

Fruktosemalabsorption

M. LEDOCHOWSKI, H. BAIR, V. GUFLE

Zusammenfassung:

Fruktosemalabsorption ist eine Stoffwechselstörung, die mit einer ineffizienten Resorption des Monosaccharids Fruktose einhergeht. Dabei gelangt Fruktose vermehrt in den Dickdarm und wird dort von Darmbakterien zu kurzketigen Fettsäuren, Kohlendioxid und Wasserstoff metabolisiert. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten führt dies zu Darmkrämpfen, Blähungen oder osmotischer Diarrhö. Patienten mit Fruktosemalabsorption zeigen nicht nur Symptome eines *colon irritabile*, sondern häufig auch Zeichen der Depression, des Folsäuremangels oder eines Zinkmangels. Bei chronisch bestehender Fruktosemalabsorption kann es darüber hinaus zu bakterieller Fehlbesiedelung des Dünndarmes mit Zeichen der chronischen Immunstimulation kommen.

Stichworte:

Depression, Fruktosemalabsorption, Fruktosebelastungstest, Tryptophan, Laktoseintoleranz, Laktasemangel, Atemtest, H₂-Exhalation.

Summary:

Fructose malabsorption is characterized by the inability to absorb fructose efficiently. As a consequence fructose reaches the colon where it is broken down by bacteria to short fatty acids, CO₂ and H₂. Bloating, cramps, osmotic diarrhea and other symptoms of *irritable bowel syndrome* are the consequence and can be seen in about 50 % of fructose malabsorbers. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression, low serum tryptophan and signs of folic acid and/or zinc deficiency. Long standing fructose malabsorption can eventually lead to small intestinal bacterial overgrowth syndrome and may be associated with signs of chronic immune activation.

Key words:

Depression, fructose malabsorption, fructose load, H₂-exhalation, tryptophan, lactose intolerance, breath test.

1. Einleitung:

Fruktosemalabsorption ist von der selten vorkommenden, dafür aber um so bekannteren hereditären Fruktoseintoleranz streng abzugrenzen. Die hereditäre Fruktoseintoleranz kommt mit einer Häufigkeit von ca. 1:20.000 (1) bzw. 1:11.000 bis 1:100.000 (2) vor und ist durch einen angeborenen Mangel an Fruktose-1-phosphat-Aldolase (Aldolase B) gekennzeichnet. Bei diesem Defekt kommt es in der Leber (=> Leberschäden) und Niere (=> Tubulusdefekte) daher nur zur Expression der Aldolase A, die das Fruktose-1-Phosphat nur sehr langsam spaltet.

Bei Zufuhr von Fruktose akkumulieren daher Fruktose und Fruktose-1-Phosphat. Fruktose-1-Phosphat inhibiert die Fruktose-1,6-Bisphosphatase und die Aldolase A, was zu einer Drosselung der Glykolyse und der Glukoneogenese führt (=> Hypoglykämien). Als Folge dieses Enzymdefektes kommt es wie erwähnt zu Leberschäden, Schädigungen an den Nierentubuli und zu Hypoglykämien.

Während es sich bei der Fruktoseintoleranz um einen angeborenen Enzymdefekt handelt, ist die Fruktosemalabsorption durch ein defektes Monosaccharidtransportsystem im Dünndarm gekennzeichnet (siehe Tabelle 1).

2. Resorption von Monosacchariden

Die über die Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate werden durch enzymatische Aktivität in Oligo- und Monosaccharide aufgespalten, die dann durch entsprechende Transportproteine in bzw. durch die Dünndarmzelle transportiert werden. Die Transportfamilie, die für Monosaccharide zuständig ist, wird nach der Reihe ihrer Entdeckung als GLUT 1 bis GLUT 11 bezeichnet (siehe Tabelle 2). Daneben gibt es noch ein aktives Transportsystem mit der Bezeichnung SGLT1, welches bevorzugt Glucose in die Dünndarmzelle transportiert und wahrscheinlich das leistungsfähigste Glukosetransportsystem des Darmes ist. Der GLUT-5-Transporter ist jenes Transportsystem, welches bevorzugt Fruktose aus dem Darmlumen in die Dünndarmzelle transportiert und offenbar der limitierende Faktor für die Resorptionskapazität von mit der Nahrung aufgenommenem Fruchtzucker darstellt. Ein Defekt dieses GLUT-5-Transportsystems äußert sich in einer eingeschränkten Resorptionskapazität für Fruchtzucker und führt zum klinischen Bild der Fruktosemalabsorption (3).

Eine Übersicht über das GLUT-5-Transportsystem findet sich bei Ferraris RP (4). Die Transportkapazität von GLUT-5 kann angeborenerweise oder erworbenenerweise vermindert sein.

	HFI	Fruktosemalabsorption
Defekt	Angeborener Enzymdefekt (Adolase B-Mangel = Fructose-1,6-Biophosphat Adolase, EC 4.1.2.13).	Defektes Transportsystem von Fructose im Dünndarm (GLUT5-Transporter), angeboren oder erworben (3).
Prävalenz	1:20.000 (1) bzw. 1:11.000 bis 1:100.000 (2)	1:3 (9)
Klinik	Hypoglykämie, Hepatopathie, Tubulusdefekte, Gerinnungsstörungen, Veränderungen des Purinstoffwechsels (48), Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Wachstumsstörungen	Blähungen, Oberbauchkrämpfe (49), osmotische Diarrhö, aber auch Verstopfung, Fettstühle, Übelkeit, Müdigkeit (v.a. postprandial), bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes (SIBOS), erhöhte Leberwerte, Depressionen (19), Vitamin- und Spurenelement-Mangel, niedriger Serumtryptophanspiegel (14), niedrige Folsäurespiegel (21), Sodbrennen, verstärkter Reflux
Diagnostik	Molekulargenetische Untersuchung (Mutation im Adolase-B-Gen auf A149P oder N334K oder A174D oder G374S), evt. Leberbiopsie	H ₂ -Atemtest (50)

Tabelle 1: Abgrenzung von Hereditärer Fruktoseintoleranz und Fruktosemalabsorption

	Name	Vorkommen	Funktion	insulin-empfindlich	Eigenschaften
Class 1 Transporter	GLUT 1	Erythrozyten, Gehirn (inkl. Blut-Hirn-Schranke)	Glukosetransport	nein	Defekt führt zu Hypoglykorrhachie (=Pseudohypoglykämie)
	GLUT 2	β-Zellen des Pankreas, basolaterale Oberfläche des proximalen Nierentubulus, Erythrozyten	Glukose (niedrige Affinität), Fruktose	nein	Unter hormonellem Einfluss, Transport von Glukose in zwei Richtungen
	GLUT 3	Gehirn	Glukose (große Affinität)	nein	
	GLUT 4	Braunes und weißes Fettgewebe, Herzmuskel, Gehirn	Glukose (große Affinität)	ja	Reagiert auf Insulin, leistet Beitrag zu Insulinresistenz
Class 2 Transporter	GLUT 5	Dünndarm, Nieren und Hoden	Fruktose, Glukose (sehr niedrige Affinität)		Fruktosetransport. Defekt bei Fruktosemalabsorption (?)
	GLUT 7	n.b.	n.b.	n.b.	Am wenigsten bekannt
	GLUT 9	Leber und Niere	n.b.	n.b.	
	GLUT 11	<u>Kurzform</u> : Herz- und Skelettmuskel <u>Langform</u> : Leber, Lunge, Trachea, Gehirn	Glukose (geringe Affinität) Fruktose	nein	
Class 3 Transporter	GLUT 6	Milz, Leukozyten, Gehirn	Glukose	nein	
	GLUT 8	Hoden, Gehirn, Fettgewebe, Adipozyten	Glukose	nein	
	GLUT 10	Leber, Bauchspeicheldrüse	Glukose	nein	
	GLUT 12	Herz, Dünndarm, Prostata, Skelettmuskel, weißes Fettgewebe	n.b.	ja	
	HMIT	Gehirn	H ⁺ -Myo-Inositol	n.b.	
	SGLT1	Darm	Glukose	n.b.	
	SGLT2	Niere	Glukose	n.b.	

Tabelle 2: Vorkommen und Substratspezifität der GLUT-Transporter-Familie modifiziert nach (51) n. b. nicht bestimmt

Erworbene GLUT-5-Transportdefekte können passager oder dauerhaft vorkommen. Außerdem wird die Transportkapazität von GLUT-5 durch die gleichzeitige Aufnahme anderer Kohlenhydrate beeinflusst. So kommt es in Gegenwart von Sorbit in der Nahrung zu einer verminderten Resorptionskapazität von Fruktose, während durch gleichzeitige Aufnahme von Glukose die Resorptionskapazität von Fruktose stimuliert werden kann (5). Dies ist der Grund, warum Saccharose auch bei Vorliegen einer Fruktosemalabsorption relativ gut resorbiert werden kann, da mit jedem Molekül Fruchtzucker gleichzeitig ein Molekül Traubenzucker angeboten wird. Körperliches Training scheint während der Belastung einen hemmenden Einfluss auf das GLUT-5-Transportsystem zu haben (6). Die eigene klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass sich körperliches Training insgesamt günstig auf den Verlauf der Fruktosemalabsorption auswirkt. Wahrscheinlich dürfte die Resorptionskapazität nach dem Training relativ ansteigen.

3. Klinik der Fruktosemalabsorption

Bei der Fruktosemalabsorption kann Fruktose nur begrenzt oder gar nicht aus dem Dünndarm resorbiert werden (7). In der Folge treten hohe Konzentrationen an Fruktose vom Dünndarm in den Dickdarm über. Dort wird der nicht resorbierte Fruchtzucker von anaeroben oder microaerophilen Bakterien aufgenommen und zu Wasserstoff, Kohlendioxyd (\Rightarrow Blähungen) und kurzkettigen Fettsäuren (\Rightarrow osmotische Diarrhö) verstoffwechselt (8). Kurzkettige Fettsäuren können wiederum in die entsprechenden Alkohole und Aldehyde umgewandelt werden. Die entstehenden Stoffwechselprodukte fallen in sehr hohen Konzentrationen an und werden teilweise resorbiert und abgeatmet. Wasserstoff ist schon wenige Minuten nach Einsetzen des Fermentationsprozesses in der Atemluft nachweisbar und wird deshalb gerne zur Diagnose einer Fruktosemalabsorption verwendet (s. Wasserstoffatemtest). Während der entstehende Wasserstoff keine klinischen Beschwerden verursacht, führt die Bildung von Kohlendioxyd zum klinischen Symptom Blähungen und die Bildung von kurzkettigen Fettsäuren zum klinischen Symptom der osmotischen Diarrhö. Demnach sind Blähungen und Durchfälle die Leitsymptome für eine Fruktosemalabsorption. Dabei ist zu beachten, dass nur etwa die Hälfte der Patienten mit Fruktosemalabsorption klinisch symptomatisch ist. Das Auftreten von Symptomen ist wesentlich von der Art, der Menge und der Lokalisation der den Darm besiedelnden Bakterien abhängig (9). Das Auftreten von Beschwerden ist auch davon abhängig, ob es bereits im Dünndarm zu

Fermentationsprozessen kommt oder ob diese nur im Dickdarm stattfinden. Der Dünndarm ist in der Regel nur sehr dünn bakteriell besiedelt ($< 10^5$ CFU/ml), während der Dickdarm extrem dicht bakteriell besiedelt ist (ca. 10^{14} CFU/ml). Dementsprechend werden Fermentationsprozesse im Dünndarm sehr schlecht vertragen, während Fermentationsprozesse im Dickdarm einen physiologischen Prozess darstellen und viel seltener zu Beschwerden führen. Der Colonozyt ist sogar auf die bei der Fermentation auftretenden kurzkettigen Fettsäuren - insbesondere die Buttersäure - angewiesen. Man nimmt an, dass Verwertungsstörungen von kurzkettigen Fettsäuren (zu geringe Bildung von Buttersäure) möglicherweise mit der Entstehung von Colitis ulcerosa (10) und Dickdarmkrebs (11) zusammenhängen. Insgesamt präsentieren sich Patienten mit Fruktosemalabsorption meist mit dem Bild des Reizdarmsyndroms (12). Bedenkt man, dass das Reizdarmsyndrom in der gastroenterologischen Sprechstunde eines der am häufigsten anzutreffenden Krankheitsbilder ist, so kommt der Erkennung und Behandlung der Fruktosemalabsorption eine epidemiologisch wichtige Stellung zu.

4. Fruktosemalabsorption assoziierte Veränderungen

4.1. Depressionen

Beim Reizdarmsyndrom wird oft eine „psychische Komponente“ als ursächlicher Faktor in der Entstehung der abdominalen Beschwerden verantwortlich gemacht. Auch bei der Fruktosemalabsorption sieht man wie beim Reizdarmsyndrom häufig psychische Veränderungen, die jedoch meistens typische Serotoninmangelsymptome darstellen. In früheren Studien konnten wir zeigen, dass Patienten mit Fruktosemalabsorption tatsächlich signifikant höhere Depressionsscores im Vergleich zu Personen mit normaler Fruchtzuckerresorptionskapazität aufweisen (13). Als Ursache dafür kann angenommen werden, dass die Fruktosemalabsorption mit einer Resorptionsstörung der essentiellen Aminosäure Tryptophan einhergeht und es daher zu einer chronischen Tryptophandepletion kommt. Jedenfalls zeigen Personen mit Fruktosemalabsorption signifikant niedrigere Serumtryptophanspiegel im Vergleich zu einem Normalkollektiv (14). Durch den Mangel an Tryptophan kommt es zu einer Verminderung der Serotoninsynthese und dadurch neben Depressionsäquivalenten auch zum Symptom „Süßhunger“. Der den Psychiatern wohlbekannte Kohlenhydrathunger bei Depressiven entsteht dann, wenn das Gehirn „Serotoninmangel“ signalisiert. Durch die Aufnahme von Süßem bzw. schnell

verwertbaren Kohlenhydraten wie Reis und Kartoffeln kommt es zum Anstieg von Insulin, welches nicht nur Einfluss auf den Glukosehaushalt, sondern auch einen verbesserten Transport von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS zur Folge hat (15). Der verbesserte Transport von Tryptophan über die Blut-Hirnschranke wird durch die Insulin induzierte vermehrte Aufnahme von neutralen Aminosäuren (Leucin, Valin und Isoleucin) in die Muskulatur bedingt: Durch die vermehrte Aufnahme dieser neutralen Aminosäuren in die Muskulatur erfährt die in nur sehr geringer Konzentration vorkommende Aminosäure Tryptophan, die an der Blut-Hirnschranke das gleiche Transportsystem wie die neutralen Aminosäuren verwendet, eine geringere kompetitive Hemmung und kann dadurch leichter ins Gehirn aufgenommen werden, wo es substratabhängig die Serotoninbildung anregt und damit zur Stimmungsaufhellung führt (16). Dieser physiologische Vorgang ist für das Verständnis der Entstehung von Depressionen bei Fruktosemalabsorption sehr wichtig. Bedenkt man, dass Patienten mit Fruktosemalabsorption eine Tryptophanresorptionsstörung aufweisen und dies zu Süßhunger führt, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass wiederum Fruktose vermehrt zugeführt wird und es so zu einer weiteren Verschlechterung der Stimmungslage kommt, besonders groß. Vor allem mit der zunehmenden Verwendung von Fruchtzucker in der Herstellung von industriellen Nahrungsmitteln und der allgemeinen Propagierung von „zuckerfreien“ (und damit meist sorbit- oder xylithaltigen) Nahrungsmitteln kommt es so zu einer chronischen Verschlechterung für die Betroffenen. Auch die allgemeine Empfehlung, dass Obst gesund sei und daher vermehrt eingenommen werden sollte, führt so bei diesen Patienten zu einer stetigen Verschlechterung ihrer depressiven Symptomatik. Wir konnten in einer eigenen Studie zeigen, dass bei Patienten mit Fruktosemalabsorption durch eine Reduktion der Fruchtzuckerzufuhr, insbesondere durch die Einschränkung des Verzehrs von Obst, eine signifikante Verbesserung des Beck'schen Depression Scores erreicht werden kann (17). Dies wirft die Frage auf, ob die allgemeine Empfehlung viel Obst und Fruchtsäfte zu sich zu nehmen (Projekte wie „5-a-day“ u.ä.) (18), vertretbar, und die allgemein übliche Einteilung in „gesunde“ bzw. „ungesunde“ Nahrungsmittel sinnvoll ist. Aus unserer Sicht sollte eher von „passenden“ bzw. „unpassenden“ Nahrungsmitteln gesprochen werden. Weiters ist darauf hinzuweisen, dass nicht nur die Art des Nahrungsmittels, sondern vor allem auch die Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel einer individuellen Abstimmung bedarf. Die Koexistenz der Fruktosemalabsorption mit anderen Kohlenhydratmalabsorptionssyndromen wie z. B. der Laktose-

malabsorption kann die Depressionsneigung und Serotoninmangelsymptomatik weiter verstärken (19). Depressionen scheinen auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom gehäuft vorzukommen (20), weshalb man geneigt ist, diese klinische Entität als typische psychosomatische Krankheit anzusehen. Nach den oben dargestellten Fakten sind psychische Veränderungen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom aber eher als Folge denn als Ursache für die Entstehung der klinischen Beschwerden anzunehmen!

4.2. Vitaminmangel und Spurenelementmangel bei Fruktosemalabsorption

Patientinnen mit Fruktosemalabsorption zeigen vor allem ab einem Alter von ca. 35 Jahren signifikant niedrigere Serum-Folsäurekonzentrationen als Personen ohne Fruktosemalabsorption (21). Wie dieser Mangel an Folsäure zustande kommt, ist nicht geklärt. Nachdem man aber weiß, dass die Art der bakteriellen Besiedelung des Darmes einen wesentlichen Faktor in der Versorgung des Menschen mit Folsäure darstellt (22), kann angenommen werden, dass eine Abnahme der Folsäurekonzentration bei Patienten mit Fruktosemalabsorption zumindest teilweise durch eine geänderte Darmflora bedingt ist. Durch die ständige Anflutung von nicht resorbierter Fruktose in den distalen Darmabschnitten ist jedenfalls mit einer wesentlichen Änderung der Darmflora zu rechnen.

Folsäuremangel wird in zunehmendem Maß mit der Entstehung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie der Hyperhomozysteinämie in Zusammenhang gebracht (23), (24). Neben der Ausbildung von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen, die mit Folsäuremangelzuständen während der Schwangerschaft in Zusammenhang gebracht wird (25), scheint Folsäuremangel auch eine Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs (26) und Dickdarmkrebs (27) zu spielen. Bedenkt man, dass Folsäuremangel mit Fruktosemalabsorption assoziiert ist, könnte die Fruktosemalabsorption auch bei der Entstehung dieser Folsäuremangelkrankheiten eine Rolle spielen (28).

Auch für Zinkmangelzustände konnte ein Zusammenhang mit der Fruktosemalabsorption gefunden werden (29). In dieser Studie konnten nicht nur signifikant niedrigere Serum-Zinkspiegel bei Patienten mit Fruktosemalabsorption im Vergleich zu Normalen gefunden werden, sondern es war auch kein einziger Patient mit Zinkmangel zu finden, der nicht gleichzeitig eine Fruktoseresorptionsstörung zeigte! Patienten mit anderen Kohlenhydratresorptionsstörungen wie z. B. der Laktoseintoleranz zeigten keine Zeichen eines Zinkmangels, so dass dies ein spezifisches Phänomen für Patienten mit Fruktosemalabsorption sein dürfte.

4.3. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)

Das „small intestinal bacterial overgrowth syndrome“ wird in der Regel nur bei massiver Fehlbesiedelung des Dünndarms diagnostiziert. Dies ist z. B. bei enterokolischen Fisteln, bei denen Dickdarminhalt direkt in den Dünndarm gelangt, oder bei Dünndarmdivertikeln, bei denen der peristaltische Selbstreinigungseffekt nicht zum Tragen kommt, beschrieben. Wenig Aufmerksamkeit bekommen jedoch bakterielle Fehlbesiedlungen, die vom Colon her zunächst den distalen Dünndarmabschnitt befallen und dann oralwärts große Anteile des Dünndarms erschließen. Dies geschieht in der Regel einerseits durch eine undichte Ileoözoklappe, andererseits durch eine verminderte Peristaltik des Dünndarms. Blähungen, wie sie bei der Fruktosemalabsorption vorkommen, führen im proximalen Colon zu einer intraluminalen Drucksteigerung, so dass die Ileoözoklappe undicht wird. Damit ist die Voraussetzung für eine Kontamination des terminalen Ileums gegeben. Hier siedeln sich vor allem *Campylobacter*, *Yersinien* und *Clostridien* mit Vorliebe an. Interessanterweise beginnt auch der M. Crohn in der Mehrzahl der Fälle in diesem Bereich. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass gerade *Campylobacter* und *Yersinien* gerne als ursächlicher Faktor in der Entstehung reaktiver Arthritiden diskutiert werden.

Das „bakterielle overgrowth Syndrom“ des Dünndarms kann leicht durch den frühen Wasserstoffanstieg im Atemtest nach Belastung mit Laktulose diagnostiziert werden. Bei Patienten mit „small intestinal bacterial overgrowth syndrome“ treten nach dem Verzehr schlecht resorbierbarer Kohlenhydrate fast immer Beschwerden auf. Auffällig ist auch, dass diese Patienten eine erhöhte Alpha-1-Antitrypsin Konzentration im Stuhl aufweisen, was für eine exsudative Entzündung spricht (30). Es finden sich also Hinweise, dass Fruktosemalabsorption nicht nur zu vermehrter bakterieller Aktivität im Colon, sondern im fortgeschrittenen Stadium auch zu Fehlbesiedlungen im Dünndarm führen. Offenbar resultiert das in einer milden Form einer exsudativen Enteropathie, die aber makroskopisch nicht als signifikante Entzündung und histologisch gar nicht oder nur als „unspezifische“ Entzündung imponiert aber zu chronischer Immunstimulation führt (31).

4.4 Reizdarmsyndrom:

Das Reizdarmsyndrom (RDS) zählt zu den funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen und ist durch eine typische Symptomatik gekennzeichnet. Die Ätiologie des RDS gilt als nicht bekannt und es konnte bisher noch keine biochemische und strukturelle Normabweichung gefunden werden (32). Die Symptomatik des RDS ist der einer Fruktosemalabsorption

sehr ähnlich, was eine Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder oft sehr schwierig gestaltet. Patienten mit der Diagnose eines RDS klagen vor allem über abdominale Schmerzen, vorzugsweise im linken oder rechten Unterbauch, Obstipation abwechselnd mit Diarrhö, Meteorismus, Flatulenz, Müdigkeit, Sodbrennen und plötzlich einsetzendem Stuhldrang bis hin zur Stuhlinkontinenz. Perioden mit weichen und durchfallartigen Stühlen, welche oft mit Schleim, jedoch immer ohne Blutablagerungen auftreten, wechseln sich meist intermittierend mit Perioden der Verstopfung ab (32), (33).

Störungen der viszeralen Sensibilität und der intestinalen Motilität werden als Ursachen eines RDS angeführt (34). Zusätzlich scheinen vor allem auch psychosomatische Störungen und Störungen des autonomen Nervensystems, des ZNS und des enterischen Nervensystems eine Rolle zu spielen (34). Bei der endoskopischen Untersuchung werden meistens keine Auffälligkeiten gefunden. Manchmal zeigt sich in der Coloskopie eine leichte Rötung der Schleimhaut, Biopsien sind jedoch in der Regel histologisch unauffällig, gelegentlich findet man „unspezifischen“ Entzündungszeichen.

Kennzeichnend für das RDS ist eine Verstärkung der Symptomatik durch psychische Einflüsse wie etwa Stress und Angst. Darüber hinaus werden Korrelationen von depressiven Veränderungen mit dem RDS beschrieben (33).

Nach neuesten Erkenntnissen variiert die Inzidenz des RDS in Europa zwischen 6,2 % und 12 %, wobei große Unterschiede zwischen einzelnen Nationen zu beobachten sind (33). Andere Studien beschreiben, dass sogar bis zu 25 % der Bevölkerung an einem RDS leiden (34). Frauen leiden häufiger an einem RDS als Männer. Der Großteil der Betroffenen spricht von einer deutlichen Minderung der Lebensqualität durch das RDS (34). Sowohl bei der FM als auch bei RDS sind Korrelationen mit Depressionen bekannt (13), (35). Bedenkt man, dass viele Patienten, die mit den oben genannten Symptomen einen Arzt aufsuchen, auf Grund von Klassifikationsmustern (Rom 1 und 2, Manning-Kriterien) (36), (37) und fehlenden morphologischen und laborchemischen Befunden, oft als RDS diagnostiziert werden, ihre Symptome jedoch auch andere Ursachen haben können (wie beispielsweise Fruktosemalabsorption oder andere Nahrungsmittelunverträglichkeiten), muss eine genaue differentialdiagnostische Abklärung gefordert werden, um eventuelle andere Krankheitsbilder ausschließen zu können. Therapiemaßnahmen, wie etwa die Empfehlung Milchzucker, Dörripflaumen oder frisch gepresste Fruchtsäfte zur Beseitigung der Obstipation vermehrt zu sich zu nehmen,

können sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken, wenn eine Laktoseintoleranz oder eine Fruktosemalabsorption übersehen wurden. Jedenfalls mehrten sich die Arbeiten aus denen hervorgeht, dass die Fruktosemalabsorption als Ursache für „unexplained gastrointestinal symptoms“ zu wenig erkannt wird (7).

5. Differentialdiagnosen der Fruktosemalabsorption

5.1. Laktoseintoleranz:

Das am besten bekannte Kohlenhydratmalabsorptionssyndrom ist der Laktasemangel mit dem klinischen Bild der Laktoseintoleranz. Die Häufigkeit dieses Enzymdefektes variiert in den unterschiedlichen geographischen Regionen sehr stark und zeigt ein Süd/Nord-Gefälle. Während in den skandinavischen Ländern nur etwa 3-5 % der Bevölkerung einen Laktasemangel aufweisen, findet man in Afrika und Asien bei 80-90 % und in manchen Gegenden bei nahezu 100 % der Bevölkerung diesen Enzymdefekt. In Österreich sind ca. 15-20 % der Bevölkerung laktasedefizient (38). Laktasemangel kann genetisch bedingt, aber auch sekundär im Rahmen einer anderen Erkrankung des Dünndarmepithels (z.B. Zöliakie, M. Crohn, M. Whipple, etc.) vorkommen. Über 80 % der Laktosemalabsorber leiden gleichzeitig an einer Fruktosemalabsorption (39). Nach unseren eigenen Erfahrungen kommt eine isolierte Milchzuckerun-verträglichkeit in Österreich nur sehr selten vor. Bei ausbleibender Besserung eines Laktoseintoleranten trotz Einhalten einer laktosefreien Diät ist deshalb immer auch an eine gleichzeitig bestehende Fruktosemalabsorption zu denken.

5.2. Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittelallergien werden gerne für die Reizdarmsymptomatik verantwortlich gemacht (40). Echte IgE - vermittelte Nahrungsmittelallergien sind bei Erwachsenen jedoch sehr selten (41). Neben Hauterscheinungen (Urtikaria) findet man unter den echten Nahrungsmittelallergien am häufigsten das so genannte „orale Allergie Syndrom“ (OAS). Dabei kommt es bei der Nahrungsaufnahme schon unmittelbar nach Kontakt des allergenhaltigen Nahrungsmittels mit der Schleimhaut des Mundes zur IgE - vermittelten Sofortreaktion mit Symptomen wie pelzigem Gefühl im Mund, Zungenbrennen, Schwellen der Lippen und anderen typischen IgE - vermittelten allergischen Symptomen (41). Bei Patienten mit Fruktosemalabsorption treten dagegen die abdominalen Beschwerden in der Regel erst 30 bis 90 Minuten nach Einnahme des fruchtzuckerhaltigen Nahrungsmittels auf.

5.3. Histaminunverträglichkeit

Am ähnlichsten zur echten Nahrungsmittelallergie ist die so genannte Histaminose. Klinisch treten Beschwerden auf, die auf eine vermehrte Histaminwirkung zurückzuführen sind: Histaminkopfschmerz (Migräne), Flush (Erröten besonders nach Alkoholenuss, vor allem nach Rotwein oder Sekt), Durchfälle und Bauchkrämpfe, evtl. Erbrechen, Blutdruckabfall, Herzrasen, generalisierter Juckreiz, und manchmal Quinckeödem (plötzliches Anschwellen von Lidern, Lippen und Gesicht, Atemnot) und andere allergische Symptome wie „verstopfte“ Nase, gerötete Augen und Asthma bronchiale. Die Beschwerden treten in unterschiedlicher Ausprägung meist kurz nach einer Mahlzeit (30 – 60 Min., selten später) oder unmittelbar nach Alkoholeinnahme oder Kontrastmittelgabe auf (42).

6. Diagnose der Fruktosemalabsorption

Überlicherweise wird die Diagnose der Fruchtzucker-malabsorption durch einen H₂-Atemtest gestellt: Dabei erfolgt eine Analyse des Atems auf Wasserstoff (und wenn möglich auch Methan) beim nüchternen Patienten und nach oraler Belastung mit 25 g Fruchtzucker. Die Messungen erfolgen in halbstündigen Abständen durch mindestens 2 Stunden. Steigt die Konzentration von Wasserstoff im Atem auf mehr als 20 ppm über den Ausgangswert an, so spricht man definitionsgemäß von einer Fruktosemalabsorption (43). Bei manchen Personen kommt es aber gleichzeitig auch zur Stimulation Methanproduzierender Bakterien (z. B. *Methanobrevibacter*), die so ausgeprägt sein kann, dass der gesamte Wasserstoff verbraucht wird und dann in der Atemluft nicht mehr nachweisbar ist (Non H₂-producer).

Durch gleichzeitige Methanbestimmung in der Atemluft kann die Sensitivität des Tests auf nahezu 100 % gesteigert werden. Wurde eine FM festgestellt, so sollten noch als ergänzende Untersuchung die Bestimmung der Vitamine Folsäure und B₁₂, Serumamylase und Lipase sowie die Spurenelemente Zink und Eisen bestimmt werden. Folsäure- und Zinkmangelzustände sind bei Patienten mit FM gehäuft vorkommend (21), (29), ebenso findet man gehäuft leichte Anstiege der Serumamylase und Lipase bei Patienten mit FM (44). Niedriges Vitamin B₁₂ kann ein indirekter Hinweis auf eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms sein. Daneben muss zum Ausschluss einer anderen gastrointestinalen Grunderkrankungen (z. B. Zöliakie, M. Crohn, M. Whipple, *Helicobacter pylori* Infektion, Malabsorptionssyndrom etc.), die zu einer sekundären FM führen kann, eine komplette gastroenterologische

Abklärung inklusive endoskopischer Untersuchungen erfolgen.

7. Therapie der Fruktosemalabsorption

In erster Linie liegt die Therapie der Fruktosemalabsorption in der Reduktion des mit der Nahrung aufgenommen Fructozuckers. Daneben muss aber auch die Zufuhr von Sorbit absolut vermieden werden, da Sorbit die GLUT-5 Transporter vollkommen blockiert und so die Fruktosemalabsorption noch verschlechtert (45),(46). Saccharose muss in der Regel nicht reduziert werden, da der gleichzeitig zugeführte Traubenzucker das Resorptionsdefizit ausgleicht (5). Dieser Effekt kann auch insofern ausgenutzt werden, als fructozuckerhaltiges Obst durch den gleichzeitigen Verzehr von Traubenzucker wieder verträglicher gemacht werden kann. Sollte trotz eingehaltener Diät keine Besserung erzielt werden, so sind weitere Resorptionsstörungen mittels Atemtest auszuschließen und gegebenenfalls auch diätetisch zu behandeln. Weiters ist zu beachten, dass eine Reihe von Nahrungsmitteln Oligosaccharide enthalten, die physiologischerweise nicht resorbiert werden können und deshalb die Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit Fruktosemalabsorption verschlechtern können. Dazu zählen Nahrungsmittel, die Stachyose, Verbascose und/oder Inulin enthalten (Bohnen, Kohl- und Lauchgemüse), die zumindest bei der initialen diätetischen Therapie vermieden werden sollten. Nach eintretender Besserung können diese Nahrungsmittel dann langsam auch wieder zugeführt werden. Nahrungsmittel, die in der Regel nicht vertragen werden, sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

Ein weiterer Grund für das Nichtansprechen einer diätetischen Therapie bei Fruktosemalabsorption ist Maldigestion von langkettigen Kohlenhydraten. Diese kann einerseits durch amylaseresistente Stärke, andererseits durch Umweltfaktoren wie Stimmung, Stress, Depressionen, Menstruationszyklus und anders verursachte anticholinerge Symptomatik hervorgerufen werden. Beim prämenstruellen Syndrom kommt es bei den betroffenen Patientinnen auf Grund unzureichender prämenstrueller Gestagenwirkung zu Ödembildung, die u.a. auch die Darmschleimhaut betrifft und konsekutiv zu Resorptionsminderung führt. Vermehrte bakterielle Aktivität im Colon (prämenstruelle Blähungen) sind dann die Folge.

In besonders hartnäckigen Fällen kann eine antibiotische Behandlung helfen. *Born et al.* (9) berichten, dass die Symptome bei Fructozucker malabsorbieren von der bakteriellen Besiedelung des Colon abhängt und durch Gabe von Metronidazol günstig beeinflusst

werden kann. Auch die klinische Erfahrung, dass viele Patienten mit dyspeptischen Beschwerden nach einer *Helicobacter pylori* Eradikationstherapie beschwerdefrei werden, obwohl im ¹³C-Atemtest nach wie vor *Helicobacter pylori* Aktivität nachgewiesen werden kann, spricht dafür, dass hier die antibiotische Therapie andere Bakterien im Gastrointestinaltrakt erreicht hat, die offenbar für die Beschwerdesymptomatik mitverantwortlich waren.

- Dörrobst (Rosinen, Feigen, Datteln, gedörnte Aprikosen, Zwetschken etc.)
- Fruchtsäfte: (Apfel-, Birnen-, Marillensaft u.a.)
- Obst, Kompotte & Marmeladen
- Honig
- Kohlgemüse, Zwiebeln, Lauchgemüse, Sauerkraut
- Bier
- Rohkost und ballaststoffreiche Kost sind bei Patienten mit symptomatischer Fruktosemalabsorption fast immer mit Beschwerden verbunden.

Tabelle 3: Nahrungsmittel mit hohem Sorbit-Fruktose- oder Stachyosegehalt, die von Patienten mit Fruktosemalabsorption meistens nicht vertragen werden

Literatur

- (1) *Cox TM.* Hereditary fructose intolerance. *Q J Med* 1988; 68(256):585-594.
- (2) *Gitzelmann R., Baerlocher K.*, Vorteile und Nachteile der Fruktose in der Nahrung. 1973.
- (3) *Wasserman D, Hoekstra JH, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J et al.* Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption. *J Clin Invest* 1996; 98(10):2398-2402.
- (4) *Ferraris RP.* Dietary and developmental regulation of intestinal sugar transport. *Biochem J* 2001; 360:265-276.
- (5) *Rumessen JJ.* Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:819-828.
- (6) *Fujisawa T, Mulligan K, Wada L, Schumacher L, Riby J, Kretchmer N.* The effect of exercise on fructose absorption. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:75-79.
- (7) *Choi YK, Johlin FC, Summers RW, Jackson M, Rao S.* Fructose Intolerance: An Under-

Recognized Problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1348-1353.

- (8) *Hill MJ*. Role of gut bacteria in human toxicology and pharmacology. 1 ed. London: Taylor and Francis, 1995.
- (9) *Born P, Zech J, Lehn H, Classen M, Lorenz R*. Colonic bacterial activity determines the symptoms in people with fructose-malabsorption. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:778-785.
- (10) *Scheppach W, Christl SU, Bartram HP, Richter F, Kasper H*. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222:53-57.
- (11) *Archer S, Meng S, Wu J, Johnson J, Tang R, Hodin R*. Butyrate inhibits colon carcinoma cell growth through two distinct pathways. *Surgery* 1998; 124:248-253.
- (12) *Born P, Vierling T, Barina W*. Fructose malabsorption and the irritable bowel syndrome [letter; comment]. *Gastroenterology* 1991; 101:1454-1454.
- (13) *Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D*. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression. *Eur J Med Res* 1998; 3:295-298.
- (14) *Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D*. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(4):367-371.
- (15) *Wurtman RJ, Wurtman JJ*. Brain Serotonin, Carbohydrate-craving, obesity and depression. *Adv Exp Med Biol* 1996; 398:35-41.
- (16) *Wurtman RJ, Wurtman JJ*. Carbohydrates and depression. *Sci Am* 1989; 260:68-75.
- (17) *Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D*. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10):1048-1052.
- (18) *Ashfield-Watt PA, Welch AA, Day NE, Bingham SA*. Is 'five-a-day' an effective way of increasing fruit and vegetable intakes? *Public Health Nutr* 2004; 7(2):257-261.
- (19) *Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D*. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci* 2000; 45(7):1255-1259.
- (20) *Addolorato G, Marsigli L, Capristo E, Caputo F, Dall'Aglio C, Baudanza P*. Anxiety and depression: a common feature of health care seeking patients with irritable bowel syndrome and food allergy. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1559-1564.
- (21) *Ledochowski M, Uberall F, Propst T, Fuchs D*. Fructose malabsorption is associated with lower plasma folic acid concentrations in middle-aged subjects. *Clin Chem* 1999; 45(11):2013-2014.
- (22) *Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, Golner B, Russell R, Selhub J* et al. Folate synthesized by bacteria in the human upper small intestine is assimilated by the host. *Gastroenterology* 1996; 110:991-998.
- (23) *Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH*. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-2698.
- (24) *Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP* et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂ and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143:845-859.
- (25) *Rush D*. Periconceptual folate and neural tube defect. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:511S-515S; discussion 515.
- (26) *Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA* et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281:1632-1637.
- (27) *Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA* et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129:517-524.
- (28) *Ledochowski M, Bernhard W, Fuchs D*. Homocysteine and heart disease in Indian Asians. *Lancet* 2000; 355(9222):2249.
- (29) *Ledochowski M, Widner B, Murr C, Fuchs D*. Decreased serum zinc in fructose malabsorbers. *Clin Chem* 2001; 47(4):745-747.
- (30) *Florent C, L'Hirondel C, Desmazes C, Aymes C, Bernier JJ*. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981; 81:777-780.
- (31) *Ledochowski M, Widner B, Fuchs D*. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS) and neopterin. *Pteridines* 2000; 11(1):9.
- (32) *Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, Holtmann G, Layer P*. Consensus report:

irritable bowel syndrome—definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 1999; 37(8):685-700.

- (33) *Hungin AP, 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* 2003; 17(5):643-650.
- (34) *Hotz J.* Irritable bowel syndrome. Not to be examined too frequently! *MMW Fortschr Med* 1999; 141(43):39-40.
- (35) *Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC.* Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1651-1659.
- (36) *Mearin F, Roset M, Badia X, Balboa A, Baro E, Ponce J et al.* Splitting irritable bowel syndrome: from original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1):122-130.
- (37) *Saito YA, Locke GR, Talley NJ, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ, III.* A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10):2816-2824.
- (38) *Johnson JD.* The regional and ethnic distribution of lactose malabsorption. Adaptive and genetic hypotheses. In: Paige DM, Bayless TM, editors. *Lactose digestion. Clinical and nutritional implications.* Baltimore: Baltimore Johns Hopkins University Press, 1981: 11-22.
- (39) *Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S.* Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2591-2598.
- (40) *Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, Di Leo V, Naccarato R.* Discrepancies between reported food intolerance and sensitization test findings in irritable bowel syndrome patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1892-1897.
- (41) *Wuthrich B.* Food-induced cutaneous adverse reactions. *Allergy* 1998; 53:131-135.
- (42) *Wantke F, Gotz M, Jarisch R.* Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(12):982-985.
- (43) *Veligati LN, Treem WR, Sullivan B, Burke G, Hyams JS.* Delta 10 ppm versus delta 20 ppm: a reappraisal of diagnostic criteria for breath hydrogen testing in children. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:758-761.
- (44) *Ledochowski M, Murr C, Lass-Flörl C, Fuchs D.* Increased serum amylase and lipase in fructose malabsorbers. *Clin Chim Acta* 2001; 311(2):119-123.
- (45) *Born P, Zech J, Stark M, Classen M, Lorenz R.* Carbohydrate substitutes: comparative study of intestinal absorption of fructose, sorbitol and xylitol. *Med Klin* 1994; 89:575-578.
- (46) *Rumessen JJ.* Functional Bowel Disease: Malabsorption and Abdominal Distress After Ingestion of Fructose, Sorbitol, and Fructose-Sorbitol Mixtures. *Gastroenterology* 1988; 95:694-700.
- (47) *Cox TM.* The genetic consequences of our sweet tooth. *Nat Rev Genet* 2002; 3(6):481-487.
- (48) *Tolan DR.* Molecular basis of hereditary fructose intolerance: mutations and polymorphisms in the human aldolase B gene. *Hum Mutat* 1995; 6(3):210-218.
- (49) *Coyne MJ, Rodriguez H.* Carbohydrate malabsorption in black and Hispanic dialysis patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81(8):662-665.
- (50) *Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ.* Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(5):1113-1126.
- (51) *Wood IS, Trayhurn P.* Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89(1):3-9.

Eingelangt am: 21. 7. 2004

Akzeptiert am: 31. 12. 2004

Adresse der Autoren:

*Dr. Maximilian Ledochowski
Universitätsklinik Innsbruck
Abt. für Ernährungsmedizin
Innrain 66a*

A-6020 Innsbruck

Tel: +43-512-504-22019

Fax: +43-521-504-22341

e-mail: maximilian.ledochowski@uibk.ac.at