

**Diplomarbeit**

**Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption als  
mögliche Ursachen für rezidivierende Bauchschmerzen  
im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Min Xu**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

klinischen Abteilung für

**Kinder- und Jugendheilkunde am**

**Landeskrankenhaus Leoben**

unter der Anleitung von

**Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl**

*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 07.05.2015*

*Min Xu eh*

## Vorwort

Damit der Lesefluss durch eine ständige Nennung beider Geschlechter nicht gestört wird, wurde eine geschlechtsspezifische Formulierung unterlassen. Es wurde ausschließlich die männliche Form verwendet. Der Leser sei an dieser Stelle aufgeklärt, dass der Inhalt sich selbstverständlich stets auf beide Geschlechter bezieht.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich einen großen Dank an meinen Betreuer Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl richten, dessen stets rasche Hilfestellung, Geduld und Unterstützung es mir erst ermöglicht haben, dieses Thema zu bearbeiten und diese Arbeit fertigzustellen! Danke auch an meine Zweitbetreuerin Fr. Dr. Judmaier für ihre freundliche Beratung und an das Schwesternteam und Fr. Gärtner für ihre Zeit und Mithilfe.

Mein größter Dank jedoch gilt meinem Freund und Lebenspartner Jakob Figo. Ich danke dir für deinen unerschütterlichen Glauben an mich und deine tatkräftige Unterstützung in der Umsetzung meiner Arbeit!

Ebenfalls möchte ich die Möglichkeit nutzen mich für die unendliche Geduld und die finanzielle Unterstützung meiner Eltern zu bedanken, die mich in meinem Tun immer bekräftigt und dieses Studium erst ermöglicht haben!

Ich danke Fr. Dr. Gordana Djuric, ohne die ich es nicht soweit gebracht hätte, für ihren unermüdlichen Beistand bei allen meinen statistischen Anliegen und Fr. Mag. Sieglinde Hirschmann, dass Sie mir bei allen meinen Grammatikfragen zur Seite gestanden hat.

Besonderer Dank gilt auch meinen Freunden, die immer an mich geglaubt haben!

# Zusammenfassung

**Hintergrund und Ziel:** Rezidivierende Bauchschmerzen sind bei Kindern und Jugendlichen ein häufiger Grund für die Konsultation einer medizinischen Einrichtung. Die Behandlung stellt aufgrund begrenzter Therapiemöglichkeiten eine große Herausforderung dar. Da viele Patienten einen Zusammenhang ihrer Symptome mit dem Verzehr bestimmter Nahrungsmitteln sehen, stellt die Ernährungsanpassung bei Laktoseintoleranz beziehungsweise Fruktosemalabsorption eine nahe liegende Alternative zu medikamentösen Therapien dar. In der vorliegenden Arbeit soll daher untersucht werden, inwieweit diese Entitäten für rezidivierende Bauchschmerzen im Kindesalter verantwortlich sind. Zudem werden die neuesten Erkenntnisse in der Forschung auf diesem Gebiet zusammengefasst. Retrospektiv werden die Daten der Kinder und Jugendlichen, die innerhalb eines Jahres am LKH Leoben mittels Wasserstoff-Atemtest evaluiert worden sind, ausgewertet.

**Patienten und Methoden:** Die retrospektive Auswertung umfasst 128 Kinder im Alter von 3-17 Jahren. Es wurden 111 Laktose- und 95 Fruktose-Atemtests durchgeführt. 35 Kinder wurden mittels telefonischer Befragung über ihren Verlauf und die Einhaltung der Diät interviewt.

**Ergebnisse:** Unter den Untersuchten wurde eine Prävalenz von 15,3% für Laktoseintoleranz und 27,4% für Fruktosemalabsorption erhoben. Die Kinder litten durchschnittlich etwa 2 Jahre an ihren Beschwerden, bevor sie zum Atemtest kamen. 27% der Probanden hatten ihre Symptome bereits zuvor an drei unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen abklären lassen. Die Beschwerden der Kinder trafen bei 75,8% auf die aktuellen Kriterien für chronisch rezidivierende Bauchschmerzen zu. Das klinische Beschwerdebild lieferte keine Hinweise auf eine mögliche Malabsorption. Das Manifestationsalter der Laktoseintoleranz lag bei den meisten zwischen 4 und 13 Jahren. Die meisten Fruktosemalabsorber sind hingegen vor dem 9. Lebensjahr erstmals symptomatisch geworden. Die subjektive Wertigkeit einer Fruktosekarenz ist hauptsächlich von dem Auftreten der Beschwerden während des Atemtests abhängig. Im Gegensatz dazu schrieben laktoseintolerante Kinder die Verbesserung ihrer Symptomatik eindeutig einer Laktosekarenz zu.

**Conclusio:** Bei laktoseintoleranten Kindern und Jugendlichen kann von einem kompletten Verzicht auf Milchprodukte abgesehen werden. Eine Umstellung auf laktosefreie Milchprodukte ist jedoch vorteilhaft, da eine Laktosekarenz eindeutig zu einer Abnahme von gastrointestinalen Beschwerden führt. Dies kann sich auch bei laktosetoleranten Kindern vorteilhaft auswirken. Fruktosemalabsorption hingegen ist meist ein selbstlimitierender Zustand, welcher bei Kindern vor allem vor dem 9. Lebensjahr in Erscheinung tritt. Bei diesen Kindern kann bereits eine Reduktion des Verzehrs von fruktosehaltigen Getränken zu einer Verbesserung ihrer Symptomatik führen.

## Abstract

**Objective:** For children and adolescents recurrent abdominal pain is a common reason for consultations of medical facilities. Since the therapeutic options are limited these entities pose big challenges. Many patients though see a relation of their symptoms to the ingestion of certain foods. In view of this, an adaption of one's diet in case of lactose intolerance or fructose malabsorption may represent a simple and side-effect free alternative for medical treatment. Therefore we determine the prevalence rates of these entities among children with recurrent abdominal pain and offer an overview of current work on this topic. Furthermore we present here the analyzed data of all patients on whom hydrogen breath tests were performed.

**Subjects and Methods:** The retrospective analyses comprise data of 128 children in the age group of 4-17 years. We performed 111 hydrogen-breath-tests with lactose and 95 with fructose. 35 children were selected for the prospective evaluation of the course of symptoms and adherence to diet.

**Results:** The prevalence of lactose intolerance in our study population is 15,32%, that of fructose malabsorption is 27,4%. The average duration of symptoms before referral to hospital for hydrogen breath test was about 2 years. 27% of children had already consulted three different medical facilities before they came to us. 75,8% of patients had symptoms fitting the current criteria for chronic recurrent abdominal pain. We found no clinical symptom that could predict a malabsorption. Lactose malabsorption in the studied children manifested at the age of 4-13 years. Most patients with fructose malabsorption became symptomatic before the age of 9. With fructose malabsorbers the subjective assessment of the diet was dependent on their perception of symptoms during breath test, while the improvement of complaints in lactose intolerant individuals was attributable to their adherence to diet.

**Conclusion:** Lactose intolerant children and adolescents should obtain a certain amount of milk products in their diets. However, it is recommended to predominantly consume milk products which are prehydrolysed since this leads to an improvement of gastrointestinal symptoms. This adaption can also be beneficial for lactose tolerant people. Fructose malabsorption is however in most cases a self limiting condition which can be found mainly in children younger than 9 years of age. A reduction of fructose containing drinks can be helpful for those affected.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	xi
Abbildungsverzeichnis .....	xii
Tabellenverzeichnis .....	xiii
1 Einleitung .....	14
2 Theoretische Grundlagen .....	15
2.1 Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen .....	16
2.1.1 Definition .....	16
2.1.2 Epidemiologie .....	16
2.1.3 Geschlechterdifferenz .....	17
2.1.4 Organische Bauchschmerzen .....	17
2.1.5 Zusammenhang von rezidivierenden Bauchschmerzen und Kohlenhydratunverträglichkeiten .....	18
2.1.5.1.1 Nahrungsmittelallergien .....	19
2.1.5.2 Pathophysiologie der funktionell gastrointestinalen Erkrankungen .....	19
2.1.5.3 Pathophysiologie und Symptomatik der Kohlenhydratintoleranz .....	20
2.1.5.4 Der Wasserstoff-Atemtest in der Abklärung rezidivierender Bauchschmerzen .....	20
2.1.5.5 Laktose .....	20
2.1.5.5.1 Calciumkonsum in Abhängigkeit von einer primären Laktoseintoleranz .....	21
2.1.5.6 Fruktose .....	21
2.1.5.7 Die FODMAP Diät .....	22
2.2 Laktoseintoleranz .....	23
2.2.1 Einleitung .....	23
2.2.2 Das Disaccharid Laktose .....	23
2.2.3 Terminologie .....	24
2.2.4 Klassifikation und Ätiologie .....	25
2.2.4.1 Primär adulte Hypolaktasie .....	25
2.2.4.2 Kongenitale Laktoseintoleranz .....	26
2.2.4.3 Entwicklungsbedingte Laktoseintoleranz .....	26
2.2.4.4 Die sekundäre Laktoseintoleranz .....	27

2.2.5	Physiologie und Pathophysiologie der Laktoseabsorption .....	27
2.2.5.1	Die Aufnahme durch SGLT1 und GLUT2 .....	27
2.2.5.2	Das Enzym Laktase .....	28
2.2.5.2.1	Lokalisation.....	28
2.2.5.2.2	Funktion.....	29
2.2.5.2.3	Das LCT Gen .....	29
2.2.5.2.4	Synthese .....	29
2.2.5.2.5	Regulation der LPH-Synthese.....	30
2.2.5.2.6	Einfluss von Ernährung auf die Transkription.....	31
2.2.6	Genetik der „Primär adulten Hypolaktasie“ .....	32
2.2.6.1	Der europäische Polymorphismus .....	32
2.2.6.2	Geschichtliche Entwicklung der Laktase-Persistenz .....	33
2.2.6.3	Andere mit der Laktase-Persistenz assoziierte Polymorphismen.....	33
2.2.6.4	Genetisch determinierte Down-Regulation der LPH-Synthese .....	34
2.2.7	Epidemiologie.....	35
2.2.7.1	Aktuelle Prävalenzdaten .....	35
2.2.7.1.1	Weltweit .....	35
2.2.7.1.2	Europa.....	35
2.2.7.2	Manifestationsalter und Prävalenz bei Kindern .....	36
2.2.8	Diagnostik .....	37
2.2.8.1	Wasserstoffatemtest.....	37
2.2.8.1.1	Symptomprovokation und Assoziation zum Testergebnis .....	38
2.2.8.1.2	Einflussfaktoren in der Auswertung des Atemtests .....	38
2.2.8.1.3	Gängige Empfehlungen .....	38
2.2.8.1.4	Empfehlung in der Pädiatrie .....	39
2.2.8.2	Biopsie .....	40
2.2.8.2.1	Empfehlung in der Pädiatrie .....	40
2.2.8.3	Genetische Diagnostik .....	40
2.2.8.3.1	Empfehlung in der Pädiatrie .....	41
2.2.8.4	Andere Testverfahren .....	41
2.2.8.4.1	Laktose-Toleranztest .....	41
2.2.8.4.2	Weitere Ansätze des nicht-invasiven Screenings.....	42
2.2.9	Individuelle Verträglichkeitsschwelle .....	43
2.2.9.1	Laktosekonsum in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Genotyp.....	43
2.2.9.2	Physiologische Toleranzschwelle der verschiedenen Genotypen .....	43
2.2.9.3	Verträglichkeitsschwelle für Laktose in Nahrungsmitteln .....	44
2.2.9.4	Verträglichkeitsschwelle bei Kindern.....	44
2.2.9.5	Anpassung der Darmflora .....	45

2.3	Fruktosemalabsorption .....	46
2.3.1	Einleitung .....	46
2.3.2	Das Monosaccharid Fruktose .....	46
2.3.3	Konsumverhalten im Westen .....	47
2.3.3.1	USA .....	47
2.3.3.2	Ernährungsgewohnheiten bei Kindern.....	48
2.3.3.3	Gesetzeslage in Europa.....	48
2.3.4	Terminologie und Definition.....	48
2.3.4.1	Terminologie .....	48
2.3.4.2	Hereditäre Fruktoseintoleranz .....	49
2.3.4.3	Definition der Fruktosemalabsorption .....	49
2.3.5	Ätiologie.....	49
2.3.6	Physiologie und Pathophysiologie der Fruktoseabsorption .....	50
2.3.6.1	Spaltung zu Monosacchariden.....	50
2.3.6.2	Absorption über GLUT5 .....	50
2.3.6.3	Regulation der GLUT5-Expression.....	51
2.3.6.4	Entwicklung der GLUT5-Expression .....	51
2.3.6.5	Absorption über GLUT2.....	52
2.3.6.6	Einflussfaktoren der Absorption.....	52
2.3.6.6.1	Sorbitol.....	52
2.3.6.6.2	Glukose .....	52
2.3.6.6.3	Aminosäuren und andere Einflussfaktoren .....	53
2.3.7	Diagnostik .....	54
2.3.7.1	Interpretation des Atemtests.....	54
2.3.7.2	Assoziation von Symptomen zu Testergebnissen .....	54
2.3.7.2.1	Gesunde Probanden .....	55
2.3.7.2.2	Probanden mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden .....	55
2.3.7.3	Dosisrelation.....	55
2.3.7.4	Konzentrierung .....	55
2.3.7.5	Cut-off-Werte .....	56
2.3.7.6	Dauer des Tests.....	56
2.3.7.7	Gängige Empfehlungen .....	57
2.3.7.8	Empfehlungen in der Pädiatrie .....	57
2.3.8	Individuelle Verträglichkeitsschwelle und Epidemiologie .....	58
2.3.8.1	Steigende Inzidenz und Prävalenz .....	58
2.3.8.2	Physiologische Toleranzschwelle.....	58
2.3.8.3	Toleranzschwelle bei vorbestehenden gastrointestinalen Beschwerden .....	59
2.3.8.4	Verträglichkeitsschwelle für Fruktose in Nahrungsmitteln .....	59

2.3.9	Altersabhängigkeit der Fruktosemalabsorption.....	60
2.3.9.1	Pathophysiologische Grundlagen .....	60
2.3.9.2	Prävalenz bei Kindern.....	60
2.3.9.3	Diarrhö im Säuglings und Kleinkindalter .....	60
2.3.9.3.1	Definition .....	60
2.3.9.3.2	Zusammenhang mit Fruchtsäften .....	61
3	Studie.....	62
3.1	Studienziel.....	63
3.2	Patienten und Methoden .....	63
3.2.1	Patienten.....	63
3.2.2	Methoden und Studienprotokoll .....	64
3.2.2.1	Wasserstoff-Atemtest .....	64
3.2.2.2	Fragebogenerhebung.....	65
3.2.3	Statistische Auswertung .....	66
3.3	Ergebnisse .....	67
3.3.1	Retrospektive Datenauswertung .....	67
3.3.1.1	Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen .....	67
3.3.1.2	Anderweitige Abklärungen .....	67
3.3.1.3	Beschwerdebild .....	68
3.3.1.4	Manifestationsalter .....	69
3.3.1.5	Fruktose und Laktoseatemtest .....	70
3.3.1.5.1	Laktose.....	70
3.3.1.5.2	Fruktose .....	70
3.3.1.5.3	Symptome während des Laktoseatemtests.....	71
3.3.1.5.4	Symptome während des Fruktoseatemtests .....	72
3.3.1.6	Fragebogenerhebung.....	73
3.3.1.6.1	Laktose.....	73
3.3.1.6.2	Fruktose .....	74
3.3.1.6.3	Symptome .....	74
3.3.1.6.4	Besserung je nach Diäteeinhaltung .....	76
3.3.1.6.5	Schwierigkeiten in der Umsetzung und Gründe für einen Abbruch ..	77
4	Diskussion.....	78
4.1	Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen.....	79
4.2	Laktose.....	79
4.3	Fruktose .....	80
4.3.1	Testergebnis in Relation zu Körpergewicht und Dosierung .....	81
4.3.2	Symptome in Relation zu Körpergewicht und Dosierung .....	82
4.4	Diätevaluierung .....	84

4.4.1	Laktose.....	84
4.4.2	Fruktose.....	85
4.5	Limitationen der Studie .....	86
4.6	Conclusio .....	87
5	Literaturverzeichnis.....	88

## Glossar und Abkürzungen

GLUT	Glukosetransporter
g/KG	Gramm pro Kilogramm Körpergewicht
HFCS	high fructose corn syrup, Fruktose-Glukose-Sirup
H <sub>2</sub>	Wasserstoff
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
SGLT1	Natrium/Glukose-Cotransporter 1
FODMAP	Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole

# Abbildungsverzeichnis

<b>ABBILDUNG 1</b> BISHER BEKANNTE POLYMORPHISMEN DIE ZUR KONGENITALEN LAKTOSEINTOLERANZ ASSOZIIERT SIND. QUELLE: TORNIAINEN S, FREDDARA R, ROUTI T, GIJSBERS C, CATASSI C, HÖGLUND P, ET AL. FOUR NOVEL MUTATIONS IN THE LACTASE GENE (LCT) UNDERLYING CONGENITAL LACTASE DEFICIENCY (CLD). BMC GASTROENTEROL. 2009 JAN;9:8.	26
<b>ABBILDUNG 2</b> STRUKTUR UND BIOSYNTHESE DER LAKTASE-PHLORIZIN-HYDROLASE. QUELLE: TROELSEN JT. ADULT-TYPE HYPOLACTASIA AND REGULATION OF LACTASE EXPRESSION. BIOCHIM BIOPHYS ACTA. 2005 MAY 25;1723(1-3)	30
<b>ABBILDUNG 3</b> DIE PROXIMALE LAKTASEPROMOTOR-REGION. QUELLE: TROELSEN JT. ADULT-TYPE HYPOLACTASIA AND REGULATION OF LACTASE EXPRESSION. BIOCHIM BIOPHYS ACTA. 2005 MAY 25;1723(1-3):19–32.	31
<b>ABBILDUNG 4</b> DER GENLOCUS WELCHER, DIE MIT DER LAKTOSEINTOLERANZ ASSOZIIERTEN POLYMORPHISMEN, ENTHÄLT. QUELLE: ENATTAH NS, SAHI T, SAVILAHTI E, TERWILLIGER JD, PELTONEN L, JÄRVELÄ I. IDENTIFICATION OF A VARIANT ASSOCIATED WITH ADULT-TYPE HYPOLACTASIA. NAT GENET. 2002 FEB;30(2):233–7.	32
<b>ABBILDUNG 5</b> DIE TRIMODALE DISTRIBUTION DER LAKTASEAKTIVITÄT BEI DEN DREI GENOTYPEN. QUELLE: ENATTAH N-S, KUOKKANEN M, FORSBLOM C, NATAH S, OKSANEN A, JARVELA I, ET AL. CORRELATION OF INTESTINAL DISACCHARIDASE ACTIVITIES WITH THE C/T-13910 VARIANT AND AGE. WORLD J GASTROENTEROL. 2007 JUL 7;13(25):3508	34
<b>ABBILDUNG 6</b> VERTEILUNG DER LAKTASE ENTLANG EINES VILLEUS. QUELLE: MAIURI L, ROSSI M, RAIA V, PAPARO F, COLETTA S, MAZZEO F, ET AL. MORPHOLOGICAL METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF HUMAN ADULT TYPE HYPOLACTASIA. GUT. 1994 AUG 1;35(8):1042–6.	34
<b>ABBILDUNG 7</b> DIE WELTWEITE PRÄVALENZ DER LAKTOSEINTOLERANZ. QUELLE: GERBAULT P, LIEBERT A, ITAN Y, POWELL A, CURRAT M, BURGER J, ET AL. EVOLUTION OF LACTASE PERSISTENCE: AN EXAMPLE OF HUMAN NICHE CONSTRUCTION. PHILOS TRANS R SOC LOND B BIOL SCI. 2011;366:863–77.	36
<b>ABBILDUNG 8</b> DIE LAKTASEAKTIVITÄT BEI KINDERN MIT DEM GENOTYP DER LAKTASE-NON-PERSISTENZ. QUELLE: RASINPERÄ H, SAVILAHTI E, ENATTAH NS, KUOKKANEN M, TÖTTERMAN N, LINDAHL H, ET AL. A GENETIC TEST WHICH CAN BE USED TO DIAGNOSE ADULT-TYPE HYPOLACTASIA IN CHILDREN. GUT. 2004;53:1571–6.	37
<b>ABBILDUNG 9</b> DIE CHEMISCHE FORM VON FRUKTOSE, GLUKOSE UND SACCHAROSE. QUELLE: <a href="http://cdaivies.wordpress.com/2009/01/27/simple-sugars-fructose-glucose-and-sucrose/">HTTP://CDAIVIES.WORDPRESS.COM/2009/01/27/SIMPLE-SUGARS-FRUCTOSE-GLUCOSE-AND-SUCROSE/</a>	47
<b>ABBILDUNG 10</b> DIE TRANSPORTER FÜR KOHLENHYDRATE IN DER DARMWAND. QUELLE: WÄCHTERS HÄUSER A, STEIN JM. NUTRITIONAL FACTORS AND NUTRITIONAL THERAPY FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME - WHAT IS WORTHWHILE. Z GASTROENTEROL. 2008 MAR;46(3):279–91.	50
<b>ABBILDUNG 11</b> DER ZUSAMMENHANG DER VERABREICHTEN DOSIS MIT DEM PROZENTUELLEN ANTEIL DER PERSONEN MIT EINEM POSITIVEN ERGEBNIS. QUELLE: JONES HF, BUTLER RN, BROOKS DA. INTESTINAL FRUCTOSE TRANSPORT AND MALABSORPTION IN HUMANS. AM J PHYSIOL GASTROINTESTINAL LIVER PHYSIOL. 2011;300:202–6.	56
<b>ABBILDUNG 12</b> FRUKTOSEGEHALT VERSCHIEDENER FRÜCHTE. QUELLE: <a href="http://wearelivingalive.com/2014/10/fructose-friend-or-foe/">HTTP://WEARELIVINGALIVE.COM/2014/10/FRUCTOSE-FRIEND-OR-FOE/</a>	59
<b>ABBILDUNG 13</b> ÜBERSICHT ÜBER ABSOLVIERTE ATEMTESTS.	64
<b>ABBILDUNG 14</b> AUFSTELLUNG DER PROBANDEN DIE AN DER PROSPEKTIVEN FRAGEBOGENERHEBUNG TEILGENOMMEN HABEN.	65
<b>ABBILDUNG 15</b> KLINISCHES BESCHWERDEBILD DER PATIENTEN.	68
<b>ABBILDUNG 16</b> MANIFESTATIONSALTER BEI LAKTOSEINTOLERANZ, FRUKTOSEMALABSORPTION UND CHRONISCH REZIDIVIERENDEN BAUCHSCHMERZEN.	69
<b>ABBILDUNG 17</b> ERGEBNIS DES FRUKTOSE-ATEMTEST BEZOGEN AUF DAS KÖRPERGEWICHT DER PROBANDEN UND DIE DOSIERUNG DER FRUKTOSEVERABREICHUNG.	71
<b>ABBILDUNG 18</b> VERGLEICH DES SYMPTOMSCORES BEI DER ERSTEBEWAERTUNG UND BEI DER BEFRAGUNG.	75
<b>ABBILDUNG 19</b> VERGLEICH DER EINZELNEN SYMPTOME BEI DER ERSTEBEWAERTUNG UND BEI DER BEFRAGUNG.	76
<b>ABBILDUNG 20</b> VERGLEICH DES SYMPTOMSCOREDIFFERENZ BEI DER ERSTEBEWAERTUNG UND BEI DER BEFRAGUNG JE NACH DIÄTEINHALTUNG	77

# Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 UNTERSUCHUNGEN BEI CHRONISCH REZIDIVIERENDEN BAUCHSCHMERZEN.	18
TABELLE 2 PHÄNOTYPEN DER LAKTASE-PERSISTENZ BZW. LAKTASE-NON-PERSISTENZ.	25
TABELLE 3 WELTWEIT BEKANNTE POLYMORPHISMEN DIE MIT EINER LAKTASE-NON-PERSISTENZ VERGESELLSCHAFTET SIND.	33
TABELLE 4 BISHER BEKANNTE RESORPTIONSFÖRDERNDE UND HEMMENDE FAKTOREN DER FRUKTOSEAUFNABME. QUELLE: WÄCHTERS HÄUSER A, STEIN JM. NUTRITIONAL FACTORS AND NUTRITIONAL THERAPY FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME - WHAT IS WORTHWHILE. Z GASTROENTEROL. 2008 MAR;46(3):279-91.	53
TABELLE 5 DIFFERENTIAL DIAGNOSEN BEI REZIDIVIERENDEN BAUCHSCHMERZEN IM SÄUGLINGESALTER; QUELLE: POWELL CVE, JENKINS HR. TODDLER DIARRHOEA: IS IT A USEFUL DIAGNOSTIC LABEL? ARCH DIS CHILD. 2012 JAN;97(1):84-6.	61
TABELLE 6 SYMPTOME WÄHREND DES LAKTOSEATEMTESTS.	72
TABELLE 7 SYMPTOME WÄHREND DES LAKTOSEATEMTESTS.	73
TABELLE 8 SUBJEKTIVE WERTIGKEIT DER DIÄT IN HINBLICK AUF ALTER, GEWICHT, SYMPTOME WÄHREND DES TESTS, DOSIERUNG UND WASSERSTOFFABATMUNG.	83

# 1 Einleitung

Durch verändernde Ansichten bezüglich vorteilhafter Ernährungsgewohnheiten, hat sich insbesondere in den letzten Jahren vieles in der Erforschung von mit Nahrungsmitteln assoziierten Erkrankungen getan. Auch die Nahrungsmittelindustrie ist diesem neuen Trend gefolgt und hat stark zur Kommerzialisierung der Diäten bei Fruktosemalabsorption und Laktoseintoleranz beigetragen. Da Obst, Gemüse und Milchprodukte jedoch wichtige Inhaltsstoffe liefern, die für eine gesunde Entwicklung in der Kindheit essentiell sind, sind diese Themen vor allem in der Pädiatrie stark umstritten. Die ausführliche Aufklärung der Eltern, über mögliche Risiken einer derartigen Einschränkung und den tatsächlichen Nutzen dieser Diäten, obliegt hierbei den Ärzten. Diese Arbeit soll anhand einer Zusammenfassung aktueller Erkenntnisse eine professionelle Herangehensweise an diese beiden Entitäten ermöglichen. Zudem liefert die Studie eine Einschätzung der regionalen Prävalenz von Laktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen.

In Europa wird zur Abklärung rezidivierender Bauchschmerzen häufig ein Wasserstoffatemtest durchgeführt um eine Kohlenhydratmalabsorption auszuschließen. Jedoch fehlt es im klinischen Setting an Langzeitbeobachtungen zum weiteren Verlauf der Symptomatik. Die Adhärenz zur Diät und der subjektive Wert einer Ernährungsanpassung sind ebenfalls nur selten beschrieben worden. Deshalb präsentieren wir in dieser Arbeit die Ergebnisse unserer Erhebung über den Krankheitsverlauf von rezidivierenden Bauchschmerzen bei Kindern mit Laktoseintoleranz beziehungsweise Fruktosemalabsorption.

## **2 Theoretische Grundlagen**

## **2.1 Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen**

### **2.1.1 Definition**

Rezidivierende Bauchschmerzen, im englischen „recurrent abdominal pain“, wurden erstmals in den 1950er Jahren von Apley und Nash beschrieben. Die Definition lautete: „mindestens drei Schmerzattacken innerhalb von drei Monaten, die die täglichen Aktivitäten einschränken, mit rezidivierenden Beschwerden im vergangenen Jahr.“ (1) Andere Autoren klassifizieren „Rezidivierend“ mit mehr als einmal wöchentlich, lassen jedoch die Intensivität der Schmerzen außer Acht. (2)

Oftmals werden die Termini „chronische Bauchschmerzen“ oder „chronisch rezidivierende Bauchschmerzen“ als Synonym für „rezidivierende Bauchschmerzen“ verwendet. Als „chronisch“ werden Beschwerden allgemein ab einer Dauer von mindestens 3 Monaten bezeichnet. (2) Neuen Definitionen zufolge gilt die Dauer der Symptome bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden bereits ab 2 Monaten als chronisch. (3) Laut gängiger Literatur in Österreich werden „chronisch rezidivierende Bauchschmerzen“ definiert als: „Mindestens 3 beeinträchtigende Schmerzperioden jeglicher Art und Lokalisation innerhalb der letzten 3 Monate.“ (4)

### **2.1.2 Epidemiologie**

Rezidivierende Bauchschmerzen mit oder ohne zusätzliche gastrointestinale Beschwerden sind bei Kindern und Jugendlichen sehr häufig. In den USA und den Niederlanden sind sie für etwa 2-4% der Konsultationen in der niedergelassenen pädiatrischen Praxis verantwortlich. Die Prävalenz bei 2- bis 18-Jährigen Kindern liegt zwischen 0,3-19% (Median: 8,4%). (5) In Österreich wurde in einer der Gesundheitserhebung im Jahr 2010 festgestellt, dass etwa 6% der Jugendlichen zwischen 11-17 Jahren mehr als einmal wöchentlich Bauchschmerzen haben. (6) Obwohl die Schmerzen bei 69% der Adoleszenten für mehr als ein Jahr persistieren, suchen nur etwa 8% der Betroffenen einen

Arzt auf. (7) In kleineren unkontrollierten Studien stellte sich bei bis zu einem Drittel der Betroffenen nach 5 Jahren keine Besserung ein. (8) Bei einem hohen Prozentsatz dauerten die Symptome bis ins späte Jugend- bzw. frühe Erwachsenenalter an. (5,9)

### **2.1.3 Geschlechterdifferenz**

Die meisten Studien belegen eine weibliche Dominanz bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen. (2,10) Die Erhebung des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit bestärkt diese Aussage und zeigt, dass die Häufigkeit bei Mädchen deutlich höher ausfällt als bei Jungen (7,4% vs 3,5%). Dieser Geschlechterunterschied manifestiert sich ab dem 12. Lebensjahr. Dabei steigt die Prävalenz bei Mädchen von 4,4% bei 11-Jährigen auf 9,7% bei 17-Jährigen und sinkt bei Jungen von 4% auf 2,5%. (6)

### **2.1.4 Organische Bauchschmerzen**

In älteren Studien waren einige der wichtigsten Erkrankungen im Zusammenhang mit gastrointestinalen Beschwerden noch nicht bekannt. Dies führte zu einer Überschätzung der funktionellen Hintergründe und dazu, dass der Terminus „Rezidivierende Bauchschmerzen“ auch heute noch fälschlicherweise für funktionelle Bauchschmerzen verwendet wird. (5,11)

Tatsächlich kann bei in etwa 93-98% der Kinder, die an rezidivierenden Bauchschmerzen leiden, mittels Basis-Checkups (siehe Tab.1) kein kausaler Hintergrund der Schmerzen eruiert werden. (11–13) Durch die Erweiterung der Basisuntersuchung (siehe Tab.1) konnte bei 30-56% der Kinder eine organische Ätiologie nachgewiesen werden. (12,14) In einer anderen Studie wurde durch zusätzliche diagnostische Abklärungen (siehe Tabelle) bei 88% der Untersuchten ein pathologischer Befund gefunden. Dabei machten Nahrungsmittelunverträglichkeiten einen Großteil der zusätzlichen Diagnosen aus. Jedoch wurde nicht geklärt, inwieweit diese im kausalen Zusammenhang zu den Beschwerden stehen. (15)

BASISABKLÄRUNG (11–13)	WEITERE UNTERSUCHUNGEN BEI INDIKATION (12,14)	ERWEITERTE BASISUNTERSUCHUNG (15)
Anamnese, physikalische Untersuchung	Helicobacter-AG	Laktose- und Fruktoseatemtest
Blutuntersuchung: Zöliakieabklärung	24h pH-Monitoring	RAST-Allergen-Untersuchung auf suspekte Nahrungsmittel
Stuhluntersuchung: Okkultes Blut im Stuhl, Giardia lamblia, Virale gastrointestinale Erreger, Bakterielle Erreger	Endoskopie des oberen Verdauungstrakts	Stuhluntersuchung auf: Blastocystis hominis Dientamoeba fragilis
Abdomensonografie	Abdomenröntgen	
Urintest		

**Tabelle 1** Untersuchungen bei chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen.

### 2.1.5 Zusammenhang von rezidivierenden Bauchschmerzen und Kohlenhydratunverträglichkeiten

Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen gehören nach wie vor zu den häufigsten Befunden bei der Abklärung gastrointestinaler Beschwerden. (14) Jedoch sind die Behandlungsmöglichkeiten sehr beschränkt. Es kommt in vielen Fällen zu einer Persistenz der Symptome über Jahre. (9) Aktuelle Studien sprechen sich für eine Ernährungsintervention aus, da bis zu 65% der Patienten einen Zusammenhang ihrer Bauchschmerzen mit dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel sehen und versuchen ihre Ernährung dementsprechend anzupassen. (16) Die häufigsten Speisen, die Kinder im Schulalter mit ihren Symptomen assoziieren sind: scharfe Speisen, Pizza, Kuhmilch, fettiges Essen, Käse, Sodas, Fruchtsäfte, Eiscreme und Salsa. (17) Die Beschwerden bei einer Laktoseintoleranz beziehungsweise einer Fruktosemalabsorption sind klinisch nicht von denen eines Reizdarmsyndroms zu unterscheiden. Die Prävalenz dieser beiden Entitäten ist bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen gleich wie in der Normalbevölkerung. (18–23) Allerdings kommt es wahrscheinlich durch eine Alteration des enterischen Nervensystems zu einer verstärkten Wahrnehmung der Symptome. (24) Aus diesem Grund profitieren die meisten Kinder mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen von einer Laktose- beziehungsweise Fruktosekarenz. (25–32) Oftmals ist eine Ernährungsanpassung, unabhängig von dem tatsächlich vorliegenden Aufnahmedefizit und der durchgeführten Kohlenhydratdiät, nutzbringend. (22,33,34)

### **2.1.5.1.1 Nahrungsmittelallergien**

Die Laktoseintoleranz und die Fruktosemalabsorption sollten von Nahrungsmittelallergien unterschieden werden. Diese haben nichts mit der Intoleranz gegenüber Kohlenhydraten zu tun und stellen immunologisch gesteuerte Reaktionen auf bestimmte Antigene in unserer Nahrung dar. Bei diesen kommt es bereits beim Verzehr von kleinsten Mengen des auslösenden Stoffes zu starken gastrointestinalen Beschwerden und atopischen Symptomen. (4) Im Gegensatz zu einer Kohlenhydrataufnahmestörung präsentiert sich eine Nahrungsmittelunverträglichkeit oft mit einer Schädigung der Mukosa, was zu einer sekundären Laktoseintoleranz führen kann. (35)

### **2.1.5.2 Pathophysiologie der funktionell gastrointestinalen Erkrankungen**

Das Reizdarmsyndrom, auch bekannt als Colon irritable, ist die bisher am häufigsten untersuchte funktionelle gastrointestinale Erkrankung, weshalb hier einige pathophysiologische Hintergründe bereits bekannt sind. Reizdarmpatienten weisen sowohl eine Motilitätsstörung als auch eine veränderte Zusammensetzung der Darmflora und der Rezeptoren in der Mukosa auf. (24,36,37) Zudem gibt es Hinweise auf eine entzündliche Komponente. (38) Eine Untersuchung hatte zum Ergebnis, dass die im Atemtest hervorgerufenen Beschwerden bei Patienten mit Reizdarmsyndrom umso stärker ausgeprägt waren, je mehr Entzündungszellen (Mastzellen, CD4+ T-Lymphozyten, enterochromaffine Zellen) sich in der gastrointestinalen Mukosa befanden. Zudem korrelierte die nach der Laktosegabe gemessene Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen im Blut direkt mit dem Grad der Symptomausprägung. (23)

Inwieweit diese Faktoren direkt an der Symptomentstehung beteiligt sind, ist bisher nicht geklärt. (24) Bekannt ist jedoch, dass das Beschwerdebild viel mehr von der pathologischen Reaktion des enterischen Nervensystems und der individuellen Wahrnehmung von Dehnungsreizen als vom direkten Grad der Malabsorption abhängt. (23) Personen mit Reizdarmsyndrom nehmen gastrointestinale Dehnungsreize meist verstärkt wahr (23,36) und zeigen zudem eine abnorme Reaktion des enterischen Nervensystems auf eine Provokation mit Kohlenhydraten. (23,39)

### **2.1.5.3 Pathophysiologie und Symptomatik der Kohlenhydratintoleranz**

Eine Kohlenhydratintoleranz, unabhängig von der Form des betreffenden Zuckers, führt zu einer Anhäufung von unverdauten Kohlenhydraten im Kolon. Diese werden von Darmbakterien abgebaut, wodurch auf fermentativen Weg kurzkettige Fettsäuren (Butyrat und Pyruvat) und Gase wie Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), Wasserstoff (H<sub>2</sub>) und Methan (CH<sub>4</sub>) entstehen. (40) Die Gase sind für Meteorismus und Flatulenz verantwortlich und führen infolgedessen zu Bauchkrämpfen. Die nicht verdauten Kohlenhydrate und die kurzkettigen Fettsäuren verursachen durch die Erhöhung der Osmolarität eine verstärkte Sekretion ins Darmlumen, woraus eine osmotische Diarrhö resultiert. (41)

### **2.1.5.4 Der Wasserstoff-Atemtest in der Abklärung rezidivierender Bauchschmerzen**

Mittels Wasserstoffatemtest wird der Anteil an Wasserstoff, der über die Atemluft entweicht, gemessen. Diese Testung gibt Aufschluss über das Ausmaß der bakteriellen Fermentation aus nicht resorbierten Kohlenhydraten, ist jedoch nicht als quantitatives Maß anzusehen. (40) Die Wichtigkeit eines Wasserstoff-Atemtests in der Abklärung rezidivierender Bauchschmerzen gilt nach wie vor als umstritten. (42,43) Die Symptome selbst spiegeln nicht per se den Grad der Malabsorption wieder und der Erfolg einer Kohlenhydratdiät hängt, vor allem bei Fruktose, von der individuellen Wahrnehmung der Symptome und der Einhaltung der Diät ab. (22,34) Daher kann eine Ernährungsanpassung auch bei einer nicht beeinträchtigten Kohlenhydratverdauung hilfreich sein, weshalb aus manchen Publikationen die Meinung hervorgeht, dass ein Auslassversuch meist gewinnbringender ist. (35,43)

### **2.1.5.5 Laktose**

Die primäre Laktoseintoleranz tritt bei europäischen Kindern erst ab 3 Jahren auf. Demnach kommt es, außer in seltenen Fällen, ausgelöst durch sekundäre Ursachen, erst ab circa dem Kindergartenalter vor, dass sich ein Laktasemangel hinter einem unerklärten abdominalen Geschehen verbirgt. Bei Patienten anderer Herkunft kann das

Manifestationsalter variieren. (44,45) Im Schulalter wurde jedoch, unabhängig vom Geburtsort, häufig von Beschwerden aufgrund von Milchkonsum berichtet. (46) Allerdings schränken Kinder, mit dem Genotyp der Laktase-Non-Persistenz, meist ab der Pubertät selbst ihren Laktosekonsum ein, wobei bei Mädchen diese Entwicklung früher anfängt. (47–49)

#### ***2.1.5.5.1 Calciumkonsum in Abhängigkeit von einer primären Laktoseintoleranz***

Ein adäquater Calciumkonsum ist, vor allem in den Jahren des stärksten Knochenwachstums, essentiell für die Gesundheit der Knochen und die Vermeidung einer Osteoporose im Alter. Eine Einschränkung des Laktosekonsums führt gleichzeitig zu einer verminderten Calciumeinnahme. Dies ist vor allem auf die Einschränkung von Milch selbst zurückzuführen. Trotz des verminderten Calciumverzehr ist bei Langzeitbeobachtungen kein Einfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die endgültige Körpergröße beobachtet worden. (47–49) Eine Grazer Gruppe demonstrierte, dass die Calciumabsorption bei laktoseintoleranten Individuen bei gleichzeitiger Einnahme von Laktose gehemmt wird. (50)

#### **2.1.5.6 Fruktose**

Die Fruktosemalabsorption gehört erst seit einigen Jahren zu den Standardabklärungen bei chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen. (51) Bei Kindern ist die physiologische Toleranzschwelle für Fruktose, auch relativ zum Gewicht gesehen, meist niedriger als bei Erwachsenen. (52,53) Früchte und Gemüse enthalten meist eine ausgeglichene Menge von Fruktose und Glukose. Da Glukose die Aufnahme von Fruktose fördert, ist der gemäßigte Verzehr von Obst und Gemüse meist unproblematisch. Jedoch kommt es durch die veränderte Zuckerzusammensetzung in industriellen Nahrungsmitteln, welche häufig Fruktose als Süßungsmittel enthalten, zu einem veränderten Glukose-Fruktose-Verhältnis. Vor allem durch den zunehmenden Konsum von Fruchtsäften und gesüßten Sodas in dieser Altersgruppe kommt es immer häufiger zu einem Überschreiten dieser Schwelle. (54–56) Übermäßiger Fruchtsaftkonsum wurde in neuen Untersuchungen immer wieder in Verbindung mit Übergewicht (57), einem Risiko für Diabetes Typ 2 (58), Hypertonie und der Nichtalkoholischen Fettleber (NASH) gebracht. (59)

### **2.1.5.7 Die FODMAP Diät**

Basierend auf neuen Erkenntnissen über die Ätiologie chronisch funktioneller Bauchschmerzen wurde in den letzten Jahren eine neue Ernährungstherapie entwickelt. Diese bezieht sich auf die pathophysiologischen Hintergründe des Reizdarmsyndroms, bei dem eine Hyperreaktivität des enterischen Nervensystems auf Dehnungsreize besteht. Durch die vorübergehende Karenz sämtlicher kurzkettigen Kohlenhydrate soll eine Reduktion der intestinalen Gasbildung und dadurch der Dehnungsreize erreicht werden. FODMAP steht für „Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole“. Diese Diät reduziert den Verzehr aller Kohlenhydrate, welche durch Darmbakterien fermentiert werden können. Durch die Einhaltung dieses Ernährungsplans konnte bei der Mehrzahl der Probanden eine bleibende Besserung ihrer Symptome erreicht werden. (24,39,60)

## **2.2 Laktoseintoleranz**

### **2.2.1 Einleitung**

Bereits im 18. Jahrhundert fand Laktose erstmals Anwendung in der Industrie. In der Pharmaindustrie ersetzte es als Medikamentenzusatz das zuvor hauptsächlich eingesetzte Molkepulver. (61)

Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts kam erstmals der Gedanke auf, dass ein Laktasemangel den durch Laktose ausgelösten Durchfällen zugrundeliegen könnte. Plimmer und Weinland waren unter den ersten Autoren, die eine Abnahme der Laktase bei adulten Säugetieren beobachtet haben. (62) Allerdings kam die Forschung am Menschen erst 1944 ins Rollen. Holzel und Kollegen berichteten von zwei menschlichen Säuglingen, bei denen die Umstellung von Muttermilch auf einen laktosefreien Milchersatz zum Sistieren ihrer gastrointestinalen Symptome führte. (63) In den 1960er Jahren wurde erstmals von Laktoseintoleranz als genetisch determinierte Erkrankung, die auf den Mangel von Laktase in der intestinalen Mukosa zurückzuführen ist, berichtet. (64)

Anfang des 21. Jahrhunderts konnte durch die Identifizierung des Polymorphismus, welcher für die Ausprägung des Phänotyps der Laktoseintoleranz in Europa verantwortlich ist, gezeigt werden, dass der Großteil der Bevölkerung die genetische Veranlagung für eine Laktase-Non-Persistenz erfüllt. (65) Durch die genaue Analyse der DNA-Sequenz konnte veranschaulicht werden, dass die Mutation, die mit der Laktase-Persistenz vergesellschaftet ist, erst vor etwa 5.000 - 10.000 Jahren entstanden ist. (66)

### **2.2.2 Das Disaccharid Laktose**

Laktose, auch bekannt als Milchzucker, ist ein Disaccharid aus Glukose und Galaktose. Die Monosaccharide sind durch eine  $\beta$ -1,4-glykosidische Bindung miteinander verbunden. Die chemische Bezeichnung lautet  $\beta$ -Galactosyl-Glucosid. (67) Laktose kommt in der

Natur ausschließlich in der Muttermilch von Säugetieren vor, wobei es dort das energiereichste Kohlenhydrat darstellt. (68)

### 2.2.3 Terminologie

Trotz des derzeitigen Wissenstandes, die physiologische Norm der Hypolaktasie im Erwachsenenalter betreffend, hat sich der Term „Laktoseintoleranz“, welcher eine abnorme Toleranz gegenüber Laktose impliziert, gefestigt.

Die Bezeichnungen für „Laktoseintoleranz“ sind vielfältig und die Diskrepanz der Terminologie ist ein weltweit verbreitetes Phänomen. Im englischsprachigen Raum verwenden viele Autoren die Begriffe „lactose maldigestion“, „lactose malabsorption“, „hypolactasia“ und „milk intolerance“ als Synonym für „lactose intolerance“. (69,70)

Deutschsprachige Autoren favorisieren die Ausdrücke „Laktoseintoleranz“ und „Laktosemalabsorption“, allerdings gibt es bis dato keine Einigung über eine einheitliche Verwendung dieser Termini. (51,71,72)

- Vom Begriff „Laktoseintoleranz“ wird im Allgemeinen gesprochen, wenn der Patient einen Laktasemangel mit begleitender Symptomatik aufweist.
- Die „Laktosemalabsorption“ bezeichnet indes das physiologische Defizit, bedingt durch ein Überangebot an Laktose oder einen Mangel an Laktase, eingenommene Laktose vollständig abzubauen. (73,74)

Dementgegen verwenden manche Autoren die Begriffe als Synonyme füreinander (42,70) oder bezeichnen mit „Laktoseintoleranz“ alleinig das klinische Beschwerdebild (35,75).

Der Ausdruck „Laktosemalabsorption“ ist terminologisch gesehen nicht adäquat, da eine Aufnahme von Laktose als Disaccharid impliziert. Vielmehr handelt es sich beim Mechanismus, der dem Laktasemangel zugrundeliegt, um eine Störung bei der Spaltung von Laktose. „Laktosemaldigestion“ ist demnach zutreffender, wird jedoch nur vereinzelt als Bezeichnung für eine Laktoseaufnahmestörung, unabhängig von der Symptomatik, gebraucht. (69,76)

Indes veranschaulichen die ebenfalls verwendeten Ausdrücke „Laktasemangel“ und „Hypolaktasie“ treffend den physiologischen Hintergrund einer Laktoseintoleranz. (77)

Meist beziehen sich diese Begriffe auf die „primär adulte Hypolaktasie“ bzw. auch bekannt als „primäre Laktoseintoleranz“ oder „Laktase-Non-Persistenz“. Im Englischen entspricht dies den Bezeichnungen „adult type hypolactasia“ und „lactase-non-persistence“. (69,78)

In der vorliegenden Arbeit bezeichnet „Laktoseintoleranz“ den klinisch manifesten Laktasemangel und „Laktosemalabsorption“ das Aufnahmedefizit unabhängig von den Beschwerden während der Testung. Die Begriffe „Laktase-Non-Persistenz“, „Primär adulte Hypolaktasie“ und „primäre Laktoseintoleranz“ werden als Synonyme füreinander benutzt und der „Laktasemangel“ ist als das in einer Biopsie festgestellte Defizit des Enzyms zu verstehen.

## 2.2.4 Klassifikation und Ätiologie

### 2.2.4.1 Primär adulte Hypolaktasie

Die häufigste Form der Laktoseintoleranz, welche die ursprüngliche Phänotyp-Ausprägung beim Menschen darstellt, ist die „Primär adulte Hypolaktasie“. Laut Schätzungen besitzen weltweit etwa 65 Prozent der Menschen eine genetische Veranlagung für die langsame Abnahme der Laktaseaktivität im Kindes- und Jugendalter. (79)

Durch den rezessiven Erbgang der Laktoseintoleranz bestehen zwei Phänotypen der Laktase-Persistenz und ein Phänotyp der Laktase-Non-Persistenz

GENOTYP	PHÄNOTYP
CC-13190	Homozygot Laktase-Non-Persistenz
CT-13190	Heterozygot Laktase-Persistenz
TT-13190	Homozygot Laktase-Persistenz

**Tabelle 2** Phänotypen der Laktase-Persistenz bzw. Laktase-Non-Persistenz.

## 2.2.4.2 Kongenitale Laktoseintoleranz

Im Gegensatz zur primären Form ist die kongenitale Laktoseintoleranz durch ein Auftreten von wässriger Diarrhö, Erbrechen und mangelnder Gewichtszunahme in den ersten ein bis zehn Lebenstagen gekennzeichnet. Die Symptome treten bei Ernährung sowohl mit Muttermilch als auch laktosehaltiger Säuglingsnahrung auf. Die Laktaseaktivität liegt zwischen 0-10U/g. (80) Histologisch bestehen keine Anomalitäten und die Aktivität der anderen intestinalen Enzyme ist nicht vermindert. Diagnostisch wegweisend ist die typische klinische Präsentation mit Durchfall bei erstmaliger Gabe von Muttermilch oder laktosehaltiger Säuglingsnahrung, einer metabolischen Azidose und einem niedrigen pH-Wert des Stuhls. Die Symptome normalisieren sich bei Umstellung auf laktosefreie Nahrung innerhalb von wenigen Tagen. (81)

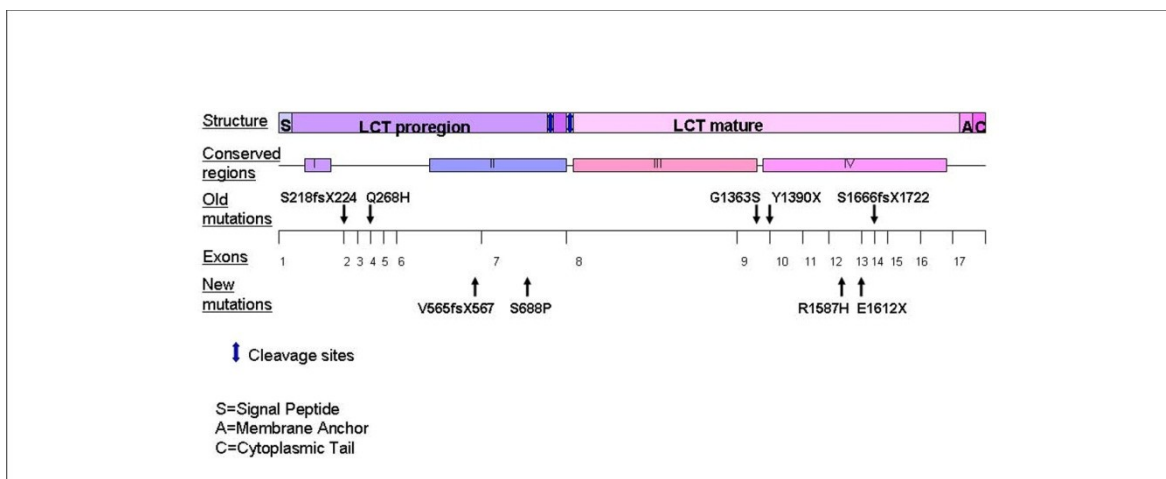


Abbildung 1 Bisher bekannte Polymorphismen die zur kongenitalen Laktoseintoleranz assoziiert sind. (82)

Bisher gibt es nur eine beschränkte Anzahl an Fallbeschreibungen, wobei die meisten Fälle in Finnland gefunden worden sind. Bis dato wurden neun Mutationen entdeckt die, anders als bei der „Primär adulten Hypolaktasie“, Nonsense-Mutationen darstellen und für die Codierung eines nicht funktionellen Laktase-Enzyms verantwortlich sind. (80,82)

## 2.2.4.3 Entwicklungsbedingte Laktoseintoleranz

Beim Menschen kann etwa ab der 10. Gestationswoche Laktase in der Darmwand nachgewiesen werden, jedoch wird die Syntheserate bis zur 27. - 32. Woche niedrig

gehalten. (83) Die entwicklungsbedingte Laktoseintoleranz ist ein Symptom bei Frühgeborenen, das mit der nicht abgeschlossenen intestinalen Entwicklung einhergeht. (84) Die Muttermilch ist an diesen Umstand angepasst und beinhaltet bei Müttern von Frühgeborenen eine niedrigere Laktosekonzentration. (85) Es kommt kaum vor, dass Frühgeborene symptomatisch werden, weshalb von einer laktosefreien Ernährung abgesehen werden soll. (84)

#### **2.2.4.4 Die sekundäre Laktoseintoleranz**

Da die höchste Konzentration der Laktase in der Darmwand weiter apikal liegt als die der anderen intestinalen Disaccharidasen, ist es das für Schädigungen der Mukosa anfälligste Enzym. (86) Bei einer Verletzung der intestinalen Integrität fällt die Laktaseaktivität in direkter Korrelation mit dem Grad der Zottenatrophie. (87) Infolgedessen ist die sekundäre Laktoseintoleranz eine häufige Begleiterscheinung bei Erkrankungen, welche die Mukosa in Mitleidenschaft ziehen. Dazu gehören sowohl eine unbehandelte Zöliakie, eine Infektion mit *Giardia lamblia*, ein Proctenteritis-Syndrom nach gastrointestinalen Infektionen, alle chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als auch die Schädigung der Zotten durch Mangelernährung oder Chemotherapie. (87–90)

#### **2.2.5 Physiologie und Pathophysiologie der Laktoseabsorption**

Der Laktoseintoleranz liegt ein Laktasemangel zugrunde, der dazu führt, dass der Milchzucker nicht in seine absorbierbaren Bestandteile gespalten werden kann und somit im Darm verbleibt.

##### **2.2.5.1 Die Aufnahme durch SGLT1 und GLUT2**

Im menschlichen Dünndarm wird Laktose durch das Enzym Laktase in die Monosaccharide Glukose und Galaktose aufgespalten, um daraufhin durch den

natriumabhängigen Carrier SGLT1 aufgenommen werden zu können. SGLT1 ist ein sekundär aktives Transportprotein, welches auf der apikalen Membran von Enterozyten zu finden ist. Es befördert je zwei Na<sup>+</sup> Ionen zusammen mit einem Glukose- beziehungsweise Galaktosemolekül ins Innere der Enterozyten (siehe Abb.9). (68)

Bei einem hohen luminalen Fruktose- bzw. Glukoseaufkommen wird GLUT2- und SGLT1-mRNA vermehrt expremiert um die Proteinsynthese zu steigern. Zudem kommt es, um die Resorbtion zu unterstützen, zum passageren Einbau von GLUT2 in die apikale Zellwand. (91) Darüber hinaus ist GLUT2 ebenfalls für den Transport von Monosacchariden über die basolaterale Membran in den Blutkreislauf zuständig. Die GLUT gehören der Familie der transmembranären-Zuckertransportproteine an. (68)

## **2.2.5.2 Das Enzym Laktase**

„Laktase“ ist die gebräuchlichste Bezeichnung des laktosespaltenden Enzyms, indes berücksichtigt die neue Namensgebung „Laktase-Phlorizin-Hydrolase“ die zweite enzymatische Eigenschaft der Laktase als Phlorizin-Hydrolase. Das Enzym ist in dieser Form ausschließlich bei Säugtieren vorhanden, allerdings lässt sich auch bei anderen Vertebraten eine Phlorizin-Hydrolase-Aktivität nachweisen. (65)

### **2.2.5.2.1 Lokalisation**

Die Laktase-Phlorizin-Hydrolase ist hauptsächlich im Jejunum anzutreffen, wobei die niedrigste Konzentration im distalen Ileum gemessen wurde. (65,92–94) Im Duodenum ist ebenfalls eine deutlich niedrigere Aktivität als im Jejunum festgestellt worden. (95) Das Vorkommen des Enzyms ist bei allen bisher untersuchten Säugetieren auf den Dünndarm beschränkt. Dennoch wurde bei Ratten in den ersten postnatalen Tagen mRNA, die für LPH codiert, im Kolon nachgewiesen. (96,97)

Die Laktase-Phlorizin-Hydrolase ist ein Glykoprotein, welches ausschließlich von ausdifferenzierten Enterozyten des Dünndarms synthetisiert wird. Wie auch die meisten intestinalen Enzyme befindet sich die LPH vor allem im oberen Drittel der Mikrovilli. Dabei ist der Ort der höchsten Konzentration weiter apikal als das Konzentrationsmaximum der Succerose-Isomaltase lokalisiert. (86)

#### **2.2.5.2.2 Funktion**

Die Laktase-Phlorizin-Hydrolase gehört zu den luminalen Disaccharidasen des menschlichen Dünndarms und ist sowohl eine  $\beta$ -Glukosidase mit vielseitigem Angriffsspektrum, als auch eine  $\beta$ -Galaktosidase, die relativ spezifisch Laktose spaltet. Die genaue physiologische Rolle der Phlorizin-Hydrolase ist nicht bekannt, wobei sie in der Lage ist Glykosylceramide und Lactosylceramide, beides in Milch enthaltene Fettbestandteile, aufzuspalten. (65,98)

Die zwei aktiven Bindungsstellen des Enzyms befinden sich am äußeren Ende einer Peptidkette und besitzen jeweils andere enzymatische Eigenschaften. Laut heutigem Wissensstand ist die Laktase-Aktivität zum Großteil auf Segment IV und die Phlorizin-Hydrolase-Aktivität zum Großteil - wobei etwa 10% der Funktion ebenfalls von Segment IV übernommen wird - auf Region III lokalisiert. Es gibt, trotz der separat agierenden Arme des LPH, Hinweise auf eine Interaktion der Segmente. (99,100)

#### **2.2.5.2.3 Das LCT Gen**

Das für LPH codierende LCT-Gen befindet sich am langen Arm des Chromosoms 2 auf dem Locus q21 und umfasst eine Region von 49,3 kB mit insgesamt 17 Exons. (101)

#### **2.2.5.2.4 Synthese**

Die Synthese des aktiven LPH aus einer, aus 1927 Aminosäuren bestehenden, einsträngigen Peptidkette (dem pre-pro-LPH) erfolgt intrazellulär. (102) Das pre-pro-LPH setzt sich aus folgenden Teilen zusammen: einem Signalpeptid; den homologen Regionen I-IV, wiederum bestehend aus einer pro-Region (Segment I und II) und dem eigentlichen reifen LPH-Enzym (Segment III und IV); dem hydrophoben Carboxy-Terminus, welcher als Membrananker fungiert und einer kurzen hydrophilen zytoplasmatischen Aminosäurekette. (103) Die pro-Region dient hierbei als Chaperon, das eine korrekte Faltung des LPH gewährleistet. (104) Durch Spaltung und Glykosylierung im Endoplasmatischen-Retikulum und im Golgi-Apparat entsteht das beinahe reife LPH, welches in den Bürstensaum inseriert wird. (105) Die expliziten Mechanismen sind der Abb. 2 zu entnehmen. (65) Die endgültige Fertigstellung, möglicherweise unter dem Einfluss von Trypsin, erfolgt direkt am Bürstensaum der Enterozyten. (99)

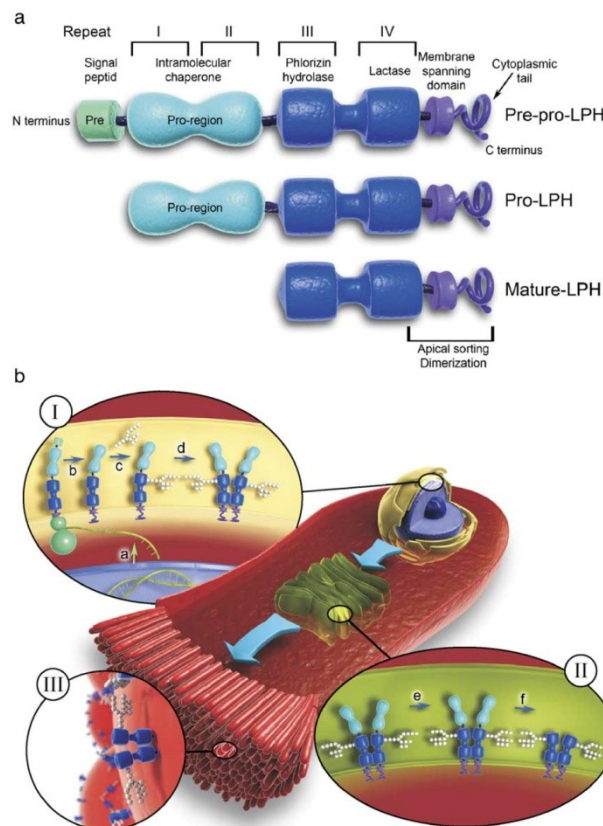
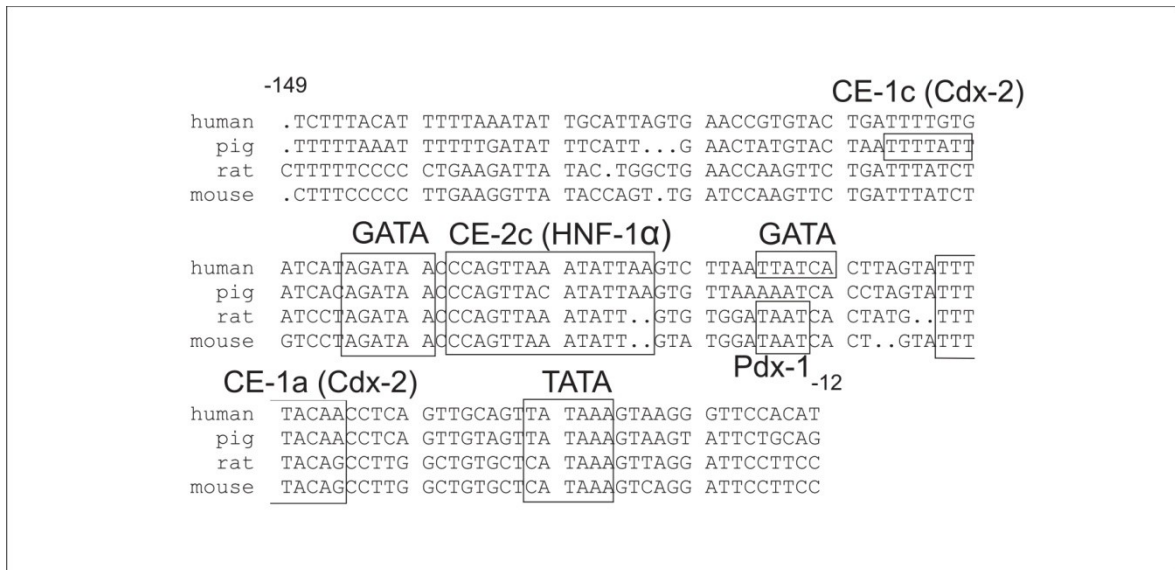


Fig. 1. Structure and biosynthesis of the lactase-phlorizin hydrolase (LPH) protein. (a) Overview of the domain structure of the lactase-phlorizin hydrolase (LPH) protein. The translation product of the lactase gene is produced as a pre-pro-LPH form. A signal peptide is cleaved during translocation revealing the pro-LPH form. The pro-region is later cleaved off during processing revealing the mature functional LPH protein. The region necessary for apical sorting and dimerization is indicated. Sequence analysis of the lactase sequence has revealed four internal repeats as indicated. Two of the repeats (I–II) are located in the pro-region, whereas two repeats (III–IV) are found in the mature LPH. (b) Biosynthesis of the lactase protein. In differentiated small intestinal enterocytes the 49.3 kb lactase gene is transcribed into a 6.2 kb mRNA (step a). Translation of lactase mRNA results in the pre-pro-LPH which is translocated over the endoplasmic reticulum (I). The translocation event is mediated by a signal peptide located in the pre-region that is cleaved off in the ER (step b). The pro-LPH is *N*-glycosylated (step c) and homodimers are formed (step d) in the ER. The pro-LPH is transported to the Golgi complex (II) where it is complex- and *O*-glycosylated (step e). The large pro-region is cleaved off (step f) before mature LPH is transported to the microvillus membrane (III).

**Abbildung 2** Struktur und Biosynthese der Laktase-Phlorizin-Hydrolase (65)

### 2.2.5.2.5 Regulation der LPH-Synthese

Laut heutigem Wissensstand erfolgt die Regulation der Laktaseexpression auf transkriptionaler Ebene. (86,92) Neuesten Erkenntnissen zufolge wird die Transkriptionsrate durch *cis*-Elemente gesteuert, welche in der Promotor-Region des LCT-Gens liegen. Bisherige Studien konnten drei Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren identifizieren (Ce2a, CE2c, GATA), welche in allen bisher untersuchten Säugetierarten konserviert vorkommen. (65)



**Abbildung 3** Die proximale Laktasepromotor-Region. Die cis-Elemente sind markiert und beschrieben. Die dazugehörigen Transkriptionsfaktoren sind in Klammer gesetzt.

Bis dato können mitbeteiligte posttranskriptionale Mechanismen nicht zur Gänze ausgeschlossen werden (86,92). Berichte über die Diskrepanz zwischen mRNA-Konzentration und Rate der Proteinsynthese beziehungsweise Laktaseaktivität weisen auf eine multifaktorielle Steuerung hin. (97,106)

### 2.2.5.2.6 Einfluss von Ernährung auf die Transkription

Es kommt bei Ratten bereits drei Stunden nach der Zufuhr von saccharoreicher Nahrung, durch eine regulatorische Erhöhung der mRNA-Transkription, zu einer kurzzeitig vermehrten LPH-Synthese (86). Bei frühgeborenen Ratten kann mittels Zugabe von Laktose zur Nahrung ein frühzeitiger Anstieg der Laktaseaktivität hervorgerufen werden. Jedoch passt sich die Aktivität bis zur 50. Lebenswoche wieder der normalen Entwicklung an. (107) Es gibt beim Menschen keine Hinweise auf einen Einfluss von Milchkonsum auf die Laktaseaktivität oder das Manifestationsalter des Phänotyps (62,108–110).

## 2.2.6 Genetik der „Primär adulten Hypolaktasie“

Anfang der 60er Jahre wurde bekannt, dass der Laktoseintoleranz eine genetische Ursache zugrundeliegt. Sahi beschreibt Anfang der 70er Jahre erstmals den rezessiven Erbgang der Laktoseintoleranz. (64,111)

### 2.2.6.1 Der europäische Polymorphismus

Es befinden sich direkt im LCT-Gen keine Polymorphismen, die mit einer Laktase-Persistenz bzw. Non-Persistenz assoziiert sind. (79)

Mittels Haplotyp-Analysen konnten Wissenschaftler rund um N.B. Enattah Anfang des 21. Jahrhunderts zwei SNPs, 14kb und 22kb stromaufwärts des Initiationscodons des LCT-Gens, identifizieren, die mit dem Genotyp der „Primär adulten Hypolaktasie“ korrelieren. (112) Inzwischen wurde jedoch nur C/T-13910 als kausale Mutation, welche mit dem Phänotyp der Laktase-Persistenz in Europa zu annähernd 100% vergesellschaftet ist, bestätigt. Die Funktionalität in der Beeinflussung der Transkription sowie die Beteiligung an der Down-Regulation konnte in vitro und in vivo gezeigt werden. (93,113–115)

A/G-22301 hingegen ist wahrscheinlich durch den Erhalt einer weitreichenden Sequenz um das LCT-Gen bei den meisten laktasepersistenten Individuen anzutreffen, jedoch nicht funktionell ausschlaggebend. (44)

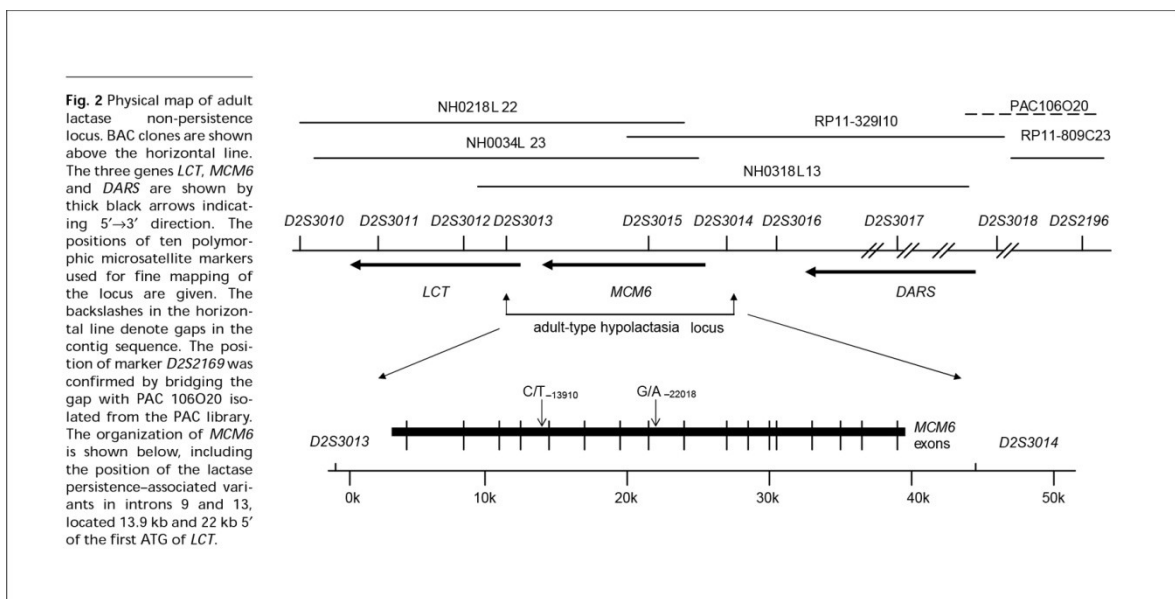


Abbildung 4 Der Genlocus welcher, die mit der Laktoseintoleranz assoziierten Polymorphismen, enthält. (112)

### 2.2.6.2 Geschichtliche Entwicklung der Laktase-Persistenz

Die von den meisten Autoren vertretene kulturhistorische Hypothese besagt, dass sich der europäische Genotyp der Laktase-Persistenz gleichzeitig mit der Viehzucht und Milchwirtschaft entwickelt hat. (79,116) Tatsächlich geht aus der Analyse der Haplotypen hervor, dass es sich bei der C-13190-Variante um die ältere handelt. (117) Das T-Allel hingegen ist in DNA-Proben aus dem frühen Neolithikum nicht vorhanden (118) und dürfte laut Schätzungen vor etwa 5.000-10.000 Jahren (117) westlich des Uralgebirges und nördlich des Kaukasus entstanden sein. (119) Der positiv selektive Vorteil durch ein größeres Angebot an verträglicher Nahrung ermöglichte eine schnelle Vermehrung und Verbreitung des Polymorphismus. (116) Indes besteht die Vermutung, dass sich das T-13190-Allel mehrmals unabhängig voneinander vor dem Hintergrund verschiedener Haplotypen entwickelt hat. (66)

### 2.2.6.3 Andere mit der Laktase-Persistenz assoziierte Polymorphismen

Bisher wurden 8 andere SNPs entdeckt, die teils zeitgleich mit der europäischen Mutation, teils später als in Europa entstanden sind und mit der Laktase-Persistenz in anderen Ländern in Verbindung gebracht werden. (120–123)

Aufgrund von DNA-Analysen in nordafrikanischen Ländern wurde postuliert, dass diese mit Europa eine gemeinsame Geschichte der Milchkultur haben (120), wobei auf der arabischen Halbinsel eine Domestizierung von Kamelen der Ausgang neuer Mutationen gewesen sein dürfte. (122)

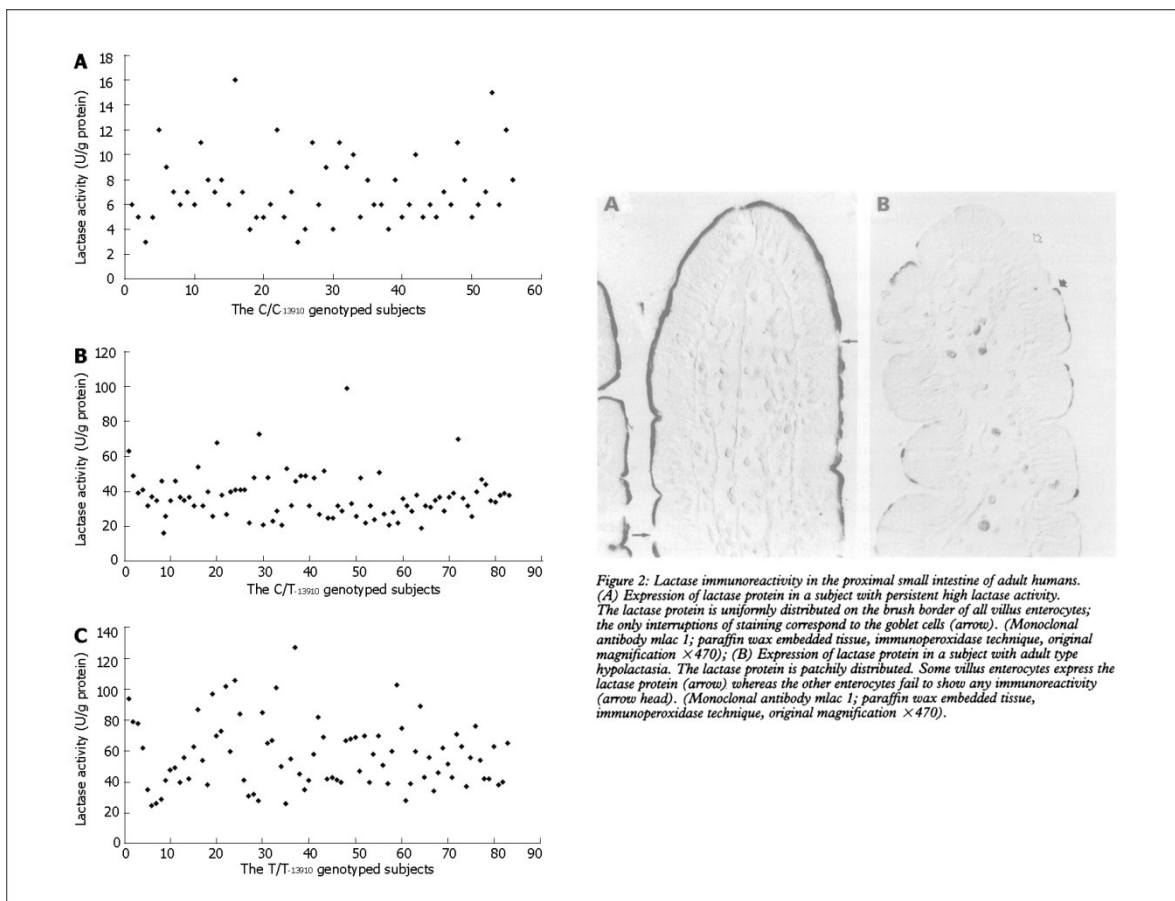
VARIANTE DER LP	LÄNDER	REFERENZ
G-13915	Sudan, Saudi Arabien, Sinai	(122,123)
C-3712	Saudi Arabien, Sinai	(122)
G-13907	Sudan	(123)
C-13913	Sudan	(121)
C-14010	Tanzania, Kenia	(123)
T-13910	Europa, Marokko, Algerien	(120)

**Tabelle 3** Weltweit bekannte Polymorphismen die mit einer Laktase-Non-Persistenz vergesellschaftet sind.

## 2.2.6.4 Genetisch determinierte Down-Regulation der LPH-Synthese

Die Down-Regulation der Transkription des rezessiven C-13910-Allels führt bei heterozygoten Individuen zu einer Persistenz der Laktaseaktivität. Durch die dennoch höhere Transkriptionsrate bei homozygoten Personen mit zwei T-13190-Allelen ergibt sich die trimodale Distribution der Laktaseaktivität. (114,124)

Die Proteinkonzentration nimmt dabei anfangs im proximalen Duodenum und distalen Ileum ab. (97) Bei adulten Menschen mit einer niedrigen Laktaseaktivität wurde eine große Variabilität des Proteinvorkommens und der Laktaseaktivität in einzelnen Enterozyten nachgewiesen. Die erniedrigte Laktaseaktivität bei einer Laktase-Non-Persistenz ist auf eine Verminderung der Enterozyten mit LPH zurückzuführen, wobei entlang des Villus eine mosaikartige Verteilung der Enterozyten mit aktiven Proteinen besteht. (125)



**Abbildung 5 links:** Die Trimodale Distribution der Laktaseaktivität bei den drei Genotypen. (126)

**Abbildung 6 rechts:** Verteilung der Laktase entlang eines Villus. (125)

## 2.2.7 Epidemiologie

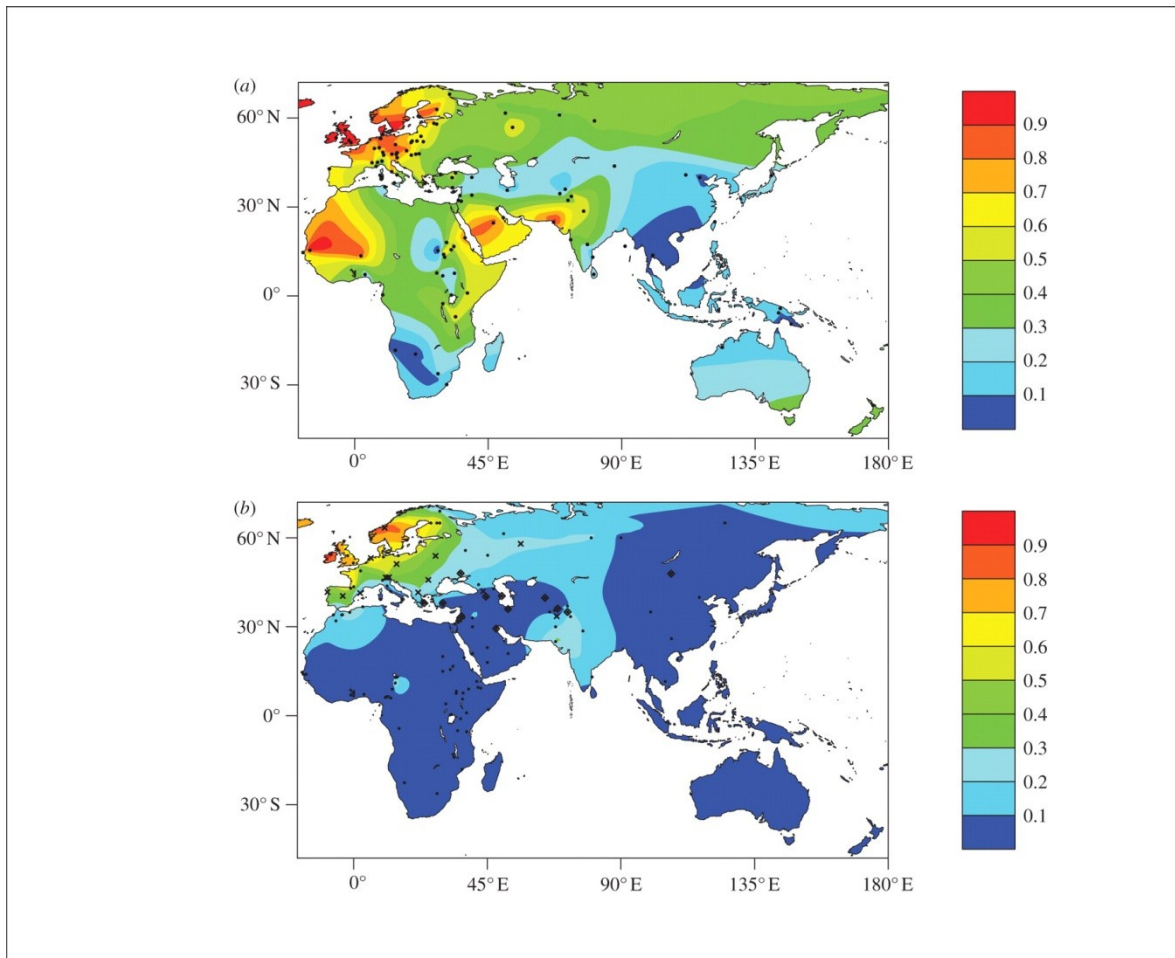
### 2.2.7.1 Aktuelle Prävalenzdaten

#### 2.2.7.1.1 Weltweit

Die Prävalenz der primären Laktoseintoleranz beläuft sich weltweit in etwa auf 65%. (79)  
Der C/T-13910 Polymorphismus tauchte in dem Gebiet zwischen Kaspischem und Schwarzem Meer auf und verbreitete sich in Richtung Europa beziehungsweise über Zentralasien nach Indien und in den Norden Russlands. In bestimmten Gebieten dieser Gegenden besteht bis heute eine überwiegende Mehrzahl der Bevölkerung aus laktosepersistenten Personen. Weitere Zentren, in denen die Laktoseintoleranz selten vorkommt, finden sich in Saudi Arabien, in der Region um Senegal und in kleinen pastoral lebenden Stämmen in Afrika (siehe Abb.7). Allerdings liegen in diesen Fällen andere SNPs zugrunde. Bei der Population Südostasiens und bei den Ureinwohnern Amerikas geht die Prävalenz der Laktase-Persistenz gegen Null. (79,116)

#### 2.2.7.1.2 Europa

Die Prävalenz ist in den nordwestlichen Ländern Europas am niedrigsten (Dänemark 4%, Deutschland 14%, Finnland 17%) und nimmt in Richtung mediterranen Raum stark zu. Die höchste Häufigkeit herrscht in Zypern (66%) und Italien (56%) vor. (79)  
Österreich gehört mit 20% laktoseintoleranten Einwohnern zu den Staaten mit einer relativ niedrig geschätzten Prävalenz (70,79), dennoch weisen einige Studien ein höheres Vorkommen auf. In Graz und Innsbruck ist die Häufigkeit des Laktase-Non-Persistenten-Genotyps 30-32%. (73,127) Die umliegenden Länder wie Slowenien, Ungarn, Polen und Frankreich weisen mit etwa 40% eine mittlere Häufigkeit auf. (79)

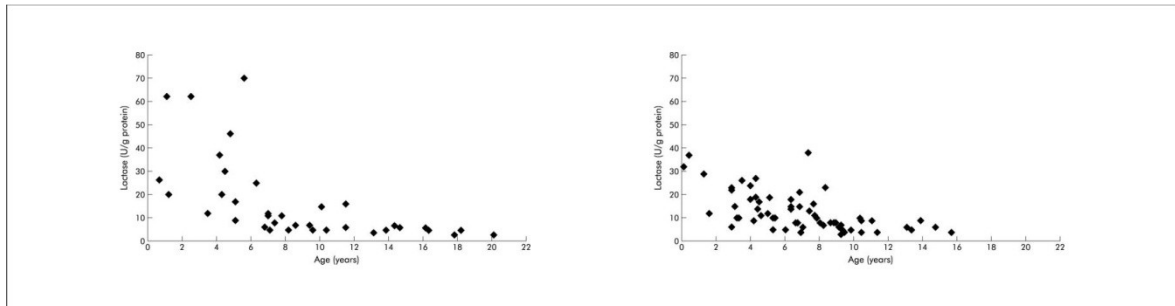


**Abbildung 7** Die weltweite Prävalenz der Laktoseintoleranz. Oben sind die bisher per Laktosetoleranztest, Wasserstoff-Atemtest und bioptischer Laktasebestimmung erhobenen Daten abgebildet. Untere Grafik stellt die Prävalenz des C/T-19130 Polymorphismus dar. (128)

### 2.2.7.2 Manifestationsalter und Prävalenz bei Kindern

Bei Kindern unter drei Jahren sowohl mit europäischer als auch mit afrikanischer oder asiatischer Abstammung wurden nur vereinzelte Fälle mit einer niedrigen Laktaseaktivität in der Biopsie beschrieben. (44,45,109,129–133) Die Ausnahme bilden Länder in Südostasien, in denen man bereits bei Einjährigen vermehrt Fälle mit einer niedrigen Laktaseaktivität nachgewiesen hat. (110) Mittels Vergleich zwischen Laktaseaktivität in der Biopsie und Genotyp konnte veranschaulicht werden, dass eine genetisch prädestinierte Laktoseintoleranz bei Afrikanern etwa ab 3 Jahren auftritt und die Laktaseaktivität bei der Vielzahl der Kinder bis zum 9. Lebensjahr abgenommen hat. Bei Nordeuropäern hingegen ist die Zeitspanne der Down-Regulation zwischen 4 und 12 Jahren. Dabei ist die durchschnittliche

Laktaseaktivität bei Kindern mit nordeuropäischer Abstammung um einiges höher als bei Kindern mit afrikanischer Herkunft. (44,45,132) Bei asiatischen Kindern findet die Manifestation meist zwischen 3 und 7 Jahren statt. (131,133,134)



**Abbildung 8** Die Laktaseaktivität bei Kindern mit dem Genotyp der Laktase-Non-Persistenz. Rechte Abbildung zeigt die Verteilung bei Kindern mit finnischer und links mit afrikanischer Herkunft. (44)

## 2.2.8 Diagnostik

Den Gold-Standard in der Bestimmung einer Laktoseintoleranz bildet, je nach Ätiologie und Hintergrund der Testung, ein anderes diagnostisches Verfahren, wobei primär auf die klinische Fragestellung eingegangen werden soll. Der Laktose-Wasserstoffatemtest ist der Biopsie dahingehend überlegen, als er die Beurteilung von Symptomen ermöglicht und nicht invasiv ist. Eine Biopsie hingegen kann nicht durch individuelle Krankheitsfaktoren verfälscht werden und gibt Aufschluss über sekundäre Ursachen.

Da die Abnahme der Laktaseaktivität bei den meisten Europäern erst ab etwa 12 Jahren abgeschlossen ist, ist die hohe Spezifität und Sensitivität der genetischen Testung bei jüngeren Kindern nicht gegeben. (44)

### 2.2.8.1 Wasserstoffatemtest

Die momentane Fähigkeit zur Laktose-Spaltung wird (siehe Kapitel 2.1.5.4) primär mittels Wasserstoff-Atemtest beurteilt. Hierbei werden auch sekundäre Aufnahmestörungen identifiziert. Aktuelle Erhebungen zeigten, dass bei europäischen Erwachsenen in der

Voraussage des Genotyps (mittels Atemtest mit 50g Laktose), nach Ausschluss sekundärer Hintergründe, mit einer Spezifität von 83-100% und einer Sensitivität von 90-100% zu rechnen ist. (73,127,135)

#### ***2.2.8.1.1 Symptomprovokation und Assoziation zum Testergebnis***

Eine Laktosemalabsorption impliziert nicht per se das Auftreten von Beschwerden während der Testung, wird jedoch in der Bewertung des Ergebnisses meist mit einbezogen. (136) Ein positiver Test erhöht die Wahrscheinlichkeit, Symptome bei der Untersuchung zu entwickeln, um mindestens das Doppelte. (22,27,73,127) Ein Autor berichtete von einer acht Mal höheren Wahrscheinlichkeit. (127) Dennoch ist die Wahrscheinlichkeit, trotz eines negativen Atemtestergebnisses symptomatisch zu werden, bei Personen mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (8-32%) relativ hoch. (22,73,137) Wenn man die genetische Diagnostik als Maß nimmt, ergibt sich ein noch höherer Anteil an symptomatischen Laktoseabsorbern (16-45 %). Dementgegen weisen 5- 27% der Reizdarmpatienten mit einer genetisch festgelegten Laktoseintoleranz, trotz positiven Atemtestergebnisses, keine Beschwerden während der Untersuchung auf. (73,78,127) Bei gesunden Erwachsenen mit einer normalen Laktoseaufnahmefähigkeit hingegen treten bei einer Belastung mit 50g Laktose meist nur minimale Beschwerden auf. (138)

#### ***2.2.8.1.2 Einflussfaktoren in der Auswertung des Atemtests***

Da die meisten Laktosemalabsorber eine eindeutige Wasserstoff-Abatmung aufweisen, führt eine Verschiebung der Cut-off-Grenze um 5ppm bei nur Wenigen zu einer Änderung ihres Ergebnisses. (25,31,89,127) Generell kann beim Atemtest häufig mit einem späten Anstieg gerechnet werden. Aufgrund dessen wird zu einer Testdauer von vier bis fünf Stunden geraten. Wilder-Smith und Kollegen zeigten, dass bei einer Dauer von drei statt fünf Stunden 23% der Laktosetests negativ ausgefallen wären. (22) Winter demonstrierte, dass auch bei sechs von siebzehn Kindern der Wasserstoff-Anstieg erst nach 2 Stunden erfolgte. (25)

#### ***2.2.8.1.3 Gängige Empfehlungen***

Bei der „Consensus Development Conference“ des „National Institut of Health“ wird ein Auslösen von Symptomen in einer Laktose-Blindprovokation mit anschließender Kontrolle mittels Placebo als Gold-Standard in der Diagnose einer Laktoseintoleranz empfohlen.

(136) Manche Autoren weisen auf die nicht der physiologischen Ernährung entsprechende Dosierung hin und favorisieren eine Testmenge von 25g. (139,140) 50g Laktose entsprechen in etwa einem Liter Kuhmilch und sind nur in seltenen Fällen in einer Mahlzeit enthalten. Eine Dosisreduktion würde bei der Feststellung des Genotyps jedoch eine Abnahme der Sensitivität, bei einem mäßigen Anstieg der Spezifität, bedeuten. (135) Da primär Augenmerk auf das Erkennen von Personen, die einen Nutzen aus dem Auslassversuch ziehen würden, gelegt werden sollte, ist ein hoher Anteil an falsch-positiven einem hohen Anteil an falsch-negativen Ergebnissen vorzuziehen. Angesichts dessen empfiehlt die deutsche „Gesellschaft für Neurogastroenterologie“ und die „Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen“ als Testdosis 50g Laktose in 200-400ml Wasser aufgelöst. (141)

Bezüglich der Auslegung des Testresultates weist das Ergebnis im Atemtest eine gute Übereinstimmung mit der genetischen Diagnostik auf, wogegen die Provokation von Symptomen durch viele individuelle Faktoren beeinflusst wird. Daher sollte bei der Wahl der Therapie primär auf das Atemtestergebnis eingegangen werden. Es gibt bisher keine weltweite Übereinkunft bezüglich der Wertung des Ergebnisses. Die meisten Autoren sehen eine asymptomatische Laktosemalabsorption nicht als alleinige Therapieindikation an. (136)

#### ***2.2.8.1.4 Empfehlung in der Pädiatrie***

Da das Manifestationsalter auch in homogenen Populationen unterschiedlich ist, ist es bei Kindern vorrangig, den aktuellen Status ihrer Laktasetoleranz festzustellen. (44,134) Der Atemtest wird in der Klinik bevorzugt, da er den - vor allem in der Pädiatrie hervorstechenden - Vorteil der nicht invasiven Anwendbarkeit bietet und zudem eine Beurteilung der Symptomatik ermöglicht. Überdies kann er bereits bei Säuglingen und Kleinkindern angewandt werden. Dazu wird, nach Verabreichung der Laktose-Lösung, die Atemluft mittels einer Spritze über ein Mundstück (>2Jahre) beziehungsweise eine Gesichtsmaske (<2Jahre) aufgefangen und anschließend analysiert. (25) Die Testdosis sollte gewichtsangepasst mit 2g/KG und einer maximalen Verabreichung von 50g erfolgen. Höhere Dosierungen führen zu einer Verfälschung des Ergebnisses. (33) Aufgrund der hohen Belastung der Nahrungskarenz bei Kindern wurde im „ROME Consensus Bericht“ zu einer maximalen Testdauer von 3 Stunden geraten. (140)

### **2.2.8.2 Biopsie**

Die bisweilen akkurateste Methode eine Hypolaktasie festzustellen, sei sie sekundärer oder primärer Natur, ist die quantitative Bestimmung der Laktaseaktivität in einer Dünndarm-Biopsie. Aufgrund der Invasivität und des hohen Aufwandes ist diese dennoch kein Routineverfahren. Der Verdacht auf eine sekundäre Ursache stellt eine Indikation für eine Biopsie dar, da sie einen Rückschluss auf die Ätiologie ermöglicht.

Bei erwachsenen Europäern spricht man ab einer Laktaseaktivität von  $<20\text{U/g}$  und einem Laktase-Saccharase-Verhältnis von  $<0,2$  (44) beziehungsweise einem Saccharase-Laktase-Verhältnis von  $>4,1$  (45) von einem Laktasemangel. Je nach Ort der Entnahme (95,142), dem Alter der Patienten (44) und der Art der Enzymbestimmung (126) kann es zu verfälschten Ergebnissen kommen.

Da die Laktase mosaikartig verteilt ist und die Enzymkonzentration von proximal nach distal differiert, kann vor allem bei heterozygoten Individuen eine Laktaseaktivität von  $<20\text{U/g}$  auftreten. Bei erwachsenen Europäern mit Genotyp CC-13910 tritt eine Laktaseaktivität von  $>20\text{U/g}$  nur selten auf. (73,127) In Anbetracht dessen ist es sinnvoll das Laktase-Saccharase-Verhältnis als Zweitkriterium heranzuziehen, da dadurch die Spezifität erhöht wird. (114,126)

#### ***2.2.8.2.1 Empfehlung in der Pädiatrie***

Wird bei der Biopsie ein Cut-off von  $10\text{U/g}$  verwendet, kann bei Kindern ab 8 Jahren in der Erkennung einer primären Laktoseintoleranz eine Sensitivität von 95% und Spezifität von 97% erzielt werden. Ab 12 Jahren steigt die Spezifität auf 100%. (44) Aufgrund der Invasivität ist diese Methode in der Pädiatrie nur bei Verdacht auf eine sekundäre Ursache indiziert. (35)

### **2.2.8.3 Genetische Diagnostik**

Durch die Entdeckung des europäischen Polymorphismus der Laktase-Persistenz festigte die genetische Testung nach und nach ihren Stellenwert bei der Befundung einer primären Laktoseintoleranz. Die Bestimmung kann bereits mit einem Tropfen Blut erfolgen und eignet sich, der Einfachheit und Kosteneffektivität halber, auch als Screeningverfahren im niedergelassenen Bereich. (44)

Es zeigte sich bei homozygoten europäischen Personen, nach Ausschluss sekundärer Ursachen, eine 90%-100% Übereinstimmung des C/T-13190-Polymorphismus mit den H<sub>2</sub>-Atemtest Ergebnissen. (73,78,127)

#### ***2.2.8.3.1 Empfehlung in der Pädiatrie***

Der genetische Test erzielt bei europäischen Kindern in der Voraussage der tatsächlichen Laktaseaktivität ab 12 Jahren ebenfalls eine hundertprozentige Spezifität und Sensitivität. Davor ist die Aussagekraft gering und es kann lediglich eine „Primär adulte Hypolaktasie“ als möglicher Hintergrund der Beschwerden ausgeschlossen werden. (44)

Bei positiven Atemtests trotz eines homozygoten Genotyps der Laktase-Persistenz beziehungsweise einer nachgewiesenen Laktoseintoleranz vor dem dritten Lebensjahr sollte eine Abklärung bezüglich sekundärer Ursachen oder einer CLD erfolgen. (124)

### **2.2.8.4 Andere Testverfahren**

#### ***2.2.8.4.1 Laktose-Toleranztest***

Bei Laktose-Toleranztests wird, ähnlich wie beim Wasserstoff-Atemtest, nach Verabreichung einer Laktose-Lösung die Funktionsfähigkeit der Laktase durch die Konzentration der aufgenommenen Monosaccharide im Blut geprüft. Ein Anstieg von < 1-1,4 mmol/l Glukose (20-25mg/dl) gilt als Beweis für eine Laktosemalabsorption. (51,135) Eine aktuelle Metaanalyse zeigte eine, dem Atemtest vergleichbar, hohe Sensitivität und Spezifität in der Voraussage des vorliegenden Genotyps bei Erwachsenen. (135)

Indes besteht vor allem im pädiatrischen Bereich eine schlechte Korrelation zu anderen diagnostischen Methoden. (94,143) Da der H<sub>2</sub>-Atemtest nicht invasiv ist und eine einfache und ökonomische Methode darstellt, ist der Laktose-Toleranztest in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt und findet im klinischen Alltag kaum noch praktische Anwendung. (144)

#### **2.2.8.4.2 Weitere Ansätze des nicht-invasiven Screenings**

Ein Überangebot von Laktose im Darmlumen, bedingt durch ein erhöhtes Angebot an Substrat oder eine verminderte Hydrolyse beziehungsweise eine Permeabilitätsstörung der Darmwand kann zu einer Aufnahme von intakter Laktose in den Blutkreislauf führen. Infolgedessen kommt es bei Laktosemalabsorption zu einer Ausscheidung intakter Laktose über Harn und Fäzes. Diese Tests können vor allem bei Säuglingen hilfreich sein. (35)

- Die Laktosurie ist eine häufige Begleiterscheinung der Laktosemalabsorption und stellt ein Symptom einer gestörten Permeabilität der Darmwand dar, weshalb die Bestimmung nicht als alleinige Screeningmethode geeignet ist. (145)
- Die Bestimmung von reduzierenden Substanzen im Stuhl kann ebenfalls einen Hinweis auf eine Ausscheidung von unverdaulichem Zucker sein, ist jedoch nicht spezifisch. Durch die auf fermentativen Weg entstandenen Säuren kommt es zu einer Verminderung des pH-Wertes im Stuhl. Die Kombination beider Befunde kann die Diagnose präzisieren, zeigt aber dennoch eine schlechte Korrelation zu den Atemtestergebnissen. (25,35)

## **2.2.9 Individuelle Verträglichkeitsschwelle**

Die Selbsteinschätzung der individuellen Laktoseverträglichkeit ist oft inkorrekt. Etwa die Hälfte der Patienten, die ihre Symptome einer Laktoseintoleranz zuschreiben, leidet tatsächlich an einer Malabsorption (146). Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom ist die Wahrscheinlichkeit einer solchen Fehleinschätzung sogar noch höher.

### **2.2.9.1 Laktosekonsum in Hinblick auf Alter, Geschlecht und Genotyp**

Es wurde häufig beobachtet, dass laktoseintolerante Personen von sich aus ihren Milchkonsum einschränken oder eine Aversion gegen Milch entwickeln (25,109). Kinder mit dem Genotyp der Laktase-Non-Persistenz trinken daher keine oder nur sehr wenig Milch, wobei laktosetolerante Kinder oft mehr als 200ml pro Tag zu sich nehmen (44).

In der finnischen Bevölkerung ist dieser Effekt bei Mädchen ab dem Alter von 9 Jahren und bei Jungen ab 18 Jahren zu beobachten. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist eher auf eine verstärkte Wahrnehmung der Symptome bei weiblichen Individuen als auf einen Unterschied im Manifestationsalter zurückzuführen. Die Einschränkung im Laktosekonsum betrifft dabei lediglich Milch und nicht andere laktosehaltige Produkte. Bei Erwachsenen ist der Milchkonsum bei Personen mit dem Genotyp der Laktase-Non-Persistenz bei beiden Geschlechtern im gleichem Maß niedrig (etwa 13-19g). Bei Kindern dagegen ist ein eindeutiger Unterschied zwischen Jungen (35-46g) und Mädchen (19-36g) erkennbar. (48)

### **2.2.9.2 Physiologische Toleranzschwelle der verschiedenen Genotypen**

Höchstens 10% der Personen mit dem homozygoten Genotyp der Laktase-Persistenz zeigen, trotz Ausschluss sekundärer Ursachen, im Atemtest mit bis zu 50g Laktose eine positiv zu wertende Wasserstoffatmung. Ob diese Personen möglicherweise einen anderen Polymorphismus besitzen, der ihrer Laktoseintoleranz zugrundeliegt, wurde in betreffenden Studien nicht geklärt. Dagegen führt bei Heterozygoten 50g Laktose (im

Bolus verabreicht) in bis zu 23% der Fälle zu einem Überschreiten der Toleranzschwelle. Bei einer genetisch festgelegten Laktoseintoleranz liegt die Schwelle, ab der eine Malabsorption auftritt, bei beinahe allen Betroffenen unter 50g. (70,73,78,127)

### **2.2.9.3 Verträglichkeitsschwelle für Laktose in Nahrungsmitteln**

Laktoseintolerante Personen können, ohne Beschwerden wahrzunehmen, bis zu 18g Laktose (dies entspricht in etwa 360ml Kuhmilch) in einer Mahlzeit konsumieren. Eine über den Tag verteilte Einnahme erhöht die tolerierbare Dosis auf 20-24g. In geblindeten Versuchen wurde festgestellt, dass bei einer Verabreichung ohne andere Nahrungsmittel bereits 10g schwere Symptome hervorrufen können. Bei Konsumation von laktosereduzierten Milchprodukten anstatt von unbehandelter Milch ergab sich ab einer Menge von 15g Laktose pro Tag bei den meisten Untersuchten eine Besserung der Symptomatik. (74,88,147,148)

### **2.2.9.4 Verträglichkeitsschwelle bei Kindern**

Bis zum Manifestationsalter können Kinder ohne jegliche Anzeichen einer Malabsorption bis zu 2g/KG auf einmal zu sich nehmen (131). Dies würde bei normalgewichtigen Dreijährigen eine Höchstdosis von in etwa 24g Laktose (entspricht 1/2 Liter Milch) ergeben. Ab dem Schulalter gewinnt die Laktoseintoleranz in der Kausalität von rezidivierenden Bauchschmerzen an Bedeutung (46). Nach der Down-Regulation liegt die Toleranzschwelle bei Asiaten unter 1g/KG (131). Dies entspricht bei Sechsjährigen in etwa einer Gabe von 15-20g. Bei europäischen Kindern mit Laktoseintoleranz ist die Menge, ab der Beschwerden auftreten, ähnlich (148). Es gibt Hinweise, dass eine Dosierung mit mehr als 2g/KG trotz Laktase-Persistenz die Toleranzschwelle übersteigen kann (33).

Dennoch kommt es, ähnlich wie bei Erwachsenen, nur sehr selten vor, dass laktoseintolerante Kinder beim Konsum von einem Glas Milch (240ml) symptomatisch werden. Die Verträglichkeitsgrenze dürfte in etwa jener eines Erwachsenen entsprechen. (27,88)

### 2.2.9.5 Anpassung der Darmflora

Anhand der Einführung von Schulprogrammen in den 70er Jahren, bei denen in Schulen täglich ein Glas Milch zur Jause gereicht wird, konnte beobachtet werden, dass viele Kinder anfangs von Beschwerden berichteten. Allerdings sistierten diese nach einiger Zeit der fortgesetzten Einnahme. Diese Anpassung ist auf keine Erhöhung der Laktaseaktivität zurückzuführen. (46) Tatsächlich führt ein regelmäßiger Konsum von kleinen Mengen an Laktose bereits nach acht Tagen zu einer Verminderung der ursprünglichen Wasserstoffproduktion (146,149,150). Dieser Effekt ist bei Rohmilch zu beobachten, jedoch nicht bei pasteurisierter Milch (146). Man fand nach diesem Zeitraum erhöhte  $\beta$ -Galaktosidase-Werte im Stuhl der Probanden, was den Autoren zufolge einen Hinweis auf eine Adaption der Darmflora darstellt. (149,150) Die Besserung der Beschwerden unterschied sich indes nicht signifikant von jener, die bei einer Saccharose-Verabreichung auftritt. Da bei kontinuierlicher Saccharoseeinnahme keine Veränderung der Wasserstoff-Werte nachzuweisen ist, wurde dieser Effekt auf eine verlängerte orofäkale-Transitzeit zurückgeführt. (149)

## **2.3 Fruktosemalabsorption**

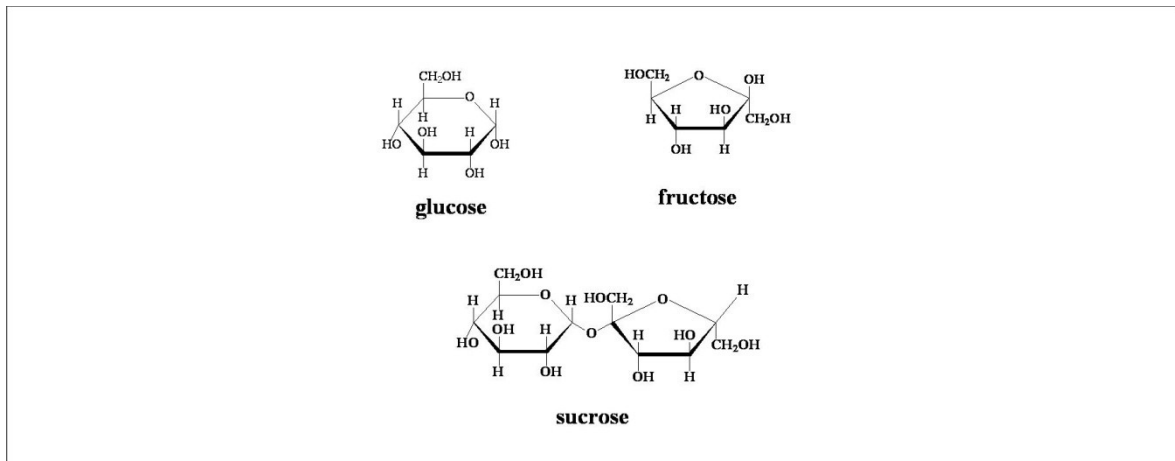
### **2.3.1 Einleitung**

Aufgrund des weltweit zunehmenden Konsums an Fruktose ist mitunter auch die Problematik der Fruktosemalabsorption in den letzten Jahren in den Fokus der Gastroenterologie gerückt.

Bei der Fruktosemalabsorption handelt es sich nicht um eine Erkrankung im eigentlichen Sinne, sondern vielmehr um ein bislang nicht identifiziertes Defizit der Absorptionsmechanismen, das durch den Ausprägungsgrad der Transporterschwäche oder die verstärkte Wahrnehmung der Symptomatik bei manchen Personen gastrointestinale Beschwerden hervorruft. Die Verträglichkeitsschwelle, die durch verschiedenste äußere wie auch innere Faktoren tagtäglich beeinflusst wird, muss daher für jeden Patienten differenziert betrachtet werden wobei die individuell tolerierbare Dosis von Tag zu Tag und von Person zu Person variiert. Dabei kann der Übergang von Abnorm zu Norm oft fließend sein.

### **2.3.2 Das Monosaccharid Fruktose**

Fruktose ist eine Hexose, welche als Monosaccharid in unseren natürlichen Nahrungsquellen sowohl in freier Form als auch in Form von Oligo- und Polysacchariden wie Fruktan und Inulin vorkommt. Hauptsächlich wird es aber in Form von Saccharose, auch bekannt als der gewöhnliche Haushaltszucker, einem Disaccharid aus Glukose und Fruktose, konsumiert. (151)



**Abbildung 9** Die chemische Form von Fruktose, Glukose und Saccharose

### 2.3.3 Konsumverhalten im Westen

#### 2.3.3.1 USA

Der Konsum in westlichen Nationen, insbesondere den USA, ist aufgrund des seit den 60er Jahren steigenden Einsatzes von fruktosehaltigem Maissirup (High- Fructose Corn Syrup, HFCS) als Ersatzsüßungsmittel zur herkömmlich verwendeten Saccharose in den letzten Jahrzehnten um ein Vielfaches angestiegen. Fruktose besitzt eine höhere Süßkraft und ist zudem preiswerter als Saccharose. Laut der amerikanischen Landwirtschaftsbehörde (US Department of Agriculture) besteht der überwiegende Teil des in den USA verwendeten HFCS aus Fruktose (HFCS-55). Das seltener verwendete HFCS-42 beinhaltet 42% Fruktose. (152) Ein Vergleich der Daten aus nationalen Ernährungserhebungen aus den Jahren 1977 -1978 und einer neueren Statistik aus den Jahren 1999-2004 veranschaulicht, dass der geschätzte durchschnittliche Fruktosekonsum in den USA um beinahe das Doppelte gestiegen ist. Dies entspricht in etwa 7g aus natürlichen Quellen, 10g aus künstlichen Zusätzen und 20g in Form von Saccharose. (54)

### **2.3.3.2 Ernährungsgewohnheiten bei Kindern**

Den höchsten Verbrauch wiesen Adoleszenten zwischen 12 und 18 Jahren mit 72,8g pro Tag auf, bei denen Fruktose etwa 22,4% der täglich aufgenommenen Kohlenhydrate ausmacht. Kinder ab 4 Jahren verzeichneten trotz Abnahme des Konsums von Früchten, Gemüse und anderen natürlichen Fruktosequellen eine Zunahme an zugeführter Fruktose. Primär ist dieser erhöhte Konsum auf nicht fruchtbasierte Erfrischungsgetränke zurückzuführen. Bei Kindern zwischen 7 und 10 Jahren stammen 40% der alimentären Fruktose aus industriell gefertigten Getränken und nur 11% aus Gemüse, Obst und anderen natürlichen Quellen. (54,55)

### **2.3.3.3 Gesetzeslage in Europa**

Dieser Trend ist auch in der EU zu verzeichnen, wo erst kürzlich eine Reglementierung erlassen wurde, die es erlaubt Produkte, die einen prozentuellen Anteil der herkömmlich verwendeten Glukose bzw. Saccharose durch Fruktose ersetzen haben, mittels „reduziertem Zuckergehalt“ zu bewerben. (153) Dies wurde in Hinsicht auf einen niedrigeren post-prandialen Anstieg des glykämischen Index nach dem Verzehr von Fruktose durchgesetzt. (154)

## **2.3.4 Terminologie und Definition**

### **2.3.4.1 Terminologie**

Im englischen Sprachraum wird „fructose malabsorption“ und „fructose intolerance“ häufig synonym verwendet (151). Indes bezeichnen einige Autoren mit dem Terminus der „Fruktosemalabsorption“ eine symptomatische Aufnahmestörung mit positivem H<sub>2</sub>-Atemtest und verwenden den Begriff der „Fruktoseintoleranz“ für eine subjektiv empfundene Symptomatik mit negativem H<sub>2</sub>-Atemtest. (22)

### **2.3.4.2 Hereditäre Fruktoseintoleranz**

Die Bezeichnung „Fruktoseintoleranz“ ist insofern irreführend, als dass fälschlicherweise eine terminologische Assoziation zur „Hereditären Fruktose Intoleranz“ besteht, wobei im Fall der Malabsorption Fruktose in geringen Mengen toleriert wird. Die „Hereditäre Fruktose Intoleranz“ beschreibt hingegen einen angeborenen Mangel an Adolase B in der Leber, der bei erstmaliger Introdution von kleinsten Mengen an Fruktose als Beikost zu lebensbedrohlichen Funktionsstörungen führt. (51) Auf diese Erkrankung wird in vorliegender Arbeit nicht näher eingegangen.

### **2.3.4.3 Definition der Fruktosemalabsorption**

Bei der Fruktosemalabsorption handelt es sich hingegen um eine Störung der Transportmechanismen im Darm und eine dadurch bedingte gastrointestinale Symptomatik, die dem des Reizdarmsyndroms ähnelt. Nicht absorbierte Fruktose gelangt in den Dickdarm, wo sie durch denselben Mechanismus wie bei der Laktoseintoleranz gastrointestinale Beschwerden wie Flatulenz, Diarrhö und Bauchschmerzen hervorruft. (51) In der vorliegenden Diplomarbeit wird ausschließlich vom Begriff der „Fruktosemalabsorption“, welcher auch im deutschen Sprachraum der geläufigste ist, Gebrauch gemacht.

### **2.3.5 Ätiologie**

Eine primäre Fruktosemalabsorption kann einerseits durch ein Überladen der Transportmechanismen bei einem Überangebot an Fruktose, und andererseits durch eine Kapazitätsminderung der Transporter zustande kommen. Sekundär kann eine Malabsorption durch eine beschleunigte Darmassage, eine Fehlbesiedelung des Dünndarms oder eine Dünndarmerkrankung bedingt sein. (141)



Das GLUT5 ist im apikalen Bürstensaum von Duodenum und Jejunum vorhanden und ist relativ spezifisch für die Aufnahme von Fruktose in die Enterozyten verantwortlich. (68) Es bildet den limitierenden Faktor der Resorption und macht bei herkömmlicher Ernährung in etwa 71-75% der Transportkapazität für Fruktose aus. Dabei wird angenommen, dass die verbleibenden 25-29% durch einen anderen, bisher unbekanntem Mechanismus aufgenommen werden. (155,156)

### **2.3.6.3 Regulation der GLUT5-Expression**

Es wurde beobachtet, dass die GLUT5-Transkription bei adulten Ratten einem zirkadianem Rhythmus unterliegt. Hierbei erreicht die mRNA, die für das GLUT5-Protein kodiert, in den Enterozyten etwa um drei Uhr nachmittags ihren Höchstwert und in den frühen Morgenstunden ihren Minimalwert. Im Versuchsmodell mit Ratten konnte festgestellt werden, dass die Fruktoseaufnahme überdies durch Ernährung und Entwicklung beeinflusst wird. Bei direktem Kontakt von Fruktose mit der luminalen Membran kann die GLUT5-Transkription und -Proteinaktivität kurzfristig um ein Vielfaches gesteigert werden. Anders als bei der langsamen Up-Regulation des Glukosetransporters SGLT1 durch Glukose und andere Kohlenhydrate, konnte bereits 3h nach einer fruktosereichen Mahlzeit eine, der Fruktoseaufnahme entsprechende Zunahme der mRNA gemessen werden. (157,158)

### **2.3.6.4 Entwicklung der GLUT5-Expression**

Bei Ratten und Kaninchen kommt es erst nach dem Abstillen zu einer erhöhten Transkription für das GLUT5. Die GLUT5-Expression kann bei abgestillten Ratten durch eine fruktosereiche Ernährung frühzeitig ausgelöst werden. Bei Untersuchungen an menschlichen fetalen Darmabschnitten wurden im Vergleich zu Erwachsenen verminderte GLUT5 mRNA-Werte gefunden, was darauf schließen lässt, dass auch beim Menschen eine nach der Geburt erfolgende Entwicklung der Fruktosetoleranz stattfindet. Die genauen Regulationsmechanismen sind bislang nicht identifiziert worden. (28,156–159) Obwohl das GLUT5 als limitierender Faktor in der Resorption gilt, konnten bei Kindern mit einer

klinisch nachgewiesenen Fruktosemalabsorption keine genetischen Abweichungen der Exone, die für das GLUT5 kodieren, als auslösende Ursache gefunden werden. (160)

### **2.3.6.5 Absorption über GLUT2**

Für die Abgabe der Kohlenhydrate aus dem Zytoplasma in den Blutkreislauf ist das basolateral gelegene GLUT2 zuständig. Vermutet wird, dass bei einer fruktosereichen Mahlzeit durch den Einbau von GLUT2 in die apikale Zellwand die Resorption gesteigert wird, wobei das GLUT2 in dem Fall bis zu 60% der Resorptionskapazität übernehmen kann. (91,155,156)

### **2.3.6.6 Einflussfaktoren der Absorption**

#### ***2.3.6.6.1 Sorbitol***

Sorbitol ist wie Fruktose ein weiterer Zuckeraustauschstoff. Es ist ein oft anzutreffender Bestandteil in Früchten und ein häufig verwendetes Süßungsmittel für kalorienreduzierte Getränke, Nahrungsmittel für Diabetiker und Süßwaren. In den Inhaltsstoffen wird es als E 420 gelistet. Atemtests zeigten, dass die verdaubare Menge kleiner ist als bisher angenommen. Es stellte sich heraus, dass mehr als 50% der adulten Menschen bereits bei kleinsten Mengen von 5g eine Aufnahmestörung aufwiesen. (151)

Da die gleichzeitige Einnahme von Sorbitol mit Fruktose die Wasserstoff-Produktion um mehr als die additive Menge erhöht, wird eine kompetitive Hemmung eines gemeinsamen Transporters für die Minderung der Resorption angenommen. (161)

#### ***2.3.6.6.2 Glukose***

Die Fruktoseabsorptionskapazität kann in Anwesenheit von Glukose, unabhängig von der Form - frei oder gebunden - um ein Vielfaches gesteigert werden, wobei die höchste Absorption bei einer äquimolaren Dosis stattfindet. (56,162) Dadurch ist es allen bisher getesteten, gesunden Probanden möglich, ein Glukose-Fruktose-Gemisch mit je 50g ohne Anzeichen einer Malabsorption aufzunehmen. (56,162)

Es wird in Hinsicht auf die Wirkung von Glukose auf die Wasserresorption vermutet, dass Fruktose bei Vorhandensein von Glukose durch einen erhöhten Flüssigkeitseinstrom entweder passiv oder durch Solvent-drag (als Solvent-drag bezeichnet man in der Physiologie einen passiven, parazellulären Resorptionsmechanismus) in den Blutkreislauf gelangt. (155,163) Zusätzlich gibt es Vermutungen, dass der apikale Einbau von GLUT2 für die unterstützende Funktion von Glukose verantwortlich ist. (91)

### 2.3.6.6.3 Aminosäuren und andere Einflussfaktoren

Die Annahme, dass der absorptionssteigernde Effekt von Glukose auf einem erhöhten Wassereinstrom beruht, wird durch die selbige Wirkung einiger Aminosäuren wie Alanin und Glutamin bestärkt. Hoekstra und Kollegen fanden heraus, dass Aminosäuren die Fruktoseabsorption um die gleiche Proportion ihrer wassertreibenden Wirkung steigern. (164)

Die pathophysiologischen Mechanismen für andere absorptionssteigernde bzw. -limitierende Faktoren sind großteils spekulativ (siehe Tab.4). (16,151)

MECHANISMUS	RESORPTIONSFÖRDERNDE FAKTOREN	RESORPTIONSHEMMENDE FAKTOREN
veränderte GLUT5-Expression	Diabetes	Fehlen luminaler Fruktose
	Luminale Fruktose, Saccharose	
Veränderter Einbau von GLUT2 in die apikale Membran	Nahrungsmittel mit hohem glykämischen Index	Nahrungsmittel mit niedrigem glykämischen Index
	Luminale Glukose, Galaktose, Saccharose, Fruktose, Metformin	Hemmung der zellulären Calziumaufnahme
	Diabetes	Stress
	Glucagon-like-Peptide 2	Glukokortikosteroide
Unbekannt	Gleichzeitige Aufnahme von Aminosäuren	Tumornekrosefaktor - $\alpha$
	Kortikosteroide (topisch und systemisch)	

**Tabelle 4** Bisher bekannte resorptionsfördernde und hemmende Faktoren der Fruktoseaufnahme. (16)

### **2.3.7 Diagnostik**

Im Gegensatz zum gut etablierten Laktose-Atemtest gibt es bis zum heutigen Tag keine standardisierten Vorgaben für den H<sub>2</sub>-Atemtest zur Untersuchung auf Fruktosemalabsorption. Es besteht eine große Variabilität im Bezug auf Zuführung und Normwerte. (151) Zusätzlich zu den uneinheitlichen Testparametern ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse oft durch die fehlende Austestung auf Methan produzierende Probanden herabgesetzt.

#### **2.3.7.1 Interpretation des Atemtests**

Da ein positiver Atemtest nicht notwendigerweise die Schwere und das Auftreten der Symptomatik widerspiegelt, herrscht derzeit Uneinigkeit darüber, inwieweit eine reproduzierte Symptomatik für eine positive Diagnose ausschlaggebend ist. Da bisher wenig über die Langzeitfolgen der Fruktosemalabsorption und die damit assoziierten Erkrankungen bekannt ist, ist es nicht auszuschließen, dass auch eine asymptomatische Aufnahmestörung Folgen hat. Laut gängigen Diagnosekriterien wird die Fruktosemalabsorption mittels positiven Atemtests mit begleitender Symptomatik bestätigt. (51)

#### **2.3.7.2 Assoziation von Symptomen zu Testergebnissen**

Die Wahrscheinlichkeit Symptome beim Test zu verspüren nimmt mit steigender H<sub>2</sub>-Produktion zu. (22,165–167) Die maximale H<sub>2</sub>-Produktion erlaubt jedoch nur bei genügend starker Ausprägung der Malabsorption bzw. bei Patienten mit einer funktionellen gastrointestinalen Erkrankung einen Rückschluss auf die Symptomatik. Bei leichteren bis mittelschweren Fällen ist es durch die individuell unterschiedliche Wahrnehmung oft möglich, trotz positiven Testergebnisses keine Symptome zu verspüren. (168)

### **2.3.7.2.1 Gesunde Probanden**

In der gesunden Population ist eine Malabsorption ohne Symptomatik beim Test bei einer Dosierung von 25g relativ häufig (100%-75%) anzutreffen, wogegen eine rein subjektive Malabsorption selten vorkommt (0%-18%). (165,169)

### **2.3.7.2.2 Probanden mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden**

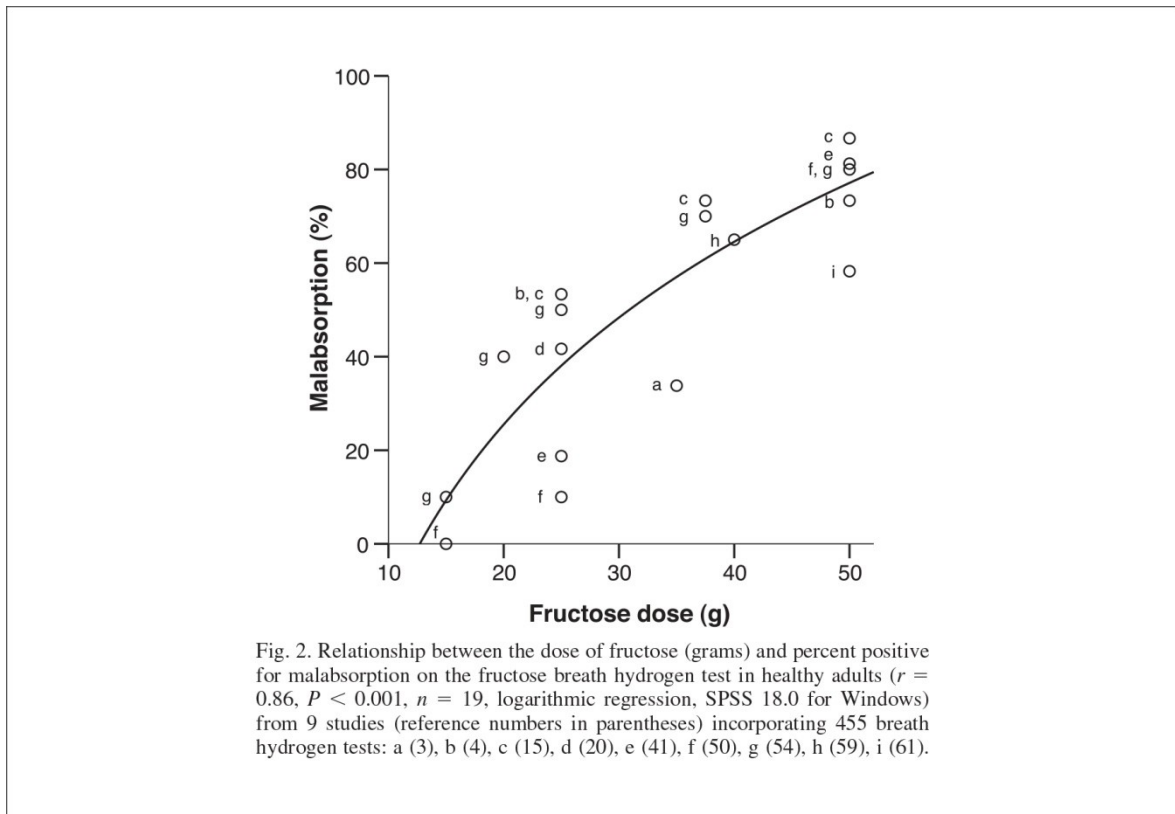
Bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden kann, wie etwa beim Colon Irritable, die Wahrnehmung der Symptome durch eine Hypersensitivität gegenüber Dehnungsreizen gesteigert sein. (170) Hier stößt man in Testreihen mit 25g Fruktosebelastung sehr selten auf eine asymptomatische Malabsorption (4,3%-8%). Der Anteil an symptomatischen Patienten ohne Malabsorption rangiert wiederum zwischen 20%-45,5%. (22,56,161,171,172)

### **2.3.7.3 Dosisrelation**

Der Atemtest lässt keinen direkten quantitativen Rückschluss auf die nicht absorbierte Menge an Fruktose zu, da die Absorption von vielen Faktoren abhängt. Obgleich das Ergebnis meist gut reproduzierbar ist, ist die abgeatmete Menge an Wasserstoff variabel, wodurch bei Individuen mit grenzwertigen Ergebnissen eine falsch-positive bzw. falsch-negative Klassifikation zustande kommen kann. (165,173) Die Summe an abgeatmetem Wasserstoff steigt mit der eingenommenen Dosis. Der prozentuelle Anteil an positiven Testergebnissen steigt ebenfalls bei höheren Dosierungen an (siehe Abb. 11). (167,169,174)

### **2.3.7.4 Konzentrierung**

Die verwendete Konzentration scheint sich ebenfalls auf die Absorption auszuwirken. Ravich zeigte, dass bei einer 20% Lösung im Gegensatz zur 10% Lösung der prozentuelle Anteil an positiv Getesteten von 37,5% auf 71,4% stieg. (173) Da die Konzentration in Fruchtsäften sich in etwa auf 12% beläuft, ist es sinnvoll eine 10% Lösung zum Austesten zu verwenden. (21)



**Abbildung 11** Der Zusammenhang der verabreichten Dosis mit dem prozentuellen Anteil der Personen mit einem positiven Ergebnis.

### 2.3.7.5 Cut-off-Werte

Insbesondere bei der Fruktosemalabsorption ist es ausschlaggebend, ab welchem Cut-off-Level ein Test als positiv zu werten ist. (31) Rumessen zeigte, dass bei einem Cut-off von 20ppm anstatt 10ppm 4 der 22 positiven Tests als negativ zu werten gewesen wären. Da die 4 Personen mit grenzwertigem Ergebnis keinerlei Symptomatik in der Testsituation angaben, scheint es sinnvoll die Grenze bei 20ppm zu wählen. (161)

### 2.3.7.6 Dauer des Tests

Da es beim Wasserstoff-Atemtest zu späten Reaktionen kommen kann, sollte im Idealfall die Dauer der Tests von drei auf fünf Stunden erhöht werden. Wilder-Smith zeigte an einer großen Probandengruppe mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen, dass bei einem Abbruch des Tests nach drei anstatt nach fünf Stunden 16% der Ergebnisse negativ ausgefallen wären. (22)

### **2.3.7.7 Gängige Empfehlungen**

Die deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und die Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen empfehlen eine, je nach Patienten angepasste, Dosierung von 25 oder 50g in 200-400ml Wasser. (141) Durch die Erhöhung der Dosierung wird eine bessere Sensitivität erreicht, jedoch wirkt sich dies auf die Spezifität aus. Allgemein ist bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen mit einer höheren Sensitivität und Spezifität der Tests zu rechnen. (22,151,169,171)

Oftmals wird, angeglichen an die Laktosetestung, 50g Fruktose als Standarddosis benutzt, was zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann. (141) Bei einer Dosierung von 50g wiesen 22% der ansonsten asymptomatischen Testpersonen eine symptomatische Malabsorption auf. (165) Diese Verabreichung entspricht nicht dem natürlichen Konsum, da Fruktose in unserer Nahrung selten ohne Vorhandensein von Glukose vorkommt. (56) Infolgedessen verursacht diese Menge bei etwa 38%-81% der Menschen eine Überladung der Transportmechanismen. (138,165,169,175)

Aktuelle Literatur empfiehlt daher 25g Fruktose als eine Obergrenze für die Testung bei Erwachsenen. (51) Da es bei 25g zu mehr falsch-negativen Ergebnissen als bei höheren Dosen kommen kann (165), kann es durchaus sinnvoll sein, bei fortwährender Symptomatik die Testung mit 50g zu wiederholen oder eine zweiwöchige Auslassdiät versuchsweise durchzuführen. (141)

### **2.3.7.8 Empfehlungen in der Pädiatrie**

Bei Kindern sollte die Dosis an das Körpergewicht angepasst werden. Hoekstra hatte an gesunden asymptomatischen Kindern von 1 bis 6 Jahren gezeigt, dass eine Dosierung von 2g/KG zu einer Überschätzung der Häufigkeit führt. Im Gegensatz zu 44% positiven Tests bei einer Verabreichung von 1g/KG zeigten 100% der Getesteten bei der doppelten Menge eine Malabsorption. Im Unterschied zu einer Dosierung von 2g/KG stellte sich mit 1g/KG eine Abhängigkeit vom Alter heraus, wobei 1- bis 3-Jährige im Vergleich zu 4- bis 6-Jährigen signifikant höhere H<sub>2</sub>-Exkretionen und vermehrt positive Atemtests aufwiesen. (176) Sinnvoll erscheint daher eine Begrenzung der maximalen Dosis auf 10-15g Fruktose, da dies dem natürlichen Konsum am nächsten kommt. Zusätzlich wurde zu einer Reduktion der Testmenge auf 0,5g/KG geraten. (53,177)

## **2.3.8 Individuelle Verträglichkeitsschwelle und Epidemiologie**

Aufgrund kleiner Fallzahlen, fehlender Kontrollgruppen und uneinheitlicher Testschemata besteht eine große Diskrepanz in den Ergebnissen die Fruktoseaufnahmefähigkeit und die Prävalenz der Fruktosemalabsorption betreffend. (53,151)

### **2.3.8.1 Steigende Inzidenz und Prävalenz**

Langzeitbeobachtungen in einzelnen Untersuchungszentren weisen eine steigende Inzidenz der Fruktosemalabsorption auf. Inwieweit dies mit den inakkuraten Dosierungen beim Atemtest, dem vermehrten Gebrauch von Fruktose als Süßungsmittel oder dem erhöhten Bewusstsein der Bevölkerung durch Werbung und Medien zusammenhängt, konnte bislang nicht geklärt werden. Da von einer steigenden Zuweisrate berichtet wurde, ist fraglich, ob es in den vergangenen Jahren zu einer tatsächlichen Zunahme der Prävalenz und Inzidenz der Fruktosemalabsorption gekommen ist. (52)

### **2.3.8.2 Physiologische Toleranzschwelle**

Die errechnete Fruktosetoleranzschwelle, ab deren Überschreitung eine Ansammlung von unverdauter Fruktose im Dickdarm nachweisbar ist, schwankt bei asymptomatischen Erwachsenen zwischen Werten unter 5g und über 50g. (162) Die durchschnittliche physiologische Aufnahmegrenze wird bei erwachsenen Menschen auf 20g-30g geschätzt, wobei in etwa 10%-19% der gesunden adulten Bevölkerung 25g an reiner Fruktose (10% Lösung), die auf einmal verabreicht wird, nicht zur Gänze aufnehmen können. (138,165,169) Die Auswertung bisheriger Studien ergab, dass 15g reine Fruktose in Abwesenheit einer starken Transporterschwäche in der Regel ohne Probleme aufgenommen werden können. (174)

### 2.3.8.3 Toleranzschwelle bei vorbestehenden gastrointestinalen Beschwerden

Eine Zusammenstellung des Floridsdorfer Allergiezentrum in Wien aus den Jahren 2010 und 2011 ergab, dass 25g Fruktose (14% Lösung) bei 57% der Österreicher über 18 Jahren (die wegen Beschwerden zugewiesen wurden) zu einer Überladung ihrer Aufnahmekapazität führte. (33) Dies deckt sich weitgehend mit anderen Untersuchungen, die bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen eine der normalen Bevölkerung überragende Prävalenz der Fruktosemalabsorption von 33%-53% (25g in 10% Lösung) nachwies. (19,161,171,175,178) Die erhöhte Prävalenz bei der Wiener Studie könnte durch eine höhere Konzentration der verabreichten Testsubstanz und der nicht ans Körpergewicht angepassten Dosierung zustande gekommen sein.

### 2.3.8.4 Verträglichkeitsschwelle für Fruktose in Nahrungsmitteln

Ungeachtet der niedrigen Verträglichkeitsschwelle für reine Fruktose können in Form von HFSC oder Fruchtsäften weitaus größere Mengen des Monosaccharids resorbiert werden, ohne eine gastrointestinale Symptomatik zu erzeugen. 50g Fruktose in Form von HFSC (beinhaltet 4g Glukose) verursachte bei nur 8% der gesunden Probanden, eine symptomatische Malabsorption. Zudem wurde 420ml Apfelsaft (25g Fruktose, 14g Glukose, 13g Saccharose) von 93% der Getesteten problemlos aufgenommen.(165)

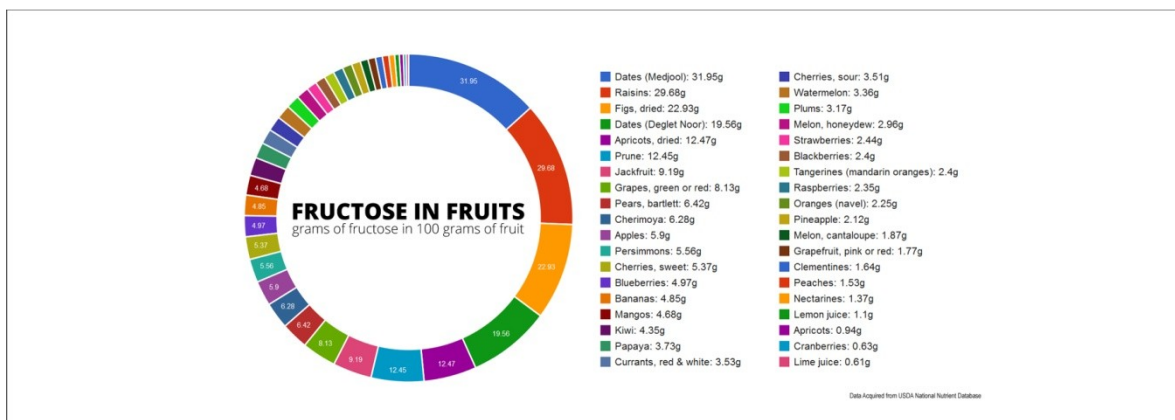


Abbildung 12 Fruktosegehalt verschiedener Früchte.

## **2.3.9 Altersabhängigkeit der Fruktosemalabsorption**

### **2.3.9.1 Pathophysiologische Grundlagen**

Da die Transkription des GLUT5 Transporters bei Ratten erst nach dem Zufüttern von fruktosehaltiger Nahrung einsetzt und eine niedrige GLUT5-Expression im menschlichen fetalen Darm festgestellt werden konnte, wurde postuliert, dass die Fruktoseaufnahmemechanismen erst in der Kindheit ausreifen. (156,158,159)

### **2.3.9.2 Prävalenz bei Kindern**

Tatsächlich leiden Kinder deutlich häufiger als Erwachsene an einer Fruktosemalabsorption. (31,33,52) Die Häufigkeit des Auftretens sank von 88,2% bei Säuglingen auf 66,6% bei 1- bis 5-Jährigen bis hin zu 40,6% bei 6- bis 10-Jährigen (Dosierung 0,5g/KG; Cut-off bei  $\geq 10$ ppm). (52) Auch bei der im vorigen Kapitel erwähnten Wiener Testreihe war das im Vergleich zu Erwachsenen signifikant höhere Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen auffällig. 90% der Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren zeigten bei einer Dosierung von 25g erhöhte H<sub>2</sub>-Werte, womit sie die Jugendlichen, die mit 69% ebenfalls über den prozentuellen Anteilen bei Erwachsenen lagen, übertrafen. Jedoch würde dies bei den kleinsten Kindern eine Dosierung von beinahe 2g/KG bedeuten. (33) Bei gewichtsangepassten H<sub>2</sub>-Tests mit 1g/KG und 25-50g als maximale Dosis wiesen 42%-100% der Kinder mit rezidivierenden Bauchschmerzen eine Steigerung des H<sub>2</sub>-wertes um mindestens 20ppm auf. (28,29,53,179) Bei Kindern ist die Variabilität der absorbierbaren Menge je nach Alter, Gewicht und individueller Konstitution sehr unterschiedlich. (53)

### **2.3.9.3 Diarrhö im Säuglings und Kleinkindalter**

#### **2.3.9.3.1 Definition**

Die „chronisch nichtspezifische Diarrhö“ (CNSD) oder auch bekannt als „Funktionelle Diarrhö im Säuglings- und Kleinkindalter“, welche meist zwischen 6 und 36 Monaten

auftritt und bis zur Schulzeit selbstlimitierend ist, ist mitunter eine der häufigsten Ursachen für Durchfall bei Kindern in entwickelten Ländern. Die betroffenen Kinder entwickeln typischerweise keinen Gewichtsverlust oder Anzeichen einer Gedeihstörung und sind bis auf ihre gastrointestinalen Beschwerden klinisch unauffällig. (180,181) Von Durchfall wird ab einer Frequenz von drei oder mehr Stuhlgängen pro Tag gesprochen. Häufig wird dabei weicher Stuhl mit teils unverdauten Nahrungsbestandteilen abgesetzt. (182)

### 2.3.9.3.2 Zusammenhang mit Fruchtsäften

Anamnestisch ließ sich bei Kindern mit CNSD oftmals ein übermäßiger Konsum von Fruchtsäften erkennen. (123,128) Kinder und Säuglinge bis zu drei Jahren konsumieren täglich bis zu 450ml Fruchtsaft, was bei Apfelsaft einen effektiven Fruktosegehalt von etwa 29g entspricht. (54) Eine asymptomatische Fruktosemalabsorption tritt in dieser Altersgruppe sehr häufig bereits ab einer Menge von 120ml Apfelsaft beziehungsweise 0,5g/KG Fruktose auf. (53,176,184–186) Einige Studien zeigten eine höhere Prävalenz der Fruktosemalabsorption unter Kindern mit CNSD. (53,187–189) Zumal der Verzicht auf Fruchtsäfte bei betroffenen Patienten zum Sistieren der Symptome führte, sollte laut Empfehlungen versuchsweise auf Säfte verzichtet werden. (190,191)

Da es sich bei der funktionellen Diarrhö jedoch um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist es primär wichtig, mögliche organische Hintergründe zu bedenken. In der Beratung sollte besonderes Augenmerk auf die Aufklärung der Eltern bezüglich des benignen und selbstlimitierenden Charakters der Diarrhö gelegt werden. (180)

DIFFERENTIAL DIAGNOSEN
Postenteritis-Syndrom
Akute gastrointestinale Infektion
Exzessiver Fruchtsaftkonsum
Verstopfung mit "Überfluss Diarrhö"
Postenteritis-Syndrom
Psychosomatische Erkrankung

**Tabelle 5** Differential Diagnosen bei rezidivierenden Bauchschmerzen im Säuglingsalter (190)

### **3 Studie**

### **3.1 Studienziel**

Da rezidivierende Bauchschmerzen im Kindes- und Jugendalter sehr häufig sind, wird untersucht, inwieweit eine Laktoseintoleranz oder eine Fruktosemalabsorption als mögliche Ursache in Frage kommt. Im Rahmen der Studie soll die regionale Prävalenz der beiden Entitäten durch eine retrospektive Datenauswertung von Ambulanzkonsultationen eingeschätzt werden. Der Behandlungserfolg und der Verlauf werden durch eine telefonische Fragebogenerhebung erfasst.

### **3.2 Patienten und Methoden**

#### **3.2.1 Patienten**

Für diese Studie wurden jene 133 Kinder ausgewählt, bei denen im Laufe eines Jahres (01.01.2011-01.01.2013) an der Kinder- und Jugendabteilung des LKH Leoben ein Laktose- beziehungsweise Fruktose- Wasserstoffatemtest durchgeführt wurde. 5 Probanden wurden aufgrund von chronischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, rheumatische Arthritis, Gastritis, angeborene Fehlbildung des Gastrointestinaltrakts) aus der Auswertung ausgeschlossen. Die retrospektive Datenauswertung umfasst demnach 128 Kinder. Insgesamt waren es 60 Jungen (46.88%) und 68 Mädchen (53.13%) im Alter von 3 bis 17 Jahren (mean=10.35, sd=3.80). Davon haben 78 Kinder (60.94%) sowohl einen Fruktose- als auch Laktosetest gemacht und 50 Kinder (39.60%) nur einen von beiden (siehe Grafik). Vor dem Atemtest wurden andere gastrointestinale Ursachen durch ausführliche Untersuchungen mittels Ultraschall, Blutabnahme (BB, Leberwerte, Nierenwerte, Anti Transglutaminasen...), Stuhlproben, Urinstreifentests und in manchen Fällen mittels einer Gastro- bzw. Koloskopie ausgeschlossen.

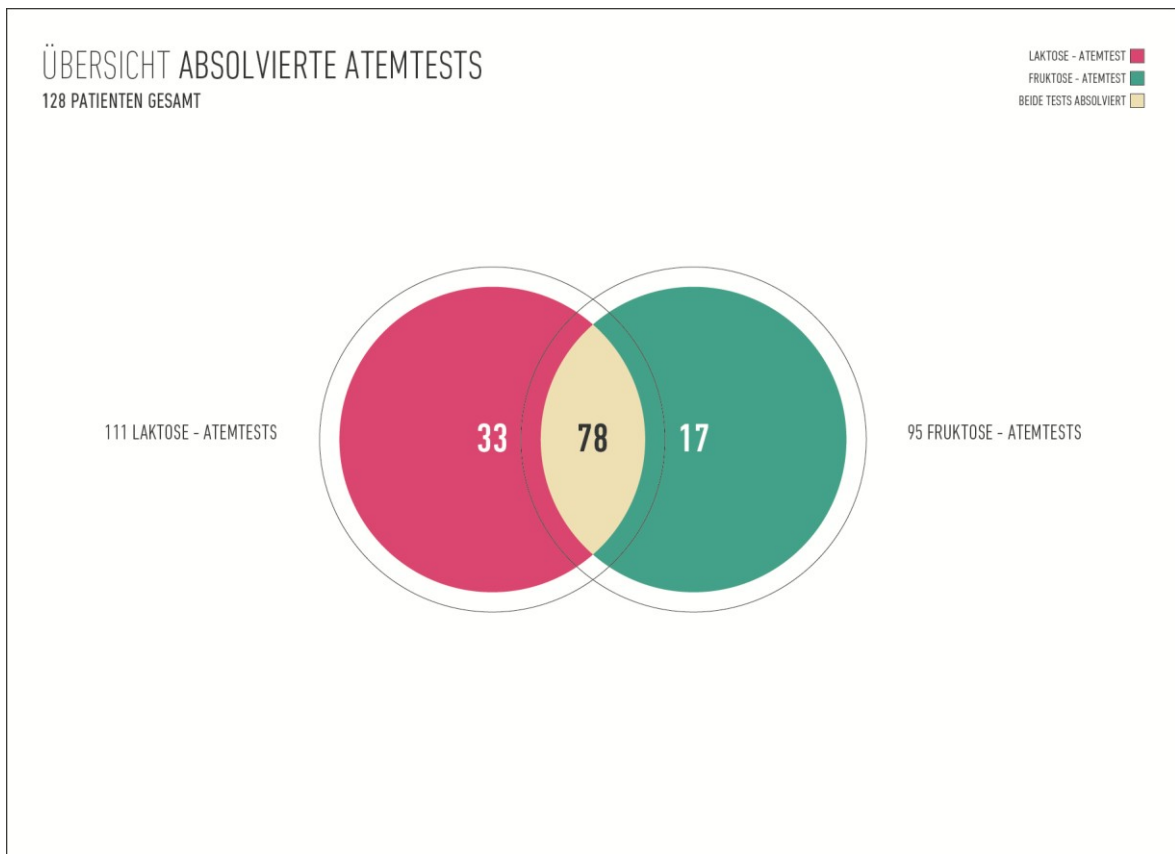


Abbildung 13 Übersicht über absolvierte Atemtests.

### 3.2.2 Methoden und Studienprotokoll

#### 3.2.2.1 Wasserstoff-Atemtest

Die Patienten wurden angewiesen, mindestens 24 Stunden vorher keine kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten zu sich zu nehmen und 12 Stunden vorher keine Zigaretten zu rauchen bzw. Mundspülungen zu verwenden. Zudem wurde mit ihnen der Ablauf der Untersuchung besprochen. Vor der Verabreichung der Testsubstanz wurden die basalen Wasserstoffwerte festgehalten. Als Testdosis wurden 1g/KG Fruktose mit einer maximalen Dosis von 25g beziehungsweise 2g/KG Laktose mit einer maximalen Dosis von 50g (gelöst in ...ml Wasser) verabreicht. Danach wurde für 2-3 Stunden stündlich die Wasserstoffatmung aufgezeichnet. Beschwerden wie Blähungen, Meteorismus, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit wurden vor der Verabreichung und während der gesamten Testdauer protokolliert. Als positiv galten die Atemtests mit  $\geq 20$ ppm

Wasserstoff-Anstieg über den Basalwert. Die positiv getesteten Kinder bekamen ein Informationsblatt zur Ernährungsanpassung bei Laktoseintoleranz beziehungsweise Fruktosemalabsorption. Zudem wurde ein Termin für eine diätologische Beratung angeboten.

### 3.2.2.2 Fragebogenerhebung

Für die Nachevaluierung des Diäterfolges wurden jene 45 Patienten ausgewählt, die mindestens ein positives oder grenzwertiges Ergebnis im Atemtest aufwiesen. Als „grenzwertig“ galten all jene Testergebnisse, welche mit einer Wasserstoffdifferenz von mehr als 18ppm und einer begleitenden Symptomatik imponierten oder eine Wasserstoffabatemung von mehr als 14 ppm am Ende der Testdauer, unabhängig von der Symptomatik, zeigten. Von 45 ausgewählten Probanden konnten 35 telefonisch erreicht werden (siehe Grafik).

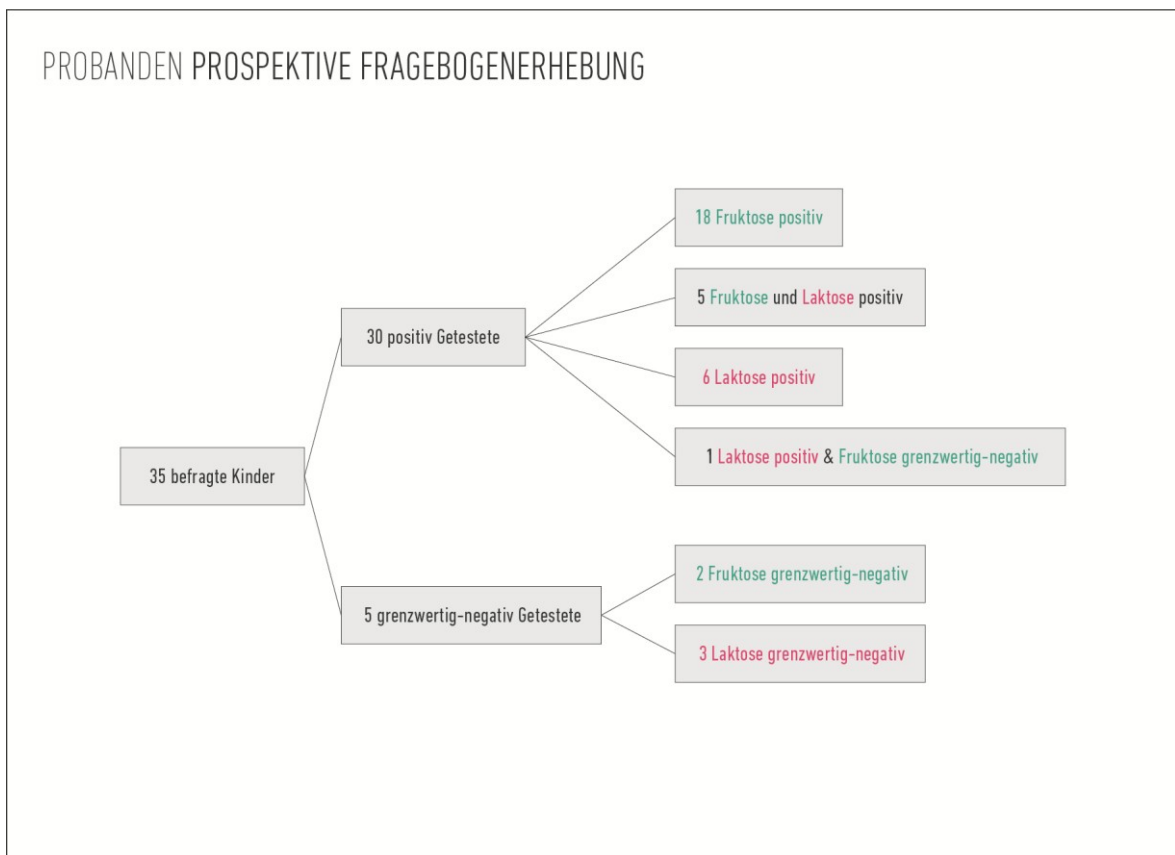


Abbildung 14 Aufstellung der Probanden die an der prospektiven Fragebogenerhebung teilgenommen haben.

Vor der telefonischen Erhebung wurde den Teilnehmern eine schriftliche Aufklärung zugesendet. Bei Kindern unter 14 Jahren wurde die Befragung mit einem Elternteil durchgeführt. Ab 14 Jahren wurden die Kinder persönlich interviewt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

### **3.2.3 Statistische Auswertung**

Die statistischen Auswertungen beschränken sich auf rein deskriptive Verfahren.

## **3.3 Ergebnisse**

### **3.3.1 Retrospektive Datenauswertung**

#### **3.3.1.1 Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen**

Bei 97 von insgesamt 128 Kindern, die an der Studie teilgenommen haben, wurden chronisch rezidivierende Bauchschmerzen festgestellt (75,8%). Davon waren 47 Jungen (48,5%) und 50 Mädchen (51,6%). Allerdings entsprach das Beschwerdebild bei nur 50% (64/128) der Patienten der Definition rezidivierender Bauchschmerzen von Apley und Nash. Dieser Anteil war unter den positiv getesteten Kindern ähnlich. Hier erfüllten 19/37 (51%) die Kriterien von Apley und Nash.

121 der 128 Kinder wurden aufgrund von Bauchschmerzen zum Test zugewiesen. 4 Patienten hatten den Test wegen chronischer Diarrhö gemacht, 2 wegen Übelkeit und ein weiteres Kind wegen Blähungen. 98 von den insgesamt 121 (81%), die Bauchschmerzen hatten, wiesen eine mehr als zweimonatige Beschwerdedauer auf.

13 Kinder sahen vor der Testung einen Zusammenhang ihrer Symptome mit dem Konsum von Laktose, wobei keines der Kinder tatsächlich eine Laktoseintoleranz hatte. 11 von 26 Kindern mit einer Fruktosemalabsorption hatten im Vorhinein ihre Malabsorption richtig eingeschätzt.

#### **3.3.1.2 Anderweitige Abklärungen**

27 Kinder kamen mit einer Überweisung vom Hausarzt; 29 Patienten kamen mit einer Überweisung vom Kinderarzt; 3 wurden von einem anderen Krankenhaus weitergeleitet; 69 Kinder kamen ohne Überweisung. Es wurde bei 37% der Probanden, die über den Hausarzt zu uns kamen, bei 41% der vom Kinderarzt Zugewiesenen und bei lediglich 20% der Kinder, die ohne Zuweisung kamen, eine Malabsorption diagnostiziert. 80% (102/128) der Patienten hatten bereits zuvor einen Arzt aufgrund der Bauchschmerzen konsultiert. 26,6% (34/128) hatten bereits an mindestens 3 unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen ihre Beschwerden abklären lassen.

### 3.3.1.3 Beschwerdebild

Die Kinder mit chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen litten im Schnitt etwa 2 Jahre an ihren Beschwerden, bevor sie sich der Testung unterzogen. Im Gegensatz dazu betrug die durchschnittliche Beschwerdedauer bei laktoseintoleranten Kindern mehr als 28 Monate. Keines der laktoseintoleranten Kinder hatte weniger als 6 Monate Bauchschmerzen gehabt. Bei den Personen mit einer Fruktosemalabsorption hingegen lag die durchschnittliche Symptombdauer mit 19 Monaten etwas unter dem Durchschnitt. Das Beschwerdebild verhält sich bei beiden Entitäten ähnlich und ist von Bauchschmerzen bestimmt. Kinder mit einer Fruktosemalabsorption leiden im Vergleich zur allgemeinen Patientenkohorte und auch laktoseintoleranten Probanden deutlich öfter an Durchfall. Patienten mit Laktoseintoleranz litten stärker an Blähungen und verspürten öfter Übelkeit als der Durchschnitt. Insgesamt hatten Kinder mit einer Kohlenhydratunverträglichkeit häufiger Begleitsymptome als der Durchschnitt aller Teilnehmer.

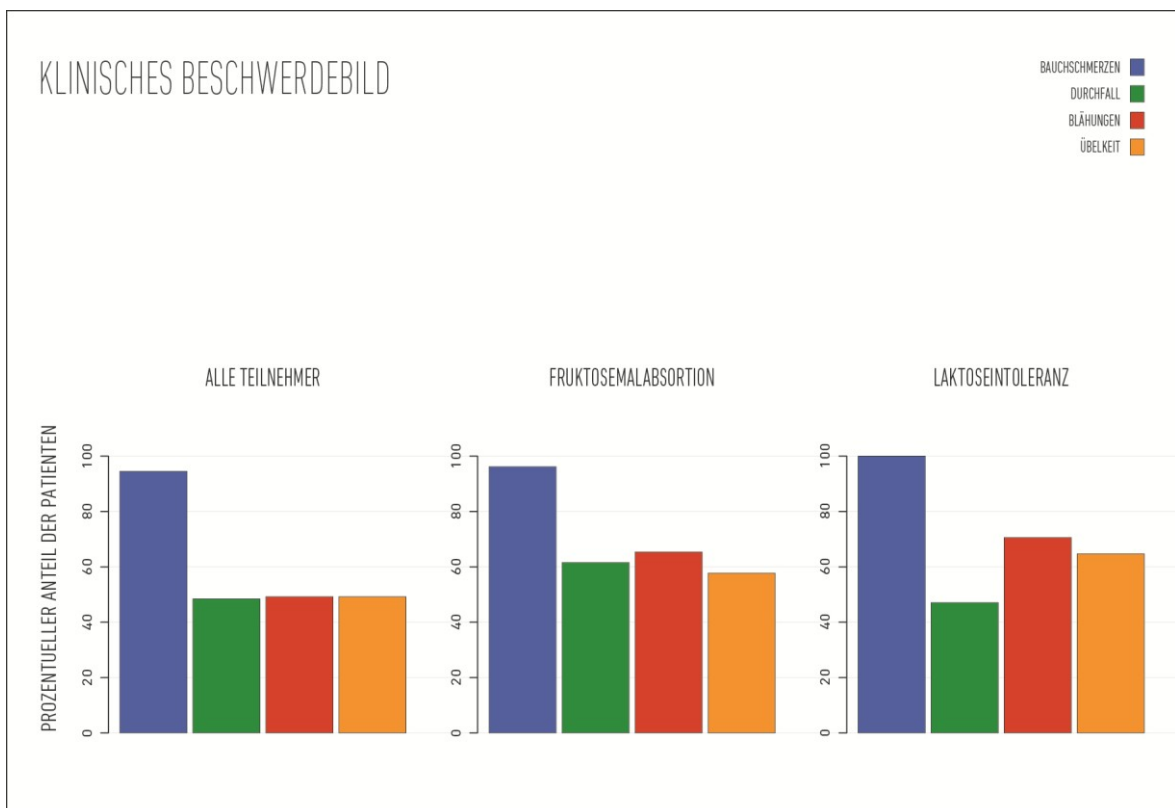
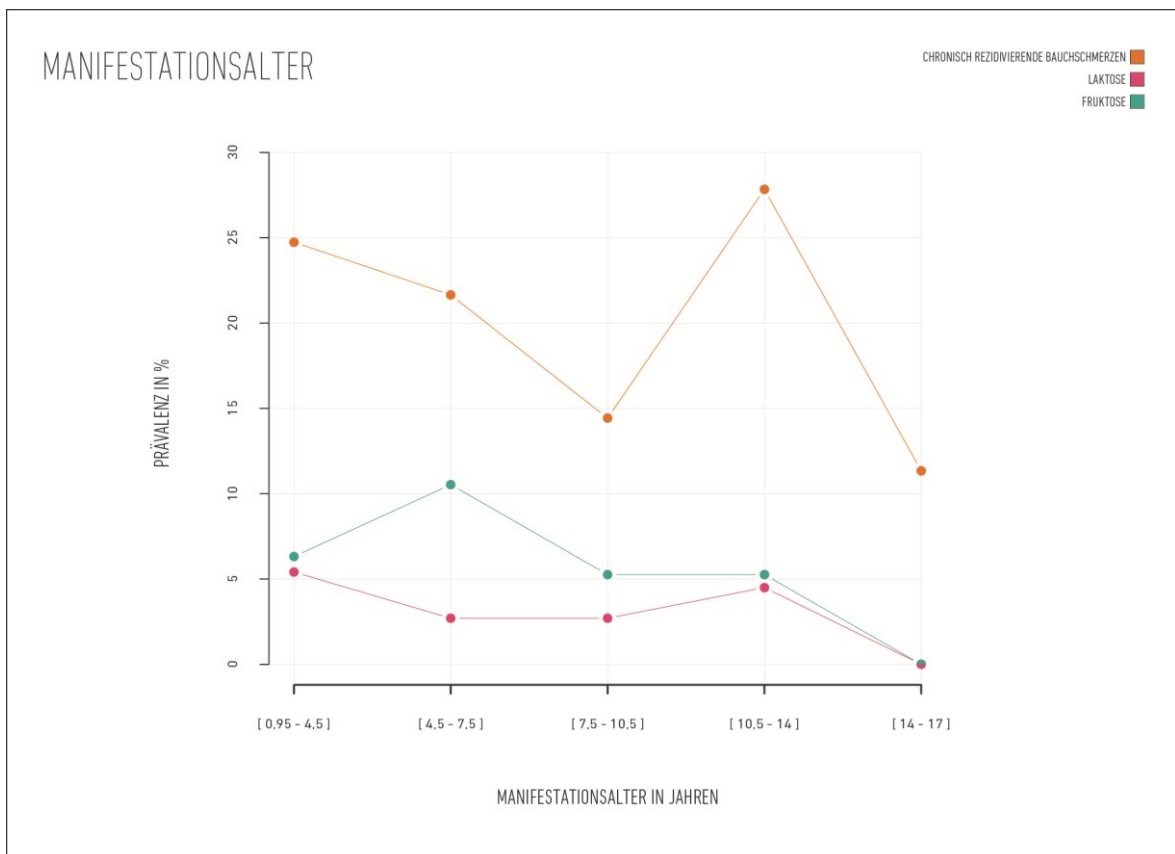


Abbildung 15 Klinisches Beschwerdebild der Patienten.

### 3.3.1.4 Manifestationsalter

Das Manifestationsalter der Laktoseintoleranz lag bei den meisten Kindern zwischen 4 und 13 Jahren (82%). Von den 23 getesteten Kindern, die über 13 Jahre alt waren hatten, nur 4% ein positives Ergebnis beim Atemtest. Bei der Fruktosemalabsorption verhält es sich bei den über 13 Jährigen ähnlich. Hier hatten 9% (2/23) ein positives Atemtestergebnis. Bei den meisten Kindern trat die Fruktosemalabsorption vor dem 9. Lebensjahr auf (89%). Die meisten Fruktosemalabsorber wurden im Alter von 4-7 Jahren erstmals symptomatisch. Die höchste Prävalenz chronisch rezidivierender Bauchschmerzen ist zwischen 10-14 Jahren, wobei Kinder bis zum 7. Lebensjahr ebenfalls vermehrt über Abdominalbeschwerden klagen.



**Abbildung 16** Manifestationsalter bei Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption und chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen.

### **3.3.1.5 Fruktose und Laktoseatemtest**

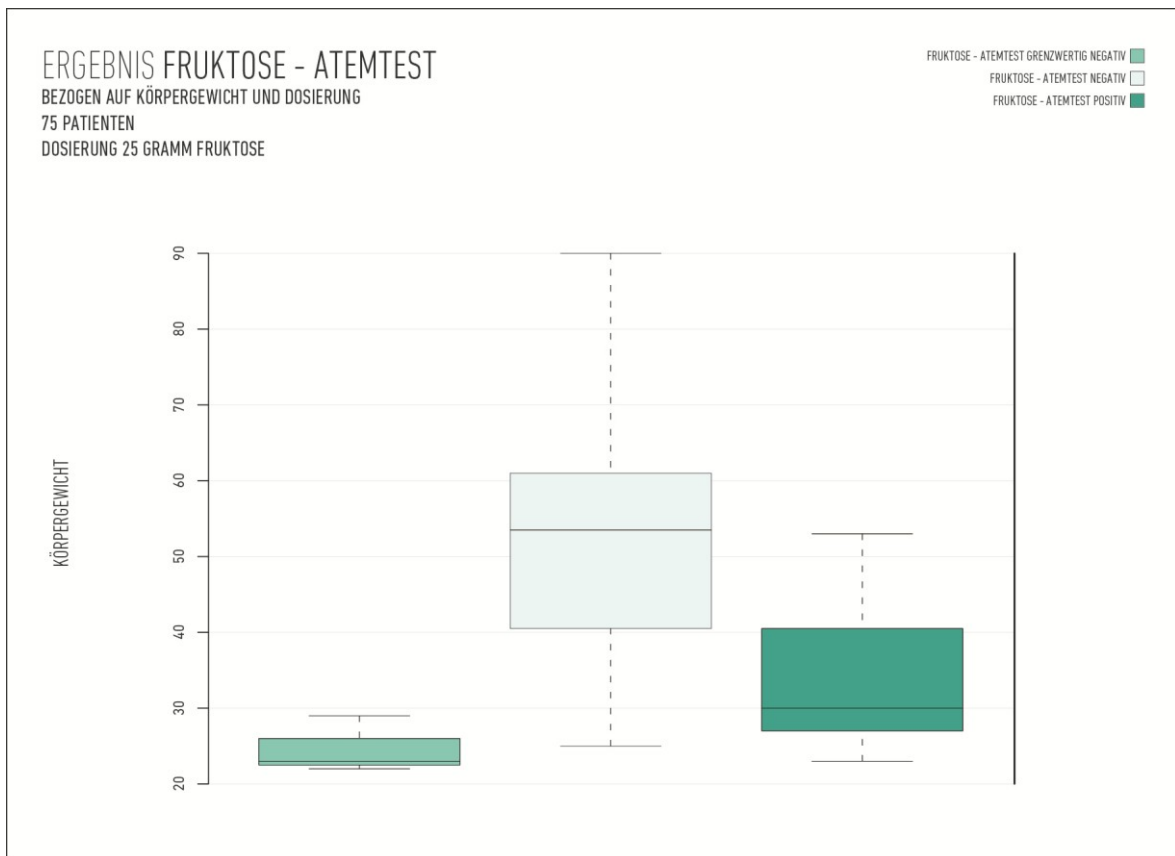
#### ***3.3.1.5.1 Laktose***

Bei 111 Kindern wurde einen Laktoseatemtest durchgeführt. Davon waren 17 positiv (15,3%) und 94 negativ (84,7%). Unter den 17 laktoseintoleranten Kindern waren 7 Mädchen (41,2%) und 10 Jungen (58,8%). Von insgesamt 111 Kindern, die einen Laktosetest hatten, wiesen 88 Kinder chronisch rezidivierende Bauchschmerzen auf. Keiner der Getesteten mit einer Laktoseintoleranz (0/17) hatte eine Beschwerdedauer von weniger als 3 Monaten. Somit betrug die Prävalenz der Laktoseintoleranz unter Kindern mit chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen 19,3%.

#### ***3.3.1.5.2 Fruktose***

95 Kinder wurden auf eine Fruktosemalabsorption hin getestet. Davon waren 26 positiv (27,4%) und 69 negativ (72,6%). Unter den 26 Fruktosemalabsorbern waren 14 Mädchen (53,8%) und 12 Jungen (46,2%). Von den 95 Kindern, die sich einem Fruktoseatemtest unterzogen, hatten 72 chronisch rezidivierende Bauchschmerzen. 23 von 26 (88,5%) Fruktosemalabsorber erfüllten die Kriterien für chronisch rezidivierende Bauchschmerzen. Somit betrug die Prävalenz der Fruktosemalabsorption unter Kindern mit chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen 31,9%. Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz der Fruktosemalabsorption bei Kindern mit einer kürzeren Beschwerdedauer bei 13% (3/23).

Das Ergebnis des Fruktoseatemtests steht im Zusammenhang mit dem Verhältnis von verabreichter Dosis und Körpergewicht (siehe Grafik 14). Ab 13kg Körpergewicht wird die Höchstdosis von 25g verabreicht. Die Kinder, die 25g Fruktose nicht aufnehmen konnten, hatten ein deutlich niedrigeres Körpergewicht als jene, die ein negatives Atemtestergebnis aufwiesen. 75% aller Kinder mit einer normalen Fruktoseaufnahmefähigkeit hatten ein Körpergewicht von mehr als 40 kg. 75% aller Kinder mit einer Fruktosemalabsorption wogen unter 40 kg. Die Probanden mit einem grenzwertig negativen Ergebnis wogen alle weniger als 29 kg.



**Abbildung 17** Ergebnis des Fruktose-Atemtest bezogen auf das Körpergewicht der Probanden und die Dosierung der Fruktoseverabreichung.

### 3.3.1.5.3 Symptome während des Laktoseatemtests

Beim Atemtest selbst traten bei 46/111 Probanden durch die Laktoseprovokation Symptome auf. 15/46 (33%) imponierten zusätzlich mit einer positiven Wasserstoffatmung (siehe Tab. 6). Demzufolge verspürten nur 2/17 Patienten, die eine Malabsorption hatten, keine Symptome beim Test. Jedoch hatten 31/94 Kindern mit einer normalen Laktoseaufnahmefähigkeit ebenfalls Beschwerden während der Untersuchung. Die Symptome waren jedoch meist schwach ausgeprägt (23/31 hatten einen Symptomscore von 1-2; 8/31 hatten einen Symptomscore von 2-6). Der Symptomscore beim Test errechnet sich aus der Summe der angegebenen Beschwerden, wobei zwischen einer leichten und schweren Ausprägung unterschieden wird. Er steigt von durchschnittlich 0,9 bei allen Getesteten auf 4,3 bei allen Probanden mit einer Wasserstoffatmung von mehr als 60 ppm (7/17). Erwähnenswert ist auch, dass etwa 60% der Patienten, die beim Test Durchfall (3/5) oder Blähungen (6/10) bekamen, ein positives Ergebnis hatten.

LAKTOSEATEMTEST	MALABSORPTION PPM $\geq$ 20	%	KEINE MALABSORPTION PPM <20	%	GESAMT
Beschwerden	15	88% (15/17)	31	33% (31/94)	46
Symptomscore 1-2	8	53% (8/15)	23	74% (23/31)	
Symptomscore >2	7	47% (7/15)	8	26% (8/31)	
Keine Beschwerden	2	12% (2/17)	63	67% (63/94)	65
GESAMT	17		94		111

**Tabelle 6** Symptome während des Laktoseatemtests.

Während der Untersuchung zeigten laktoseintolerante Individuen (2,8) einen höheren Symptomscore als Fruktosemalabsorber (1,6). Die weiblichen Probanden hatten im Fruktoseatemtest durchschnittlich einen deutlich höheren Symptomscore als die männlichen (0,89 vs. 0,64). Umgekehrt hatten die männlichen einen etwas höheren Symptomscore im Laktoseatemtest (1,1 vs. 0,91).

#### ***3.3.1.5.4 Symptome während des Fruktoseatemtests***

Bei der Fruktoseverabreichung zeigten 40/95 Probanden Symptome beim Test. Davon hatten 19 ebenfalls ein positives Atemtestergebnis (47,5%). Folglich zeigten 7 der 26 Patienten (27%) mit einer Malabsorption keine Beschwerden auf die Provokation mit Fruktose. 20/69 gaben trotz einer normalen Fruktoseaufnahmefähigkeit leichte Symptome an (19/20 Symptomscore 1-2). Hingegen zeigten Personen mit einer eingeschränkten Toleranzschwelle vermehrt schwere Symptome (12/19 Symptomscore 1-2; 7/19 Symptomscore 3-4). Der durchschnittliche Symptomscore stieg von 0,8 bei allen Getesteten auf 1,6 bei jenen mit einer Malabsorption, bis hin zu 2,2 bei der Gruppe mit einer Wasserstoffabatemung von mehr als 40 ppm (9/26). 66% beziehungsweise 75% der Personen, die beim Test Durchfall (2/3) oder Blähungen (9/12) hatten, wiesen ein positives Ergebnis auf.

FRUKTOSEATEMTEST	MALABSORPTION PPM $\geq$ 20	%	KEINE MALABSORPTION PPM <20	%	GESAMT
Beschwerden	19	73% (19/26)	20	29% (20/69)	39
Symptomscore 1-2	12	63% (12/19)	19	95% (19/20)	
Symptomscore >2	7	37% (7/19)	1	5% (1/20)	
Keine Beschwerden	7	27% (7/26)	48	71% (48/69)	55
Keine Angabe			1		1
GESAMT	26		69		95

**Tabelle 7** Symptome während des Laktoseatemtests.

### 3.3.1.6 Fragebogenerhebung

#### 3.3.1.6.1 Laktose

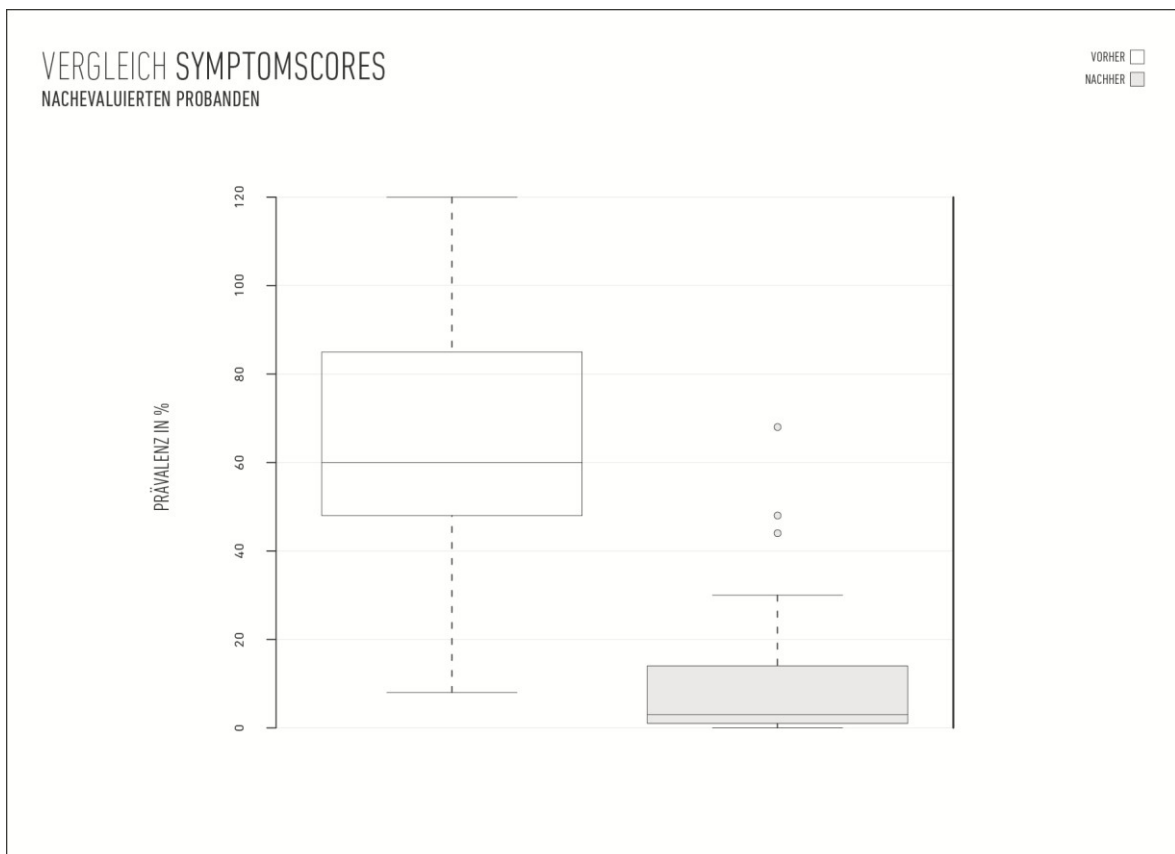
Laut eigener Angabe halten sich 11 der 15 interviewten laktoseintoleranten (10/12) oder grenzwertig laktoseintoleranten Kinder (1/3) an eine Laktosedät (73%). Zusätzlich gaben 4 Kinder mit einer Fruktosemalabsorption und ohne Nachweis einer Laktoseintoleranz ebenfalls an, laktosearme Kost zu sich zu nehmen. 12/15 Kindern, die eine Laktosedät einhalten, führen diese auch gründlich durch. Die drei übrigen Kinder schränken lediglich ihren Milchkonsum ein oder vermeiden es, große Mengen auf einmal zu sich zu nehmen. Alle Probanden, die bewusst eine Ernährungsumstellung durchgeführt hatten, unabhängig von ihrer tatsächlich vorliegenden Malabsorption, empfanden diese als sinnvoll, da diese zu einer Reduktion ihrer Beschwerden führte. Zudem schränkten 4 weitere Kinder (1 Laktosetest positiv, 2 Fruktosetest positiv, 1 Laktosetest grenzwertig), die während der Testung starke Symptome gezeigt hatten, unbewusst ihren Laktosekonsum ein. Bei allen Vieren kam es ebenfalls zu einer Verbesserung ihrer Symptomatik, die sie jedoch anderen Gründen zuschrieben. Zwei von 12 Kindern mit einer Laktoseintoleranz hielten sich nicht an eine laktosearme Ernährungsempfehlung. Einer von beiden hatte wieder angefangen Milch zu trinken, woraufhin die Beschwerden erneut zunahmen. Der andere Proband gab an keinen Zusammenhang seiner Beschwerden mit dem Konsum von Milchprodukten wahrzunehmen und die Diät aufgrund dessen abgebrochen zu haben.

### **3.3.1.6.2 Fruktose**

13 der 23 interviewten Kinder (57%) mit Fruktosemalabsorption gaben an, sich an eine fruktosearme Ernährung zu halten. Keines der Kinder mit einem grenzwertigen Atemtestergebnis führte eine derartige Ernährungsanpassung durch. 12/13 empfanden die Fruktosekarenz als sinnvoll und führten die Verbesserung ihrer Symptomatik darauf zurück. Dennoch behaupteten 3 der 12 Probanden, dass sie fruktosehaltige Nahrung wieder ohne Beschwerden zu sich nehmen konnten. Weitere 4 von den 12 Kindern nahmen die Fruktosediät als mäßig sinnvoll wahr und schränkten ihren Konsum nur noch gezielt ein. Die Diät beschränkte sich bei allen 13 Kindern lediglich auf eine Vermeidung von großen Mengen oder eine Reduktion von Fruchtsäften beziehungsweise auf eine gezielte Ernährungsumstellung (z.B. Vermeidung symptomprovozierender Nahrungsmittel vor dem Schlafengehen etc.). Weitere 4 Kinder mit einem positiven Ergebnis im Fruktoseatemtest halten sich unbewusst an die Diät, jedoch führen 3/4 Kindern (1 Laktosetest positiv; 2 Laktosetest negativ) die Verbesserung ihrer Beschwerden auf eine Laktosediät zurück, das vierte Kind auf eine Entlastung in der Schule. Die restlichen 6 Patienten, die ein positives Atemtestergebnis aufwiesen, hatten keine Diät ausprobiert, weil sie keinen Zusammenhang ihrer Beschwerden mit dem Konsum von Obst und Säften sahen. Dennoch kam es bei allen 6 zu einer Verbesserung ihrer Symptomatik. Zwei von drei Kindern mit einem grenzwertigen Fruktoseatemtestresultat führten keine Diät durch und wiesen eine nahezu unveränderte Symptomatik auf. Das dritte Kind hatte zusätzlich eine Laktoseintoleranz und die Verbesserung seiner Beschwerden auf eine Laktosekarenz zurückgeführt. In unserer Studie zeigte sich, dass von 18 befragten Fruktosemalabsorbieren 16 angaben, Obst und Früchte gerne zu essen und 14 von 20 befragten Kindern berichteten, gerne und viel Fruchtsäfte zu konsumieren. 8 der 14 haben ihren Fruchtsaftkonsum eingeschränkt, woraufhin die Beschwerden bei allen 8 Kindern beinahe komplett sistierten.

### **3.3.1.6.3 Symptome**

Unabhängig von der diagnostizierten Malabsorption und der durchgeführten Diät hat der Symptomscore, welcher sich aus der Symptommhäufigkeit (Anzahl der Beschwerden pro Monat) aller erhobenen Symptome errechnet, bei 32 von 35 befragten Patienten deutlich abgenommen (siehe Abb.18). Zwei der drei übrigen Probanden mit einer nahezu unveränderten Symptomatik hatten ein grenzwertiges Fruktoseatemtestergebnis und keine Diät gemacht. Das dritte Kind litt an Laktoseintoleranz und hatte die Laktosekarenz wieder abgebrochen.



**Abbildung 18** Vergleich des Symptomscores bei der Erstevaluierung und bei der Befragung.

Die Häufigkeit der Symptome bezieht sich in Abbildung 19 nur auf die 35 befragten Patienten. Die Reduktion der Beschwerden war bei den Fruktosemalabsorbern stärker ausgeprägt als bei den laktoseintoleranten Kindern. Bei allen Fruktosemalabsorbern traten die Symptome zum Zeitpunkt der Befragung weniger als 10 Mal im Monat auf. Bei den laktoseintoleranten Kindern hingegen war eine größere Streuung der Häufigkeiten zu beobachten. Unabhängig von vorliegender Malabsorption gaben 50% der Patienten bei der Befragung an, weniger als einmal monatlich an Durchfall oder Übelkeit zu leiden. Bei Fruktosemalabsorbern war dies ebenfalls bei Blähungen zutreffend.

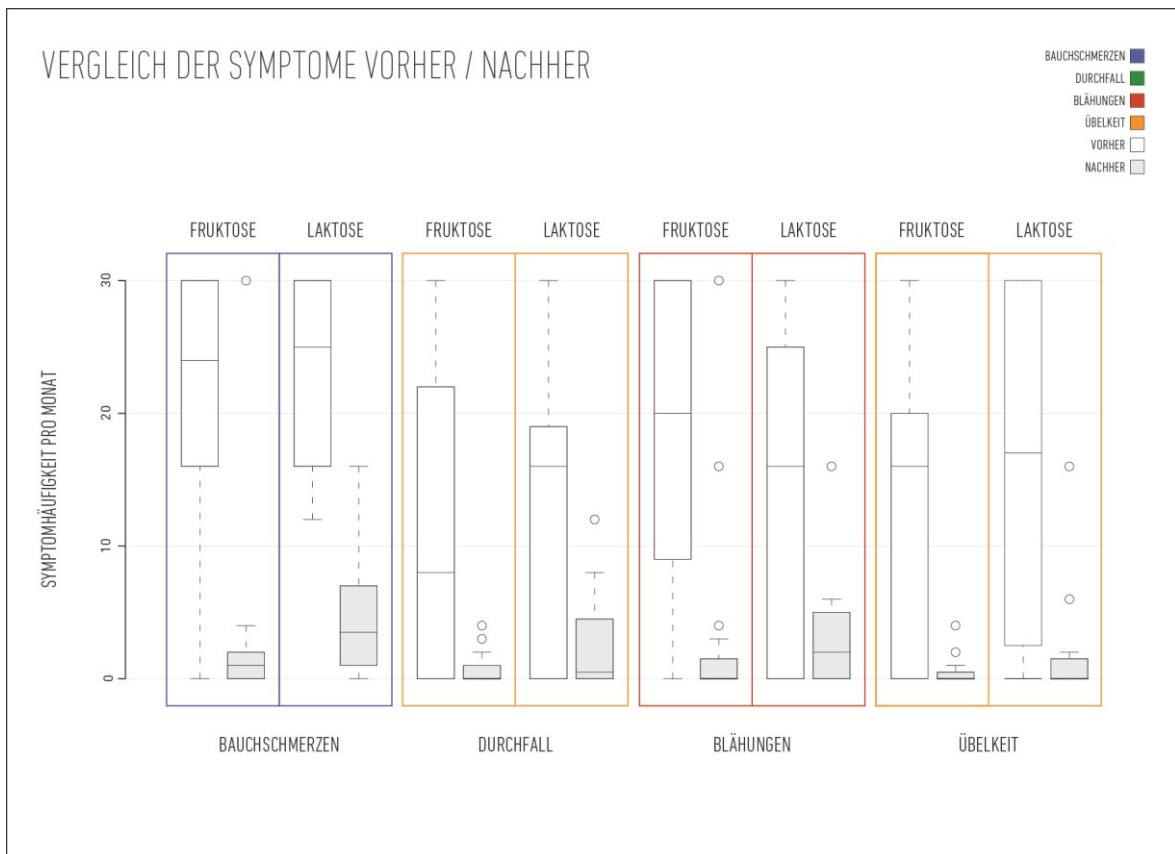
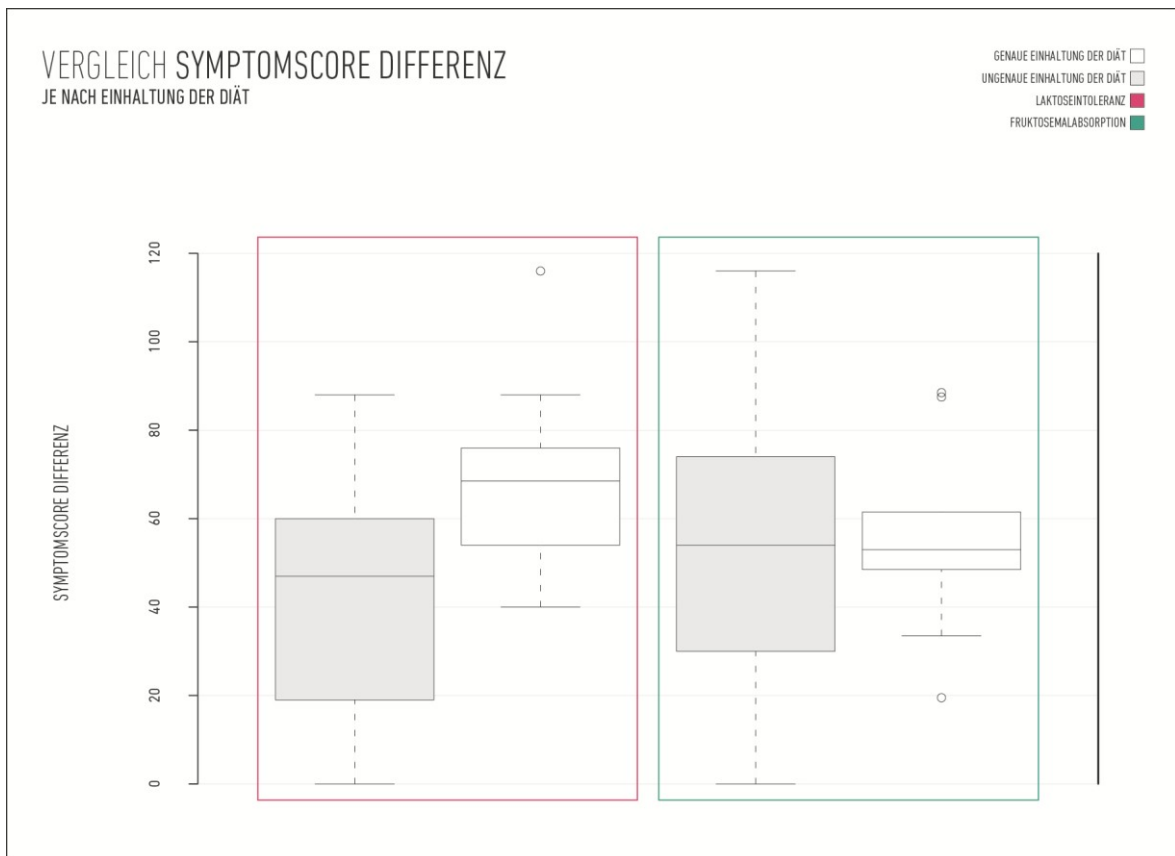


Abbildung 19 Vergleich der einzelnen Symptome bei der Erstevaluierung und bei der Befragung.

### 3.3.1.6.4 Besserung je nach Diäteinhaltung

Mit genauer Einhaltung ist eine generelle Reduktion des Verzehr von Fruktose beziehungsweise Laktose mit spezifischen Anpassungen der Ernährungsgewohnheiten je nach Symptomatik gemeint. Es wurden von dieser Probandengruppe höchstens 4-5 Mal pro Woche laktose- bzw. fruktosehaltige Produkte eingenommen. Eine ungenaue Einhaltung hingegen entspricht einer gezielten Umstellung von Ernährungsgewohnheiten oder einer Vermeidung übermäßigen Konsums von Milch oder Fruchtsäften. Dennoch konsumierte diese Gruppe täglich, teilweise mehrmals, fruktose- oder laktosehaltige Nahrungsmittel. Die laktoseintoleranten Patienten, welche die Ernährungsumstellung genauer eingehalten haben, wiesen eine deutlich höhere Differenz zwischen dem anfänglichen Symptomscore und dem Score nach einem Jahr auf, wohingegen die Patienten mit einer ungenauen Einhaltung eine deutlich geringere Abnahme ihrer Beschwerden verspürten. Bei Kindern mit einer Fruktosemalabsorption hingegen haben die Beschwerden unabhängig von der Diäteinhaltung abgenommen.



**Abbildung 20** Vergleich der Symptomscoriedifferenz bei der Erstevaluierung und bei der Befragung je nach Diäteinhaltung

### 3.3.1.6.5 Schwierigkeiten in der Umsetzung und Gründe für einen Abbruch

Die häufigsten Gründe, mit der Diät aufzuhören, waren: Es war schwierig die Diät einzuhalten; sie haben das entsprechende Nahrungsmittel wieder vertragen; sie verspürten keine Verbesserung ihrer Symptomatik. Die häufigsten Schwierigkeiten waren, dass sie Obst bzw. Milch gerne mochten; dass sie nicht mitessen konnten, wenn andere aßen; dass die Schule bzw. der Kindergarten nicht darauf achtet.

## 4 Diskussion

## **4.1 Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen**

Chronisch rezidivierende Bauchschmerzen treten in unserer Studie vermehrt vor dem 7. Lebensjahr und zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr auf. Dies stimmt mit den bisherigen Erhebungen überein, die bei Kindern zwischen 4-6 Jahren und Adoleszenten zwischen 7-12 Jahren häufig rezidivierende Bauchschmerzen nachwiesen. (5)

## **4.2 Laktose**

Die Prävalenz der Laktoseintoleranz, unter jenen Kindern, die wegen rezidivierender Bauchschmerzen vorgestellt wurden beträgt in unserer Untersuchung 15,3%. Eine Studie aus Deutschland mit einem vergleichbaren Studienaufbau stellte bei Kindern zwischen 2-16 Jahren eine Prävalenz von 28,3% fest. (25) In den Niederlanden wies man mit einer Dosierung von 2g/KG bei 30% der Kinder eine Malabsorption nach. (15) Mit einer Dosierung von 1g/KG und einer etwas abgeänderten Interpretation des Ergebnisses (3 konsekutive Messungen mit 10 ppm Anstieg zum Vorwert beziehungsweise ein Anstieg von insgesamt 20 ppm gelten als Beweis einer Malabsorption) erhob eine Gruppe aus Münster eine Prävalenz von 22%. (31) Eine Genotyp-Analyse ergab eine Prävalenz von 14,7% unter finnischen Kindern zwischen 1 und 20 Jahren, wobei in Finnland eine niedrigere Prävalenz als in Österreich vorherrscht. Eine Wiener Testreihe erhob bei Kindern zwischen 5-18 Jahren eine Prävalenz von 63,6%, wobei diese überaus hohe Angabe durch eine nicht ans Gewicht angepasste Dosierung zustande gekommen sein könnte. (33) Die Prävalenz in Österreich wird bei Erwachsenen auf 20-32% geschätzt. (70,73,79,127) Da sich eine Laktoseintoleranz erst ab 4-12 Jahren manifestiert, ist die Prävalenz einer manifesten Laktosemalabsorption bei kleineren Kindern niedriger als eine genetische Testung vermuten lassen würde. (44) Daher ist die angegebene Prävalenz bei Erwachsenen mit unserem Ergebnis vereinbar. Das Manifestationsalter liegt in unserer Studie großteils zwischen 4-14 Jahren, was mit den bisherigen Schätzungen für

nordeuropäische Kinder übereinstimmt. (44,132) Interessanterweise zeigte sich in unserer Studie, dass Kinder mit chronisch rezidivierenden Bauchschmerzen meist zwischen 10-14 Jahren erstmals symptomatisch wurden, was ebenfalls auf die Laktoseintoleranz zutrifft (siehe Abb.16). Wie bereits in vielen Studien erwähnt, ist die Selbsteinschätzung der Laktosetoleranz unzuverlässig. (146) In unserer Testreihe hatte keines der Kinder seine Intoleranz im Voraus richtig beurteilt. Jedoch kommt es nur selten vor, dass laktoseintolerante Personen ab dem Manifestationsalter von sich aus gerne oder viel Milch trinken. (25,109) Bei unseren Probanden gaben dennoch 7 von 10 befragten Laktosemalabsorbieren an, gerne Milch zu trinken. Die Kinder waren jedoch alle bis auf eines unter 13 Jahre alt. Ein einziges Mädchen, welches über 14 Jahre alt war, gab an keine Milch zu mögen. Zudem gaben 7 von 11 befragten laktoseintoleranten Kindern an, viele Milchprodukte zu konsumieren. Im Gegensatz dazu gaben 10 von 25 Laktoseabsorbieren an, Milch gerne zu trinken und 20 von 23 gaben an, viele Milchprodukte zu konsumieren.

### **4.3 Fruktose**

In unserer Testreihe zeigten 27,4% der Patienten zwischen 3-17 Jahren, die wegen rezidivierender Bauchschmerzen getestet wurden, im Atemtest eine Fruktosemalabsorption. In früheren Studien wurde festgestellt, dass 42%-100% der Probanden unter 18 Jahren 25-50g Fruktose (1g/KG) nicht zur Gänze aufnehmen können. (28,29,53,179) Die Prävalenz der Fruktosemalabsorption bei gesunden Probanden ist deutlich niedriger (44%-49%) als bei Kindern mit gastrointestinalen Beschwerden (54-100%). Jene zwei Untersuchungen, deren Methodik mit der unserer Studie vergleichbar ist, erhoben bei Kindern mit entsprechender Symptomatik eine Prävalenz von 42% und 54,5%. (28,29) Möglicherweise ist die von uns festgestellte, im Vergleich dazu, niedrige Prävalenz durch die etwas kürzere Testdauer und die längeren Testintervalle bedingt. Erwachsene zeigen, im Gegensatz zu Kindern, bei einer Verabreichung von 25g in 10%-19% der Fälle eine Malabsorption. (138,165,169). Es wird aufgrund eines mangelnden Nachweises des Fruktosetransporters (GLUT5) in fetalen Darmbiopsien angenommen, dass die Fruktoseabsorptionsmechanismen erst im Laufe der Kindheit ausreifen. (158,159) Das

Manifestationsalter lag in unserer Studie bei den meisten Kindern vor dem 9. Lebensjahr, alle Kinder mit einem positiven Nachweis einer Malabsorption waren unter 15 Jahre alt und hatten ein Körpergewicht von weniger als 53 kg. Dies stimmt mit den Testreihen von Jones überein, welche besagen, dass sich die Prävalenz der Fruktosemalabsorption ab dem 10. Lebensjahr der Häufigkeit in der erwachsenen Bevölkerung annähert. (52) Unter den 18 Kindern, die 15 Jahre oder älter waren, hatte kein Kind ein positives Ergebnis beziehungsweise ein Gewicht von weniger als 50 kg. Eine Studie aus Deutschland erhob mit einer Dosierung von 0,5g/KG unter den 15-18-Jährigen eine Prävalenz von 16%. (31) Erwähnenswert ist zudem, dass die Patienten mit einer eingeschränkten Fruktoseaufnahmefähigkeit prozentuell häufiger Durchfall hatten als laktoseintolerante Personen und als die allgemeine Kohorte. Durchfall ist ein häufiges Symptom bei Fruktosemalabsorbieren. (29,179) Beim Fruktoseatemtest hatten 2 von 3 Kindern, die Durchfall durch die Fruktoseprovokation bekamen, ein positives Ergebnis. Eine Studie zeigte, dass die Prävalenz der Fruktosemalabsorption unter Patienten mit funktioneller Diarrhö erhöht ist. (19)

#### **4.3.1 Testergebnis in Relation zu Körpergewicht und Dosierung**

Man fand in einigen Untersuchungen heraus, dass das Testergebnis von der verabreichten Dosis (167,169,174) und dem Alter der Patienten (52,179) abhängt. In unserer Studie stellten wir jedoch fest, dass das Ergebnis des Atemtests nicht allein von der verabreichten Dosis, sondern vielmehr von der Relation zwischen Dosis und Körpergewicht, somit auch dem Alter der Patienten, bestimmt wird (siehe Abb.17). Die Kinder, die in unserer Testreihe dieselbe Dosis (25g) verabreicht bekommen hatten, zeigten je nach Körpergewicht ein positives (15-53 kg; Mittelwert 30 kg), ein grenzwertig negatives (15-29 kg; Mittelwert 22 kg) oder ein negatives Ergebnis (15-90 kg; Mittelwert 46 kg). Uns sind keine Studien bekannt, welche einen derartigen Zusammenhang beschreiben. Die Kinder mit einem positiven Resultat (4-14 Jahre; Mittelwert 8,7) hatten auch ein etwas niedrigeres Durchschnittsalter als die Patienten mit einem negativen Ergebnis (4-14 Jahre; Mittelwert 9,8). Dieses Resultat stimmt mit bisherigen Untersuchungen überein. (28,179) Inwieweit die mit dem Alter sinkende Prävalenz der Fruktosemalabsorption durch ein

ansteigendes Körpergewicht oder durch eine langsame Entwicklung der Aufnahmemechanismen bedingt ist, bleibt dennoch unklar.

Bei unserer Testreihe wiesen keines der Kinder mit einer Dosierung von weniger als 0,45g/KG und lediglich 16% der Kinder, die eine Dosis von weniger als 0,8g/KG bekommen hatten, ein positives Testergebnis auf. Aufgrund dessen ist die Reduktion der Verabreichung auf die von Jones vorgeschlagene Dosierung von 0,5g/KG, in Frage zu stellen.

#### **4.3.2 Symptome in Relation zu Körpergewicht und Dosierung**

Wir stellten fest, dass bei niedrigem Gewicht und Alter der Patienten die relative Dosierung höher war und es umso eher zu Symptomen kam (siehe Tab.8). Bei einer Dosierung von weniger als 0,6g/KG zeigten die Patienten im Durchschnitt einen Symptomscore von 0,48. Die Personen mit einem höheren Verhältnis hatten hingegen einen doppelt so hohen Score von 0,98. Es ist uns kein Bericht bekannt, der einen Zusammenhang von Symptomen während des Atemtests sowohl mit dem Alter als auch dem Gewicht der Patienten beschreibt. Es bestand zudem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Beschwerden bei der Testung und der Höhe der Wasserstoffabtmung. 73% der Personen mit  $\geq 20$ ppm Wasserstoffabtmung und lediglich 29% ohne Malabsorption hatten Symptome durch die Fruktoseprovokation. Tsampalieros hat ebenfalls herausgefunden, dass Kinder mit einem positiven Testergebnis eine höhere Tendenz zu Symptomen während der Testung aufweisen. (179) Wilder-Smith hat in seinen Untersuchungen festgestellt, dass der Schweregrad der Beschwerden mit der Menge des produzierten Wasserstoffs korreliert. (22) Dies konnten wir nicht bestätigen. Dennoch war es auffallend, dass die Selbsteinschätzung der Sinnhaftigkeit der Diät stärker vom Gewicht der Patienten und der Symptomatik während der Testung, als von der Höhe der Wasserstoffabtmung abhängt (siehe Tabelle). Ab einem Körpergewicht von mehr als 32kg (dies bedeutet eine Dosierung von weniger als 0,8g/KG) empfanden alle der befragten Kinder mit einer Fruktosemalabsorption eine Fruktosediat als nicht oder nur mäßig sinnvoll. Alle 6 Kinder, die trotz einer Malabsorption während der Testung keine Beschwerden zeigten, empfanden eine Fruktosekarenz als nicht oder nur mäßig sinnvoll (5

nicht sinnvoll). Dahingegen empfanden nur 3 von 15 Kindern, die Symptome während der Untersuchung hatten, eine Ernährungsanpassung als nicht sinnvoll (4 als mäßig sinnvoll). Bezüglich der Wasserstoffatmung zeigte sich kein direkter Zusammenhang.

	ALTER	GEWICHT	SYMPTOME	DOSIERUNG	ppm
<b>Sinnvoll (8 Personen)</b>	7,3 (4-12)	24,1 (15-31)	2,75	0,96 (0,8-1)	39 (25-52)
<b>Mäßig sinnvoll (5 Personen)</b>	8,8 (6-13)	29,2 (20-41)	1,4	0,67 (0,6-1,1)	39 (22-53)
<b>Nicht sinnvoll (8 Personen)</b>	11 (8-14)	38,3 (23-53)	0,88	0,70 (0,5-1,1)	31 (19-51)

**Tabelle 8** Subjektive Wertigkeit der Diät in Hinblick auf Alter, Gewicht, Symptome während des Tests, Dosierung und Wasserstoffatmung.

Diese Daten bestärken die aktuellen Erkenntnisse bezüglich der Entstehung von Beschwerden durch eine Kohlenhydratmalabsorption bei Reizdarm-Patienten. (170) Untersuchungen besagen, dass die Symptomwahrnehmungsschwelle eher von der individuellen Konstitution des enterischen Nervensystems als vom Grad der Malabsorption abhängt. (22,34) In Anbetracht dessen ist anzunehmen, dass eine Fruktosekarenz bei den Kindern mit eindeutigen Beschwerden während der Testung, unabhängig von ihrem Atemtestergebnis, zu einer Besserung ihrer Symptomatik führt. Es ist fraglich, inwieweit eine derartige Ernährungsanpassung auch jenen Kindern geholfen hätte, die aufgrund einer zu niedrigen Dosierung (relativ zu ihrem Körpergewicht gesehen) ein negatives Atemtestergebnis hatten. Es wäre möglich, dies anhand einer Anpassung der Höchstdosis auf 50g Fruktose zu überprüfen. Dies würde zu einer größeren Bandbreite an positiven Gestesteten mit einem höheren Körpergewicht führen.

## **4.4 Diätevaluierung**

### **4.4.1 Laktose**

Die Mehrzahl der befragten Kinder mit Laktoseintoleranz sah eine Ernährungsanpassung als sinnvoll an (11/12) und erzielte durch die Einhaltung der Empfehlungen eine Verbesserung ihrer Symptomatik (11/12). Die Reduktion des Laktosekonsums führte bei allen Befragten, bis auf zwei, zu einer bleibenden Abnahme ihrer Beschwerden. Ein einziges Kind sah keinen Zusammenhang seiner Beschwerden mit dem Konsum von Laktose. Insgesamt war die Verbesserung der Symptomatik bei laktoseintoleranten Personen eindeutig einer Vermeidung von laktosehaltigen Produkten zuzuschreiben. Diese Daten stimmen mit dem Ergebnis der meisten Studien überein, welche besagen, dass die Laktosekarenz einen eindeutigen Gewinn in der Therapie von rezidivierenden Bauchschmerzen darstellt. (25,26,192) Allerdings zeigen einige Untersuchungen, dass die durch Milch provozierten Beschwerden durch einen kontinuierlichen Laktosekonsum abnehmen. (46) Es wird angenommen, dass dies durch eine Anpassung der Darmflora geschieht. (149,150) Zudem konnten Gijsberg und Kollegen in einer geblindeten Provokation mit 25g Laktose (über den Tag verteilt eingenommen) keinen klaren Zusammenhang der Beschwerden mit dem Konsum der Testsubstanz feststellen. (27) Jedoch profitierten die meisten laktoseintoleranten Probanden, ab einem Verzehr von mehr als 15g Laktose pro Tag, von einer Umstellung auf laktosereduzierte Milchprodukte. (74,88,147,148)

6 Kinder mit einer Fruktosemalabsorption und fehlendem Nachweis einer Laktoseintoleranz gaben an, von der laktosereduzierten Diät zu profitieren. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass Patienten mit rezidivierenden Bauchschmerzen, unabhängig von ihrer vorliegenden Malabsorption durch eine Laktose- beziehungsweise Fruktosekarenz eine Verbesserung ihrer Beschwerden erzielten. (22) Dieser Effekt stützt die Behauptung, dass die Symptomatik hauptsächlich auf einer verstärkten Wahrnehmung von Dehnungsreizen, welche durch eine Reduktion von schwer verdaulichen Kohlenhydraten in der Ernährung abnehmen, beruht. (24,39,60)

Inwieweit ein verminderter Konsum von Laktose Auswirkungen auf den Calciumhaushalt hat und dadurch zu einem Mangel führen kann, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Da es Hinweise auf eine nachteilige Wirkung des Laktosekonsums auf die Calciumabsorption gibt, ist es für laktoseintolerante Personen ratsam, ihren Verzehr von Produkten mit einem hohen Laktoseanteil einzuschränken. (50) Jedoch ist bei Individuen mit einer genetisch determinierten Laktoseintoleranz die tägliche Calciumzufuhr vermindert, was vor allem auf einen reduzierten Milchkonsum zurückzuführen ist. (48,49) Da im Kindesalter die Prävalenz der Laktoseintoleranz niedrig ist (35,44,132), sollte bei fehlender Symptomatik von einem kompletten Verzicht auf Milchprodukte abgesehen werden. (48)

#### **4.4.2 Fruktose**

Lediglich 22% (5/23) der befragten Patienten sahen eine Fruktosemalabsorption als die Hauptursache ihrer Beschwerden und führten bis zum Zeitpunkt der Befragung eine Fruktosekarenz durch. 10 von 23 Kindern gaben an, entweder nach einiger Zeit der Karenz fruktosehaltige Nahrung wieder ohne Probleme zu sich nehmen zu können, oder ohnedies keinen Zusammenhang zu ihren Beschwerden wahrzunehmen. Bis auf zwei Kinder gaben alle anderen (21/23) mit einer Fruktosemalabsorption an, Fruktose zumindest in Maßen gut zu vertragen. Die Symptome nahmen unabhängig von der durchgeführten Diät bei allen Fruktosemalabsorbern ab.

Fruktose wird in Form von fester Nahrung oder als Bestandteil in Getränken besser aufgenommen als reine Fruktose. Dennoch demonstrierten Gijsberg und Kollegen, dass in einer Blindprovokation 25g Fruktose in Wasser (über den Tag verteilt getrunken) bei keinem der getesteten Probanden Symptome erzeugte. (27) Jedoch nehmen Kinder und Jugendliche bis zu 73g Fruktose pro Tag zu sich. (54,55) Die durchschnittliche Toleranzschwelle wird bei asymptomatischen erwachsenen Probanden auf in etwa 20-30g pro Tag geschätzt. (138,165,169) Bei Kindern führt diese Menge häufig zu einer Malabsorption. (19,161,171,175,178)

In Anbetracht dieser Ergebnisse vermuten wir, dass es sich bei dieser Form der Kohlenhydratintoleranz um eine Überschreitung der Aufnahmegrenze handelt, welche

jedoch nur bei Personen mit einer herabgesetzten Wahrnehmungsschwelle Beschwerden hervorruft. Daher erzielt eine Reduktion von fruktosehaltigen Nahrungsmitteln, im speziellen von Getränken mit einem hohen Fruktose-Glukose-Verhältnis, bei vielen Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen eine Verbesserung ihrer Symptomatik. Dies deckt sich mit anderen Studien, die zeigen, dass eine Fruktosekarenz bei vielen Patienten ebenfalls zu einer Verbesserung ihrer allgemeinen Lebensqualität führt. (29) Da sich die Berichte über die weitreichenden Folgen einer fruktosereichen Ernährung häufen, sollte dringend von einem übermäßigen Konsum abgeraten werden. (57–59)

#### **4.5 Limitationen der Studie**

Aufgrund der Evaluierung mittels nicht geblindeter Interviews konnten wir einen Confounding-Effekt durch den Befragenden nicht ausschließen. Eine gewisse Rolle dürfte auch der „Placebo-Effekt“ der Ernährungsumstellung spielen. Jedoch wurden durch gezielte Ernährungsanamnesen und eine vorherige Aufklärung bezüglich des Hintergrunds der Studie versucht, dem entgegenzuwirken. Zudem ist die psychosomatische Komponente bei Ernährungsumstellungen schwer zu überprüfen. Dennoch sollte das subjektive Empfinden der Patienten bei der Therapiewahl im Vordergrund stehen, weshalb wir die Sinnhaftigkeit der Diät in den Vordergrund gestellt haben. Aufgrund einer limitierten Probandenzahl beschränkt sich die statistische Auswertung auf deskriptive Verfahren.

## **4.6 Conclusio**

In unserer Studienpopulation zeigte sich, dass Laktoseintoleranz bei Kindern ab dem 4. Lebensjahr eine mögliche Ursache für rezidivierende Bauchschmerzen ist. Die Symptome treten unabhängig von Alter oder Geschlecht auf und können durch eine Laktosediat gut kontrolliert werden. Dennoch sollte aufgrund des hohen Calciumbedarfs von Kindern auf einen kompletten Verzicht von Milchprodukten abgesehen werden. Ab einem Konsum von etwa einem Glas Milch pro Tag (dies entspricht in etwa 15g Laktose) wird eine Umstellung auf laktosearme Milchprodukte empfohlen.

Bei Kindern sollte vor allem im Alter von 4-7 Jahren eine Fruktosemalabsorption als mögliche Ursache für rezidivierende Bauchschmerzen in Betracht gezogen werden. Die Beschwerden werden jedoch stark von der individuellen Wahrnehmungsschwelle für Dehnungsreize des Gastrointestinaltrakts bestimmt. Der Erfolg einer Fruktosediat ist ebenfalls von dem Auftreten einer Symptomatik während der Testung abhängig. Die Fruktosemenge, ab der eine Malabsorption auftritt, hängt mit Alter und Gewicht der Patienten zusammen. Eine Vermeidung von Nahrungsmitteln mit einem hohen Fruktose-Glukose-Verhältnis kann zu einer Abnahme der Beschwerden führen. Jedoch sistieren im Laufe der Zeit die Symptome trotz einer bestehenden Malabsorption meist von selbst. Dennoch muss aufgrund von möglichen Langzeitfolgen von einem übermäßigen Konsum abgeraten, werden.

Für die Diagnostik zeigte sich sowohl Laktose- als auch Fruktose-Belastungstest hilfreich. In Anbetracht unserer Ergebnisse stellt sich die Frage, ob zur Erzielung größtmöglicher Sensitivität und Spezifität nicht eine exakt gewichtsbezogene Testdosis verabreicht werden sollte. Eine derartige vergleichende Studie (25/50g vs. exakt Körpergewicht-bezogene Menge) wäre dringend zu empfehlen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child*. 1958 Apr;33(168):165–70.
2. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2011;152(12):2729–38.
3. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1527–37.
4. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessl L. *Checkliste Pädiatrie*. 2011.
5. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1868–75.
6. Daniela Ramelow, Robert Griebler, Felix Hofmann, Katrin Unterweger, Ursula Mager, Rosemarie Felder-Puig WD. *Gesundheit und Gesundheitsverhalten von österreichischen Schülern und Schülerinnen, Ergebnisse des WHO-HBSC-Survey 2010*. 2010.
7. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis P a. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):220–6.
8. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B, Stein A. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: results of a large, population-based study. *Pediatrics*. 2005 Jul;116(1):46–50.
9. Walker LS, Guite JW, Duke M, Barnard JA, Greene JW. Recurrent abdominal pain: A potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J Pediatr*. 1998;123(6):1010–5.
10. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6013.
11. Størdal K, Nygaard E a, Bentsen B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr*. 2001;90:638–42.
12. EL-MATARY W, SPRAY C, SANDHU B. Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr*. Springer; 2004;163(10):584–8.
13. Hyams JS, Treem WR, Justinich CJ, Davis P, Shoup M, Burke G. Characterization of symptoms in children with recurrent abdominal pain: resemblance to irritable bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;20(7):209–14.
14. Croffie JM, Fitzgerald JF, Chong SK. Recurrent abdominal pain in children--a retrospective study of outcome in a group referred to a pediatric gastroenterology practice. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(5):267—274.
15. Gijsbers CFM, Benninga M, Büller H. Clinical and laboratory findings in 220 children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr*. 2011;100:1028–32.
16. Wächtershäuser a, Stein JM. Nutritional factors and nutritional therapy for irritable bowel syndrome - What is worthwhile. *Z Gastroenterol*. 2008 Mar;46(3):279–91.
17. Carlson MJ, Moore CE, Singh RJ, Tsai C, Shulman R, Chumpitazi BP. Diet-Induced Gastrointestinal (GI) Symptoms in Children With Childhood Abdominal Pain-Related Functional Gastrointestinal Disorders (APFGIDs): Identification of Foods and Impact on Quality of Life (QOL). *Gastroenterology*. AGA; 140(5):S – 746.
18. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, Northcutt AR, Heath AT, Kapke GF, et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome Criteria. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1279–82.
19. Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):165–74.
20. Lebenthal E, Rossi TM, Nord KS, Branski D. Recurrent abdominal pain and lactose absorption in children. *Pediatrics*. 1981;67(6):828–32.

21. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):2046–50.
22. Wilder-Smith CH, Materna a, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(11):1074–83.
23. Yang J, Fox M, Cong Y, Chu H, Zheng X, Long Y, et al. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhoea: The roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(November):302–11.
24. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* Nature Publishing Group; 2012;107(5):657–66; quiz 667.
25. Winter B, Nothjunge J, Stern M. Wasserstoff (H<sub>2</sub>)-Atemtest nach Laktosebelastung bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen. *Klin Pädiatrie.* 1990;202:413–6.
26. Liebman WM. Recurrent abdominal pain in children: lactose and sucrose intolerance, a prospective study. *Pediatrics.* 1979;64(1):43–5.
27. Gijsbers CFM, Kneepkens CMF, Büller H a. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr.* 2012 Sep;101(9):e411–5.
28. Escobar M a, Lustig D, Pflugeisen BM, Amoroso PJ, Sherif D, Saeed R, et al. Fructose intolerance/malabsorption and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Apr;58(4):498–501.
29. P. Wintermeyer , M. Baur , D. Pilic , A. Schmidt-Choudhury, M. Zilbauer SW. Fructose Malabsorption in Children with Recurrent Abdominal Pain : Positive E ff ects of Dietary Treatment Fruktosemalabsorption bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen : positive E ff ekte der Di ä t. *Klin ische Padiatr.* 2012;224:17–21.
30. Barr RG, Levine MD, Watkins JB. Recurrent Abdominal Pain of Childhood Due to Lactose Intolerance. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 1979 Jun 28;300(26):1449–52.
31. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, Voos N, Henneböhl G, Siemer ML, et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC Pediatr.* 2014 Jan;14:59.
32. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr.* 2006 Oct;25(5):824–31.
33. Litschauer-Poursadrollah M, El-Sayad S, Wantke F, Fellingner C, Jarisch R. Abdominal spasms, meteorism, diarrhea: fructose intolerance, lactose intolerance or IBS. *Wien Med Wochenschr.* 2012 Dec;162(23-24):506–12.
34. S SHEPHERD, I WILLETT, D FONE PG. The value of the “fructose malabsorption” (FM) diet and the fructose breath hydrogen test in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(s4):A260–85.
35. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1279–86.
36. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(SUPPL. 3):119–21.
37. Delvaux M. Alterations of sensori-motor functions of the digestive tract in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Aug;18(4):747—771.
38. Akiho H, Ihara E, Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(3):97–105.
39. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):252–8.
40. Scaldaferri F, Nardone O, Lopetuso LR, Petito V, Bibbò S, Laterza L, et al. Intestinal gas production and gastrointestinal symptoms: from pathogenesis to clinical implication. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2(Suppl 2):2–10.
41. Leiß O. Diätetische Therapie bei Kohlenhydratmalabsorption und Laktoseintoleranz. *Aktuel Ernährungsmed.* 2005 Apr;30(2):75–87.
42. Mönnikes H, Schmidtman M. Irritable bowel disease with flatulence: is the breath test for carbohydrate malabsorption obligatory? *Pro. Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Sep;134(37):1828.

43. Lembcke B. Irritable bowel disease with flatulence: is the breath test for carbohydrate malabsorption obligatory? *Contra. Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Sep;134(37):1829.
44. Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Tötterman N, Lindahl H, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut.* 2004;53:1571–6.
45. Welsh JD, Poley JR, Bhatia M, Stevenson DE. Intestinal disaccharidase activities in relation to age, race, and mucosal damage. *Gastroenterology.* 1978;75:847–55.
46. Chapter 6 Adaptation of lactose-maldigesting individuals to milk and milk products. *Am J Clin Nutr.* 1988 Oct 1;48(4).
47. Almon R, Sjöström M, Nilsson T k. Lactase non-persistence as a determinant of milk avoidance and calcium intake in children and adolescents. *J Nutr Science.* 2013;2(26):1–5.
48. Laaksonen MML, Mikkilä V, Räsänen L, Rontu R, Lehtimäki TJ, Viikari JS a, et al. Genetic lactase non-persistence, consumption of milk products and intakes of milk nutrients in Finns from childhood to young adulthood. *Br J Nutr.* 2009;102:8–17.
49. Lehtimäki T, Hemminki J, Rontu R, Mikkilä V, Räsänen L, Laaksonen M, et al. The Effects of Adult-type Hypolactasia on Body Height Growth and Dietary Calcium Intake From Childhood into Young Adulthood: A 21-year follow-up study--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1553–9.
50. Koek WNH, van Meurs JB, van der Eerden BCJ, Rivadeneira F, Zillikens MC, Hofman A, et al. The T-13910C polymorphism in the lactase phlorizin hydrolase gene is associated with differences in serum calcium levels and calcium intake. *J Bone Miner Res.* 2010 Sep;25(9):1980–7.
51. Herold G. *Innere Medizin.* 2015.
52. Jones HF, Burt E, Dowling K, Davidson G, Brooks D a, Butler RN. Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 May;52(5):581–4.
53. Jones HF, Butler RN, Moore DJ, Brooks D a. Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management. *Nutr Rev.* 2013 May;71(5):300–9.
54. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr.* 2009 Jun;139(6):1228S – 1235S.
55. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med.* 2008 Jan;10(7):160.
56. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011 Aug;51(7):583–92.
57. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain : A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:274–88.
58. Stanhope KL, Havel PJ. Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6).
59. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *J Physiol.* 2013;591(Pt 2):401–14.
60. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;6(7):765–71.
61. Whittier EO. Lactose and its Utilization: A Review. *J Dairy Sci.* 1944 Jul;27(7):505–37.
62. Plimmer R. On the presence of lactase in the intestines of animals and on the adaptation of the intestine to lactose. *J Physiol.* 1906;35(1-2):20–31.
63. Holzel A, Schwarz V, Sutcliffe K. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet.* 1959;273(7083):30.
64. Sahi T, Isokoski M. RECESSIVE INHERITANCE OF ADULT-TYPE LACTOSE MALABSORPTION. *Lancet.* 1973;302(7833):823–6.

65. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. *Biochim Biophys Acta*. 2005 May 25;1723(1-3):19–32.
66. Enattah NS, Trudeau A, Pimenoff V, Maiuri L, Auricchio S, Greco L, et al. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep;81(3):615–25.
67. Heinrich P c., Müller M, Graeve L. *Biochemie und Pathobiochemie*. 9. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. 48; 766ff. p.
68. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R. *Duale Reihe Biochemie*. 3. Auflage. Thieme Verlag; 2012. 200-202 p.
69. Harrington LK, Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract*. 2008 Oct;62(10):1541–6.
70. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: A critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (C/T-13910 polymorphism) results. *Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice*. 2014;
71. Koop I. *Gastroenterologie compact*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2010. 546 p.
72. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. 6. Auflage. Böhm M, Hallek M, Schmiegel W, editors. Elsevier GmbH, München; 2009. 901-902 p.
73. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, Dossenbach-Glaninger A, Fuchs D, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin Chim Acta*. 2007;383:91–6.
74. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):471–80.
75. Barness LA, Mauer AM, Anderson AS, Dallman PR, Forbes GB, Nichols BL, et al. The Practical Significance of Lactose Intolerance in Children. *Pediatrics*. 1978;62:240–5.
76. Tolliver B a, Jackson MS, Jackson KL, Barnett ED, Chastang JF, DiPalma J a. Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel? *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):15–7.
77. Köppen H. *Gastroenterologie für die Praxis*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2010. 194ff. p.
78. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br J Nutr*. 2010;104:900–7.
79. Ingram CJ, Mulcare C a, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009 Jan;124(6):579–91.
80. Kuokkanen M, Kokkonen J. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene ( LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am J Hum Genet*. 2006;78:339–44.
81. Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child*. 1983;58:246–52.
82. Torniaainen S, Freddara R, Routi T, Gijsbers C, Catassi C, Höglund P, et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol*. 2009 Jan;9:8.
83. Auricchio S, Rubino A, Mürset G. Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus, and newborn. *Pediatrics*. 1965;(June 1965).
84. MacLean WC, Fink BB. Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance. *J Pediatr*. 1980 Sep;97(3):383—388.
85. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, et al. Preterm Milk Oligosaccharides During the First Month of Lactation. *Pediatrics*. 2011;128:e1520–31.
86. Goda T, Yasutake H. Lactase-phlorizin hydrolase and sucrase-isomaltase genes are expressed differently along the villus-crypt axis of rat jejunum. *J Nutr*. 1999;(November 1998):1107–13.
87. Maffei HVL, Metz G, Bampoe V, Shiner M, Herman S, Brook CGD. Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test, in infants and children with chronic diarrhoea. *Arch Dis Child*. 1977;52:766–71.

88. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia. *EFSA J.* 2010;8(9):1–29.
89. Davidson GP, Robb TA. Value of breath hydrogen analysis in management of diarrheal illness in childhood: comparison with duodenal biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:381–7.
90. Nichols BL, Dudley M a, Nichols VN, Putman M, Avery SE, Fraley JK, et al. Effects of malnutrition on expression and activity of lactase in children. *Gastroenterology.* 1997 Mar;112(3):742–51.
91. Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, et al. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol.* 2003 Nov 1;552(Pt 3):823–32.
92. KRASINSKI SD, ESTRADA G, YEH K-Y, YEH M, TRABER PG, RINGS EHHM, et al. Transcriptional regulation of intestinal hydrolase biosynthesis during postnatal development in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. American Physiological Society;* 1994;30(4):G584–G584.
93. Fang L, Ahn J, Wodziak D, Sibley E. The human lactase persistence-associated SNP– 13910\* T enables in vivo functional persistence of lactase promoter–reporter transgene expression. *Hum Genet.* 2012;131(7):1153–9.
94. Harrison M, Walker-Smith J a. Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, disaccharidase activity, and lactose tolerance tests. *Gut.* 1977;18(August 1976):48–52.
95. Langman JM, Rowland R. Activity of duodenal disaccharidases in relation to normal and abnormal mucosal morphology. *J Clin Pathol.* 1990 Jul 1;43(7):537–40.
96. Freund JN, Duluc I, Foltzer-Jourdainne C, Gosse F, Raul F. Specific expression of lactase in the jejunum and colon during postnatal development and hormone treatments in the rat. *Biochem J.* 1990 May 15;268(1):99–103.
97. Duluc I, Jost B, Freund JN. Multiple levels of control of the stage- and region-specific expression of rat intestinal lactase. *J Cell Biol.* 1993 Dec;123(6 Pt 1):1577–86.
98. Leese H, Semenza G. On the identity between the small intestinal enzymes phlorizin hydrolase and glycosylceramidase. *J Biol Chem.* 1973;248:8170–3.
99. Zecca L, Mesonero JE, Stutz a, Poirée JC, Giudicelli J, Cursio R, et al. Intestinal lactase-phlorizin hydrolase (LPH): the two catalytic sites; the role of the pancreas in pro-LPH maturation. *FEBS Lett.* 1998 Sep 18;435(2-3):225–8.
100. Arribas JC, Herrero a G, Martín-Lomas M, Cañada FJ, He S, Withers SG. Differential mechanism-based labeling and unequivocal activity assignment of the two active sites of intestinal lactase/phlorizin hydrolase. *Eur J Biochem.* 2000 Dec;267(24):6996–7005.
101. Boll W, Wagner P, Mantei N. Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase. *Am J Hum Genet.* 1991 May;48(5):889–902.
102. Naim HY, Sterchi EE, Lentze MJ. Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells. *Biochem J.* 1987 Jan 15;241(2):427–34.
103. Mantei N, Villa M, Enzler T, Wacker H. Complete primary structure of human and rabbit lactase-phlorizin hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme. *EMBO J.* 1988;7(9):2705–13.
104. Jacob R, Peters K, Naim HY. The prosequence of human lactase-phlorizin hydrolase modulates the folding of the mature enzyme. *J Biol Chem.* 2002 Mar 8;277(10):8217–25.
105. Naim HY, Jacob R, Naim H, Sambrook JF, Gething MJ. The pro region of human intestinal lactase-phlorizin hydrolase. *J Biol Chem.* 1994 Oct 28;269(43):26933–43.
106. Rossi M, Maiuri L, Fusco MI, Salvati VM, Fuccio a, Auricchio S, et al. Lactase persistence versus decline in human adults: multifactorial events are involved in down-regulation after weaning. *Gastroenterology.* 1997 May;112(5):1506–14.
107. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou C. arly feeding, feeding tolerance, and lactase activity in preterm infants. :645–9.
108. Keusch G, Troncale F. Lactase deficiency in Thailand: effect of prolonged lactose feeding. *Am J ....* 1969;(5):638–41.

109. Lebenthal E, Antonowicz I, Shwachman H. Correlation of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(6):595–600.
110. Keusch GT, Troncale FJ, Miller LH, Promadhat V, Anderson PR. Acquired lactose malabsorption in Thai children. *Pediatrics.* 1969;43(4):540–5.
111. Sahi T, Launiala K. More evidence for the recessive inheritance of selective adult type lactose malabsorption. *Gastroenterology.* 1977;73(2):231–2.
112. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233–7.
113. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjöström H. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1686–94.
114. Kuokkanen M, Ennath N, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003 May 1;52(5):647–52.
115. Olds LC, Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Hum Mol Genet.* 2003 Sep 15;12(18):2333–40.
116. Leonardi M, Gerbault P, Thomas MG, Burger J. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *Int Dairy J.* Elsevier Ltd; 2012;22(2):88–97.
117. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake J a, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004 Jun;74(6):1111–20.
118. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Natl Acad Sci United States Am.* 2007 Mar 6;104(10):3736–41.
119. Itan Y, Powell A, Beaumont M a, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol.* 2009 Aug;5(8):e1000491.
120. MYLES S, BOUZEKRI N, HAVERFIELD E, CHERKAOUI M, DUGOUJON J-M, WARD R. Genetic evidence in support of a shared Eurasian-North African dairying origin. *Hum Genet.* Springer; 2005;117(1):34–42.
121. INGRAM CJE, ELAMIN MF, MULCARE CA, WEALE ME, TAREKEGN A, OLJIRA RAGA T, et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa : multiple causes for lactase persistence? *Hum Genet.* Springer; 2007;120(6):779–88.
122. Enattah N, Jensen T, Nielsen M. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *Am J Hum Genet.* 2008;82:57–72.
123. Tishkoff S a, Reed F a, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):31–40.
124. Rasinperä H, Kuokkanen M, Kolho K, Lindahl H, Ennath N, Savilathi E, et al. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1658–9.
125. Maiuri L, Rossi M, Raia V, Paparo F, Coletta S, Mazzeo F, et al. Morphological method for the diagnosis of human adult type hypolactasia. *Gut.* 1994 Aug 1;35(8):1042–6.
126. Enattah N-S, Kuokkanen M, Forsblom C, Natah S, Oksanen A, Jarvela I, et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 7;13(25):3508–12.
127. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:371–6.
128. Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, et al. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366:863–77.
129. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips a D, Poulter M, Clay P, et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology.* 1998 Jun;114(6):1230–6.
130. Keane R, O’Grady JG, Sheil J, Stevens FM, Egan-Mitchell B, McNicholl B, et al. Intestinal lactase, sucrase and alkaline phosphatase in relation to age, sex and site of intestinal biopsy in 477 Irish subjects. *J Clin Pathol.* 1983;36:74–7.

131. CHANG M-H, HSU H-Y, CHEN C-J, LEE C-H, HSU J-Y. Lactose malabsorption and small-intestinal lactase in normal Chinese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Lippincott Williams & Wilkins; 1987;6(3):369–72.
132. Kolho KL, Savilahti E. Ethnic differences in intestinal disaccharidase values in children in Finland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(3):283–7.
133. Nose O, Iida Y, Kai H, Harada T, Ogawa M, Yabuuchi H. Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. Prevalence of lactose malabsorption in Japanese children and adults. *Arch Dis Child.* 1979;54:436–40.
134. Yang Y, He M, Cui H, Bian L, Wang Z. The prevalence of lactase deficiency and lactose intolerance in Chinese children of different ages. *Chin Med J (Engl).* 2000;113(12):1129—1132.
135. Marton a., Xue X, Szilagyi a. Meta-analysis: The diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(June):429–40.
136. Timothy J. Wilt MD, Aasma Shaukat MD, Tatyana Shamiyan MD, Brent C. Taylor PD, Roderick MacDonald J, Tacklind J, et al. Methods of Systematic Review and the Prevalence of Lactose Intolerance and Differences by Race, Ethnicity, and Age. NIH Consensus Development Conference. 2010. p. 59–64.
137. Goebel-Stengel M, Stengel A, Schmidtman M, van der Voort I, Kobelt P, Mönnikes H. Unclear abdominal discomfort: Pivotal role of carbohydrate malabsorption. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(2):228–35.
138. Ladas SD, Grammenos I, Tassios PS, Raptis S a. Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. *Dig Dis Sci.* 2000 Dec;45(12):2357–62.
139. Usai-Satta P. Letter: a physiological dose of lactose and fructose is necessary to demonstrate intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:899–903.
140. Gasbarrini a., Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Stefano MDI, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: The Rome consensus conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1–3.
141. Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics--recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol.* 2005 Sep;43(9):1071–90.
142. DUNCAN A, PARK RPR, LEE FD, RUSSELL RI. A retrospective assessment of the clinical value of jejunal disaccharidase analysis. *Scand J Gastroenterol. Informa;* 1994;29(12):1111–6.
143. Douwes AC, Fernandes J, Degenhart HJ. Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H<sub>2</sub> measurement. *Arch Dis Child.* 1978 Dec 1;53(12):939–42.
144. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1994;202:26—35.
145. Ford RP, Menzies IS, Phillips A D, Walker-Smith J a, Turner MW. Intestinal sugar permeability: relationship to diarrhoeal disease and small bowel morphology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4(4):568–74.
146. Mummah S, Oelrich B, Hope J. Effect of Raw Milk on Lactose Intolerance: A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann Fam ...* 2014;12(2):134–41.
147. Suarez FL, Savaiano D a, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med.* 1995;333(1):1–4.
148. GREMSE DA, GREER AS, VACIK J, DIPALMA JA. Abdominal pain associated with lactose ingestion in children with lactose intolerance. *Clin Pediatr (Phila).* Sage Publications; 2003;42(4):341–5.
149. 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;41:632–5.
150. Hertzler SR, Savaiano D a. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:232–6.
151. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):349–63.
152. Hanover L, White J. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(suppl):724–32.

153. BARROSOEN JM. COMMISSION REGULATION (EU) No 536/2013. Off J Eur Union. 2013;L 160/4–160/8.
154. Wolever TMS. Physiological mechanisms and observed health impacts related to the glycaemic index: some observations. *Int J Obes*. 2006;30:S72–8.
155. Shi X, Schedl HP, Summers RM, Lambert GP, Chang RT, Xia T, et al. Fructose transport mechanisms in humans. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1171–9.
156. Barone S, Fussell SL, Singh AK, Lucas F, Xu J, Kim C, et al. Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension. *J Biol Chem*. 2009 Feb 20;284(8):5056–66.
157. Ferraris RP. Dietary and developmental regulation of intestinal sugar transport. *Biochem J*. 2001 Dec 1;360(Pt 2):265–76.
158. Monteiro I, Jiang L, Ferraris R. Dietary modulation of intestinal fructose transport and GLUT5 mRNA expression in hypothyroid rat pups. *J Pediatr* .... 1999;29(November 1999):563–70.
159. Davidson NO, Hausman AM, Ifkovits CA, Buse JB, Gould GW, Burant CF, et al. Human intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1992 Mar 1;262(3):C795–800.
160. 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. *J Clin Invest*. 1996 Nov 15;98(10):2398–402.
161. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology*. 1988;95(3):694–700.
162. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut*. 1986 Oct;27(10):1161–8.
163. Fine K, Santa Ana C, Porter J, Fordtrans J. Mechanism by which glucose stimulates the passive absorption of small solutes by the human jejunum in vivo. *Gastroenterology*. 1994;107(2):389–95.
164. Hoekstra J, Aker J van den. Facilitating effect of amino acids on fructose and sorbitol absorption in children. *J Pediatr* .... 1996;23(2):118–24.
165. Truswell A, Seach J, Thorburn A. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:1424–30.
166. Nelis GF, Vermeeren M a, Jansen W. Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):1016–20.
167. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Sep;47(3):303–8.
168. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child*. 1984 Aug;59(8):735–8.
169. Satish RSC, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):959–63.
170. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1771–7.
171. Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SSC. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Mar;42(3):233–8.
172. Skoog S, Bharucha A, Zinsmeister A. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol* .... 2008;20(5):505–11.
173. Ravich W, THOMAS M, Bayless T. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology*. American Gastroenterological Association; 1983;84(1):26–9.
174. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*. 2011;300:202–6.
175. Choi Y, Johlin FC, Summers R, Jackson M, Rao S. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1348–53.

176. Hoekstra J, Van Kempen A, Bijl S, Kneepkens CMF. Fructose breath hydrogen. *Arch Dis Child*. 1993;68(4):136–8.
177. Lozinsky AC, Boé C, Palmero R, Fagundes-Neto U. Fructose malabsorption in children with functional digestive disorders. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):226–30.
178. Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: Comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci*. 1997;42(12):2591–8.
179. Tsampalieros a, Beauchamp J, Boland M, Mack DR. Dietary fructose intolerance in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2008 Dec;93(12):1078.
180. Hyman PE, Milla PJ, Benninga M a, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(5):1519–26.
181. Hoekstra JH. Toddler diarrhoea: more a nutritional disorder than a disease. *Arch Dis Child*. 1998 Jul;79(1):2–5.
182. Weaver LT, Steiner H. The bowel habit of young children. *Arch Dis Child*. 1984;59:649–52.
183. Hoekstra JH, van den Aker JH, Ghos YF, Hartemink R, Kneepkens CM. Fluid intake and industrial processing in apple juice induced chronic non-specific diarrhoea. *Arch Dis Child*. 1995;73:126–30.
184. Smith M, Davis M, Chasalow F, Lifshitz F. Carbohydrate absorption from fruit juice in young children. *Pediatrics*. 1995;95:340–4.
185. NOBIGROT T, CHASALOW FI, LIFSHITZ F. Carbohydrate absorption from one serving of fruit juice in young children : Age and carbohydrate composition effects. *J Am Coll Nutr. American College of Nutrition*; 1997;16(2):152–8.
186. Duro D, Rising R, Cedillo M, Lifshitz F. Association Between Infantile Colic and Carbohydrate Malabsorption From Fruit Juices in Infancy. *Pediatrics*. 2002 May 1;109(5):797–805.
187. Hyams JS, Etienne NL, Leichtner AM, Theuer RC. Carbohydrate Malabsorption Following Fruit Juice Ingestion in Young Children. *Pediatrics*. 1988;82:64.
188. KNEEPKENS CMF, JAKOBS C, DOUWES AC. Apple juice, fructose, and chronic nonspecific diarrhoea. *Eur J Pediatr. Springer*; 1989;148(6):571–3.
189. HOEKSTRA JH. Fructose breath hydrogen tests in infants with chronic non-specific diarrhoea. *Eur J Pediatr. Springer*; 1995;154(5):362–4.
190. Powell CVE, Jenkins HR. Toddler diarrhoea: is it a useful diagnostic label? *Arch Dis Child*. 2012 Jan;97(1):84–6.
191. KNEEPKENS CMF, HOEKSTRA JH. Chronic nonspecific diarrhea of childhood : Pathophysiology and management. *Pediatr Clin North Am. Elsevier*; 1996;43(2):375–90.
192. Shaw A, Davies G. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28:208–16.