

Universitätsmedizin Rostock

Kinder- und Jugendklinik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz

Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz

Stellenwert von Wasserstoff- und Methanatemtests sowie von Blutzuckertests bei der Diagnostik von Laktose- und Fruktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Christof Schneider, geb. am 20.08.1988 in Öhringen

aus Ludwigsburg

Rostock, 2021

Dekan:

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger, MBA

Gutachter:

Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Universität Rostock, Kinder- und Jugendklinik

Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Universität Rostock, Zentrum für Innere Medizin

Prof. Dr. med. Carsten Posovszky, Kinderspital Zürich, Gastroenterologie und Ernährung

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Fruktosemalabsorption	6
1.2.1 Epidemiologie	6
1.2.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik	7
1.2.3 Diagnostik	10
1.2.4 Therapie.....	11
1.3 Laktosemalabsorption	12
1.3.1 Epidemiologie	12
1.3.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik	12
1.3.3 Diagnostik	15
1.3.4 Therapie.....	16
II. Stand der Forschung.....	18
2.1 Diagnostik der Fruktosemalabsorption.....	18
2.2 Diagnostik der Laktosemalabsorption	20
2.3 Hypothesen, Ziele und Fragestellungen	22
III. Methoden und Materialien	24
3.1 Studiendesign	24
3.2 Patientenkollektiv	24
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.4 H ₂ - und CH ₄ -Atemtest.....	26
3.5 Blutzuckertest	27
3.6 Symptomerfassung	27
3.7 Statistik.....	27
3.8 Ethik.....	28
IV. Ergebnisse.....	29
4.1 Zusammenfassung der Kohorte: Alters- und Geschlechtsverteilung.....	29
4.2 Fruktosemalabsorption	35
4.2.1 Atemtest.....	35
4.2.2 Blutzuckertest.....	37
4.2.3 Symptome.....	38
4.2.4 Diagnostische Qualität	39

4.3 Laktosemalabsorption	40
4.3.1 Atemtest.....	40
4.3.2 Blutzuckertest.....	41
4.3.3 Symptome.....	42
4.3.4 Diagnostische Qualität	43
4.4 Diagnostikalgorithmien bei Kohlenhydratmalabsorption	43
V. Diskussion	46
5.1 Aussagekraft der Tests bei Fruktosemalabsorption	46
5.2 Aussagekraft der Tests bei Laktosemalabsorption	49
5.3 Altersverteilung von H₂-/CH₄-Atemtests, Blutzuckertests und von CH₄-Ausgangswerten	51
5.4 Vergleich zwischen Laktose- und Fruktosemalabsorption	52
5.5 Stärken und Schwächen unserer Studie	54
VI. Zusammenfassung	55
VII. Literaturverzeichnis	57
VIII. Anhang	62
8.1 Abkürzungsverzeichnis	62
8.2 Abbildungsverzeichnis	63
8.3 Tabellenverzeichnis	64
8.4 Eidesstattliche Erklärung	65
8.5 Danksagung	66
8.6 Publikationen	67
8.7 Thesen	68

I. Einleitung

1.1 Hintergrund

Eine Kohlenhydratmalabsorption und -intoleranz wird bei Kindern und Jugendlichen oft als Ursache von nahrungsmittelabhängigen chronischen abdominellen Schmerzen angesehen. Jedoch variiert die klinische Manifestation von Kohlenhydratmalabsorption und -intoleranz bei Kindern von unspezifischen Symptomen wie wiederkehrenden Bauchschmerzen („recurrent abdominal pain“, RAP) bis hin zu Blähungen, Übelkeit, Flatulenz und Diarrhoe¹⁻³. Die Kohlenhydratmalabsorption ist definiert durch einen pathologischen Wasserstoff (H₂)-Atemtest („hydrogen breath test“, HBT) nach der oralen Gabe einer bestimmten Menge des zu untersuchenden Kohlenhydrats. Die Kohlenhydratintoleranz ist im Gegensatz zu Kohlenhydratmalabsorption durch den Beginn von Symptomen nach der Applikation des entsprechenden Kohlenhydrats definiert^{4,5}. Da ähnliche Symptome auch durch andere, schwer verlaufende Magen-Darm-Erkrankungen verursacht werden können, ist eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung wichtig. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Wertigkeit nicht-invasiver Atemtests untersucht, welche eine besondere Rolle bei der Diagnostik der Kohlenhydratmalabsorption und anderer gastroenterologischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter spielen. Dabei wurde in einer Kohorte von Kindern und Jugendlichen untersucht, ob und wie die Diagnostik von Fruktose- und Laktosemalabsorption (LM, FM) mithilfe von parallelen Methan (CH₄)-Atemtests („methane breath test“, MBT) verbessert werden kann. Weiterhin wurden während der Atemtests auftretende Symptome (SYM) erfasst und zusätzlich parallel Blutzuckertests („blood sugar test“, BST) durchgeführt.

Fruktose ist ein Monosaccharid und wird weltweit immer häufiger als Süßungsmittel, als Zusatz zu Fertigprodukten (z. B. in Fruchtsäften und anderen Getränken) oder in Süßigkeiten verwendet. Schätzungsweise sind ca. 5% der Weltbevölkerung von FM betroffen⁶. Laktose hingegen ist ein nicht absorbierbares Disaccharid, welches normalerweise durch Laktase in Galaktose und Glukose hydrolysiert wird^{2,7}. Die Prävalenz der LM wird für Deutschland mit 16% angegeben, wobei weltweit ca. 2/3 der Bevölkerung betroffen sind⁸. Milchprodukte stellen eine wichtige Quelle von Kalzium, Vitamin D und anderen Nährstoffen dar. Da aber eine Vielzahl von Erwachsenen und Kindern mit fraglicher Laktoseintoleranz Milchprodukte meiden, nehmen sie mit der Nahrung möglicherweise zu wenige dieser essentiellen Nährstoffe auf⁷.

Atemtests zur Diagnostik einer LM und/oder FM beruhen auf folgendem Prinzip: Kohlenhydrate, welche nicht im Dünndarm absorbiert werden, gelangen in den Dickdarm und werden dort durch anaerobe Bakterien fermentiert. Dieser Prozess führt zur Entstehung von Gasen (H_2 , CH_4 , Kohlenstoffdioxid CO_2) und kurzkettigen Fettsäuren⁹. H_2 und CH_4 , die ausschließlich von anaeroben Bakterien und nicht von menschlichen Körperzellen produziert werden, diffundieren passiv in die Blutkapillaren und werden anschließend über die Atmung eliminiert. Durch diesen Mechanismus kann der Anteil der Gase letztendlich in der Ausatemluft via Gaschromatographie gemessen werden¹⁰. Die diagnostische Reliabilität von Atemtests bei Kohlenhydratmalabsorption inklusive der definierten Grenzwerte und der daraus resultierenden Sensitivität und Spezifität ist noch nicht klar definiert und ein weltweiter Konsensus fehlt^{11,12}.

Darüber hinaus konnte durch Studien gezeigt werden, dass bei funktionellen Darmerkrankungen das Einsetzen von Symptomen nach der Aufnahme eines Zuckers (Kohlenhydratintoleranz) scheinbar relevanter ist als ein pathologischer Atemtest (Kohlenhydratmalabsorption)⁴. Studien konnten eine fehlende Assoziation zwischen Malabsorption (positiver Atemtest) und dem Auftreten von Symptomen nach Fruktoseaufnahme (Intoleranz) zeigen⁵. Aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen Intoleranz und Malabsorption, ist es fraglich, inwieweit die Durchführung der Atemtests sinnvoll ist. Stattdessen könnte es sinnvoll sein, bei Patienten mit einer funktionellen, d.h. nicht organisch-bedingten gastrointestinalen Erkrankung einen symptom-basierten Provokationstest durchzuführen bevor mit diätetischen Maßnahmen begonnen wird¹³.

1.2 Fruktosemalabsorption

1.2.1 Epidemiologie

Eine primäre FM ist häufig, genaue Angaben schwanken je nach Quelle und Definition. Laut Rodeck et al. sind etwa 5% der Bevölkerung betroffen⁶; Ferraris et al. gehen von 34% bei gesunden Patienten aus¹⁴. Die Häufigkeit der FM ist bei Patienten mit funktionellen Darmerkrankungen, verglichen mit gesunden Patienten, erhöht^{4,14}. Die Prävalenz und Schwere einer FM ist direkt proportional zur diätetischen Aufnahmemenge von Fruktose und invers proportional zum Alter. Eine höhere Inzidenz von FM, durch HBT bestätigt, findet man bei Säuglingen (bis zu 90%) und bei Kleinkindern (bis zu 67%) mit hoher Fruktoseaufnahme¹⁴. Die Induktion von Symptomen nach der Aufnahme von Fruktose ist als Fruktoseintoleranz (FI) definiert. Bei Patienten mit einer funktionellen gastrointestinalen Störung (FGIS), ist diese

relevanter als eine FM⁴. Die Prävalenz der hereditären Fruktoseintoleranz (HFI) wird in Deutschland mit 1:20.000 angegeben¹⁵.

1.2.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Fruktose ist ein Monosaccharid welches durch GLUT-5, ein Transportprotein in der apikalen Zellmembran der Darmepithelzellen im Duodenum und Jejunum, selektiv mittels erleichterter passiver Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten durch die Zellmembran absorbiert wird. Anschließend wird Fruktose durch das Zytosol transportiert und durch das basolaterale Transportprotein GLUT-2 in das Blut abgegeben^{16,17}. Möglicherweise sind in der apikalen Zellmembran zusätzlich zu GLUT-5 andere Transportproteine, wie z. B. GLUT-2, an der Absorption von Fruktose beteiligt¹⁴. Abbildung 1 veranschaulicht die einzelnen beim Fruktosetransport im Darm beteiligten Transportproteine.

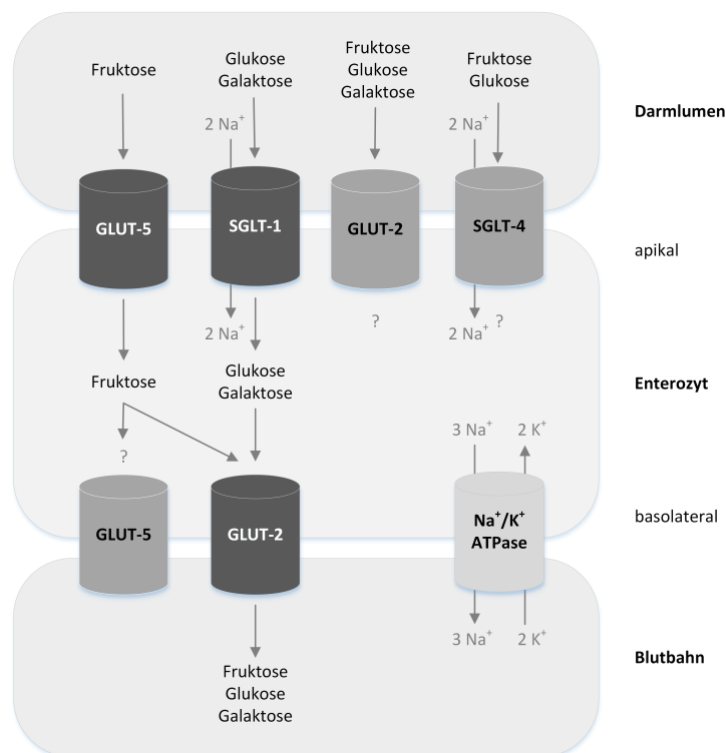


Abbildung 1. Intestinale Aufnahme von Fruktose, Glukose und Galaktose [modifiziert nach Ebert et al. 2016 und Schäfer et al. 2010]. Abkürzungen: GLUT-5: Fruktosetransporter, GLUT-2: Glukosetransporter Typ 2, SGLT-1/SGLT-4: Natriumabhängiger Glukosetransporter Typ 1 / Typ 4, Na⁺: Natrium, K⁺: Kalium, ATPase: Adenosintriphosphatase, Na⁺/K⁺-ATPase: Natrium-Kalium-Pumpe.

Kommt es zu einer Störung des Fruktoseaufnahme und -transportsystems, verbleibt die Fruktose, welche nicht im Dünndarm absorbiert wird, im Darmlumen und erhöht dort die Osmolarität. Dies führt einerseits zu einem Einstrom von Wasser in das Darmlumen und

andererseits zu einem Fermentationsprozess. Hierbei dient Fruktose als Substrat für Bakterien im Kolon¹². Es entstehen H₂, CH₄, CO₂ und kurzkettige Fettsäuren durch die anaerobe bakterielle Flora^{9,18}. Dieser Fermentationsprozess wird durch mehrere Faktoren beeinflusst¹⁹:

- chemische Zusammensetzung der Kohlenhydrate
- Partikelgröße pflanzlicher Polysaccharide
- pH-Wert im Kolon
- Eintrittsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate
- Quantität und Qualität der Bakterienflora im Kolon

H₂ und CH₄ werden nicht von menschlichen Körperzellen produziert. Die entstandenen Gase diffundieren passiv aufgrund des Partialdruckunterschieds vom Darmlumen in die Blutkapillaren und werden anschließend über die Atmung eliminiert²⁰. Das Gleichgewicht intraluminaler Gase zwischen Darm und Blut hängt von den folgenden drei Faktoren ab: dem Partialdruck, dem Diffusionsvermögen und der Dauer der Exposition²⁰. Letztendlich sorgt der erhöhte Füllungszustand im Darm für eine gesteigerte Darmperistaltik und einen Dehnungsreiz, was sich wiederum in Form von abdominellen Schmerzen äußern kann. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer Fruktoseunverträglichkeit kann es nach dem Verzehr fruktosehaltiger Nahrungsmittel zu wässrigen Durchfällen (z. B. „Apfelsaftdiarrhoe“), Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen^{1,15,21,22}. Der schematische Ablauf von der Symptom- und Gasentstehung bei Kohlenhydratmalabsorption ist in Abbildung 2 dargestellt.

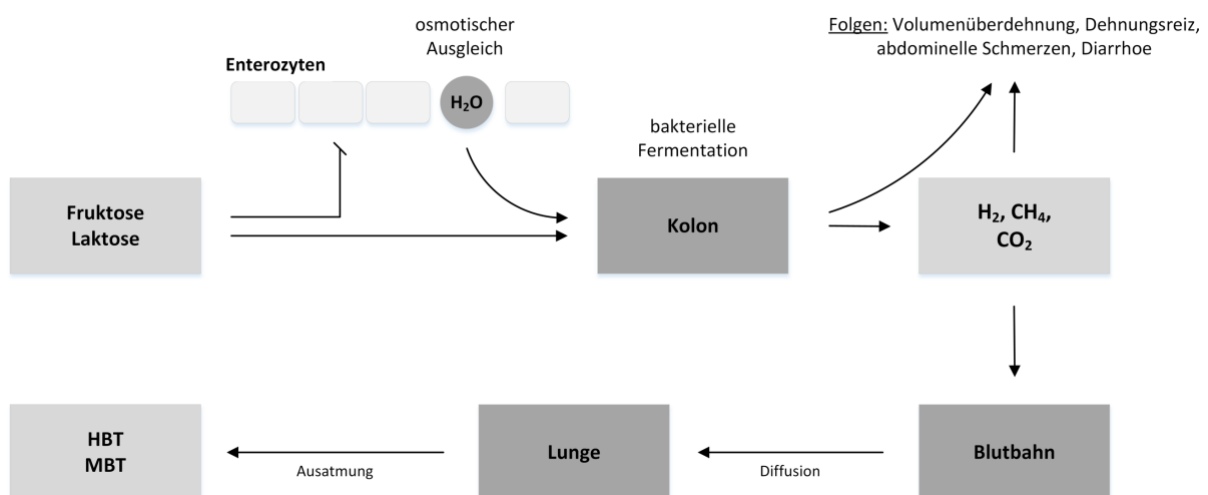


Abbildung 2. Pathomechanismus der Symptom- und Gasentstehung bei Fruktose und Laktosemalabsorption [nach Stein et al. 2006]. Abkürzungen: H₂O: Wasser, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan, CO₂: Kohlenstoffdioxid, HBT: Wasserstoffatemtest, MBT: Methanatemtest.

Es gibt verschiedene Formen der Fruktoseunverträglichkeit: Die FM unterteilt man in eine primäre Form (z. B. aufgrund einer Störung des Fruktose-Transporters GLUT-5) und eine sekundäre Form (z. B. aufgrund von gastrointestinalen Erkrankungen). Die FM wird auf Basis eines pathologischen HBT diagnostiziert¹⁵. Treten nach Fruktoseaufnahme gastrointestinale Symptome auf, spricht man von einer Fruktoseintoleranz. Diese gilt es von einer erblich bedingten Form der Fruktoseunverträglichkeit, der sogenannten HFI, zu unterscheiden.

Die typischen Symptome einer Malabsorption im Mausmodell kann z. B. durch eine Deletion von GLUT-5 ausgelöst werden. Diese Deletion führt zu einer signifikant verringerten Aufnahme von Fruktose im Dünndarm²³. Paradoxe Weise zeigte aber die Studie von Ferraris et al., dass FM bei erwachsenen Menschen nicht mit der Expression von GLUT-2 und GLUT-5 assoziiert ist¹⁴. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine simultane Aufnahme von Glukose die Fruktoseaufnahme erhöht und gastrointestinale Symptome verhindern kann. Der Pathomechanismus für diesen absorptionsverstärkenden Effekt ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise kann eine durch Glukose induzierte Absorption von Wasser zu einer passiven Absorption von Fruktose führen. Alternativ könnte ein glukoseabhängiges Fruktose-Co-Transportsystem dafür verantwortlich sein: Nach Glukoseaufnahme wurde in der apikalen Zellmembran eine erhöhte Expression von GLUT-2 bei Ratten beobachtet, was wiederum die Fruktoseaufnahme fördern könnte¹⁴. Demnach korreliert die Malabsorption nicht mit der absoluten Menge der Fruktose, sondern mit dem Anteil, der die aufgenommene Menge an Glukose übersteigt.

Kommt es bei gastrointestinalen Erkrankungen (wie z. B. Morbus Crohn oder einem akuten gastrointestinalen Infekt) zu einer Entzündung des Dünndarms mit daraus folgender Schädigung der Darmmukosa, können Symptome einer FM entstehen²¹. In diesem Fall spricht man von einer sekundären FM oder Fruktoseintoleranz.

Differenzialdiagnostisch ist die FM von der HFI (entspricht einer tertiärer Fruktoseintoleranz) zu unterscheiden. Hierbei handelt es sich um einen genetisch bedingten Enzymdefekt (Aldolase-B-Mangel), welcher zu einer Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat führt. Die HFI manifestiert sich typischerweise im Säuglingsalter mit der Einführung von fruktosehaltiger Nahrung durch Hypoglykämieeigung, Erbrechen sowie durch schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen^{6,15}. Vor einem H₂-Atemtest muss deshalb immer eine HFI ausgeschlossen sein. Eine tabellarische Übersicht mit den wichtigsten Unterschieden und Gemeinsamkeiten von HFI und FM zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1. Differenzialdiagnostik bei Störungen in der Aufnahme von Fruktose [nach Schäfer et al. 2010].

	Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)	Fruktosemalabsorption (FM)
Pathophysiologie	<ul style="list-style-type: none"> • angeborene Stoffwechselstörung • Aldolase-B-Mangel • Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat in Leber, Niere 	<ul style="list-style-type: none"> • primäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ z. B. aufgrund einer Störung des Fruktose Transporters GLUT-5 • sekundäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ z. B. durch gastrointestinale Erkrankungen
Manifestationsalter	<ul style="list-style-type: none"> • Säuglingsalter (Umstellung auf fruktosehaltige Nahrungsmittel) 	<ul style="list-style-type: none"> • primäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ Säuglingsalter (Umstellung auf fruktosehaltige Nahrungsmittel) • sekundäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ unterschiedlich, während/im Anschluss gastrointestinaler Erkrankungen
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit/Erbrechen • schwere Hypoglykämien • Transaminasenerhöhung • unklare Leber-/Nierenfunktionsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen • Übelkeit • Erbrechen • Blähungen • Diarrhoe
Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Genmutationsanalyse 	<ul style="list-style-type: none"> • H₂-Atemtest
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Fruktosefreie Ernährung 	<ul style="list-style-type: none"> • Fruktosereduktion • parallel Aufnahme von Glukose • fruktosemodifizierte Kost

Abkürzungen: GLUT-5: Fruktosetransporter.

1.2.3 Diagnostik

Unterschiedliche diagnostische Ansätze ermöglichen die Identifizierung einer inkompletten Absorption von Fruktose bei Kindern und Jugendlichen. Ähnlich wie bei anderen Formen der Kohlenhydratmalabsorption, kann der Verdacht einer FM durch eine detaillierte gastrointestinale Anamnese erhärtet oder durch nicht-invasive HBT bestätigt werden¹².

Zu Beginn des HBT wird eine definierte Menge an Fruktose oral appliziert. Anhand eines festen Zeitplans wird die endexpiratorische H₂-Konzentration gemessen. Die Konzentration der Gase misst man via Gaschromatographie in der endexpiratorischen Ausatemluft der Patienten und erlangt somit einen Rückschluss auf die Malabsorption¹⁰. Die methanogene Flora des Dickdarms wandelt allerdings auch H₂ und CO₂ zu CH₄ um. Dadurch könnte eine eigentlich pathologisch erhöhte H₂-Konzentration zu niedrig erfasst werden. Dies wiederum kann zu einem falsch negativen Atemtestergebnis führen²⁴, man spricht dann von sogenannten H₂-Nicht-Produzenten („non-hydrogen-producer“, NHP). Parallel zu der Messung der Wasserstoffkonzentration empfehlen einige Autoren deshalb die Bestimmung der Methankonzentration in der Ausatemprobe²⁵.

Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine HFI hingegen ist eine sorgfältige Ernährungsanamnese oft wegweisend. Eine Elimination von Fruktose in der Ernährung führt innerhalb weniger Tage zu einer Besserung des Gesundheitszustands der betroffenen Kinder. Diagnostisches Mittel der Wahl ist der molekulargenetische Nachweis der Aldolase-B-Mutation.

1.2.4 Therapie

Eine kausale Therapie der primären FM existiert nicht. Eine Therapie wird durch die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) lediglich bei Symptomen empfohlen. Ein alleiniger Anstieg der H₂-Konzentration im Atemtest ohne Symptome (FM) hat keine klinische Konsequenz¹⁷. Die Therapie beruht ansonsten auf diätetischen Maßnahmen, wie zum Beispiel einer Reduktion von Fruktose in der Ernährung. Ebenso kann die simultane Aufnahme von Fruktose und Glukose die Entstehung gastrointestinaler Symptome verhindern. Die Umstellung auf eine fruktosemodifizierte Kost führt zu einer verbesserten Verträglichkeit der Fruktose. Da der Körper eine begrenzte Fruktoseaufnahmekapazität hat und diese aufgrund des gestiegenen Anteils an fruktosehaltiger Nahrungsmittel oft unwissentlich überschritten wird, reduziert eine fruktosefreie Ernährung abdominale Symptome, unabhängig davon ob eine FM vorliegt oder nicht²⁶. Eine veränderte Zusammensetzung der Mahlzeiten mit einer Anhebung der Fett- und Proteinmenge kann zu einer verbesserten Aufnahme von Fruktose im Dünndarm führen¹⁵. Aufgrund dieser Maßnahmen kann die Expression von GLUT-5 im Darm gesteigert und eine Aufnahme von Fruktose in physiologischen Mengen ermöglicht werden²⁷⁻³⁰. Die Arbeitsgruppe „Nahrungsmittelallergie“ in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) empfiehlt dabei ein dreistufiges Konzept (Tabelle 2)¹⁵.

Tabelle 2. Dreiphasiges Konzept der Ernährungsumstellung bei Fruktosemalabsorption [nach Schäfer et al. 2010].

Phase	Ziel	Empfehlung	Dauer
1. Karenzphase	Beschwerdereduktion	<ul style="list-style-type: none"> • Fruktosearme Kost • Verzicht auf Zuckeralkohole • Gleichzeitige Aufnahme von Glukose 	Maximal 2 Wochen
2. Testphase	Erweiterung Nahrungsmittel- auswahl + ggf. Speisenkombination	<ul style="list-style-type: none"> • Prinzipien der leichten Vollkost • Fruktosemodifizierte Kost • Wiedereinführung bestimmter Obstsorten • Verzicht auf Zuckeralkohole • Aufhebung strikter Diätvorgaben • Ermittlung der individuellen Fruktoseverträglichkeit 	Maximal 6 Wochen
3. Dauerernährung	Nährstoffbedarfs- deckung	<ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Ernährungsempfehlungen 	Dauerhaft

Bei Patienten mit HFI muss lebenslang auf eine strenge fruktosefreie Diät geachtet werden. Eine kausale Therapie existiert nicht. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Obst- und Gemüsezufuhr ist eine Supplementierung von Vitaminen notwendig⁶.

Eine diätetische Umstellung von Kindern und Jugendlichen beziehungsweise Patienten mit FM oder -intoleranz sollte u. a. von einem Kinder-Gastroenterologen und einer Ernährungsfachkraft begleitet werden.

1.3 Laktosemalabsorption

1.3.1 Epidemiologie

Der Anteil einer LM in der jeweiligen Bevölkerung variiert weltweit vor allem in Abhängigkeit der ethnischen Herkunft der Patienten. Die Prävalenz der LM ist in Westeuropa vergleichsweise niedrig: in Deutschland beträgt sie 16%, wohingegen weltweit ca. 2/3 der Bevölkerung betroffen sind⁸. Am häufigsten betroffen sind vor allem Menschen in Asien, in Teilen von Afrika und Amerikas^{31,32}. Bei Kindern, welche jünger als sechs Jahre alt sind, ist die Prävalenz eines Laktasemangels vergleichsweise niedrig und steigt mit dem Alter an³³⁻³⁵. Ungefähr ein Drittel bis die Hälfte der Patienten mit einer LM hat Symptome und wird dadurch als laktoseintolerant klassifiziert¹¹.

1.3.2 Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Laktose ist ein Disaccharid welches im Dünndarm durch das membranständige Enzym Laktase in Galaktose und Glukose aufgespalten wird^{2,7}. Die intestinale Laktoseaufnahme ist in Abbildung 3 dargestellt.

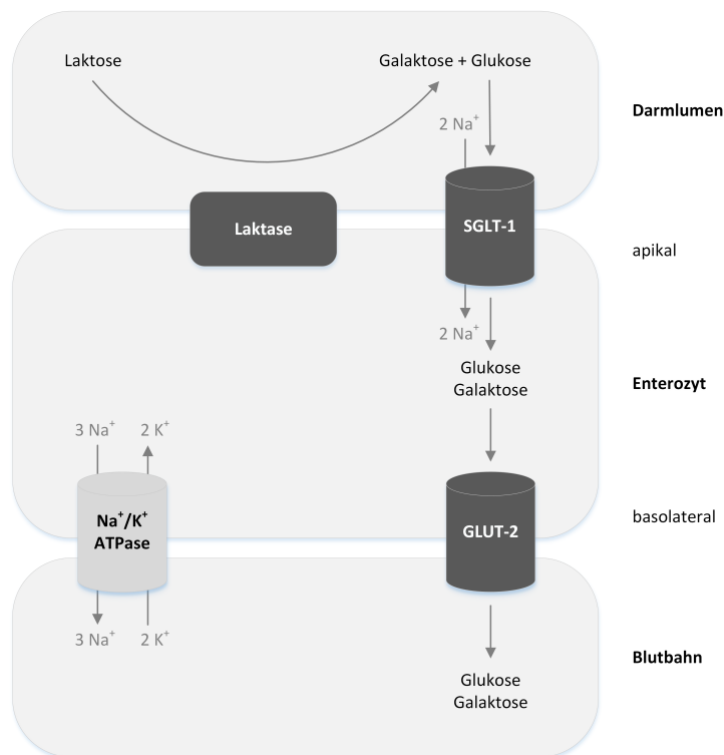


Abbildung 3. Intestinale Aufnahme von Laktose [modifiziert nach Schäfer et al. 2010 und Lomer et al. 2007].
 Abkürzungen: GLUT-2: Glukosetransporter Typ 2, SGLT-1: Natriumabhängiger Glukosetransporter Typ 1, Na⁺: Natrium, K⁺: Kalium, ATPase: Adenosintriphosphatase, Na⁺/K⁺-ATPase: Natrium-Kalium-Pumpe.

Bei einem vorliegendem Laktasemangel oder bei einer reduzierten Enzymaktivität kommt es zu einer verringerten oder gänzlich fehlenden Hydrolyse von Laktose. In Folge wird das Disaccharid kaum oder überhaupt nicht im Dünndarm absorbiert und unverändert in den Dickdarm fortgeleitet. Bei Patienten mit einer niedrigen Laktaseaktivität wurde berichtet, dass abhängig von der Menge der applizierten Laktose bis zu 75% der Laktose unabsorbiert im Coecum nachgewiesen wurden³⁶. Durch diesen Übertritt an osmotisch wirksamen Mengen von Laktose in den Dickdarm wird vermehrt Wasser osmotisch gebunden was eine Diarrhoe zur Folge haben kann¹⁹. Der erhöhte Füllungszustand im Darm sorgt für eine gesteigerte Darmperistaltik und einen Dehnungsreiz, was sich durch abdominelle Schmerzen äußern kann. Im Kolon metabolisiert die physiologische Darmflora Laktose u. a. zu kurzkettigen Fettsäuren, H₂ und CO₂¹⁹. Ein Teil der Patienten besitzt eine Darmflora, welche aus dem bereits entstandenen Gasen zusätzlich CH₄ produziert². Der Pathomechanismus der Symptom- und Gasentstehung bei Kohlenhydratmalabsorption wurde bereits in Abbildung 2 dargestellt. Aufgrund dieses Pathomechanismus kann es nach dem Verzehr von laktosehaltigen Lebensmitteln zu Symptomen wie zum Beispiel abdominellen Schmerzen, Völlegefühl,

Blähungen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe kommen^{1,37,38}. Es herrscht innerhalb der Gruppe der Betroffenen allerdings eine große Variabilität der Symptome.

Man unterscheidet drei Formen des Laktasemangels: angeborener, primärer und sekundärer Laktasemangel. Der angeborene Laktasemangel wird autosomal-rezessiv vererbt und ist extrem selten. Er äußert sich direkt nach der Geburt durch eine schwere wässrige Diarrhoe¹⁹. Der primäre Laktasemangel ist deutlich häufiger und wird in einen adulten Laktasemangel und einen entwicklungsbedingten Laktasemangel unterteilt. Der primäre entwicklungsbedingte Laktasemangel basiert auf der Frühgeburtslichkeit eines Kindes. Da Laktase erst in den letzten Wochen der Schwangerschaft synthetisiert wird, sind Frühgeborene häufig nicht in der Lage, die in der Muttermilch enthaltene Laktose abzubauen³². Der primäre adulte Laktasemangel, bedingt durch den Verlust beziehungsweise eine Reduktion der Enzymaktivität auf ca. 5–10%, äußert sich im Kindes- oder Jugendalter und selten auch erst im Erwachsenenalter¹⁹. Dies beruht auf einer genetischen Reduktion der Laktaseaktivität und unterscheidet sich je nach Bevölkerungsgruppe weltweit in der Intensität ihrer Ausprägung. Als Ursache wurden mehrere Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) im Laktasegen identifiziert³². Bei sekundärem Laktasemangel spricht man von einem erworbenen Laktasemangel aufgrund einer Erkrankung, welche das Bürstensaumepithel des Jejunums schädigt und der daraus folgenden herabgesetzten Verdauungsaktivität. Eine Infektion oder eine Entzündung führt direkt zu einem Verlust von Mikrovilli^{39,40}. Ursachen können zum Beispiel sein: glutensensitive Enteropathie (Zöliakie), Gastroenteritiden (passager), Morbus Crohn, Medikamenteneinnahme oder auch eine Bestrahlung³⁵. In Tabelle 3 werden der angeborene Laktasemangel und der erworbene Laktasemangel (mit der primären und sekundären Form) gegenübergestellt.

Tabelle 3. Unterscheidung zwischen angeborenem und erworbenem Laktasemangel.

	Angeborener Laktasemangel	Erworbener Laktasemangel
Pathophysiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Angeborene Stoffwechselstörung • Autosomal-rezessiv vererbte Funktionsverlust Varianten im Laktase-Gen 	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ Adulter Laktasemangel <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduktion der Enzymaktivität ○ Entwicklungsbedingter Laktasemangel <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühgeburtlichkeit • Sekundäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ z. B. durch gastrointestinale Erkrankungen
Manifestationsalter	<ul style="list-style-type: none"> • direkt nach Geburt 	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ Adulter Laktasemangel <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kindes-/ Jugend-/ Erwachsenenalter ○ Entwicklungsbedingter Laktasemangel <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühgeburt • Sekundäre Form <ul style="list-style-type: none"> ○ unterschiedlich, während/im Anschluss gastrointestinaler Erkrankungen
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • unbeherrschbare, wässrige Durchfälle und Erbrechen 	<ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen • Übelkeit • Erbrechen • Blähungen • Diarrhoe
Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Genmutationsanalyse 	<ul style="list-style-type: none"> • H₂-Atemtest • Blutzuckertest • Dünndarmbiopsie und anschließende Messung der Laktaseaktivität
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Laktosefreie Ernährung 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Laktoseaufnahme • Gabe von Laktase • Therapie des Grundleidens

1.3.3 Diagnostik

Es gibt mehrere unterschiedliche Ansätze zur Diagnose einer LM bei Kindern und Jugendlichen:

- Laktosetoleranztest (LTT) bzw. Blutzuckertest (BST)
- H₂-Atemtest (HBT)
- CH₄-Atemtest (MBT)
- Dünndarmbiopsie und anschließende Messung der Laktaseaktivität
- genetische Tests
- gastroenterologische Anamnese und diagnostische Eliminationsdiät

Bei den Tests, welche die Gabe von Laktose erfordern, werden meist gleichzeitig gastrointestinale Symptome innerhalb des Testzeitraums erfasst.

Der BST stellt ein invasives Verfahren dar, welches die Absorption von Laktose anhand von Blutzuckermessungen charakterisiert. Nach einer oralen Verabreichung von Laktose wird dem

nüchternen Kind über einen bestimmten Zeitraum venös (kapillär) Blut entnommen und anschließend die Blutzuckerkonzentration bestimmt. Ein fehlender Anstieg der Blutzuckerkonzentration wird als positiv (pathologisch) bewertet und diagnostiziert damit eine LM¹⁹.

Eine weitere invasive Möglichkeit eine LM zu diagnostizieren, ist eine Biopsie der Dünndarmmukosa. Die direkte Bestimmung der Laktaseaktivität kann eine Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Laktasemangel ermöglichen. Bei der Dünndarmbiopsie muss die fleckförmige Verteilung der Laktase im Bürstensaum des Darmepithels bei der Probengewinnung berücksichtigt werden⁴¹. Aufgrund der Invasivität und Verfügbarkeit anderer nichtinvasiver Verfahren wird von dieser Testmöglichkeit meist abgesehen³⁵.

Wie bereits in Kapitel 1.2.3 und 1.3.2 beschrieben, werden Kohlenhydrate, welche nicht im Dünndarm absorbiert werden, im Dickdarm fermentiert. Der HBT ist ein nichtinvasives Verfahren zum direkten Nachweis einer LM. Dem Patienten wird oral Laktose verabreicht; parallel dazu wird nach bestimmten Zeitintervallen in der endexpiratorischen Atemluft die H₂-Konzentration bestimmt. Ein Anstieg der H₂-Konzentration über einen definierten Grenzwert weist die Malabsorption des Zuckers nach²⁵. Die methanogene Flora des Dickdarms wandelt H₂ und CO₂ zu CH₄ um. Ähnlich wie bei FM, könnte dadurch bei Patienten mit dem Verdacht auf LM eine pathologisch erhöhte H₂-Konzentration zu niedrig erfasst werden, was wiederum zu einem falsch negativem Atemtestergebnis führen würde²⁴. Parallel zu der Messung der H₂-Konzentration empfiehlt sich deshalb die Bestimmung der CH₄-Konzentration in der Ausatemprobe.

Mithilfe einer ausführlichen gastroenterologischen Anamnese insbesondere mit Fokus auf die Ernährung und daraus resultierende Symptome, kann eine Verdachtsdiagnose geäußert werden, welche im Anschluss, z.B. mittels diagnostischer Eliminationsdiät, weiter abgeklärt werden kann. Gentests sind hilfreich bei der Identifikation eines primären Laktasemangels anhand von SNPs. Eine detaillierte Übersicht über die aktuell empfohlenen diagnostischen Möglichkeiten zur Identifikation einer LM ist in Kapitel 2.2 dargestellt.

1.3.4 Therapie

Die Therapie einer LM beruht aktuell auf rein diätetischen Maßnahmen. Bei komplett fehlender Laktaseaktivität sollte auf eine konsequente laktosefreie Diät umgestellt und diese lebenslang beibehalten werden. Falls eine geringe Restaktivität des Enzyms besteht, was bei den meisten Patienten der Fall ist, muss eine geeignete, d.h. individuell abgestimmte Diät gefunden werden.

In beiden Fällen wird eine ausführliche individuelle Ernährungsberatung empfohlen. Zusätzlich zu den rein diätetischen Maßnahmen besteht die Möglichkeit, das Enzym Laktase in Form von Tabletten oder Pulver zu substituieren. Dies unterstützt die Patienten z. B. bei einem Restaurantbesuch, wenn der genaue Anteil an Laktose in der aufgenommenen Nahrung nicht bekannt ist. Eine Einnahme ca. 30 Minuten vor der Mahlzeit ist empfehlenswert, ebenso wie eine individuelle Dosisfindung. Bei einem sekundären Laktasemangel ist eine lebenslange Restriktion der Laktose nicht nötig, da dieser sich nach einer effektiven Therapie bzw. Erholung der Darmflora wieder zurückbilden kann³².

Eine laktosefreie Diät kann durch die fehlende Aufnahme von Milchprodukten zu einer signifikant reduzierten Kalziumzufuhr führen. Um bei einem generellen Verzicht von Milchprodukten Langzeitfolgen wie z.B. Osteoporose zu mindern, sollte Kalzium über eine angepasste Diät oder Supplemente ergänzt werden^{32,35}. Eine Alternative stellen laktosefreie Milchprodukte, welche inzwischen in vielen Supermärkten verfügbar sind, dar.

Die wiederholte Einnahme von Laktose kann zu einer Adaption der bakteriellen Flora führen, was eine erniedrigte H₂-Produktion und schlussendlich zu einer geringeren gastrointestinalen Symptomatik führt⁴². Eine Verbesserung der Symptomatik wurde allerdings ebenfalls in einer Kontrollgruppe beobachtet und könnte somit auch ein Placebo-Effekt sein⁴³.

II. Stand der Forschung

2.1 Diagnostik der Fruktosemalabsorption

Für die Diagnostik der FM ist weltweit kein einheitlicher Goldstandard etabliert. Um eine FM mittels H₂-Atemtests nachzuweisen, wird empfohlen, für Erwachsene eine Dosis von maximal 25g Fruktose zu verwenden^{25,44}. Rao et al. konnten zeigen, dass gesunde Probanden eine Menge von 25g Fruktose absorbieren können. Eine Dosis von 50g Fruktose führte bei gesunden Individuen in 80% der Fälle zu einem positiven HBT bei fehlenden gastrointestinalen Symptomen (FM)⁴⁴. Die Empfehlung von Ebert und Witt (maximal 25g Fruktose bei Erwachsenen bzw. maximal 1g Fruktose pro Kilogramm Körpergewicht (kg KG) bei Kindern/Jugendlichen) basiert unter anderem auf Studien von Kneepkens et al., welche bei 2g Fruktose pro kg KG (allerdings maximal 50g) eine bereits überschrittene intestinale Absorptionskapazität konstituierten^{45,46}. Ebenso zeigte Hoekstra et al., dass eine Dosis von 1g Fruktose pro kg KG bei Kindern/Jugendlichen nicht zwischen Patienten mit und ohne gastrointestinalen Symptomen in der Vorgeschichte diskriminierte⁴⁷. Die DGNM und die DGVS empfehlen bei Erwachsenen eine Dosis in Abhängigkeit der Fragestellung von entweder 25g (hierbei ist der Anteil falsch negativer Befunde höher) oder 50g (hierbei ist der Anteil falsch positiver Befunde höher)¹⁷. Die Verwendung bzw. Empfehlung unterschiedlicher Fruktosedosierungen je nach Autor zeigen, dass es weltweit keinen klar definierten Standard gibt und erschwert eine korrekte Diagnosefindung und Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Die jeweilige Menge Fruktose sollte in einem Glas Wasser gelöst aufgenommen werden. Alternativ kann nach Aufnahme der Fruktose ein Glas Wasser getrunken werden. Weiterhin wird von einigen Autoren empfohlen, eine bakterielle Über-/Fehlbesiedlung des Dünndarms vor einem Atemtest auszuschließen. In Folge einer Fehlbesiedlung von Bakterien im Dünndarm, welche bei gesunden Patienten nur im Dickdarm zu finden sind, kommt es zur Fermentation von Kohlenhydraten mit anschließender Gasbildung. Dies kann zu falschen Ergebnissen beim HBT führen²⁵.

Bezüglich der empfohlenen Testdauer für Atemtests bei Verdacht auf Kohlenhydratmalabsorption gibt es in der Literatur erhebliche Unterschiede, beginnend von 2 bis maximal 5 Stunden⁴⁸. Rao et al. konnten zeigen, dass ein Anstieg von H₂ und CH₄ in der Ausatemluft nach der Applikation von Fruktose typischerweise innerhalb von 60 Minuten erfolgte (Mittelwert 77 Minuten, Spannweite 30 – 180 Minuten). Daraus kann man schließen, dass ein Test von 180-minütiger Dauer ausreichend ist, um eine FM nachzuweisen. Weiterhin

wird von mehreren Autoren empfohlen, alle 30 Minuten eine Atemprobe zu entnehmen und darin die jeweiligen Gase zu bestimmen^{17,44}.

Damit eine Verunreinigung der endexpiratorischen Atemprobe während der Probenentnahme durch zum Beispiel die Raumluft reduziert wird, sollte bei jedem Atemtest endexpiratorisch CO₂ gemessen werden⁴⁹. Moderne stationäre Gaschromatographen wenden eine automatische CO₂ Korrektur an. Dabei wird der Grad der Kontamination durch die Raumluft mit Hilfe der gemessenen CO₂-Konzentration berechnet und die Werte für H₂ und CH₄ korrigiert ausgegeben.

Wasserstoffatemtests basieren auf der Messung von H₂ in der Ausatemluft nach der oralen Applikation von Kohlenhydraten. Das durch intestinale Produktion erzeugte H₂ gelangt durch Diffusion in die Darmschleimhaut und wird anschließend über die Lungen abgeatmet²⁰. Der genaue Pathomechanismus wurde bereits in Kapitel 1 erläutert. Ein H₂-Anstieg in der Ausatemluft ≥ 20 ppm über den Ausgangswert ist als pathologisch anzusehen und diagnostiziert eine FM²⁵. Die Interpretation und Auswertung von Atemtests mit einem erhöhten Ausgangswert (H₂ > 20ppm), gemessen vor der Applikation des Zuckers, ist nicht sinnvoll. Es gilt weiterhin zu klären, ob ein erhöhter Ausgangswert durch mangelnde Einhaltung vorab festgelegter Bedingungen (z. B. eine einzuhaltende Diät) zustande kam oder ob eine organische Ursache zu Grunde liegt. Falsch-negative H₂-Atemtestergebnisse können bei sogenannten NHP auftreten. Dies betrifft laut Literatur 2–25% der Bevölkerung. Diese Patienten exhalierten trotz Zuckeraufnahme kein H₂ über die Ausatemluft¹⁷. Ein gegebenenfalls vorab durchgeführter Laktulose-Atemtest kann z. B. Aufschluss über die Möglichkeit der H₂-Produktion geben. Weiterhin hat ein pathologischer HBT keine Vorhersagekraft für den Erfolg einer fruktosearmen/-freien Diät²¹.

Die gesamte intestinale Menge an CH₄ wird ausschließlich anaerob durch methanogene Archaeen produziert, indem H₂, CO₂ und andere Substrate umgewandelt werden. *Methanobrevibacter smithii* (*M. smithii*) übernimmt hierbei den größten Anteil und stellt CH₄ folgenderweise her: $4 \text{ H}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + 2 \text{ H}_2\text{O}$ ⁵⁰. Dieser Vorgang kann einen direkten Einfluss auf das Ergebnis einer H₂-Atemtest-Messung haben²⁴. Methan wird von körpereigenen Zellen nicht verwertet und unverändert ausgeschieden. Es wird angenommen, dass ca. 80% des produzierten CH₄ über Darmwinde und ca. 20% über die Atemluft ausgeschieden werden⁵¹. Daher wird parallel zur Messung von H₂ eine Messung von CH₄ bei der Diagnostik von Kohlenhydratmalabsorption empfohlen^{25,51}. Ein Anstieg von CH₄ ≥ 10 ppm über den Ausgangswert wird als positives Ergebnis angesehen und belegt die FM²⁵.

Die Rolle von gastrointestinalen Symptomen, die während der Atemtests zur Diagnostik von FM auftreten, ist noch nicht vollständig aufgeklärt^{25,44}. Helwig et al. konnten zeigen, dass Diarrhoe, abdominale Schmerzen und Völlegefühl während der Atemtests signifikant mit dem positiven Ergebnis des HBT korrelieren²¹. Aktuell existiert kein valides Instrument zur Quantifizierung von Symptomen während des Tests auf eine Kohlenhydratmalabsorption. Hammer et al. haben deshalb einen speziell für Kinder und Jugendliche optimierten Fragebogen erstellt, um die Art und Stärke von gastrointestinalen Symptomen zu messen²⁶.

Fruktose kann nicht direkt als Energiequelle für Zellen benutzt werden und wird normalerweise in der Leber, den Nieren und im Darm in Glukose, Laktat und in Fettsäuren umgewandelt⁵². Ein postprandialer Anstieg des Blutzuckers nach Applikation von reiner Fruktose fällt daher geringer aus, als nach Applikation einer isokalorischen Glukosemenge^{53,54}. Aufgrund des niedrigen glykämischen Index von Fruktose beeinflusst diese den Glukose- und Insulinspiegel im Blut nicht wesentlich⁵⁴. Macdonald et al. konnten zeigen, dass sich nach Fruktosegabe lediglich die Fruktosekonzentration im Blut proportional zur applizierten Menge ändert, nicht jedoch die Blutglukosekonzentration⁵⁵. Blutzuckertests bei Verdacht auf eine FM spielen deshalb wissenschaftlich und klinisch kaum eine Rolle und werden in den aktuellen Empfehlungen nicht berücksichtigt.

2.2 Diagnostik der Laktosemalabsorption

Weltweit werden verschiedene Methoden zur Diagnostik einer LM und verschiedene Definitionen verwendet, wobei kein Goldstandard definiert ist⁷. Zusätzlich zur geographisch unterschiedlich starken Ausprägung eines Laktasemangels erschweren die oben erwähnten Unterschiede in der Durchführung der Tests einen aussagekräftigen Vergleich der Studien.

Eine Möglichkeit, eine LM nicht-invasiv zu diagnostizieren, ist Patienten eine standardisierte Menge an Laktose oral zu verabreichen und anschließend einen H₂-Atemtest durchzuführen. Möglichkeiten wie die invasive Messung der Laktaseaktivität mittels einer Dünndarmbiopsie oder eines Gentests wurden bereits in Kapitel 1.3.3 behandelt. Durch diverse Studien konnte gezeigt werden, dass HBT bei der Diagnostik von LM verglichen mit Gentests und invasiven Methoden eine gute Sensitivität und eine exzellente Spezifität haben⁵⁶⁻⁶⁰. Ein HBT kann allerdings nicht zwischen primärer und sekundärer LM bzw. LI (Laktoseintoleranz) unterscheiden. Genetische Tests hingegen können lediglich die primäre Form der LM identifizieren⁶¹.

Eine Galaktosämie ist eine absolute Kontraindikation für einen H₂-Atemtest mit Laktose, da Laktose eine Hauptquelle für Galaktose im menschlichen Körper darstellt⁶. Bei der klassischen

Form der Galaktosämie handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel an Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase, der nach Galaktoseaufnahme zu einer Akkumulation von Galaktitol in Geweben und Organen führt. Unbehandelt kommt es innerhalb von wenigen Wochen zu Katarakt, Leberzirrhose und geistiger Retardierung. In Deutschland wird diese Erkrankung bereits im Neugeborenen-Screening erfasst.

Bei Verdacht auf eine LM basieren die HBT auf demselben Prinzip wie bei der Diagnostik der FM (siehe Kapitel 2.1 und Kapitel 1.3.3). Eine Testdauer von mindestens 3 Stunden wird von der NACC empfohlen, die Rome Consensus Conference (RCC) empfiehlt 4 Stunden für Erwachsene und 3 Stunden für Kinder/Jugendliche^{11,25}. Um Fehlmessungen zu verhindern, erscheint es sinnvoll, eine bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung bei Verdacht vorab auszuschließen²⁵. Die genaue Erfassung von Symptomen, die während der Atemtests auftreten, wird empfohlen^{11,25}. Eine gastroenterologische Anamnese oder Angaben zu Ernährungsgewohnheiten haben bezüglich einer LM im Vergleich zum HBT mit Laktose einen niedrigeren prädiktiven Wert¹⁷.

Die DGNM und DGVS empfehlen eine Testdosis von 50g Laktose für Erwachsene mit dem Hinweis auf mögliche falsch positive Ergebnisse¹⁷. Die NACC empfiehlt seit 2017 für Erwachsene insgesamt 25g Laktose bei einem HBT auf LM, vermischt mit oder gefolgt von einem Glas Wasser²⁵. Für Kinder wird eine Laktose-Dosis von 1g pro kg KG (maximal jedoch 25g) empfohlen¹¹.

Entsprechend den europäischen Empfehlungen wurde durch die NACC ein signifikanter H₂-Anstieg zum positiven Nachweis einer LM als ein H₂-Anstieg um > 20ppm über den Ausgangswert definiert^{11,17,25}. Ein H₂-Anstieg um > 20ppm korreliert dabei besser mit Symptomen als ein H₂-Anstieg um > 10ppm¹⁷.

Zur Messung von CH₄ in der Ausatemluft gibt es unterschiedliche Empfehlungen^{11,25}. Der Anteil der falsch negativ erfassten Patienten kann durch eine gleichzeitige Messung von CH₄ reduziert werden^{62,63}. Die CH₄-Produktion steigt stetig mit dem Alter bei Kindern und Jugendlichen an; der Grund dafür ist unklar⁶⁴. So konnten Peled et al. bereits 1985 einen Anstieg der CH₄-Produktion bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit dem Alter zeigen: In der Altersgruppe von 3-4 Jahre produzierten 6,4% CH₄, von 7-14 Jahren 14,3%-18,9%, von 14-18 Jahren 39,4%-45,9% und 49,4% bei Erwachsenen⁶⁵. Wenn ein MBT durchgeführt wird, wird ein CH₄-Schwellenwert ≥ 10 ppm als positiv gewertet und man spricht somit von einer LM²⁵.

Bei einem kleinen Prozentsatz an Patienten mit negativem HBT hat möglicherweise eine nicht ausreichend H₂-produzierende Bakterienflora im Darm zu einem negativem Testergebnis

geführt. Diese sogenannten NHP besitzen eine Darmflora, welche nicht in der Lage ist, während der Fermentation H_2 zu produzieren¹. Die Angaben zur Häufigkeit von NHP in der Bevölkerung schwanken zwischen 2% und 43%¹¹.

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik von LM sind invasive Blutzuckertests (BST, „blood sugar test“, alternativ auch verwendet: LTT, „lactose tolerance test“). Hierbei wird die Blutglukose im Serum oder im Kapillarblut nach oraler Laktoseaufnahme als Marker für den enzymatischen Abbau durch Laktase verwendet. Aufgrund des Pathomechanismus sind BST abhängig vom Glukosemetabolismus und werden von manchen Autoren als nicht zuverlässig bei der Diagnostik der LM angesehen^{2,61}. Ein Anstieg des Blutzuckers um weniger als 1,1 mmol/l (bzw. 20 mg/dl) über den Ausgangswert wird als positives Testergebnis und damit als Nachweis einer LM gewertet^{2,38}. Studien zeigen jedoch einen schwachen Zusammenhang von HBT und Blutglukose. Ruzsanyi et al. konnten zeigen, dass lediglich in 33% der Fälle mit positivem HBT auch der BST positiv ausfiel³⁸. Für Hovde et al. stellt der BST keine vergleichbar suffiziente Alternative zum Atemtest dar²; vielmehr empfehlen die Autoren anstatt eines einzelnen BST einen kombinierten Atemtest mit der Messung von H_2 und CH_4 ². Konkordant dazu konnten Keller et al. zeigen, dass bei der Diagnostik von LM die Sensitivität und Spezifität eines HBT höher ist verglichen mit einem BST¹⁷. Um endgültige Aussagen über ein optimales Testverfahren zur Diagnostik von LM zu treffen, werden weitere Studien benötigt.

2.3 Hypothesen, Ziele und Fragestellungen

Rezidivierende unklare Bauchschmerzen stellen für Kinder, Jugendliche und ihre Eltern eine große Belastung im Alltag dar. Der generelle Verzicht auf bestimmte Lebensmittel als prinzipiell einfachste Lösung kann langfristig zu Problemen in der Entwicklung führen und stellt keinen zufriedenstellenden Ansatz dar³⁵. Deshalb ist es wichtig, eine einfache und zugleich sichere Diagnostik von Kohlenhydratmalabsorption bzw. -intoleranz zu etablieren. Allerdings ist dies oft schwierig, da bisher erfolgte Studien hinsichtlich ihrer fehlenden Standardisierung im Testablauf nur schwer vergleichbar sind und sich dadurch keine allgemeingültigen Aussagen ableiten lassen¹⁷. Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, die nicht-invasive Diagnostik von FM und LM bei Kindern und Jugendlichen mit unklaren rezidivierenden Bauchschmerzen zu erleichtern und valide Testparameter und Grenzwerte zu etablieren.

Da es bisher unklar ist, welchen diagnostischen Mehrwert die zusätzliche Messung von CH_4 bei Verdacht auf FM oder LM erbringt¹¹, wurden in der vorliegenden Arbeit MBT mit HBT

verglichen. Es stellt sich unter anderem Frage, warum die Methanproduktion mit dem Alter steigt. Abgesehen von den nicht-invasiven Atemtests versuchen manche Autoren, eine LM mithilfe invasiver Blutzuckermessungen zu diagnostizieren. In unserer Arbeit haben wir zusätzlich zu MBT den diagnostischen Mehrwert von BST bei dem Verdacht auf FM/LM untersucht und die Ergebnisse der BST mit denen der HBT verglichen.

Folgende Forschungsfragen standen im Rahmen der vorliegenden Studie im Vordergrund:

- Gibt es bei Kindern/Jugendlichen, die mittels HBT positiv auf eine FM und/oder LM getestet wurden, eine auffällige Altersverteilung?
- Falls es sich bei einem Patienten um einen NHP handelt, ist dann eine Diagnostik von FM/LM mit den aktuellen Testkriterien möglich?
- Kann mithilfe eines MBT eine FM/LM bei Kindern und Jugendlichen sicher diagnostiziert werden?
- Ist es möglich, mithilfe von MBT die Gruppe der NHP zu identifizieren?
- Kann man anhand von Symptomen während der Tests eine Malabsorption ableiten?
- Bringt ein BST Vorteile bei der Diagnostik von FM/LM bei Kindern und Jugendlichen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen BST bei Kindern/Jugendlichen und einem positiven oder negativen Atemtest auf FM/LM?
- Kann ein BST bei Verdacht auf eine LM den Atemtest ersetzen?

III. Methoden und Materialien

3.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie haben wir den diagnostischen Wert von HBT, BST und MBT bei Kindern und Jugendlichen mit wiederkehrenden unklaren Bauchschmerzen und gleichzeitigem Verdacht auf LM und/oder FM untersucht. Endexpiratorische H₂- und CH₄-Konzentrationen wurden mit parallel gemessener Blutglukosekonzentration und klinischen gastrointestinalen Symptomen korreliert und verglichen. Bei einem Teil der Patienten wurden Tests auf FM und LM an unterschiedlichen Tagen durchgeführt.

Bei Kindern mit negativem Testergebnis wurden weiterführende gastroenterologische Untersuchungen veranlasst. Abbildung 4 stellt eine Übersicht über den Testablauf dar.

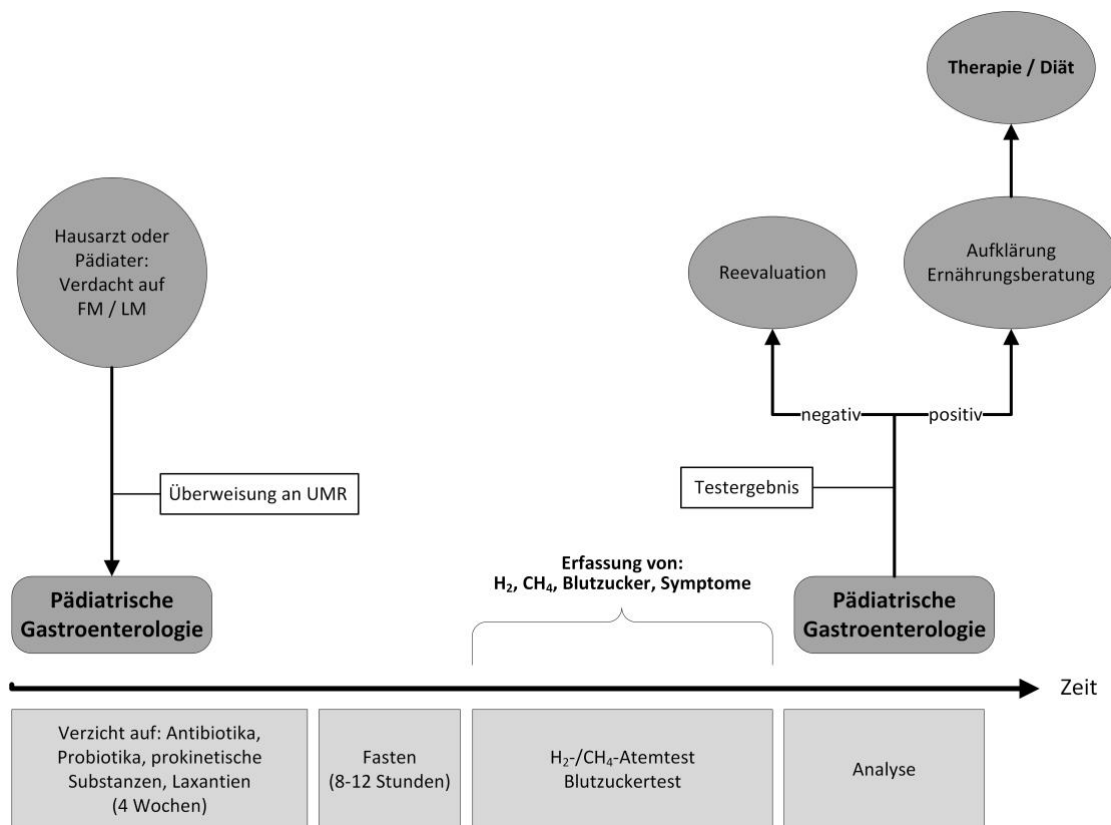


Abbildung 4. Testablauf bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf Fruktose- bzw. Laktosemalabsorption. Abkürzungen: FM: Fruktosemalabsorption, LM: Laktosemalabsorption, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan, UMR: Universitätsmedizin Rostock.

3.2 Patientenkollektiv

In unsere Studie haben wir 238 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2012 bis Mai 2015 wegen unklarer rezidivierender Bauchschmerzen in die Kinder- und Jugendklinik der

Universitätsmedizin Rostock eingewiesen wurden. Von 238 Patienten erhielten 187 Patienten mit Verdacht auf FM und 82 Patienten mit Verdacht auf LM diagnostische Tests. Jeder Patient wurde vorab durch einen Arzt klinisch beurteilt und während der Tests von einer speziell ausgebildeten Fachkraft für Gesundheits- und Kinderkrankenpflege überwacht. Die klinische Beurteilung beinhaltete eine ausführliche gastroenterologische Anamnese, eine körperliche Untersuchung und in einigen Fällen auch Laboruntersuchungen. Die Eltern und Patienten wurden vorab über den Ablauf und die Einschlusskriterien für die Tests informiert. Bei einem positiven Testergebnis haben die Patienten unmittelbar im Anschluss eine Ernährungsberatung erhalten. Zusätzlich wurde eine individuelle Ernährungsberatung durch die Ernährungsfachkraft der Klinik angestrebt.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Kinder im Alter zwischen 2 und 18 Jahren, welche über chronische, rezidivierende Bauchschmerzen unklarer Genese klagten. Da zwischen den Symptomen einer Kohlenhydratmalabsorption und anderer gastroenterologischer Erkrankungen substantielle Überschneidungen bestehen⁶⁶, haben wir Patienten mit gastroenterologischen Vorerkrankungen (inklusive einer hereditären Fruktoseintoleranz) von dieser Studie ausgeschlossen.

Die Patienten bzw. deren Eltern wurden vorab über den Test, die Testdauer und über mögliche Symptome während der Untersuchung aufgeklärt. Ebenso wurden sie darüber informiert, dass die Patienten mindestens vier Wochen vor Testbeginn keine Antibiotika, Probiotika, prokinetische Substanzen, Laxantien oder Flüssigkeiten zur Vorbereitung einer Darmspiegelung einnehmen sollen. Drei Tage vor dem Test sollten faserreiche, stark gezuckerte oder blähende Nahrungsmittel vermieden werden. Altersabhängig mussten die Patienten acht bis zwölf Stunden vor dem Test fasten²⁵. Während des Tests war die Aufnahme von Nahrungsmitteln oder Getränken, ebenso wie Sport, Kaugummikauen oder Zähneputzen untersagt¹⁷. Es erfolgte durch eine speziell ausgebildete Fachkraft für Gesundheits- und Kinderkrankenpflege eine Demonstration der korrekten Technik der Probengewinnung. Die Umsetzung der Vortestbedingungen wurde anhand einer Checkliste vor dem Test überprüft. Patienten, welche die Empfehlungen nicht eingehalten haben, sowie Patienten mit einem erhöhten H₂- bzw. CH₄-Ausgangswert (0 Minuten: H₂ >20ppm, CH₄ ≥10ppm) wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

3.4 H₂- und CH₄-Atemtest

Die Atemtests wurden morgens ambulant durchgeführt. H₂ und CH₄ Werte wurden vor Testbeginn (Ausgangswert, Minute 0) und nach 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten erhoben. Blutzuckerwerte wurden vor Testbeginn (Ausgangswert, Minute 0) und nach 15, 30, 45 und 60 Minuten bestimmt. Eine Übersicht über den Testablauf ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Zeitlicher Ablauf der Tests bei Verdacht auf Kohlenhydratmalabsorption.

Zeit [Minuten]	0		15	30	45	60	90	120	150	180
Blutzuckertest (BST)	X	Zuckerapplikation	X	X	X	X				
H ₂ -Atemtest (HBT)	X			X		X	X	X	X	X
CH ₄ -Atemtest (MBT)	X			X		X	X	X	X	X
Symptomprotokoll (SYM)	X			X		X	X	X	X	X

Abkürzungen: H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan.

Die Testlösung enthielt 1g Fructose pro kg KG (maximal 25g), gelöst in Wasser (10% Lösung) beziehungsweise 2g Laktose pro kg KG (maximal 50g) gelöst in Wasser (20% Lösung). Die alveoläre Atemluft wurde mithilfe eines „Alveo Sampler“ (QuinTron, Milwaukee, USA) gesammelt. Dafür wurden ein Y-Stück und eine Spritze an einen Polyethylen-Beutel angeschlossen. Einer maximalen Inhalation, gefolgt von einer kurzen Phase der Apnoe, schloss sich eine ca. zehn Sekunden dauernde Expiration in einen Polyethylen-Beutel an¹¹. Mithilfe des Y-Stücks und der Spritze wurde während der Expirationsphase die auszuwertende Probe entnommen. Diese wurden im Anschluss luftdicht versiegelt. Die endexpiratorischen H₂- und CH₄-Werte der Atemproben wurden innerhalb von 24 Stunden mithilfe eines stationären nichtinvasiven Gaschromatographen („Breath Tracker SC“, QuinTron, Milwaukee, USA) durch eine Laborfachkraft ermittelt. Eine CO₂-Korrektur wurde durch das Gerät automatisch durchgeführt. Um Abweichungen des Gaschromatographen zu minimieren, wurde jede gewonnene Atemgasprobe zweifach gemessen. Der daraus erhaltene Mittelwert wurde als Grundlage für weitere Berechnungen verwendet. Der Grenzwert des stationären Atemgas-Analyzers beträgt 1 ppm, mit einer Genauigkeit von +/- 3ppm.

Ein H₂-Anstieg von ≥ 20 ppm in einer Atemgasprobe wurde als positives Testergebnis gewertet^{11,25,38}. Wir haben MBT als positiv eingestuft, sobald mindestens ein CH₄-Wert von ≥ 10 ppm ermittelt wurde³⁸. Diesen haben wir im Anschluss mit einem CH₄-Grenzwert von ≥ 5 ppm und einem optimalen Grenzwert (berechnet mithilfe einer „receiver of operating characteristics (ROC) curve analysis“) verglichen. Patienten mit einem erhöhten Ausgangswert

(0 Minuten: $H_2 > 20\text{ppm}$, $CH_4 \geq 10\text{ppm}$) wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Als CH_4 -Produzenten wurden alle Patienten eingestuft, welche CH_4 -Ausgangswerte von $> 3\text{ ppm}$ hatten. Durch einen positiven HBT wurde eine FM bzw. LM diagnostiziert. Diese Ergebnisse wurden als „Goldstandard“ verwendet, um im Anschluss die Sensitivität, die Spezifität, den positiven Vorhersagewert (PVW) sowie den negativen Vorhersagewert (NVW) von MBT, BST und der gastrointestinalen Symptome während der Atemtests (SYM) zu berechnen²⁵.

3.5 Blutzuckertest

Die Blutglukosekonzentration wurde mithilfe eines tragbaren „ACCU-CHEK Inform II“ Geräts (Roche, Basel, Schweiz) gemessen. Direkt, nach dem Einstich mit einer Lanzette in die Fingerkuppe, wurde ein Blutstropfen auf den Teststreifen appliziert. Alle Blutproben wurden aus einer sauberen, trockenen Fingerkuppe mit vorangegangener Hautdesinfektion entnommen. Einen Anstieg der Blutglukose von $< 1,1\text{ mmol/l}$ während aller BST wurde als positives Ergebnis gewertet und diente somit als Nachweis einer Kohlenhydratmalabsorption^{2,38}. Deltawerte wurden berechnet, indem die Blutzuckerwerte zu einem bestimmten Testzeitpunkt (z.B. 15 oder 30 Minuten) von dem Ausgangswert (0 Minuten) subtrahiert wurden. Eine Übersicht der Messzeitpunkte wurde bereits in Tabelle 4 dargestellt.

3.6 Symptomerfassung

Das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen während der Tests wurde durch eine Fachkraft für Gesundheits- und Kinderkrankenpflege dokumentiert. Zum Startzeitpunkt durften keine gastrointestinalen Symptome vorliegen. Die Fragen wurden während des Tests wiederholt und dokumentiert. Der Dokumentationsbogen beinhaltete die folgenden Symptome: Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen und Diarrhoe.

3.7 Statistik

Zur Erhebung der Daten und Erstellung von Abbildungen wurde Microsoft Excel Version 16.46 für Mac (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Weiterhin wurde Sigma Plot 13.0 (Systat Software GmbH, Deutschland) und Microsoft Visio Professional 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) für graphische Darstellungen verwendet. Für die statistische Auswertung kam SPSS Version 25 für Windows (IBM Corporation, Armonk, USA) zur Anwendung. Für kategoriale Variablen sind Prozentwerte angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit Median und Spannweite dargestellt. ROC-Kurven wurden berechnet und analysiert, um basierend auf der Sensitivität und Spezifität, den statistisch optimalen Grenzwert

bei den jeweiligen Testverfahren zu bestimmen⁶⁷. Ein Patient mit einem positiven HBT nach Zuckerapplikation leidet demnach an einer Kohlenhydratmalabsorption des jeweiligen Zuckers. Für die darauffolgende ROC-Kurven-Analyse wurde der höchste CH₄-Wert während des Tests (gemessen zwischen 0 und 180 Minuten, Tabelle 4) und der höchste Blutglukose-Delta-Wert während des Tests (gemessen zwischen 15 und 60 Minuten, Tabelle 4) benutzt. Der Blutglukose-Delta-Wert bezeichnet den maximalen Anstieg über den Ausgangswert zwischen 15 und 60 Minuten. Damit ein Grad der Übereinstimmung zwischen HBT und MBT, BST und SYM im Rahmen der Tests ermittelt werden konnte, wurde Cohen's κ angegeben. Der Standardfehler (SE) und das 95%-Konfidenzintervall (CI) wurden ebenfalls bestimmt und annotiert. Mithilfe des Pearson χ^2 -Test und des exakten Tests nach Fisher wurde verifiziert, ob zwei oder mehr kategoriale Variablen statistisch abhängig voneinander sind. Eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau anerkannt.

3.8 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (Votum Nr. A 2015-0091).

IV. Ergebnisse

4.1 Zusammenfassung der Kohorte: Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 269 Atemtests bei 238 Kindern im Alter 2 bis 18 Jahren anhand unseres Studienprotokolls (Tabelle 4) in unsere Studie aufgenommen. Es wurden 50 Patienten mit einem Verdacht auf FM und 16 Patienten mit einem Verdacht auf LM aufgrund eines erhöhten H₂- bzw. CH₄-Ausgangswerts (0 Minuten: H₂ >20ppm oder CH₄ ≥10ppm) von der Auswertung ausgeschlossen. Diagnostische Tests wurden an 187 Patienten mit Verdacht auf FM und an 82 Patienten mit dem Verdacht auf LM durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit dem Verdacht auf FM betrug 11,0 Jahre, während Patienten mit dem Verdacht auf LM durchschnittlich 10,4 Jahre alt waren. Abbildung 5 bietet hierzu eine grafische Übersicht über die Anzahl der erfolgten Tests bei Verdacht auf eine FM.

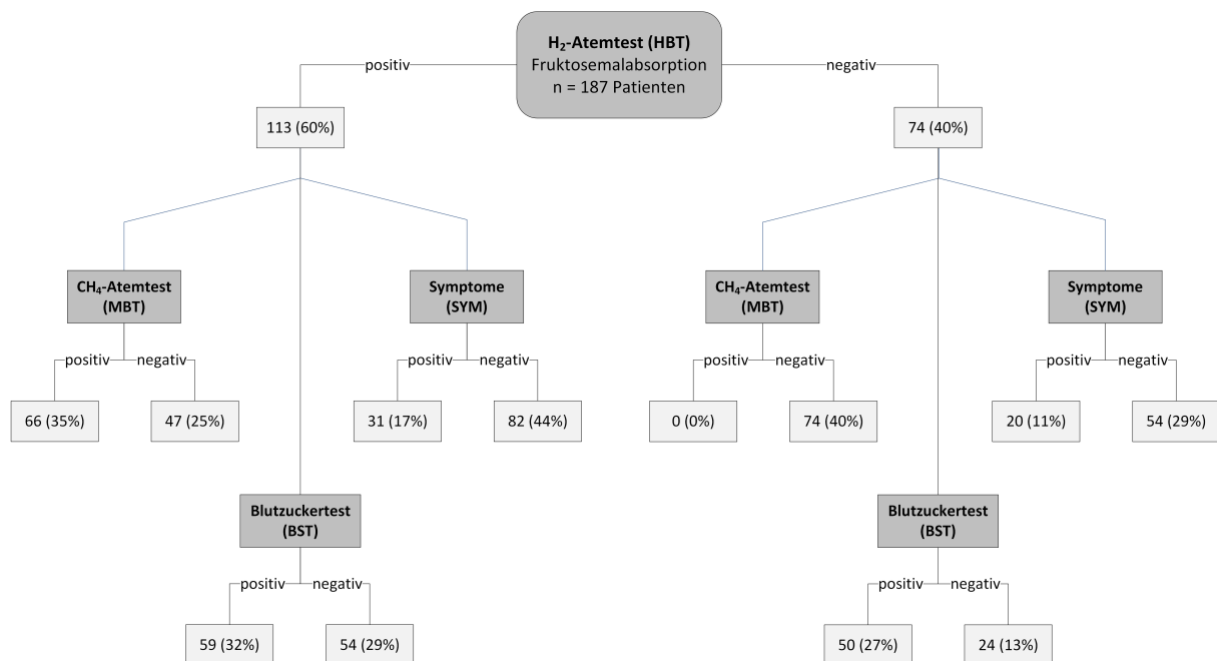


Abbildung 5. Übersicht der Testverfahren und -ergebnisse bei Fructosemalabsorption. Abkürzungen: H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan. Die angegebenen Prozentzahlen in Klammern beziehen sich jeweils auf die gesamte Größe der Kohorte (n = 187 bei Verdacht auf Fructosemalabsorption).

Analog zu Abbildung 5 stellt Abbildung 6 eine grafische Übersicht über die erfolgten Tests bei Patienten mit dem Verdacht auf eine LM dar.

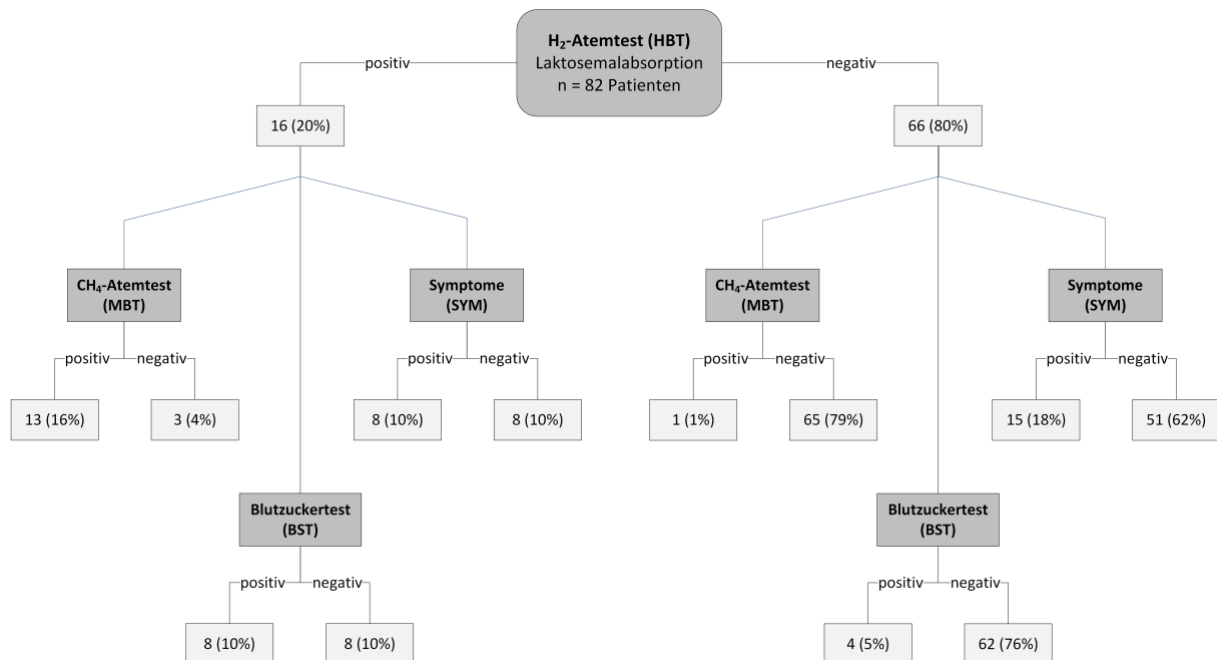


Abbildung 6. Übersicht der Testverfahren und -ergebnisse bei Laktosemalabsorption. Abkürzungen: H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan. Die angegebenen Prozentzahlen in Klammern beziehen sich jeweils auf die gesamte Größe der Kohorte (n = 82 bei Verdacht auf Laktosemalabsorption).

Um Unterschiede bei den Testergebnissen in den einzelnen Altersgruppen zu erkennen, wurden die Patienten in 5 Altersgruppen eingeteilt: Gruppe 1 (2-5 Jahre), Gruppe 2 (6-8 Jahre), Gruppe 3 (9-11 Jahre), Gruppe 4 (12-14 Jahre) und Gruppe 5 (15-18 Jahre). Die Ergebnisse dazu sind in einer detaillierten Übersicht in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Charakteristika der Patienten mit Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption nach Alter.

Patienten		Gesamt	2-5 Jahre	6-8 Jahre	9-11 Jahre	12-14 Jahre	15-18 Jahre
Tests, n (%)	Fruktose	187 (100)	27 (14)	35 (19)	47 (25)	35 (19)	43 (23)
	Laktose	82 (100)	20 (24)	13 (16)	17 (21)	14 (17)	18 (22)
Geschlecht, weiblich/männlich Rate	Fruktose	1,9	2,0	1,5	1,8	0,8	3,3
	Laktose	1,8	1,5	0,6	2,4	1,8	2,6
Alter, Jahre (Bereich / Mittelwert)	Fruktose	2,3-18 (11,0)	4,5	7,7	10,4	13,3	16,4
	Laktose	2,9-18 (10,4)	4,5	7,1	10,7	13,6	16,5
HBT positiv, n (%)	Fruktose	113 (60)	23 (12)	24 (13)	32 (17)	20 (11)	14 (7)
	Laktose	16 (20)	3 (4)	3 (4)	2 (2)	3 (4)	5 (6)
MBT positiv, n (%)	Fruktose	66 (35)	16 (9)	19 (10)	20 (11)	7 (4)	4 (2)
	Laktose	14 (17)	2 (2)	3 (4)	2 (2)	4 (5)	3 (4)
BST positiv, n (%)	Fruktose	109 (58)	13 (7)	18 (10)	27 (14)	17 (9)	34 (18)
	Laktose	12 (15)	0 (0)	1 (1)	3 (4)	3 (4)	5 (6)
SYM positiv, n (%)	Fruktose	51 (27)	11 (6)	5 (3)	13 (7)	6 (3)	16 (9)
	Laktose	23 (28)	2 (2)	2 (2)	7 (9)	4 (5)	8 (10)
NMP positiv, n (%)	Fruktose	47 (25)	7 (4)	5 (3)	12 (6)	13 (7)	10 (5)
	Laktose	3 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)

Abkürzungen: n: Anzahl, HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, SYM: Symptome während der Atemtests, NMP: Nicht-Methan-Produzenten.

Anhand der Altersunterteilung konnte Folgendes für Patienten mit Verdacht auf FM festgestellt werden: In der Kohorte mit Verdacht auf FM zeigte sich ein abnehmender Anteil positiver HBT mit steigendem Alter. Ähnlich verhält es sich bei dem Anteil positiver MBT bei Verdacht auf FM. Die Anzahl positiver BST steigt mit dem Alter an, einzige Ausnahme bietet die Altersgruppe von 12-14 Jahren. In Abbildung 7 (d) ist der Anteil der Patienten mit Symptomen während der Atemtests dargestellt. Bei dieser Subgruppenanalyse zeigten sich keine altersabhängigen Zusammenhänge.

Die Anteile positiver Ergebnisse von HBT / MBT / BST und Patienten mit Symptomen während der Tests sind unterteilt nach Altersgruppen in Abbildung 7 für FM dargestellt.

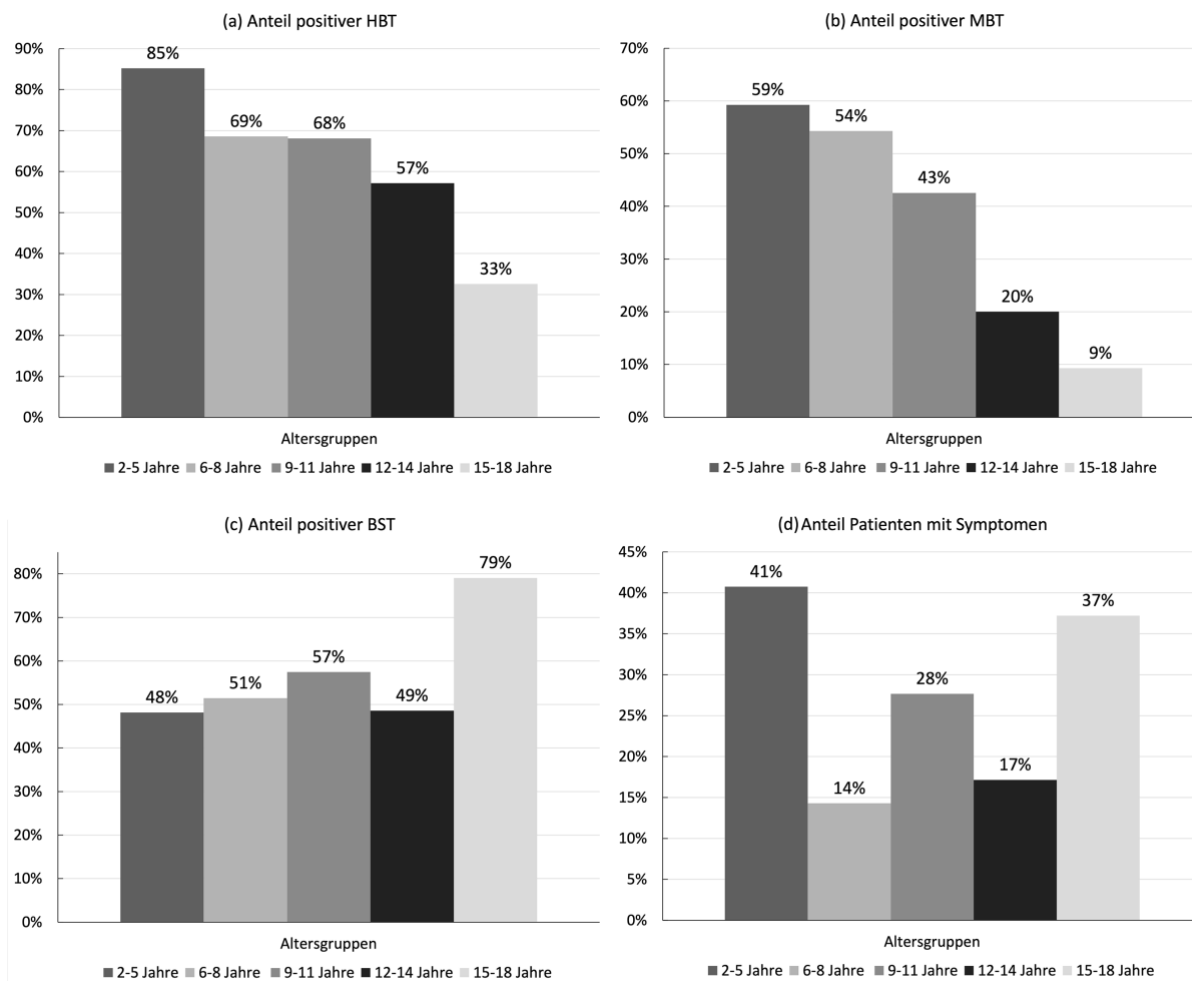


Abbildung 7. Anteil positiver Testergebnisse unterteilt in Altersgruppen bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption von (a) HBT, (b) MBT, (c) BST und (d) Patienten mit Symptomen während der Atemtests. Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest.

Die Untersuchung der einzelnen Altersgruppen bei Patienten mit dem Verdacht auf eine LM ergab folgende Ergebnisse: Bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine LM zeigte sich eine steigende Tendenz von positiven HBT in Abhängigkeit des Alters (mit der Ausnahme der Altersgruppe 9-11 Jahre). Ähnliches konnte für positive MBT-Ergebnisse gezeigt werden. Insgesamt liegen bei BST eine steigende Anzahl von positiven Testergebnissen mit steigendem Alter (2-5 Jahre: 0%, 15-18 Jahre: 28%) vor. Der Anteil an Patienten, bei denen während der Atemtests Symptome nach Zuckerapplikation auftraten, also der Anteil an Patienten mit einer Laktoseintoleranz, nimmt in unserer Kohorte ebenfalls mit dem Alter zu. Abbildung 8 zeigt bei Verdacht auf eine LM den Anteil positiver HBT (a), den Anteil positiver MBT (b), den Anteil positiver BST (c) und den Anteil von Patienten mit Symptomen während der Atemtests (d) unterteilt nach den oben genannten Altersgruppen.

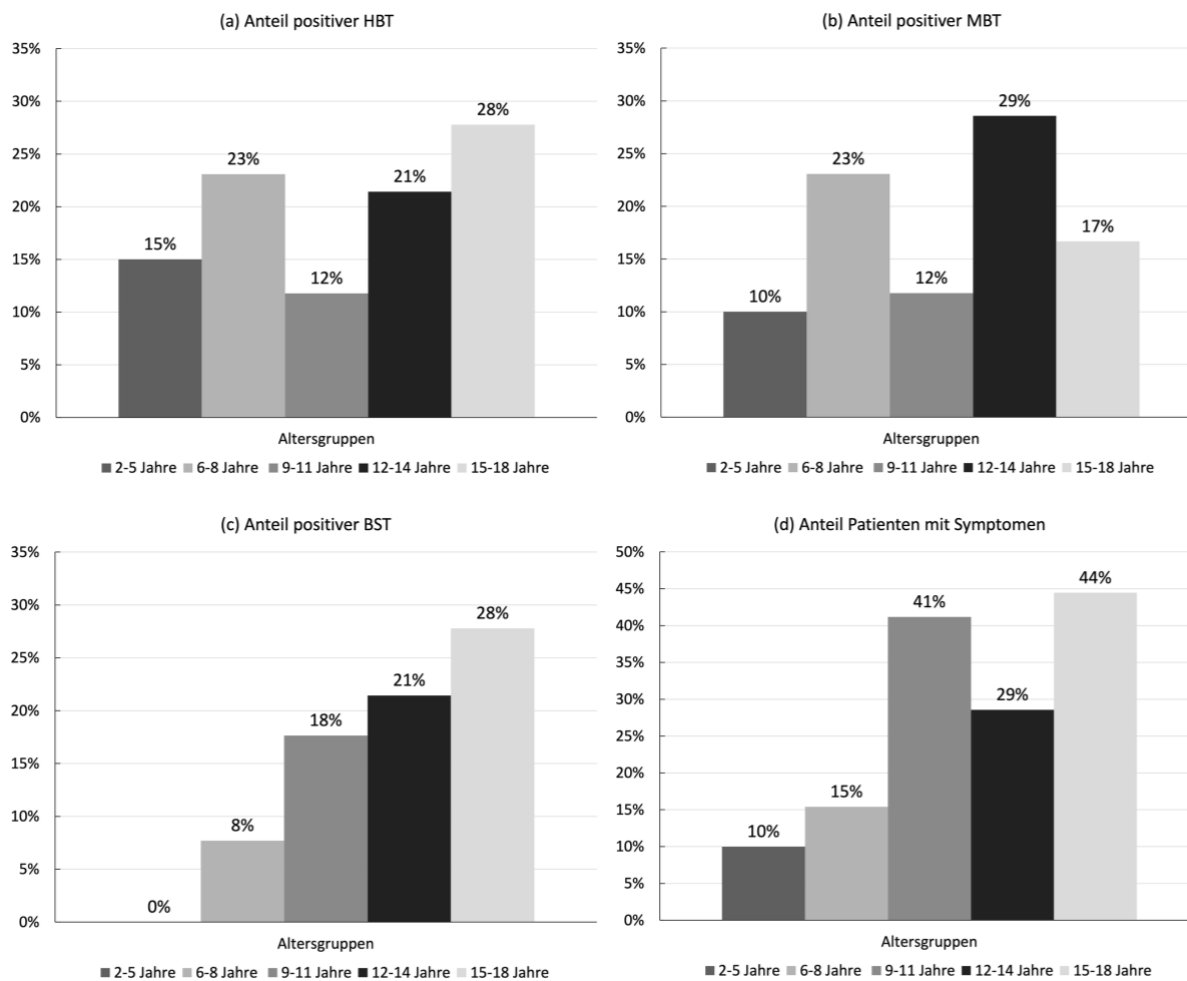


Abbildung 8: Anteil positiver Testergebnisse unterteilt in Altersgruppen bei Verdacht auf Laktosemalabsorption von (a) HBT, (b) MBT, (c) BST und (d) Symptome. Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Altersverteilung des CH₄-Ausgangswertes bei MBT mit dem Verdacht auf FM und LM sind in Abbildung 9 dargestellt. Die Höhe der CH₄-Ausgangswerte (Messwerte zum Zeitpunkt 0 Minuten, sprich vor Zuckerapplikation) bei Verdacht auf FM und LM hat in unserer Kohorte keinen Zusammenhang mit dem Alter (hierbei wurde nicht berücksichtigt, ob ein positives oder negatives Testergebnis vorlag).

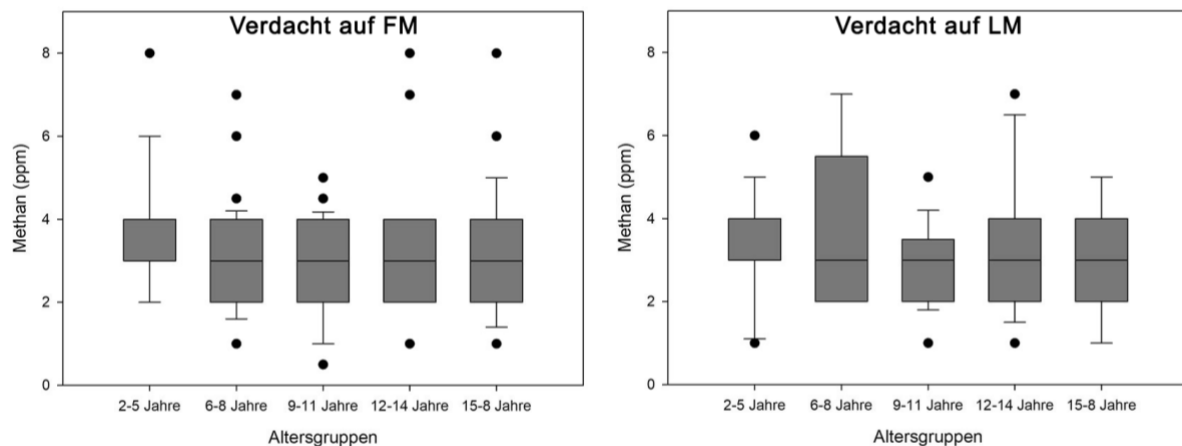


Abbildung 9. Altersverteilung der Ausgangswerte von CH₄ bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption (links) und Laktosemalabsorption (rechts). Abkürzungen: FM: Fruktosemalabsorption, LM: Laktosemalabsorption, ppm: „parts per million“.

Im Gegensatz zu der Altersunabhängigkeit der CH₄-Ausgangswerte konnte gezeigt werden, dass der Anteil der CH₄-Produzenten (CH₄-Ausgangswert > 3ppm⁶⁴) – unabhängig von einem positiven oder negativem Testergebnis – bis auf einzelne Ausreißer – eine fallende Tendenz mit steigendem Alter hat (Abbildung 10).

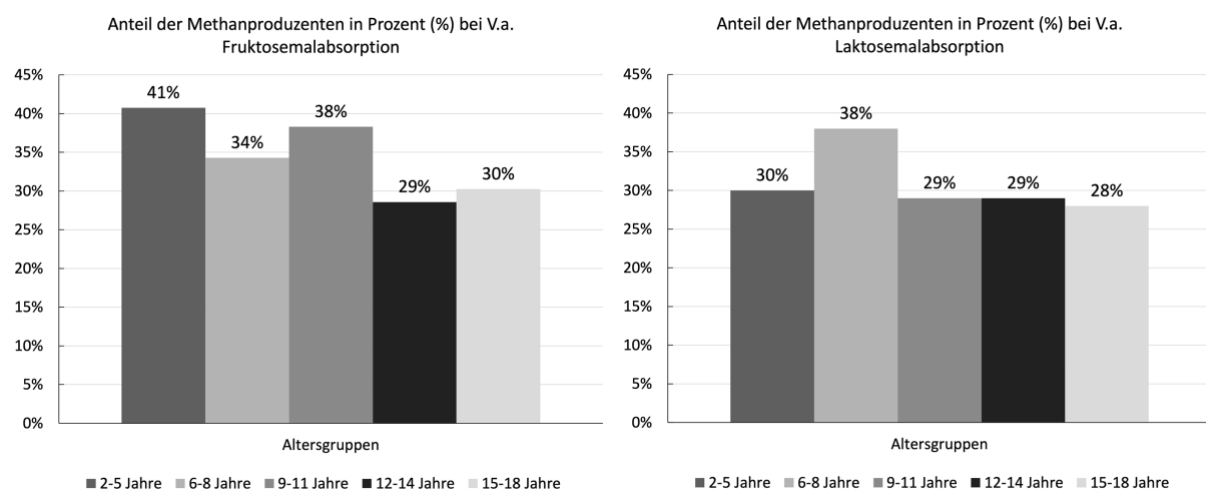


Abbildung 10. Vergleich des Anteils von CH₄-Produzenten in % bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption.

Von insgesamt 238 Patienten erhielten 31 Kinder (13%) diagnostische Tests sowohl für FM als auch für LM, wobei im Median 14 Tage zwischen beiden Tests lagen. Insgesamt wurden 2 Kinder (7%) positiv auf FM und LM getestet (Kind 1: 4 Jahre/weiblich; Kind 2: 4,2 Jahre weiblich). Keines der Kinder zeigte Symptome während der Tests. Die BST waren bei beiden Kindern negativ für LM aber positiv für FM. Bei Kind 1 war der MBT negativ bei Verdacht auf FM aber positiv bei Verdacht auf LM. Kind 2 hatte bei Verdacht auf FM und LM jeweils

einen positiven MBT. 11 Kinder (36%) wurden auf beide Erkrankungen (FM und LM) negativ getestet. Die Testergebnisse bei Patienten mit zwei durchgeführten Tests sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Atemtestergebnisse bei Patienten mit Tests sowohl auf Laktosemalabsorption als auch auf Fruktosemalabsorption).

HBT		FM	
		Positiv, n (%)	Negativ, n (%)
LM	Positiv, n (%)	2 (7%)	4 (13%)
	Negativ, n (%)	14 (45%)	11 (36%)

Abkürzungen: FM: Fruktosemalabsorption, LM: Laktosemalabsorption, n: Anzahl, HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest.

4.2 Fruktosemalabsorption

4.2.1 Atemtest

Anhand der empfohlenen Grenzwerte der NACC für HBT (Anstieg der H₂ Konzentration ≥ 20 ppm über dem Ausgangswert), konnten wir bei 113 Kindern (60%) ein positives Testergebnis für eine FM ermitteln. Erhöhte CH₄-Werte ≥ 10 ppm im MBT zeigten sich bei 66 (35%) der Patienten. Patienten mit dem Verdacht auf eine FM, deren MBT negativ ist und gleichzeitig der HBT ein positives Testergebnis zeigte (NMP; „falsch negativ“), konnten in 47 von 113 (42%) Fällen identifiziert werden. MBT (mit den aktuell empfohlenen Grenzwerten zur Diagnostik von FM) zeigten eine Sensitivität von 58% bei einer Spezifität von 100% (Tabelle 7). PVW und NVW sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7. Vergleich von Methanatemtests, Blutzuckertests und Symptomen mit dem Ergebnis der H₂-Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption.

		HBT (n=187)		Sensitivität	Spezifität	PVW	NVW
		Positiv, n (%)	Negativ, n (%)				
MBT	positiv	66 (35)	0 (0)	58%	100%	100%	61%
	negativ	47 (25)	74 (40)				
BST	positiv	59 (32)	50 (27)	52%	32%	54%	31%
	negativ	54 (29)	24 (13)				
SYM	positiv	31 (17)	20 (11)	27%	73%	61%	40%
	negativ	82 (44)	54 (29)				

Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, SYM: Symptome während der Atemtests, n: Anzahl, PVW: Positiver Vorhersagewert, NVW: Negativer Vorhersagewert.

Bei Atemtests auf FM gab es zwischen MBT und HBT eine signifikante Korrelation (Pearson- X^2 -Test: $p < 0,001$; Tabelle 8) wohingegen die relative Stärke des Zusammenhangs nur im mittleren Bereich lag (Phi Koeffizient: $\phi = 0,598$, $p < 0,001$). Cohen's κ wurde berechnet, um zu bestimmen, ob es zwischen MBT und HBT bei einer FM eine statistische Übereinstimmung gibt^{68,69}. Es zeigte sich dabei eine moderate Übereinstimmung ($\kappa = 0,526$; 95%-CI: 0,422 – 0,630; $p < 0,001$).

Tabelle 8. Korrelation von CH₄-Atemtests, Blutzuckertests und Symptomen bei Kohlenhydratmalabsorption.

		Unabhängigkeit				Assoziation		Übereinstimmung				
		Pearson's Chi-Quadrat Test	Fisher's Exakter Test	df	p	ϕ	p	κ	p	SE	95% CI Untergrenze	95% CI Obergrenze
HBT Fruktose	MBT	66,796	-	1	0,000	0,598	0,000	0,526	0,000	0,053	0,422	0,630
	BST	4,337	-	1	0,037	-0,152	0,037	-0,152	0,037	0,071	-0,291	-0,013
	SYM	0,004	-	1	0,951	0,040	0,951	0,004	0,951	0,058	-0,110	0,118
HBT Laktose	MBT	-	57,828	1	0,000	0,840	0,000	0,837	0,000	0,079	0,682	0,992
	BST	-	19,902	1	0,000	0,493	0,000	0,485	0,000	0,127	0,236	0,734
	SYM	-	4,745	1	0,059	0,214	0,029	0,234	0,029	0,117	0,005	0,463

Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, SYM: Symptome während der Atemtests, df: Freiheitsgrade, ϕ : Phi-Wert, κ : Kappa-Wert, p: p-Wert, SE: Standardfehler („standard error“), 95% CI Untergrenze: Untergrenze des 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, 95% CI Obergrenze: Obergrenze des 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts.

In Abbildung 11 ist der zeitliche Verlauf der endexpiratorischen Messwerte von H₂ (a) und CH₄ (b) dargestellt. Die Konzentrationen von H₂ und CH₄ steigen während der Atemtests bis zu einem Höhepunkt zwischen 60 und 90 Minuten an, gefolgt von einem schnellen Abfall. Der Verlauf der H₂- und CH₄-Werte ist dabei vergleichbar.

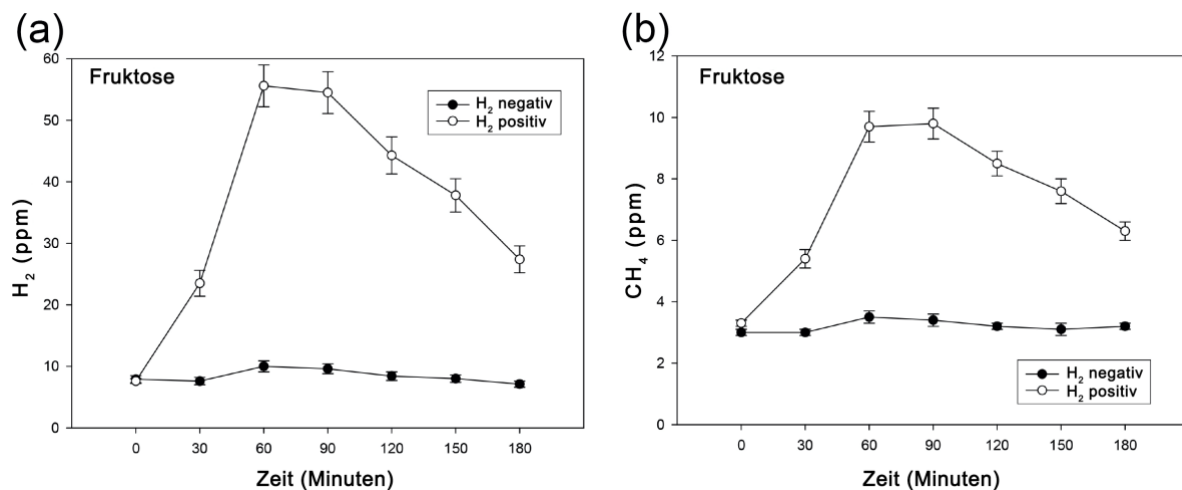


Abbildung 11. Zeitverlaufsanalyse von endexpiratorischem H₂ und CH₄ während H₂-Atemtests und CH₄-Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption. Abkürzungen: H₂ positiv bzw. negativ: positiver bzw. negativer H₂-Atemtest, ppm: „parts per million“, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan.

4.2.2 Blutzuckertest

Mit den aktuell gültigen Empfehlungen zum Grenzwert bei BST (Anstieg der Blutglucose <1,1 mmol/l während aller BST als positives Ergebnis^{2,38}) konnten wir in unserer Kohorte für die FM eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 32% ermitteln. PVW und NVW sind Tabelle 7 zu entnehmen. Der statistisch gemessene Zusammenhang zwischen BST und HBT bei der FM (Pearson Chi Square: $X^2(1) = 4,3$, $p=0,037$) zeigte einen schwachen Zusammenhang (Phi Koeffizient: $\phi = -0,152$, $p=0,037$). Ein Grad der Übereinstimmung konnte nicht festgestellt werden, da für Kappa negative Werte berechnet wurden.

Abbildung 12 stellt den Verlauf der Blutzuckermesswerte auf einer Zeitachse dar. In beiden Gruppen (BST positiv und BST negativ) zeigt sich nach einem initialen Anstieg der Blutzuckermesswerte ein Höchstwert bereits nach 15 oder 30 Minuten (Abbildung 12 (a)). Die Blutzucker-Delta-Werte verhalten sich ähnlich.

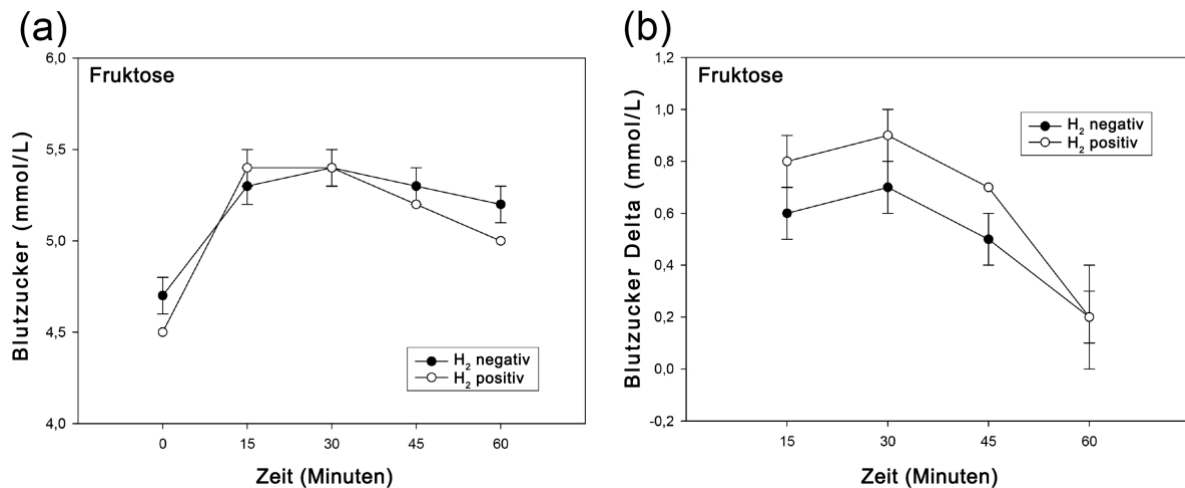


Abbildung 12. Zeitverlaufsanalyse von Blutzuckertests und H₂-Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption: (a) Blutzuckermittelwert, (b) Blutzuckerdeltawert. Abkürzungen: H₂ positiv bzw. negativ: positiver bzw. negativer H₂-Atemtest, ppm: „parts per million“, mmol/l: Millimol pro Liter, H₂: Wasserstoff.

4.2.3 Symptome

Gastrointestinale Symptome während der Atemtests wurden von 51 (27%) Patienten geäußert. Die restlichen Patienten klagten während der Tests über keinerlei Symptome. Von den teilnehmenden Kindern und Jugendlichen klagten 39 Patienten (21%) vor allem über Bauchschmerzen während des Tests. Die Tests hingegen führten bei keinem der Patienten zu Symptomen wie Blähungen oder Erbrechen. 31 (17%) Patienten mit einem positivem HBT für eine FM zeigten Symptome. 11 (6%) Patienten gaben während der Tests auf eine FM mehr als ein Symptom gleichzeitig an. Der Parameter SYM (Beginn von gastrointestinalen Symptomen während der FM Tests) hat eine Sensitivität von 27% und eine Spezifität von 73%. Ein PVW von 61% und ein NVW von 40% konnten ermittelt werden. Die Berechnung von Cohen's κ ($\kappa = 0,004$; 95%-CI: -0,110 – 0,118; $p=0,951$) deutet darauf hin, dass es zwischen einer FM und dem Symptombeginn (während der HBT) keinen statistischen Zusammenhang gibt. Tabelle 9 bietet eine detaillierte Übersicht über die identifizierten gastrointestinalen Symptome.

Tabelle 9. Beginn gastrointestinaler Symptome während der Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption.

		Atemtest mit Fruktose (n=187)			Atemtest mit Laktose (n=82)		
Patienten, n (%)	Symptome	51 (27)			23 (28)		
	symptomfrei	136 (73)			59 (72)		
		Gesamt	HBT positiv	HBT negativ	Gesamt	HBT positiv	HBT negativ
Bauchschmerzen, n (%)		39 (21)	24 (13)	15 (8)	18 (22)	6 (7)	12 (15)
Blähungen, n (%)		7 (4)	5 (3)	2 (1)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
Übelkeit, n (%)		13 (7)	8 (4)	5 (3)	11 (13)	2 (2)	9 (11)
Flatulenz, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erbrechen, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoe, n (%)		6 (4)	5 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
> 1 Symptom, n (%)		11 (6)	9 (5)	2 (2)	8 (10)	2 (2)	6 (7)

Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, n: Anzahl.

4.2.4 Diagnostische Qualität

Bei Verdacht auf eine FM ergab sich für den MBT eine Fläche unter der ROC-Kurve („AUROCC“) von 0,967 (SE 0,011, 95% CI: 0,946 – 0,989, p<0,001) während BST in einer AUROCC von 0,432 (SE: 0,045, 95%-CI: 0,345 – 0,52, p=0,118) resultierten. In unserer Kohorte ist der statistisch optimale CH₄ Grenzwert zur Diagnosesicherung einer FM 6,25ppm. Dabei zeigte sich eine Sensitivität von 91% bei gleichzeitiger Spezifität von 92%. Bei BST konnte ein statistisch optimaler Blutglukose-Delta-Wert von 1,95 mmol/l mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 14% identifiziert werden. Die Ergebnisse der ROC-Kurven-Analyse sind in Tabelle 10 sowie grafisch in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

Tabelle 10. Genauigkeit der CH₄-Atemtests und Blutzuckertests bei Kohlenhydratmalabsorption.

		AUC	SE	95% CI		p	Grenzwert (ppm)	Sensitivität	Spezifität
				Unter-grenze	Ober-grenze				
Fruktose	MBT	0,967	0,011	0,946	0,989	0,000	6,25	91%	92%
	BST	0,432	0,045	0,345	0,520	0,118	1,95	97%	14%
Laktose	MBT	0,986	0,011	0,964	1,000	0,000	7,50	94%	96%
	BST	0,857	0,047	0,765	0,949	0,000	1,75	75%	80%

Abkürzungen: MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, AUC: Fläche unter der Kurve („area under curve“), SE: Standardfehler („standard error“), 95% CI: 95% Konfidenzintervall, p: p-Wert, ppm: „parts per million“.

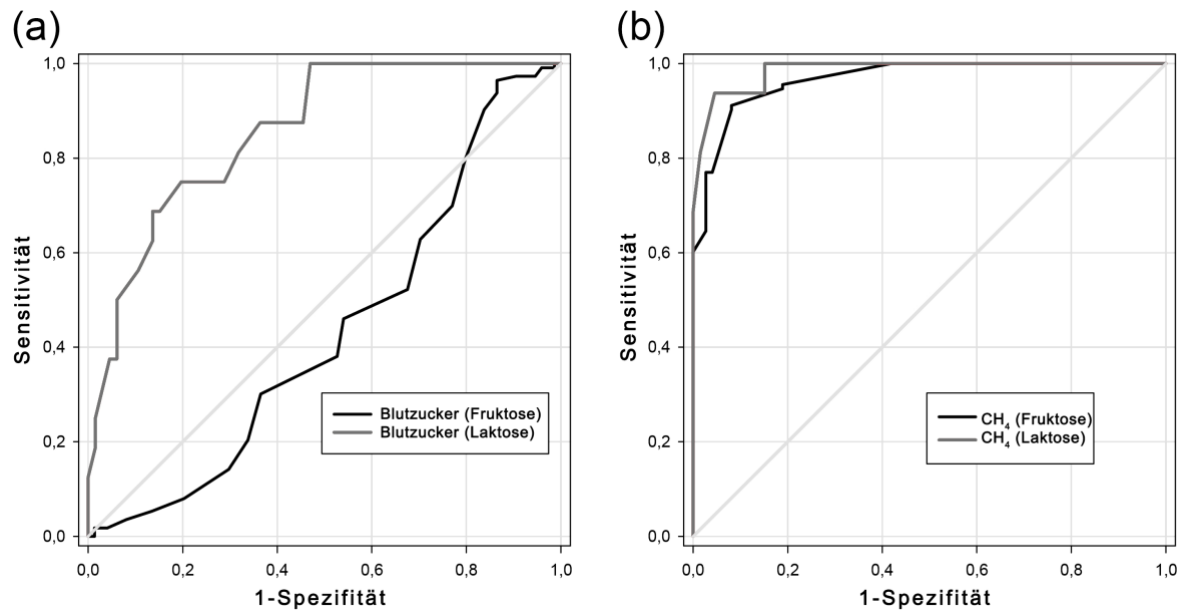


Abbildung 13. ROC-Kurven-Analyse für (a) Blutzuckertests und (b) CH₄-Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption bzw. Laktosemalabsorption. Abkürzungen: CH₄: Methan.

4.3 Laktosemalabsorption

4.3.1 Atemtest

Wie bei den Atemtests zur Abklärung des Verdachts einer FM orientierten wir uns auch hier an den empfohlenen Grenzwerten der NACC für HBT (Anstieg der H₂-Konzentration ≥ 20 ppm über den Ausgangswert). Dabei konnten wir bei 16 Kindern (20%) ein positives Testergebnis ermitteln. Erhöhte CH₄-Werte ≥ 10 ppm im MBT konnten bei 14 Patienten (17%) identifiziert werden. NMP („falsch negativ“) sind Patienten mit einem negativen MBT bei gleichzeitig positivem HBT. Diese Konstellation traf in 19% der Fälle zu (3 von 16 Patienten). Mit den aktuell empfohlenen CH₄-Grenzwerten zur Diagnostik einer LM zeigte sich eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 99% (Tabelle 11).

Tabelle 11. Vergleich von CH₄-Atemtests, Blutzuckertests und Symptomen mit dem Ergebnis der H₂-Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Laktosemalabsorption.

		HBT (n=82)		Sensitivität	Spezifität	PVW	NVW
		Positiv, n (%)	Negativ, n (%)				
MBT	Positiv	13 (16)	1 (1)	81%	99%	93%	96%
	Negativ	3 (4)	65 (79)				
BST	Positiv	8 (10)	4 (5)	50%	94%	67%	89%
	Negativ	8 (10)	62 (76)				
SYM	Positiv	8 (10)	15 (18)	50%	77%	35%	86%
	Negativ	8 (10)	51 (62)				

Abkürzungen: HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, SYM: Symptome während der Atemtests, n: Anzahl, PVW: Positiver Vorhersagewert, NVW: Negativer Vorhersagewert.

Zwischen MBT und HBT gab es bei der LM einen statistisch signifikanten Zusammenhang (Fisher's Exakter Test, $p < 0,001$; Tabelle 8). Der Zusammenhang war stark ausgeprägt (Phi Koeffizient: $\phi = 0,84$, $p < 0,001$) und Cohen's κ identifizierte ein statistisch exzellentes Ausmaß der Übereinstimmung ($\kappa = 0,837$; 95%-CI: 0,682 – 0,992; $p < 0,001$)^{68,69}.

Die Werte der endexpiratorischen H₂- und CH₄-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf LM sind in Abbildung 14 auf eine Zeitachse aufgetragen. Die H₂- und CH₄-Konzentrationen steigen innerhalb der dreistündigen Testdauer kontinuierlich an, ohne einen Scheitelwert zu erreichen.

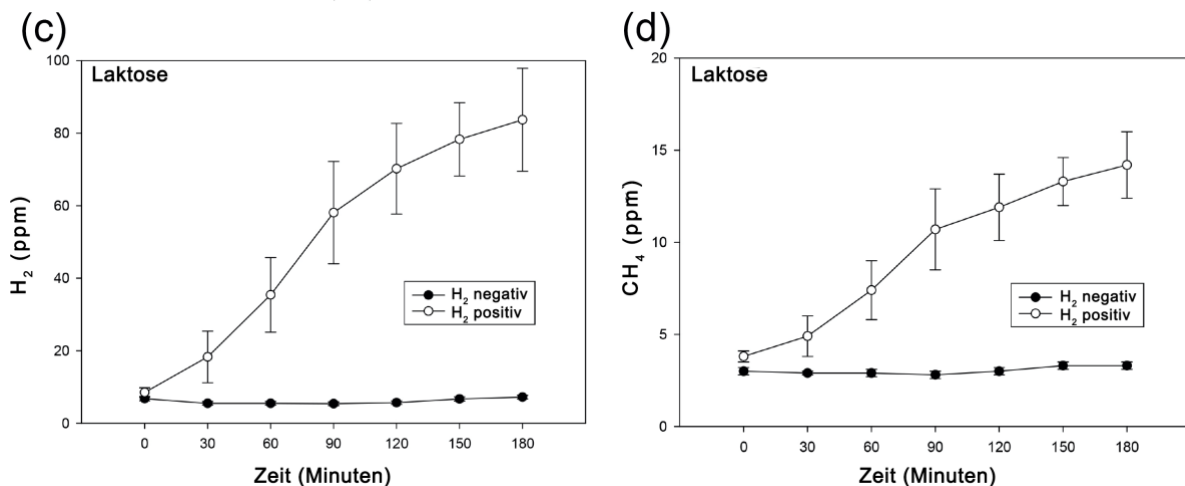


Abbildung 14. Zeitverlaufsanalyse von endexpiratorischem H₂ und CH₄ während H₂-Atemtests und CH₄-Atemtests bei Verdacht auf Laktosemalabsorption. Abkürzungen: H₂ positiv bzw. negativ: positiver bzw. negativer H₂-Atemtest, ppm: „parts per million“, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan.

4.3.2 Blutzuckertest

Wir konnten in unserer Kohorte bei Verdacht auf eine LM eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 94% des BST ermitteln. PVW und NVW sind Tabelle 11 zu entnehmen. Bei

Patienten mit dem Verdacht auf eine LM zeigten BST und HBT eine statistisch signifikante Korrelation (Fisher's Exakter Test; $p < 0,001$) bei einer mittleren Stärke des Zusammenhangs (Phi Koeffizient: $\phi = 0,493$, $p < 0,001$). Ein moderater Grad der statistischen Übereinstimmung fand sich zwischen beiden Tests (Cohen's $\kappa = 0,485$; 95%-CI: 0,236 – 0,734; $p < 0,001$), siehe Tabelle 8)^{68,69}.

Eine Zeitverlaufsanalyse der Blutzuckermesswerte unterteilt nach positivem und negativem H₂-Atemtestergebnis ergab folgende Resultate (siehe Abbildung 15): Bei Patienten die Laktose erhalten haben, steigen die Blutzuckermesswerte bis zu einem Scheitelpunkt von 15 bis 30 Minuten an und fallen dann wieder ab. Abgesehen von den Ausgangswerten vor der Applikation von Laktose, haben Patienten mit einem negativen H₂-Atemtest erhöhte Blutzuckerwerte verglichen mit Patienten, welche einen positiven H₂-Atemtest hatten. Bei der Analyse der Blutzucker-Delta-Werte kamen wir zu demselben Ergebnis.

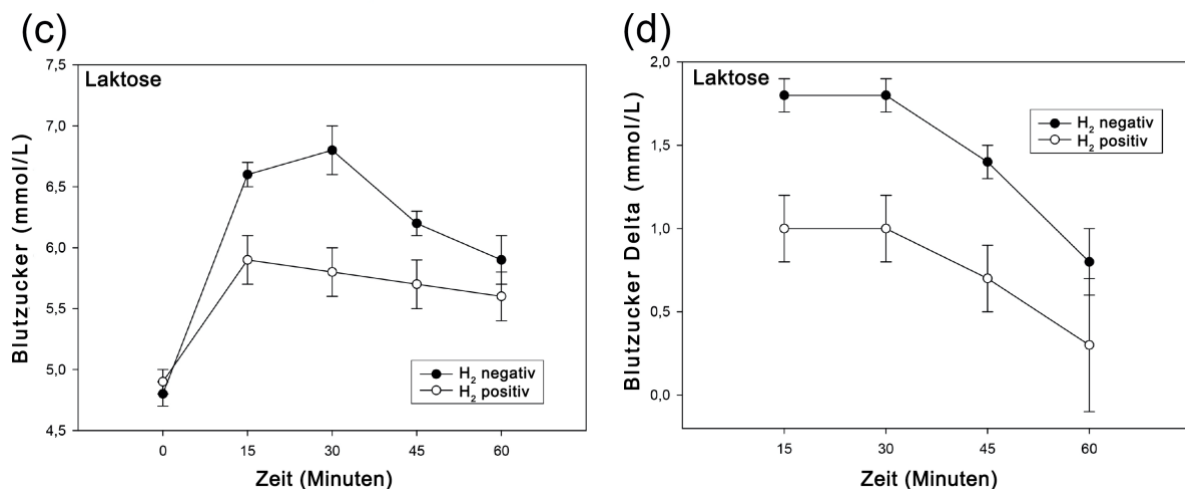


Abbildung 15. Zeitverlaufsanalyse von Blutzuckertests und H₂-Atemtests bei Verdacht auf Laktosemalabsorption: (a) Blutzuckermittelwert, (b) Blutzuckerdeltawert. Abkürzungen: H₂ positiv bzw. negativ: positiver bzw. negativer H₂-Atemtest, ppm: „parts per million“, mmol/L: Millimol pro Liter, H₂: Wasserstoff.

4.3.3 Symptome

Insgesamt äußerten 23 Patienten (28%) während des Tests auf eine LM gastrointestinale Symptome, unabhängig vom Ergebnis des Tests. 59 Patienten (72%) klagten über keinerlei Symptome während des Tests. Mehrheitlich klagten die Kinder und Jugendlichen über Bauchschmerzen (18 Patienten, 22%). Keiner der Patienten klagte über Blähungen oder Erbrechen. Acht Kinder (10%) hatten gleichzeitig Symptome und einen positiven HBT für eine LM. Über mehr als ein Symptom während des Tests klagten 8 Patienten (10%). Daraus ließen sich eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 77% für den Beginn gastrointestinaler

Symptome während eines Tests auf eine LM bestimmen. PVW und NVW betragen 35% bzw. 86%. Cohen's κ zeigte einen schwachen Grad der Übereinstimmung ($\kappa = 0.234$; 95% CI: 0.005 – 0.463; $p=0.029$). Eine detaillierte Auflistung der Symptome kann man Tabelle 9 entnehmen.

4.3.4 Diagnostische Qualität

Für den MBT bei einer LM konnte eine Fläche unter der ROC-Kurve („AUROCC“) von 0,986 (SE: 0,011, 95%-CI: 0,964–1,000, $p<0,001$) ermittelt werden. BST bei Patienten mit Verdacht auf eine LM resultierten in einer AUROCC von 0,857 (SE: 0,047, 95%-CI: 0,765–0,949, $p<0,001$). In unserer Kohorte beträgt der statistisch optimale CH_4 -Grenzwert zur Diagnostik einer LM 7,5 ppm (Sensitivität 94%, Spezifität 96%) und der statistisch optimale Blutglukose-Delta-Wert 1,75 mmol/l (Sensitivität 75%, Spezifität 81%). Die Ergebnisse der ROC-Kurven-Analyse sind in Tabelle 10 sowie in Abbildung 13 dargestellt.

4.4 Diagnostikalgorithmien bei Kohlenhydratmalabsorption

In Abbildung 16 und Abbildung 17 sind, basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, mögliche Algorithmen zur Diagnostik von Fruktose- bzw. Laktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen dargestellt.

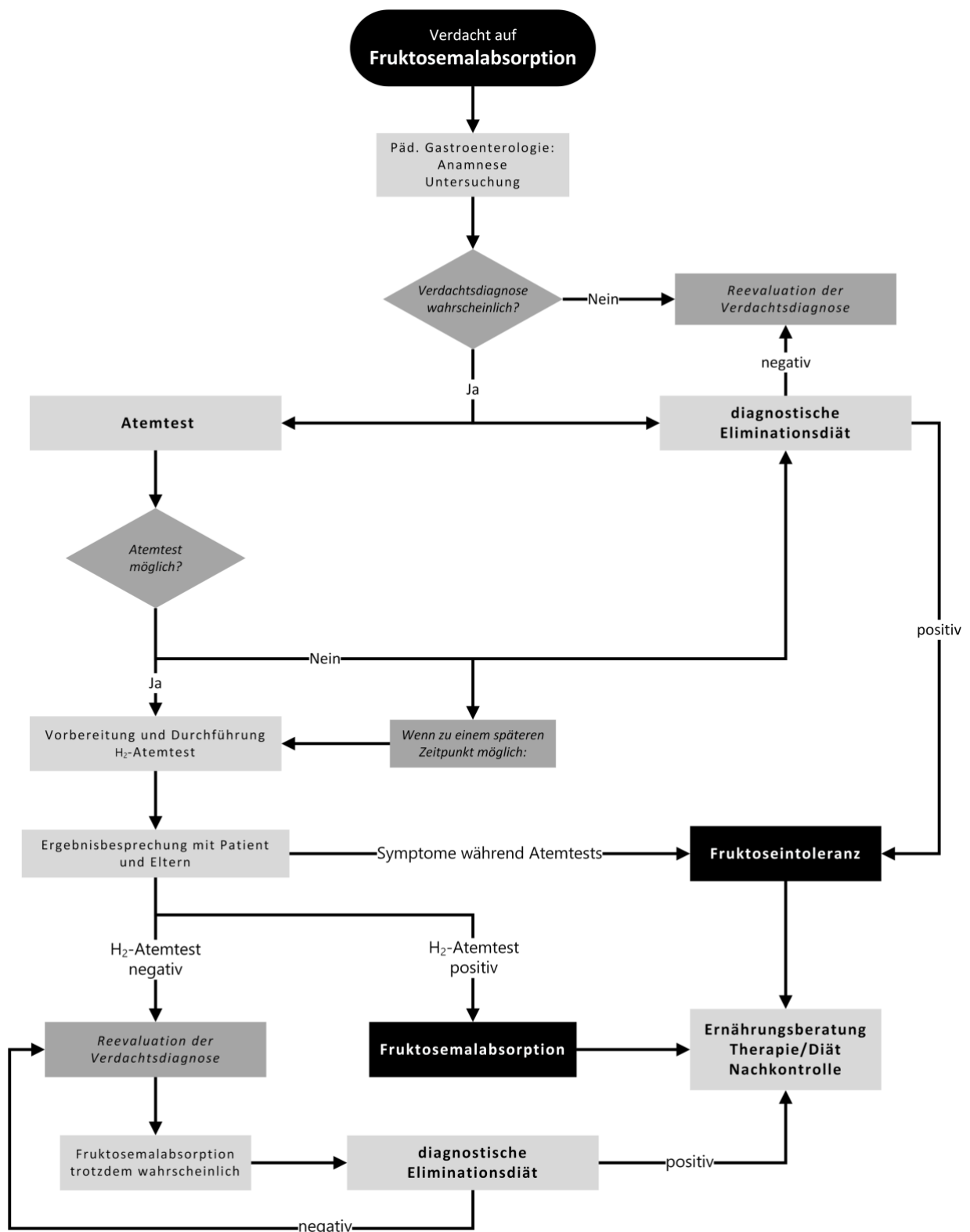


Abbildung 16. Möglicher Diagnostikalgorithmus bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Fruktosemalabsorption. Abkürzungen: H₂: Wasserstoff.

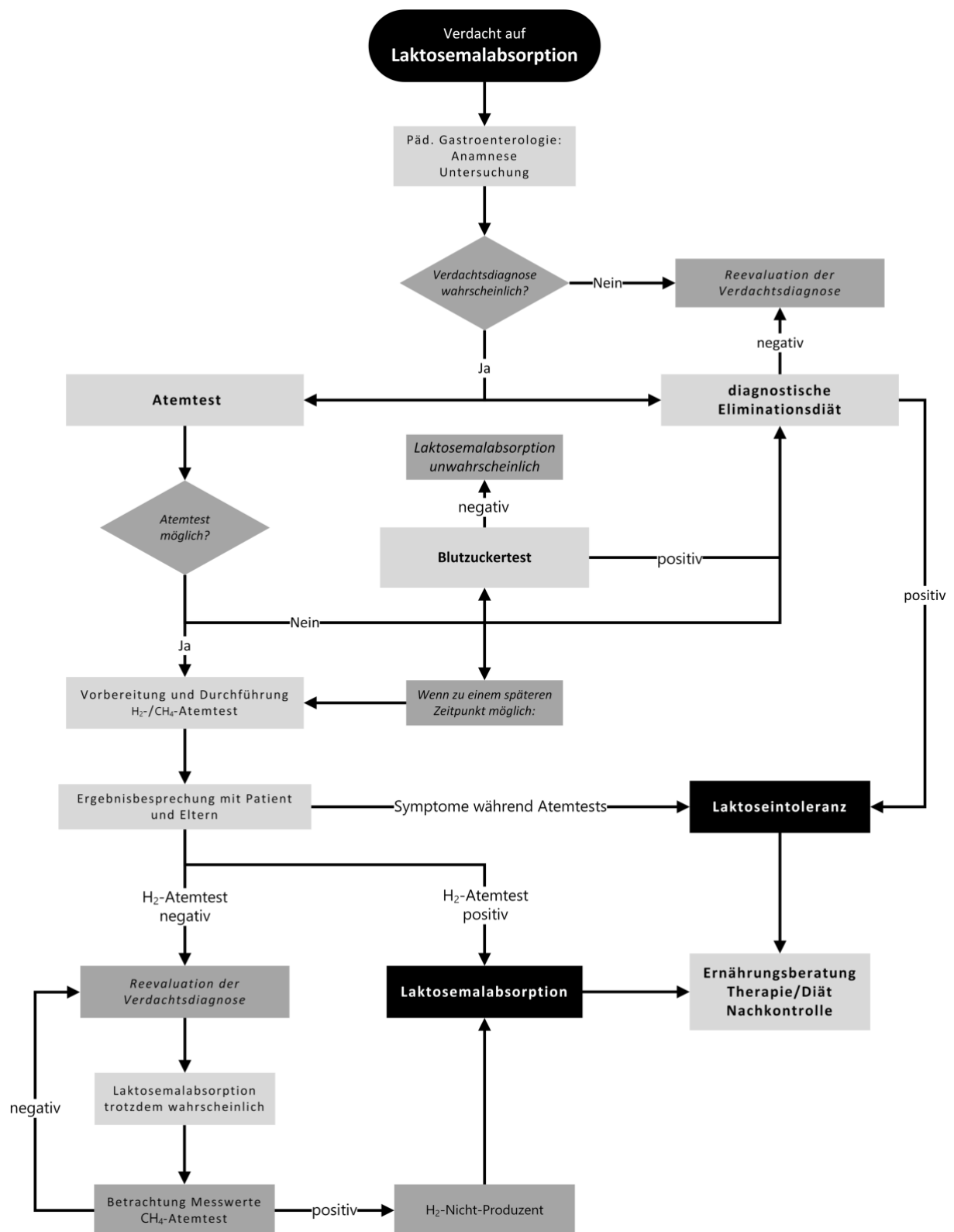


Abbildung 17. Möglicher Diagnostikalgorithmus bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Laktosemalabsorption. Abkürzungen: H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan.

V. Diskussion

Im Rahmen dieser Dissertation wurde an der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock eine umfassende retrospektive Studie durchgeführt, welche es erlaubt, den diagnostischen Stellenwert von MBT und BST bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen unklaren abdominellen Schmerzen bei gleichzeitigem Verdacht auf eine FM oder LM zu bewerten und mit dem Ergebnis von HBT zu vergleichen. Das Ziel der Studie war es, die diagnostische Genauigkeit von MBT und BST zur Diagnostik einer FM oder LM zu charakterisieren. Bis heute existiert bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf FM oder LM kein internationaler Konsens über die methodischen Aspekte der Tests. Bereits publizierte Arbeiten über BST bei Kohlenhydratmalabsorption zeigten, dass der BST im Vergleich zum HBT unterlegen ist oder inkonsistente Ergebnisse liefert^{2,38,70-73}.

Patienten mit einem CH₄-Ausgangswert > 3ppm wurden im Rahmen dieser Studie, wie auch bereits in anderen Studien, als CH₄-Produzenten gewertet⁶⁴. Dementsprechend klassifizierten wir 64 (34%) bzw. 25 (31%) Patienten mit dem Verdacht auf FM bzw. auf LM als CH₄-Produzenten. In anderen Studien variierte der Anteil an CH₄-Produzenten bei gesunden Probanden zwischen 30 und 35%^{44,74}.

5.1 Aussagekraft der Tests bei Fruktosemalabsorption

Von insgesamt 187 eingeschlossenen Patienten, die während des Tests Fruktose erhielten, hatten 113 (60%) einen positiven HBT welches damit FM diagnostizierte. Hier wurde folglich die Diagnose einer FM gestellt. Parallel dazu durchgeführte MBT hatten eine niedrige Sensitivität (58%) bei gleichzeitig hoher Spezifität (100%) für FM. Der PVW beträgt damit 100%, was wiederum zeigt, dass alle durch den Test positiv erkannten Patienten an FM litten. Ein NHP ist ein Patient, welcher an einer FM leidet, obwohl der HBT negativ ist. Um diese NHP in unserer Kohorte zu identifizieren, führten wir MBT durch. Sofern wir die aktuell empfohlenen Grenzwerte für HBT und MBT verwenden, ist es nicht möglich, NHP innerhalb unserer Kohorte zu erkennen, da keiner der MBT ein falsch positives Ergebnis anzeigte. Aus diesem Grund ist der diagnostische Zugewinn bei der Messung von CH₄ zur Diagnostik einer FM limitiert. Wie zu erwarten, führte ein Herabsetzen des CH₄-Grenzwertes zu einem Anstieg bei der Sensitivität, während die Spezifität sich verringerte. Unsere ROC-Kurven-Analyse zeigte für unsere Kohorte einen statistisch optimalen CH₄-Grenzwert von 6,5 ppm. Bei Verwendung dieses Grenzwertes konnten wir die Sensitivität von MBT auf 91% erhöhen, bei einer lediglich geringen Reduktion der Spezifität auf insgesamt 92%. Wenn man dahingegen

den CH₄-Grenzwert auf 5 ppm reduzierte, erhielt man 29 (16%) falsch positive MBT. Dies entspricht Patienten, die auf eine FM getestet wurden mit einem positiven MBT bei gleichzeitig negativem HBT. Aufgrund dieser Beobachtung könnte es möglich sein, NHP mithilfe eines niedrigeren CH₄-Grenzwerts zu identifizieren. Dies stimmt mit einer Studie überein, die konstatierte, dass es aufgrund einer Varianz in der Ergebnisinterpretation fraglich sei, eine Kohlenhydratmalabsorption mithilfe eines CH₄-Anstiegs ≥ 20 ppm zu diagnostizieren. Dahingegen schien ein CH₄-Grenzwert ≥ 5 ppm zu einem einzelnen Messzeitpunkt einen Patienten als CH₄-Produzenten zu identifizieren⁷⁵.

Eine Analyse des Zeitverlaufs verdeutlicht, dass die Änderung der endexpiratorischen H₂- und CH₄-Konzentration bei Atemtests für FM einem ähnlichen Muster folgt. Die Konzentrationen von H₂ und CH₄ steigen während der Atemtests bis zu einem Höhepunkt zwischen 60 und 90 Minuten an, gefolgt von einem schnellen Abfall. Über ähnliche Ergebnisse berichteten Rao et al.⁴⁴. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass sich die Produktion von H₂ und CH₄ während der Atemtests ähnlich verhält und eine Testdauer von drei Stunden ausreichend ist. Eine Testdauer von über drei Stunden wurde von anderen Autoren bereits diskutiert²⁵.

BST weisen eine statistisch signifikante, aber dennoch nur schwache Korrelation mit HBT auf. Die ROC-Kurven-Analyse zeigte, dass BST trotz des verwendeten statistischen optimalen CH₄-Grenzwertes (in unserer Kohorte: 1,95 mmol/l) nicht geeignet sind, eine FM sicher zu diagnostizieren. Interessanterweise zeigte sich nach einem initialen Anstieg der Blutzuckerwerte ein Höchstwert bereits nach 15 oder 30 Minuten und das in beiden Gruppen (HBT positiv und HBT negativ). Dies könnte ein stressbedingter Anstieg sein, welcher auf der Ausschüttung von Glucocorticoiden beruht⁷⁶. Die Blutzucker-Delta-Werte sind in beiden Gruppen (HBT positiv und HBT negativ) meistens unterhalb des Blutzuckergrenzwertes, wobei Patienten mit FM insgesamt höhere Delta-Werte erreichten. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man zum dem Schluss kommen, dass BST keinen zusätzlichen Nutzen bei der Diagnostik einer FM bei Kindern und Jugendlichen erbringen.

HBT korrelieren nicht mit gastrointestinalen Symptomen während der Tests zur diagnostischen Sicherung einer FM. Lediglich 27% unserer Patienten (HBT positiv und HBT negativ) klagten nach der oralen Applikation von Fruktose während des Tests über gastrointestinale Symptome. Bei der Diagnostik von FM anhand von Symptomen (während der HBT) ist die Sensitivität (27%) und Spezifität (73%) niedrig und Cohens' κ lieferte keinen Grad der statistischen Übereinstimmung. Daraus schließen wir, dass anhand des Auftretens von Symptomen während der Atemtests, eine FM nicht sicher diagnostiziert werden kann.

Wenn man in unserer Kohorte Symptome während der Atemtests zur Diagnostik von einer FM verwendet, führt das zu einer höheren Rate an falsch negativen Befunden (82 von 113 Patienten, 73%) im Vergleich zur Kohorte der erwachsenen Patienten, welche Rao et al. untersucht haben (25%)⁴⁴. Studien zeigten, dass sowohl Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche an gastrointestinalen Symptomen während der Atemtests leiden können, obwohl der HBT negativ ist^{1,44}. Diese Symptome treten möglicherweise aufgrund eines hyperosmolaren Effekts bei unvollständiger Kohlenhydrataufnahme im Dünndarm auf. In unserer Kohorte konnte man den Effekt bei 20 Patienten (11%) beobachten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Helwig et al.²¹ zeigte, dass Diarrhoe und Blähungen statistisch signifikant mit der Höhe des absoluten H₂-Maximums, der Höhe des H₂-Anstiegs und der AUROCC von HBT mit Fruktose korrelieren. Diese Ergebnisse belegen, dass Symptome, die während der Atemtests auftreten, kein zuverlässiger Parameter zur Diagnostik einer FM bei Kindern und Jugendlichen sind. Trotz der fehlenden Assoziation zwischen einem positiven Fruktoseatemtest (Kohlenhydratmalabsorption) und dem Einsetzen gastrointestinaler Symptome während des Atemtests (Kohlenhydratintoleranz) würden wir dennoch eine diagnostische Diät bei Patienten mit einem negativen Testergebnis empfehlen. Jedoch würden wir bei Patienten mit einem positiven Fruktoseatemtest und fehlendem gastrointestinalem Symptombeginn während des Atemtests nicht unbedingt eine diagnostische Diät empfehlen. Die niedrige Korrelation zwischen Fruktoseatemtests und dem Auftreten von Symptomen während der Tests muss weiter untersucht werden, auch in Bezug auf die schlechte Reproduzierbarkeit und den niedrigen Vorhersagewert der Fruktoseatemtests bei Patienten mit funktionellen Darmerkrankungen⁵.

Weiterhin gilt es zu beachten, dass es Patienten gibt, die keine messbare H₂-Antwort auf eine intestinale Kohlenhydratfermentation liefern (mögliche NHP). Dieser Effekt beruht auf der Verwendung des H₂ durch methanogene, sulfat-reduzierende und/oder acetogene Bakterien^{77,78}. Um diese Patienten zu identifizieren, ist es möglich, Laktulose, ein nichtresorbierbares Kohlenhydrat, beim Atemtest zu verwenden. Die resultierende Malabsorption nach Laktulosegabe führt dazu, dass Bakterien im Coecum diesen Zucker zersetzen. In der Folge entsteht unter anderem H₂¹⁹. Daher könnte die Fähigkeit eines Individuums, Laktulose in H₂ und bzw. oder CH₄ umzuwandeln, als Positivkontrolle bei Atemtests verwendet werden. Folgerichtig wird der Laktuloseatemtest im klinischen Alltag häufig als Basaltest verwendet, um die Interpretation darauffolgender Atemtests zu erleichtern. Bate et al. konnten zeigen, dass ein Laktulose-HBT eine genauere Festlegung der Testdauer

ermöglicht und Anhaltspunkte für die Mechanismen der Kohlenhydratmalabsorption liefern kann⁷⁹.

Bei den Tests zur FM verwendeten wir 1g Fruktose pro kg KG (maximal 25g) in Wasser gelöst (10%-ige Lösung)^{1,3,22,25,80}. Andere Autoren verwendeten andere Dosierungen wie z. B. 1g, 15g oder 35g Fruktose⁴. Weitere Studien haben allerdings gezeigt, dass 25g Fruktose von gesunden Individuen absorbiert werden können und dass die Absorptionskapazität für Fruktose durch eine exzessive Zufuhr schnell überschritten werden kann⁴⁴. Durch diese Tatsachen kann die Interpretation oder ein Vergleich der Ergebnisse erschwert bis unmöglich sein.

Der in dieser Arbeit für Kinder und Jugendliche mit dem Verdacht auf eine FM erarbeitete Diagnostikalgorithmus unterscheidet sich von dem Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine LM. Durch den fehlenden Zusatznutzen von invasiven Blutzuckertests und MBT werden diese bei der Diagnostik von FM nicht empfohlen. Aufgrund der fehlenden Assoziation zwischen einem positiven Fruktose HBT (Kohlenhydratmalabsorption) und dem Einsetzen von gastrointestinalen Symptomen während des Atemtests nach der Zuckerapplikation (Kohlenhydratintoleranz) kann eine diagnostische Diät auch bei Patienten mit einem hochgradig negativem Testergebnis empfehlenswert sein. Wir empfehlen im Gegenzug aber nicht unbedingt jedem Patienten mit einem positiven Fruktose HBT bei gleichzeitig fehlenden gastrointestinalen Symptomen während des Atemtests eine diagnostische Diät.

5.2 Aussagekraft der Tests bei Laktosemalabsorption

Basierend auf den aktuell empfohlenen Testparametern der NACC zur Diagnostik von LM, lieferten HBT in unserer Kohorte 16 (20%) positive Testergebnisse. 25 (31%) Kinder, die auf eine LM getestet wurden, konnten anhand unserer Definition als CH₄-Produzenten identifiziert werden. Interessanterweise wiesen von diesen 25 (31%) Kindern lediglich 14 (17%) einen suffizienten Anstieg der CH₄-Konzentration (CH₄ ≥ 10ppm über dem Ausgangswert, also CH₄ positiv) im Atemgas auf, sodass eine LM diagnostiziert werden konnte. Die Werte der endexpiratorischen H₂- und CH₄-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf LM zeigten im Vergleich zur FM unterschiedliche Muster zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Atemtests. Die H₂- und CH₄-Konzentrationen steigen innerhalb der 3-stündigen Testdauer kontinuierlich an, ohne einen Scheitelwert zu erreichen.

MBT zeigen bei Verdacht auf LM eine gute Sensitivität (81%) und eine exzellente Spezifität (99%). Die in der Literatur beschriebene Anzahl von NHP variiert deutlich zwischen 2% und 43%¹¹. Wenn man diese Ergebnisse zusammengefasst betrachtet, erscheint es schwierig NHP mit den aktuell empfohlenen Kriterien der NACC zu bestimmen. Die Rolle von NMP ist

ebenfalls unklar⁸¹. Statistisch besteht eine vollständige Übereinstimmung zwischen HBT und MBT bei Verdacht auf LM in unserer Studie. Unsere ROC-Kurven-Analyse zeigte eine exzellente AUROCC (0,986) und einen statistisch optimalen CH₄-Grenzwert von 7,5ppm (Sensitivität 94%, Spezifität 96%) zur Diagnostik der LM.

Tormo et al. konstatierten in ihrer Studie, dass das Muster der CH₄-Exkretion unabhängig von der H₂-Exkretion sei⁸¹. Unsere Tests verdeutlichen jedoch, dass sich H₂- und CH₄-Werte in den meisten Fällen ähnlich verhalten, wobei nur ein Patient, welcher auf LM getestet wurde, einen positiven MBT bei gleichzeitig negativem HBT hatte. Wenn man den CH₄-Grenzwert während der Atemtests auf LM in unserer Kohorte auf 5 ppm reduziert, führte das zu 17 (21%) falsch positiven MBT-Testergebnissen (MBT positiv, HBT negativ). Daraus kann man schlussfolgern, dass es möglich sein könnte, mit einem niedrigeren Grenzwert NHP zu identifizieren.

Nach der Aufnahme von Laktose hatten 12 (15%) Patienten einen positiven BST. Von diesen 12 Kindern hatten lediglich 8 einen positiven HBT und waren damit korrekt mit LM diagnostiziert. Bei der Identifizierung von LM mithilfe BST zeigte sich eine niedrige Sensitivität (50%) bei gleichzeitig hoher Spezifität (94%). Kohärent mit unseren Studienergebnissen zeigten Ruzsanyi et al. eine bessere Übereinstimmung von HBT und BST für eine LM bei Patienten mit einem negativen HBT bei gleichzeitig negativem BST verglichen mit Patienten, welche positive Ergebnisse sowohl beim HBT als auch beim BST vorwiesen³⁸. Von allen getesteten Kindern entwickelten 23 (28%) mindestens ein gastrointestinales Symptom nach der Aufnahme von Laktose, während 59 (72%) über keinerlei Symptome klagten. Lediglich 8 von 16 Patienten mit einem positiven HBT klagten nach der Gabe von Laktose über gastrointestinale Symptome während des Tests. Es besteht lediglich ein schwacher, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Symptomen während der Tests auf LM und HBT. Der Grad der Übereinstimmung ist niedrig. Die niedrige Sensitivität (50%) und moderate Spezifität (77%) von Symptomen lassen den Schluss zu, dass das Kriterium Symptome, die während der Tests auftreten ein unzuverlässiger Parameter zur Diagnostik einer LM ist. Diese Meinung wird ebenfalls durch andere Autoren vertreten^{2,38}.

In unserer Kohorte wurden 2g Laktose pro kg KG (maximal 50g) verwendet und in Wasser gelöst (20%-ige Lösung). Die Dosierung von Laktose während der Atemtests variierte je nach Studie zwischen 0,5 und 2 g pro kg KG bei einer Maximaldosis zwischen 25 und 50 g Laktose^{9,16,82}. Hohe Dosen von Laktose zeigten in anderen Studien einen signifikanten Anstieg der H₂-Produktion bei Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen^{2,38}. Uns ist

bewusst, dass diese höhere Dosierung von Laktose sich auf die Ergebnisse unserer Studie ausgewirkt haben könnte, indem der Anteil der falsch positiven Patienten erhöht ist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass MBT in den meisten Fällen Patienten mit LM identifizieren können. Bei Kindern und Jugendlichen, welche keinen Atemtest durchführen können, kommt ein BST zum Ausschluss der LM in Frage. Entweder zusätzlich oder als mögliche Alternative zu den beschriebenen Tests kann eine diagnostische Eliminationsdiät als sinnvolles Diagnostikwerkzeug erfolgen.

5.3 Altersverteilung von H₂-/CH₄-Atemtests, Blutzuckertests und von CH₄-Ausgangswerten

In unserer Kohorte mit dem Verdacht auf FM konnten wir zeigen, dass der Anteil positiver HBT und MBT mit steigendem Alter fällt. Ein erhöhter Anteil an FM bei jüngeren Patienten wurde bereits durch andere Autoren beschrieben¹². Die deutliche Abnahme an auf FM positiv getesteten Patienten mit steigendem Alter könnte eine normale Entwicklung sein. Es könnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen positiven MBT und CH₄-Produzenten ergeben. Mit steigendem Alter kann es zu einer Verbesserung der Fruktoseaufnahme im Dünndarm kommen. Möglicherweise ist bei Kindern und Säuglingen die Fruktoseabsorption aufgrund einer nicht vollständigen Entwicklung der Aufnahmekapazität von Fruktose im Darm eingeschränkt¹². Bei unseren Untersuchungen mit Fruktose konnte ein Anstieg positiver BST mit steigendem Alter gezeigt werden. Weiterhin könnte die höhere Rate an positiven BST mit steigendem Alter dadurch bedingt sein, dass die Tests bei älteren Kindern eine geringere Stressreaktion auslösen. Dadurch werden in dieser Gruppe weniger Stresshormone ausgeschüttet und weniger Glukose in die Blutbahn freigesetzt. Dieser Vorgang wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein positiven BST bei simultaner Fruktoseaufnahme.

Wie bereits Di Stefano et al. zeigen konnten, steigt die Prävalenz der LM mit dem Alter³⁴. Die Daten unserer Kohorte erbrachten ein ähnliches Ergebnis: Der Anteil positiver HBT (und damit nachgewiesener LM) steigt von 15% in der Altersgruppe von 2-5 Jahren auf 28% in der Altersgruppe von 15-18 Jahren an. Insgesamt bewertet die vorliegende Literatur die Prävalenz eines Laktasemangels bei Kindern unter sechs Jahren als niedrig, mit steigender Tendenz in höherem Alter³⁵. Der Anteil an Patienten, die mittels BST positiv auf LM getestet wurden, steigt mit dem Alter stark an (Altersgruppe 2-5 Jahre: 0%, Altersgruppe 15-18 Jahre: 28%). Die Ursache hierfür ist unklar. Bei einem negativen BST steigen die Blutzuckerwerte über den oben genannten Grenzwert an. Der Anteil an negativen Tests war vor allem in den jüngeren Altersgruppen stärker ausgeprägt (2-5 Jahre: 100% negativ, 5-8 Jahre: 92% negativ). Hier

besteht möglicherweise ein kausaler Zusammenhang. Dabei könnte, wie oben bereits beschrieben, das invasive Vorgehen bei einer Blutzuckermessung und der damit verbundene Stress für Kinder jüngeren Alters, welche die Maßnahme noch nicht vollends verstehen, eine Rolle spielen.

Eine Untersuchung der CH₄-Ausgangswerte in unserer Kohorte kam zu keinem eindeutigen Zusammenhang zwischen den CH₄-Ausgangswerten und dem Alter der Patienten. Jedoch wurden in unsere Studie lediglich Patienten mit unklaren, rezidivierenden abdominellen Schmerzen und dem Verdacht auf eine FM / LM eingeschlossen, gesunde Probanden wurden nicht untersucht. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Altersgruppen ist nicht gleichmäßig verteilt. Polag et al. konnten nachweisen, dass mit steigendem Alter der Anteil der CH₄-Produzenten steigt⁶⁴. Dies steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, welche einen fallenden Anteil an CH₄-Produzenten mit steigendem Alter in den Altersgruppen von 2 bis 18 Jahren anzeigt. Die Gründe dafür sind unklar. Es muss allerdings auf die Unterschiede in den Kohorten und der Versuchsdurchführung zwischen unserer Studie und der Studie durch Polag et al. hingewiesen werden. In der Studie von Polag et al. wurden im Gegensatz zu unserer Studie keinerlei Daten über den Gesundheitszustand der Patienten aufgezeichnet. Ebenso wurde ein Verzicht auf die Einnahme von Substanzen wie z. B. Antibiotika, Probiotika oder Laxantien nicht angeordnet oder überprüft.

5.4 Vergleich zwischen Laktose- und Fruktosemalabsorption

Die in der Pathophysiologie bestehenden Unterschiede zwischen der Aufnahme von Fruktose und Laktose wurden bereits in Kapitel 1.2.2 und Kapitel 1.3.2 erläutert. Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien und der Testablauf waren in beiden Kohorten abgesehen vom verwendeten Zucker identisch. Die Studienbedingungen und Testkriterien für ein positives Testergebnis (HBT, MBT, BST, SYM) sind ebenso identisch gewesen. In Tabelle 12 sind die wichtigsten Ergebnisse in den Kohorten mit dem Verdacht auf FM bzw. LM noch einmal gegenübergestellt.

Tabelle 12. Vergleich der Kohorte und Studienergebnisse von Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und/oder Laktosemalabsorption.

Epidemiologie / Kohorte			
Parameter	Fruktose-Atemtest	Laktose-Atemtest	
Anzahl Studienteilnehmer	187 Patienten	82 Patienten	
Alter	2,3-18 Jahre (Mittelwert: 11,0 Jahre)	2,9-18 Jahre (Mittelwert 10,4 Jahre)	
Verhältnis weiblich/männlich	1,9	1,8	
Studienergebnisse			
Parameter	Fruktose	Laktose	
Kohlenhydratmalabsorption	113 (60%)	16 (20%)	
Kohlenhydratintoleranz	51 (27%)	23 (28%)	
Prävalenz von FM/LM	Fällt mit dem Alter	Steigt mit dem Alter	
Anteil Methanproduzenten	Fällt mit dem Alter	Fällt mit dem Alter	
Anteil positiver MBT	Fällt mit dem Alter	Steigt mit dem Alter	
Anteil positiver BST	Steigt mit dem Alter	Steigt mit dem Alter	
Anteil positiver SYM	Fällt mit dem Alter	Steigt mit dem Alter	
MBT	Sensitivität: 58% Spezifität: 100%	Sensitivität: 81% Spezifität: 99%	
BST	Sensitivität: 52% Spezifität: 32%	Sensitivität: 50% Spezifität: 94%	
SYM	Sensitivität: 27% Spezifität: 73%	Sensitivität: 50% Spezifität: 77%	
NHP	Mit aktuell vorgeschlagenen Grenzwerten konnten keine NHP identifiziert werden.		
Zeitverlaufsanalyse	H ₂ / CH ₄	Anstieg, Gipfelplateau bei 60-90min, Abfall	Anstieg (s-förmig), kein Gipfel innerhalb 180min
	Blutzucker	Anstieg, Gipfelplateau bei 15-30min, Abfall	Anstieg (s-förmig), kein Gipfel innerhalb 180min
AUROCC	MBT	0,967	0,986
	BST	0,432	0,857

Abkürzungen: FM: Fruktosemalabsorption, LM: Laktosemalabsorption, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan, HBT: H₂-Atemtest, MBT: CH₄-Atemtest, BST: Blutzuckertest, SYM: Symptome während der Atemtests, NHP: H₂-Nicht-Produzent („non hydrogen producer“), AUROCC: Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve („Area under the receiver operating characteristic curve“, H₂: Wasserstoff, CH₄: Methan).

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass lediglich bei Verdacht auf LM ein BST sinnvoll sein kann, um eine Malabsorption auszuschließen. Bei Patienten, die mit dem Verdacht auf FM in unsere Studie eingeschlossen worden sind, bieten BST keinen Zusatznutzen. Bei Patienten mit dem Verdacht auf eine FM bietet die zusätzliche Messung von CH₄ (MBT) mit den aktuellen Grenzwerten keinen sinnvollen Zusatznutzen. Die Sensitivität der MBT bei Verdacht auf LM ist deutlich höher. Inwiefern dadurch NHP erfasst werden können, bleibt unklar. Bei den HBT und MBT von Patienten mit Verdacht auf LM konnte im Vergleich zu FM ein anderer zeitlicher Verlauf der Änderung der H₂- und CH₄-Konzentrationen festgestellt werden. Bei einer LM stiegen die H₂- und CH₄-Konzentrationen kontinuierlich an, ohne einen Scheitelpunkt innerhalb der dreistündigen Testdauer zu erreichen. Die unterschiedlichen zeitlichen Verläufe könnten sich durch die Unterschiede in der Verwertung von Fruktose und Laktose erklären lassen.

In der Kohorte, die auf eine FM getestet wurde, besteht zwischen dem Auftreten von Symptomen und einem positiven HBT keine Korrelation. Im Gegensatz dazu besteht zwischen LM und LI statistisch ein schwacher Zusammenhang.

In unserer Kohorte haben wir im Verlauf bei zwei Kindern eine FM und eine LM diagnostizieren können. Dies entspricht bei 31 auf beide Krankheiten getestete Kinder einen Anteil von 7%. Ob es einen direkten Zusammenhang zwischen diesen beiden Formen der Kohlenhydratmalabsorption gibt und wie hoch der tatsächliche Anteil innerhalb der Bevölkerung ist, bleibt weiterhin unklar und erfordert weitere Studien.

5.5 Stärken und Schwächen unserer Studie

Insgesamt gibt wenige Studien zum Thema Kohlenhydratmalabsorption bei Kindern und Jugendlichen, weshalb unsere Studie einen wichtigen Beitrag zur Erforschung von FM und LM bei Kindern und Jugendlichen darstellt. Eine Stärke unserer Studie ist die Größe der Patientenzahl. Ebenso positiv hervorzuheben ist die entdeckte fehlende Notwendigkeit von invasiven BST bei Kindern mit dem Verdacht auf eine LM. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit dem Verdacht auf FM invasive BST ohne diagnostischen Wert sind und damit Kindern und Jugendlichen erspart werden kann.

Eine mögliche Schwäche unserer monozentrischen Studie liegt in ihrem retrospektiven Charakter. Somit konnten wir keinen Einfluss auf die Art und die Qualität der erhobenen Daten nehmen. Da die Daten in der Vergangenheit erhoben worden, ist eine ausführliche Nachverfolgung bezüglich der Einhaltung einer gegebenenfalls empfohlenen Diät oder von Therapieerfolgskontrollen schwierig. Um die Qualität der Studie zu steigern, wäre es wünschenswert gewesen, dass der Anteil der einzelnen Altersgruppen gleich groß gewesen wäre. Bei der Erhebung und Auswertung der Daten konnten keine Rückschlüsse auf die Ethnie der Patienten gezogen werden. Dies limitiert die Aussagekraft unserer Studie, da es bezüglich der Häufigkeit von LM Unterschiede innerhalb der verschiedenen ethnischen Gruppen gibt³². Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Bevölkerungsverteilung in Mecklenburg-Vorpommern mit einem eher geringen Anteil an Afroamerikanern zu rechnen ist. Da die in der Studie verwendeten Daten in den Jahren 2012 - 2015 erhoben wurden, konnten die aktuellen Empfehlungen der NACC nicht umgesetzt werden. Anstatt der empfohlenen Maximaldosis von 25 g Laktose wurden zum damaligen Zeitpunkt maximal 50g Laktose verwendet. Dies erschwert die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

VI. Zusammenfassung

Gastrointestinale Symptome nach der Aufnahme von Fruktose oder Laktose (Kohlenhydratintoleranz) und Kohlenhydratmalabsorption (pathologischer HBT, keine Symptome während des Tests) sind bei Kindern und Jugendlichen häufig. Da ähnliche Symptome auch durch andere, schwer verlaufende Magen-Darm-Erkrankungen verursacht werden können, ist eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung wichtig. Eine nichtinvasive und einfach durchzuführende Möglichkeit zur Diagnostik von Fruktose- und Laktosemalabsorption kann die Durchführung von Atemtests sein. Allerdings ist es aufgrund eines fehlenden weltweit gültigen diagnostischen Teststandards und durch teilweise widersprüchliche Studienergebnisse schwierig, eine korrekte und zuverlässige Diagnose zu stellen. In der vorliegenden Studie wurde daher der Stellenwert von HBT, MBT sowie von Blutzuckertests bei der Diagnostik von Laktose- und Fruktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf LM konnte gezeigt werden, dass mithilfe von MBT in den meisten Fällen eine korrekte Diagnosestellung möglich ist. Ebenso konnten wir zeigen, dass BST in der Lage sind, bei Verdacht auf LM, Patienten mit einer normalen Kohlenhydratabsorption zu identifizieren. BST können damit eine sinnvolle Ergänzung zu HBT darstellen, um eine vorliegende LM auszuschließen, vor allem wenn bei Kindern und Jugendlichen ein Atemtest (z. B. aufgrund des Alters) nicht in Frage kommt. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit dem Verdacht auf FM mit zusätzlich durchgeführten MBT und BST (im Vergleich zur alleinigen Durchführung von HBT und unter Einhaltung der aktuell empfohlenen Grenzwerte) gezeigt werden, dass MBT und BST keinen Zusatznutzen für die Diagnostik haben.

Weiterhin konnten wir anhand der HBT zeigen, dass die Prävalenz einer FM mit steigendem Patientenalter sinkt und damit in unserer Kohorte altersabhängig ist. Im Gegensatz dazu steigt die Prävalenz von LM mit dem Patientenalter in unserer Kohorte an. Der durchschnittliche Anteil an CH₄-Produzenten in unserer Kohorte beträgt 34% (FM) bzw. 31% (LM) und ist ebenfalls altersabhängig, es stellte sich eine fallende Tendenz mit steigendem Alter heraus. Das zeitliche Muster der H₂- und CH₄-Exkretion ist innerhalb der jeweiligen Kohorte von Patienten mit FM / LM ähnlich, unterscheidet sich allerdings zwischen den Kohorten von FM und LM. Die Produktion von H₂ und CH₄ durch Bakterien im Darm steht vermutlich deshalb miteinander in einem direkten Zusammenhang oder könnte voneinander abhängig sein.

Symptome, die während der Atemtests auftreten, sind kein zuverlässiges Kriterium, um Kinder und Jugendliche mit einer FM oder LM zu identifizieren. Aufgrund der fehlenden statistischen

Signifikanz zwischen einem positiven Fruktose- bzw. Laktose-HBT (Kohlenhydratmalabsorption) und dem Einsetzen von gastrointestinalen Symptomen während des Atemtests (Kohlenhydratintoleranz), kann dennoch eine diagnostische Eliminationsdiät auch bei Patienten mit einem negativem Atemtestergebnis sinnvoll sein.

Zusammenfassend erscheint ein kombinierter Ansatz für die Diagnostik von Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine Kohlenhydratmalabsorption bzw. -intoleranz sinnvoll. Eine vorausgegangene ausführliche gastroenterologische Anamnese und Untersuchung sind eine wichtige Grundvoraussetzung für eine zuverlässige Diagnosestellung. Bei der Diagnostik von Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine FM / LM kann entweder zusätzlich oder als mögliche Alternative zu den beschriebenen H₂-Atemtesttests eine diagnostische Eliminationsdiät als sinnvolles Diagnostikwerkzeug in Betracht gezogen werden.

VII. Literaturverzeichnis

1. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC Pediatrics*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2431-14-59
2. Hovde Ø, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption - which one is the best? *BMC Gastroenterology*. 2009;9(1). doi:10.1186/1471-230X-9-82
3. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, et al. Fructose Intolerance in Children Presenting With Abdominal Pain. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(3):6. doi: 10.1097/MPG.0b013e318166cbe4
4. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(11):1074-1083. doi:10.1111/apt.12306
5. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS, Canale KE, Philpott HL, Gibson PR. Poor reproducibility of breath hydrogen testing: Implications for its application in functional bowel disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(2):284-292. doi:10.1177/2050640616657978
6. Rodeck B, Zimmer K-P, Rodeck-Zimmer, Hrsg. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung: mit 156 Tabellen*. 2. überarb. und aktualisierte Aufl. 2013. Springer; 2013. ISBN 978-3-642-24709-5
7. Suchy FJ. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(12):792. doi:10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00248
8. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(10):738-746. doi:10.1016/S2468-1253(17)30154-1
9. Anania C, Pacifico L, Olivero G, Osborn JF, Bonaiuto E, Chiesa C. Breath tests in pediatrics. *Clinica Chimica Acta*. 2008;397(1-2):1-12. doi:10.1016/j.cca.2008.07.023
10. Simren M. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006;55(3):297-303. doi:10.1136/gut.2005.075127
11. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini B. Methodology and Indications of H₂-Breath Testing in Gastrointestinal Diseases: the Rome Consensus Conference. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29:1-49. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x
12. Jones HF, Butler RN, Moore DJ, Brooks DA. Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management. *Nutrition Reviews*. 2013;71(5):300-309. doi:10.1111/nure.12020
13. Tuck CJ, McNamara LS, Gibson PR. Editorial: rethinking predictors of response to the low FODMAP diet - should we retire fructose and lactose breath-hydrogen testing and concentrate on visceral hypersensitivity? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(9):1281-1282. doi:10.1111/apt.14024
14. Ferraris RP, Choe J, Patel CR. Intestinal Absorption of Fructose. *Annual Review of Nutrition*. 2018;38(1):41-67. doi:10.1146/annurev-nutr-082117-051707
15. Schäfer C, Reese I, Ballmer-Weber BK, et al. Fruktosemalabsorption: Stellungnahme der AG Nahrungsmittelallergie in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). *Allergo Journal*. 2010;19(1):66-69. doi:10.1007/BF03362228
16. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary Fructose and Gastrointestinal Symptoms: A Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(10):2046-2050. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40266.x
17. Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2005;43(09):1071-1090. doi:10.1055/s-2005-858479

18. Caspary WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(1):299S-308S. doi:10.1093/ajcn/55.1.299s
19. Stein J, Stein-Wehrmann, Hrsg. *Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie: medizinische Standards ; mit 54 Tabellen*. 2., vollst. überarb und erw. Aufl. Springer; 2006. ISBN 978-3-540-25670-0
20. Azpiroz F, Malagelada J. Abdominal Bloating. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1060-1078. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.062
21. Helwig U, Koch AK, Koppka N, Holtmann S, Langhorst J. The Predictive Value of the Hydrogen Breath Test in the Diagnosis of Fructose Malabsorption. *Digestion*. 2019;99(2):140-147. doi:10.1159/000489877
22. Tsampalieros A, Beauchamp J, Boland M, Mack DR. Dietary fructose intolerance in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2008;93(12):1078-1078. doi:10.1136/adc.2008.137521
23. Barone S, Fussell SL, Singh AK, et al. Slc2a5 (Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in the Intestine and Generation of Fructose-induced Hypertension. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(8):5056-5066. doi:10.1074/jbc.M808128200
24. Chang BW, Chua KS, Lin E, Chang C, Pimentel M. Understanding the Significant Interaction Between Hydrogen and Methane in the Performance and Interpretation of Breath Testing. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-729. doi:10.1016/S0016-5085(15)32493-8
25. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(5):775-784. doi:10.1038/ajg.2017.46
26. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber W-D, Hammer K, Hammer J. Relationship Between Abdominal Symptoms and Fructose Ingestion in Children with Chronic Abdominal Pain. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(5):1270-1279. doi:10.1007/s10620-018-4997-4
27. Caspary WF. Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. *Clinics in gastroenterology*. 1986;15(3):631-655.
28. Johlin FC, Panther M, Kraft N. Dietary fructose intolerance: diet modification can impact self-rated health and symptom control. *Nutrition in clinical care: an official publication of Tufts University*. 2004;7(3):92-97.
29. Gaby AR. Adverse Effects of Dietary Fructose. *Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic*. 2005;10(4):13.
30. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J, Hrsg. *Gastroenterologie in Klinik Und Praxis: Das Referenzwerk Für Klinik Und Praxis*. Georg Thieme Verlag; 2008:b-002-79386. ISBN 978-3-13-141201-0
31. Patel YT, Minocha A. Lactose intolerance: Diagnosis and management. *Comprehensive Therapy*. 2000;26(4):246-250. doi:10.1007/s12019-000-0025-6
32. Terjung B, Lammert F. Laktoseintoleranz: Neue Aspekte eines alten Problems. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(6):271-275. doi:10.1055/s-2007-959320
33. Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. *Digestive Diseases and Sciences*. 1994;39(7):1519-1524. doi:10.1007/BF02088058
34. Di Stefano, G. Veneto, S. Malservis M. Lactose Malabsorption and Intolerance in the Elderly. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2001;36(12):1274-1278. doi:10.1080/003655201317097119
35. Hammer HF, Högenauer C. Lactose intolerance: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Grover S, Hrsg. *UpToDate*. Februar 2020. Zugriff am 07. September 2020. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>
36. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1999;28(3):208-216. doi:10.1097/00004836-199904000-00005

37. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities: Review: Lactose Intolerance In Clinical Practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;27(2):93-103. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x
38. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *Journal of Breath Research*. 2016;10(1):016015. doi:10.1088/1752-7155/10/1/016015
39. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *The American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(7):1148-1153.
40. Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W. Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1981;81(5):829-832.
41. Maiuri L, Raia V, Potter J, et al. Mosaic pattern of lactase expression by villous enterocytes in human adult-type hypolactasia. *Gastroenterology*. 1991;100(2):359-369. doi:10.1016/0016-5085(91)90203-W
42. Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *Journal of the American Dietetic Association*. 1996;96(3):243-246. doi:10.1016/S0002-8223(96)00074-0
43. Briet F, Pochart P, Marteau P, Flourie B, Arrigoni E, Rambaud JC. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut*. 1997;41(5):632-635. doi:10.1136/gut.41.5.632
44. Rao SSC, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. The Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb Fructose: Evaluation by Breath Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8):959-963. doi:10.1016/j.cgh.2007.04.008.
45. Ebert K, Witt H. Fructose malabsorption. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016;3(1). doi:10.1186/s40348-016-0035-9
46. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59(8):735-738. doi:10.1136/adc.59.8.735
47. Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB, Kneepkens CM. Fructose breath hydrogen tests. *Archives of Disease in Childhood*. 1993;68(1):136-138. doi:10.1136/adc.68.1.136
48. Law D, Conklin J, Pimentel M. Lactose Intolerance and the Role of the Lactose Breath Test. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(8):1726-1728. doi:10.1038/ajg.2010.146
49. Goldoni M, Corradi M, Mozzoni P, et al. Concentration of exhaled breath condensate biomarkers after fractionated collection based on exhaled CO₂ signal. *Journal of Breath Research*. 2013;7(1):017101. doi:10.1088/1752-7155/7/1/017101
50. Gottlieb K, Wachter V, Sliman J, Pimentel M. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(2):197-212. doi:10.1111/apt.13469
51. de Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *Journal of Breath Research*. 2013;7(2):024001. doi:10.1088/1752-7155/7/2/024001
52. Campos VC, Tappy L. Physiological handling of dietary fructose-containing sugars: implications for health. *International Journal of Obesity*. 2016;40(S1):S6-S11. doi:10.1038/ijo.2016.8
53. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *The Journal of Experimental Biology*. 2018;221(Suppl 1):jeb164202. doi:10.1242/jeb.164202
54. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham JH, Mills KE. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(2):506-518. doi:10.3945/ajcn.116.145151

55. Macdonald I, Keyser A, Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1978;31(8):1305-1311. doi:10.1093/ajcn/31.8.1305
56. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(24):1232-1236. doi:10.1056/NEJM197512112932405
57. Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ, Newman A, Blendis LM. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *The Lancet*. 1975;1(7917):1155-1157. doi:10.1016/s0140-6736(75)93135-9
58. Szilagyi A, Malolepszy P, Hamard E, et al. Comparison of a real-time polymerase chain reaction assay for lactase genetic polymorphism with standard indirect tests for lactose maldigestion. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(2):192-196. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.009
59. Hiele M, Ghoois Y, Rutgeerts P, Vantrappen G, Carchon H, Eggermont E. ¹³CO₂ breath test using naturally ¹³C-enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1988;112(2):193-200.
60. Strocchi A, Corazza G, Ellis CJ, Gasbarrini G, Levitt MD. Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1404-1410. doi:10.1016/0016-5085(93)90145-3
61. Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance: detection methods and clinical implications. *American Journal of Pharmacogenomics*. 2004;4(4):239-245. doi:10.2165/00129785-200404040-00003
62. Lee MJ, Barrie S, Levinson UM. Breath testing in intestinal disaccharidase deficiency and bacterial overgrowth of the small intestine. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*. 6:1, 43-54. doi:10.3109/13590849608999135
63. Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, Barry JL, Salim B, Galmiche JP. Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status. *Gut*. 1990;31(3):300-304. doi:10.1136/gut.31.3.300
64. Polag D, Leiß O, Keppler F. Age dependent breath methane in the German population. *Science of The Total Environment*. 2014;481:582-587. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.02.086
65. Peled Y, Gilat T, Liberman E, Bujanover Y. The development of methane production in childhood and adolescence. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1985;4(4):575-579. doi:10.1097/00005176-198508000-00013
66. Rienzo TD, D'Angelo G, D'Aversa F, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17 Suppl 2:18-25.
67. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik: mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg Springer; 2013. ISBN 978-3-642-34260-8
68. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159. doi:10.2307/2529310
69. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012;22(3):276-282. doi:10.11613/BM.2012.031
70. Ghoshal UC, Kumar S, Misra A, Mittal B. Lactose malabsorption diagnosed by 50-g dose is inferior to assess clinical intolerance and to predict response to milk withdrawal than 25-g dose in an endemic area: Lactose dose for hydrogen breath test. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28(9):1462-1468. doi:10.1111/jgh.12273
71. Ponte P, Medeiros P, Havt A, et al. Clinical evaluation, biochemistry and genetic polymorphism analysis for the diagnosis of lactose intolerance in a population from northeastern Brazil. *Clinics*. 2016;70(2):82-89. doi:10.6061/clinics/2016(02)06

72. Berg A, Eriksson M, Bárány F, et al. Hydrogen Concentration in Expired Air Analyzed with a New Hydrogen Sensor, Plasma Glucose Rise, and Symptoms of Lactose Intolerance after Oral Administration of 100 Gram Lactose. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1985;20(7):814-822. doi:10.3109/00365528509088828
73. Douwes AC, Schaap C, van der Klei-van Moorsel JM. Hydrogen breath test in schoolchildren. *Archives of Disease in Childhood*. 1985;60(4):333-337. doi:10.1136/adc.60.4.333
74. Bond JH, Levitt MD. Factors Influencing Pulmonary Methane Excretion In Man. *Journal of Experimental Medicine*. 1971;133(3):572-588. doi:10.1084/jem.133.3.572
75. Harvie RM, Tuck CJ, Schultz M. Evaluation of lactulose, lactose, and fructose breath testing in clinical practice: A focus on methane. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Foundation*. 2020;4(2):198-205. doi:10.1002/jgh3.12240
76. Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015;872:99-126. doi:10.1007/978-1-4939-2895-8_5
77. Drake HL, Gößner AS, Daniel SL. Old Acetogens, New Light. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1125(1):100-128. doi:10.1196/annals.1419.016
78. Schuchmann K, Müller V. Energetics and Application of Heterotrophy in Acetogenic Bacteria. *Applied and Environmental Microbiology*. 2016;82(14):4056-4069. doi:10.1128/AEM.00882-16
79. Bate JP, Irving PM, Barrett JS, Gibson PR. Benefits of breath hydrogen testing after lactulose administration in analysing carbohydrate malabsorption: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2010;22(3):318-326. doi:10.1097/MEG.0b013e32832b20e8
80. Jones HF, Burt E, Dowling K, Davidson G, Brooks DA, Butler RN. Effect of Age on Fructose Malabsorption in Children Presenting With Gastrointestinal Symptoms: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(5):581-584. doi:10.1097/MPG.0b013e3181fd1315
81. Tormo R, Bertaccini A, Conde M, Infante D, Cura I. Methane and hydrogen exhalation in normal children and in lactose malabsorption. *Early Human Development*. 2001;65:S165-S172. doi:10.1016/S0378-3782(01)00219-5
82. Gijsbers C, Kneepkens C, Büller H. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing: Role lactose and fructose in abdominal pain. *Acta Paediatrica*. 2012;101(9):e411-e415. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02721.x

VIII. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
AUC	„Area under curve“, Fläche unter der Kurve
AUROCC	„Area under receiver operating characteristic curve“, AUC der ROC
BST	„Blood sugar test“, Blutzuckertest, Blutzuckertest
CH ₄	Methan
CI	„confidence interval“, Konfidenzintervall
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
FGIS	Funktionelle gastrointestinale Störung
FM	Fruktosemalabsorption
FI	Fruktoseintoleranz
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
GLUT-2	Glukosetransporter Typ 2
GLUT-5	Fruktosetransporter
H ₂	Wasserstoff
HBT	H ₂ -Atemtest
HFI	Hereditäre Fruktoseintoleranz
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LCT	Laktase
LI	Laktoseintoleranz
LM	Laktosemalabsorption
LR	„Likelihood Ratio“, Plausibilitätsquotient
LTT	Laktosetoleranztest
MBT	CH ₄ -Atemtest
ml	Milliliter
Na ⁺	Natrium
NACC	„North American Consensus Conference“
NHP	H ₂ -Nicht-Produzent, „Non-Hydrogen-Producer“
NMP	CH ₄ -Nicht-Produzent, „Non-Methane-Producer“
NVW	negativer Vorhersagewert
ppm	„Parts per million“
PVW	positiver Vorhersagewert
RAP	„Recurrent abdominal pain“, wiederkehrende Bauchschmerzen
RN	Richtig negativ
ROC	„Receiver operating characteristic“, Grenzwertoptimierungskurve
RP	Richtig positiv
SE	Standardfehler
SGLT-1	Natriumabhängiger Glukosetransporter Typ 1
SGLT-4	Natriumabhängiger Glukosetransporter Typ 4
SNP	„Single-nucleotide polymorphism“, Einnukleotidpolymorphismus

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Intestinale Aufnahme von Fruktose, Glukose und Galaktose [modifiziert nach Ebert et al. 2016 und Schäfer et al. 2010].	7
Abbildung 2. Pathomechanismus der Symptom- und Gasentstehung bei Fruktose und Laktosemalabsorption [nach Stein et al. 2006].	8
Abbildung 3. Intestinale Aufnahme von Laktose [modifiziert nach Schäfer et al. 2010 und Lomer et al. 2007].	13
Abbildung 4. Testablauf bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf Fruktose- bzw. Laktosemalabsorption.	24
Abbildung 5. Übersicht der Testverfahren und -ergebnisse bei Fruktosemalabsorption	29
Abbildung 6. Übersicht der Testverfahren und -ergebnisse bei Laktosemalabsorption	30
Abbildung 7. Anteil positiver Testergebnisse unterteilt in Altersgruppen bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption von (a) HBT, (b) MBT, (c) BST und (d) Patienten mit Symptomen während der Atemtests	32
Abbildung 8: Anteil positiver Testergebnisse unterteilt in Altersgruppen bei Verdacht auf Laktosemalabsorption von (a) HBT, (b) MBT, (c) BST und (d) Symptome	33
Abbildung 9. Altersverteilung der Ausgangswerte von CH ₄ bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption (links) und Laktosemalabsorption (rechts)	34
Abbildung 10. Vergleich des Anteils von CH ₄ -Produzenten in % bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption.	34
Abbildung 11. Zeitverlaufsanalyse von endexpiratorischem H ₂ und CH ₄ während H ₂ -Atemtests und CH ₄ -Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption	37
Abbildung 12. Zeitverlaufsanalyse von Blutzuckertests und H ₂ -Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption: (a) Blutzuckermittelwert, (b) Blutzuckerdeltawert	38
Abbildung 13. ROC-Kurven-Analyse für (a) Blutzuckertests und (b) CH ₄ -Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption bzw. Laktosemalabsorption	40
Abbildung 14. Zeitverlaufsanalyse von endexpiratorischem H ₂ und CH ₄ während H ₂ -Atemtests und CH ₄ -Atemtests bei Verdacht auf Laktosemalabsorption	41
Abbildung 15. Zeitverlaufsanalyse von Blutzuckertests und H ₂ -Atemtests bei Verdacht auf Laktosemalabsorption: (a) Blutzuckermittelwert, (b) Blutzuckerdeltawert	42
Abbildung 16. Möglicher Diagnostikalgorithmus bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Fruktosemalabsorption	44
Abbildung 17. Möglicher Diagnostikalgorithmus bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Laktosemalabsorption	45

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Differenzialdiagnostik bei Störungen in der Aufnahme von Fruktose [nach Schäfer et al. 2010].	10
Tabelle 2. Dreiphasiges Konzept der Ernährungsumstellung bei Fruktosemalabsorption [nach Schäfer et al. 2010].	12
Tabelle 3. Unterscheidung zwischen angeborenem und erworbenem Laktasemangel.	15
Tabelle 4. Zeitlicher Ablauf der Tests bei Verdacht auf Kohlenhydratmalabsorption.	26
Tabelle 5. Charakteristika der Patienten mit Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption nach Alter.	31
Tabelle 6. Atemtestergebnisse bei Patienten mit Tests sowohl auf Laktosemalabsorption als auch auf Fruktosemalabsorption).	35
Tabelle 7. Vergleich von Methanatemtests, Blutzuckertests und Symptomen mit dem Ergebnis der H ₂ -Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Fruktosemalabsorption.	35
Tabelle 8. Korrelation von CH ₄ -Atemtests, Blutzuckertests und Symptomen bei Kohlenhydratmalabsorption.	36
Tabelle 9. Beginn gastrointestinaler Symptome während der Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und Laktosemalabsorption.	39
Tabelle 10. Genauigkeit der CH ₄ -Atemtests und Blutzuckertests bei Kohlenhydratmalabsorption.	39
Tabelle 11. Vergleich von CH ₄ -Atemtests, Blutzuckertests und Symptomen mit dem Ergebnis der H ₂ -Atemtests bei Patienten mit dem Verdacht auf Laktosemalabsorption.	41
Tabelle 12. Vergleich der Kohorte und Studienergebnisse von Atemtests bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption und/oder Laktosemalabsorption.	53

8.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere eidesstattlich durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „*Stellenwert von Wasserstoff- und Methanatemtests sowie von Blutzuckertests bei der Diagnostik von Laktose- und Fruktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen*“ selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Prüfungsbehörde eingereicht. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Ludwigsburg, den

(Abgabedatum)

(Christof Schneider)

8.5 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jan Däbritz für den Themenvorschlag und die ausgezeichnete Betreuung während der Dissertation bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus D. Wutzke für die Unterstützung bei ernährungswissenschaftlichen Fragen. Ebenso möchte ich mich bei Frau Birgit Marion Salewski für die Unterstützung bei der Auswertung der Atemgasproben bedanken.

Ich bedanke mich außerdem bei dem Team des Instituts für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung der Universität Rostock für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Zum Schluss gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich bei der Arbeit immer unterstützt haben.

8.6 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden folgenderweise bereits veröffentlicht:

Originalarbeiten

Schneider C., Wutzke K.D., Däbritz J.

Methane breath tests and blood sugar tests in children with suspected carbohydrate malabsorption

Scientific Reports 10:18972 (2020)

Abstracts/Poster

Schneider C., Wutzke K.D., Däbritz J.

Methane breath tests and blood sugar tests in children with suspected carbohydrate malabsorption

35. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE),
11.-14.11.2020, Leipzig

Pädiatrie 32:76–111 (2020)

8.7 Thesen

1. Im Kindes- und Jugendalter sind chronisch rezidivierende Bauchschmerzen häufig und können im Alltag eine große Belastung darstellen. Eine mögliche Ursache kann eine Kohlenhydratmalabsorption darstellen. Da ähnliche Symptome auch durch andere, schwer verlaufende Magen-Darm-Erkrankungen verursacht werden können, ist eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung wichtig.
2. Kohlenhydrate, welche nicht im Dünndarm absorbiert werden, gelangen in den Dickdarm und werden dort durch anaerobe Bakterien fermentiert. Es folgt die Entstehung von Gasen (H_2 , CH_4 , CO_2) und kurzkettigen Fettsäuren, welche gastrointestinale Symptome auslösen können. H_2 und CH_4 diffundieren passiv in die Blutkapillaren und werden anschließend über die Atmung eliminiert. Dieser Anteil der Gase kann in der Ausatemluft via Gaschromatographie gemessen werden.
3. Eine etablierte Möglichkeit zur Diagnostik von Kohlenhydratmalabsorption (wie zum Beispiel Fruktose- und Laktosemalabsorption) ist die Durchführung eines H_2 -Atemtests.
4. In der Literatur werden zusätzlich oder als Alternative zu den H_2 -Atemtests ebenfalls CH_4 -Atemtests und Blutzuckertests bei der Diagnostik von Fruktose- und Laktosemalabsorption empfohlen, da manche Patienten kein oder nicht ausreichend H_2 produzieren (H_2 -Nicht-Produzenten).
5. Bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine Fruktosemalabsorption besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen H_2 - und CH_4 -Atemtests. Allerdings zeigen CH_4 -Atemtests bei der Diagnostik von Fruktosemalabsorption eine schlechte Sensitivität, bei gleichzeitig exzellenter Spezifität. Damit bieten CH_4 -Atemtests mit den aktuell empfohlenen Grenzwerten keinen diagnostischen Zusatznutzen.
6. Bei der Diagnostik von Fruktosemalabsorption gibt es im Kindes- und Jugendalter zwischen H_2 -Atemtests und Blutzuckertests keinen signifikanten Zusammenhang. Trotz Ermittlung eines statistisch optimalen Grenzwertes sind Blutzuckertests nicht geeignet, eine Fruktosemalabsorption zu diagnostizieren.

7. Bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine Laktosemalabsorption besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen H₂- und CH₄-Atemtests. Da CH₄-Atemtests eine gute Sensitivität und eine exzellente Spezifität haben, kann man damit Kinder und Jugendliche mit Laktosemalabsorption identifizieren.

8. Bei Verdacht auf Laktosemalabsorption gibt es eine bessere Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von H₂-Atemtests und Blutzuckertests, wenn für die Patienten jeweils beide Tests (H₂-Atemtest- und Blutzuckertest) negativ waren. Bei Kindern und Jugendlichen mit dem Verdacht auf eine Laktosemalabsorption kann ein Blutzuckertest sinnvoll sein, um eine Laktosemalabsorption auszuschließen.

9. Bei Atemtests auf eine Fruktose- oder eine Laktosemalabsorption ist mit den aktuell empfohlenen H₂-, CH₄- und Blutzuckergrenzwerten eine Identifizierung möglicher H₂-Nicht-Produzenten nicht möglich. Zur Identifizierung kann, wenn erforderlich, ein Laktulose-Atemtest erwogen werden.

10. Die Prävalenz von Fruktose- und Laktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen ist altersabhängig. Bei Fruktosemalabsorption fällt die Prävalenz mit steigendem Patientenalter. Im Gegensatz dazu steigt die Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Kindern und Jugendlichen mit dem Patientenalter an.

11. Ungefähr 1/3 der auf Fruktose- und Laktosemalabsorption getesteten Kinder und Jugendlichen sind CH₄-Produzenten. Der Anteil der CH₄-Produzenten sinkt (unabhängig von der Verdachtsdiagnose) mit steigendem Patientenalter. Die Höhe des CH₄-Ausgangswertes steht in keinem Zusammenhang mit dem Patientenalter.

12. Innerhalb der Testdauer von 3 Stunden steigen die H₂- und CH₄-Messerwerte bei Patienten mit Laktosemalabsorption kontinuierlich an. Bei Kindern- und Jugendlichen mit einer Fruktosemalabsorption steigen die H₂- und CH₄-Messerwerte bis zu einem Gipfel nach 60-90 Minuten an und fallen anschließend ab. Eine Atemtestdauer von 3 Stunden erscheint damit in den meisten Fällen als ausreichend.

13. Zwischen Fruktose- bzw. Laktosemalabsorption und dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen während der Atemtests besteht kein signifikanter Zusammenhang.

14. Ein Teil der getesteten Kinder- und Jugendlichen leidet während der Atemtests an gastrointestinalen Symptomen, obwohl keine Fruktose- oder Laktosemalabsorption vorliegt. Die gastrointestinalen Symptome treten möglicherweise aufgrund eines hyperosmolaren Effekts auf, der durch eine unvollständige Aufnahme der Kohlenhydrate im Dünndarm erklärt werden kann.