

Aus dem Institut für Pathologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Röcken)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Immunhistochemische Untersuchung des Fruktosetransporters
GLUT5 an Patienten mit einer Fruktosemalabsorption**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Pia Staubach
aus Ostercappeln

Kiel, 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Röcken, Institut für Pathologie

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Dr. Janka Held-Feindt, Klinik für Neurochirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2020

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 28.02.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	III
2	Einleitung	1
2.1	Fruktosemalabsorption	1
2.1.1	Eigenschaften von Fruktose	1
2.1.2	Fruktose in der modernen Ernährung.....	2
2.1.3	Definition und Prävalenz	3
2.1.4	Intestinale Absorption von Fruktose	4
2.1.5	Symptome durch malabsorbierte Fruktose und Diagnostik	5
2.1.6	Therapie.....	8
2.1.7	Die Bedeutung von GLUT5 für die Fruktosemalabsorption	10
2.2	Das Reizdarmsyndrom.....	11
2.2.1	Definition und Diagnostik.....	11
2.2.2	Therapie und Prognose	13
2.2.3	Pathophysiologie	14
2.3	Zöliakie	17
2.3.1	Definition.....	17
2.3.2	Pathologie und Klassifikation	18
3	Fragestellung.....	20
4	Materialien und Methoden.....	21
4.1	Patientenkollektiv.....	21
4.1.1	Patienten mit Fruktosemalabsorption	21
4.1.2	Kontrollgruppen	21
4.2	H ₂ -Atemtest Protokoll.....	21
4.3	Die fruktosefreie Diät	22
4.4	Endoskopie	23
4.5	Histologie.....	23
4.6	Etablierung des Antikörpers	23
4.7	Immunhistochemie	24
4.8	Mikroskopische Auswertung.....	25
4.9	Statistik.....	27

5	Ergebnisse	28
5.1	Patientenkollektiv.....	28
5.2	Verteilungsmuster der GLUT5-Expression	29
5.3	Statistische Auswertung der GLUT5-Expression	32
5.3.1	Studienpopulation.....	32
5.3.2	Bürstensaum.....	32
5.3.3	Laterale Membran	32
5.3.4	Zytoplasma	33
5.3.5	Krypten	33
5.3.6	Lamina propria	33
5.3.7	Anteil Bürstensaum	33
5.3.8	Lineare Expression.....	34
5.3.9	Abnehmender Gradient	34
5.3.10	Intensität gesamt	35
5.3.11	Bürstensaum-Score.....	35
5.4	Vergleich der GLUT5-Expression in Patienten mit Fruktosemalabsorption.....	37
5.5	Korrelation von Marsh-Score und GLUT5-Expression	38
5.6	Auswertung der Atemtestergebnisse.....	41
6	Diskussion	43
6.1	GLUT5-Expression bei Fruktosemalabsorption, Zöliakie und Kontrollen.....	43
6.2	Einfluss der Methoden auf die Patientenauswahl	44
6.3	Einfluss der GLUT5-Expression auf die Ausscheidung von Wasserstoff.....	45
6.4	Analyse des Expressionsmusters von GLUT5	45
6.5	Einflüsse auf die Regulation von GLUT5.....	46
6.6	Einordnung der Fruktosemalabsorption in das Bild der funktionellen Darmbeschwerden	49
7	Zusammenfassung	53
8	Literaturverzeichnis.....	54
9	Anhang.....	63
9.1	Danksagung.....	67

1 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve
FM	Fruktosemalabsorption
FODMAPs	Fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide und Polyole
GLUT2	Glukosetransporter 2
GLUT5	Glukosetransporter 5
H ₂	Wasserstoff
HCL	Salzsäure
HFCS	Glukose-Fruktose Sirup
HRP	Meerrettich Peroxidase
IEL	Intraepitheliale Lymphozyten
PAS-Reaktion	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
ppm	Teile pro Million
RDS	Reizdarmsyndrom
SGLT1	Natrium-Glukose Kotransporter 1
TBS	Tris-gepufferte Salzlösung

2 Einleitung

Funktionelle abdominale Beschwerden führen sehr häufig zu einem Arztbesuch, sei es beim Hausarzt oder beim Gastroenterologen. Häufig können für diese Beschwerden keine eindeutigen organischen Ursachen entdeckt werden, die Verdachtsdiagnose lautet dann oftmals Reizdarmsyndrom (RDS). Nach deutschen Leitlinien gehört zur Abgrenzung des Reizdarmes der differentialdiagnostische Ausschluss von Malabsorptionssyndromen, wie der Laktoseintoleranz und der Fruktosemalabsorption (FM) (1). Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden leiden besonders unter einer eingeschränkten Lebensqualität. Das Einhalten von Diäten, Probleme bei langen Reisen, körperliche Einschränkungen, häufiges Unwohlsein und die Auswirkungen dieser Probleme auf den normalen Alltag und das Beziehungs- und Sexualleben machen häufige Faktoren aus (2,3). Dazu kommt oftmals ein langer und für Arzt und Patienten aufwendiger Weg bis zur Diagnosestellung (4). Die Häufigkeit der Beschwerden, die Auswirkungen auf das Leben betroffener Menschen und zusätzlich das fehlende Wissen über Ursachen und Pathologie machen funktionelle Darmbeschwerden zu einem besonders aktuellen und interessanten Thema.

2.1 Fruktosemalabsorption

2.1.1 Eigenschaften von Fruktose

Kohlenhydrate sind ein wesentlicher Bestandteil unserer Ernährung. In Form von Stärke und Zucker werden sie aus der Nahrung aufgenommen und erfüllen in vielfacher Form verschiedene Funktionen im menschlichen Organismus, zum Beispiel als Energiequelle und Baustein in der Biosynthese von Glykoproteinen. Fruktose (Fruchtzucker) ist ein Monosaccharid mit der Summenformel $C_6H_{12}O_6$. In der Nahrung kommt Fruktose als Monosaccharid (D-Fruktose), in Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden (Glykane) vor. Die Saccharose, der übliche Haushaltszucker, ist ein Disaccharid und besteht aus einem Molekül Glukose verknüpft über eine α -1,4-glykosidische Bindung mit einem Molekül Fruktose (5). Der Haushaltszucker wird aus Zuckerrohr oder Zuckerrüben gewonnen und bildet Kristalle. Durch die Spaltung des Moleküls mit Hilfe des Enzyms Invertase erhält man Invertzucker, der aus einem 1:1 Gemisch aus Glukose und Fruktose besteht, als Zuckersirup bildet der Invertzucker keine Kristalle und wird zum Süßen benutzt (6). Polymerisiert kommt Fruktose in Fruktanen,

Inulin und Fruktooligosacchariden vor (5), die aufgrund der hohen Süßkraft von Fruktose als Süßstoffe benutzt werden. Fruktosemoleküle sind in Fruktanen mit β -glykosidischen Bindungen verknüpft, der Mensch kann im Dünndarm allerdings nur α -1,6- und α -1,4-glykosidische Bindungen spalten. Fruktane können also im menschlichen Dünndarm nicht zu Monosacchariden abgebaut werden. Im Dünndarm werden sie nur unvollständig absorbiert und können dann weiter in den Dickdarm gelangen.

2.1.2 Fruktose in der modernen Ernährung

Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft gibt einen durchschnittlichen Verbrauch von 33 kg Zucker pro Jahr und Kopf für die deutsche Bevölkerung an (7). Vor 150 Jahren konnte der tägliche Verbrauch von Zucker noch mit 8 g bemessen werden, heute liegt er bei über 90 g (7). Wie groß der Anteil an dieser Menge Fruktose ist, kann in Deutschland nur durch Schätzungen ermittelt werden. In den USA konnte ein Anstieg im durchschnittlichen Fruktoseverbrauch von 37 g (1977-1978) auf 49 g/Tag (1999-2004) festgestellt werden (8). Die Verbraucherzentrale Hamburg ermittelte den Fruchtzuckergehalt von ausgesuchten Lebensmitteln und errechnete anhand exemplarischer Tagespläne die Menge aufgenommener Fruktose. Die Tagespläne wurden basierend auf realistischen Essgewohnheiten für eine ausgewogene Ernährung, sowie zum Vergleich für weniger gesunde Ernährungsstile, mit vermehrter Aufnahme von Säften und industriell hergestellten Lebensmitteln, erstellt. Ein ausgewogener Ernährungsplan enthält demnach 30 g Fruktose, wohingegen Personen die süßen Joghurt, fertiges Schokomüsli, gesüßte Getränke und Süßigkeiten, wie Fruchtgummi oder Eis verzehren, auf einen Fruktosegehalt von 60-115 g/Tag kommen können (9). Der starke Anstieg des Fruktosegehalts in der täglichen Ernährung ist auf die deutlich steigende Verwendung von Fruktose-Glukose-Sirup (High fructose corn syrup, HFCS), auch Maissirup genannt, zurückzuführen. Der Anteil von HFCS an allen Süßungsmitteln stieg in den USA von 16% (1978) auf 42% (1998). Nicht-alkoholische Getränke und Getreideprodukte sind die Hauptquellen für zugesetzte Fruktose. Fruktose als Monosaccharid kommt in größeren Mengen in Honig, Früchten und Fruchtprodukten, wie Säften und Smoothies vor (8). Die Verbraucherzentrale Hamburg ermittelte für ein Wellnessgetränk einen Fruktosegehalt von 4,8 g/100ml von insgesamt 5,8 g/100ml Zuckergehalt. Bei einer Portion von 500 ml würden dann 24 g Fruktose aufgenommen werden. Insgesamt enthalten Limonaden, Wellness- und Fruchtsaftgetränke einen sehr hohen Fruktoseanteil von >20 g pro Portion. Smoothies liegen

bei 10-20 g Fruktose pro Portion und Müsli, Milchprodukte und Fruchtgummis haben einen mittleren Fruktosegehalt von 5-10 g pro Portion (9). HFCS wird in verschiedenen Konzentrationen produziert: HFCS-42 enthält 42% Fruktose und 53% Glukose und HFCS-55 enthält 55% Fruktose und 42% Glukose. Andere Typen von HFCS mit einem 80- oder 90%-igen Anteil Fruktose werden in der Nahrungsmittelindustrie nur sehr selten verwendet (6). Produkte mit einem höheren Anteil von Fruktose als Glukose und vermehrt vorkommender freier Fruktose sind von besonderer Bedeutung für die Entstehung einer FM.

2.1.3 Definition und Prävalenz

Bei der gastrointestinalen Malabsorption ist die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen vom Darmlumen in die Zellen des Dünndarms gestört. Eine sekundäre Malabsorption liegt vor, wenn durch operative Eingriffe, wie eine Dünndarmresektion bei Morbus Crohn, bei Ischämie oder auch eine zur Gewichtsreduktion im Rahmen der bariatrischen Chirurgie entstandene Deviation die eigentliche Resorptionsfläche vermindert wurde. Eine weitere Ursache der sekundären Malabsorption kann eine Entzündungsreaktion im Dünndarm sein. Hier sind chronisch entzündliche Erkrankungen, wie der Morbus Crohn oder die Zöliakie, aber auch infektiöse Ursachen, wie der M. Whipple oder die bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms zu nennen. Eine primäre Malabsorption liegt vor, wenn diese nicht als Folge einer anderen Erkrankung zu sehen ist. Dies liegt bei der FM vor.

So wird bei der FM die Fruktose unvollständig in die Dünndarmzellen aufgenommen, die nicht absorbierte Fruktose gelangt dann in den Dickdarm und wird dort von Darmbakterien fermentiert. Dabei entstehen vermehrt Gase, wie Kohlenstoffdioxid, Wasserstoff oder Methan, die dann zu gastrointestinalen Beschwerden führen können (10). Im Folgenden wird über die primäre FM berichtet. Eine eindeutige organische Ursache für die FM konnte nach heutigem Kenntnisstand noch nicht gefunden werden. Einerseits steht eine Störung auf Transporter-Ebene im Dünndarm im Mittelpunkt der Forschung, gleichzeitig gehen aber andere Autoren von einer physiologisch begrenzten Aufnahmekapazität von Fruktose im Darm aus und sehen die Symptome der FM eher im Zusammenhang mit dem RDS und funktionellen Darmbeschwerden (5,11). Die Prävalenz der FM in Patienten mit unklaren abdominellen Beschwerden oder mit RDS reicht von 35 – 80% (12,13). Diese große Spannweite der Prävalenz ist einerseits auf unterschiedliche Protokolle des Wasserstoff-Atemtests, der zur Diagnose der FM benutzt wird, und andererseits auf einen deutlich gestiegenen Fruktoseanteil in der

Ernährung zurückzuführen. Trotz der hohen Prävalenz gibt es keine offiziellen Leitlinien für Diagnose und Therapie der FM. Abzugrenzen ist die FM von der hereditären Fruktoseintoleranz, insbesondere da der Begriff Fruktoseintoleranz auch für eine symptomatische FM benutzt wird. Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist ein seltener Enzymdefekt der Aldolase B. Hierbei kommt es bereits im Säuglingsalter bei der Zufuhr von Fruktose zu Hypoglykämien, später zu Leber- und Nierenschäden (14).

2.1.4 Intestinale Absorption von Fruktose

Um Kohlenhydrate zu absorbieren, müssen diese im Dünndarm zuerst enzymatisch in Monosaccharide gespalten werden. Glukose, Galaktose und Fruktose können dann, durch die für sie spezifischen Transporter, in die Epithelzellen des Dünndarms aufgenommen werden (siehe Abbildung 1). Für Glukose ist der Haupttransporter SGLT1 (Sodium-glucose transporter), ein Natrium/Glukose Kotransporter, der Glukose aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten in die Zelle bringt. SGLT1 ist in der apikalen Membran der Enterozyten im Bürstensaum zu finden. Fruktose hingegen wird passiv über die Membran ins Zellinnere transportiert. Der wichtigste Transporter für Fruktose ist GLUT5. GLUT5 ist ein spezifischer Fruktose-Transporter, der an der luminalen Membran von Epithelzellen des Dünndarms zu finden ist. Er hat eine geringe Kapazität und benötigt ein Konzentrationsgefälle für den Transport über die Membran (15). Die maximale Umsatzgeschwindigkeit von GLUT5 für Fruktose ist ca. 3-4-mal geringer, als die von SGLT1 für Glukose. Dazu ist SGLT1 im Dünndarm ca. 8-mal häufiger exprimiert, als GLUT5. Daraus ergibt sich bei der Maus eine komplette Absorptionskapazität für Fruktose von ca. 1,5-4 $\mu\text{mol}/\text{min}$ und für Glukose von ca. 7-12 $\mu\text{mol}/\text{min}$ (16). GLUT5 gehört zur Familie der Glukosetransporter, mit 14 Mitgliedern, die sich in Substratselektivität und Aufbau unterscheiden. Er kommt außerdem in Hoden, Sperma, Niere, Fettgewebe, Skelettmuskel und Gehirn vor (17). GLUT2 ist ebenfalls ein Mitglied der Glukosetransporter, der neben Glukose auch Galaktose und Fruktose transportiert. Er ist ein glucoseabhängiger Kotransporter, der zusammen mit Glukose auch Fruktose oder Galaktose an der basolateralen Membran aus den Epithelzellen des Dünndarms heraus transportiert. GLUT2 wurde unter bestimmten Umständen auch an der apikalen Membran von Dünndarmzellen nachgewiesen: Wenn der Glukosetransporter SGLT1 aktiv Glukose in die Zellen transportiert, kann GLUT2 schnell und reversibel in die apikale Membran der Enterozyten eingebaut werden. Das ermöglicht der Zelle die Aufnahme einer hoch glykämischen Mahlzeit, durch unspezifischen, aber dreifach

gesteigerten Transport von Glukose und Fruktose (5,18). Dieses Prinzip bietet eine Erklärung für die verbesserte Fruktoseaufnahme bei gleichzeitiger Zufuhr von Glukose, die zum Beispiel bei Aufnahme beider Moleküle in Form von Saccharose beobachtet werden kann. In Versuchen mit dem Wasserstoff-Atemtest konnte der Anteil von Patienten mit einer FM durch die Zugabe von nur 4% Glukose halbiert werden (18). Zusätzlich kommt GLUT2 in der Leber vor und transportiert dort Glukose und Fruktose in die Leberzellen. Andere Transporter, die aufgrund von Ähnlichkeiten in der DNA-Sequenz zu GLUT5 ebenfalls in der Lage sein könnten Fruktose zu transportieren sind GLUT 7, 8, 9a/b, 11 und 12. Diese Transporter stellen in der gastrointestinalen Absorption von Fruktose aber nach heutigem Kenntnisstand eine untergeordnete Rolle dar (17).

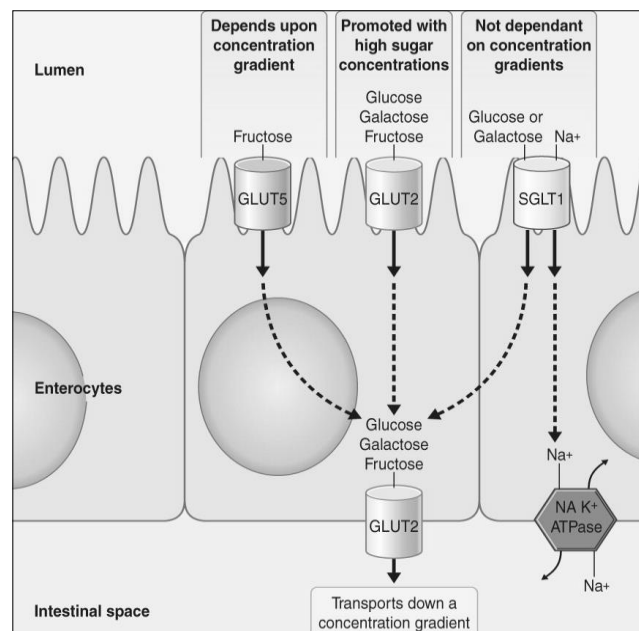


Abbildung 1: Aufnahme von Zuckermolekülen im Dünndarm über die 3 Haupttransporter. SGLT1 transportiert aktiv Glukose und Galaktose in die Zelle, während GLUT5 spezifisch Fruktose entlang eines Gradienten befördert. GLUT2 ist ebenfalls ein passiver Transporter, der unspezifisch Glukose, Fruktose und Galaktose über die basolaterale Membran in Richtung des Blutstroms transportiert. Bei einer hohen Zufuhr von Kohlenhydraten kann GLUT2 jedoch schnell und reversibel in die apikale Membran eingebaut werden.

Quelle: Die Erlaubnis zur Wiederverwendung wurde erteilt durch SAGE Publications (116).

2.1.5 Symptome durch malabsorbierte Fruktose und Diagnostik

Wenn Fruktose im Dünndarm nicht absorbiert wird, gelangt sie als osmotisch wirksames Molekül in den distalen Dünndarm und proximalen Dickdarm. Im Dickdarm werden keine

Kohlenhydrate mehr absorbiert, sondern durch bakterielle Fermentation verstoffwechselt. Die dabei entstehenden kurzkettigen Fettsäuren können jedoch von der Dickdarmschleimhaut aufgenommen werden. Im proximalen Kolon findet überwiegend die Absorption von Wasser und Elektrolyten statt. Das distale Kolon dient als Reservoir, zudem wird der Darminhalt dort weiter eingedickt. Gelangt nun eine große Menge Fruktose in das proximale Kolon, diffundiert aufgrund des osmotischen Effekts Wasser aus den Epithelzellen in das Darmlumen (19). Ein steigender flüssiger Anteil des Darminhalts kann die Darmmotilität beeinflussen und so die Transitzeit im Dickdarm verkürzen und zu Diarrhö führen. Dieser Mechanismus wird zum Beispiel bei Laxanzien wie Laktulose genutzt (5). Weiterhin kommt es zur bakteriellen Fermentation der Fruktose. Dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren, sowie die Gase Kohlenstoffdioxid, Wasserstoff und Methan. In Versuchen mit dem Wasserstoff-Atemtest konnten deutlich höhere Werte unter einer Diät reich an fermentierbaren Oligo-, Di- und Monosacchariden und Polyolen (FODMAPs), zu denen auch Fruktose gehört, festgestellt werden. Es kann dann zu Symptomen, wie abdominellen Schmerzen, Völlegefühl und Blähungen kommen (20). Diese Symptome entstehen am ehesten aufgrund der schnellen Gasproduktion, die zu einer schmerzhaften Dehnung des Darmlumens führen kann, bevor die Gase absorbiert werden oder sich weiter verteilen können (5). Kurzkettige Fettsäuren dienen den Epithelzellen im proximalen Kolon als Energiequelle, können den pH des Darminhalts verändern, beeinflussen die Aufnahme von Natrium und Wasser und stimulieren die Motilität des Dickdarms (5). Außerdem konnte in gesunden Personen eine Hemmung des gastralen Tonus nach Aufnahme von Laktulose und einer luminalen Infusion von kurzkettigen Fettsäuren beobachtet werden (21). Durch eine verminderte Motilität und Entleerung des Magens kann es zu Schäden der Magenschleimhaut und Völlegefühl kommen. In Ratten konnte die Passagezeit des Dickdarms durch intraluminal verabreichte kurzkettige Fettsäuren deutlich verkürzt werden, vermutlich aktivieren vagale Efferenzen den Plexus Myentericus des Dickdarms und erzeugen so vermehrt Muskelkontraktionen (22). Insgesamt kann angenommen werden, dass das Zusammenspiel aus gesteigerter Motilität und verändertem Darminhalt zu vielfältigen Beschwerden führen kann. Dazu zählen abdominelles Unwohlsein und Krämpfe, Blähungen und Völlegefühl bis hin zu häufigem und verändertem Stuhlgang. Insgesamt können diese Beschwerden den Symptomen eines Reizdarmsyndroms sehr ähnlich sein (23).

Die durch eine Malabsorption von Fruktose hervorgerufenen Beschwerden werden durch die zusätzliche Aufnahme von Sorbitol noch verstärkt (24). Sorbitol ist ein Zuckeralkohol und wird im Dünndarm unvollständig aufgenommen. Es kommt natürlich in Früchten vor, wird industriell aus Stärke hergestellt und häufig als Süßungsmittel in Diabetikerprodukten verwendet, da es den Blutzuckerspiegel nicht ansteigen lässt. Schon 5g Sorbitol verursachen einen deutlichen Anstieg im Wasserstoff-Atemtest bei 50% der getesteten Personen (25,26). Werden Fruktose und Sorbitol gleichzeitig verabreicht, steigt die Malabsorption von Fruktose durch einen synergistischen Effekt (24). Zusätzlich zu Sorbitol gibt es noch viele andere Alkohole und kurzkettige Kohlenhydrate, die Beschwerden ähnlich denen einer FM hervorrufen können, wie zum Beispiel die bereits genannten FODMAPs. Zur Gruppe der FODMAPs zählen Fruktose, Laktose, Fruktane, Galaktane und Polyole, wie Sorbitol und Mannitol (27). Diese werden im Darm unvollständig aufgenommen, sind osmotisch aktiv und beeinflussen dadurch die Darmmotilität. Im Dickdarm werden sie dann schnell von den dort ansässigen Bakterien fermentiert. Dabei entstehen, genau wie bereits bei der FM beschrieben, Gase und kurzkettige Fettsäuren.

Die FM kann mit dem Wasserstoff-Atemtest nachgewiesen werden. Neben der Malabsorption von Fruktose, kann der Test ganz allgemein genutzt werden um nach oraler Aufnahme von Kohlenhydraten einen Übertritt bis in den Dickdarm nachzuweisen. Der Test ist nicht invasiv und weist somit ein sehr geringes Risiko für Komplikationen auf. Allerdings ist der Test zeitaufwendig und erfordert somit Geduld von Seiten der Patienten und eine extra Arbeitskraft, um den Test möglichst standardisiert durchführen zu können. Außerdem können während der Testung unangenehme Symptome der Malabsorption auftreten. Der Wasserstoff-Atemtest basiert auf der Tatsache, dass Bakterien im Dickdarm bei der Fermentation von Kohlenhydraten Wasserstoff erzeugen (28). Dieser Wasserstoff wird dann teilweise im Darm resorbiert und gelangt ins Blut. In der Lunge folgt der Wasserstoff dem abfallenden Gradienten in die Ausatemluft und kann dort gemessen werden.

Wenn ein Patient mit funktionellen abdominellen Beschwerden auf eine FM getestet werden soll, werden ihm 25-50 g Fruktose gelöst in 150-250 ml Wasser verabreicht. Der Patient sollte vor dem Test nüchtern sein und am vorherigen Tag eine ballaststoffarme Diät eingehalten haben. Außerdem sollte er nicht direkt vor dem Test geraucht oder sich körperlich betätigt haben. Nach Aufnahme der Fruktose wird alle 15-30 Minuten für insgesamt 2-3 Stunden die

end-expiratorische Konzentration von Wasserstoff bestimmt. Ein Anstieg von 20 ppm über den Ausgangswert wird in der Regel als positives Testergebnis gewertet. Zusätzlich auftretende Symptome während der Messung erhärten einen positiven Test. Bei einer FM zeigt sich in der Regel nach 2-3 Stunden ein Anstieg der Wasserstoffkonzentration. Ein deutlich früherer Anstieg der Messwerte bildet die Dünndarmpassage ab und kann auf eine bakterielle Fehlbesiedlung hindeuten. Andere Gründe für einen frühen Anstieg der Wasserstoffkonzentration können eine beschleunigte Magenentleerung oder eine beschleunigte Transitzeit des Dünndarms sein. Eine Malabsorption aufgrund einer Zöliakie oder chronischen Dünndarmerkrankung kann im Atemtest nicht eindeutig von einer FM unterschieden werden (29).

2.1.6 Therapie

Patienten mit funktionellen abdominellen Beschwerden und einem positiven Fruktose-Atemtest wird empfohlen eine fruktosearme Diät zu befolgen. Es erscheint sinnvoll die malabsorbierten Kohlenhydrate zu reduzieren, um dadurch eine Besserung der Symptome zu erreichen. Für die Malabsorption von Laktose ist die Reduktion von Milch und Milchprodukten in der Ernährung eine generell akzeptierte Therapie (30). Auch eine Einschränkung von Fruktose und Sorbitol zeigt bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden und im Atemtest nachgewiesener Malabsorption signifikante Besserung der Symptome. In einer Studie mit 239 Patienten zeigten 56% der Patienten mit RDS und 60% der Patienten mit funktionellen abdominellen Beschwerden nach einem Monat unter der jeweiligen vorher getesteten zuckerfreien Diät (Fruktose oder Laktose) eine Verbesserung der Symptome (31). Weiterhin konnte auch ein langfristiger Nutzen der Diät gezeigt werden: Nach 12 Monaten gaben 67% von insgesamt 26 Patienten mit einer Malabsorption von Fruktose oder Laktose eine weiterhin bestehende Verbesserung der Symptome an, wobei 50% ein komplettes Ansprechen auf die Diät berichten konnten (32). In vielen Studien wird die genaue Durchführung der Diät allerdings nicht beschrieben. Häufig wird eine Ernährungsberatung durchgeführt und dann die Entwicklung der Symptome anhand einer Rating-Skala gemessen. Zusätzlich wird die Compliance der Patienten durch Nachfragen oder Ernährungstagebücher überprüft. Ob jedoch nur Lebensmittel mit einem erhöhten Gehalt an Fruktose im Vergleich zu Glukose oder auch Lebensmittel mit insgesamt hohem Gehalt an Fruktose ausgelassen werden, ist nicht beschrieben. In Tabelle 1 sind exemplarisch Fruktose- und Glukosegehalt von

verschiedenen Obst- und Gemüsesorten aufgelistet. Für die Therapie der FM ist besonders auf das Verhältnis von Fruktose zu Glukose zu achten. Sorten mit einem höheren Anteil von Fruktose ($F/G < 1,0$) können eine FM hervorrufen. Da die Aufnahme von Saccharose keine Symptome verursacht, sind viele Nahrungsmittel trotz insgesamt hohem Fruktosegehalt unproblematisch. Fruktose und Glukose zu gleichen Anteilen, wie es im Haushaltszucker zu finden ist, kann gut absorbiert werden. Insbesondere jedoch Obst und industriell gefertigte Produkte, wie gesüßte Teigwaren, Säfte und nicht-alkoholische, süße Getränke enthalten häufig besonders hohe Fruktose-Anteile (8). Eine Studie von de Roest et al. zeigt, dass die verminderte Aufnahme von Fruktanen, Galaktanen, Polyolen und anderen FODMAPs ebenfalls einen positiven Effekt auf Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden hat. Von 90 Patienten mit RDS konnte bei 75.6% eine FM, bei 37.8% eine Laktosemalabsorption und bei 13.3% der Patienten eine bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung diagnostiziert werden. 72,1% der Patienten gaben nach einem Follow-up von 15 Monaten eine zufriedenstellende Verbesserung der Symptome an. Bei Patienten mit einer FM konnte eine Verbesserung von abdominellen Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen und Diarrhö gezeigt werden. Trotz der aufwendigen Ernährungsumstellung hielt ein großer Anteil der Patienten die Diät ein. Die Einhaltung der Diät war zudem mit einer guten Symptombesserung assoziiert (33). Insgesamt kann also durch eine FODMAP- oder fruktosearme Diät eine gute Symptomkontrolle bei Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden und einer FM erreicht werden.

Tabelle 1: Fruktose- und Glukosegehalt von verschiedenen Obst- und Gemüsesorten in g/100g (36). Bei einem Verhältnis von Glukose zu Fruktose < 1 überwiegt der Anteil von Fruktose und es kann zu einer Malabsorption kommen.

	Fruktose/100g	Glukose/100g	Verhältnis G/F
Ananas	2,92	2,65	0,91
Apfel	6,02	2,29	0,38
Artischocke	1,73	0,77	0,45
Avocado	0,17	0,11	0,65
Banane	4,12	4,46	1,08
Birne	6,88	2,06	0,3
Broccoli	1,01	0,91	0,9
Datteln	31,5	33,8	1,09
Erdbeere	2,38	2,26	0,95
Gurke	0,91	0,87	0,96
Heidelbeere	3,88	3,09	0,8

	Fruktose/100g	Glukose/100g	Verhältnis G/F
Honig	38,88	34,23	0,88
Kartoffel	0,23	0,23	1
Kohlrabi	1,38	1,53	1,11
Orange	3,22	2,77	0,86
Paprika, rot	3,35	2,5	0,75
Pflaume, getrocknet	10,6	18,21	1,81
Rosine	31,97	21,06	0,66
Sauerkirsche	4,25	5,15	1,21
Tomate	1,29	1,1	0,85
Trauben	7,32	7,14	0,98
Wassermelone	3,97	2,05	0,52
Zucchini	0,98	0,9	0,92
Zwiebel	1,58	1,98	1,25

2.1.7 Die Bedeutung von GLUT5 für die Fruktosemalabsorption

Wie bereits beschrieben ist GLUT5 der Haupttransporter für Fruktose im Dünndarm. Da bis jetzt noch keine Ursache für die FM gefunden werden konnte, steht die Absorption von Fruktose über GLUT5 im Mittelpunkt der Forschung. Eine mögliche Ursache liegt in einer funktionseinschränkenden Mutation von GLUT5. Bisher konnten allerdings in Untersuchungen an der DNA von Kindern mit FM und klinisch deutlichen Symptomen keine Mutationen von GLUT5 gefunden werden (15). Die meisten Daten, die über den Fruktose-Transporter vorhanden sind, stammen aus Tiermodellen. So konnte in einem GLUT5 Maus-Knockout-Modell gezeigt werden, dass GLUT5 essentiell für die gastrointestinale Fruktoseabsorption ist. Die Knockout-Mäuse zeigten unter einer fruktosereichen Diät deutliche Symptome einer Malabsorption mit massiver Dilatation von Coecum und Kolon, mit Bildung von Gasen und Flüssigkeiten. Unter einer glukosereichen Diät hingegen zeigten die Knockout-Mäuse keinerlei Symptome (37). Weiterhin wurde in Ratten die Expression von GLUT5 während der Entwicklung verfolgt. Ungeborene Ratten zeigen auf mRNA-Ebene eine geringe Expression von GLUT5, welche während der Zeit des Säugens nur geringfügig zunimmt und erst während der Entwöhnung deutlich ansteigt. Eine fettreiche Diät verhindert allerdings ein Ansteigen der mRNA-Level (38). Durch eine fruktosereiche Diät konnte in entwöhnten Ratten hingegen eine 2- bis 3-fache Steigerung der GLUT5 mRNA Level, verglichen mit Ratten unter einer glukosereichen Diät, erreicht werden. Diese Steigerung der Fruktoseaufnahme konnte

allerdings erst in Jungtieren > 14 Tagen beobachtet werden, was eine altersabhängige GLUT5 Regulierung vermuten lässt (39). Insgesamt scheinen also sowohl die Fruktoseexposition als auch das Alter einen maßgeblichen Einfluss auf die Expression von GLUT5 im Dünndarm zu haben. Beim Menschen konnten bei Feten ebenfalls deutlich geringere Mengen an GLUT5 mRNA im Dünndarm als bei Erwachsenen gefunden werden. Diese Ergebnisse stammen allerdings aus einer Studie, die exemplarisch jeweils nur 2 Patienten untersucht hat (40). Studien am Menschen mit größeren Patientenzahlen wurden mittels Wasserstoff-Atemtest durchgeführt. In einer Studie mit über 1000 Teilnehmern unterschiedlichen Alters wurden 88,2% < 1 Jahr positiv auf eine FM getestet, 66,6% in der Gruppe 1 – 5 Jahre und 40,4% bei den 6 – 10-jährigen Kindern (41). Eine altersabhängige Regulation von GLUT5 scheint also auch im Menschen vorhanden zu sein. Zusätzlich sind Koliken von Säuglingen häufig mit einer Malabsorption von Kohlenhydraten, insbesondere von Fruchtzucker in Säften, assoziiert (42). Auf dieser Grundlage kann vermutet werden, dass die Symptome bei Säuglingen auf eine verminderte GLUT5-Expression zurückzuführen sind. Ähnliche Symptome treten auch bei erwachsenen Patienten mit einer FM auf, demnach könnte eine verminderte Expression von GLUT5 in diesen Patienten ebenfalls ursächlich für die Malabsorption und die nachfolgenden Beschwerden sein.

2.2 Das Reizdarmsyndrom

Die Symptome des RDS ähneln den Symptomen einer FM und gehören insgesamt zu den funktionellen gastrointestinalen Beschwerden. Eine Unterscheidung der Krankheitsbilder ist für den behandelnden Arzt häufig schwer. Eindeutig ist aber, dass die Relevanz der Beschwerden trotz fehlendem organischen Korrelats hoch ist und viele Patienten von einem verbesserten Verständnis der beiden Krankheitsbilder profitieren würden. Weltweit liegt die Prävalenz des Reizdarmsyndroms bei 11%, in Deutschland bei 7,4%, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern bei 2:1 liegt (2,43).

2.2.1 Definition und Diagnostik

Funktionelle Darmbeschwerden äußern sich in Schmerzen, Durchfall, Obstipation, Stuhlunregelmäßigkeiten und Blähungen, denen keine organische Ursache zugeordnet werden können. Die Diagnose Reizdarmsyndrom wird nach der S3-Leitlinie (2011) der Deutschen

Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten gestellt, wenn die Symptome (Schmerzen, Blähungen) über 3 Monate anhalten, auf den Darm bezogen werden können und in der Regel mit Stuhlgangsveränderungen einhergehen. Die Beschwerden sollen die Lebensqualität des Patienten durch Symptome oder Sorgen so stark beeinträchtigen, dass dieser den Arzt aufsucht. Voraussetzung ist, dass differentialdiagnostisch kein Hinweis auf eine andere Erkrankung oder eine organische Ursache der Beschwerden besteht (1). Auf eine feste Kombination von Symptomen, wie Schmerzen zusammen mit Stuhlgangsveränderungen wird in dieser Definition verzichtet, da Symptome häufig zeitlich versetzt auftreten oder Symptome, wie Blähungen und abdominelle Distension im Vordergrund stehen (1).

Eine international verwendete Einteilung erfolgt nach den Rome III Kriterien der American Gastroenterological Association. Diese setzen über 3 Monate anhaltende abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein an mindestens 3 Tagen im Monat, sowie Beginn der Symptome vor 6 Monaten mit mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien voraus: 1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation, 2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder 3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz (44). Je nach Ausprägung der Stuhlveränderungen, erfolgt eine Unterteilung in ein RDS mit im Vordergrund stehenden Diarrhöen oder Obstipation, bei wechselndem Stuhlgang (Diarrhö, Obstipation oder keines von beidem) wird der Patient dem Mixed Typ zugeordnet (44).

Die Symptome des Reizdarmsyndroms sind unspezifisch und überschneiden sich mit anderen Krankheitsbildern. Bei geringer Ausprägung ist die Grenze zu normalen gastrointestinalen Reaktionen fließend. Für das Reizdarmsyndrom gibt es keine aussagekräftigen Biomarker oder eindeutige pathologische Veränderungen in der Radiologie oder Endoskopie, die die Diagnose beweisen können (1,45). In den Rome II Kriterien wurde das Reizdarmsyndrom noch als Ausschlussdiagnose, ohne organisches Korrelat angesehen. Inzwischen geht man allerdings von noch nicht verstandenen oder eindeutig identifizierten Ursachen für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms aus (44). Anamnese, klinische Untersuchung und Laborwerte sollten zunächst auf „red flags“, wie Durchfall als Leitsymptom, Fieber, Blut im Stuhl, Gewichtsverlust, nächtliche Symptome, Kolonkarzinom in der Familie, Erstmanifestation nach dem 50. Lebensjahr, Anamnese < 6-12 Monaten und/oder progrediente Symptome, sowie Anämie oder Entzündungszeichen im Basislabor geprüft werden (46). Diese können Hinweise auf mögliche

Differentialdiagnosen, wie infektiöse Enterokolitis, Hyper- oder Hypothyreose, symptomatische Kohlenhydratmalabsorption, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Ovarial- und Kolonkrebs, Zöliakie und Motilitätsstörungen des Dünndarms ergeben. Diese Erkrankungen zeigen häufig als vorherrschende oder einzige klinische Symptomatik Reizdarmsyndrom-assoziierte Beschwerden (4,47). Liegen Hinweise auf ein organisches Korrelat der Beschwerden vor, sollten weiterführende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden (1,48). Zur Diagnosesicherung des Reizdarmsyndroms gehört außerdem eine einmalige Ileokoloskopie (47).

2.2.2 Therapie und Prognose

Der Therapie vorgeschaltet sollten eine ausführliche Aufklärung des Patienten und die Darstellung eines Behandlungskonzepts erfolgen (47). Eine positive Beziehung zwischen Arzt und Patient vermindert zudem die Häufigkeit von Arztbesuchen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (49). Die Therapie besteht aus Allgemeinmaßnahmen, wie Ernährungsumstellung, Lebensstiländerungen und Erfassung psychischer Komorbiditäten. Die medikamentöse Therapie sollte symptomorientiert und probatorisch gestaltet werden. Bei Schmerzen werden Spasmolytika, Probiotika, sowie lösliche Ballaststoffe empfohlen. Der Typ mit prädominanter Obstipation sollte mit abführenden Maßnahmen, wie Laxanzien oder Ballaststoffen behandelt werden. Wenn die Diarrhö im Vordergrund steht, können Loperamid, Cholestyramin, Probiotika oder topische Antibiotika hilfreich sein. Blähungen können durch Probiotika, topische Antibiotika, Simeticon, Phytotherapeutika oder Stuhlregulation verbessert werden (47,50,51). Der Nutzen von Antidepressiva bei Reizdarmsyndrom und psychischen Komorbiditäten liefert keine eindeutigen Ergebnisse und muss individuell abgewogen werden (52,53).

Patienten mit Reizdarmsyndrom haben über Jahre hinweg Beschwerden. In einer skandinavischen Studie wurden die Beschwerden von Patienten mit Reflux und Reizdarmsyndrom über einen Zeitraum von sieben Jahren untersucht. Es wurde gezeigt, dass 55% der Patienten nach sieben Jahren weiterhin unter einem Reizdarmsyndrom leiden, 13% waren komplett ohne Symptome, während 21% verminderte Symptome aufweisen konnten (54). Die Prognose des Reizdarmsyndroms ist abhängig von der Dauer des Krankheitsbilds und vom Auftreten psychischen Stresses. Patienten mit einer langen Krankengeschichte und vermehrtem Stress zeigen weniger Verbesserung der Symptome (55,56). Patienten mit einer

kurzen Geschichte, weniger psychischer Belastung, sowie männliche Probanden und Patienten mit Obstipation-dominantem Reizdarmsyndrom zeigen ein besseres Ansprechen auf eine Behandlung (56,57). Das Level der psychischen Belastung durch anhaltenden Stress konnte in der Studie von Bennett et al. deutlich als Prognosefaktor ausgemacht werden. Innerhalb von 16 Monaten verbesserten sich bei keinem Patienten mit hohem Stresslevel die Beschwerden, während 41% der Patienten ohne Stress Verbesserungen der Klinik zeigten (58). Insgesamt gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von anderen ernsthaften Erkrankungen des Verdauungstrakts und es liegt keine erhöhte Mortalität vor (1). Allerdings haben Patienten mit Reizdarmsyndrom ein erhöhtes Risiko für einen chirurgischen Eingriff, in Form von Cholezystektomie und Hysterektomie (59).

Häufig mit dem Reizdarmsyndrom zusammen auftretende Erkrankungen sind psychiatrische Störungen wie Depressionen, Angst- und Panikstörungen sowie somatoforme Störungen. Außerdem ist das RDS mit weiteren funktionellen Störungen, wie zum Beispiel Fibromyalgie, Chronic-Fatigue-Syndrom, chronischen Unterleibs- oder Rückenschmerzen und funktioneller Dyspepsie assoziiert (1,59,60). Wie und ob diese häufigen Komorbiditäten mit dem Reizdarmsyndrom pathogenetisch oder ätiologisch zusammenhängen ist unklar (1).

2.2.3 Pathophysiologie

Für das Reizdarmsyndrom gibt es keine eindeutige Ätiologie. So wie die klinische Symptomatik häufig sehr unterschiedlich ausgeprägt und die Diagnosefindung oftmals schwierig ist, sind auch die Hypothesen des Reizdarmsyndroms vielfältig und uneindeutig. Es gibt viele vermutete pathogenetische Faktoren, die in verschiedenen Kombinationen ursächlich für die Beschwerden des Reizdarmsyndroms in seinen unterschiedlichen Ausprägungen sein könnten. Potentielle Faktoren, die eine Rolle in der Pathogenese spielen könnten, sind eine veränderte gastrointestinale Motilität, viszerale Hypersensitivität, Störungen des autonomen und enterischen Nervensystems, Nahrungsmittelintoleranzen, gastrointestinale Infektionen oder Entzündungen, ein verändertes intestinales Immunsystem, eine veränderte Darmflora, genetische Faktoren und psychologische Belastung durch Stress sowie psychiatrische Störungen (1,61). Um die verschiedenen Faktoren als synergistische Einflussfaktoren auf das RDS zusammen zu bringen, wird in der Literatur ein biopsychosoziales Model angenommen, welches biologische und psychologische Aspekte der Krankheitsentstehung und des Erlebens der Symptome verbindet (62).

Ob eine genetische Veranlagung für ein Reizdarmsyndrom besteht wurde in vielen Studien untersucht. Bis zu 33 % der RDS Patienten haben eine familiäre Vorgeschichte, verglichen mit 2% der Kontrollen (63). In einer Zwillingsstudie konnte allerdings gezeigt werden, dass ein höheres Risiko besteht ein RDS zu entwickeln, wenn ein Elternteil erkrankt ist, als wenn der Zwillingspartner erkrankt ist (64). Daher wird angenommen, dass der Einfluss von Umweltfaktoren und erlernten Verhaltensmustern deutlich größer ist, als die genetische Komponente (64).

Eindeutiger ist die Bedeutung von Störungen der gastrointestinalen Barriere, Motilität, Sekretion oder viszeralen Sensibilität (1). In Patienten mit RDS konnte eine deutlich erhöhte gastrointestinale Permeabilität und eine verringerte Barrierefunktion der Kolonschleimhaut gezeigt werden (65). Dies ist assoziiert mit einer gesteigerten somatischen und viszeralen Sensitivität (66), die zu stärker ausgeprägten und häufigeren Symptomen beitragen kann. Eine veränderte Kolontransitzeit ist bei 30% der Reizdarmpatienten beschrieben. Die Transitzeit ist erhöht bei Diarrhö und erniedrigt bei Obstipation (67).

Die Untersuchung von Kolonbiopsien von Patienten mit RDS zeigte eine erhöhte Anzahl von aktivierten Immunzellen (68), die durch die Ausschüttung von Zytokinen und anderen proinflammatorischen Peptiden eine Entzündungsreaktion hervorrufen können, welche wiederum zu gastrointestinalen Reaktionen führen kann. Eine Entzündung der gastrointestinalen Schleimhaut entsteht zum Beispiel auch bei einer bakteriellen Enteritis. Häufig entwickelt sich ein RDS nach einem enteralen Infekt (69), wobei in diesen Fällen vermehrt der Diarrhö-dominante Typ des RDS auftritt (70). Das Risiko ein RDS zu entwickeln ist bei Patienten mit Zustand nach einer bakteriellen Enteritis um das 8-15-Fache erhöht (1). In einigen Fällen kann eine Besserung der Beschwerden des RDS mit Probiotika oder einer topischen Antibiotikagabe erzielt werden (70). Diese Beobachtungen deuten, auf eine Beteiligung der Darmflora in der Entstehung des RDS hin. Eine veränderte Zusammensetzung der bakteriellen Flora könnte nach einer Enteritis eine fortbestehende, geringgradige Entzündungsreaktion in der intestinalen Schleimhaut bewirken. Signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung und der Quantität der Darmflora bei Patienten mit RDS im Vergleich zu gesunden Kontrollen konnten bereits in Studien nachgewiesen werden (71,72). Bei Patienten mit RDS vom Diarrhö-Typ konnte ein vermehrtes Vorkommen von Proteobakterien und Firmicutes gezeigt werden, zudem eine verringerte Anzahl von Acinetobacter und Bacteroides

(73). In Stuhlproben von Patienten mit RDS fanden Tana et al. außerdem vermehrt Bakterien der Spezies Veillonella und Lactobacillus, sowie erhöhte Konzentrationen von Essig- und Propionsäure. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen den vermehrt nachgewiesenen, kurzkettigen Fettsäuren und den abdominellen Beschwerden der Patienten (74).

Viele Patienten geben außerdem einen Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme und dem Beginn von Symptomen an. Besonders kohlenhydratreiche oder fettreiche Speisen verursachen häufig Beschwerden (75,76). Die Bedeutung von Nahrungsmittelunverträglichkeiten für die Pathogenese des RDS ist aber insgesamt unklar. In Frage kommt besonders eine Gruppe von Kohlenhydraten und Alkoholen (siehe auch 1.1.6). FODMAPs können im Darm unzureichend aufgenommen werden. Sie können dann die Darmmotilität verändern und im Dickdarm angekommen zu Symptomen der Malabsorption führen. In Studien konnte eine deutliche Besserung der Symptome beim RDS durch eine FODMAP-arme Diät erreicht werden (27,33). Wie groß der Einfluss von diesen unverdaulichen, kurzkettigen Kohlenhydraten auf die Ätiologie des RDS ist, kann aufgrund der aktuellen Literatur nicht eindeutig beurteilt werden. Spezifische Nahrungsmittelallergien sind bei Patienten mit RDS allerdings nicht häufiger, als bei der gesunden Bevölkerung nachweisbar (77).

Ein weiterer Faktor in der Ätiologie des RDS ist der Einfluss von Störungen des autonomen und enterischen Nervensystems. In verschiedenen Studien wurde mit Hilfe von Blutdruck, Herzfrequenzvariabilität und Katecholaminmessung die Reaktion des autonomen Nervensystems auf Provokation bei Patienten mit RDS und gesunden Kontrollen gemessen. Die Messungen wurden bei hungernden und satten Patienten, sowie bei rektaler Dehnung durchgeführt. Es zeigt sich eine stärkere Aktivierung des Sympatikus bei Patienten mit RDS (78,79). Eine Funktionsstörung des autonomen Nervensystems könnte sowohl im Rahmen der viszeralen Hypersensivität, als auch im Zusammenhang mit einem erhöhten Stresslevel Auswirkungen auf die Beschwerden beim RDS haben. Weiterhin deuten Veränderungen des Mediatorprofils und der Schleimhautpermeabilität der Kolonschleimhaut, die zur Aktivierung des enterischen NS und zur Stimulation primär afferenter, nozizeptiver Nerven führen, auf eine Assoziation mit neuraler Sensibilisierung und viszeraler Hyperalgesie hin (1). Mediatoren aus Schleimhautbiopsien von Patienten mit RDS führen zu einer vermehrten Aktivierung

menschlicher Neuronen der Submucosa und in Ratten zu einer Stimulation nociceptiver, viszeraler Afferenzen. Daran können Mediatoren wie Serotonin und Histamin, sowie Proteasen, die von Mastzellen oder Bakterien der Darmflora freigesetzt werden, beteiligt sein (80,81). Die vergleichende Beobachtung des Kortex von Patienten mit RDS und des Kortex von gesunden Kontrollen bei einer schmerzhaften Dehnung des Rektums ergab Unterschiede in der Aktivität in bestimmten Hirnarealen: Bei Patienten mit RDS konnte unter anderem eine stärkere Aktivierung im anterioren, zingulären Kortex gezeigt werden, dieser repräsentiert eine entscheidende, schmerzwahrnehmende Hirnregion. Patienten mit RDS berichteten außerdem subjektiv über stärkere Schmerzen bei gleichem Schmerzreiz. In der Zusammenschau deuten diese Befunden auf eine erhöhte Schmerzsensibilität von Patienten mit RDS hin (82).

Akuter und chronischer Stress beeinflusst gastrointestinale Funktionen wie Magensäureproduktion, Motilität und Immunfunktion (1). Ein kausaler Zusammenhang zur Entstehung des RDS konnte aber noch nicht belegt werden, ein Einfluss von psychologischen Faktoren ist aber anzunehmen (62). Bei Patienten mit RDS und Dyspepsie fanden sich in einer Fallkontrollstudie höhere Werte für Stress, mehr Belastung durch negative Lebensereignisse und eine Assoziation zu Somatisierungsstörungen (83). In einer weiteren Untersuchung konnten erhöhte Kortisonpiegel bei Patienten mit RDS bereits vor der Provokation durch Schmerzen bei einer rektalen Distension und auch danach gemessen werden (84). Die Autoren glauben, dass eine vermehrte Sensibilität von Patienten mit RDS auf Stress vorliegen könnte.

2.3 Zöliakie

2.3.1 Definition

Die Zöliakie ist eine Unverträglichkeit von Gluten, die sich als chronisch-entzündliche Darmerkrankung äußert. Die gastrointestinale Entzündung entsteht durch eine fehl gerichtete Immunreaktion auf das Protein Gluten und andere verwandte Proteine, die in Weizen, Roggen, Gerste und anderen Getreidesorten vorkommen. Durch die Immunreaktion kommt es zu entzündlich bedingten Veränderungen der Dünndarmschleimhaut, die sich klinisch durch eine Malabsorption äußern. Eine genetische Disposition, im Zusammenspiel mit bestimmten Umweltfaktoren scheinen ursächlich für die lebenslange Erkrankung zu sein (85). In Deutschland liegt die Prävalenz der Zöliakie bei ca. 0,4% der Bevölkerung und damit im

europäischen Vergleich eher im unteren Bereich (86). Das klinische Erscheinungsbild der Zöliakie hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Die typische Manifestation im Kleinkindalter mit aufgetriebenem Abdomen, voluminösen, übelriechenden dyspeptischen Diarrhöen, Eisenmangel, Muskelatrophie, Wachstumsretardierung und Wesensveränderungen wird zwar weiterhin mit der klassischen Zöliakie gleichgesetzt. Häufiger werden heute aber auch klinisch unauffälligere Verläufe, mit abdominellen Beschwerden, wie Dyspepsie, Flatulenz oder wechselnden Stuhlgewohnheiten als Zöliakie diagnostiziert. Außerdem können Müdigkeit, Depressionen, Schlafstörungen oder eine Obstipation auftreten. Aufgrund der Malabsorption kann es zu Osteoporose, Eiweißmangelödemen, Polyneuropathie, Anämie oder Gewichtsverlust kommen (85). Bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten mit unklaren abdominellen Beschwerden wird eine Zöliakie nicht aufgrund der Symptome, sondern aufgrund eines positiven Screening-Ergebnisses festgestellt. Laborchemisch sollte bei Verdacht auf eine Zöliakie als erstes die IgA-Antikörper gegen die Gewebs-Transglutaminase oder gegen Endomysium und das Gesamt-IgA bestimmt werden. So soll ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden, der zu falsch negativen Befunden führen könnte. Die Untersuchungen sollten unter einer glutenhaltigen Ernährung erfolgen (85). Zusätzlich wird eine Dünndarmbiopsie entnommen und histologisch nach der Marsh-Klassifikation (siehe Tabelle 2) bewertet. Ein Marsh 2 oder Marsh 3 ist mit einer Zöliakie vereinbar. Kann dann unter glutenfreier Diät eine serologische Besserung erzielt werden, gilt die Diagnose als gesichert. Die Therapie besteht aus einer lebenslangen glutenfreien Ernährung. Dazu sollte eine intensive, individuelle Ernährungsberatung erfolgen (85).

2.3.2 Pathologie und Klassifikation

Zur Erstdiagnose einer Zöliakie gehört neben der klinischen Symptomatik und der Serologie auch der pathologische Befund. Während einer Ösophogastroduodenoskopie werden dazu insgesamt 6 Biopsien aus dem Bulbus duodeni sowie dem mittleren und distalen Duodenum entnommen. Die histologische Beurteilung erfolgt nach der modifizierten Marsh-Oberhuber-Klassifikation, im Folgenden als Marsh-Klassifikation abgekürzt. Es werden dabei die Architektur der Zotten und Krypten, sowie das entzündliche Infiltrat im Stroma der Dünndarmschleimhaut beurteilt. Dazu wird die Anzahl der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) pro 100 Epithelzellen bestimmt. Eine erhöhte Zellzahl ist bei >25 IEL pro 100 Enterozyten erreicht (87). Ein Überblick über die Marsh-Klassifikation ist in Tabelle 2 abgebildet. Typische

histologische Veränderungen sind eine partielle oder totale Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie, sowie Veränderungen des Zotten-/Kryptenverhältnisses. Weitere Hinweise auf eine Zöliakie sind vermehrte Mitosen in den Krypten, vermehrte intraepitheliale Lymphozyten und ein Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten in der Lamina propria (85). Andere Ursachen für eine Zottenatrophie im Duodenum können unter anderem die tropische Sprue, eine Dünndarmfehlbesiedlung, eine autoimmune oder medikamenten-assoziierte Enteropathie, ein Morbus Whipple, Graft-versus-Host Reaktion, infektiöse Enteritiden (Giardiasis), Nahrungsmittelintoleranzen, eine Kuhmilchallergie oder ein Morbus Crohn sein (85,88).

Tabelle 2: Modifizierte Marsh-Klassifikation zur Einteilung der histologischen Veränderungen bei Patienten mit Zöliakie (85,87).

	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c
IEL/100 Enterozyten	< 25	>25	>25	>25	>25	>25
Krypten	normal	normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	normal	normal	normal	Geringe bis mäßige Atrophie	Subtotale Atrophie	Totale Atrophie

IEL - intraepitheliale Lymphozyten

3 Fragestellung

Aufgrund der vorangegangenen Beobachtungen wird nun angenommen, dass die FM von Erwachsenen durch eine veränderte Expression oder Aktivierung des GLUT5 Transporters hervorgerufen werden könnte. Viele Autoren gehen zwar von einer veränderten GLUT5-Expression in Patienten mit einer FM aus, es gibt allerdings keine Forschungsergebnisse, die diese Annahme beim Menschen stützen. Eine verminderte Expression von GLUT5 in der Dünndarmschleimhaut bietet eine logische Erklärung für die FM, weshalb scheinbar nur wenig Energie in die Überprüfung dieser Annahme investiert wurde. Gegen diese weit verbreitete Theorie sprechen jedoch die Ergebnisse von Wilder-Smith et al., der in Biopsien aus dem Duodenum von Patienten mit einer FM keine Veränderung der GLUT5- oder GLUT2-Expression auf mRNA- oder Protein-Level, im Vergleich zu gesunden Kontrollen feststellen konnte (11). In dieser Studie wurden jedoch nur 11 Patienten mit FM und 15 Kontrollen untersucht. Außerdem wurde die Proteinexpression von GLUT5 mittels Western-Blotting untersucht, weshalb nur quantitative Daten zur Proteinmenge und keine zur histoanatomischen Verteilung von GLUT5 verfügbar sind. Um diese Wissenslücke zu füllen soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob Verteilung und Menge von GLUT5 in der Dünndarmschleimhaut bei Patienten mit einer FM deutlich von der Verteilung und Menge in gesunden Kontrollen abweicht. Dazu wird das lokale Verteilungsmuster von GLUT5 in der Duodenalschleimhaut von Patienten mit FM mittels immunhistochemischer Färbungen von Duodenalschleimhautbiopsaten beurteilt. Biopsate von gesunden Kontrollen und von Patienten mit Zöliakie dienen als Kontrollen.

Außerdem werden die Ergebnisse des Fruktose-Atemtests von Patienten mit einer FM auf einen Zusammenhang mit der GLUT5-Verteilung der Patienten untersucht. Zusätzlich wird getestet, ob Patienten, die auf eine fruktosefreie Diät ansprechen sich in GLUT5-Verteilung oder Ergebnissen des Atemtests von Patienten, die keine Besserung durch die fruktosefreie Diät angeben unterscheiden.

4 Materialien und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Patienten mit Fruktosemalabsorption

Aus dem Patientenkollektiv der Internistischen Praxengemeinschaft Oldenburg, PD Dr. Helwig wurden aus dem Zeitraum 2007- 2014 alle Patienten mit der Diagnose FM ausgewählt. Die Diagnose wurde mittels eines positiven Fruktose-Atemtests gestellt. Ausschlusskriterien waren eine Koloskopie oder eine antibiotische Therapie in den letzten 6 Wochen vor der Testung, Hinweise auf eine organische Erkrankung oder andere Ursachen einer FM, wie Gastritis, Duodenitis, Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen des Pankreas oder zusätzlich eine Laktosemalabsorption. Von den übrigen Patienten wurden alle eingeschlossen, die im Rahmen der Diagnostik eine obere Endoskopie mit Entnahme von Biopsien aus dem Duodenum erhalten hatten und eine dokumentierte Ernährungsberatung für eine fruktosearme Diät im Anschluss an die Diagnosestellung erhalten hatten.

4.1.2 Kontrollgruppen

Als Positivkontrollen wurden 31 Patienten aus dem Patientenkollektiv derselben Praxis mit der Diagnose einer Zöliakie ausgewählt, basierend auf der Annahme, dass Zottenatrophie und Entzündung im Rahmen der Zöliakie eine sekundäre Malabsorption verursachen. Histologisch wurden die Proben der Patienten nach Marsh (modifiziert nach Oberhuber) klassifiziert (85).

42 gesunde Personen, die aufgrund einer anderen Ursache eine Gastroduodenoskopie erhalten hatten, wurden als Negativkontrollen ausgewählt. Bei diesen Patienten konnte mittels Wasserstoff-Atemtest eine Fruktosemalabsorption ausgeschlossen werden. Außerdem wurden die gleichen Ausschlusskriterien, wie bei den Patienten mit FM angewendet.

4.2 H₂-Atemtest Protokoll

Alle Patienten mit einer FM wurden einem standardisierten Fruktose-, Laktulose- und Laktose-Atemtest unterzogen um eine gastrointestinale Malabsorption zu erfassen und eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms auszuschließen. Die Atemtests wurden an unterschiedlichen Tagen, jeweils nach einer über Nacht andauernden Fastenzeit von mindestens 10 Stunden

durchgeführt. Direkt vor der Untersuchung wurden weder Medikamente eingenommen, noch die Zähne geputzt. Der Ausgangswert für den end-expiratorischen H₂ (Wasserstoff) wurde zu Beginn der Untersuchung gemessen. Dann wurde die jeweilige Kohlenhydratlösung getrunken und die end-expiratorische H₂-Konzentration alle 15 Minuten über einen Zeitraum von insgesamt 180 Minuten mit dem Gastrolzyzer Breath H₂ Monitor (Bedfont Scientific LTD, ME1 3QX, England) aufgezeichnet. Der Fruktose-Atemtest wurde mit 50 g Fruktose gelöst in 250 ml Wasser durchgeführt. Eine FM wurde definiert als ein Anstieg der H₂-Konzentration von mindestens 20 ppm über den Ausgangswert. Werte für die H₂-Konzentration, Fläche unter der Kurve (AUC) und maximalen H₂ Anstieg wurden zusätzlich aufgezeichnet.

Um H₂-Nicht-Ansprecher zu erkennen und um die oroökale Passagezeit zu bestimmen, wurde ein Atemtest mit 10 g Laktulose gelöst in 100 ml Wasser durchgeführt (89). Laktulose kann im menschlichen Dünndarm nicht verstoffwechselt werden und gelangt somit zuverlässig in den Dickdarm, wo es von Bakterien fermentiert wird. Ein früher H₂ Anstieg im Atemtest deutet auf eine Fehlbesiedlung des Dünndarms mit Bakterien hin (90). Bilden die Bakterien im Dickdarm jedoch keinen Wasserstoff, sondern zum Beispiel Methan, kann ein H₂ Anstieg fehlen. Diese so genannten H₂-nicht-Ansprecher können mit dem H₂-Atemtest nicht zielführend untersucht werden und werden von einer weiteren Untersuchung ausgeschlossen (5).

Der Laktose-Atemtest wurde mit 50 g Laktose gelöst in 300 ml Wasser ausgeführt. Patienten mit einer vorhandenen Laktoseintoleranz konnten so erfasst und ausgeschlossen werden.

4.3 Die fruktosefreie Diät

Nach dem Atemtest erhielten alle Patienten mit FM eine Beratung durch eine Ökotrophologin. Alle Patienten wurden für 10 Tage auf eine strikte fruktosefreie Diät gesetzt. Durch ein Ernährungstagebuch wurde die Diät dokumentiert. Patienten, die aufgrund einer fortbestehenden Aufnahme von Fruktose keine Veränderung der Symptome zeigten, konnten so nach Analyse des Tagebuchs ausgeschlossen werden. Die Symptome wurden nach 10 Tagen wie folgt bewertet: komplettes Ansprechen auf die Diät wurde als Abwesenheit von Symptomen definiert; unvollständiges Ansprechen, als Verbesserung und kein Ansprechen, als keine Veränderung oder Verschlechterung der Symptome durch die Diät.

4.4 Endoskopie

Eine Ösophagogastroduodenoskopie war bei allen Patienten notwendig um eine Biopsie aus dem Duodenum gewinnen zu können. Die Patienten wurden dafür am Morgen nüchtern in die Praxis bestellt, wo sie nach Vorbereitung der Untersuchung eine Sedierung mit Propofol erhielten und dann einer oberen gastrointestinalen Endoskopie unterzogen wurden. Verwendet wurde dazu das Standardgastroskop (FUJIFILM Europe GmbH, Fujinon, Düsseldorf). Biopsien wurden aus Magenantrum, -corpus und Duodenum entnommen. Die Gewebeprobe wurden dann für weitere Untersuchungen in das Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geschickt.

4.5 Histologie

Alle Biopsien wurden im Institut für Pathologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Aus den Paraffinblöcken wurden 2 µm dicke Serienschnitte hergestellt und auf Objektträgern (Thermo Scientific Superfrost Plus, USA) über Nacht bei 54°C getrocknet. Die Gewebeprobe wurden dann zur Diagnostik mit Hämatoxylin und Eosin und außerdem mittels PAS-Reaktion (Perjodsäure-Schiff-Reaktion) angefärbt und von einem zertifizierten Pathologen mit besonderem Interesse in gastroenterologischer Pathologie gesehen und beurteilt (CR).

4.6 Etablierung des Antikörpers

Die vom Hersteller empfohlene Verdünnung des Antikörpers (Sigma-Aldrich, HPA005449; Darmstadt) für die immunhistochemische Färbung des Fruktosetransporters GLUT5 ist mit 1:50 – 1:200 angegeben. Die Etablierung erfolgte an Gewebeprobe von gesunden Personen. Biopsien aus dem Duodenum dienten als Positivkontrollen, Flächenschnitte und Biopsien aus dem Colon transversum als Negativkontrollen. Für die Schleimhaut des Colon transversum wird keine Expression von GLUT5 beschrieben (91). Im Dünndarm hingegen wird eine starke Expression von GLUT5 beschrieben (92). Die besten Ergebnisse wurden bei einer Verdünnung von 1:150 erzielt, so dass diese Verdünnung für die Färbung des Kollektivs ausgewählt wurde. In der Färbung der Colonschnitte zeigte sich keinerlei Anfärbung. Die Spezifität des Antikörpers für GLUT5 kann somit angenommen werden.

Tabelle 3: Für die Immunhistochemie verwendete Puffer.

10 x TBS Puffer	Menge	Hersteller
Trizma base	9g	Sigma-Aldrich; Darmstadt
Trizma - Hydrochloride	68,5g	Sigma-Aldrich; Darmstadt
Natriumchlorid	87,8g	Carl Roth GmbH + Co. KG; Karlsruhe
Auf 1 Liter mit A. dest auffüllen. Mit HCL auf pH 7,4 einstellen.		
Citrat Puffer		
Citronensäure	14ml	Carl Roth GmbH + Co. KG; Karlsruhe
Natriumcitrat	29,41g	Carl Roth GmbH + Co. KG; Karlsruhe
Auf 1 Liter mit A. dest auffüllen. Auf pH 6,0 einstellen.		

4.7 Immunhistochemie

Die immunhistochemische Färbung wurde manuell ausgeführt. Es wurde der bereits beschriebene Antikörper der Firma Sigma-Aldrich vom Kaninchen in der Verdünnung 1:150 verwendet. Die verwendeten Puffer wurden wie in Tabelle 3 angegeben hergestellt. Aus den in Paraffin eingebetteten Biopsien wurden erneut 2 µm dicke Schnitte hergestellt und auf Objektträgern (Thermo Scientific Superfrost Plus, USA) über Nacht bei 54°C getrocknet. Zur Antigendemaskierung wurden die Paraffinschnitte in Xylol entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Dazu wurden die Schnitte zweimal für zehn Minuten in Xylol und danach jeweils zweimal für jeweils zwei Minuten in 96%-, 70%- und 50%-iges Ethanol getaucht. Es folgte die Spülung mit Aqua dest. Dann wurden die Schnitte in mit Citratpuffer (pH: 6,0) gefüllte hitzebeständige Behälter gegeben. Die Objektträger wurden dann allmählich auf 120°C erhitzt und für zehn Minuten bei dieser Temperatur im Pascal Drucktopf gekocht (Agilent Pathology Solutions; Santa Clara, USA). Die Erwärmung und die anschließende Abkühlung erfolgten gleichmäßig über jeweils 15 Minuten. Durch das Kochen der Schnitte können die während der Fixierung entstandenen Quervernetzungen zwischen Proteinen gelöst werden, so dass die zur Färbung benötigten Epitope frei liegen. Nach weiteren fünf Minuten Abkühlung und fünf Minuten waschen in TBS (Tris-gepufferte Salzlösung) folgte die Blockierung der endogenen Peroxidase mit dem Hydrogen Peroxide Block (Thermo Scientific; Waltham, USA) und die Inkubation der Schnitte 15 Minuten bei Raumtemperatur. Um ein Verlaufen der Flüssigkeiten und die Austrocknung der Proben zu verhindern, wurden die

Gewebe mit dem Dako Pen (Agilent Pathology Solutions; Santa Clara, USA) markiert. Die Schnitte wurden dann dreimal in TBS gewaschen und es folgte die Applikation des Ultra V Blocks (Thermo Scientific; Waltham, USA) für fünf Minuten bei Raumtemperatur. Das Blockieren von endogener Peroxidase und von möglichen Bindestellen des Sekundärantikörpers verhindert eine unspezifische Hintergrundfärbung. Danach folgte dreimal waschen in TBS. Als nächstes wurde der Primärantikörper im Verhältnis 1:150 in Antibody Diluent (Thermo Scientific; Waltham, USA) verdünnt und jeweils 20µl auf die Gewebeschnitte gegeben. Nach einer 30-minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurden die Schnitte über Nacht bei 4°C im Kühlschrank gelagert. Am nachfolgenden Tag wurden durch das Waschen der Schnitte in TBS ungebundene Primärantikörper entfernt. Danach wurde der Sekundärantikörper N-Histofine Simple Stain MAX PO (Multi) (Nichirei Biosciences Inc.; Tokyo, Japan) dazugegeben und ebenfalls 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Der Sekundärantikörper besteht aus einem Aminosäurepolymer gekoppelt an eine Peroxidase und dem FAB Fragment des Kaninchenantikörpers. Das FAB Fragment bindet an den Primärantikörper und bildet einen Komplex. Nach dreimaligem Waschen wurde dann das Substrat für die Peroxidase hinzugegeben und für fünf Minuten inkubiert. Das Substrat wurde mit dem DAB Peroxidase (HRP) Substrate Kit (Vector SK-4100) (Vector Laboratories Inc.; Burlingame, USA) hergestellt und in 2,5 ml Aqua Bidest (Carl Roth GmbH + Co. KG; Karlsruhe) gelöst. Das Wasserstoffperoxid dient der Peroxidase als Substrat und wird bei der Reaktion reduziert. Die frei werdenden Protonen oxidieren das 3,3'-Diaminobenzidin des Aminosäurepolymers wodurch eine braune Färbung entsteht. Nach dem Waschen der Schnitte erfolgte die Kernfärbung mit Hämatoxylin (Dr. K. Hollborn & Söhne GmbH & Co KG; Leipzig). Es folgt das Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 5-10 Minuten. Danach wurden die Gewebeschnitte in der aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert. Abschließend wurden die Objektträger mit Pertex Eindeckmedium (Medita GmbH; Burgdorf) und Deckgläsern (Thermo Fisher Scientific Gerhard Menzel B.V. & Co. KG, Braunschweig) eingedeckt.

4.8 Mikroskopische Auswertung

Die Auswertung der Färbungen erfolgte von einer Person an demselben Mikroskop DM 1000 (Leica Microsystems, Wetzlar). Die Auswertung erfolgte ohne Wissen über Patientenidentität oder Zugehörigkeit zu einer der drei Gruppen und nach Einarbeitung durch einen erfahrenen Pathologen. Zunächst wurde das gesamte Kollektiv erstmalig mikroskopisch gesehen. Es wurde

ein Überblick mit 200-facher Vergrößerung und dann eine Vergrößerung auf 400-fache und vereinzelt auch auf 600-fache Vergrößerung vorgenommen. Für die genaue Betrachtung in großer Vergrößerung wurde eine für das Biopsat repräsentative Region, mit möglichst gut angeschnittenen Zotten und Krypten ausgewählt. Insgesamt wurde das ganze Präparat für die Auswertung betrachtet. Dabei wurde deutlich, dass ein Intensitätswert allein die besondere Verteilung von GLUT5 im Epithel der Dünndarmschleimhaut nur unzureichend wiedergeben kann. Um Verteilung und Intensität von GLUT5 verlässlich abzubilden, wurde für jede Probe ein Intensitätsscore anhand von Referenzfärbungen, die aus dem Kollektiv ausgewählt wurden, festgelegt. Weiterhin wurden Werte für die Intensität der Färbung des Bürstensaums an der apikalen Membran und auch der lateralen Membran der Enterozyten im oberen Drittel der Zotte vergeben. Die Ausdehnung des Bürstensaums entlang der Zotten wurde anhand von Dritteln beschrieben. Um auch die Beschaffenheit der Färbung im Bereich des Bürstensaums zu bewerten, wurde weiterhin beurteilt, ob die Färbung linear, also gleichmäßig verläuft und ob ein abnehmender Gradient von der Zottenspitze zur Basis vorliegt. Werte für die Intensität der Färbung wurden zudem für das Zytoplasma der Enterozyten und Zellen im Stroma der Lamina propria vergeben. Zuletzt wurde auch die Färbung des Bürstensaums in den Krypten beurteilt. Das Kollektiv wurde dann dreimal ausgewertet. Abweichungen in der Bewertung einer Probe wurden mit einem erfahrenen Pathologen besprochen. Die Intensität und Verteilung von GLUT5 wurde jeweils mit einem Score von 0-3 angegeben, dabei bedeutet 0 = fehlende Färbung, 1 = geringe Färbung, 2 = moderate Färbung und 3 = starke Färbung. Exemplarisch in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: *Histologische Auswertung der immunhistochemischen Färbung von GLUT5 in Duodenalschleimhautbiopsaten.*

Score	Intensität gesamt	Verteilung
0	Keine Färbung von Bürstensaum und lateraler Membran, evtl. geringe Färbung des Zytoplasma	0/3 der Zotte ist gefärbt
1	Hellbrauner, unregelmäßig gefärbter Bürstensaum, leichte Färbung der lateralen Membran, geringe Färbung des Zytoplasma	1/3 der Zotte ist gefärbt
2	Brauner, durchgängig gefärbter Bürstensaum, gut sichtbare Färbung der lateralen Membran, Zytoplasma gefärbt	2/3 der Zotte ist gefärbt
3	Dunkelbrauner, durchgängig gefärbter Bürstensaum, sehr gut sichtbare Färbung der lateralen Membran, Zytoplasma gefärbt	3/3 der Zotte ist gefärbt

4.9 Statistik

Die Daten sind dargestellt als Median und Mittelwert \pm Standardabweichung ($M \pm SD$). Für den Vergleich der GLUT5-Expression in den drei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben und verteilungsfreie Daten mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, v. 19.0) durchgeführt. Weiterhin wurde die Rangkorrelation nach Spearman und die lineare Regression verwendet. Die im Atemtest gemessenen Daten wurden mit der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ akzeptiert. Wenn multiples Testen erforderlich war, wurde das Signifikanzniveau nach der Holm-Bonferroni Methode korrigiert.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 328 Individuen in die Studie eingeschlossen. Davon sind 64 Männer (19,5%) und 264 Frauen (80,5%). Die soziodemographische Verteilung der Studienpopulation ist in Tabelle 5 abgebildet. Es wurden alle 42 gesunden Kontrollen in die weitere Auswertung eingeschlossen. Es konnten 257 Patienten mit FM und einer dokumentierten Ernährungsberatung in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten mit FM wurden anhand ihres Therapieansprechens auf die fruktosefreie Diät aufgeteilt in Patienten mit komplettem Ansprechen [183 Patienten (71,2%)], unvollständigem Ansprechen [34 Patienten (13,2%)] und keinem Ansprechen [40 Patienten (15,6%)]. Patienten mit einem positiven Atemtest mit Fruktose und einem kompletten Ansprechen auf die Diät, wurden als Therapieansprecher und weiterhin als Patienten mit einer klinisch nachgewiesenen FM für die weitere Analyse ausgewählt. Patienten mit unvollständigem Ansprechen auf die Therapie wurden aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da die Ursache der Symptome nicht eindeutig zuzuordnen war. Im Fruktose-Atemtest wurden für den maximalen H₂ Anstieg bei 78 Patienten und für die AUC bei 64 Patienten verlässliche Werte gemessen.

Die 31 Patienten mit einer Zöliakie wurden anhand ihrer Marsh Klassifikation unterschieden: 2 Patienten (6,5%) wurden als Marsh 0 klassifiziert, 19 (61,3%) als Marsh 1, 2 (6,5%) als Marsh 2 und 8 (25,8%) als Marsh 3. Patienten mit Marsh 0 wurden aufgrund fehlender Veränderungen in der Histologie, welche eine sekundäre FM bewirken könnten von einer weiteren Auswertung ausgeschlossen. Da erst bei Patienten mit Marsh 3 eine deutliche sekundäre Malabsorption zu erwarten ist, wurden diese 8 Patienten zusätzlich in der Auswertung getrennt von den anderen Patienten mit Zöliakie betrachtet.

Table 5: Soziodemographische Verteilung der Studienpopulation in den untersuchten Gruppen.

	Total (n=328)	Fruktose- malabsorption (n=257)	Zöliakie (n=29)	Gesunde Kontrollen (n=42)
Männlich (%)	64 (19,5)	49 (19,1)	3 (10,3)	12 (28,6)
Weiblich (%)	264 (80,5)	208 (80,9)	26 (89,7)	30 (71,4)
Alter (M ± SD)	39,83 ± 15,29	39,95 ± 15,54	39,41 ± 14,85	39,38 ± 14,38

n-Anzahl; *M*-Mittelwert; *SD*-Standardabweichung

5.2 Verteilungsmuster der GLUT5-Expression

Im Folgenden werden Besonderheiten des Verteilungsmusters des GLUT5 Transporters bei Patienten mit FM und gesunden Kontrollen beschrieben, anschließend werden Unterschiede in der Expression von Patienten mit Zöliakie anhand des Medians aufgezeigt. Die statistische Auswertung für die verschiedenen Verteilungen ist nachfolgend beschrieben. In Proben von Patienten mit FM und gesunden Kontrollen wurde GLUT5 am stärksten im oberen Drittel des Bürstensaums exprimiert (Median: 3 für Patienten mit FM und 3 für gesunde Kontrollen), auch an den lateralen Membranen der Enterozyten konnte eine deutliche Färbung ausgemacht werden (Median: 2 und 2). Die Ausdehnung der Färbung des Bürstensaums erstreckte sich in beiden Gruppen über die oberen 2/3 der Zotte (Median: 2 und 2). In der Expression von GLUT5 konnte ein abnehmender Gradient von der Zottenspitze zur Basis in 55,3% der Patienten mit FM und in 57,1% der gesunden Kontrollen festgestellt werden. GLUT5 war visuell in den Krypten in 91,8% der Patienten mit FM und in 95,2% der Kontrollen nicht wahrnehmbar. Der Bürstensaum war in 73,8% der Patienten mit FM und in 66,7% der gesunden Kontrollen linear, also durchgehend ohne Unterbrechungen gefärbt. Das Zytoplasma war in vielen Fällen deutlich angefärbt (Median: 2 und 2) und auch in der Lamina propria wurden Zellen mit einer moderaten Färbung gesehen (Median: 2 und 2).

In Proben von Patienten mit Zöliakie und einem Marsh 3 konnte eine deutlich niedrigere Expression von GLUT5 im Bürstensaum (Median: 1,5) und in den lateralen Membranen (Median: 0) festgestellt werden. Außerdem zeigte sich bei Patienten mit Zöliakie im Bürstensaum häufiger ein irreguläres Expressionsmuster von GLUT5 als in Proben von gesunden Kontrollen und FM (62,5% versus 26,2% und 33,3%).

Es wurde weiterhin ein Wert für die Intensität und das Expressionsmuster des gesamten

Präparats vergeben. Dieser Score ist unter Intensität gesamt in Tabelle 6 zu finden und in Abbildung 2 anhand mikroskopischer Fotos abgebildet. Er wurde dann genutzt, um die Färbungen der Gruppen untereinander zu vergleichen. In Abbildung 3 ist zusätzlich jeweils ein repräsentatives Foto aus den drei Gruppen abgebildet. Um insbesondere die Färbung des Bürstensaums zu berücksichtigen, wurde ein Summenscore (Grad 0-6) aus der Intensität des Bürstensaums im oberen Drittel der Zotte und des gefärbten Anteils der Zotte gebildet. Dieser zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Verdeutlicht werden konnte dieses Ergebnis weiterhin durch eine Unterteilung des Scores am Median in negativ (0-4) und positiv (5-6) (siehe Tabelle 6).

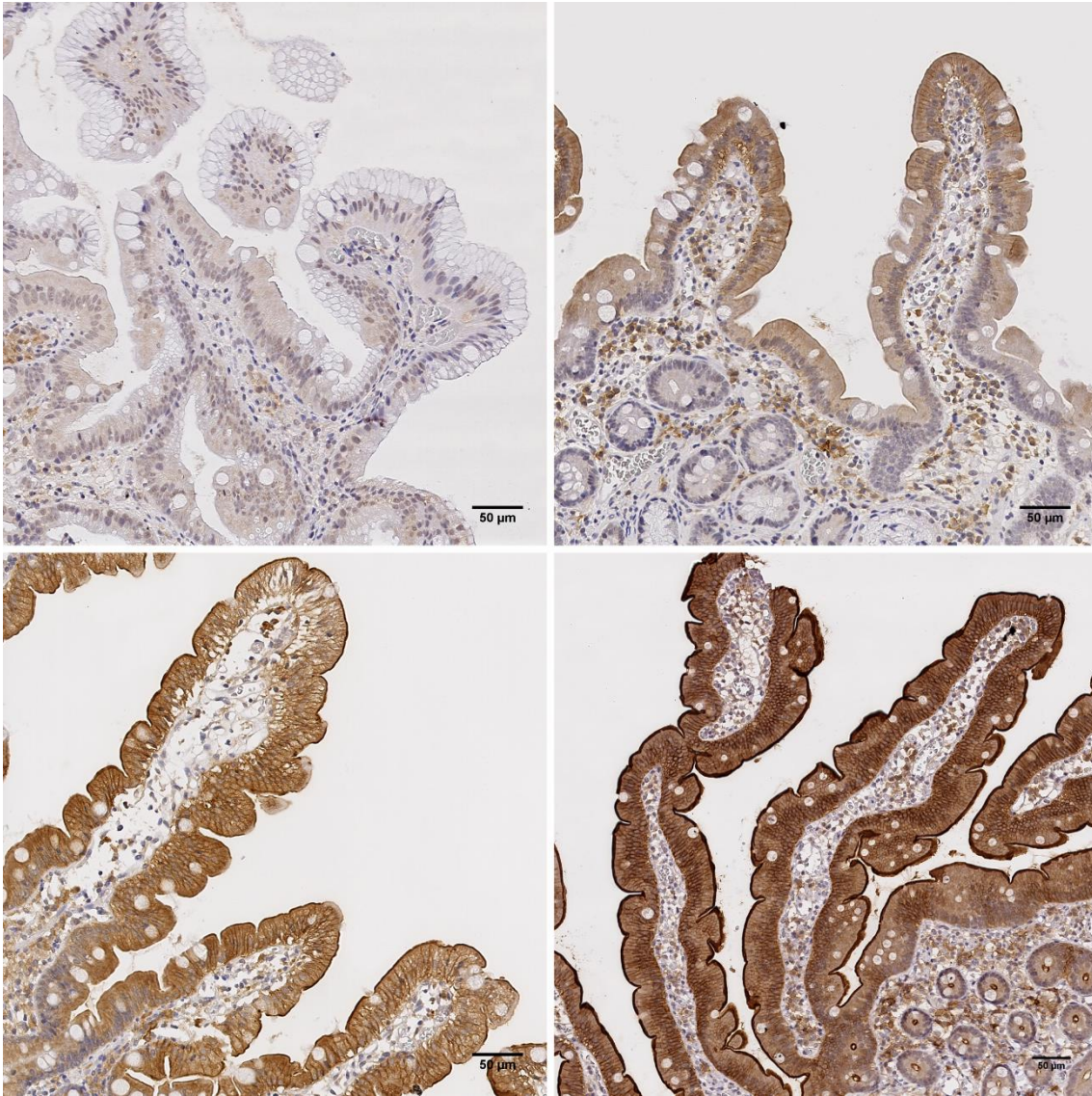


Abbildung 2: Immunhistochemische Färbung von Duodenumbiopsaten. Der Antikörper gegen GLUT5 ist in braun zu sehen mit einem Intensitäts- und Verteilungswert von Grad 0 (oben links), 1 (oben rechts), 2 (unten links) und 3 (unten rechts). Die Kernfärbung erfolgte mit Hämatoxylin. Vergrößerung 20-40fach.

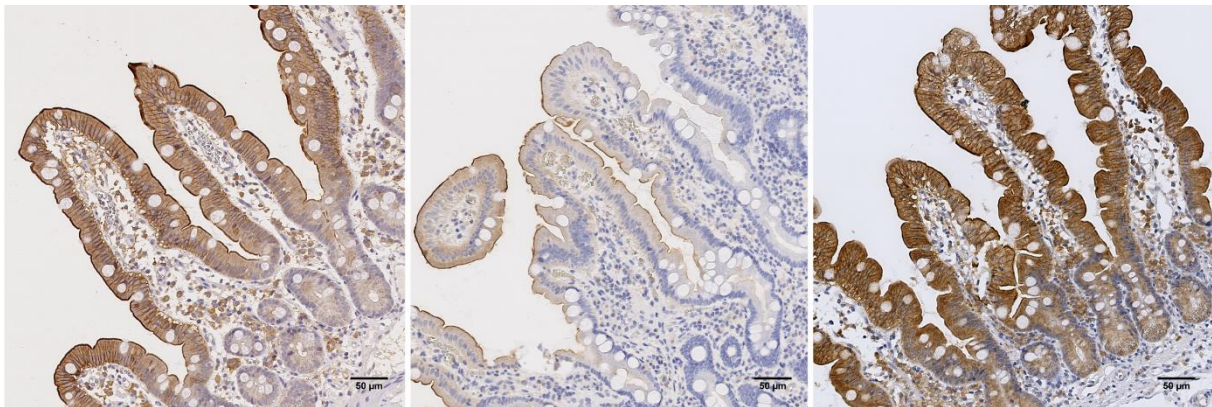


Abbildung 3: Repräsentative Darstellung des Expressionsmusters des GLUT5 Transporters bei Patienten mit Fruktosemalabsorption (links), Zöliakie (Mitte) und gesunden Kontrollen (rechts), Färbung: Immunhistochemie und Hämatoxylin, Vergrößerung 20-40fach.

5.3 Statistische Auswertung der GLUT5-Expression

5.3.1 Studienpopulation

Um die Gruppen untereinander zu vergleichen, wurden nur Patienten mit einer gesicherten FM, also Patienten die komplett auf die fruktosefreie Diät angesprochen haben (n=183) ausgewählt. In der Zöliakie Gruppe wurden Patienten mit einem hohen Marsh Score (Marsh 3; n = 8) getrennt von der gesamten Zöliakie Gruppe untersucht (Marsh 1,2,3; n = 29). Alle gesunden Kontrollen wurden weiter in die Untersuchung eingeschlossen (n = 42). In der gesamten Studienpopulation konnten keine Unterschiede in der GLUT5-Expression zwischen allen männlichen (n = 64) und weiblichen (n = 264) Teilnehmern gefunden werden (Median: 2 vs. 2, Z = -0,921, p = 0,357). Die genaue Verteilung der Gruppen in den verschiedenen Auswertungskriterien ist in Tabelle 6 dargestellt.

5.3.2 Bürstensaum

Die Intensität des Bürstensaums wurde im oberen Drittel einer Zotte bestimmt. Nach vollständiger Durchsicht des Präparats wurde eine Zotte mit ausreichender Länge und longitudinalem Anschnitt für die weitere Beurteilung ausgewählt. Im Vergleich von FM, Zöliakie - Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Median: 3 vs. 3 vs. 3; Chi-Quadrat (2) = 5,672, p = 0,059). Zwischen FM, Zöliakie - Marsh 3 und gesunden Kontrollen ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede (Median: 3 vs. 1,5 vs. 3; Chi-Quadrat (2) = 16,482, p < 0,001). Weiterführende Tests ergaben signifikante Unterschiede im direkten Vergleich von FM und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 3 vs. 1,5; Z = -3,943, p < 0,001) und zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 3 vs. 1,5; Z = -2,789, p = 0,005), aber nicht zwischen FM und Kontrollen (Median: 3 vs. 3; Z = -1,499, p = 0,134).

5.3.3 Laterale Membran

Die lateralen Membranen wurden ebenfalls im oberen Drittel einer Zotte bewertet. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen (Median: 2 vs. 1 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 13,643, p = 0,001). Weiterführende Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen FM und Zöliakie – Marsh 1,2,3 (Median: 2 vs. 1; Z = -3,646, p < 0,001) und zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie (Median: 2 vs. 1; Z = -2,373, p = 0,018), aber nicht zwischen FM und Kontrollen (Median: 2 vs. 2; Z = -1,044, p = 0,297). Dieses

Ergebnis wurde noch deutlicher im Vergleich mit den Patienten mit Zöliakie und Marsh 3 (Median: 2 vs. 0 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 16,182, $p < 0,001$).

5.3.4 Zytoplasma

Die Färbung des Zytoplasmas wurde in Enterozyten im oberen Drittel der Zotten beurteilt. Zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Median: 2 vs. 1 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 5,298, $p = 0,071$). Im Vergleich von FM, Zöliakie – Marsh3 und Kontrollen ergaben sich signifikante Unterschiede (Median: 2 vs. 1 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 9,582, $p = 0,007$). Weiterführende Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen FM und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 1; $Z = -2,941$, $p = 0,003$) und zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 1; $Z = -2,904$, $p = 0,004$), aber nicht zwischen FM und Kontrollen (Median: 2 vs. 2; $Z = -0,798$, $p = 0,425$).

5.3.5 Krypten

In den Krypten wurde die Intensität der Färbung am Bürstensaum und Zytoplasma bewertet. Es konnten keine Unterschiede zwischen allen Gruppen festgestellt werden (Median: 0 vs. 0 vs. 0; Chi-Quadrat (2) = 0,803, $p = 0,669$).

5.3.6 Lamina propria

Im Stroma der Zotten konnten wiederkehrend einzelne, gefärbte Zellen beschrieben werden. Um hier keine Unterschiede zu übersehen wurde eine Intensität für diese eher unspezifische Färbung vergeben. Zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und Kontrollen konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden (Median: 2 vs. 2 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 7,317, $p = 0,026$). Der Unterschied ergab sich hier zwischen FM und Kontrollen (Median: 2 vs. 2; $Z = -2,710$, $p = 0,007$), in den Präparaten der FM Gruppe zeigte sich eine höhere Intensität, als bei den Kontrollen. Im Vergleich mit den Zöliakie - Marsh 3 Patienten verdeutlichte sich der Unterschied zwischen den drei Gruppen (Median: 2 vs. 1 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 12,905, $p = 0,001$) und zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen FM und Zöliakie - Marsh 3 (Median: 2 vs. 1; $Z = -2,524$, $p = 0,012$), allerdings zeigte sich kein Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 1; $Z = -1,765$, $p = 0,078$).

5.3.7 Anteil Bürstensaum

Um nicht nur die Intensität, sondern auch die Ausdehnung des gefärbten Bürstensaums zu erfassen, wurden die Zotten in Drittel unterteilt und dann der Anteil der Zotte bestimmt, in

dem eine deutliche Färbung des Bürstensaums zu sehen ist. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen (Median: 2 vs. 2 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 8,318, $p = 0,016$). Weiterführende Tests zeigten jedoch nach Korrektur des Signifikanzniveaus ($p < 0,01$) aufgrund von multiplem Testen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mehr. Im Vergleich von FM, Zöliakie – Marsh 3 und Kontrollen wurde der Unterschied zwischen den Gruppen wiederum deutlicher (Median: 2 vs. 1 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 12,477, $p = 0,001$). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen FM und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 1; $Z = -2,758$, $p = 0,006$). Es wurde kein Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie – Marsh 3 gefunden (Median: 2 vs. 1; $Z = -1,841$, $p = 0,066$). Zwischen FM und Kontrollen konnte ein Unterschied festgestellt werden, das korrigierte Signifikanzniveau ($p < 0,0125$) wurde jedoch nicht erreicht (Median: 2 vs. 2; $Z = -2,403$, $p = 0,016$).

5.3.8 Lineare Expression

Die Färbung des Bürstensaums wurde zusätzlich zu der Intensität und der Ausdehnung auch auf Durchgängigkeit bzw. Unterbrechungen der Färbung untersucht. Eine lineare Färbung wurde mit positiv (= 1) und eine unterbrochene Färbung mit negativ (= 0) bewertet. Hierbei zeigte sich zwischen FM, Zöliakie und gesunden Kontrollen kein signifikanter Unterschied (Median: 1 vs. 1 vs. 1; Chi-Quadrat (2) = 4,494, $p = 0,106$). Auch im Vergleich mit den Marsh 3 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen dargestellt werden (Median: 1 vs. 0 vs. 1; Chi-Quadrat (2) = 5,432, $p = 0,059$).

5.3.9 Abnehmender Gradient

Da bei vielen Proteinen, die mit dem Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut assoziiert sind, eine Zunahme des Proteins von der Zottenbasis zur Zottenspitze zu beobachten ist, wurde auch der Verlauf der Färbung entlang der Zotte untersucht. Wenn der Bürstensaum über den ganzen Verlauf der Zotte die gleiche Ausprägung zeigte, wurde der Gradient als negativ (= 0) eingestuft, wenn sich ein deutlich abnehmender Gradient zur Zottenbasis zeigte, wurde dieser als positiv (= 1) bewertet. Zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen konnte kein signifikanter Unterschied (Median: 1 vs. 1 vs. 1; Chi-Quadrat (2) = 1,931, $p = 0,381$) gezeigt werden. Auch zwischen FM, Zöliakie – Marsh 3 und Kontrollen zeigte sich kein Unterschied (Median: 1 vs. 0,5 vs. 1; Chi-Quadrat (2) = 0,148, $p = 0,964$).

5.3.10 *Intensität gesamt*

Der Wert für die Intensität gesamt gibt die Intensität und Verteilung der GLUT5-Expression im gesamten Präparat wieder (siehe Abbildung 2). Zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Median: 2 vs. 2 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 9,437, $p = 0,009$). Weiterführende Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen FM und Zöliakie – Marsh 1,2,3 (Median: 2 vs. 2; $Z = -2,946$, $p = 0,003$). Abbildung 7 im Anhang zeigt die Verteilung dieser drei Gruppen in Bezug auf die Ausprägung von GLUT5. Zwischen Zöliakie – Marsh 1,2,3 und Kontrollen konnte kein Unterschied gezeigt werden (Median: 2 vs. 2; $Z = -1,582$, $p = 0,114$), genauso wie zwischen FM und Kontrollen (Median: 2 vs. 2; $Z = -1,306$, $p = 0,192$). Im Vergleich von FM, Zöliakie – Marsh 3 und Kontrollen zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen (Median: 2 vs. 0,5 vs. 2; Chi-Quadrat (2) = 17,580, $p < 0,001$). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen FM und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 0,5; $Z = -4,060$, $p < 0,001$) und zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie – Marsh 3 (Median: 2 vs. 0,5; $Z = -4,060$, $p < 0,001$) gezeigt werden.

5.3.11 *Bürstensaum-Score*

Um einen besonderen Fokus auf die Expression von GLUT5 im Bürstensaum zu legen, wurde ein Summenscore aus der Intensität des Bürstensaums im oberen Drittel der Zotte und dem Anteil des gefärbten Bürstensaums gebildet (Grad 0-6). Eine graphische Darstellung der Werte ist in Abbildung 8 im Anhang zu finden. Der Score zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen FM, Zöliakie – Marsh 1,2,3 und gesunden Kontrollen (Median: 5 vs. 5 vs. 5; Chi-Quadrat (2) = 10,627, $p = 0,005$). Im weiteren Vergleich konnte zwischen FM und Kontrollen ein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Median: 5 vs. 5; $Z = -2,762$, $p = 0,006$). Es zeigte sich jedoch ein höherer Score bei Patienten mit FM im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Im Vergleich von FM, Zöliakie – Marsh 3 und gesunden Kontrollen konnten größere Unterschiede gezeigt werden (Median: 5 vs. 2 vs. 5; Chi-Quadrat (2) = 19,320, $p < 0,001$). Weiterführende Tests ergaben zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen FM und Zöliakie (Median: 5 vs. 2; $Z = -3,580$, $p < 0,001$) und zwischen gesunden Kontrollen und Zöliakie (Median: 5 vs. 2; $Z = -2,668$, $p = 0,008$).

Tabelle 6: Verteilung der GLUT5-Expression von Patienten mit Fruktosemalabsorption, Zöliakie und Kontrollen. Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis Test berechnet. Ergebnisse sind signifikant, wenn $p < 0,05$. Die Patienten mit Zöliakie sind aufgeteilt in Marsh 1,2,3 und Marsh 3 um die Tendenzen in dieser Patientengruppe darzustellen.

		Fruktosemalabsorption (n=183)	Zöliakie (n=29)		Gesunde Kontrollen (n=42)	Vergleich der 3 Gruppen p-Wert				
			Marsh 1,2,3 (n=29)			Marsh 3 (n=8)	Marsh 1,2,3	Marsh 3		
			n (%)	n (%)					n (%)	n (%)
Intensität der Immunhistochemie										
Bürstensaum – oberes Drittel	0 (fehlend)	2 (1,1)	2 (6,9)	2 (25,0)	1 (2,4)	p = 0,059	p < 0,001			
	1 (gering)	3 (1,6)	3 (10,3)	2 (25,0)	1 (2,4)					
	2 (moderat)	36 (19,7)	6 (20,7)	2 (25,0)	12 (28,6)					
	3 (stark)	142 (77,6)	18 (62,1)	2 (25,0)	28 (66,7)					
Laterale Membran – oberes Drittel	0	12 (6,6)	12 (41,4)	6 (75,0)	4 (9,5)	p = 0,001	p < 0,001			
	1	42 (23,0)	5 (17,2)	1 (12,5)	13 (31,0)					
	2	87 (47,5)	9 (31,0)	1 (12,5)	16 (38,1)					
	3	42 (23,0)	3 (10,3)	0 (0,0)	9 (21,4)					
Zytoplasma – oberes Drittel	0	2 (1,1)	2 (6,9)	2 (25,0)	1 (2,4)	p = 0,071	p = 0,007			
	1	76 (41,5)	16 (55,2)	5 (62,5)	14 (33,3)					
	2	88 (48,1)	9 (31,0)	1 (12,5)	22 (52,4)					
	3	17 (9,3)	2 (6,9)	0 (0,0)	5 (11,9)					
Bürstensaum – Krypten	0	168 (91,8)	26 (89,7)	8 (100,0)	40 (95,2)	p = 0,669	p = 0,511			
	1	14 (7,7)	2 (6,9)	0 (0,0)	1 (2,4)					
	2	1 (0,5)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (2,4)					
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)					
Lamina propria	0	6 (3,3)	2 (6,9)	0 (0,0)	1 (2,4)	p = 0,026	p = 0,001			
	1	33 (18,0)	10 (34,5)	6 (75,0)	12 (28,6)					
	2	88 (48,1)	7 (24,1)	1 (12,5)	26 (61,9)					
	3	56 (30,6)	10 (34,5)	1 (12,5)	3 (7,1)					
Verteilung der GLUT5-Expression										
Bürstensaum – Anteil der Zotte	0 (0 Zotte)	2 (1,1)	2 (6,9)	2 (25,0)	1 (2,4)	p = 0,016	p = 0,001			
	1 (1/3 Zotte)	29 (15,8)	8 (27,6)	3 (37,5)	11 (26,2)					
	2 (2/3 Zotte)	80 (43,7)	11 (37,9)	2 (25,0)	21 (50,0)					
	3 (3/3 Zotte)	72 (39,3)	8 (27,6)	1 (12,5)	9 (21,4)					
Bürstensaum – lineare Expression	0 (negativ)	48 (26,2)	13 (44,8)	5 (62,5)	14 (33,3)	p = 0,106	p = 0,059			
	1 (positiv)	135 (73,8)	16 (55,2)	3 (37,5)	28 (66,7)					
Bürstensaum – abnehmender Gradient	0 (negativ)	82 (44,8)	9 (31,0)	4 (50,0)	18 (42,9)	p = 0,381	p = 0,964			
	1 (positiv)	101 (55,2)	20 (69,0)	4 (50,0)	24 (57,1)					
Score										
Intensität gesamt	0	3 (1,6)	5 (17,2)	4 (50,0)	1 (2,4)	p = 0,009	p < 0,001			
	1	18 (9,8)	6 (20,7)	2 (25,0)	8 (19,0)					
	2	99 (54,1)	12 (41,4)	2 (25,0)	21 (50,0)					
	3	63 (34,4)	6 (20,7)	0 (00,0)	12 (28,6)					
	Bürstensaum Intensität (oberes Drittel) + Verteilung (Anteil der Zotte)	0	2 (1,1)	1 (3,4)	1 (12,5)			1 (2,4)	p = 0,005	p < 0,001
		1	0 (00,0)	0 (00,0)	0 (00,0)			0 (00,0)		
		2	1 (0,5)	5 (17,2)	4 (50,0)			1 (2,4)		
	3	9 (4,9)	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (4,8)	p = 0,046	p = 0,003			
	4	36 (19,7)	4 (13,8)	1 (12,5)	14 (33,3)					
	5	77 (42,1)	11 (37,9)	2 (25,0)	19 (45,2)					
	6	58 (31,7)	6 (20,7)	0 (0,0)	5 (11,9)					
	0-4 (negativ)	48 (26,2)	12 (41,4)	6 (75,0)	18 (42,9)					
	5,6 (positiv)	135 (73,8)	17 (58,6)	2 (25,0)	24 (57,1)					

5.4 Vergleich der GLUT5-Expression in Patienten mit Fruktosemalabsorption

Zusätzlich zu dem Vergleich der GLUT5-Expression zwischen FM, Zöliakie und Kontrollen, wurde auch die Expression innerhalb der Patienten mit FM verglichen. Dazu wurden die Patienten mit komplettem Ansprechen auf die fruktosefreie Diät (n = 183) und die Patienten ohne Ansprechen auf die Diät (n = 40) ausgewählt. Alle Patienten zeigten ursprünglich ein positives Ergebnis im Fruktose-Atemtest, also eine Malabsorption von Fruktose. Der Unterschied zwischen diesen Patienten liegt also im Ansprechen auf die fruktosefreie Diät. Nachfolgend wurde untersucht, ob der Grund für die unterschiedlichen Reaktionen auf die Diät auf eine veränderte Menge oder Verteilung von GLUT5 im Bürstensaum zurückzuführen sein könnte. Eine Übersicht der Ergebnisse ist im Anhang in Tabelle 9 zu finden. Der Score Intensität gesamt zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Median: 2 vs. 2, $Z = -0,765$, $p = 0,444$) und auch in Abbildung 4 ist die ähnliche GLUT5-Expression der beiden Gruppen zu sehen. Genauso zeigten auch alle weiteren untersuchten Intensitätsgrade keinen signifikanten Unterschied, bis auf den Anteil des Bürstensaums. Dieser unterschied sich zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern (Median: 2 vs. 2, $Z = -2,262$, $p = 0,024$). Die Ansprecher zeigten dabei eine stärkere Anfärbung von GLUT5. Aber auch der Summenscore für den Bürstensaum zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Median: 5 vs. 5, $Z = -1,460$, $p = 0,144$). Insgesamt ist also der erwartete Unterschied zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern nicht vorzufinden.

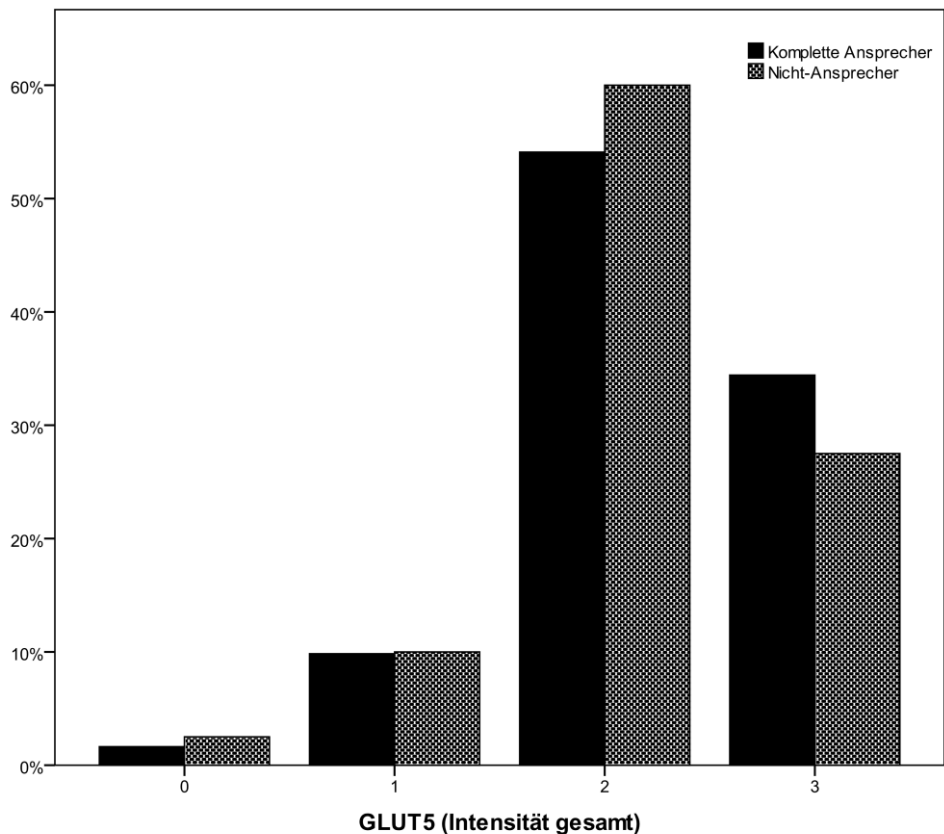


Abbildung 4: GLUT5-Expression in Patienten mit Fruktosemalabsorption in %. Das Ansprechen auf die Therapie zeigt keinen Unterschied im Score Intensität gesamt zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern auf die fruktosefreie Diät.

5.5 Korrelation von Marsh-Score und GLUT5-Expression

Patienten mit Zöliakie leiden unter einer glutenreichen Diät aufgrund von Entzündung und Zottenatrophie an einer Malabsorption. Daher wurden sie als Vergleichsgruppe zusätzlich zu den gesunden Kontrollen und Patienten mit FM untersucht. Die histoanatomischen Veränderungen und die Anzahl der Entzündungszellen in Biopsaten aus dem Duodenum wurden wie oben beschrieben nach Marsh klassifiziert. Es wurde jetzt weiterführend untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Marsh-Score und der GLUT5-Expression in Patienten mit Zöliakie gibt. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Abbildung 9 im Anhang zeigt zusätzlich die Verteilung des Scores Intensität gesamt als graphische Darstellung. Signifikante Zusammenhänge konnten zwischen Marsh-Score und Intensität der Färbung im Bürstensaum, lateralen Membranen, sowie im Zytoplasma der Enterozyten und

der Verteilung der GLUT5-Expression gezeigt werden. Dabei korrelieren die Werte invers miteinander ($r = -0,563$; $p = 0,001$; $n = 29$), ein zunehmender Marsh-Score korreliert also mit einer abnehmenden GLUT5 Intensität und Verteilung (siehe Abbildung 5). Für die Scores Intensität gesamt und Bürstensaum konnte ein starker Effekt berechnet werden. Kein Zusammenhang konnte für die GLUT5-Expression in den Krypten und der Lamina propria gefunden werden. Genauso verhält es sich mit der Linearität der Expression und dem Gradienten entlang der Zotten.

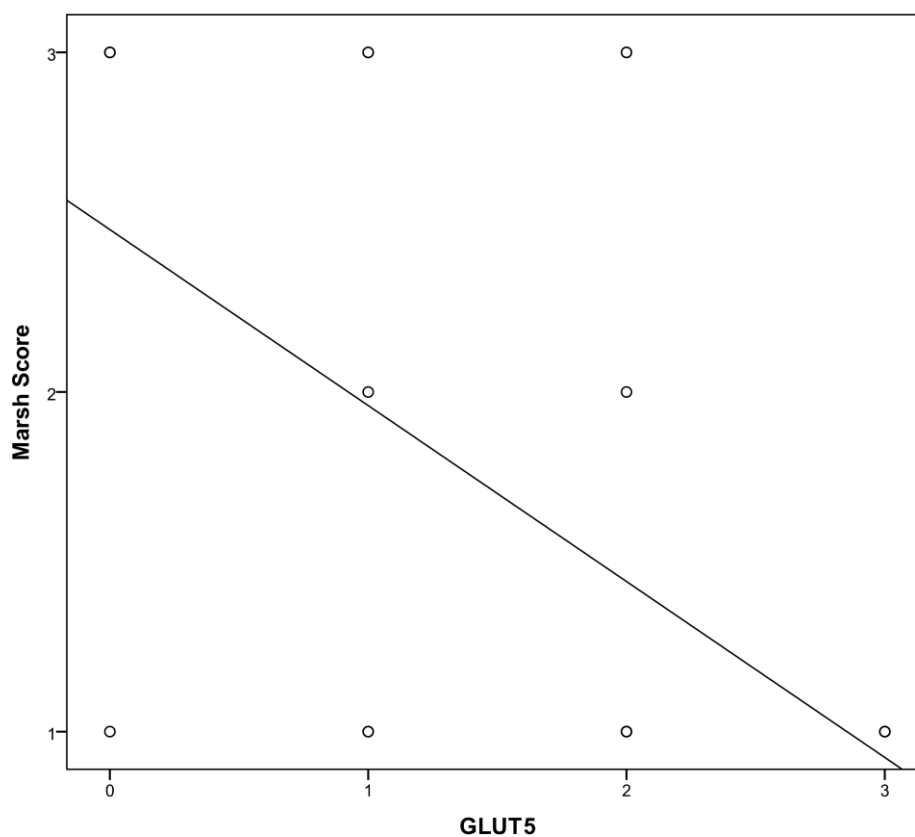


Abbildung 5: Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen der GLUT5-Expression und dem Marsh-Score. ($r = -0,563$; $p = 0,001$, $R^2 = 0,336$)

Tabelle 7: Darstellung von Häufigkeiten und Verteilungen aller Patienten mit Zöliakie, aufgeteilt nach der Marsh-Klassifikation. Ob ein Zusammenhang zwischen Marsh-Score und GLUT5-Expression besteht, wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman geprüft. Das Signifikanzniveau ist erreicht, wenn $p < 0,05$. Nach Cohen (1988) geben Werte für $r < 0$ einen negativen Zusammenhang an. Effektstärken: 0,1-0,3 = kleiner Effekt; 0,3-0,5 = mittlerer Effekt; $> 0,5$ = starker Effekt

		Marsh 1 (n=19)	Marsh 2 (n=2)	Marsh 3 (a,b,c) (n=8)	Spearman's r (p-Wert)
		n (%)	n (%)	n (%)	
Intensität der Immunhistochemie					
Bürstensaum – oberes Drittel	0 (fehlend)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	-0,459 (p = 0,012)
	1 (gering)	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (25,0)	
	2 (moderat)	4 (21,1)	0 (0,0)	2 (25,0)	
	3 (stark)	14 (73,7)	2 (100,0)	2 (25,0)	
Laterale Membran – oberes Drittel	0	5 (26,3)	1 (50,0)	6 (75,0)	-0,435 (p = 0,018)
	1	4 (21,1)	0 (0,0)	1 (12,5)	
	2	7 (36,8)	1 (50,0)	1 (12,5)	
	3	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Zytoplasma – oberes Drittel	0	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	-0,399 (p = 0,032)
	1	10 (52,6)	1 (50,0)	5 (62,5)	
	2	7 (36,8)	1 (50,0)	1 (12,5)	
	3	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Bürstensaum – Krypten	0	16 (84,2)	2 (100,0)	8 (100,0)	-0,243 (p = ,205)
	1	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	2	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lamina propria	0	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	-0,318 (p = 0,092)
	1	4 (21,1)	0 (0,0)	6 (75,0)	
	2	4 (21,1)	2 (100,0)	1 (12,5)	
	3	9 (47,4)	0 (0,0)	1 (12,5)	
Verteilung der GLUT5-Expression					
Bürstensaum – Anteil der Zotte	0 (0 Zotte)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	-0,433 (p = 0,019)
	1 (1/3 Zotte)	4 (21,1)	1 (50,0)	3 (37,5)	
	2 (2/3 Zotte)	8 (42,1)	1 (50,0)	2 (25,0)	
	3 (3/3 Zotte)	7 (36,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	
Bürstensaum – lineare Expression	0 (negativ)	7 (36,8)	1 (50,0)	5 (62,5)	-0,228 (p = 0,234)
	1 (positiv)	12 (63,2)	1 (50,0)	3 (37,5)	
Bürstensaum – abnehmender Gradient	0 (negativ)	5 (26,3)	0 (0,0)	4 (50,0)	-0,181 (p = 0,347)
	1 (positiv)	14 (73,7)	2 (100,0)	4 (50,0)	
Score					
Intensität gesamt	0	1 (5,3)	0 (0,0)	4 (50,0)	-0,563 (p = 0,001)
	1	3 (15,8)	1 (50,0)	2 (25,0)	
	2	9 (47,4)	1 (50,0)	2 (25,0)	
	3	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Bürstensaum Intensität (oberes Drittel) + Verteilung (Anteil der Zotte)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	-0,545 (p = 0,002)
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	2	1 (5,3)	0 (0,0)	4 (50,0)	
	3	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	4	2 (10,5)	1 (50,0)	1 (12,5)	
	5	8 (42,1)	1 (50,0)	2 (25,0)	
6	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)		

5.6 Auswertung der Atemtestergebnisse

Bei allen Patienten mit FM wurde ein Fruktose-Atemtest durchgeführt, allerdings wurden Messwerte für den maximalen H₂ Anstieg nur bei 78 Patienten und für die AUC bei 64 Patienten gemessen. Fehlende Daten ergaben sich aus vorzeitig abgebrochenen Untersuchungen bei Patienten mit Symptomen während des Atemtests und mangelnder Dokumentation während der Untersuchungen. Die Werte des Atemtests von Patienten mit komplettem Ansprechen und die von Patienten ohne Ansprechen auf die Diät wurden in der Annahme verglichen, dass Patienten mit einer geringeren GLUT5-Expression deutlich höhere Werte im Atemtest erreichen als Patienten mit einer physiologischen Expression. Jedoch konnte bereits dargestellt werden, dass sich die GLUT5-Expression zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern nicht unterscheidet. Zusätzlich wurde nun der Score für Intensität gesamt benutzt, um die GLUT5-Expression und die Atemtestwerte zu analysieren. Eine Übersicht ist in Tabelle 8 dargestellt. Die Auswertung der Atemtestergebnisse von Patienten mit FM (Ansprecher und Nicht-Ansprecher) wurde für den maximalen H₂ Anstieg ($94,97 \pm 54,15$; $n = 78$) und die AUC ($665,3 \pm 525,58$; $n = 64$) durchgeführt. Die Expression von GLUT5 zeigte keinen Zusammenhang zum maximalen H₂ Anstieg ($F(3,74) = 0,775$; $p = 0,512$) oder zur AUC ($F(3,60) = 0,441$; $p = 0,724$). Abbildung 6 zeigt, dass kein Zusammenhang mit der GLUT5-Expression besteht. Die Werte der Ansprecher und Nicht-Ansprecher wurden zusätzlich getrennt für den maximalen H₂ Anstieg ($97,03 \pm 55,34$ vs. $87,59 \pm 50,53$) und die AUC ($678,45 \pm 554,17$ vs. $601,95 \pm 371,47$) ausgewertet. Im Vergleich der beiden Gruppen konnte kein Effekt der GLUT5-Expression auf den maximalen H₂ Anstieg ($F(6,71) = 0,979$, $p = 0,446$; $n = 78$) oder die AUC ($F(5,58) = 0,382$, $p = 0,859$; $n = 64$) festgestellt werden.

Tabelle 8: Ergebnisse des Fruktose-Atemtests von Ansprechern und Nicht-Ansprechern auf die fruktosefreie Diät. Eine FM wurde ab einem Anstieg von >20 ppm H₂ in der Ausatemluft angenommen.

	Total	Komplette Ansprecher	Nicht-Ansprecher	Vergleich beider Gruppen
Max. H ₂ Anstieg (ppm)	(n=78)	(n=61)	(n=17)	
M ± SD	94,97 ± 54,149	97,03 ± 55,337	87,59 ± 50,531	p = 0,446
Min. / Max.	20 / 239	21 / 239	20 / 182	
AUC (ppm)	(n=64)	(n=53)	(n=11)	
M ± SD	665,3 ± 525,58	678,45 ± 554,17	601,96 ± 371,47	p = 0,859
Min. / Max.	43 / 2418,75	43 / 2418,75	105,5 / 1279,5	

M ± SD – Mittelwert ± Standardabweichung; AUC – Fläche unter der Kurve; n – Anzahl

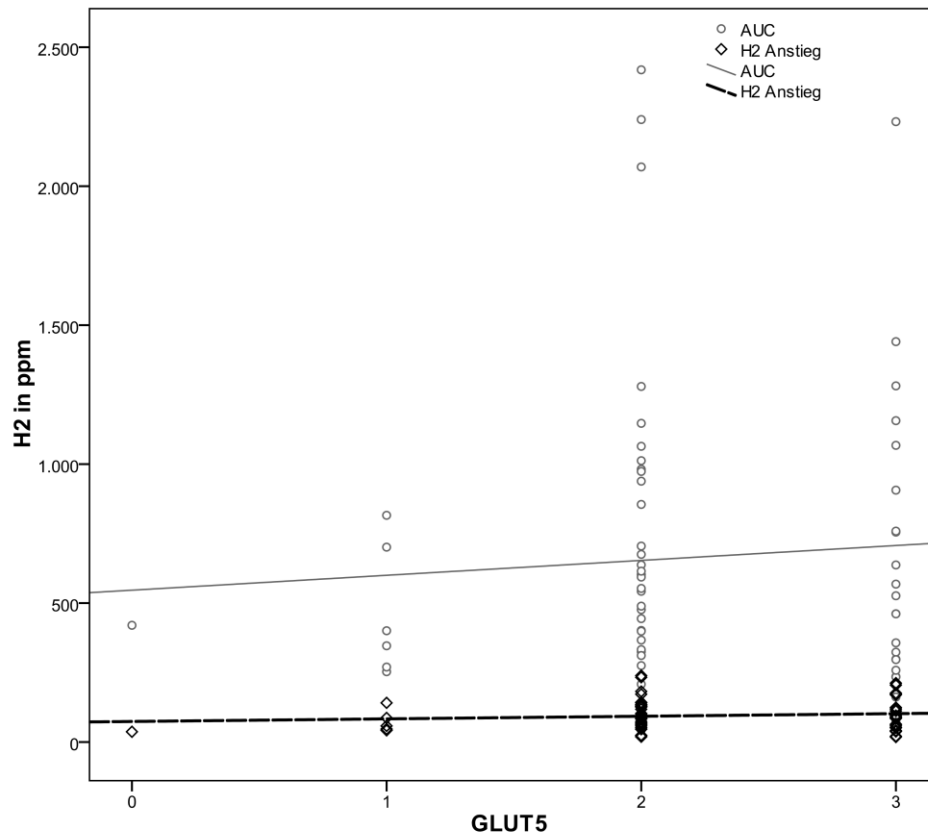


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen GLUT5-Expression und Wasserstoff (H₂) Menge im Atemtest. Es besteht kein Zusammenhang für den max. H₂ Anstieg oder die AUC und die GLUT5 Ausprägung. AUC: $R^2 = 0,005$; H₂ Anstieg: $R^2 = 0,014$.

6 Diskussion

6.1 GLUT5-Expression bei Fruktosemalabsorption, Zöliakie und Kontrollen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Verteilung und Intensität des Fruktosetransporters GLUT5 zwischen Patienten mit einer FM und gesunden Kontrollen keine signifikanten Unterschiede aufweist. Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen von Patienten mit FM auf eine fruktosefreie Diät und der GLUT5-Expression gefunden werden. Auch die Ergebnisse des Wasserstoff-Atemtests zeigten keinen Zusammenhang mit der GLUT5-Expression und auch keine Unterschiede zwischen Patienten, die auf die fruktosefreie Diät ansprachen und Patienten, die kein Ansprechen zeigten. Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse nicht unsere Annahmen über die Bedeutung von GLUT5 für die FM, aber sind insgesamt in sich konsistent. Die Daten zeigen übereinstimmend, dass die histoanatomische Verteilung und die Ausprägung des Transporters GLUT5 in Patienten mit FM nicht verändert oder vermindert sind. Zusätzlich stimmen diese Ergebnisse mit den Beobachtungen von Wilder-Smith et al. überein, die in ihrer Studie ebenfalls keine Unterschiede in der Menge von GLUT5-Protein- und -mRNA-Menge zwischen Patienten mit FM und Kontrollen feststellen konnten (11). Das Expressionsmuster von GLUT5 ist also insgesamt variabel, unterscheidet sich aber nicht zwischen Patienten mit einer FM und den Kontrollen ohne gastrointestinale Beschwerden und ist somit wahrscheinlich nicht für die Symptome von Patienten mit einer FM verantwortlich.

Bei Patienten mit Zöliakie konnten allerdings signifikante Unterschiede in der GLUT5-Expression im Vergleich zu Patienten mit FM und gesunden Kontrollen gezeigt werden. Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Zöliakie und der GLUT5-Expression. In der Gruppe Marsh 1,2,3 zeigten sich bereits Unterschiede zu Patienten mit FM und Kontrollen. Am deutlichsten konnten diese Unterschiede im Vergleich zu den Patienten mit Zöliakie und Marsh 3 dargestellt werden. Im Vergleich der Marsh Gruppen untereinander fällt auf, dass Patienten mit Marsh 1 ähnliche Ergebnisse in den Scores Intensität gesamt und Bürstensaum erreichen konnten, wie Patienten mit FM und Kontrollen. Die histologischen Veränderungen bei Patienten mit Marsh 1 sind deutlich geringer ausgeprägt und somit wurde auch die GLUT5-Expression kaum beeinflusst. Während in Patienten mit Marsh 2 oder 3 deutlich ausgeprägtere histologische Veränderungen zu finden sind (87) und auch die Anfärbarkeit von GLUT5 deutlich abnimmt. Insgesamt wurden von Patienten mit

Marsh 3 aufgrund der mitunter ausgeprägten Zottenatrophie, aber auch aufgrund einer verringerten GLUT5-Expression im Bürstensaum und den lateralen Membranen deutlich niedrigere Werte in den Intensitätsscores erreicht. Die verminderte Expression von GLUT5 könnte mit einer verminderten Expression von GLUT5 entlang der Zottenachse zusammenhängen. Außerdem konnte auch eine signifikant schwächere Färbung des Zytoplasmas in Enterozyten der Zottenspitze gezeigt werden, was eine insgesamt verminderte Expression von GLUT5 anzeigen könnte. Die Fallzahlen der untersuchten Patienten sind jedoch zu gering, um verlässliche Aussagen machen zu können. Die Mehrzahl der Patienten wurde als Marsh 1 (19 von insgesamt 29 Patienten) klassifiziert und nur 8 Patienten als Marsh 3. Die Patienten mit Zöliakie sollten in dieser Arbeit jedoch nur als Vergleichsgruppe dienen, die GLUT5-Expression im Zusammenhang mit der Marsh-Klassifikation sollte nicht zum Schwerpunkt werden. Anhand der Ergebnisse hat die Patientenauswahl für diesen Zweck demnach ausgereicht.

6.2 Einfluss der Methoden auf die Patientenauswahl

Der Wasserstoff-Atemtest ist eine häufig genutzte Methode, um eine Malabsorption festzustellen. Das genaue Protokoll, nach dem der Test durchgeführt werden soll, ist aber umstritten. Ob 25 g oder 50 g Fruktose als Dosis für den Test benutzt werden sollen, ist nicht klar definiert. Eine große Anzahl gesunder Individuen zeigt bei der Aufnahme von 50 g Fruktose im Atemtest einen positiven Befund (18,93). Man könnte also annehmen, dass 50 g die physiologisch mögliche Absorptionsmenge von Fruktose übersteigt und daher 25 g angemessener wären. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Fruktose lag in den USA von 1999 bis 2004 allerdings bei 49 g (8). Daher entschieden wir uns mit 50 g Fruktose zu arbeiten. So konnten wir das Risiko für falsch negative Testergebnisse minimieren. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine fruktosefreie Diät, um die Diagnose FM durch ein vollständiges Ansprechen der Symptome auf die Diät zu bestätigen. In unserem Patientenkollektiv zeigten 71,2% der Patienten (183 Patienten von insgesamt 257) mit FM eine vollständige Besserung der Symptome und 13,2% berichteten über eine teilweise Besserung. Diese Ansprechraten sind im Einklang mit anderen Studien, in denen ein Ansprechen von 60-81% bei Patienten mit einer Malabsorption von Zuckern beobachtet werden konnte (31,32). Der Anteil an Patienten mit FM, die auf eine fruktosefreie Diät ansprechen, konnte somit von uns bestätigt werden.

Andererseits, scheint auch die Testung mit 50 g Fruktose im Wasserstoff-Atemtest nicht übermäßig viele falsch positive Ergebnisse zu erzeugen, da bei über vier Fünfteln der Patienten eine Besserung der gastrointestinalen Beschwerden durch die Diät erreicht werden konnte.

6.3 Einfluss der GLUT5-Expression auf die Ausscheidung von Wasserstoff

Bei der Durchführung des Wasserstoff-Atemtests wurden außerdem bei einigen Patienten die Werte für den maximalen H₂ Anstieg und die AUC gemessen. Die Annahme war, dass eine veränderte GLUT5-Expression auch Unterschiede in den gemessenen Parametern im Fruktose-Atemtest bedeuten würde. Wir erwarteten, dass die Diät-Ansprecher eine verminderte GLUT5-Expression aufweisen und daher mehr Fruktose malabsorbieren würden als die Nicht-Ansprecher, bei denen wir eine normale GLUT5-Expression erwarteten. Demnach sollten die Atemtest-Werte bei kompletten Ansprechern auf die Diät deutlich höher sein, als bei den Nicht-Ansprechern. Schlussendlich konnten wir aber keine Unterschiede in der GLUT5-Expression zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern zeigen und zusätzlich auch keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Parametern des Atemtests darstellen. Es scheint also keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Wasserstoffausscheidung, dem GLUT5-Expressionsmuster und dem Ansprechen auf eine fruktosefreie Diät zu geben. Das bedeutet, dass bei einem Patienten mit hohen Werten im Fruktose-Atemtest, also einer deutlichen Malabsorption von Fruktose, eine fruktosefreie Diät nicht zwingend zu einer Besserung der Beschwerden führen wird.

6.4 Analyse des Expressionsmusters von GLUT5

Die Spezifität des Antikörpers wurde in der Etablierung sorgfältig in Präparaten von gesunden Individuen getestet. Es wurden Biopsien und Flächenschnitte aus dem Colon transversum gefärbt. Hier zeigte sich eine GLUT5-Expression unter dem visuellen Detektionslevel, während Proben aus der Duodenalschleimhaut eine deutliche GLUT5-Expression zeigten. Die stärkste Expression von GLUT5 ist für die Dünndarmschleimhaut beschrieben, aber GLUT5 kommt auch in der Niere, Skelettmuskel, Fettgewebe, Hoden und Gehirn vor (92,94,95). Es wurde hingegen kein Vorkommen für die Dickdarmschleimhaut beschrieben. Die immunhistochemische Färbung mittels unseres Antikörpers zeigte also das erwartete Vorkommen von GLUT5.

Ungenauigkeiten aufgrund von unspezifischen Färbungen wurden so minimiert und die Spezifität des Antikörpers wurde an eigenen Präparaten sichergestellt. Außerdem konnte während der Etablierung ein geeignetes Färbeprotokoll erprobt werden und Fehler der manuellen Färbung erkannt und behoben werden.

Unsere histoanatomische Beschreibung des Expressionsmusters von GLUT5 im menschlichen Dünndarm entspricht dem vorheriger Studien. Die stärkste Expression wurde im oberen Zottenabschnitt beschrieben, mit abnehmender Intensität im Verlauf bis zur Zottenbasis. In den Krypten wurde ebenfalls kein Vorkommen von GLUT5 beschrieben. Diese Beobachtungen konnten im Dünndarm von Ratten, sowie auch beim Menschen gemacht werden (39,40). In einer menschlichen Zelllinie eines Kolonkarzinoms (Caco-2), das als Model zur Untersuchung von Enterozyten genutzt wird, wurde GLUT5 ebenfalls im Bürstensaum nachgewiesen. Die Expression steigerte sich mit zunehmender Anzahl von Zellzyklen und konnte erst in postkonfluenten, differenzierten Zellen nachgewiesen werden (91). Das zeigt, dass der Expressionsgradient von GLUT5 entlang der Krypten-Zotten-Achse mit der Differenzierung der Enterozyten zusammenhängt, wobei die stärkste Expression in ausgereiften Zellen an der Zottenspitze erreicht wird. Diese Beobachtung wurde auch schon bei anderen Proteinen, die ebenfalls im Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut vorkommen (z.B. SGLT1) gemacht (96).

6.5 Einflüsse auf die Regulation von GLUT5

In Ratten konnte gezeigt werden, dass die Expression von GLUT5 abhängig vom Alter ist und unter einer fruktosereichen Diät ansteigt. In Jungtieren konnte GLUT5 erst nach der vollständigen Entwöhnung von der Muttermilch nachgewiesen werden. Erst Fruktose in der Ernährung der Jungtiere induzierte eine GLUT5-Expression in der Dünndarmschleimhaut. Weiterhin führte luminaire Fruktose zu einer 4- bis 6-fach gesteigerten Menge GLUT5-mRNA verglichen mit Jungtieren unter einer glukosereichen Diät (39). Die Anwesenheit von Fruktose in der Ernährung ist also notwendig für eine vermehrte Expression von GLUT5 in Ratten.

Im Mausmodell konnte beobachtet werden, dass der Wildtyp und die GLUT2 Knockout-Maus unter kohlenhydratarmer Diät die gleiche Absorptionskapazität für Fruktose aufweisen. Hier scheint GLUT5 der einzig aktive Fruktosetransporter zu sein. Unter einer glukosereichen Diät konnte bei der GLUT2-knockout Maus allerdings ein Rückgang von GLUT5 als Transporter für Fruktose auf 60% und unter fruktosereicher Diät auf einen Anteil von 40% im Vergleich zum Wildtyp beobachtet werden. Die Fruktoseaufnahme des Wildtyps war unter glukosereicher

Diät 2,1-fach höher und unter fruktosereicher Diät 5,7-fach höher als unter kohlenhydratarmer Diät. Die GLUT2-knockout Maus zeigte im Gegensatz dazu unter glukosereicher Diät keinen Anstieg der Fruktoseaufnahme, aber unter fruktosereicher Diät konnte eine 2-fach gesteigerte Fruktoseaufnahme beobachtet werden. Im Vergleich von Wildtyp und GLUT2-knockout Maus, zeigte sich der deutlichste Unterschied unter sehr stark fruktosehaltiger Diät. Die GLUT2-knockout Mäuse zeigten eine um 60% verminderte Absorptionskapazität für Fruktose (97). Das zeigt einerseits, dass GLUT5 unter einer normalen oder eher fruktosearmen Ernährung der Haupttransporter für Fruktose ist und andererseits, dass unter einer kohlenhydratreichen Diät GLUT2 einen deutlichen Anteil der Absorptionskapazität übernimmt. Glukose scheint eine Hochregulation von GLUT2, aber nicht von GLUT5 zu bewirken, wohingegen Fruktose für die Hochregulation beider Transporter von Bedeutung ist und damit GLUT5 als auch GLUT2 einen deutlichen Einfluss auf die Steigerung der Absorptionskapazität von Fruktose haben.

Im Score für den Bürstensaum erreichten Patienten mit FM deutlich häufiger eine hohe Ausprägung, als die gesunden Kontrollen. 31,7% der FM Patienten erreichten einen Score von 6, während nur 11,9% der gesunden Kontrollen diese Ausprägung erreichten. Betrachtet man nun die Regulation von GLUT5 durch luminale Fruktose könnte ein gesteigerter Konsum von Fruktose zu dieser vermehrten Expression von GLUT5 in Patienten mit FM geführt haben. Wenn die aufgenommene Menge an Fruktose dann aber trotz erhöhter Expression die eingeschränkte Absorptionskapazität des GLUT5-Systems überschreitet, kann das zu einer Malabsorption führen. Eine insgesamt erhöhte Fruktoseaufnahme bei Patienten mit FM im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, könnte daher eine Erklärung für eine gesteigerte GLUT5-Expression in Patienten mit FM darstellen. Allerdings müssen alle Patienten vor einer Biopsieentnahme über Nacht nüchtern sein, in dieser Zeit wurde also keine Fruktose aufgenommen und somit ist zur Zeit der Biopsieentnahme auch keine Fruktose im Lumen des Dünndarms vorhanden. Theoretisch könnte diese Phase der Nüchternheit bereits eine Veränderung der GLUT5-Expression bewirkt haben. Zu diesem Thema sind keine Daten für den Menschen verfügbar. Ob und wie stark die GLUT5-Expression in Patienten durch eine fruktosereiche oder -arme Ernährung verändert wird und wie schnell diese Veränderungen einsetzen ist unklar. Es gibt allerdings Beobachtungen an der Caco-2 Zelllinie, die auf eine deutliche Steigerung der GLUT5 Menge unter fruktosereicher Ernährung der Zellen und auf eine starke Herabregulierung unter fruktosefreier Ernährung hindeuten. Die Verminderung

von GLUT5 unter die Nachweisgrenze mittels Bestimmung von mRNA- und Protein-Menge konnte nach 3-4 Tagen unter hexosefreier Behandlung beobachtet werden. Nach Umstellung auf eine fruktosereiche Behandlung konnte bereits nach 8 Stunden GLUT5 mRNA nachgewiesen werden (98). Wenn diese Ergebnisse auch auf die Enterozyten in der menschlichen Dünndarmschleimhaut zutreffen, könnte die Ernährung der Probanden in den Tagen vor der Biopsieentnahme also einen Einfluss auf die GLUT5-Expression ausgeübt haben. Um diesen Störfaktor zu beseitigen, müsste eine standardisierte Ernährung der Probanden vor der Probenentnahme durchgeführt werden und die Zeitspanne zwischen mRNA Expression und Proteinnachweis bestimmt werden. Außerdem müssten die Regulationsmechanismen für GLUT5 genauer untersucht werden.

In einzelnen Individuen mit einer alleinigen FM konnten bisher keine Mutationen von GLUT5 nachgewiesen werden (15), trotzdem könnten andere Störungen auf molekularer Ebene eine Erklärung für die FM bieten. In der Annahme, dass Fruktose die GLUT5-Expression durch Transkriptionsfaktoren reguliert, könnten die dazu benötigten Bindungsstellen oder Transkriptionsfaktoren gestört sein, so dass eine Hochregulation von GLUT5 unter einer fruktosereichen Diät bei Patienten mit FM nicht ausreichend erfolgt. Außerdem könnten andere Proteine notwendig für die Funktion oder Lokalisation von GLUT5 in der Zellmembran sein (15). Es konnte in Ratten und Caco-2 Zellen gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhten cAMP-Spiegeln und einer gesteigerten GLUT5-Expression gibt, jedoch konnte kein direkter Einfluss von cAMP auf die mRNA-Menge nachgewiesen werden. Auch die Hemmung der Proteinkinase A zeigte keinen Einfluss auf die Steigerung der mRNA-Menge durch Fruktose, es wird cAMP demnach eher ein modulierender Einfluss zugesprochen (98,99). Alternativ oder zusätzlich dazu könnten bis jetzt unbekannte Transportmechanismen für Fruktose existieren, deren gestörte Funktion ursächlich für die FM sein könnte (16). Der Natrium Glukose Transporter SGLT4 transportiert Glukose und eventuell auch Fruktose sekundär aktiv gegen einen Gradienten in die Zelle. Allerdings konnte der Transport von Fruktose bis jetzt nur indirekt durch die Inhibition des Glukose Transports durch Fruktose gezeigt werden. Die Expression von SGLT4 in der apikalen Membran von Enterozyten und die Rolle für die Aufnahme von Fruktose im Dünndarm ist jedoch noch nicht erforscht (100).

6.6 Einordnung der Fruktosemalabsorption in das Bild der funktionellen Darmbeschwerden

Gegen eine pathologische Störung des GLUT5 Transporter-Systems spricht jedoch, dass insgesamt keine verminderte Expression bei Patienten mit FM gefunden werden konnte und wenn Unterschiede vorhanden waren, zeigten die Patienten mit FM eher eine erhöhte GLUT5-Expression. Wahrscheinlicher ist also, dass ab einer gewissen Menge Fruktose die physiologische Absorptionskapazität des GLUT5-Systems nicht mehr ausreicht und es so zur Malabsorption kommt. Insgesamt zeigen die beschriebenen Tierexperimente und auch unsere Ergebnisse, dass der GLUT5 Transporter eine wichtige Rolle in der Aufnahme von Fruktose spielt, aber physiologisch eine begrenzte Absorptionskapazität für Fruktose hat. Es können zwar deutliche Unterschiede in der Expression auftreten, aber eine stark verminderte Expression, wie beispielsweise in Kleinkindern oder in Patienten mit Zöliakie - Marsh 3, scheint in Erwachsenen mit einer FM nicht die Ursache der vorhandenen Symptome zu sein. In einer Studie aus Deutschland wurden 2390 Patienten mit RDS-ähnlichen Beschwerden auf eine symptomatische Fruktose- und Laktosemalabsorption getestet. In 35% der Fälle konnte eine Laktose-, in 64% eine Fruktose- und bei 25% eine kombinierte Laktose- und Fruktosemalabsorption festgestellt werden (23). Aufgrund dieser Daten könnte eine Häufung von Kohlenhydratmalabsorptionen bei Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden vermutet werden. In einer Analyse mehrerer kontrollierter, randomisierter Studien wurde die Prävalenz der FM in gesunden Individuen jedoch mit 11-80% angegeben (5,32,101). Zudem zeigen 40% der gesunden Bevölkerung bereits nach der Aufnahme von 35 g Fruktose eine Malabsorption, ähnliche Ergebnisse können auch bei Patienten mit RDS beobachtet werden (5,31). Insgesamt unterscheidet sich die Prävalenz der FM also nicht deutlich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden oder RDS. Die Kapazität des Dünndarms Fruktose aufzunehmen scheint also in Patienten mit FM und gesunden Personen gleich zu sein. Ein wichtiger Einflussfaktor, der sowohl Gesunde, als auch Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden betrifft, ist demnach in der stark gestiegenen Menge Fruktose in der täglichen Ernährung zu finden. Patienten mit RDS oder funktionellen Darmbeschwerden zeigen allerdings häufiger eine symptomatische FM (101–103). Angenommen, dass nicht die Malabsorption von Fruktose speziell, sondern die individuelle Reaktion des Magen-Darm-Trakts auf die malabsorbierte Fruktose abdominale Symptome hervorruft, scheinen Patienten mit RDS ein höheres Risiko zu haben eine

symptomatische FM zu entwickeln. Eine Vermutung ist, dass der Unterschied zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit FM durch das Vorhandensein einer viszeralen Hypersensibilität mehr beeinflusst wird, als durch die Malabsorption an sich (5). Dazu passt, dass Patienten mit RDS unter einer FODMAP- oder fruktosearmen Diät häufig eine deutliche Verbesserung der abdominalen Symptome zeigen. In einer prospektiven Studie von de Roest et al. konnte bei der Behandlung von 90 Patienten mit RDS eine signifikante Verbesserung aller Symptome (abdominale Schmerzen, Blähungen, Flatulenz und Diarrhö) unter einer FODMAP-armen Diät gezeigt werden. Bei 75,6% der Patienten wurde im Wasserstoff-Atemtest eine FM festgestellt. Bei diesen Patienten konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der FM und der Verbesserung aller Symptome unter der Diät gezeigt werden (33). Außerdem konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass die Aufnahme von Fruktose und Fruktanen dosisabhängig die typischen Symptome von Patienten mit RDS und einer FM verschlechtert (104). In unserer Studie konnten wir ebenfalls bei 183 Patienten (71,2%) mit funktionellen abdominalen Beschwerden eine komplette Verbesserung von abdominalen Schmerzen, Diarrhö und Blähungen unter der 10-tägigen fruktosefreien Diät beobachten, zusätzlich zeigten weitere 34 Patienten (13,2%) eine teilweise Verbesserung der Symptome. Diese Symptome, die auch während des Fruktose-Atemtests auftreten können, sind auch charakteristische Symptome von Patienten mit RDS (103). Die Ätiologie des RDS ist bis jetzt unvollständig verstanden, aber in der Annahme, dass nicht die FM speziell die Symptome hervorruft, sondern bestimmte Veränderungen in der Motilität, Sensitivität oder bakteriellen Besiedlung des Darms, könnten bestimmte Pathomechanismen des RDS ebenfalls für die FM von Bedeutung sein. Die erhöhte Verfügbarkeit von Kohlenhydraten, wie Fruktose im Dickdarm und distalen Dünndarm beeinflusst auch die dort anwesende bakterielle Flora (105). Für das Wachstum der verschiedenen Bakterien steht vermehrt Energie bereit, außerdem benötigen bestimmte Bakterien Fruktane zur Adhäsion an die Darmschleimhaut (5). Die Bakterien wiederum erzeugen bei der Fermentation von Fruktose Gase und kurzkettige Fettsäuren, die wiederum Störungen der Motilität verursachen können (21,22). Nach der Aufnahme einer erhöhten Menge von Fruktooligosacchariden und Inulin konnte ein gesteigertes Wachstum von Bifidobakterien und Lactobakterien beobachtet werden (106). Insgesamt wird der probiotische Effekt von solchen unverdaulichen Kohlenhydraten als positiv bewertet und in vielen Nahrungsmitteln als verdauungsfördernd angepriesen (107). Es gibt allerdings Hinweise

auf eine erhöhte epitheliale Proliferation und stärkere Produktion von Mucus im Zusammenhang mit einer gesteigerten Aufnahme von Fruktanen und einer dadurch veränderten bakteriellen Zusammensetzung in Ratten. Eine vergrößerte Mucus-Schicht kann auf eine epitheliale Irritation oder Verletzung hindeuten (108). Im Menschen konnte unter fruktooligosaccharidreicher Diät ebenfalls eine verdoppelte Ausscheidung von Muzinen als mögliche Reaktion auf eine Irritation der Schleimhaut festgestellt werden. Es wurden jedoch keine Hinweise auf eine Barrierestörung der Schleimhaut gefunden (109). Allerdings fehlen Untersuchungen am Menschen zu den Auswirkungen einer gesteigerten, langanhaltenden Zufuhr von Fruktooligosacchariden. Langfristig könnte eine Barrierestörung und Aktivierung des Immunsystems einsetzen. Hypothetisch könnte durch Reizung und Entzündung eine dauerhafte Hypersensitivität des Darms entstehen. Dies könnte dann zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit und Aktivität des autonomen Nervensystems führen, wie es beim RDS beobachtet werden kann (66,78,79). Eine erhöhte Anzahl von aktivierten immunkompetenten Zellen kann auch in Biopsien von Patienten mit RDS beobachtet werden. Hier wird eine pathologische Aktivierung des Immunsystems in der Schleimhaut des Dickdarms angenommen (68). Veränderungen in der Zusammensetzung der bakteriellen Flora könnten diese Auswirkungen auf die Schleimhaut im Dickdarm bewirken. Durch Motilitätsstörungen, veränderten Flüssigkeitsanteil des Darminhalts und vermehrter Gasentwicklung könnte es dann auch zu einer Besiedlung des Dünndarms mit Bakterien kommen. Aufgrund ähnlicher Symptome zwischen Patienten mit RDS und Patienten mit einer Dünndarmfehlbesiedlung wurde ein Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder vermutet. In 32 - 76% der Patienten mit RDS konnte eine Fehlbesiedlung des Dünndarms festgestellt werden, welche dann durch die Gabe von Antibiotika behandelt werden konnte (110–112). Zwischen der FM und einer Dünndarmfehlbesiedlung könnte demnach ebenfalls ein Zusammenhang bestehen. Es gibt wenig Daten, die diese Annahme stützen, trotzdem sieht auch Gibson et al. hier einen möglichen Zusammenhang (5). Dafür spricht, dass bei Patienten eine Elementardiät ohne mögliche Substrate für die Bakterien im distalen Dünndarm zu einer deutlichen Besserung der Symptome des RDS führt und auch in 85% der Patienten der Atemtest keine Hinweise auf eine Fehlbesiedlung mehr zeigt (113). Andersherum führt aber auch eine antibiotische Behandlung der Fehlbesiedlung bei Patienten mit RDS zu einer Besserung der Symptome und Normalisierung des Fruktose-Atemtests (51,114,115). Ein kausaler Zusammenhang konnte hier jedoch noch nicht nachgewiesen werden.

Folglich sollte die FM weniger als pathologisch und mehr als physiologische Reaktion auf zu große Mengen Fruktose verstanden werden (5). Der hohe Anteil von Fruktose, Sorbitol und anderen Süßungsmitteln in der westlichen Ernährung stellt somit einen wichtigen Einflussfaktor dar. Eine angepasste Diät ist in der Behandlung von Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden ein guter Ansatz zur Verbesserung der Symptome. Allerdings ist der Einfluss von Fruktose und Fruktanen auf die Genese abdomineller Symptome noch nicht eindeutig verstanden und bedarf weiterer Placebo-kontrollierter randomisierter Studien, um den Zusammenhang zwischen der FM und der großen Anzahl funktioneller Darmbeschwerden aufzuklären.

7 Zusammenfassung

Die Fruktosemalabsorption ist aufgrund eines stark gestiegenen Vorkommens von Fruktose in der westlichen Ernährung ein häufiger Befund bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden oder Reizdarmsyndrom. Typische Symptome sind abdominelle Schmerzen, Diarrhöen und Blähungen. Als eine Ursache der Fruktosemalabsorption wird eine Transportstörung durch Verringerung des GLUT5 Rezeptors im Dünndarm vermutet. Das Ziel dieser Arbeit war daher die Untersuchung der histoanatomischen Verteilung des Fruktose Transporters GLUT5 im Dünndarm von Patienten mit einer Fruktosemalabsorption. Es wurden 257 Patienten mit einer Fruktosemalabsorption untersucht. 42 gesunde Individuen und 31 Patienten mit Zöliakie dienten als Kontrollen. Die Diagnose der Malabsorption erfolgte mit dem Wasserstoff-Atemtest und einer anschließenden fruktosefreien Diät. Ein Ansprechen auf die Diät wurde durch die vollständige Besserung der Symptome definiert. Patienten bei denen eine diagnostische Biopsie des Duodenums erfolgt war wurden eingeschlossen. Die Expression von GLUT5 wurde dann mittels Immunhistochemie untersucht. Es wurde ein Intensitätsscore (Grad 0-3) vergeben, sowie die genaue Verteilung von GLUT5 beurteilt. 183 Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen auf die 10-tägige fruktosefreie Diät (71,2%). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Intensität und Verteilung der GLUT5-Expression (Median 2 vs. 2; $p = 0,192$). Zwischen Fruktosemalabsorption und Patienten mit Zöliakie, die als Positivkontrolle dienten, konnte allerdings ein signifikanter Unterschied in der GLUT5-Expression dargestellt werden (Median 2 vs. 2; $p = 0,003$). Die Ausprägung der Zöliakie bewertet anhand der Marsh-Klassifikation zeigte zudem einen signifikanten Zusammenhang mit der GLUT5-Expression ($r = -0,563$; $p = 0,001$). Kein Zusammenhang konnte für die GLUT5-Expression in Patienten mit einer Fruktosemalabsorption und den ausgestoßenen Wasserstoffwerten während des Atemtests gezeigt werden. Auch zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern auf die fruktosefreie Diät konnte kein Unterschied in der GLUT5-Expression gezeigt werden. Insgesamt scheint also eine verminderte GLUT5-Expression nicht für die abdominellen Symptome in Patienten mit Fruktosemalabsorption verantwortlich zu sein. Eine hohe Aufnahme von Fruktose führt auch in gesunden Patienten zu einer Malabsorption. Es entstehen allerdings deutlich seltener Symptome als bei Patienten mit einem Reizdarmsyndrom, weshalb ein pathogenetischer Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom vermutet werden kann.

8 Literaturverzeichnis

1. Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Clausen M, u. a. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Z Für Gastroenterol.* 2011;49(02):237–293.
2. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* März 2003;17(5):643–50.
3. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology.* September 2000;119(3):654–60.
4. Burbige EJ. Irritable bowel syndrome: diagnostic approaches in clinical practice. *Clin Exp Gastroenterol.* 17. September 2010;3:127–37.
5. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture: REVIEW: FRUCTOSE MALABSORPTION AND THE BIGGER PICTURE. *Aliment Pharmacol Ther.* 3. November 2006;25(4):349–63.
6. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr.* 1. Dezember 2008;88(6):1716S–1721S.
7. KOMPASS ERNÄHRUNG 3/2015: Zucker – Die süße Versuchung - Ausgabe-2015-3.pdf [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2016]. Verfügbar unter: http://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Service/KompassErnaehrung/Ausgabe-2015-3.pdf?__blob=publicationFile
8. Marriott BP, Cole N, Lee E. National Estimates of Dietary Fructose Intake Increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr.* 1. Juni 2009;139(6):1228S–1235S.
9. Verbraucherzentrale Hamburg | - Fruchtzucker - gesunde Süße ohne Folgen? [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2016]. Verfügbar unter: <http://www.vzhh.de/ernaehrung/30552/fruchtzucker-gesunde-suesse-ohne-folgen.aspx>
10. Stone-Dorshow T, Levitt MD. Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. *Am J Clin Nutr.* Juli 1987;46(1):61–5.
11. Wilder-Smith CH, Li X, Ho SS, Leong SM, Wong RK, Koay ES, u. a. Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance. *United Eur Gastroenterol J.* 1. Februar 2014;2(1):14–21.
12. Melchior C, Gourcerol G, Dechelotte P, Leroi A-M, Ducrotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study. *United Eur Gastroenterol J.* 1. April 2014;2(2):131–7.

13. Choi YK, Johlin FC, Summers RW, Jackson M, Rao SSC. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol*. Juni 2003;98(6):1348–53.
14. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet*. Mai 1998;35(5):353–65.
15. Wasserman D, Hoekstra JH, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J, u. a. Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption. *J Clin Invest*. 15. November 1996;98(10):2398–402.
16. Douard V, Ferraris RP. The role of fructose transporters in diseases linked to excessive fructose intake. *J Physiol*. 15. Januar 2013;591(Pt 2):401–14.
17. Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *AJP Endocrinol Metab*. 20. Mai 2008;295(2):E227–37.
18. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(6):1424–1430.
19. Barrett JS, Geary RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, u. a. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther*. April 2010;31(8):874–82.
20. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, u. a. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 1. August 2010;25(8):1366–73.
21. Ropert A, Cherbut C, Rozé C, Le Quellec A, Holst JJ, Fu-Cheng X, u. a. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology*. August 1996;111(2):289–96.
22. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, u. a. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1. Mai 2003;284(5):R1269–76.
23. Goebel-Stengel M, Stengel A, Schmidtman M, Voort I van der, Kobelt P, Mönnikes H. Unclear Abdominal Discomfort: Pivotal Role of Carbohydrate Malabsorption. *J Neurogastroenterol Motil*. 30. April 2014;20(2):228–35.
24. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E. Malabsorption of fructose-sorbitol mixtures. Interactions causing abdominal distress. *Scand J Gastroenterol*. Mai 1987;22(4):431–6.
25. Corazza GR, Strocchi A, Rossi R, Sirola D, Gasbarrini G. Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease. *Gut*. Januar 1988;29(1):44–8.
26. Hyams JS. Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology*. Januar 1983;84(1):30–3.
27. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional

- gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 1. Februar 2010;25(2):252–8.
28. Levitt MD. Production and Excretion of Hydrogen Gas in Man. *N Engl J Med.* 17. Juli 1969;281(3):122–7.
 29. Simrén M, Stotzer P. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut.* März 2006;55(3):297–303.
 30. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United Eur Gastroenterol J.* Juni 2013;1(3):151–9.
 31. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J IMAJ.* August 2000;2(8):583–7.
 32. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr Edinb Scotl.* Oktober 2006;25(5):824–31.
 33. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, u. a. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract.* September 2013;67(9):895–903.
 34. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose Malabsorption and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for Effective Dietary Management. *J Am Diet Assoc.* Oktober 2006;106(10):1631–9.
 35. Litschauer-Poursadrollah M, El-Sayad S, Wantke F, Fellingner C, Jarisch R. Bauchschmerzen, Blähbauch, Diarrhoe: Fruktosemalabsorption, Laktoseintoleranz oder Reizdarmsyndrom? *Wien Med Wochenschr.* Dezember 2012;162(23–24):506–12.
 36. ▷ Fructose-Tabelle: 100 beliebte Lebensmittel (mit PDF-Download) [Internet]. Lebensmittelunverträglichkeiten. [zitiert 23. Juli 2018]. Verfügbar unter: <https://www.lebensmittelunvertraeglichkeiten.de/fructoseintoleranz/fructose-tabelle/>
 37. Barone S, Fussell SL, Singh AK, Lucas F, Xu J, Kim C, u. a. Slc2a5 (Glut5) Is Essential for the Absorption of Fructose in the Intestine and Generation of Fructose-induced Hypertension. *J Biol Chem.* 20. Februar 2009;284(8):5056–66.
 38. Castello A, Guma A, Sevilla L, Furriols M, Testar X, Palacin M, u. a. Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. *Biochem J.* 1995;309(1):271–277.
 39. Jiang L, David ES, Espina N, Ferraris RP. GLUT-5 expression in neonatal rats: crypt-villus location and age-dependent regulation. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(3):G666–G674.
 40. Davidson NO, Hausman AM, Ifkovits CA, Buse JB, Gould GW, Burant CF, u. a. Human

intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5. *Am J Physiol.* März 1992;262(3 Pt 1):C795-800.

41. Jones HF, Burt E, Dowling K, Davidson G, Brooks DA, Butler RN. Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):581–584.
42. Duro D, Rising R, Cedillo M, Lifshitz F. Association Between Infantile Colic and Carbohydrate Malabsorption From Fruit Juices in Infancy. *Pediatrics.* 1. Mai 2002;109(5):797–805.
43. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Juli 2012;10(7):712–721.e4.
44. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology.* April 2006;130(5):1480–91.
45. Camilleri M. Review article: biomarkers and personalised therapy in functional lower gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* Oktober 2015;42(7):818–28.
46. Häuser W, Layer P, Henningsen P, Kruis W. Functional bowel disorders in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(5):83–94.
47. Andresen V, Keller J, Pehl C, Schemann M, Preiss J, Layer P. Reizdarmsyndrom—die wichtigsten Empfehlungen. *Dtsch Arztebl.* 2011;108(44):751–760.
48. Cash BD, Chey WD. Irritable bowel syndrome – an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. Juni 2004;19(12):1235–45.
49. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med.* 15. Januar 1995;122(2):107–12.
50. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, u. a. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* März 2010;59(3):325–32.
51. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, u. a. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med.* 6. Januar 2011;364(1):22–32.
52. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* März 2009;58(3):367–78.
53. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003460.
54. Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of

- gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2001;96(10):2905–14.
55. Svendsen JH, Munck LK, Andersen JR. Irritable bowel syndrome--prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. Mai 1985;20(4):415–8.
 56. Lembo T, Fullerton S, Diehl D, Raean H, Munakata J, Naliboff B, u. a. Symptom duration in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. Mai 1996;91(5):898–905.
 57. Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. *Lancet Lond Engl*. 25. April 1987;1(8539):963–5.
 58. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut*. August 1998;43(2):256–61.
 59. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*. 1. September 2006;24(5):879–86.
 60. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*. April 2002;122(4):1140–56.
 61. Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol WJG*. 21. Juli 2014;20(27):8807–20.
 62. Halpert A, Drossman D. Biopsychosocial issues in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. September 2005;39(8):665–9.
 63. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. Januar 1986;27(1):37–40.
 64. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. Juni 2005;100(6):1340–4.
 65. Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, u. a. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. Februar 2009;58(2):196–201.
 66. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. November 2009;146(1–2):41–6.
 67. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Zinsmeister AR. Lower Functional Gastrointestinal Disorders: Evidence of Abnormal Colonic Transit in a 287 Patient Cohort. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. März 2010;22(3):293–e82.
 68. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, u. a. Activation of the

- mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. Juni 2002;122(7):1778–83.
69. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut*. September 2002;51(3):410–3.
 70. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM, u. a. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. August 2006;131(2):445–450; quiz 660.
 71. Codling C, O’Mahony L, Shanahan F, Quigley EMM, Marchesi JR. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. Februar 2010;55(2):392–7.
 72. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, u. a. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. Juli 2007;133(1):24–33.
 73. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, u. a. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:95.
 74. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. Mai 2010;22(5):512–9, e114-115.
 75. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, u. a. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63(2):108–15.
 76. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated With More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. Mai 2013;108(5):634–41.
 77. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. Juli 2005;100(7):1550–7.
 78. Mazur M, Furgała A, Jabłoński K, Madroszkiewicz D, Ciećko-Michalska I, Bugajski A, u. a. Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. August 2007;58 Suppl 3:131–9.
 79. Spaziani R, Bayati A, Redmond K, Bajaj H, Mazzadi S, Bienenstock J, u. a. Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. April 2008;20(4):336–42.

80. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, u. a. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. Januar 2007;132(1):26–37.
81. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, u. a. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. Oktober 2009;137(4):1425–34.
82. Mertz H, Morgan V, Tanner G, Pickens D, Price R, Shyr Y, u. a. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology*. Mai 2000;118(5):842–8.
83. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. Februar 2004;99(2):350–7.
84. Walter SA, Aardal-Eriksson E, Thorell LH, Bodemar G, Hallböök O. Pre-experimental stress in patients with irritable bowel syndrome: high cortisol values already before symptom provocation with rectal distensions. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. Dezember 2006;18(12):1069–77.
85. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Bläker H, Daum S, u. a. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Für Gastroenterol*. 15. Juli 2014;52(07):711–43.
86. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, u. a. Prevalence of celiac disease in Germany: A prospective follow-up study. *World J Gastroenterol WJG*. 7. Mai 2013;19(17):2612–20.
87. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Oktober 1999;11(10):1185–94.
88. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY CLINICAL GUIDELINE: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CELIAC DISEASE. *Am J Gastroenterol*. Mai 2013;108(5):656–77.
89. Bond JH, Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med*. April 1975;85(4):546–55.
90. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*. 1979;14(3):333–6.
91. Mahraoui L, Rousset M, Dussaulx E, Darmoul D, Zweibaum A, Brot-Laroche E. Expression and localization of GLUT-5 in Caco-2 cells, human small intestine, and colon. *Am J Physiol*. September 1992;263(3 Pt 1):G312-318.

92. Kayano T, Burant CF, Fukumoto H, Gould GW, Fan YS, Eddy RL, u. a. Human facilitative glucose transporters. Isolation, functional characterization, and gene localization of cDNAs encoding an isoform (GLUT5) expressed in small intestine, kidney, muscle, and adipose tissue and an unusual glucose transporter pseudogene-like sequence (GLUT6). *J Biol Chem.* 5. August 1990;265(22):13276–82.
93. Rao SS., Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. The Ability of the Normal Human Small Intestine to Absorb Fructose: Evaluation by Breath Testing. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* August 2007;5(8):959–63.
94. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 25. Juli 1992;267(21):14523–6.
95. Mantych GJ, James DE, Devaskar SU. Jejunal/kidney glucose transporter isoform (Glut-5) is expressed in the human blood-brain barrier. *Endocrinology.* 1. Januar 1993;132(1):35–40.
96. Ferraris RP. Dietary and developmental regulation of intestinal sugar transport. *Biochem J.* 2001;360(2):265–276.
97. Gouyon F, Caillaud L, Carrière V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, u. a. Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol.* 1. November 2003;552(Pt 3):823–32.
98. Mesonero J, Matosin M, Cambier D, Rodriguez-Yoldi MJ, Brot-Laroche E. Sugar-dependent expression of the fructose transporter GLUT5 in Caco-2 cells. *Biochem J.* 15. Dezember 1995;312(Pt 3):757–62.
99. Cui X-L, Ananian C, Perez E, Strenger A, Beuve AV, Ferraris RP. Cyclic AMP Stimulates Fructose Transport in Neonatal Rat Small Intestine. *J Nutr.* 1. Juli 2004;134(7):1697–703.
100. Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, Hiratochi M, Itoh F, Tomae M, u. a. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sci.* 14. Januar 2005;76(9):1039–50.
101. Kyaw MH, Mayberry JF. Fructose malabsorption: true condition or a variance from normality. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):16–21.
102. Fernández-Bañares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabré E, Llovet JM, u. a. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* Dezember 1993;88(12):2044–50.
103. Symons P, Jones MP, Kellow JE. Symptom Provocation in Irritable Bowel Syndrome Effects of Differing Doses of Fructose-Sorbitol. *Scand J Gastroenterol.* 1. Januar 1992;27(11):940–4.
104. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin*

Gastroenterol Hepatol. 1. Juli 2008;6(7):765–71.

105. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* Juni 1995;125(6):1401–12.
106. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut.* 1. November 2004;53(11):1610–6.
107. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, u. a. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* August 2010;104 Suppl 2:S1-63.
108. Kleessen B, Hartmann L, Blaut M. Fructans in the diet cause alterations of intestinal mucosal architecture, released mucins and mucosa-associated bifidobacteria in gnotobiotic rats. *Br J Nutr.* Mai 2003;89(5):597–606.
109. Bruggencate SJMT, Bovee-Oudenhoven IMJ, Lettink-Wissink MLG, Katan MB, Meer R van der. Dietary Fructooligosaccharides Affect Intestinal Barrier Function in Healthy Men. *J Nutr.* 1. Januar 2006;136(1):70–4.
110. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* Dezember 2009;7(12):1279–86.
111. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol.* 22. Februar 2010;10:23.
112. Majewski M, McCallum RW. Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci.* 2007;52:139–42.
113. Pimentel M, Constantino T, Kong Y, Bajwa M, Rezaei A, Park S. A 14-day elemental diet is highly effective in normalizing the lactulose breath test. *Dig Dis Sci.* Januar 2004;49(1):73–7.
114. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, u. a. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* Juni 2005;21(11):1391–5.
115. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of Lactulose Breath Testing Correlates With Symptom Improvement in Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Gastroenterol.* Februar 2003;98(2):412–9.
116. Biesiekierski JR. Fructose-induced symptoms beyond malabsorption in FGID. *United Eur Gastroenterol J.* 1. Februar 2014;2(1):10–3.

9 Anhang

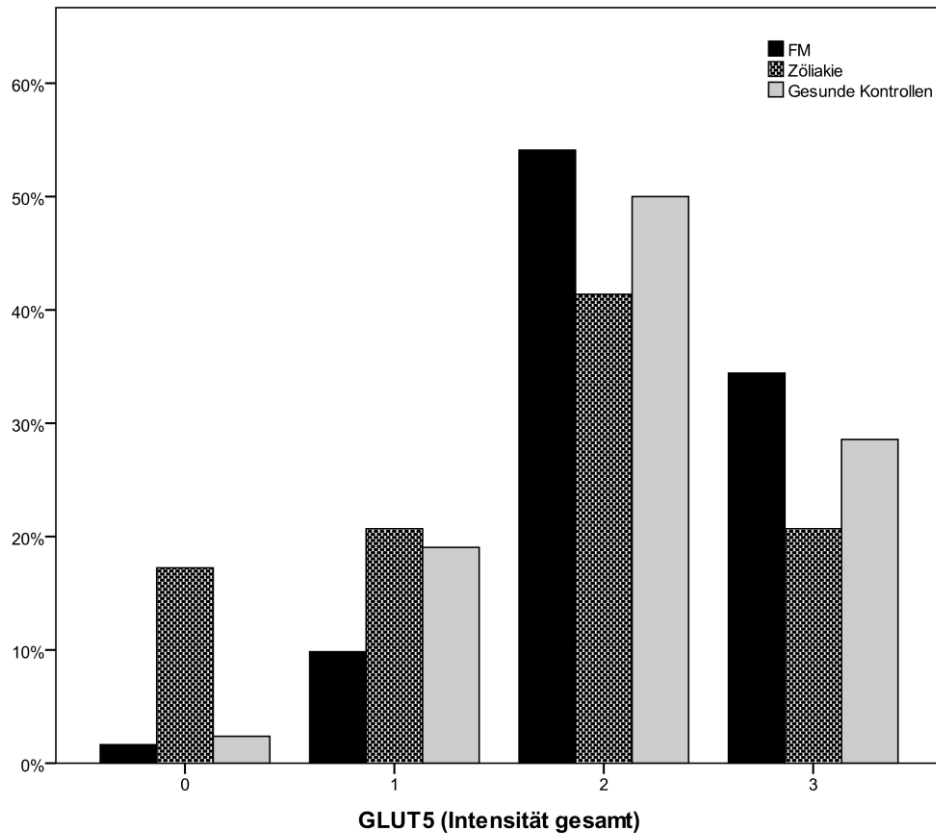


Abbildung 7: GLUT5-Expression im Vergleich zwischen Patienten mit Fruktosemalabsorption (FM), Zöliakie und gesunden Kontrollen. Zwischen FM und gesunden Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede in dem Score Intensität gesamt gezeigt werden. Zwischen FM und Zöliakie-Marsh 1,2,3 ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$).

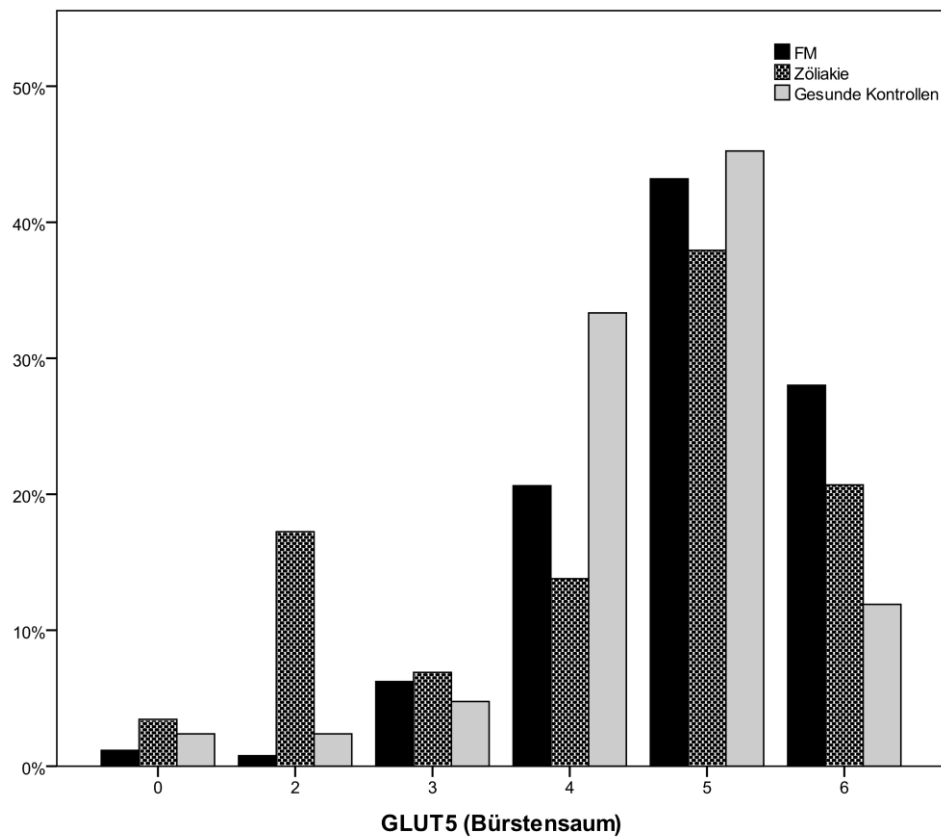


Abbildung 8: GLUT5-Expression im Vergleich zwischen Patienten mit Fruktosemalabsorption (FM), Zöliakie und gesunden Kontrollen. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Vergleich des Summenscores aus Intensität und Verteilung des GLUT5-Expressionsmusters. Entgegen der Erwartungen zeigten Patienten mit FM eine stärkere Ausprägung von GLUT5 als die gesunden Kontrollen.

Tabelle 9: Häufigkeiten und Verteilung der GLUT5-Expression in Patienten mit FM. Patienten, die auf eine fruktosefreie Diät angesprochen haben verglichen mit Nicht-Ansprechern. Für die statistische Auswertung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet, das Signifikanzniveau ist erreicht bei $p < 0,05$.

		Komplette Ansprecher (n=183)	Nicht-Ansprecher (n=40)	Vergleich beider Gruppen
		n (%)	n (%)	p-Wert
Intensität der Immunhistochemie				
Bürstensaum – oberes Drittel	0 (fehlend)	2 (1,1)	1 (2,5)	p = 0,556
	1 (gering)	3 (1,6)	1 (2,5)	
	2 (moderat)	36 (19,7)	5 (12,5)	
	3 (stark)	142 (77,6)	33 (82,5)	
Laterale Membran – oberes Drittel	0	12 (6,6)	2 (5,0)	p = 0,362
	1	42 (23,0)	9 (22,5)	
	2	87 (47,5)	16 (40,0)	
	3	42 (23,0)	13 (32,5)	
Zytoplasma – oberes Drittel	0	2 (1,1)	2 (5,0)	p = 0,666
	1	76 (41,5)	14 (35,0)	
	2	88 (48,1)	18 (45,0)	
	3	17 (9,3)	6 (15,0)	
Bürstensaum – Krypten	0	168 (91,8)	39 (97,5)	p = 0,223
	1	14 (7,7)	0 (0,0)	
	2	1 (0,5)	1 (2,5)	
	3	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lamina propria	0	6 (3,3)	1 (2,5)	p = 0,108
	1	33 (18,0)	8 (20,0)	
	2	88 (48,1)	26 (65,0)	
	3	56 (30,6)	5 (12,5)	
Verteilung der GLUT5-Expression				
Bürstensaum – Anteil der Zotte	0 (0 Zotte)	2 (1,1)	1 (2,5)	p = 0,024
	1 (1/3 Zotte)	29 (15,8)	9 (22,5)	
	2 (2/3 Zotte)	80 (43,7)	22 (55,0)	
	3 (3/3 Zotte)	72 (39,3)	8 (20,0)	
Bürstensaum – lineare Expression	0 (negativ)	48 (26,2)	14 (35,0)	p = 0,263
	1 (positiv)	135 (73,8)	26 (65,0)	
Bürstensaum – abnehmender Gradient	0 (negativ)	82 (44,8)	12 (30,0)	p = 0,086
	1 (positiv)	101 (55,2)	28 (70,0)	
Score				
Intensität gesamt	0	3 (1,6)	1 (2,5)	p = 0,444
	1	18 (9,8)	4 (10,0)	
	2	99 (54,1)	24 (60,0)	
	3	63 (34,4)	11 (27,5)	
Bürstensaum Intensität (oberes Drittel) + Verteilung (Anteil der Zotte)	0	2 (1,1)	1 (2,5)	p = 0,144
	1	0 (0,0)	0 (0,0)	
	2	1 (0,5)	1 (2,5)	
	3	9 (4,9)	2 (5,0)	
	4	36 (19,7)	8 (20,0)	
	5	77 (42,1)	21 (52,5)	
	6	58 (31,7)	7 (17,5)	

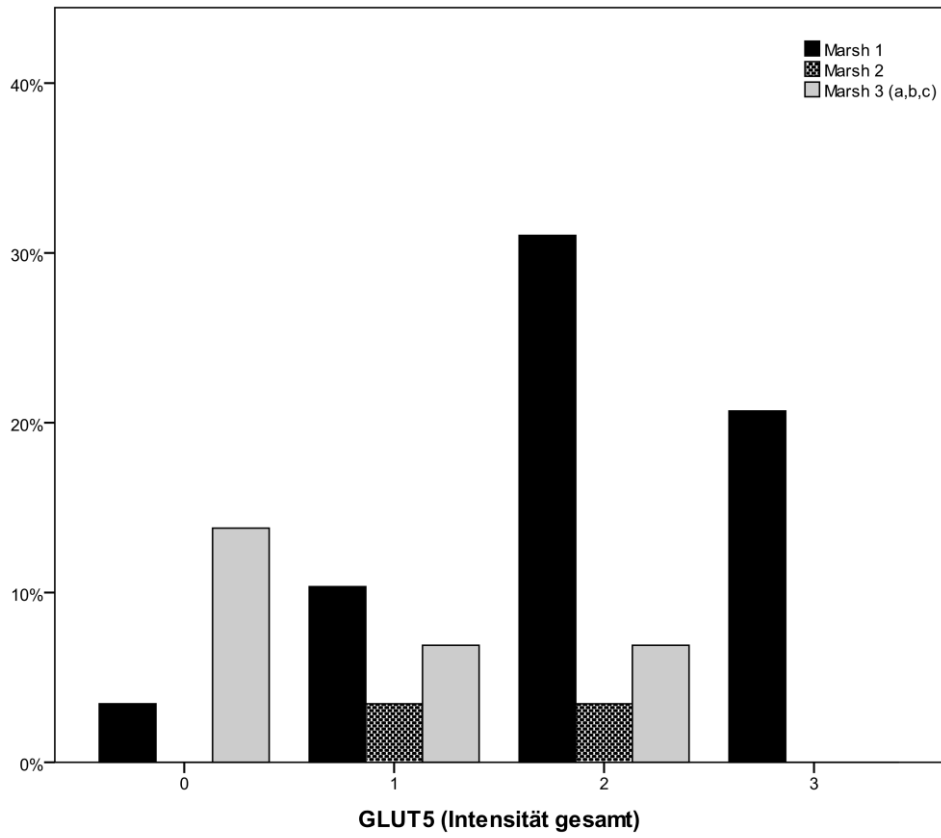


Abbildung 9: GLUT5-Expression in Patienten mit Zöliakie. Verteilung nach der Marsh-Klassifikation, Patienten mit Marsh 1 zeigen eine signifikant höhere GLUT5-Expression als Patienten mit Marsh 3.

9.1 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn PD Dr. Ulf Helwig und seinem Team der internistischen Praxisgemeinschaft Oldenburg für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit bedanken. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Röcken für die tolle Betreuung im Institut für Pathologie und insbesondere auch Sandra Krüger und Ihren Mitarbeitern für die Anleitung und Betreuung im immunhistochemischen Labor.

Für die beständige Unterstützung während dieser Dissertation, aber auch darüber hinaus während meines gesamten Studiums, danke ich insbesondere meinen Eltern Rolf und Martina Staubach, sowie meinem Bruder Steffen. Ebenfalls Herzlicher Dank gilt Florian Eilers für das unermüdliche und konstruktive Korrekturlesen dieser Arbeit.