunkt der Intoleranzentwicklung ($\Delta S \geq 2$) war bei PatientInnen ohne Malabsorption bei beiden Atemtests beinahe ident – $\bar{x}_{FIT} = 72$ min; $\bar{x}_{LIT} = 74$ min. PatientInnen mit FIT und FM entwickelten früher Symptome ($\bar{x} = 62$ min) als PatientInnen mit LIT und LM ($\bar{x} = 86$ min) ($r_s = -0,188$; $p = 0,019$; Abbildung 40).

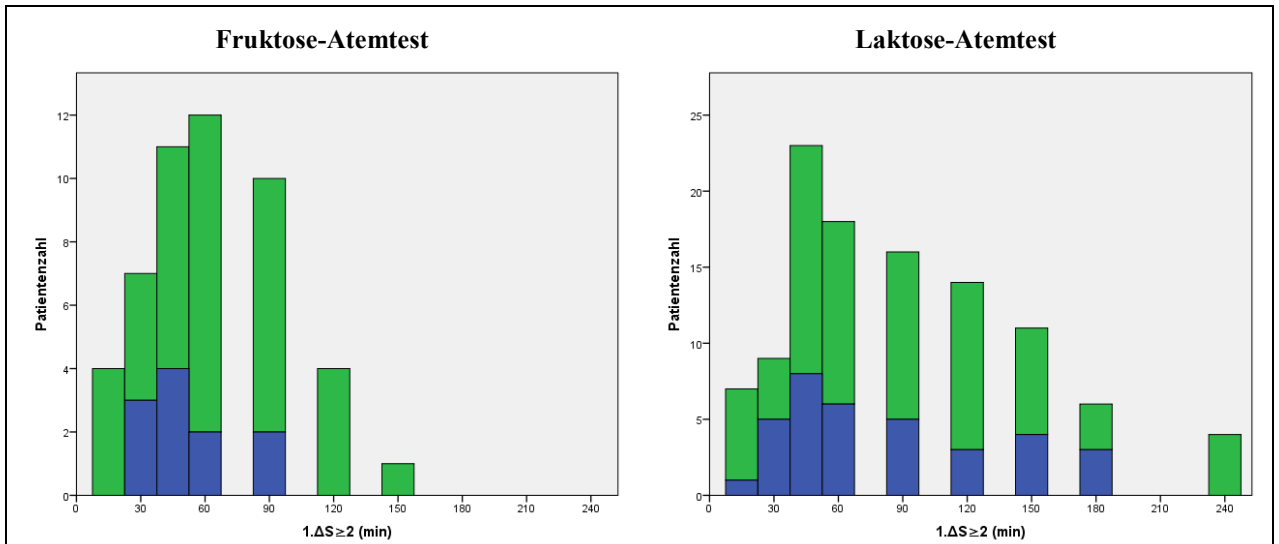


Abbildung 40: Vergleich des Zeitpunkts $\Delta S \geq 2$ (min) bei PatientInnen mit Intoleranz und Malabsorption beim Fruktose- und Laktose-Atemtest.

Frauen grün; Männer blau.

Fasst man beide Atemtests zusammen, dann entwickelten 319 PatientInnen nach $\bar{x} = 76$ min eine Intoleranz und 242 PatientInnen nach $\bar{x} = 81$ min eine Malabsorption (Abbildung 41).

Zwischen diesen Werten besteht eine signifikante Korrelation ($r_s = 0,291$; $p < 0,01$).

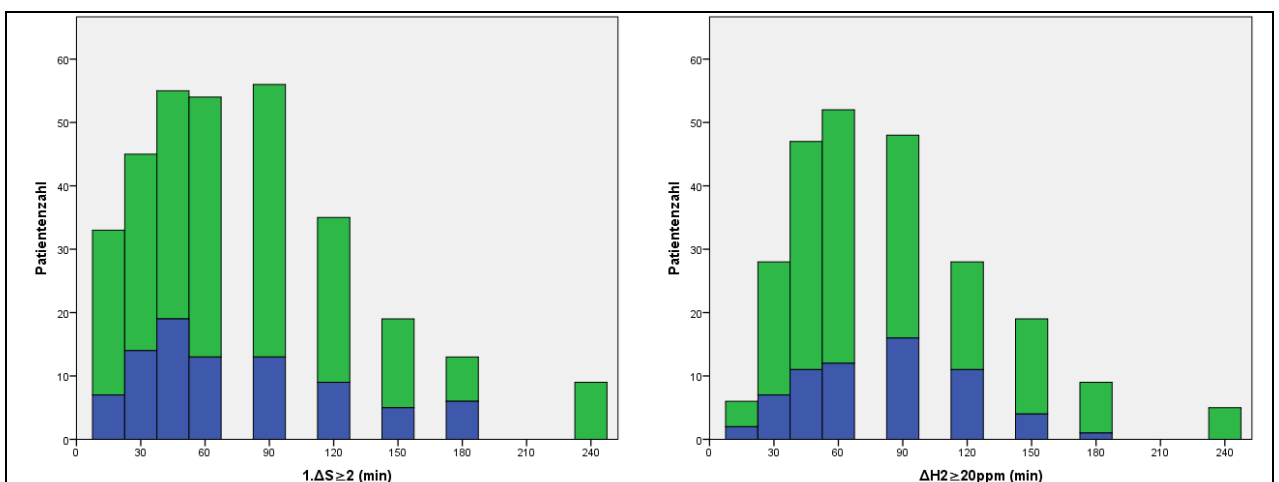


Abbildung 41: Zeitpunkt der Intoleranzentwicklung (links) und Zeitpunkt der Malabsorption (rechts) unter Zusammenschau beider Atemtests.

Frauen grün; Männer blau.

Das mittlere Alter der PatientInnen mit einer Malabsorption war etwa gleich (FM: 37±13 Jahre; LM: 39±15 Jahre).

Der Anteil an Intoleranz ($\Delta S \geq 2$) nach Fruktose- oder Laktosegabe war mit 37,2% bzw. 38,4% etwa gleich häufig (Tabelle 28). Geschlechtsspezifisch bestanden keine signifikanten Abweichungen zwischen der Häufigkeit einer FIT und einer LIT. Zwischen PatientInnen mit FIT und LIT gab es keinen signifikanten Altersunterschied (38±14 Jahre bei FIT; 37±15 Jahre bei LIT).

Bei nachgewiesener Malabsorption war nach Laktosegabe der Anteil der intoleranten PatientInnen höher (72,0%) als nach Fruktosegabe (53,3%) – $r_s = -0,191$; $p < 0,01$.

	Alle		Malabsorber	
	Fruktose	Laktose	Fruktose	Laktose
intolerant ($\Delta S \geq 2$)	37,2%	38,4%	53,3%	72%
symptomlos	62,8%	61,6%	46,7%	28%

Tabelle 28: Anteil an Intoleranz im Vergleich zwischen Fruktose- und Laktose-Atemtest

PatientInnen ohne diagnostischen H_2 -Anstieg hatten in 31,3% eine FIT und in 23,9% eine LIT ($r_s = 0,083$; $p < 0,05$).

Diarrhoe trat bei Fruktose- und Laktose-Atemtest mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf (3,8% bzw. 4,2% aller Untersuchten; 8,7% der PatientInnen mit FIT; 11,0% der PatientInnen mit LIT).

3.4 Ergebnisse des Interviews

3.4.1 Allgemeines

Alle PatientInnen, die telefonisch erreicht wurden, nahmen am Interview teil. Eine Befragte war sowohl Laktose- als auch Fruktoseintolerant. 12 von 19 (63,2%) InterviewpartnerInnen waren der Meinung, dass der H₂-Atemtest hilfreich sei. 13 Personen würden diesen auch weiterempfehlen. Die Untersuchungsdauer wurde als sehr lange empfunden.

3.4.2 Kritikpunkte

Ein großer Kritikpunkt war die mangelnde Befundbesprechung/-erklärung. Einige PatientInnen wünschten das Ergebnis und die daraus resultierenden Konsequenzen vor Ort mit einem Arzt zu besprechen und ein Angebot einer diätologischen Beratung zu erhalten. Unter laktosefreier Diät konnten sich einige befragte PatientInnen nichts vorstellen und recherchierten im Folgenden im Internet. Manche PatientInnen bemängelten die Untersuchungszeit, da sich dies schwer mit der Arbeit vereinbaren ließe. Es wurde vorgeschlagen den Test zu Hause oder nachmittags durchzuführen.

3.4.3 Fruktoseintoleranz

Bei einer von den 9 Personen, die die Voraussetzungen für das Interview erfüllten, konnte keine Telefonnummer eruiert werden. Bei 3 weiteren Personen wurde der Anruf mehrmals nicht entgegen genommen. Somit wurden nur 5 Personen befragt. Insgesamt wurden bei zwei Personen andere Ursachen für deren Symptome (Cholezystolithiasis und IBS) identifiziert. Ein Patient wurde ohne Diät beschwerdefrei. Die übrigen zwei Personen mit Symptomen halten sich nach wie vor an die Diät. Das Gesamtbefinden verbesserte sich bei diesen, obwohl beide trotz Diät Diarrhoe und Bauchkrämpfe angaben. Eine Patientin unterzog sich einer Koloskopie, die keine pathologischen Veränderungen zeigte. Bei einer anderen Patientin wurden folgend eine Kohlenhydratmalabsorption (Laktose und Trehalose) und SIBO (Laktulose) ausgeschlossen.

3.4.4 Laktoseintoleranz

Von den 18 PatientInnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten zwei Personen nicht erreicht werden. Bei zwei anderen waren die Telefonnummern veraltet. Von insgesamt 14 Befragten berichteten 10 PatientInnen, dass sie nach wie vor eine Diät einhielten. Nur zwei davon berichteten über eine vollkommen laktosefreie Diät. Neun halten sich täglich an den Diätplan. Nur eine Person möchte sich strenger an die Diät halten, der Rest ist zufrieden. Völlige Symptomfreiheit erreichten vier Personen. Der Rest klagt über Bauchkrämpfe und seltener über Blähungen und Winde. Diarrhoe wurde nur einmal angegeben. Über einen gesundheitlichen Aufschwung berichteten 7 Personen.

Die Gründe für das Nichteinhalten einer Diät waren:

Eine Frau wurde fälschlicherweise in das Interview eingeschlossen, da sie zum Untersuchungszeitpunkt an einer *Helicobacter pylori* Gastritis litt und somit die Symptome der Intoleranz nicht durch die Laktose verursacht wurden. Der Atemtest war bei ihr unauffällig. Bei zwei Personen gingen die Symptome auch bei laktosereicher Ernährung zurück. Übelkeit, Kopfweg und Bauchschmerzen vor dem Essen wurde bei der vierten Person angegeben. Eine Gastroskopie und eine Koloskopie zeigten keine Pathologien und lassen ein IBS als Ursache für die Symptome vermuten.

Bei fast allen (79%) PatientInnen wurden noch andere diagnostische Untersuchungen durchgeführt. Eine breite Palette an anderen Untersuchungen wie Koloskopie, Gastroskopie, Zöliakieabklärung, Histaminunverträglichkeitstest, Abdomenultraschall, MR des Abdomens, Blutbild, Trehaloseunterträglichkeitstest, Test auf SIBO mittels Laktulose-Atemtest und Ausschluss möglicher Infektionskrankheiten wurden durchgeführt. Beinahe jedeR nahm auch am Fruktose-Atemtest teil.

4 Diskussion

Durch eine hohe PatientInnenzahl beschreibt diese Studie die Häufigkeiten von Malabsorption und Intoleranz sehr gut. Des Weiteren kann die Aussagekraft und klinische Wertigkeit des Atemtests beurteilt werden.

Gründe für die diagnostische Abklärung

PatientInnen erfahren heutzutage viel über Nahrungsmittelintoleranzen in den Medien. Durch das Internet ist der Zugang zu Wissen sehr einfach und schnell geworden. Dies führt zu einem mündigeren, aber teils auch verängstigten PatientInnengut. Von Seiten der PatientInnen wird daher oft nach einer definitiven und stichhaltigen Abklärung und Diagnose verlangt.

Hierbei bietet der H₂-Atemtest eine gute und rasche Abklärungsmöglichkeit.

Zuweisung

Entgegen dem subjektiven Gefühl und medialer Popularität fand in den letzten Jahren keine Steigerung der Zuweisungen weder zum Fruktose-, noch zum Laktose-Atemtest statt. Von 2009 bis 2014 wurden im Monat durchschnittlich 7,6 PatientInnen auf LIT und 5,3 PatientInnen auf FIT getestet.

Es wurden dreimal mehr Frauen zum H₂-Atemtest zugewiesen wie Männer.

4.1 Kritische Betrachtung der Methodik und des Studiendesigns

4.1.1 Limitationen der Studie

Studiendesign

Eine einheitliche Methodik ist Grundlage einer fundierten Datenanalyse. Alle PatientInnen bekamen die gleiche Kohlenhydratdosis (30g Fruktose; 50g Laktose) verabreicht und führten den H₂-Atemtest und die Symptomdokumentation unter gleichen Bedingungen durch. Gleich der Methodik einer anderen Studie (11) vermindert das Einbeziehen sämtlicher konsekutiver PatientInnendaten einen subjektiven Selektions-Bias. Dies ermöglicht einen objektiven Vergleich der Daten.

Eine grundlegende Limitation der Studie ist die retrospektive Datenerfassung. Des Weiteren sind die Ausschlusskriterien eher vage definiert und lassen Einfluss durch andere/äußere Faktoren zu. Beispielsweise wurden, im Gegensatz zu anderen Studien (11, 52), weder Begleiterkrankungen noch Medikation (Ausnahme: Antibiotika) erhoben und bei der Datenanalyse berücksichtigt. Das Einbeziehen einer psycho-sozialen Anamnese würde die Aussagekraft der Studie ebenfalls verbessern.

Die Auswahl der PatientInnen erfolgte indirekt über die Zuweisung durch Hausärzte zum Atemtest. Somit handelt es sich um ein vorselektiertes PatientInnengut und limitiert die Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung.

Die gastrointestinalen Symptome wurden nicht wie in einer anderen Studie (5) getrennt erhoben und analysiert. Obwohl nach Matthews et al. (8) bei LIT 20% der PatientInnen systemische Beschwerden entwickeln, wurde auf die Dokumentation dieser verzichtet. Trotz ausführlicher Aufklärung der PatientInnen über das Verhalten vor und während des Atemtests ist eine korrekte Protokollführung nicht garantiert.

Die Schwere der Symptome infolge einer Fruktose-/Laktoseaufnahme ist, im Gegensatz zur Messung der H₂-Konzentration, ein subjektiv erhobener Parameter. Jeder Mensch bewertet seine/ihre Beschwerden, die psychischen Einflüssen unterliegen, individuell. Die Interpretation der Ergebnisse hängt von festgelegten Grenzwerten ab. Diese erlauben jedoch keine absoluten Aussagen wie beispielsweise eine PCR-Untersuchung für die Laktasespiegel.

Vergleichbarkeit mit anderen Studien:

Die Definition der Malabsorption variiert in Studien von $\Delta H_2 > 3, 5, 10$ oder 20ppm in einer, zwei oder drei aufeinanderfolgenden Messungen (3, 5, 8, 24, 35, 51, 53, 54).

Es unterscheiden sich sowohl die Fruktose- und Laktosedosis als auch die Definition einer Intoleranz in vielen Studien (5, 8, 51, 53, 54). Der Begriff „Intoleranz“ wird in der Literatur (55) manchmal mit Malabsorption gleichgesetzt. Bei UpToDate® besteht eine Malabsorption wenn Symptome in Kombination mit einem positiven Atemtest auftreten. Die gleichzeitige Erhebung der Symptome und der H₂-Werte in der Ausatemluft, wie in dieser Studie durchgeführt, gehört nicht zur Routine und ist international nicht standardisiert. Viele Studien sind nicht verblindet bzw. kontrolliert (2, 8).

Aus den oben angeführten Gründen ist ein Vergleich mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich.

4.2 Diskussion beider Atemtests

4.2.1 PatientInnenzusammensetzung

Beim Fruktose- und Laktose-Atemtest sind Malabsorption und Intoleranz bei Frauen und Männern mit beinahe gleicher Häufigkeit aufgetreten. Da 72% der 497 auf LIT untersuchten PatientInnen und 75% der 344 auf FIT untersuchten PatientInnen Frauen sind, lässt sich vermuten, dass die Prävalenz der Intoleranz bzw. die der Malabsorption in der Bevölkerung 3:1 für Frauen beträgt. In anderen Studien (11, 51, 53) war der Anteil an Frauen in der Studienpopulation gleich groß.

Frauen könnten eine gesteigerte Sensibilität oder Achtsamkeit bezüglich dem eigenen Körper besitzen. Bei Männern könnte eben dieses Gesundheitsbewusstsein eher fehlen.

4.2.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung bei den teilnehmenden Frauen weist zwei Häufigkeitsgipfel auf und deckt sich bei beiden Atemtests.

Ein Großteil der zugewiesenen Frauen ist zwischen 18 und 30 Jahre alt. Gründe hierfür könnten gehäuftes Vorkommen von Intoleranz, IBS, psychischen Stressfaktoren, Schwangerschaften oder ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein in der jüngeren weiblichen Generation sein.

Beim Fruktose-Atemtest deckt sich der Gipfel der Männer mit dem zweiten Gipfel der Frauen zwischen 40. und 50. Lebensjahr. Über Gründe für die vermehrte Zuweisung kann nur spekuliert werden. Da bei der FIT keine zugrundeliegende Pathophysiologie bekannt ist, könnte eine Midlife-Crisis, in der sich die PatientInnen vermehrt mit sich selbst beschäftigen, Ursache für die vermehrte Zuweisung sein.

Bei den Männern (Laktose-Atemtest) war die Altersverteilung bis zum 40. Lebensjahr gleichbleibend. Die Anzahl älterer Männer beim Laktose-Atemtest ist gering.

4.2.3 Die Wahl des aussagekräftigsten Grenzwerts beim H₂-Atemtest

Bei einer Senkung des Grenzwerts für eine Malabsorption von $\Delta H_2 \geq 20$ ppm auf $\Delta H_2 \geq 10$ ppm [siehe Literatur (11, 35, 56)], würden in dieser Studie die Prävalenzen von FM auf 43% (+16%) und von LM auf 38% (+8%) steigen.

Unterschiede der bakteriellen Darmflora (42) und Schwankungen der pH-Werte im Kolon (57) führten zu großen interindividuellen Abweichungen des H₂-Produktionsvermögens, die beim Laktuloseatemtest demonstriert wurden (11). Personen mit geringer H₂-Produktion werden bei einem Grenzwert von $\Delta H_2 \geq 20$ ppm daher nicht erkannt.

Um eine individualisiertere Malabsorptionsdiagnostik zu ermöglichen, wird eine vorhergehende Laktulose-Testung empfohlen. Da die H₂-Gipfel (ppm) zwischen Laktulose und Fruktose bzw. Laktose korrelieren, soll nicht der H₂-Gipfel sondern das Verhältnis zur Laktulose-Testung zur Diagnose einer Malabsorption herangezogen werden. Die Testergebnisse von PatientInnen mit einem grenzwertigen H₂-Anstieg auf Fruktose bzw. Laktose können dadurch besser interpretiert werden. Die klinische Relevanz dieser Methode ist allerdings fraglich (11).

Barrett et al. (58) verwendete ebenfalls eine Methode der semiquantitativen Analyse, mit der sich der Grad der Malabsorption bestimmen lässt. Für diese Untersuchung ist ein Laktulose-Atemtest, bei dem das individuelle H₂-Produktionsvermögen festgestellt wird, notwendig. Der Quotient von AUC_{FM} bzw. AUC_{LM} und $AUC_{Laktulose}$ berücksichtigt das individuelle H₂-Produktionsvermögen. Ist der Quotient größer als 30%, so gilt eine Malabsorption als sicher.

Die semiquantitative Interpretation ermöglicht eine bessere Aussagekraft der Atemtestresultate als die üblich verwendeten strikten Grenzwerte. Die klinische Relevanz ist jedoch auch bei dieser Methode noch unklar.

Fazit: Der niedrigere Grenzwert von $\Delta H_2 \geq 10$ ppm führt vor allem bei Testung auf FM zu vielen falsch positiven Ergebnissen und ist daher nicht zu empfehlen. Eine semiquantitative Analyse bietet die Möglichkeit einer individuellen Interpretation der Atemtestergebnisse. Dies ist jedoch mit deutlichem Mehraufwand verbunden.

4.2.4 Erhöhter Ausgangswert der H₂-Konzentration

Aufgrund der angeordneten Nahrungskarenz vor der Untersuchung und des Rauchverbots (siehe Methoden) ist ein niedriger Ausgangswert zu erwarten. In unserer Studie war die Baseline/Ausgangsmessung ($\bar{x} = 4 \pm 8$ ppm) mit den Werten in der Literatur (59) ($\bar{x} = 7 \pm 5$ ppm) vergleichbar.

Ein Großteil der PatientInnen (90% bei Fruktose; 89% bei Laktose) hatten eine Baseline mit einem Wert ≤ 10 ppm. Erstaunlicherweise gab es Ausreißer mit Werten ≥ 20 ppm (6,7% bei Fruktose; 4,0% bei Laktose). Der Maximal gemessene Wert betrug 86ppm. Diese deutlich erhöhten Werte können durch unzureichende Compliance wie Rauchen (40), bakterieller Fehlbesiedelung (59), unbehandelte Zöliakie (60) und Rohkostmahlzeiten am Vortag bedingt worden sein (22).

In unserer Studie ließ eine erhöhte Baseline keinen Rückschluss auf ein erhöhtes Risiko einer LM zu. Das Risiko einer FM stieg bei einer Baseline ≥ 20 ppm jedoch signifikant ($r_s = 0,148$; $p < 0,01$) und könnte als Folge einer SIBO resultieren.

Um bei zukünftigen Untersuchungen einen erhöhten Ausgangswert zu verhindern, gibt es, wie in mehreren Studien angewandt wurde, folgende Möglichkeiten:

- kohlenhydratarme Diät am Vortag der Untersuchung (11, 41, 51, 52)
- Mundspülung mit Chlorhexidin und Zähneputzen vor dem Atemtest (51, 52, 61)

Fazit: Bei einem erhöhten Ausgangswert ist eine Wiederholung des Atemtests sinnvoll.

4.2.5 Die oroökale Transitzeit (OCTT)

Die OCTT ist die Zeitspanne zwischen Kohlenhydrataufnahme und dem Anstieg im H₂-Atemtest um $\geq \Delta 20$ ppm (11, 54).

Vergleich der OCTT zwischen Fruktose- und Laktose-Atemtest:

86% der PatientInnen mit FM entwickelten diese zwischen 30-90min ($\bar{x}_{FM}=69\pm 38$ min).

82% der PatientInnen mit LM entwickelten diese zwischen 45-150min ($\bar{x}_{LM}=88\pm 50$ min).

Die gemessene OCTT bei einer LM ist mit der von Gasbarrini et al. (40) beschriebenen OCTT für Flüssigkeiten von 40-170min beinahe ident.

Aufgrund des früheren Auftretens der FM im Vergleich zur LM ($r_s=-0,200$; $p<0,01$) und gleichsinnigen Ergebnissen in der Literatur (11, 24, 51, 62) ist von einer Verkürzung der OCTT durch Fruktose auszugehen, die unabhängig vom Auftreten von Symptomen ist. Die OCTT von Laktulose entspricht der von Fruktose (61).

Der zugrundeliegende Mechanismus für den Unterschied bei der OCTT von Fruktose und Laktose ist noch unklar. Vermutet wird jedoch, dass anfallende Produkte der bakteriellen Verstoffwechslung einen Feedbackmechanismus, der die Motilität beeinflusst, aktiviert (3). Der Grund für den besonders ausgeprägten Unterschied der OCTT von Fruktose und Laktose ($r_s=-0,385$; $p<0,01$) bei Männern ist nicht bekannt.

Bestimmt die Art des Zuckers die OCTT?

Die osmotische Belastung von 30g/300ml Fruktose(= 167mmol = 555mosmol) entspricht etwa derjenigen von 50g/250ml Laktose (= 146mmol = 584mosmol). Die Unterschiede der OCTT werden daher nicht durch die osmotischen Eigenschaften von Fruktose oder Laktose bedingt.

Wie beeinflusst das Geschlecht und das Alter die OCTT?

Bei Frauen ist ein hormoneller Einfluss auf die OCTT durch den Menstruationszyklus bekannt. Bei hohem Progesteronspiegel in der Lutealphase kommt es zu einem deutlich langsameren oroökalen Transit (48). Dieser Einfluss auf die OCTT wird in anderen Studien (40, 61) kontrovers diskutiert.

Bei unserer Studie war der Zeitpunkt der FM ($p=0,15$) bzw. der LM ($p=0,145$) unabhängig vom Geschlecht. Wie bereits aus der Literatur (61, 63, 64) bekannt, gibt es keinen Unterschied bei der OCTT zwischen Frauen und Männern.

Das Alter der PatientInnen hatte keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der FM ($p=0,641$) bzw. LM ($p=0,923$). Im Einklang mit der Literatur (52, 63, 64) ist die OCTT daher unbeeinflusst durch das Alter der PatientInnen.

Bekannte Einflüsse auf die OCTT:

Verzögerter orozökaler Transit tritt unter anderem bei PatientInnen mit Depressionen, chronischen Alkoholabusus, Verstopfung, Diabetes, IBS, Schwangerschaft, Fettleibigkeit, Leberzirrhose, Sklerodermie und Dyspepsie auf (65, 66). CH_4 -Gas produzierende PatientInnen haben eine längere orozökale Transitzeit als jene die nur H_2 -Gas produzieren (61).

Ein *rascher orozökaler Transit* kann unter anderem durch IBS, chronischen Alkoholabusus, partielle Gastrektomie, Hyperthyreose (65), Nikotinabusus (64) und Angstzustände (66) bedingt sein.

Des Weiteren haben Medikamente einen Einfluss auf die OCTT. Zu einer Beschleunigung kommt es durch Misoprostol, Erythromycin, Metoclopramid und Paroxetin. Eine Verlangsamung des Transits bedingen Loperamid, Codein, Dopamin, Pfefferminzöl, n-Butylscopolamin und Imipramin (65).

Der Zusammenhang zwischen OCTT und Symptomentstehung wird im Kapitel 4.4.6 „Wo und wie entstehen die Symptome der Intoleranz“ diskutiert.

Fazit: Die orozökale Transitzeit ist unabhängig von Alter und Geschlecht der Person. Fruktose führt im Vergleich zu Laktose zu einem rascheren orozökalen Transit.

4.2.6 Frühzeitiger H₂-Anstieg

Die physiologische OCTT beträgt etwa 40-170min (40). Aus diesem Grund soll nach Hammer et al. (6) ein H₂-Anstieg innerhalb der ersten 30min nicht berücksichtigt werden. Einige PatientInnen (10,8% beim Fruktose-Atemtest; 22,1% beim Laktose-Atemtest) hatten ihren H₂-Gipfel bereits nach 15min. Im untersuchten PatientInnengut entwickelten 18,5% der PatientInnen mit FM und 11,3% der PatientInnen mit LM innerhalb von 30min eine Malabsorption.

Bei FM ist die Prävalenz einer es frühzeitigen H₂-Anstiegs im Gegensatz zu LM erhöht. Nach Barrett et al. (35) trifft dies vor allem auf FruktosemalabsorberInnen mit IBS und Zöliakie zu.

Bei Wilder-Smith et al. (51) wurde ein verfrühter H₂-Anstieg als Anstieg innerhalb von 60min definiert, wobei von den PatientInnen 13% (FM) und 6% (LM) einen so definierten verfrühten H₂-Anstieg hatten. Im Vergleich dazu war dies in unserer Studie bei 65% der PatientInnen mit FM bzw. bei 49% der PatientInnen mit LM deutlich häufiger.

Ursachen des frühzeitigen H₂-Anstiegs:

Durch Fermentation von Fruktose und Laktose durch die orale Bakterienflora wird H₂-Gas produziert. Dieses wird abgeatmet (2) und führt zu einem frühen H₂-Anstieg. Eine vorhergehende Chlorhexidin-Spülung verhindert solche falsch positiven Ergebnisse (40).

Der gastroileale Reflex, der vermutlich vagovagal ist, ist eine mögliche Erklärung für einen verfrühten H₂-Anstieg. Durch Trinken der Fruktose-, bzw. Laktoselösung kommt es zur Magendehnung, die Magensaftsekretion und Magenmotilität steigert. Wenn Chymus vom Magen ins Duodenum gelangt verursacht dieser eine Dehnung der Duodenalwand. Diese Reize aus Magen und Duodenum führen über Aktivierung des gastroilealen Reflexes zu einer gesteigerten Motilität im terminalen Ileum und zu einer Relaxation des Caecums (40, 67-69). Kohlenhydrate, die sich noch vom Vortag im terminalen Ileum angestaut hatten, gelangen ins Kolon wo sie durch die bakterielle Darmflora verstoffwechselt werden. Die dabei entstehenden Gase führen innerhalb weniger Minuten zu einem H₂-Anstieg in der Ausatemluft.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre eine gesteigerte Dünndarmmotilität (2). Bei dieser bleibt zu wenig Zeit für eine vollständige Absorption der Kohlenhydrate. Als Ursache für den frühzeitigen H₂-Anstieg ist ebenfalls ein Kurzdarmsyndrom oder eine bakterielle Dünndarmbesiedelung (SIBO) möglich (2, 35).

4.2.7 Kohlenhydrat-Aufnahmekapazität / Grad der Malabsorption

Da das Alter und das Geschlecht der PatientInnen unabhängig vom H₂-Gipfel(ppm) waren, besteht kein Einfluss auf die Kohlenhydrat-Aufnahmekapazität. Auch Simren et al. (2) kam zu dem gleichen Ergebnis.

Im Gegensatz dazu nimmt nach den Studien von Di Stefano et al. (52) und Saltzberg et al. (70) die kumulative H₂-Exkretion mit Zunahme des Alter zu. Dieser Effekt liegt eventuell an einer postulierten, abnehmenden Kohlenhydrat-Aufnahmekapazität oder bei der LM an einer steigenden Prävalenz im Alter.

Um den Grad der Malabsorption besser beschreiben und mit der Literatur (58) vergleichen zu können, ist die Fläche unter der H₂-Kurve (area under the curve; AUC) geeignet. Diese Werte wurden in dieser Studie jedoch nicht erhoben.

4.3 Diskussion der Kohlenhydratmalabsorption

4.3.1 Fruktosemalabsorption

Ein Drittel aller gesunden Menschen zeigt eine FM (11, 35, 71). Bei unserer Studie trat die FM mit einer Prävalenz von 26,7% deutlich seltener auf. Ein möglicher Grund dafür ist, dass bei den oben angeführten Studien eine höhere Fruktosedosis (35-50g) verwendet wurde. Des Weiteren wurde eine Malabsorption teilweise als Anstieg um $\Delta H_2 \geq 10$ ppm in zwei aufeinanderfolgenden Messungen definiert. Dies schränkt die Vergleichbarkeit unter den Studien ein.

Bei einer anderen konsekutiven Untersuchung hatten 39% der PatientInnen bei 25g Fruktose und 66% bei 50g Fruktose eine FM (72). Im Vergleich dazu war die Häufigkeit einer FM in unserer Studie deutlich geringer.

PatientInnen mit Zöliakie oder FGID haben die gleiche Prävalenz für eine FM wie gesunde Personen (2, 3, 19, 35) und müssen daher standardmäßig keine fruktosearme Diät einhalten.

PatientInnen mit Morbus Crohn leiden häufiger an einer FM (42-61%) (35, 58). Dies könnte daran liegen, dass Morbus Crohn häufig das terminale Ileum befällt und so zu einer sekundären FM führt. Eine SIBO führt zu falsch positiven Atemtestergebnissen und folgend zu einer Steigerung der Prävalenz der FM (43).

Eine FM trat bei Frauen zu 28% und bei Männern zu 23% auf. Wie von diversen Studien (3, 24, 35) bekannt, konnte auch in unserer Studie kein Einfluss des Geschlechts auf die Häufigkeit der FM gefunden werden. Die für die Fruktoseaufnahme zuständigen Transporter GLUT5 und GLUT2 werden bei Frauen und Männern im gleichen Ausmaß exprimiert (73) und bestätigen unsere Ergebnisse bzgl. Geschlechtergleichheit.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Barrett et al. (35) ist eine FM bei unserer Studie unabhängig vom PatientInnenalter ($p=0,31$).

4.3.1.1 Einfluss der Testdosis auf die FM

Die Testdosis ist ein oftmals diskutiertes Thema. Nach Gibson et al. (3) schwankt die tägliche Aufnahme von Fruktose sehr stark (11-54g). Im Studienvergleich ist von einer Steigerung der täglich aufgenommenen Fruktosemenge von 37g (1978) (12) auf 49g (2004) (13) auszugehen. Es gilt zu bedenken, dass neben den angegebenen täglichen Fruktosemengen auch Glukose und Galaktose, die zu einer gesteigerten Aufnahmekapazität führen, aufgenommen wurden. Die Fruktose-Testdosis, die in unserer Studie verwendet wurde, ist mit 30g demnach niedriger als die angebliche Fruktose-Tagesdosis. Die Aufnahmekapazität für Fruktose ist jedoch ebenfalls niedriger, da begleitend keine Kohlenhydrate zugeführt werden.

Fruktose-Dosis	Häufigkeit der FM bzw. FIT (Referenzen in Klammer)
15g Fruktose	keine FM oder FIT (24).
25g Fruktose	keine (71), 10-19% (24, 74), bis zu 50% (23) FM.
50g Fruktose	38% (71), 58% (74), 66% (75), 81% (76), 80% FM und in 55% FIT (24).

Tabelle 29: Die Häufigkeit einer FM bei gesunden Personen ist abhängig von der verwendeten Fruktosedosis.

Die Inzidenz von der FM steigt nicht nur mit der Dosis sondern auch mit der Höhe der Konzentration der Fruktose (2, 3, 15, 71, 72). Rao et al. (24) konnte in einer relativ kleinen doppelblinden Studie keine Prävalenzunterschiede für eine FM bei verschiedenen Fruktosekonzentrationen nachweisen und kam folgend zum gegenteiligen Ergebnis.

Anhand der oben angeführten Tabelle 29 schwankt die FM-Prävalenz sehr stark und ist individuellen Einflussfaktoren unterworfen. Die aktuellen Empfehlungen zur Fruktose-Dosis reichen von 25g (3) bis 35g (11) und werden als oberes Limit dargestellt. Die Wahl der Testdosis von 30g entspricht somit den aktuellen Empfehlungen. Wegen der oben angeführten Studien mit 25g Fruktose ist zu erwarten, dass bei einer Testdosis von 30g auch einige PatientInnen falsch positiv bewertet wurden.

4.3.1.2 Entstehung der FM

Im Gegensatz zur LM ist die Pathophysiologie der FM noch unklar. Bei einer FM besteht weder ein Defekt des GLUT5-Transporters (7) noch ein Gendefekt von GLUT2 oder GLUT5 (18). Weiters kommt es zu keiner Änderung der mRNA- oder Protein-Expression von GLUT5 und GLUT2. Allerdings sind die zelluläre Aktivierung, die Lokalisation und die Verteilung der Expression der Transporter entlang des Dünndarms noch nicht ausreichend untersucht (73). Demnach ist eine FM vorerst nicht als Folge einer veränderten Expression oder Aktivität der Transporter sondern als physiologische Variante anzusehen.

Eine weitere mögliche Pathogenese ergibt sich aus einer langsamen Absorption im gesamten Dünndarm (43). Die FM scheint mit einem raschen oroökalen Transit und/oder mit SIBO und variierenden Glukokortikoid- und Schilddrüsenhormonspiegeln assoziiert zu sein (11, 19). Bei beschleunigtem oroökalem Transit und bei SIBO würde für eine vollständige Absorption nicht genügend Zeit bestehen. Die malabsorbierte Fruktose wird von Bakterien verstoffwechselt und die/der PatientIn entwickelt Beschwerden.

Eine antibiotische Therapie (43, 47) und eine Diät (3) führen nachgewiesenermaßen zur Reduktion von gastrointestinalen Symptomen und zum Verschwinden einer FM oder LM (77). Eine SIBO ist daher als Ursache der FM wahrscheinlich.

Die FM und eine SIBO haben möglicherweise eine gegenseitig verstärkende Beziehung. Eine SIBO tritt in Konkurrenz zur Kohlenhydratabsorption und verstärkt eine FM. Bei FM fungiert Fruktose für Bakterien als „Fast Food“. Dies geschieht unter anderem über die Synthese von Fruktanen zur Biofilmbildung bei einer SIBO (3).

Die Aufnahmekapazität von Fruktose ohne eine gleichzeitige Aufnahme von Glukose ist gering. Durch den Rückgang an Saccharose und der Steigerung des Fruktoseanteils in Lebensmitteln könnte ein Überschreiten der Aufnahmekapazität und damit einhergehend eine Steigerung der Prävalenz für eine FM erklärt werden (15).

Unter Studienbedingungen kann eine FM zusätzlich durch das Verschieben des Glukose-Fruktose-Gleichgewichts erklärt werden. Da PatientInnen im Alltag meist keine alleinige Fruktose sondern Mischkost zu sich nehmen, ist von einer geringeren Prävalenz der FM im Alltag auszugehen. Anders ist es bei PatientInnen mit einer geringen Alltagsaufnahme von Fruktose. Diese könnten empfindlicher für einmalige Fruktose-Exzesse sein. Auch Unterschiede in der kurzzeitigen Regulation könnten eine Rolle bei der FM-Entstehung spielen (15).

4.3.2 Laktosemalabsorption

Die Prävalenz für eine LM war bei unserer Studie bei 30%. Die in der Literatur (11, 53, 78) beschriebene LM-Prävalenz (24-40%) ist mit unseren Ergebnissen sehr ähnlich.

Nach Rosenkranz et al. (31) liegt die Prävalenz einer LM in der österreichischen Bevölkerung bei 20,1%. Dies zeigt, dass es sich bei unserer Studie um ein vorselektioniertes PatientInnen gut handelt.

Da eine LM stark von der ethnischen Abstammung der PatientInnen abhängt, ist bei Personen mit erwarteter niedriger LM-Prävalenz und positiven H₂-Atemtest an eine sekundäre Form der LM zu denken. Erkrankungen wie Zöliakie etc. müssen folgend ausgeschlossen werden (7).

PatientInnen mit FGID haben zu 32% eine LM (51). FGID erhöhen somit nicht die Häufigkeit einer LM (33, 35). Zöliakie, SIBO und eine beschleunigte OCTT haben keinen maßgeblichen Einfluss auf die Häufigkeit einer LM (35, 77). Anders ist es bei PatientInnen mit MC oder CU. Diese haben eine höhere Prävalenz für eine LM (35, 58).

Eine SIBO führt zu falsch positiven Atemtestergebnissen und folgend zu einer Steigerung der Prävalenz der LM (43).

Wie bereits in einigen Publikationen (31, 35, 53) beschrieben wurde, zeigte sich auch bei unserer Studie kein Unterschied der LM-Prävalenz zwischen Männern und Frauen.

Die Häufigkeit der LM steigt mit dem PatientInnenalter. Sie erreicht aber nicht das Signifikanzniveau ($p=0,06$). Die H₂-Produktion der Darmflora, die OCTT und die SIBO sind beeinflussende Faktoren des H₂-Atemtests. Da diese keine Altersabhängigkeit aufweisen (52), kann von einer zunehmenden Häufigkeit der LM mit steigendem Alter ausgegangen werden. Einige Studien (35, 52, 56, 79) bestätigen diese Aussage und beschreiben eine signifikante Erhöhung der LM-Prävalenz mit zunehmendem Alter. Manche Publikationen (31, 53) behaupten wiederum das Gegenteil. Laut diesen ist die LM-Prävalenz unabhängig vom Alter der PatientInnen.

Bei unserer Studie entwickelten 82% der PatientInnen innerhalb von 120min deren LM. Bei Ladas et al. (10) trat eine LM (97% innerhalb von 120min) im Vergleich deutlich früher auf obwohl der Grenzwert für LM ebenfalls bei $\Delta 20$ ppm lag.

4.3.2.1 Einfluss der Testdosis auf die LM

Die Dosis von 50g Laktose entspricht etwa 1l Milch und ist die am häufigsten verwendete Testdosis (8, 11, 22, 40, 41). Diese Testdosis ist unphysiologisch hoch und kann daher als Provokationstest gesehen werden. Aus dieser Sicht werden einige PatientInnen als falsch positiv diagnostiziert. Beschwerden im Alltagsleben, die in Wirklichkeit einen anderen Ursprung haben, könnten bei einem positiven H₂-Atemtest daher fälschlicherweise einer LIT zugeordnet werden.

Aus dem dem jährlichen Pro-Kopf-Verbrauch von Milch (77,6kg) in Österreich (26) berechnet, konsumiert jede/r ÖsterreicherIn durchschnittlich 10g Laktose täglich. Zu überlegen wäre eine Reduktion der Laktosemenge auf 25g um sich der tatsächlichen täglichen Laktoseaufnahme zu nähern. Nach dem Rome H₂-Breath-Testing Consensus 2009 werden 25g Laktose in 250ml Wasser als Testdosis empfohlen (40).

4.3.3 Fazit

Inkomplette Fruktose- und Laktoseabsorption sind physiologische Phänomene mit geringer Krankheitsspezifität (35). Eine klinisch unauffällige Malabsorption bedarf keiner Therapie oder Diät.

4.4 Diskussion der Symptome

4.4.1 Kann $\Delta S \geq 1$ für die Diagnose einer Kohlenhydratintoleranz verwendet werden?

$\Delta S \geq 1$ ist wegen der Häufigkeit (Fruktose:66%; Laktose:64%) und des frühen Anstiegs (Fruktose: 36% nach 15min; 63% nach 30min; Laktose: 28% nach 15min; 50% nach 30min) nicht zur Diagnostizierung einer Kohlenhydratintoleranz geeignet.

Bei vielen PatientInnen liegt eventuell eine gewisse Erwartungshaltung oder Nervosität vor, die von den PatientInnen als leichte Beschwerden ($\Delta S \geq 1$) interpretiert werden. Des Weiteren konzentrieren sich die PatientInnen während des Tests bewusst auf den eigenen Körper und nehmen, normalerweise unbemerkte, Ereignisse besonders wahr.

Ein minimaler Symptomanstieg von $\Delta S \geq 1$ wird im Alltag des/der Patienten/in wohl zu keinen oder nur geringen Einschränkungen führen und besitzt daher keine klinische Relevanz.

Fazit: Eine Änderung der Definition für die Kohlenhydratintoleranz auf $\Delta S \geq 1$ würde auf Kosten der Spezifität die Sensitivität erhöhen und zu vielen falsch positiven Ergebnissen führen. Dies und der fehlende zeitliche Zusammenhang mit dem H₂-Verlauf bei Malabsorption sprechen deutlich für das beibehalten der Definition für die Kohlenhydratintoleranz als Symptomanstieg $\Delta S \geq 2$.

4.4.2 Allgemeines zur Symptomentwicklung

Nur ein geringer Anteil an PatientInnen vermutet vor der Durchführung eines Atemtests die jeweilige Kohlenhydratintoleranz korrekt (51). Andere Kohlenhydrate wie Sorbitol, Trehalose etc. können ebenfalls gastrointestinale Symptome hervorgerufen. Diese sind bei der Ernährungsanamnese zu berücksichtigen. Bei einem negativen Test auf FIT oder LIT und einer hinweisgebenden Anamnese ist daher auch eine weitere Testung auf eine Trehalose-Unverträglichkeit zu erwägen.

4.4.3 Verfrühtes Auftreten von Beschwerden $\Delta S \geq 2$

Verfrühtes Auftreten von Beschwerden $\Delta S \geq 2$, wie sie bei 13% (Fruktose) bzw. 8% (Laktose) nach 15min und insgesamt 30% (Fruktose) bzw. 21% (Laktose) nach 30min auftraten, können nicht im Kolon entstanden sein, da die durchschnittliche oro-zökale Transitzeit mit 40-170min (40) deutlich länger ist.

Es ist anzunehmen, dass bei einigen PatientInnen eine gewisse Erwartungshaltung vorherrscht. Eine weitere Erklärung wäre eine starke psychosomatische Komponente, die bereits kurz nach der Kohlenhydrataufnahme zu Beschwerden führt. Derart frühzeitige Beschwerden sind mit einer funktionellen Dyspepsie („Reizmagen“) vereinbar. Die Symptome überschneiden sich mit denen des IBS und werden durch eine gastrointestinale Hyperalgesie bedingt (46).

Zu den weiteren möglichen Differentialdiagnosen gehören die Gastritis, die Refluxösophagitis (GERD=gastroesophageal reflux disease) und die Zöliakie.

Personen, die sich selbst als laktoseintolerant einschätzen, schreiben manchmal abdominale Symptome anderer Genese fälschlicherweise einer LIT zu (5, 30). Wenn Eltern, mit selbst diagnostizierter LIT, den eigenen Kindern eine laktosefreie Diät verordnen, kann dieser Irrglaube sogar Generationen überschreiten. PatientInnen mit einem IBS neigen stärker als gesunden Menschen zu selbst diagnostizierter Intoleranz (33). Suarez et al. (5) konnte diese ausgeprägte psychologische Komponente in einer Studie zeigen. Manche laktoseintolerante PatientInnen entwickelten auf laktosefreie Milch dieselben Symptome wie auf laktosehaltige Milch. Ein IBS wird hierbei wahrscheinlich die zugrundeliegende Ursache sein. Beim IBS kommt es zu veränderter OCTT und zur Erhöhung der gastrointestinalen Sensibilität für Gas und daraus folgender erhöhter Empfindlichkeit für eine Dehnung des Kolons. Die daraus entwickelten Symptome sind mit denen der LIT schwer zu unterscheiden (54).

4.4.4 Die Prävalenz der FIT

Die Angaben zur Prävalenz der FIT in der Literatur (9) sind nur sehr vage. In unserer Studie liegt die Prävalenz der FIT bei 37,2%. Diese ist im Vergleich zu der Prävalenz von FIT bei FGID (60%) deutlich geringer (51). Während des Atemtests treten bei IBS-PatientInnen häufiger und stärkere Symptome auf als bei gesunden Personen (3). Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kam Melchior et al., der bei IBS-PatientInnen eine Prävalenz von FIT von 28% angibt (49). Der Einfluss auf die FIT durch FGID ist daher noch nicht eindeutig geklärt.

Da die PatientInnen eventuell die Symptome als Ergebnis einer unphysiologisch hohen Dosis an Fruktose und nicht wegen einer gestörten Fruktoseabsorption entwickeln (6), kann die Prävalenz der FIT in der Bevölkerung auch deutlich niedriger sein.

Prävalenz und Zeitpunkt der FIT sind geschlechts- und altersunabhängig. Entsprechend der Literatur (3, 24, 51) gibt es keine gastrointestinalen Sensibilitätsunterschiede zwischen Frauen und Männern in der untersuchten Gruppe.

4.4.5 Die Prävalenz der LIT

Die Prävalenz einer LIT liegt bei 38,4%. PatientInnen mit IBS zeigen in 51% - 58% eine LIT (51, 77). Die Fallzahl in der Studie von Pimentel et al. (77) ist jedoch sehr gering. Die untersuchten PatientInnenkollektive sind wegen der ethnischen Heterogenität und der damit einhergehenden Prävalenzunterschiede der LM nur eingeschränkt vergleichbar. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Prävalenz für eine LIT bei Personen mit IBS und bei gesunden Personen ident ist (2).

Prävalenz und Zeitpunkt der LIT sind unabhängig von Alter und Geschlecht. Es gibt daher keine gastrointestinalen Sensibilitätsunterschiede zwischen Frauen und Männern in der untersuchten Gruppe. Eine Studie von Di Stefano et al. (52) kommt zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz für LIT mit zunehmendem Alter abnimmt. Dies könnte durch eine gastrointestinale Abnahme der Sensibilität im Alter erklärt werden.

4.4.6 Wo und wie entstehen die Symptome der Intoleranz?

Die Entstehung der Symptome variiert stark von PatientIn zu PatientIn und wird von genetischen Prädispositionen, Erwartungshaltung, Gesundheitszustand, Umweltfaktoren, individuelle Sensibilität, Menge der Gasproduktion und Absorption usw. beeinflusst (24). Die Symptome, die mit einer Intoleranz assoziiert sind, müssen nicht unbedingt durch die Malabsorption ausgelöst werden. Differentialdiagnosen wie Gastritis, IBS, SIBO, etc. können als Symptomursache ebenfalls in Frage kommen.

Der Einfluss der OCTT auf die Symptomentstehung

Die physiologisch ausgeprägten intraindividuellen Schwankungen der OCTT können in Verbindung mit einer LM Ursache für die Entstehung einer Intoleranz sein (54, 80). Durch eine kürzere OCTT gelangen Kohlenhydrate schneller in das Kolon und führen damit zu einer größeren Kohlenhydratbelastung im Kolon. Ein weiterer Effekt der kürzeren OCTT ist der verkürzte Kontakt mit der Dünndarmmukosa, der zusätzlich zu einer unvollständigen Absorption führt. Selbiges wurde bei Ladas et al. (10) beobachtet. Je schwerer die Symptome der LIT ausgeprägt sind, desto kürzer ist die beobachtete OCTT (10). Auch Labayen et al. (81) kam zu dem Ergebnis, dass ein verzögerter gastrointestinaler Transit mit geringeren Symptomen korreliert. Die maximale Symptomstärke wurde bei unserer Studie nicht analysiert und lässt daher auch keinen Vergleich zu. Nach Hammer et al. (54) besteht bei PatientInnen mit LM ein Zusammenhang zwischen veränderter OCTT und Symptomentwicklung. Dieser Zusammenhang kann in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Allgemeine Argumente für die Symptomentstehung im Kolon:

- Die FODMAP-Hypothese

Unter FODMAPs werden verstoffwechselbare Oligosaccharide (Fruktane, Galaktoligosaccharide [GOS]), Disaccharide (Laktose), Monosaccharide (Fruktose) und Polyole (Sorbit und Mannit) zusammengefasst. Die FODMAP-Hypothese besagt, dass unvollständig absorbierte kurzkettige Kohlenhydrate (FODMAPs) eine begrenzte Aufnahmekapazität besitzen. Allen FODMAPs ist ein osmotischer Effekt gemeinsam. Sie gelangen in das terminale Ileum bzw. in das Kolon und werden dort von Bakterien rasch verstoffwechselt. Die damit einhergehende Gasproduktion führt zu einer Dehnung des Darmlumens. Durch einen präbiotischer Effekt kommt es zu einer relativ selektiven Proliferation von Bifidobakterien. Des Weiteren kommt es zu einer gesteigerten intestinalen Permeabilität. Das Kolonepithel wird dadurch geschädigt bzw. irritiert und führt zu Beschwerden. FODMAPs gelten folglich als mögliche Ursache für gastrointestinale Symptome (3, 82).

- Es ist wahrscheinlich, dass die FIT durch den osmotischen Effekt und gleichzeitigen langsamen Absorption entstehen (19)
- Eine weitere Erklärung wäre eine gesteigerte Chemosensitivität des Darms für Stoffwechselprodukte (83, 84).
- Das durch bakterielle Verstoffwechslung anfallende Gasvolumen unterscheidet sich bei gesunden Personen um das bis zu 8-fache (6). Nach Hammer et al. (54) ist die gemessene H₂-Menge jedoch unabhängig vom Auftreten oder Vorhandensein von Symptomen und schließt somit das Gasvolumen als Symptomtrigger eher aus.

Allgemeine Argumente für die Symptomentstehung im Dünndarm:

Fruktose, als osmotisch wirksames Monosaccharid, führt zur Dehnung des Dünndarms durch Flüssigkeit. Oligo- und Polysaccharide (Fruktane) führen im Gegenzug zu einer Dehnung des Kolons durch Gas (85). Folgend können Symptome auch bereits im Dünndarm entstehen und lösen Bakterien mit deren Gasproduktion als alleinige Ursache für die Beschwerden ab.

Spezifisch Fruktose:

Sowohl der Zeitpunkt der FM als auch der Zeitpunkt des H₂-Gipfels korrelieren signifikant mit dem Zeitpunkt der FIT. Aus dieser Sicht entstehen die Symptome als Folge der verstoffwechselten Fruktose, die ins Kolon gelangte. Da PatientInnen mit FIT aber ohne FM zur gleichen Zeit Symptome wie PatientInnen mit FIT und FM entwickelten, ist der Ort der Symptomentwicklung bei beiden Gruppen ident.

Demnach entstehen die Symptome mehrheitlich zum Zeitpunkt des Eintritts der Fruktose ins Kolon.

Je höher die von Bakterien im Kolon verstoffwechselte Fruktosemenge (H₂-Gipfel in ppm) desto eher entwickelten die PatientInnen Symptome. In Übereinstimmung mit Wilder-Smith et al. (51) steigt die Wahrscheinlichkeit einer FIT mit der malabsorbierten Fruktosemenge.

Fazit: Die Symptome entstehen mehrheitlich beim Eintritt der Fruktose ins Kolon. Die Stärke der Symptome steht im Zusammenhang mit dem Ausmaß an malabsorbierter Fruktose.

Spezifisch Laktose:

Die Abnahme der Laktasespiegel beginnt bereits kurz nach dem Abstillen (4). Obwohl die Laktaseaktivität bereits während der Kindheit zurück geht, führt ein Laktasemangel meist erst im Erwachsenenalter zu Symptomen (7, 34).

Aufgrund der Laktaserestaktivität vertragen MalabsorberInnen täglich bis zu 240ml Milch (12,1g Laktose) und entwickeln dabei keine oder nur wenig Symptome (5, 8). In einer doppelblinden Studie an laktoseintoleranten PatientInnen konnte gezeigt werden, dass 400mg Laktose (angenommene Höchstdosis in Tabletten) im Vergleich zur Gabe eines Placebos weder beim H₂-Atemtest noch bei der Symptomstärke zu einem signifikanten Anstieg führte (86).

Wenn die Dosis hoch genug ist (Bsp.: 100g Laktose), entwickelt beinahe jede Person mit LM auch eine LIT (87).

Die Entwicklung einer LIT ist also abhängig von der Laktosedosis. Jede/Jeder PatientIn besitzt seinen/ihren individuellen Grenzwert, wobei geringe Mengen im Regelfall zu keinen Symptomen führen.

Nach Johnson et al. (88) ist Laktose bei einem Drittel der PatientInnen nicht Ursache der Symptomentwicklung, da sie auch bei laktosefreier Milch Beschwerden angaben.

Der Zeitpunkt der LIT und der Zeitpunkt der LM korrelieren signifikant ($r_s=0,246$; $p=0,01$). Demnach entstehen die Symptome zum Zeitpunkt des Eintritts der Laktose ins Kolon. Wie bei Hammer et al. (54) korreliert auch bei unserer Studie der Zeitpunkt von LIT und H_2 -Gipfel. Gase und andere Stoffwechselprodukte scheinen ein Trigger zur Symptomentwicklung im Kolon zu sein. Eine gesteigerte gastrointestinale Sensibilität bei luminaler Dehnung des Kolons hat demnach eine zentrale Rolle bei der Symptomenentstehung (54, 89).

Genauer betrachtet, zeigen jedoch PatientInnen ohne LM früher Symptome als PatientInnen mit LM ($p=0,079$). Es besteht die Möglichkeit, dass die Symptome von PatientInnen ohne LM eher vom Dünndarm ausgehen, während bei PatientInnen mit LM eher vom Kolon.

Bei steigender Laktosemenge im Kolon [entspricht H_2 -Gipfel(ppm)] erhöht sich die Häufigkeit einer LIT ($r_s=0,438$; $p<0,01$) und kann somit als Ursache für die Symptome gesehen werden. Dieser Zusammenhang wird auch von Wilder-Smith et al. (51) beschrieben. Interessanterweise unterscheidet sich nach Hammer et al. (54) die malabsorbierte Menge an Laktose zwischen symptomfreien und symptomatischen PatientInnen nicht. Folgend hat der Schweregrad der LM, der zu einer variablen Kohlenhydratbelastung des Kolons führt, keinen Einfluss auf die Entwicklung einer LIT.

Fazit: Die Symptome entstehen vermutlich im Kolon, wobei anhand der Daten eine Symptomentstehung im Dünndarm nicht auszuschließen ist. Zum besseren Verständnis der Pathogenese und dem Ort der Symptomentstehung sind weitere Studien notwendig.

4.4.7 Diarrhoe

Trotz der hohen Laktose- und Fruktose-Dosis berichtete nur ein geringer Anteil der PatientInnen (Fruktose: 3,8%; Laktose: 4,2%) über Diarrhoe. Bei PatientInnen mit Malabsorption (8,7% aller FM; 12,0% aller LM) und Intoleranz (7,8% aller FIT; 10,5% aller LIT) trat eine Diarrhoe nur selten auf. Diese Ergebnisse werden von Di Camillo et al. (90), in dessen Studie 9% der Laktose-MalabsorberInnen Diarrhoe angaben, bestätigt.

Diarrhoe ist daher kein typisches Symptom einer Kohlenhydratintoleranz.

Anders als bei Schetz et al. (91) hatten bei unserer Studie die PatientInnen mit Diarrhoe keinen beschleunigten orozökalen Transit.

Bei gesunden Menschen sind mindestens 45g an Kohlenhydraten im Kolon notwendig um eine Diarrhoe zu entwickeln. Bis zu 80g an Kohlenhydraten können durch die Darmflora täglich in SCFA zerlegt werden. Von diesen SCFA werden bis zu 90% von der Kolonmukosa absorbiert (92). Die Fruktose-Dosis von 30g ist demnach zu gering um eine Diarrhoe auszulösen. Die Laktose-Dosis von 50g könnte nur bei vollständiger Malabsorption für die Entstehung einer Diarrhoe ausreichen. Allerdings ist davon auszugehen, dass der Teil der verabreichten Laktose-Dosis, der ins Kolon gelangte, zu gering ist, um als Ursache für eine Diarrhoe in Betracht zu kommen.

Manche PatientInnen ($n_F=5$; $n_L=3$) mit Diarrhoe hatten einen negativen H_2 -Atemtest. Bei diesen handelt es sich entweder um H_2 -Nonexkretoren oder die Diarrhoe war reflektorisch, ohne, dass Kohlenhydrate ins Kolon gelangten, ausgelöst.

In der Literatur (8) ist beschrieben, dass Diarrhoe über mehrere Tage persistieren kann. Da die Kohlenhydrate hierbei längst ausgeschieden wurden, bestätigt sich dadurch eine reflektorische Ursache.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Diarrhoe ($\bar{x}=15$ min länger als die OCTT) schließt trotzdem eine osmotische Komponente nicht aus.

Diarrhoe wurde als ein von PatientInnen subjektiv beschriebenes Symptom erhoben. Es ist schwer nachvollziehbar ob es sich um Diarrhoe oder um weichen Stuhl ohne Krankheitswert gehandelt hat. Dies könnte auf die 3 Personen mit Diarrhoe, die jedoch keine Beschwerden einer Intoleranz angaben, zutreffen. Sie könnten allerdings auch das Protokoll falsch ausgefüllt haben.

Fazit:

Anhand der Ergebnisse ist Diarrhoe kein typisches Symptom einer Kohlenhydratintoleranz und weist eher auf eine andere zugrunde liegende Ursache wie IBS mit Diarrhoe hin. Eine Diarrhoe wird eher reflektorisch ausgelöst, wobei eine Kohlenhydratbelastung des Kolons als Ursache für eine Diarrhoe nicht auszuschließen ist.

4.5 Aussagekraft des H₂-Atemtests in Bezug auf eine Intoleranz

Eine nachgewiesene Malabsorption ging beim Laktose-Atemtest häufiger mit Symptomen einher als beim Fruktose-Atemtest und hat daher eine signifikant bessere Aussagekraft bzgl. einer Intoleranz ($r_s = -0,179$; $p < 0,01$). Dies war zu erwarten, da im Gegensatz zur FM bei der LM eine zugrundeliegende Pathophysiologie bekannt ist.

Di Stefano et al. (93) stellt die klinische Brauchbarkeit des H₂-Atemtests wegen der unzureichenden Korrelation mit Symptomen in Frage. Der H₂-Atemtest kann eine Malabsorption aufzeigen. Die Ursache der Malabsorption lässt sich damit jedoch nicht eruieren. Dies bringt die Frage nach der Notwendigkeit des H₂-Atemtests auf. Bei Verdacht auf eine FIT bzw. LIT wäre der Versuch einer laktose-/fruktosefreien Diät am einfachsten. Nur wenn die Symptome trotz Diät bestehen bleiben würden, wäre eine genauere Abklärung indiziert.

Aus Studien (3, 23) ist bekannt, dass eine wiederholte H₂-Atemtestung oftmals eine Malabsorption bestätigt. Die gemessenen H₂-Gipfel(ppm) schwanken dabei jedoch sehr stark. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist somit limitiert.

4.5.1 Vergleich zwischen Fruktose- und Laktoseergebnissen

Die Prävalenz für FIT und LIT ist annähernd gleich. Während FIT und LIT bei PatientInnen ohne Malabsorption zum gleichen Zeitpunkt auftreten, zeigen PatientInnen mit FM deutlich früher Symptome ($\bar{x} = 62\text{min}$) als PatientInnen mit LM ($\bar{x} = 86\text{min}$; $r_s = -0,188$; $p = 0,019$).

Fazit:

Fruktose führt im Falle einer Malabsorption zu einem schnelleren oroökalen Transit (siehe 4.2.5) und konsekutiv zu einer früheren Intoleranz.

4.5.2 Aussagekraft des Fruktose-Atemtests

Den Erwartungen entsprechend besteht zwischen FIT und FM eine statistisch signifikante Korrelation ($p \leq 0,01$; $r_s = 0,201$). Im Gegensatz dazu kamen Wilder-Smith et al. (51) und Melchior et al. (49) zu dem Schluss, dass FIT und FM unabhängig voneinander seien. Der niedrige Korrelationskoeffizient in unserer Studie lässt auf einen nur geringen Zusammenhang schließen, da nur 4% der Fälle dadurch erklärt werden. Eine klinische Signifikanz ist daher eher auszuschließen.

		Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	49 14,2%	43 12,5%	92 26,7%
	Nein	79 23,0%	173 50,3%	252 73,3%
Gesamt:		128 37,2%	216 62,8%	344

Tabelle 30: FIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Fruktose-Atemtest

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

Wie in Tabelle 30 nochmals dargestellt, erkennt ein positiver H_2 -Atemtest nur 38% ($n=49$) aller PatientInnen mit FIT. In der Literatur schwanken die Angaben zur Häufigkeit eines positiven Fruktose-Atemtests bei bestehender FIT bei gesunden Erwachsenen von 6% bis 83% (3). Die StudienteilnehmerInnenzahlen waren jedoch oft sehr klein und es wurden 50g Fruktose als Testdosis verwendet. Wegen der großen Schwankungsbreite und der geringen Treffsicherheit des H_2 -Atemtests besitzt dieser nur eine geringe Aussagekraft.

Bei über 60% der an FIT leidenden PatientInnen entstehen die Beschwerden nicht als Folge einer FM und werden daher durch den H_2 -Atemtest nicht erkannt (Tabelle 30). FIT kann unabhängig von einer Kohlenhydratmalabsorption entstehen (19).

Im Vergleich dazu treten nach Gibson et al. (3) Symptome ohne FM in 0-40% auf. Derart niedrige Werte überraschen, da höhere Testdosen (50g Fruktose) verwendet wurden.

Manche dieser Studien untersuchten jedoch nur eine sehr geringe Zahl an PatientInnen. In anderen Studien hatten 25% der PatientInnen mit FIT (24) bzw. 20% bei PatientInnen mit FGID und FIT (51) keine FM. Im Vergleich zu den zuvor erwähnten Studien trat in unserer Studie eine FIT deutlich häufiger ohne einer FM auf. Diese PatientInnen können nur mit einer gleichzeitigen Symptom-Dokumentation diagnostiziert werden.

PatientInnen mit FM hatten überraschenderweise zu 47% keine Symptome (Tabelle 30). Die Kausalität zwischen einer Kohlenhydratbelastung des Kolons und einer Symptomentwicklung fehlt bei diesen PatientInnen. Dies schwächt die Aussagekraft des H₂-Atemtests zusätzlich und verstärkt die Frage nach dem wahren Ort der Symptomentstehung. Die Ergebnisse in der Literatur (51, 72) von 4-25% an symptomfreien PatientInnen mit FM weichen deutlich von unseren Ergebnissen ab.

Im Gegenzug haben nur knapp mehr als 50% der PatientInnen mit FM auch eine FIT. Eine FM führt somit nicht zwingend zur Entstehung von gastrointestinalen Beschwerden. Wie bereits von Hoekstra et al. (94) postuliert, korrelieren gastrointestinale Symptome wenig mit dem Ausmaß der H₂-Produktion. Auch in diesem Punkt finden sich widersprüchliche Publikationen. Nach Choi et al. (55) hatten 91% der IBS-PatientInnen mit FM auch eine FIT. Bei einer relativ kleinen Studie von Melchior et al. (49) waren nur 35% der IBS-PatientInnen mit FM auch fruktoseintolerant.

Eine Untersuchung ohne Symptom-Dokumentation würde bei jeder zweiten Person mit FM fälschlicherweise eine FIT nahelegen.

Etwa ein Drittel (31%) der PatientInnen mit negativem H₂-Atemtest zeigte bei unserer Studie eine FIT. Andere Studien kamen mit 26% (49) und 40% (55) zu ähnlichen Ergebnissen. Es ist davon auszugehen, dass jede dritte Atemtestmessung falsch negativ ist.

Laut Rome H₂-Breath-Testing Consensus (40) wird der H₂-Atemtest nicht zur Abklärung einer FM empfohlen, da dieser noch nicht standardisiert und die klinische Relevanz nicht ausreichend geklärt ist. Anhand der Ergebnisse unserer Studie kann bestätigt werden, dass ein alleiniger H₂-Atemtest geringe klinische Signifikanz besitzt. Auch Keller et al. (22) bestätigt, dass eine alleinige FM keine klinische Konsequenz hat.

Fazit:

Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Vorhandensein von FM und FIT. Die Ergebnisse zeigen, dass eine alleinige H₂-Messung nicht aussagekräftig ist und diese durch eine Symptom-Dokumentation ergänzt werden muss.

4.5.3 Aussagekraft des Laktose-Atemtests

Zwischen LIT und LM besteht eine statistisch signifikante Korrelation ($p \leq 0,01$; $r_s = 0,454$). Der Korrelationskoeffizient lässt auf einen mäßig guten Zusammenhang schließen, da 20% der Fälle dadurch erklärt werden. Die berichteten gastrointestinalen Symptome sind folglich mit den H₂-Atemtestwerten assoziiert. Auch bei Hermans et al. (78) bestand dieser Zusammenhang.

		Symptome ($\Delta S \geq 2$)		Gesamt
		Ja	Nein	
$\Delta H_2 \geq 20$ ppm:	Ja	108	42	150 30,2%
	Nein	83	264	347 69,8%
Gesamt:		191 38,4%	306 61,6%	497

Tabelle 31: LIT ($\Delta S \geq 2$) und $\Delta H_2 \geq 20$ ppm. Laktose-Atemtest
Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen.

Anders als bei Ladas et al. (10) mit 95,5% hatten bei unserer Studie nur 56,5% aller PatientInnen mit LIT auch einen positiven H₂-Atemtest (Tabelle 31). Damit werden nur etwas mehr als die Hälfte aller PatientInnen mit LIT durch den H₂-Atemtest erkannt.

Im Gegenzug haben 43,5% der PatientInnen mit LIT keine LM und würden somit durch den H₂-Atemtest nicht erkannt werden. In einer Studie von Beyerlein et al. (53) wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen LIT und den Ergebnissen des H₂-Atemtests analysiert. Bei dieser hatten 48% der PatientInnen mit mindestens zwei Symptomen einen negativen H₂-Atemtest. Unserer Ergebnisse sind mit diesen gut vereinbar.

Eine andere Publikation (51) kam jedoch zu deutlich niedrigeren Werten. Nur 22% der FGID-PatientInnen mit einer LIT hatten keine LM.

Ergänzt man den H₂-Atemtest mit einem Laktose-Toleranz-Test so würde sich die Sensitivität auf 94% erhöhen (38).

Um sämtliche PatientInnen mit LIT zu erkennen, ist eine gleichzeitige Symptom-Dokumentation notwendig.

Ein positiver H₂-Atemtest geht dagegen viel häufiger mit einer LIT einher. PatientInnen mit LM haben in 72% der Fälle eine LIT. Bei Rao et al. (56) haben 63% der MalabsorberInnen auch eine LIT. Bei einer anderen Studie (90) hatten nur 53% der PatientInnen mit LM auch eine LIT. Auch die Publikation von Metz et al. (95) kam zu dem Ergebnis, dass der H₂-Atemtest nur schwach mit dem Auftreten von einer LIT korreliert und daher unzuverlässig ist. Im Vergleich zu diesen Studien, war bei unserer Studie eine LM deutlich häufiger mit einer LIT verbunden.

Mehr als ein Viertel (28%) der PatientInnen mit LM klagen nicht über eine LIT. Dies sind deutlich mehr PatientInnen als in der Literatur (3-12%) beschrieben (51, 53). Laktose im Kolon ist demnach kein Garant für Symptome und limitiert die Aussagekraft des H₂-Atemtests.

Fazit:

Es besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Vorhandensein von LM und LIT. Diese Tatsache zeigt, dass eine alleinige H₂-Messung nicht aussagekräftig ist und durch eine Symptom-Dokumentation ergänzt werden muss.

4.5.4 Mögliche Gründe für die Entstehung von Symptome ohne einem diagnostische H₂-Anstieg

4.5.4.1 H₂-Nonexkretion trotz Malabsorption

Es handelt sich um eine, durch die H₂-Messung nicht erkannte, Malabsorption.

In unserer Studie entsprechen die H₂-Gipfel(ppm) bei intoleranten PatientInnen ohne Malabsorption ($\tilde{x}_{FIT\ ohne\ FM}=6\text{ppm}$; $\tilde{x}_{LIT\ ohne\ LM}=5\text{ppm}$) dem Niveau von beschwerdefreien PatientInnen ($\tilde{x}_F=7\text{ppm}$; $\tilde{x}_L=3\text{ppm}$) und können somit als H₂-Nonexkretoren deklariert werden.

Die angegebene Prävalenz der H₂-Nonexkretion reicht von 5 – 28% (3, 65) wobei in dieser Studie auf die Prävalenz von Hammer et al. (38) mit 18% Bezug genommen wird.

62% der PatientInnen mit FIT haben keine FM und 43% der PatientInnen mit LIT haben keine LM. Diese Werte liegen deutlich über der erwarteten Prävalenz der H₂-Nonexkretion und können die Diskrepanz zwischen Intoleranz und Malabsorption nur teilweise erklären.

Beim Laktose-Atemtest kann alternativ ein Laktose-Toleranz-Test, mit einer Blutzuckermessung vor und 30min nach Aufnahme von 50g Laktose, empfohlen werden (6). Der Ausschluss von H₂-Nonexkretion ist mit einem Laktulose-H₂-Atemtest nicht möglich (11).

Eine H₂-Nonexkretion kann verschiedene Ursachen haben:

Der H₂-Atemtest setzt Wasserstoff (H₂) produzierende Bakterien in der Darmflora voraus. Allerdings haben einige PatientInnen keine H₂-produzierende Darmflora und haben im Falle einer Malabsorption einen falsch negativen Atemtest.

Selbst wenn H₂-Gas produziert wird, garantiert dies keinen diagnostischen Anstieg im Atemtest, denn es wird deutlich mehr H₂-Gas produziert als abgeatmet. Der Grund dafür ist, dass das H₂-Gas von Bakterien beispielsweise zur Methanproduktion weiterverwendet wird. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nur 20% des gesamten H₂-Gases über die Lunge ausgeatmet wird. Der Rest des H₂-Gases wird weiter verstoffwechselt oder über das Rektum in Form von Flatulenzen ausgeschieden (41).

Eine weitere mögliche Erklärung ist ein veränderter pH-Wert im Kolonlumen. Bei einem niedrigen pH-Wert sinkt die H₂-Produktion der Darmflora und wirkt wie ein negativer Feedback-Mechanismus. Die H₂-Produktion erhöht sich wieder bei steigendem pH-Wert. Eine vorherige Gabe von MgSO₄ würde die Sensitivität der Untersuchung steigern und falsch negative Atemtests reduzieren (41, 57).

Methan-Atemtest:

Bei H₂-Nonexkretion ist eine simultane Messung mittels Methan-Atemtest zur Verbesserung der Sensitivität angezeigt (22, 24). Allerdings wurde beschrieben, dass nur bei 4% der PatientInnen mit FM und 5% der PatientInnen LM ein CH₄-Anstieg ohne einem H₂-Anstieg beobachtet wurde (51). Eine Ergänzung mittels Methan-Atemtest bringt daher nur eine geringe Verbesserung der Sensitivität (11). Es ist bekannt, dass einige Personen Methan produzieren, dieses jedoch nicht abatmen. Somit erfasst der Methan-Atemtest nicht alle Methan produzierenden Personen (93).

4.5.4.2 Gründe für Symptome ohne gleichzeitiger Malabsorption

Ebenfalls ist möglich, dass PatientInnen mit einer Intoleranz nicht an einer Absorptionsstörung leiden, sondern eher eine gesteigerte gastrointestinale Sensibilität gegenüber physiologischen Stimuli aufweisen (55). Zu diesen Stimuli können luminale Veränderungen, die zu einer Dehnung der Darmwand führen, gezählt werden. Bei Überempfindlichkeit auf diese Reize kommt es bei einer Malabsorption zur Entstehung von Symptomen. Die FM an sich ist jedoch nicht die Ursache für die Beschwerden. FM gilt als Variation und soll daher nicht als Krankheit gesehen werden (3).

Manche der PatientInnen hatten eventuell während der Untersuchung eine gewisse Erwartungshaltung, dass Symptome zu erwarten sind. Fruktose bzw. Laktose war bei diesen nicht kausal für die Symptomentwicklung verantwortlich.

Da das Schmerzempfinden nicht objektivierbar ist, können PatientInnen unbewusst Symptome angeben um eine Diagnose mit folgendem unbewussten Krankheitsgewinn zu erhalten. Nach der Theorie von Sigmund Freud existiert dieser primär und sekundär. Der primäre Krankheitsgewinn besagt, dass eine Krankheit der Person hilft unangenehmen Situationen aus dem Weg zu gehen und folgend Konflikte vermeiden zu können.

Durch den sekundären Krankheitsgewinn entstehen Vorteile für die Person wie Mitleid, Aufmerksamkeit oder Zuwendung von Mitmenschen, die zu vermehrter Rücksichtnahme und Entlastung der Person führen (96).

Fruktose-Atemtest: Der osmotische Effekt von Fruktose ist eventuell eher Ursache für die Symptome als die entstehenden Gase bei der Fruktoseverstoffwechslung. Eine frühe Symptomentwicklung könnte durch den Zusammenhang von osmotischen Effekt der Fruktose und Magenentleerung erklärt werden (49).

Laktose-Atemtest: Die bakterielle Darmflora passt sich einer chronischen Laktosezufuhr an. Die H₂-Produktion und Symptomstärke nehmen folgend mit wiederholter Laktosegabe ab (41). Daher ist 7-10 Tage vor dem H₂-Atemtest eine laktosefreie Diät zu empfehlen.

Fazit:

Es ist von einem erheblichen Einfluss durch die Erwartungshaltung und durch die individuelle Psyche der PatientInnen auf die Entstehung von Symptomen auszugehen. Das Ausmaß lässt sich jedoch nicht abschätzen.

4.6 Diättempfehlung

Vorab soll folgendes klargestellt werden: Wenn unter Diät gastrointestinale Symptome anhalten, sollte differentialdiagnostisch an folgende mögliche Ursachen (30) gedacht und eine weitere Abklärung erwogen werden:

- Versteckter Konsum von Laktose, die in Lebensmitteln und Getränken oftmals ungekennzeichnet zugesetzt wurde (8).
- Kohlenhydratmalabsorption von anderen Kohlenhydraten (Trehalose,...) (6).
- IBS
- Zöliakie
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- SIBO
- Gastritis
- ...

4.6.1 Fruktose-Testung

Eine fruktosearme Diät wird nur bei auftretenden Symptomen empfohlen. Eine FM ohne zeitgleicher Symptomentwicklung bedarf keiner Therapie.

PatientInnen mit einem erhöhten H₂-Ausgangswert sind zu 43,5% fruktoseintolerant und profitieren möglicherweise am stärksten von einer Diättempfehlung oder einer Rifaximin-Therapie. Ebenso profitieren symptomatische Personen mit FM eher von einer fruktosearmen Diät als das gesamte Kollektiv an Malabsorbern. Insgesamt ist bei FGID und FIT in bis zu 90% eine Besserung der Symptome durch Diät zu erwarten (51, 55). Des Weiteren ist statt einer selektiven Fruktose-Diät eine generelle FODMAP-Diät mit Einbeziehung von Fruktanen und Polyolen zu überlegen. Obwohl derzeit keine randomisierte Plazebo-kontrollierte Studie die Wirksamkeit bestätigt, gibt es einige Hinweise auf die Wirksamkeit einer FODMAP-Diät (3).

Alternativ kann auch die Zugabe von Glukose zu fruktosehaltigen Speisen (Fruchtsalat etc.) zur Anhebung der individuellen Absorptionskapazität empfohlen werden. Eine Antibiotikatherapie kann durch Elimination einer SIBO zum Verschwinden einer FM oder LM führen (43).

4.6.2 Laktose-Testung

Eine LM, die klinisch nicht auffällig ist, bedarf keiner Therapie. Im Allgemeinen wird eine komplett laktosefreie Diät bei einer LIT nur selten notwendig sein.

Generell ist eine laktosearme Diät bei einer LIT zu empfehlen, wobei symptomatische PatientInnen mit LM am stärksten davon profitieren werden. Bis zu 240ml Milch, bzw. 12-15g Laktose am Tag können konsumiert werden, ohne dadurch Symptome zu entwickeln (5, 8, 36, 97). Für die PatientInnen ist es daher empfehlenswert, deren individuelle verträgliche Laktose-Dosis zu erkennen und sich an dieser zu orientieren (6, 8). Beispielsweise enthält 1kg Parmesan gleich viel Laktose wie ein Glas Milch. Folglich ist es unwahrscheinlich, dass ein Löffel Parmesan zum Essen Symptome hervorrufen wird (8).

Eine Diät bei IBS und LIT führt zu einer Symptombesserung von bis 94% (51). Wie stark psychische Erwartungsfaktoren dabei Einfluss haben lässt sich nicht abschätzen.

Es wird vermutet, dass der Plazebo-Effekt bei der Symptomreduktion bei chronischer Laktoseeinnahme nicht zu vernachlässigen ist (98). Die PatientInnen mit LIT zeigten hier sowohl in der Laktosegruppe als auch in der Kontrollgruppe nach mehrmaliger Kohlenhydratbelastung eine Symptomverbesserung.

Probiotische Ergänzungen (99), Laktase-Supplemente, Adaptation des Kolons und laktosereduzierte oder hydrolysierte Milch (33, 36) führen zu keiner nachweislichen Linderung der Symptome bei LIT und werden daher nicht empfohlen. Auch die Wirksamkeit von Rifaximin ist noch nicht bestätigt (36).

4.7 Abbruch des H_2 -Atemtests

Bei einer Gesamtzahl von 841 PatientInnen beendeten 16% die Untersuchung vorzeitig. Ein Großteil dieser PatientInnen (66% bei Fruktose und 74% bei Laktose) hatten eine Intoleranz. Eventuell wurde manchmal eine Malabsorption als diagnostisch ausreichend angesehen und folgend die Untersuchung beendet.

Alle PatientInnen, die auf LIT getestet wurden und die Untersuchung vorzeitig beendeten, hatten entweder eine LM und/oder eine LIT. In der Fruktose-Gruppe hatten nur 6% (n=3) keine FM oder FIT.

Fazit: Beinahe alle untersuchten PatientInnen waren sehr geduldig und folgsam.

4.8 Dauer des H₂-Atemtests

Die Testdauer von 240min hat die höchste Evidenz für eine sichere Erfassung von Symptomen und einer Malabsorption (40). Andere Studien empfehlen eine Untersuchungsdauer von 6h und eine Symptombdokumentation von bis zu 48h, da damit die Sensitivität angeblich von 40% auf 60% erhöht wird (8, 61).

Ist eine Messung über einen derart langen Zeitraum jedoch überhaupt notwendig?

	Intoleranz nach 240min	Malabsorption nach 240min
Fruktose	1,6%	1,1%
Laktose	3,7%	2,7%

Tabelle 32: Entwicklung von Intoleranz und Malabsorption nach 240min. Fruktose- und Laktose-Atemtest

Nach 240min hatten nur 1,6% (n=2) bzw. 3,7% (n=7) aller PatientInnen mit FIT bzw. LIT ihren Symptomanstieg. Unter ihnen hatten 4 Personen davor eine LM und keiner eine FM. Widersprüchlich zu unserer Studie sind Daten nach denen 16% der PatientInnen mit FIT und 23% der PatientInnen mit LIT bei einer Untersuchungsdauer von 180min nicht erkannt würden (51).

Nur eine Person mit FM (1,1%) und 4 PatientInnen mit LM (2,7%) entwickelte nach 240min eine Malabsorption. Von diesen war nur eine Person laktoseintolerant. Die restlichen Malabsorber würden nicht erkannt werden. Dies hat keine klinische Signifikanz, da sie symptomfrei sind. Die Studie von Ladas et al. (10), bei der 99,3% aller PatientInnen mit LM nach 150min erkannt wurden, unterstützt unsere Ergebnisse. Bei einer früheren Untersuchung von Hammer et al. (38) wurden 12% der MalabsorberInnen erst nach 240min erkannt. Der Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich nicht ermitteln.

Nach Di Camillo et al. (90) kann die Anzahl der Atemtestproben auf drei Messungen reduziert werden. Bei Ausführung zu 0min, 120min und 180min kommt es zu keinem signifikanten Sensitivitätsverlust für LM und LIT. Da die Anzahl an Messungen jedoch keinen Mehraufwand darstellt, ist eine Reduktion auf 3 Messungen nicht notwendig.

Fazit:

Anhand der Ergebnisse führt eine Kürzung der Untersuchungsdauer auf 180min zu keinem signifikanten Sensitivitätsverlust und ist daher zu empfehlen (24).

4.9 Diskussion der Interviewergebnisse

Sämtliche telefonisch kontaktierte PatientInnen nahmen gerne an der Studie bzw. am Interview teil. Der H₂-Atemtest wurde größtenteils als sinnvoll empfunden.

Vorab ist festzuhalten, dass die Aussagekraft des Interviews wegen der geringen Zahl an Befragten gering ist und daher nur eine grobe Orientierung gibt.

Sowohl bei FIT als auch bei LIT führt eine Diät manchmal zu einer Symptombesserung, selten jedoch zu einer kompletten Beschwerdefreiheit.

Bei vielen PatientInnen konnte die Ursache der Beschwerden nicht eindeutig identifiziert werden, da begleitend unter anderem eine Schwangerschaft, eine Helicobacter pylori Gastritis, eine Trehalose-Unverträglichkeit, eine Sorbit-/Histamin-Unverträglichkeit etc. bestand.

Unseren Erwartungen entsprechend reichte bei 2/3 der befragten LIT-PatientInnen eine laktosearme Diät aus zur Symptomreduktion aus. Ein völliger Verzicht auf Laktose war nicht notwendig.

Diskussion der Kritikpunkte:

Die lange Untersuchungsdauer kann aufgrund der Ergebnisse unserer Studie (siehe 4.8) zukünftig auf eine Untersuchungsdauer von 180min verkürzt werden. Des Weiteren wird die Untersuchung standardmäßig bei Symptomen $\geq \Delta S_2$ abgebrochen. Aus dieser Sicht sollte die Dauer der Untersuchung in Zukunft kein wesentlicher Kritikpunkt sein.

Die oftmals bemängelte fehlende Befundbesprechung geht auf ein Zuständigkeitsproblem zurück. Das LKH-Graz führt die angeforderte Abklärung durch und übermittelt die Ergebnisse an den zuweisenden Arzt. Diesem obliegt die Befundbesprechung und Weiterbetreuung. Um PatientInnen ein besseres Service zu bieten und fundierte Information bereit zu stellen, wäre ein Handout oder Flyer zu überlegen. In diesem würde über Konsequenzen des Testergebnisses und beispielsweise Laktosegehalt von diversen Lebensmitteln aufgeklärt.

Der H₂-Atemtest setzt eine vorhergehende 12-stündige Nüchternphase und betreuendes Personal voraus. Aus diesem Grund ist der H₂-Atemtest nur vormittags während den Ambulanzzeiten sinnvoll. Eine Testung zu Hause ist aufgrund des apparativen Aufwandes leider nicht möglich. Des Weiteren unterliegt die H₂-Exhalation einer zirkadianen

Rhythmik mit Hoch am Morgen und Tief am Nachmittag (22). Eine flexible und tageszeitunabhängige Testung würde die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit reduzieren.

In Anbetracht der Tatsache, dass der H₂-Atemtest sowohl vom klinischen Personal als auch von PatientInnen Ressourcen fordert, kann eine Testung auf FIT/LIT als Provokationstest mit alleiniger Symptombdokumentation überlegt werden. Diesen kann die/der PatientIn zu Hause durchführen. PatientInnen, die während des Provokationstests keine Symptome entwickeln, müssen auch nicht zu einem H₂-Atemtest zugewiesen werden (53). Bei auffälligem Protokoll könnte man zuerst eine fruktose- oder laktosefreie Diät empfehlen und erst im Folgenden eine Testung im klinischen Umfeld durchführen. Dies würde Kapazitäten im Spital schaffen und gäbe den PatientInnen mehr Eigenverantwortung für deren Gesundheit.

4.10 Konklusion

Sowie für Laktose als auch für Fruktose sind noch weitere kontrollierte Studien notwendig, um den wahren Zusammenhang zwischen Malabsorption und Symptomen zu beschreiben. Eine zusätzliche Methanmessung würde die Aussagekraft des Atemtests weiter verbessern. Außerdem wäre eine Untersuchung mit gleichzeitiger Gabe von anderen Zuckern zu überlegen. Auch die Idee einer semiquantitativen Analyse der Atemtestergebnisse scheint vielversprechend zu sein.

Zusammenfassend konnte ein Zusammenhang zwischen Malabsorption und Intoleranz bestätigt werden. Allerdings sind die Ergebnisse des H₂-Atemtestes ein schlechter Vorhersageparameter für Symptome nach Laktose- oder Fruktosegabe. Nur wenn der H₂-Atemtest durch eine Symptommessung ergänzt wird, kann eine für PatientInnen zielgerichtete Diätberatung erfolgen. Ein positiver Atemtest ist bei symptomfreien PatientInnen kein Grund für eine fruktose- oder laktosearme Diät.

Die Kürzung der Untersuchungsdauer auf 180min führt zu keinem signifikanten Sensitivitätsverlust und wird daher empfohlen.

5 Literaturverzeichnis

1. Thimme R, Neumann-Haefelin C, Blum HE. Kapitel: 30 Dünndarm. In: Siegenthaler W, Blum HE. Klinische Pathophysiologie. 9. völlig neu bearbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2006.
2. Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006;55(3):297-303.
3. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(4):349-63.
4. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(2):93-103.
5. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *The New England journal of medicine*. 1995;333(1):1-4.
6. Hammer HF, Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterology clinics of North America*. 2012;41(3):611-27.
7. Hammer HF, Högenauer C. Chapter: 104 Maldigestion and Malabsorption. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10. Auflage ed: Elsevier Ltd, Oxford; 2015.
8. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(953):167-73.
9. Herold G. Innere Medizin 2017.
10. Ladas S, Papanikos J, Arapakis G. Lactose malabsorption in Greek adults: correlation of small bowel transit time with the severity of lactose intolerance. *Gut*. 1982;23(11):968-73.
11. Bate JP, Irving PM, Barrett JS, Gibson PR. Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(3):318-26.
12. Park YK, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;58(5 Suppl):737S-47S.

13. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *The Journal of nutrition*. 2009;139(6):1228S-35S.
14. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33(2):105-12.
15. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2011;300(2):G202-6.
16. Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;295(2):E227-37.
17. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes*. 2005;54(10):3056-62.
18. Wasserman D, Hoekstra JH, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J, et al. Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(10):2398-402.
19. Biesiekierski JR. Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(1):10-3.
20. Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annual review of nutrition*. 2008;28:35-54.
21. DeBosch BJ, Chi M, Moley KH. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. *Endocrinology*. 2012;153(9):4181-91.
22. Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J, German Society for N, et al. [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics--recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2005;43(9):1071-90.
23. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut*. 1986;27(10):1161-8.
24. Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(8):959-63.
25. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(7):1255-9.

26. Bulletin of the International Dairy Federation; World Dairy Situation 2013:[225-30 pp.].
27. Mobassaleh M, Montgomery RK, Biller JA, Grand RJ. Development of carbohydrate absorption in the fetus and neonate. *Pediatrics*. 1985;75(1 Pt 2):160-6.
28. Martin MG, Turk E, Lostao MP, Kerner C, Wright EM. Defects in Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) trafficking and function cause glucose-galactose malabsorption. *Nature genetics*. 1996;12(2):216-20.
29. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *Journal of clinical gastroenterology*. 1999;28(3):208-16.
30. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Annals of internal medicine*. 2010;152(12):792-6.
31. Rosenkranz W, Hadorn B, Muller W, Heinz-Erian P, Hensen C, Flatz G. Distribution of human adult lactase phenotypes in the population of Austria. *Human genetics*. 1982;62(2):158-61.
32. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature genetics*. 2007;39(1):31-40.
33. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(6):471-80.
34. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology*. 1978;75(5):847-55.
35. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):165-74.
36. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of internal medicine*. 2010;152(12):797-803.
37. Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Lactose malabsorption is associated with early signs of mental depression in females: a preliminary report. *Digestive diseases and sciences*. 1998;43(11):2513-7.
38. Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, Krejs GJ. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1996;108(5):137-41.

39. Glinsmann WH, Irausquin H, Park YK. Evaluation of health aspects of sugars contained in carbohydrate sweeteners. Report of Sugars Task Force, 1986. *The Journal of nutrition*. 1986;116(11 Suppl):S1-216.
40. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29 Suppl 1:1-49.
41. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(5):1113-26.
42. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut*. 1978;19(7):602-5.
43. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(11):1391-5.
44. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(8):1726-8.
45. Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Current gastroenterology reports*. 2003;5(5):365-72.
46. Tress W, Kruse J, Ott J. *Psychosomatische Grundversorgung*. 3. Auflage ed: Schattauer; 2004. 80-3 p.
47. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(2):412-9.
48. Wald A, Van Thiel DH, Hoehstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, et al. Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology*. 1981;80(6):1497-500.
49. Melchior C, Gourcerol G, Dechelotte P, Leroi AM, Ducrotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(2):131-7.
50. Calloway DH, Murphy EL, Bauer D. Determination of lactose intolerance by breath analysis. *The American journal of digestive diseases*. 1969;14(11):811-5.

51. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(11):1074-83.
52. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Stocchi A, Corazza GR. Lactose malabsorption and intolerance in the elderly. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(12):1274-8.
53. Beyerlein L, Pohl D, Delco F, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50 g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(8):659-65.
54. Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, Krejs GJ. Evaluation of the pathogenesis of flatulence and abdominal cramps in patients with lactose malabsorption. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1996;108(6):175-9.
55. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):233-8.
56. Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(7):1519-24.
57. Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S, Gangl A. Acidic colonic microclimate--possible reason for false negative hydrogen breath tests. *Gut*. 1988;29(1):21-6.
58. Barrett JS, Kalubovila U, Irving PM, Gibson PR. Semiquantitative assessment of breath hydrogen testing. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(9):1450-6.
59. Perman JA, Modler S, Barr RG, Rosenthal P. Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. *Gastroenterology*. 1984;87(6):1358-63.
60. Corazza GR, Stocchi A, Gasbarrini G. Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology*. 1987;93(1):53-8.
61. Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, Barry JL, Salim B, Galmiche JP. Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status. *Gut*. 1990;31(3):300-4.
62. Madsen JL, Linnet J, Rumessen JJ. Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(1):147-53.

63. Madsen JL. Effects of gender, age, and body mass index on gastrointestinal transit times. *Digestive diseases and sciences*. 1992;37(10):1548-53.
64. Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age and ageing*. 2004;33(2):154-9.
65. Scarpellini E, Abenavoli L, Balsano C, Gabrielli M, Luzzza F, Tack J. Breath tests for the assessment of the orocecal transit time. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17 Suppl 2:39-44.
66. Gorard DA, Gomborone JE, Libby GW, Farthing MJ. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut*. 1996;39(4):551-5.
67. Pocock G, Richards CD, Richards D. *Human Physiology*. 4.Auflage ed: OUP Oxford; 2013. 606 p.
68. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Heddwen B. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 25.Auflage ed: McGraw-Hill Education; 2015. 502 p.
69. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12. Auflage ed: Saunders; 2010. 768-70 p.
70. Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H₂) production. *Digestive diseases and sciences*. 1988;33(3):308-13.
71. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology*. 1983;84(1):26-9.
72. Choi YK, Johlin FC, Jr., Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1348-53.
73. Wilder-Smith CH, Li X, Ho SS, Leong SM, Wong RK, Koay ES, et al. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(1):14-21.
74. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;48(6):1424-30.
75. Beyer PL, Caviar EM, McCallum RW. Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105(10):1559-66.

76. Ladas SD, Grammenos I, Tassios PS, Raptis SA. Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(12):2357-62.
77. Pimentel M, Kong Y, Park S. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2700-4.
78. Hermans MM, Brummer RJ, Ruijgers AM, Stockbrugger RW. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(6):981-4.
79. Goulding A, Taylor RW, Keil D, Gold E, Lewis-Barned NJ, Williams SM. Lactose malabsorption and rate of bone loss in older women. *Age and ageing*. 1999;28(2):175-80.
80. Degen LP, Phillips SF, Kost L, G T. Does the menstrual cycle really influence gastrointestinal transit? *Gastroenterology*. 1994;106:A485.
81. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(4):543-9.
82. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21(12):1399-409.
83. Lied GA, Lillestol K, Lind R, Valeur J, Morken MH, Vaali K, et al. Perceived food hypersensitivity: a review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(10):1169-78.
84. Valeur J, Morken MH, Norin E, Midtvedt T, Berstad A. Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(12):1416-23.
85. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(1):110-9.
86. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Covino M, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(8):1003-12.
87. Gudmand-Hoyer E, K S. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption. *The American journal of digestive diseases*. 1977;22:177-81.

88. Johnson AO, Semanya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance, and milk intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;57(3):399-401.
89. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Moroni F, Corazza GR. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2007;19(11):887-95.
90. Di Camillo M, Marinaro V, Argnani F, Foglietta T, Vernia P. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2006;20(4):265-8.
91. Schwetz I, Hammer HF, Hammer J. Accelerated oro-cecal transit time is a determining factor for the development of diarrhea in lactose malabsorbers. *Gastroenterology*. 2000;118(4):A637.
92. Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *The Journal of clinical investigation*. 1989;84(4):1056-62.
93. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Pagani E, Corazza GR. Hydrogen breath test and intestinal gas production. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17 Suppl 2:36-8.
94. Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB, Kneepkens CM. Fructose breath hydrogen tests. *Archives of disease in childhood*. 1993;68(1):136-8.
95. Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ, Newman A, Blendis LM. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet*. 1975;1(7917):1155-7.
96. Deister A, Möller HJ, Laux G. *Duale Reihe Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 6. Auflage ed: Thieme; 2015. 274 p.
97. Scrimshaw NS, Murray EB. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;48(4 Suppl):1079-159.
98. Briet F, Pochart P, Marteau P, Flourie B, Arrigoni E, Rambaud JC. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut*. 1997;41(5):632-5.
99. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, D'Amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *The Journal of family practice*. 2005;54(7):613-20.

Anhang - Fragebogen

Fragebogen nach Einhaltung einer 2-6 monatigen fruktose- oder laktosearmen/-freien Diät

Patientenname

Geburtsdatum

Untersuchungsdatum:.....

Befragungsdatum:.....

Sehr geehrte/er Frau/ Herr

Wir haben bei Ihnen durch einen Atemtest, der am durchgeführt worden ist, eine Fruktose- oder Laktoseintoleranz festgestellt. Darf ich Ihnen einige Fragen stellen, wie es Ihnen seither ergangen ist? Es werden 10 Fragen sein.

1) Wie lange haben Sie nach der Untersuchung die Diät eingehalten?

- bis zuletzt (aktuell noch immer Diät)
- etwa Wochen

2) Ist ihre Diät

- vollkommen fruktose- oder laktosefrei
- fruktose- oder laktosearm?

3) Haben Sie seit der Untersuchung die Diät eingehalten?

- Ja, täglich
- Ja, durchschnittlich an mehr als der Hälfte der Tage (≥ 4 Tage/Woche)
- Ja, durchschnittlich an weniger als der Hälfte der Tage (≤ 3 Tage/Woche)
- Nein

4) Werden Sie die Diät fortführen?

- Ja, wie bisher
- Ja strenger, das heißt weniger fruktose- oder laktosehaltige Produkte als bisher
- Nein

5) Haben sich die folgenden Beschwerden gebessert?

Durchfall: Ja / Nein

Blähungen: Ja / Nein

Winde: Ja / Nein

Bauchkrämpfe: Ja / Nein

6) War für Sie der Atemtest hilfreich? Ja / Nein

7) Fühlen Sie sich seither insgesamt besser? Ja / Nein

8) Würden Sie anderen Personen mit den gleichen Beschwerden empfehlen den Atemtest durchführen zu lassen? Ja / Nein

9) Wurden noch weitere Untersuchungen zur Abklärung Ihrer Beschwerden durchgeführt?
Ja / Nein

Falls Ja, welche:

10) Gibt es andere Dinge die Sie mir mitteilen wollen, oder können wir Ihnen anderwärtig helfen?
(In diesem Fall wird Sie Professor Hammer oder ein Klinikmitarbeiter telefonisch kontaktieren)

.....

Ich bedanke mich sehr herzlich für die Auskunft