

# H<sub>2</sub>-Atemtests

**Indikation:** Verdacht auf Lactose-Malabsorption, Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung, zur Bestimmung der oroökalen Transitzeit.  
Bei Symptomen wie unklaren Diarrhoen, unklaren abdominellen Schmerzen sowie erheblicher Flatulenz.

## Vorbereitung:

1. 12 Stunden absolut nüchtern (keine Flüssigkeit, kein Nikotin, keine Zähne putzen).
2. Am Vortage keine kohlenhydratreiche Mahlzeiten.
3. 3 Tage vor der Untersuchung keine Prokinetika, Laxantien, Antidiarrhoika oder resorptionshemmende Medikamente, keine blähende Nahrung, keine Antibiotika.
4. 3 Tage vor der Untersuchung keine Endoskopie oder Kontrastmitteluntersuchung des Magen-Darm-Traktes.
5. Bei ruinösem Gebiss oder bakterieller Kontamination des Oropharynx zuvor 1 Minute mit Doreperol spülen.
6. Während der Untersuchung sollte Enthaltbarkeit gegenüber körperlicher Aktivität, Nikotin, Speisen und Getränken geübt werden.

## Lactose-Toleranztest:

50 mg Lactose (über Apotheke erhältlich) in 300 ml Wasser lösen und zügig zu trinken geben. H<sub>2</sub> und BZ-Bestimmung zu den Zeiten 0 (vor Einnahme der Lactose), 30, 60, 90 und 120 Minuten. Pathologisch ist ein H<sub>2</sub>-Anstieg >20 ppm und ein BZ-Anstieg <20 mg/dl.

## Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung:

50 g Glucose in 300 ml Wasser trinken, H<sub>2</sub> und BZ-Bestimmung nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten. Pathologisch ist ein H<sub>2</sub>-Anstieg >20 ppm.

## Bestimmung der oroökalen Transitzeit:

25 ml Lactulose in 300 ml Wasser trinken. H<sub>2</sub>-Messung nach 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 und 120 Minuten. Kriterium ist ein Anstieg auf ein über 2-faches des Basalwertes, Normwert 60 bis 90 Minuten.

## Bedienungsanleitung für den Wasserstoffmonitor Micro H2:

1. Aufsetzen des T-Stücks.
2. Befestigung der Gesichtsmaske an das T-Stück.
3. Anschalten. Das Gerät zeigt dann „88,8“ an, unter einem heiseren Quicken wechselt die Anzeige wenige Sekunden darauf auf „blow 000.“ Dann sollte dem Patienten die Atemmaske dicht angelegt werden. Der Patient sollte über das Mundstück normal ein- und ausatmen, nach einigen Sekunden kann auf der Anzeige ein Zahlenwert in ppm abgelesen werden, der der abgeatmeten H<sub>2</sub>-Menge entspricht. Das Gerät hat dabei keinen Endpunkt, man muß den Patienten solange atmen lassen, bis der Wert nicht weiter ansteigt.
4. Nach jeder Messung wird das Gerät abgeschaltet und das T-Stück entfernt, um eine Rekalibrierung zu gewährleisten.

Falls das Gerät die Fehlermeldung „9AS“ (= Gas) anzeigt, so könnte der Sensor durch Feuchtigkeit, Nikotin oder eine nicht ausreichende Rekalibrierungszeit irritiert sein. In diesem Falle sollte das Gerät ausgeschaltet und das T-Stück in unverbrauchter Luft entfernt werden. Nach 15 Minuten besteht berechtigte Hoffnung, das Gerät erneut in Betrieb nehmen zu können.

Eine ausführliche Bedienungsanleitung sowie Literatur zu den Krankheitsbildern liegen dem Gerät bei. Die Durchführung der Untersuchung sollte durch den Stationsarzt erfolgen. Das Gerät ist in Raum 5270 deponiert.

# H<sub>2</sub> - Atemteste

## 1) Mit Blutzuckerbestimmungen:

Meßzeitpunkte für Blutzucker und H<sub>2</sub>-Wert:

0, 30, 60, 90, 120 Minuten

Substratmenge (in 300ml Wasser oder Tee):

50g Lactose

50g Glucose

25g Fructose

25g Sorbit

Bei Kindern unter 6 Jahre: halbe Dosis in 150ml Wasser/Tee (in der Regel bei Kindern unter 6 Jahre nur Test mit Lactose)

Meßzeitpunkt 0 Min: vor Gabe der Substrates

## 2) Ohne Blutzuckerbestimmung:

Meßzeitpunkte für H<sub>2</sub>-Wert:

0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 [150, 180] Minuten

Substratmenge:

25ml Lactulose (= 16,25g) in 300ml Wasser

## H 2 - Atemtest

### 1. Vorbereitung

- a) 12 Std. Nikotinkarenz
- b) 12 Std. nüchtern (auch keine Flüssigkeitszufuhr)
- c) keine kohlehydratreichen Mahlzeiten am Tag vor der Untersuchung
- d) keine Antibiotika
- e) bei Infektionen im Mund-Nasen-Hals-Rachenbereich sowie sanierungsbedürftigem Gebiß Mundspülung und Gurgeln mit antiseptischer Lösung (z. B. Hexoral)
- f) 3 Tage vor der Untersuchung motilitätsfördernde oder motilitätshemmende bzw. resorptionsverzögernde Medikamente absetzen
- g) keine Untersuchung innerhalb von 3 Tagen nach Coloskopie oder RÖ. Dünndarm-Doppelkontrast Sella bzw. RÖ. MDP oder starken Abführmaßnahmen

### 2. Verhalten während Untersuchung

- a) keine vermehrte körperliche Aktivität
- b) Nikotinkarenz
- c) keine Einnahme von Speisen und Getränken, bis Test komplett durchgeführt

# H<sub>2</sub> - ATEMTESTE STÖRFAKTOREN

\*\*\*\*\*  
1) sog.-H<sub>2</sub> - NONPRODUCER ( 4-27 % )

2) HOHE H<sub>2</sub> - NUCHTERNWERTE

- Bei Pneumatosi cystoides intestinalis.
- Nach Nikotinkonsum
- Nach KH-reichen, blähenden Speisen am Vortag
- Nach weniger als 12 Std. Nüchternphase.

3) FRUHZEITIGER H<sub>2</sub> - ANSTIEG

- Bei bakterieller Kontamination aus Mundhöhle

4) FALSCH NIEDRIGE H<sub>2</sub> - WERTE

- Vermehrte körperl. Aktivität beim Test
- Hyperventilation
- Abführmaßnahmen
- z.T. bei Diarrhoen
- Permeabilitätsstörungen im Darm
- Unter Antibiotikatherapie
- Unter resorptionsverzögernder Therapie (Med., Diät)
- Bei Änderungen des normalerweise neutralen Stuhl-pH

Tab. 1.

## LAKTOSEINTOLERANZ

(Tab. 2)

\*\*\*\*\*

H<sub>2</sub> - Anstieg > 20 ppm in 2 Std., BZ-Anstieg < 20 mg/dl

- 1) Angeborener Laktasemangel ( sehr selten )
- 2) LAKTOSE-INTOLERANZ des Erwachsenen ( 5-20 % Prävalenz ! in Deutschland )
- 3) Sekundärer LAKTASE-MANGEL ( bei Dünndarmerkrankungen )
- 4) Relativer Laktase-Mangel ( bei schneller Dünndarm-Passage )

## SELTENE KH-INTOLERANZEN

\*\*\*\*\*

- 1) Saccharose - Isomaltose - Intoleranz
- 2) Trehalose - Intoleranz
- 3) Glucose - Galaktose - Intoleranz
- 4) Fructose - Intoleranz
- 5) Sorbit - Intoleranz

stationär

ambulant

# H<sub>2</sub>-Atemtest

Testvoraussetzung: 12 Std. nüchtern  
12 Std. Rauchverbot  
Keine Antibiotika

|   |   |         |        |         |  |  |  |
|---|---|---------|--------|---------|--|--|--|
| Datum: _____<br><br>Anforderung:<br><input type="checkbox"/> Laktose-Intoleranz<br><input type="checkbox"/> Bakt. Dünndarm-Besiedlung<br><input type="checkbox"/> Sonstiges (z. B. orozökale Transitzeit, Fructose, Sorbit) | <input type="checkbox"/> Allgemeinpatient <input type="checkbox"/> Wahlleistung/Selbstzahler<br><table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">AV.-Nr.</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Klinik</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">Station</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> Name: _____<br>Vorname: _____<br>Geb.-Datum: _____<br>Straße: _____<br>PLZ, Wohnort: _____<br>Krankenkasse: _____ | AV.-Nr. | Klinik | Station |  |  |  |
| AV.-Nr.   | Klinik  | Station |        |         |  |  |  |
|   |   |         |        |         |  |  |  |

Klin. Angaben: z. B. Grundkrankheit, Voroperationen am Magen-Darmtrakt

Abdominelle Symptomatik: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Belastung mit \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_

|                             |   |    |    |    |     |  |  |
|-----------------------------|---|----|----|----|-----|--|--|
| Zeit (Min.)                 | 0 | 30 | 60 | 90 | 120 |  |  |
| BZ (mg/dl)                  |   |    |    |    |     |  |  |
| H <sub>2</sub> -Konz. (ppm) |   |    |    |    |     |  |  |

Befund: Laktose-Intoleranz:     nein     ja  
 Bakt. Dünndarm-Besiedlung:     nein     ja  
 Sonstiges:    siehe Beurteilung

Beurteilung: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

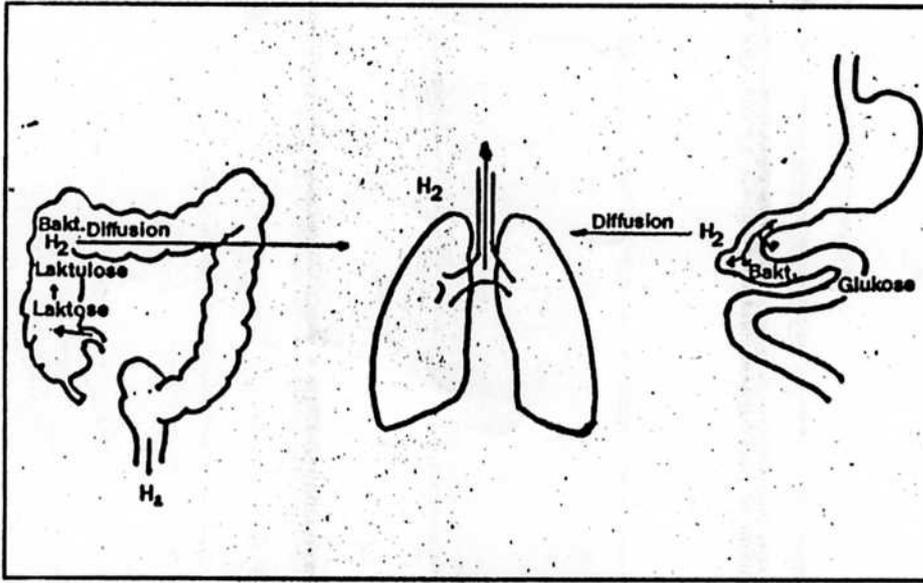


Abb. 1 Prinzip der atemanalytischen Funktionstests: Bakterielle Spaltung von Kohlenhydraten bei Überbesiedlung des proximalen Dünndarmabschnittes einerseits, Substratübertritt in das bakterienbesiedelte Kolon andererseits. Das Gas wird partiell resorbiert und geht in die Exhalationsluft über (Schema modifiziert nach Lemboke und Caspary).

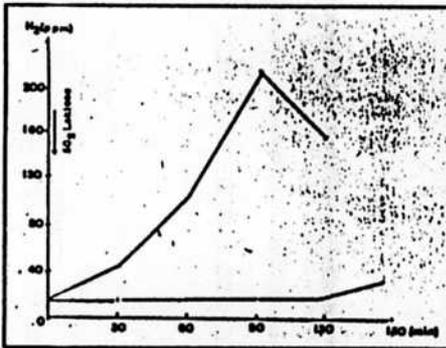


Abb. 2 Nachweis der Laktose-Malabsorption bei einem Patienten mit Laktasemangel

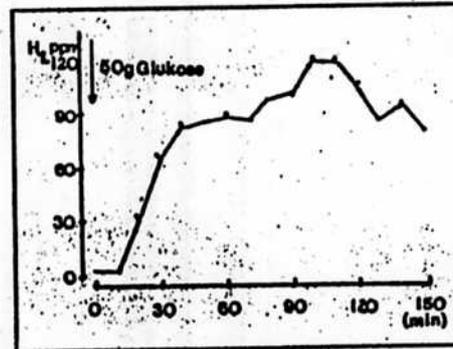


Abb. 4 Schema einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms bei einem Patienten mit raschem Anstieg der  $H_2$ -Konzentration in der Ausatemluft nach Gabe von 50 g Glukoselösung.

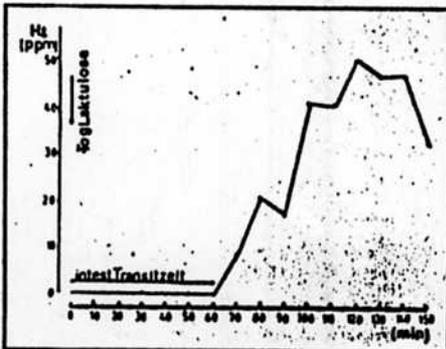


Abb. 3 Darstellung der oroökalen Transitzeit nach Laktulosegabe. Der Beginn des  $H_2$ -Konzentrationsanstiegs in der Exhalationsluft zeigt die Ankunft der Laktuloselösung im bakterienbesiedelten Zökum an.

Abb. 4, a) - c)

25.02.94  
GASTROENTEROLOGISCHE  
FUNKTIONSUNTERSUCHUNGEN

Dr. Dr. Steurer  
6. Med. Klinik  
Städt. Klinikum Nürnberg Non  
Flurstr. 17, 90419 Nürnberg

1)

(  $H_2$ -Test, Langzeit-pH-Metrie, Ösophagus-Manometrie )

1)  $H_2$  - ATEMTEST

Der  $H_2$ -Atemtest hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von Patienten mit Diarrhoe, Meteorismus, Flatulenz, Übelkeit und anderen uncharakteristischen abdominalen Symptomen.

Das Prinzip der  $H_2$ -Exhalationsteste beruht auf der Bildung von Wasserstoff durch bakterielle Verstoffwechslung eines zugeführten Zuckers ( z.B. Laktose, Glucose, Lactulose ) im Gastrointestinaltrakt. Bei Malabsorption eines Zuckers (z.B. Laktose) oder Gabe eines nicht resorbierbaren Kohlehydrates (z.B. Lactulose) entsteht unter anderem  $H_2$  im Colon. Bei der bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms wird Wasserstoff bereits im Dünndarm gebildet. Ein Teil der gebildeten Gase, ca. 21 % des Wasserstoffes gelangt über Diffusion durch die Colon- oder Dünndarm-Schleimhaut ins Blut und über den Lungenkreislauf in die Alveolarluft. Wegen der geringen Löslichkeit des Wasserstoffes im Blut erfolgt eine praktisch vollständige Clearance des  $H_2$  bei einmaliger Lungenpassage.  $H_2$  wird von keinem Organ unseres Körpers, lediglich von Anaerobiern im Colon bzw Dünndarm gebildet. In der atmosphärischen Luft existiert  $H_2$  nur als Spurengas (  $\leq 0,05$  ppm ). Somit ist der Nachweis von  $H_2$  in der Ausatemluft direkt mit der bakteriellen Fermentation von Kohlehydraten im Darm korreliert. Nachdem die  $H_2$ -Konzentration in der Atemluft innerhalb von 4 - 10 Minuten nach Eintritt von Zuckermolekülen in das Zökum ansteigt, spielt die Zeit von bakterieller Produktion, Diffusion, Zirkulation und Abatmung von Wasserstoff eine vernachlässigbare Rolle. Der  $H_2$ -Atemtest eignet sich deshalb als Resorptionstest und zur Messung der oro-zökalen Transitzeit (Abb. 1).

Die Bestimmung der endexpiratorischen  $H_2$ -Konzentration erfolgt über ein T-Mundstück auf einer luftdichten 20 ml - Plastik-Einmalspritze. So können 20 ml Atemluft am Ende der forcierten Expiration zu bestimmten Testzeiten angesaugt werden. Die Probe muß dann entweder sofort gemessen oder luftdicht verschlossen werden, falls mehrere Messungen kurz hintereinander erfolgen

a)

und später ausgewertet werden. Diese sog. "Single breath"-Technik liefert zuverlässige reproduzierbare Ergebnisse.

In unserer Klinik wird die  $H_2$ -Konzentration in ppm über ein einfach zu handhabendes, allerdings relativ großes Gerät der Firma GMI mit einer elektrochemischen Meßzelle mit 3 Elektroden gemessen (Abb. 2). Diese Meßzelle ist hochselektiv für  $H_2$  und zeigt den Meßwert der Probe digital nach einigen Sekunden an. Die Kalibration und Wartung ist einfach, ein ambulanter Einsatz möglich. Inzwischen gibt es auch kleinere transportable Meßgeräte. Bei unserem Gerät existieren 2 Meßbereiche von 0 - 50 ppm und von 0 - 250 ppm  $H_2$ . Die Empfindlichkeit beträgt 2 ppm bei einer Präzision von 1 ppm bei Werten unter 50 ppm. Der Variationskoeffizient beträgt 6-11 %.

Testvoraussetzungen (s. Abb. 3):

1. Patient muß mindestens 12 Std nüchtern sein
2. Patient darf während des Testes und mindestens 12 Std vorher nicht rauchen
3. keine Antibiotika-Therapie
4. resorptionsverzögernde Substanzen und Antidiarrhoika mindestens 3 Tage vorher absetzen
5. keine blähenden, kohlehydratreichen oder ballaststoffreichen Mahlzeiten am Vortag ( z.B. Bohnen, weizenmehltreiche Speisen )

Test-Durchführung:

Zunächst wird eine endexpiratorische "Leerwert"-Probe vom Patienten genommen. Dann erfolgt die Gabe des Testzuckers in weitgehend isotonischer Lösung. Danach erfolgen beim Test mit Laktose bzw. Glucose Messungen nach 30, 60, 90 Minuten und eventuell weitere Messungen nach jeweils 30 Min. Zusätzlich wird zu jedem Zeitpunkt ein Blutglucose-Wert mittels Stix ( Accutrend<sup>R</sup> ) bestimmt. Beim Test mit Lactulose werden zu den Zeitpunkten 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 und 120 Minuten nur die  $H_2$ -Werte bestimmt.

Mögliche Störfaktoren beim Test: (s. Tab. 1)

- sog. " $H_2$ -Nonproducer" :  
Bei 4 - 27 % der Patienten bzw gesunder Personen kommt es zu keinem endexpiratorischen  $H_2$ -Anstieg. Bei diesen Probanden liegt eine veränderte Darmflora mit  $H_2$ -metabolisierenden Bakterien bzw fehlender  $H_2$ -Bildung vor. Hier ist kein verwertbares Ergebnis zu erhalten.

Auch bei diesen seltenen KH-Intoleranzen ist ein Nachweis mit Hilfe des  $H_2$ -Atemtestes möglich.

### c) $H_2$ - ATEMTEST MIT GLUCOSE

Er wird zum Nachweis einer pathologischen bakteriellen Dünndarm-Besiedlung mit vermehrter Keimzahl und Verschiebung des bakteriellen Spektrums hin zu gramnegativen und anaeroben Stämmen eingesetzt.

Der nüchtern Patient erhält 50 g Glucose in 300 ml Wasser oder ungesüßtem Tee. Normalerweise wird diese Glucosemenge vollständig im Dünndarm resorbiert und führt zu keiner  $H_2$ -Freisetzung.

Bei Anwesenheit glucose-metabolisierender Bakterien im Dünndarm (z.B. bei Z.n. Magenresektionen, Fistelbildungen, Dünndarm-Divertikeln, Syndrom der blinden Schlinge, Darmstrikturen, Infiltration des Mesenteriums, intestinaler Pseudoobstruktion, diabetischer Enteropathie, Sklerodermie, Immunglobulinmangel-Syndrome) tritt ein meßbarer  $H_2$ -Anstieg innerhalb von 2 Std auf, meistens bereits nach 15 - 60 Minuten. Die Messungen von  $H_2$ -Wert und BZ erfolgen vor Glucosegabe (0 Min) und 30, 60, 90, 120 Minuten danach.

Eventuell erfolgen zusätzliche Messungen nach 15 und 45 Minuten. Ein  $H_2$ -Anstieg größer 20 ppm über dem Basalwert gilt als pathologisch. Die Test-Sensitivität wird mit 93%, die Spezifität mit 78 % angegeben.

Falsch positive Ergebnisse finden sich bei schneller Magen-Entleerung und rascher Dünndarm-Passage, falsch negative Ergebnisse bei " $H_2$ -Nonproducers" sowie nach vorausgegangener Antibiotika-Therapie. Ein negatives Testergebnis schließt nicht in jedem Fall eine bakterielle Fehlbesiedlung aus.

Die Therapie erfolgt mit Tetracyklinen oral.

Alternativ stehen Metronidazol, Clindamycin, Lincomycin, Chloramphenicol zur Verfügung.

Gelegentlich sind operative Korrekturen erforderlich.

### d) $H_2$ - ATEMTEST MIT LACTULOSE

Er dient zur Bestimmung der oro-zökalen Transitzeit.

Die nicht resorbierbare Lactulose wird im Colon bakteriell verstoffwechselt und führt 4 - 10 Mi. nach Übertritt vom Ileum

ins Zökum zu einem H<sub>2</sub>-Anstieg in der Ausatemluft.

Wir führen den Test mit 25 ml Lactulose ( 16,25 g ) in 300 ml Wasser durch. Zu den Zeitpunkten 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 und 120 Min. wird H<sub>2</sub> endexpiratorisch gemessen. Ein 100 %iger Anstieg über den Basalwert gilt als Kriterium.

Die gemessene Transitzeit ist abhängig von der gegebenen Lactulosemenge und der Osmolarität der Lösung (verschiedene Normwerte, keine einheitliche Definition). Die im H<sub>2</sub>-Test bestimmte Transitzeit stimmt auch nicht mit anders gemessenen Zeiten, z.B. nach radioaktiv markierter Standardmahlzeit, überein.

Die ermittelten Normwerte liegen zwischen 60 und 90 Minuten.

So finden sich verkürzte oro-zökale Transitzeiten bei Postgastrektomie-Diarrhoe, Kurzdarm-syndrom, ausgedehnten Dünndarmresektionen, entero-colischen Fisteln, Hyperthyreose, C-Zell-Karzinom der Schilddrüse und auch bei manchen Patienten mit Colon irritabile.

Bei diabetischer Neuropathie ohne Diarrhoe, schwerer tropischer und einheimischer Sprue und Achlorhydrie nach H<sub>2</sub>-Blockergabe ist die Mund-Zökum-Zeit verlängert. Diabetische Füll- und Quellmittel (Pektin,Guar) verlängern ebenfalls die Transitzeit, während Kleie eher verkürzend wirkt.

Eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms kann nicht immer ausgeschlossen werden. Deshalb ist oft ein zusätzlicher H<sub>2</sub>-Test mit Glucose erforderlichlich.

Im allgemeinen hat sich als Screeningtest bei chronischen oder rezidivierenden Diarrhoen der H<sub>2</sub>-Test mit Laktose bewährt.

Je nach Anamnese und klinischen Beschwerden werden die H<sub>2</sub>-Teste mit Glucose und Lactulose eingesetzt.

Selten muß an die anderen Kohlenhydrat-Intoleranzen gedacht werden.

3 Test-Beispiele zeigt Abb. 4 a) bis c).

- Aus der Mundhöhle stammende mitverschluckte Bakterien können zu einem frühzeitigem  $H_2$ -Anstieg führen. Es empfiehlt sich deshalb vor Testbeginn eine gründliche Mundspülung, z.B. mit 1% - Chlorhexidin-Lösung.
- Im Einzelfall ist die Unterscheidung zwischen Kohlenhydrat-Malabsorption und bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms nicht möglich.
- Hohe  $H_2$ -Nüchternwerte finden sich bei
  - Pneumatosis cystoides intestinalis (selten)
  - nach Nikotinkonsum
  - nach kohlehydratreichen oder blähenden Speisen am Vortag
  - bei einer Nüchternphase von weniger als 12 Std
- Falsch niedrige  $H_2$ -Werte können auftreten bei
  - vermehrter körperlicher Aktivität während des Testes
  - Hyperventilation
  - mechanischen Reinigungseinläufen bzw Abführmaßnahmen
  - z.T. bei Diarrhoen
  - Permeabilitätsstörungen des Darmes
  - unter Antibiotika-Therapie
  - unter resorptionsverzögernder Diät bzw Gabe von resorptionsverzögernden Medikamenten (Acarbose, Guar, Pektin)
  - Änderungen des normalerweise neutralen Stuhl-pH ( zum Sauren oder Alkalischen )

a)  $H_2$  - ATEMTEST MIT LAKTOSE

Er dient zum Nachweis einer Laktose-Intoleranz. Der nüchterne Proband erhält 50 g Laktose in 300 ml Wasser oder ungesüßtem Tee zum Trinken. Zu den Zeitpunkten 0 (vor Laktosegabe), 30, 60, 90 und evt. 120 Min. werden  $H_2$ - und BZ-Werte bestimmt. Ein  $H_2$ -Anstieg um mehr als 20 ppm innerhalb von 2 Stunden bei gleichzeitigem BZ-Anstieg um weniger als 20 mg/dl wird als pathologisch gewertet. Die Sensitivität und Spezifität betragen 100 % bei Laktasemangel. (s. Tab. 2 )

Ursachen für eine Laktose-Intoleranz sind:

- ein angeborener Laktase-Mangel ( autosomal-rezessiv vererbt, Synthesestörung des Laktase-moleküls, bisher nur ca. 10 Fälle beschrieben)
- die Laktose-Intoleranz des Erwachsenen (Laktase-Aktivität vermindert)
- sekundärer Laktase-Mangel bei Dünndarm-Erkrankungen (z.B. M. Crohn, Sprue, Lamblia-sis, akute Enteritis)

- relativer Laktasemangel bei schneller Dünndarmpassage  
(z.B. nach Dünndarm- oder BII - Resektionen)

Die Häufigkeit der Laktose-Intoleranz vom Erwachsenentyp zeigt deutliche regionale Unterschiede. Die Prävalenz für Deutschland wird mit 5-20%, für Europiden mit 2,6-30% und für die nicht weiße Bevölkerung mit 70-100% angegeben. Es gibt jedoch Personen, die bei nachgewiesenem pathologischen Test keine Symptome aufweisen. In der Regel gilt, daß Personen mit pathologischem Test erst nach mehr als 20 g oral aufgenommener Laktose (etwa 2 Glas Milch) Symptome in Form von Diarrhoe, Meteorismus, Flatulenz, Übelkeit oder Bauchkrämpfen entwickeln, da zuvor die Kompensationsmechanismen des Colon in Form von Fermentation der im Dünndarm nicht assimilierten Laktose und anschließender Aufnahme der Endprodukte dieses Prozesses noch ausreichen.

Die Laktase ist das am frühzeitigsten in seiner Aktivität verminderte Enzym bei exogenen und endogenen Störungen der Darmfunktion. Insofern handelt es sich um einen sensiblen Marker für eine gestörte Dünndarmfunktion. Der  $H_2$ -Test sollte deshalb möglichst bald im diagnostischen Stufen-Schema eingesetzt werden.

Zum Ausschluß eines sekundären oder relativen Laktase-Mangels sind weitere gastroenterologische Untersuchungen wie Endoskopien mit Histologien, Stuhldiagnostik, Sonographie, Röntgen (Sellek) etc. erforderlich.

Bei nachgewiesener Laktose-Intoleranz wird den Patienten eine lactosearme Diät empfohlen. Die Aufklärung durch eine Diätassistentin hat sich als sinnvoll erwiesen. Milchprodukte mit "eigener" Fermentation der Laktose, z.B. Joghurt, oder verzögerter Darmpassage, z.B. Kakao, werden in der Regel bei der Erwachsenenform in normaler Menge gut vertragen.

## b) SELTENE KOHLENHYDRAT - INTOLERANZEN

- 1) Saccharose - Isomaltose - Intoleranz  
(autosomal rezessiv; 0,2% Nordamerikaner (Europäer), 10% Eskimos)
- 2) Trehalose - Intoleranz (verminderte Enzymaktivität, nur 3 Fälle dokumentiert)
- 3) Glucose - Galaktose - Intoleranz  
(autosomal rezessiv; Carrierdefekt in verschiedenen Manifestationsformen; selten)
- 4) Fructose - Intoleranz (Carrierdefekt, bisher nur 4 Fälle dokumentiert)
- 5) Sorbit - Intoleranz

# Wasserstoff-(H<sub>2</sub>)-Exhalationstests – Methoden für die Praxis

W. Bornschein

## Zusammenfassung

Aufgrund der Literatur und eigener Erfahrung eignen sich Wasserstoff-(H<sub>2</sub>)-Exhalationstests aufgrund ihrer Praktikabilität (nichtinvasive, kostengünstige Methoden) und aufgrund ihrer diagnostischen Aussagefähigkeit (Sensitivität, Spezifität) zum Einsatz in der Fachpraxis. Während der Laktose-Atemtest zur Diagnose des Laktasemangels heute das beste Verfahren darstellt, ist der Glukose-Atemtest zur Ermittlung einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms noch Gegenstand der Diskussion. Der Laktulose-Atemtest zur Ermittlung der orozökalen Passagezeit besitzt in der Praxis nur eine geringe Bedeutung, kann jedoch bei spezieller Fragestellung (z. B. Verdacht auf funktionelle Diarrhoe) von Bedeutung sein.

**Schlüsselwörter:** H<sub>2</sub>-Atemtest, bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, Laktasemangel, Ermittlung der orozökalen Passagezeit

## Summary

According to the literature as well as to own experience hydrogen breath tests seem to be suitable for a gastroenterologist's practice because of their practicability (this means non invasive and cheap methods) and their diagnostic relevance (sensitivity, specificity). Although hydrogen breath test with lactose is now the best way for diagnosis of lactose intolerance, hydrogen breath test with glucose as a mean of investigation of small-bowel bacterial overgrowth still is subject to discussion. Lactulose hydrogen breath test in order to estimate small bowel transit time is of minor importance in gastroenterologist's practice. Yet at special questions it still may be of relevance (e. g. suspicion of functional diarrhea).

**Key words:** Hydrogen breath test, lactase deficiency, small bowel bacterial overgrowth, small bowel transit time

## Einleitung

Bei der Passage nicht resorbierbarer Kohlenhydrate in den Dickdarm resultiert bei den meisten Individuen durch Anaerobierfermentation eine Wasserstoffproduktion. Dieser Wasserstoff (H<sub>2</sub>) gelangt durch Diffusion in das Kapillarblut der Darmschleimhaut und unterliegt aufgrund geringer Löslichkeit im Blut einer praktisch vollständigen Clearance bei einmaliger Lungenpassage (1, 2). Für verschiedene Zucker ist eine

lineare Korrelation der H<sub>2</sub>-Exhalation mit der ins Kolon eingetretenen Substratmenge nachgewiesen (3, 4). Bei H<sub>2</sub>-atemanalytischen Tests (H<sub>2</sub>-Tests) wird diese H<sub>2</sub>-Konzentration in der Exhalationsluft nach oraler Verabreichung eines Kohlenhydrates in Form von diskontinuierlichen Serienmessungen endexpiratorischer »single breath« bestimmt (5). Bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und vorzeitiger bakterieller Degradation (6) von Gluko-

se kommt es zu einem raschen Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration in der Exhalationsluft. Wenn Laktose und Laktulose beim Laktasemangel (7) bzw. bei Bestimmung der orozökalen Transitzeit (8) das Zökum erreichen, manifestiert sich die bakterielle Spaltung dieser Zucker in einem späteren atemanalytischen H<sub>2</sub>-Anstieg (Abb. 1). Die sichere Beurteilung erfordert Erfahrung in der Methodik.

## Praktische Einsatzmöglichkeiten der H<sub>2</sub>-Exhalationstests

Folgende Indikationen haben sich in letzter Zeit besonders herauskristallisiert: Primäre Enzymdefekte des Kohlenhydratstoffwechsels, in der Inneren Medizin vorwiegend der Laktasemangel, die Bestimmung der Mund-Zökum-Zeit im Rahmen von Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltrakts, die Erfassung bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und eventuell die Malabsorption komplexer Kohlenhydrate im Rahmen der Dyspepsie-Diagnostik (11). Die Durchführbarkeit der H<sub>2</sub>-Atemgasanalyse ist seit Einführung leicht zu handhabender Geräte, welche eine elektrochemische Meßtechnik verwenden (12), auch in der Praxis möglich geworden (13). Die Geräte sind mit einer Empfindlichkeitsschwelle von 2 ppm hinreichend genau (16). Nach vorheriger Eichung wird in Intervallen von 10 bis 20 Minuten über 2 bis 12 Stunden nach Substratgabe (Glukose, Laktose, Laktulose) die maximale H<sub>2</sub>-Konzentration in der Ausatemluft bzw. in einer endexpiratorischen alveolären Luftprobe, die in einer handelsüblichen Peritusorspritze gesammelt wird, bestimmt (13). Die Variationskoeffizienten liegen zwischen 6 und 11% (5, 14, 18). Gewertet wird

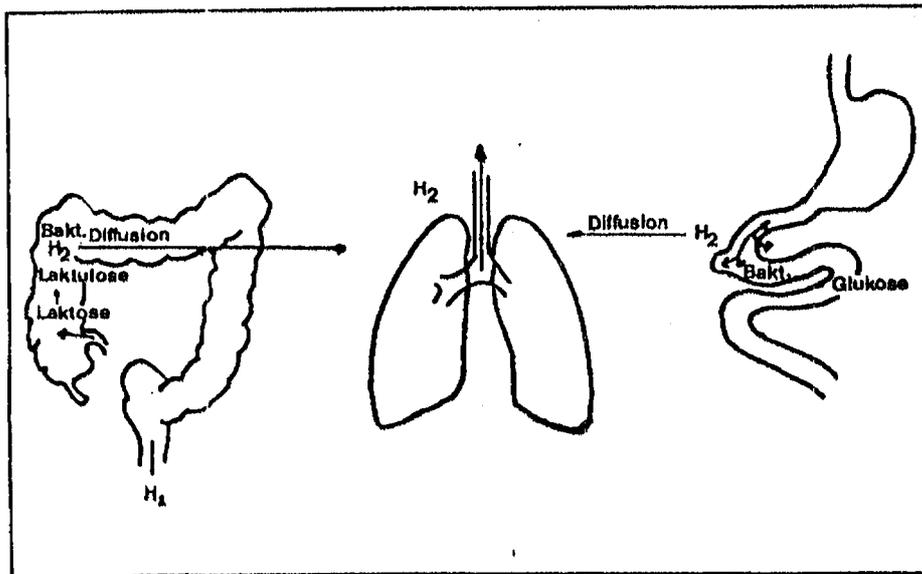


Abb. 1 Prinzip der atemanalytischen Funktionstests: Bakterielle Spaltung von Kohlenhydraten bei Überbesiedlung des proximalen Dünndarmabschnittes einerseits, Substratübertritt in das bakterienbesiedelte Kolon andererseits. Das Gas wird partiell resorbiert und geht in die Exhalationsluft über (Schema modifiziert nach Lembcke und Caspary).

entweder der rasche Wasserstoffkonzentrationsanstieg (14, 19, 20, 21) 20 ppm über basal oder die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (22, 23). Eine Eichung des Gerätes mit reinem Wasserstoffgas unmittelbar vor einer H<sub>2</sub>-Analyse ist stets erforderlich (17, 22).

### Störfaktoren bei der Anwendung der H<sub>2</sub>-Atemtests

Das Problem des »H<sub>2</sub>-Nonproducers«: Nach Angaben der Literatur kommt es in 4 bis 27% von Normalpersonen und Patienten (3, 24) zu keinem endexpiratorischen H<sub>2</sub>-Anstieg. Dies kann durch eine spezielle, nicht H<sub>2</sub>-bildende Bakterienflora bedingt sein, wie es Versuche von Fäzeshomogenatinkubation mit Zuckerlösungen nahelegen (3, 8, 15). Diese Methode beweist jedoch nicht das Fehlen von H<sub>2</sub>-produzierenden Keimen im Dünndarm bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms. Andere Faktoren: Vermehrte körperliche Aktivität während des Tests (9), Hyperventilation (9), Permeabilitätsstörungen (25), mechanische Reinigungseinläufe (26), Antibiotikatherapie (4) und

Diarrhoe (11) sind als Ursache falsch niedriger H<sub>2</sub>-Exhalationswerte zu beachten.

Hohe H<sub>2</sub>-Nüchternexhalation: Bei Pneumatosis cystoides intestinalis finden sich hohe H<sub>2</sub>-Nüchternexhalationswerte (27). Daneben wird die basale H<sub>2</sub>-Exhalation vor allem durch die Latenzzeit der letzten Nahrungseinnahme beeinflusst (3). Die Malabsorption komplexer Kohlenhydrate, vor allem Bohnen, aber auch Mehle, besonders aus Weizen, können erhöhte H<sub>2</sub>-Exhalationswerte über 18 Stunden hinaus ergeben (28). Patienten, die vor der Untersuchung geraucht haben, zeigen ebenfalls fast konstant erhöhte Werte (9, 10).

Der kurzfristig frühe H<sub>2</sub>-Anstieg: Er ist bedingt durch verschluckten, im oropharyngealen Bereich durch Anaerobierfermentation von Kohlenhydratresten entstehendem H<sub>2</sub> (9, 15). Vor Durchführung des H<sub>2</sub>-Atemtests ist deshalb ein zwei- bis dreiminütiges Spülen und Gurgeln mit 1%iger Chlorhexidinlösung erforderlich (9).

### Laktase-Mangel

Der Laktasemangel ist definiert als ein

erniedrigter Enzymspiegel im Bürstensaum des Dünndarms, gemessen am bioptischen Material (29). Eine erniedrigte Laktaseaktivität tritt beim erwachsenen Mitteleuropäer in 10 bis 15% auf (30). Sie wird autosomal vererbt und ist zu unterscheiden vom Laktasemangel (Alaktasie) bei Kindern (31, 32, 33). Davon unabhängig kann eine Laktase-Malabsorption durch multiple Faktoren, vorwiegend jedoch durch eine zu rasche Dünndarmpassage auftreten (31). Mit Enzymwerten im Biopsiematerial als Vergleichsgröße zeigten Newcomer et al. für den Laktose-H<sub>2</sub>-Atemtest eine 100%ige Sensitivität und Spezifität (34). Die Sensitivität der oralen Laktose-Toleranz-Tests mit Glukosemessung im Serum betrug dagegen nur 76%, die Spezifität 96% (34). Eine ähnlich hohe Präzision des Laktose-Atemtests wird von Levitt, Bond et al. (7) mitgeteilt. Unterschiede in der verabreichten Laktosemenge (zwischen 12 und 50 g) haben sich auf die diagnostische Treffsicherheit nicht ausgewirkt (35, 36, 37).

Nach den eingangs erwähnten Bemerkungen ist zu beachten, daß mit dem H<sub>2</sub>-Exhalationstest nicht nur der Laktasemangel, sondern auch die seltenere Laktose-Malabsorption erfaßt werden (3, 38). Cochet et al. fanden bei 5 von 42 Patienten mit normaler Laktaseaktivität einen »falsch pathologischen« Atemtest (39). Als Ursache wird eine bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms und eine zu rasche Passage (nach Vagotomie) diskutiert (39). Wildgrube und Classen beschrieben bei 6 Probanden mit bioptisch gesicherter normaler Laktaseaktivität und funktionellen Störungen des Darmes eine pathologische Wasserstoffexhalation (22). Durch nachfolgenden Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtest und Ermittlung der oroökalen Transitzeit bzw. durch Glukose-H<sub>2</sub>-Exhalationstest (siehe später) können eine zu rasche Dünndarmpassage und eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms als Ursache der Laktose-Malabsorption nachgewiesen werden (3, 8, 14). Dies hat jedoch in den meisten Fällen keine praktische Bedeutung. Zu beachten ist, daß die H<sub>2</sub>-Ex-

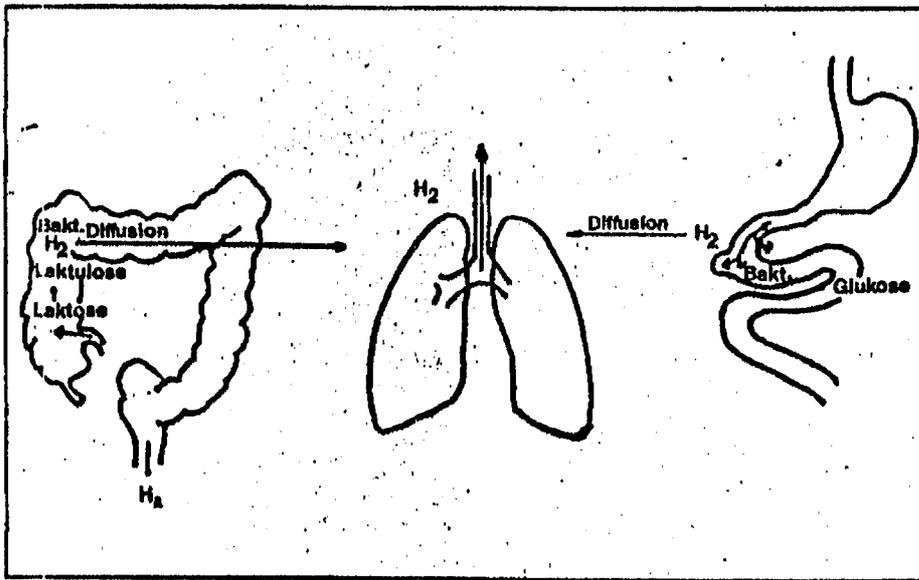


Abb. 1 Prinzip der atemanalytischen Funktionstests: Bakterielle Spaltung von Kohlenhydraten bei Überbesiedlung des proximalen Dünndarmabschnittes einerseits, Substratübertritt in das bakterienbesiedelte Kolon andererseits. Das Gas wird partiell resorbiert und geht in die Exhalationsluft über (Schema modifiziert nach Lemboke und Caspary).

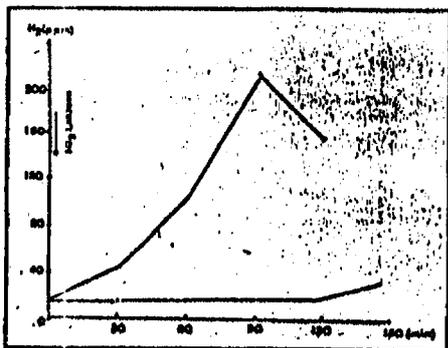


Abb. 2 Nachweis der Laktose-Malabsorption bei einem Patienten mit Laktasemangel.

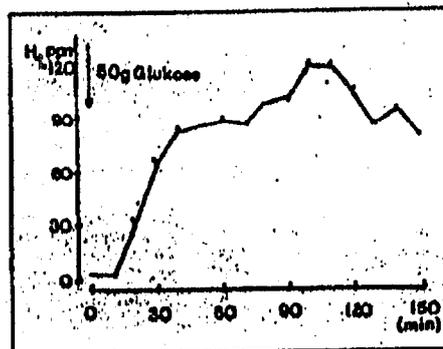


Abb. 4 Schema einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms bei einem Patienten mit raschem Anstieg der  $H_2$ -Konzentration in der Ausatemluft nach Gabe von 50 g Glukoselösung.

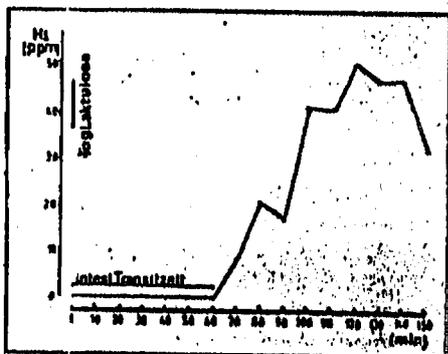


Abb. 3 Darstellung der oroökalen Transitzeit nach Laktulosegabe. Der Beginn des  $H_2$ -Konzentrationsanstiegs in der Exhalationsluft zeigt die Ankunft der Laktuloselösung im bakterienbesiedelten Zökum an.

Abb. 4, a) - 21

halation nach Gabe von Laktoselösung meist deutlich höher als die H<sub>2</sub>-Exhalation einer der Laktosemenge äquivalenten Menge Vollmilch ist. Offensichtlich ist dies bedingt durch die unterschiedliche Magenentleerung (40). Kakaogetränke mit Zusatz von Faserstoffen mit noch höherer Osmolarität und demselben Laktosegehalt wie Vollmilch können die klinischen Auswirkungen des Laktasemangels deutlich reduzieren (41). Dies hängt vermutlich mit Osmorezeptoren im Dünndarm zusammen, die die Laktosepassage im Jejunum steuern (40).

Folgende praktische Durchführung des Tests hat sich bewährt: 50 g Laktose werden in isotoner Lösung verabreicht und die endexpiratorische Wasserdampfkonzentration alle 10 Minuten über 2 Stunden bestimmt. Ein Anstieg von mehr als 20 ppm über den Basalwert beweist einen Laktasemangel (5, 19, 34) (Abb. 2). Dies ist meist nach 20 bis 60 Minuten der Fall (34). Der Test kann dann vorzeitig beendet werden (22). Gemessen wird nach 12stündiger Fastenperiode und 14stündiger Kohlenhydratkarenz (23).

Die praktische Bedeutung des Laktose-H<sub>2</sub>-Atemtests liegt im raschen, unkomplizierten und einfachen Erfassen dieser Enzymmangel- und Kohlenhydrat-Malabsorptionszustände, die aufgrund der gasbedingten Beschwerden häufig als »irritabler Darm« verkannt werden (38, 42, 43, 44, 45, 46, 47).

### Bestimmung der Mund-Zökum-Transitzeit

Der H<sub>2</sub>-Atemtest nach Gabe von Laktulose findet bei Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltrakts seine Anwendung (14) (Abb. 3). Die durch H<sub>2</sub>-Analyse ermittelten Mund-Zökum-Transitzeit-Werte korrelierten nach Untersuchungen von Bond et al. mit Polyäthylenglykol-Bestimmungen an der Ileozökalklappe (3). Allerdings hängt die atemanalytisch gemessene Transitzeit von der applizierten Laktulosemenge (3) und der Osmolarität der Laktuloselösung ab (48). Auch korreliert die mit Laktulose-H<sub>2</sub>-Atemtest bestimmte Transitzeit-Messung nicht mit der

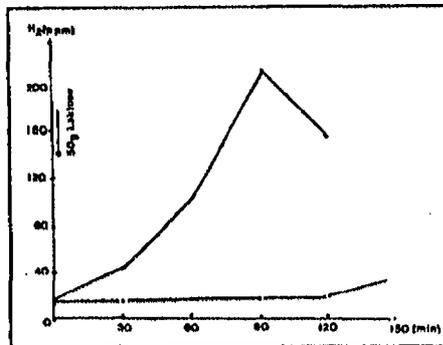


Abb. 2 Nachweis der Laktose-Malabsorption bei einem Patienten mit Laktasemangel

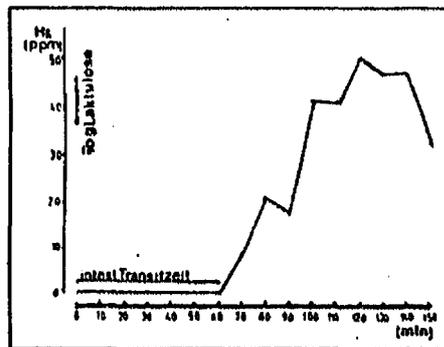


Abb. 3 Darstellung der oro-zökalen Transitzeit nach Laktulosegabe. Der Beginn des H<sub>2</sub>-Konzentrationsanstiegs in der Exhalationsluft zeigt die Ankunft der Laktuloselösung im bakterienbesiedelten Zökum an.

ermittelten Mund-Zökum-Zeit nach radioaktiv markierter Standardmahlzeit (49). Die mit 10 g Laktuloselösung ermittelten Mund-Zökum-Transitzeiten bei gesunden Probanden liegen bei guter Übereinstimmung der einzelnen Untersucher zwischen 70 und 80 Minuten (22, 50, 51). Verschiedene Untersucher betonen den Wert des Laktulose-Atemtests bei der Ermittlung funktioneller, das heißt durch Gastrektomie oder durch zu rasche Dünndampassage hervorgerufener chronischer Diarrhoe (51). So lag nach Bond und Levitt die Mund-Zökum-Transitzeit bei Postgastrektomie-Diarrhoe bei ca. 35 Minuten, während beschwerdefreie Patienten nach Magenresektion eine normale Transitzeit aufwiesen (51). Metz et al. (52) fanden bei Diarrhoe, bedingt durch medullären Schilddrüsen-

tumor und durch Hyperthyreose, Corlett et al. (53) bei »irritablen Darm« ebenfalls eine beschleunigte Mund-Zökum-Transitzeit. Ausgeprägt kurze Passagezeiten wurden auch beim short-bowel-Syndrom und nach ausgedehnter distaler Dünndarmresektion gefunden (14). Bei diabetischer Neuropathie (50) und Achlorhydrie nach H<sub>2</sub>-Blockergabe (54) scheint dagegen die oro-zökale Transitzeit verlängert zu sein. Den gleichen Effekt haben einige diätetische Füll- und Quellmittel (Pektin, Guar) während Kleie die Passagezeit eher verkürzt (55).

Praktisch wird so verfahren, daß der nüchterne Proband nach Messung des basalen Wasserstoffs 10 g Laktulosesirup erhält. Danach wird alle 15 Minuten bis zum erfolgten Übertritt der Laktulose ins Zökum gemessen. Empfohlen wurde als Kriterium ein 100%iger Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration über den Basalwert (22) oder ein 50%iger H<sub>2</sub>-Anstieg über den Mittelwert von 90 und 120 Minuten nach Testmahleinnahme (54). Allgemein gültige Kriterien für den exakten Zeitpunkt des Laktuloseübertritts ins Zökum fehlen bisher. Mehrere Autoren fanden im intraindividuellen Vergleich reproduzierbare Daten (3, 50). Eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms mit vorzeitiger bakterieller Spaltung des Substrats im Dünndarm kann nicht immer sicher ausgeschlossen werden (14, 22).

### Bakterienfehlbesiedlung des Dünndarms

Im Rahmen der Differentialdiagnose des Malabsorptionssyndroms oder der chronischen Diarrhoe oder bei beiden spielt die pathogene Bakterienbesiedlung des Dünndarms eine Rolle (56). Die bisher als Standardnachweis geltende Keimzählung des steril über eine Sonde entnommenen Jejunalsekrets aus dem proximalen Jejunum ist unsicher geworden, nachdem verschiedene Autoren gezeigt haben, daß die pathogene Dünndarmflora im oberen Gastrointestinaltrakt diskontinuierlich verteilt ist und somit die unilokuläre Aspiration zu falsch negativen Ergebnissen

führen kann (57, 58). Somit ist zumindest theoretisch zu erwarten, daß durch Atemtests, besser als durch eine einzelne Bakterienkultur, eine pathogene Dünndarmfehlbesiedlung identifizierbar wird, da die normale Dünndarmflora kaum zur H<sub>2</sub>-Bildung fähig ist (2), andererseits H<sub>2</sub> im Dünndarm rascher als im Kolon resorbiert wird (59). Die meisten Untersuchungen mit H<sub>2</sub>-Atemtests wurden mit dem Intestinalaspirat an einer Stelle aus dem oberen Jejunum verglichen (6, 60, 61, 62, 63). Ebenso verhält es sich mit den sog. C<sup>14</sup>-Gallensäuren-Tests (64). Die Spezifität dieses C<sup>14</sup>-Glykocholat-Tests wird im Gegensatz zu älteren Mitteilungen als relativ gering eingestuft (65). Auch die Sensitivität ist nach verschiedenen Untersuchungen mit 65 bis 70% nicht akzeptabel (65, 66, 67). Der 1gC<sup>14</sup>-D-Xylose Test wird unterschiedlich beurteilt (56, 64). Er ist jedoch aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit für die Praxis nicht geeignet. Die Spezifität des Laktulose-Atemtests wird heute (22, 68) mit modernen Vergleichsmethoden, im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (69) als eher mittelmäßig eingeschätzt, da es nicht immer möglich ist, die bakterielle Laktulosespaltung im Dünndarm von der normalerweise auftretenden H<sub>2</sub>-Bildung im Kolon zu differenzieren (14, 22). Durch eine Kombination mit szintigraphischer Bestimmung der Dünndarm-Transitzeit (99 mTc-DPTA) ergab sich allerdings eine verbesserte Testspezifität (61).

Am häufigsten propagiert wurde der Glukose-Atemtest (6, 32, 62, 63, 64) (Abb. 4). Unklar ist bisher noch die optimale Methodik. Verschiedene Autoren führen den Test mit 50 g Glukose durch (6, 62, 63). Die Sensitivität und Spezifität des Tests wird hierbei mit ca. 80% angegeben (62, 63). Andere fanden eine bessere Testpräzision bei Verwendung von 80 g Glukose (21, 64). Während die meisten Autoren ein positives Testergebnis in Form eines Wasserstoffanstiegs von mehr als 20 ppm über den Basalwert ansehen (6, 32, 62, 63), wird von O'Connor et al. (64) die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-

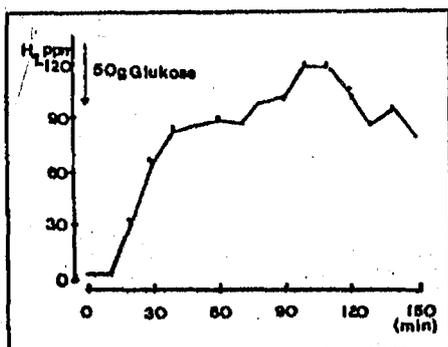


Abb. 4 Schema einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms bei einem Patienten mit raschem Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration in der Ausatemluft nach Gabe von 50 g Glukoselösung.

Kurve nach 3 Stunden Testdauer als bestes Kriterium gewertet. Ähnlich wie beim Laktulose-Atemtest – jedoch viel seltener – kann es auch beim Glukose-Atemtest durch zu rasche Passage des Glukosebolus und Degradation im Dickdarm zu falsch pathologischen Ergebnissen kommen (70). Zu empfehlen ist zur Zeit folgende praktische Durchführung des Tests: 50 g Glukose in isotoner Lösung werden nach Messung des basalen H<sub>2</sub>-Wertes verabreicht. Dann erfolgt H<sub>2</sub>-Messung über 2 Stunden, alle 15 Minuten. Bei H<sub>2</sub>-Anstieg größer 20 ppm H<sub>2</sub> über den Basalwert ist der Test positiv.

### Zusammenfassung und Ausblick

Gemessen an der Praktikabilität und der geringen Belastung für den Patienten, sowie gemessen an der diagnostischen Wertigkeit, besitzen die H<sub>2</sub>-Atemtests bei Kohlenhydrat-Malabsorptionszuständen, insbesondere auch beim Laktasemangel, wahrscheinlich auch in der Erfassung bakterieller Überbesiedlung des Dünndarms eine praktische Bedeutung. Die Messung der oro-zökalen-Transitzeit ist bei speziellen Fragestellungen (chronische Diarrhö nach Ausschluß anderer Möglichkeiten, Zustand nach Magenresektion) und bei der Validisierung eines pathologischen Glukose- oder Laktose-Atemtests von Wichtigkeit. Neuere, noch zu diskutierende, interessante Möglichkeiten für den Einsatz von H<sub>2</sub>-

Atemtests stellen die indirekte Messung des Magensäure-output durch Freisetzung von H<sub>2</sub> nach oraler Gabe von Magnesium (71), die Prüfung auf Verwertung komplexer Kohlenhydrate, wie sie im Rahmen ballaststoffreicher Ernährung häufig verwendet werden (23) und die endoskopische intragastrale Wasserstoffkonzentrationsbestimmung bei der Frage einer bakteriellen Dünndarmfehlbesiedlung und von Motilitätsstörungen des oberen Gastrointestinaltrakts (18) dar.

Zu beachten ist stets, daß Wasserstoffatemtests, trotz guter Praktikabilität und Sensitivität, durch zahlreiche extraintestinale Einflüsse, stör anfällig sind (14, 16, 58).

### Literatur

1. Calloway, D.H., Colasito, D.J., Mathews, R.D.: Gases produced by human intestinal microflora. *Nature* 212 (1966), 1238-1239
2. Levitt, M.D.: Production and excretion of hydrogen gas in man. *N. Engl. J. Med.* 281 (1969) 122-127
3. Bond, J.H., Levitt, M.D., Prentiss, R.: Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements. *J. Lab. Clin. Med.* 85 (1975) 546-555
4. Solomons, N.W., Viteri, F., Rosenberg, I.H.: Development of an interval sampling hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test for carbohydrate malabsorption in children: Evidence for a circadian pattern of breath H<sub>2</sub> concentration. *Pediatr. Res.* 12 (1978) 816
5. Metz, G.L., Gassull, M.A., Leeds, A.R., Blendis, L.M., Jenkins, D.J.A.: A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clin. Sci. Molec. Med.* 50 (1976) 237-240
6. Metz, G.L., Gassull, M.A., Drasar, B.S., Jenkins, D.J.A., Blendis, L.M.: Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1 (1976) 668-669
7. Levitt, M.D., Bond, J.H.: Quantitative measurement of lactose absorption and colonic salvage of nonabsorbed lactose: Direct and indirect methods. In: Paige, D.M., Bayless, T.M., eds.: *Lactose digestion. Clinical and nutritional implications.* Baltimore, London, Johns Hopkins University Press (1981) 80-87
8. Bond, J.H., Levitt, M.D.: Use of pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements to quantitate carbohydrate absorption: study of partially gastrectomized patients. *J. Clin. Invest.* 51 (1972) 1219-1225

9. Thompson, D.G., Binfield, P., de Belder, A., O'Brien, J., Warren, S., Wilson, M.: Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 26 (1985) 1349-1352
10. Tadesse, K., Eastwood, M.: Breath hydrogen test and smoking. *Lancet* 2 (1977) 91-92
11. Perman, J.A., Modler, S., Olson, A.C.: Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *J. Clin. Invest.* 67 (1981) 643-645
12. Lembcke, B., Kirchhoff, S., Caspary, W.F.: Vereinfachte Methoden zur endexpiratorischen Wasserstoff-(H<sub>2</sub>)-Analyse. Klinische Erprobung zweier H<sub>2</sub>-Atemtestgeräte. *Z. Gastroenterol.* 21 (1983) 545-549
13. Bartlett, K., Dobson, J.V., Eastham, E.: A new method for detection of hydrogen in breath and its application to acquired and inborn sugar malabsorption. *Clin. Chim. Acta.* 108 (1980) 189-194
14. Lembcke, B., Caspary, W.F.: Atemanalytische Funktionstests. In: *Handbuch der Inneren Medizin, Band 3, Verdauungsorgane, Teil 3A* (Caspary, W.F., ed.) Dünndarm, Springer Berlin, Heidelberg, New York (1983) 778-808
15. Thompson, D.G., O'Brien, J.D., Hardie, J.M.: Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology* 91 (1986) 853-860
16. Gutschmidt, S.: Welche Exhalationsteste haben praktische Bedeutung in der Differenzierung enteraler Störungen? *Z. Gastroenterologie (Suppl. 2)* 25 (1987) 39-45
17. Bergman, I., Coleman, J.E., Evans, D.: A simple gas chromatograph with an electrochemical detector for the measurement of hydrogen and carbon monoxide in the parts per million range, applied to exhaled air. *Chromatographia* 8 (1975) 581-583
18. Bornschein, W., Staber, F., Buttermann, G.: Endoskopischer intragastraler Wasserstoffnachweis. *Z. Gastroenterologie* 24 (1986) 722-731
19. Metz, G.L., Jenkins, D.J.A., Peters, T.J., Newman, A., Blendis, L.M.: Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* 1 (1975) 1155
20. Breuer, N., Ptok, A., Götze, H., Goebell, H.: Methodische Aspekte zur Anwendung des Wasserstoff-(H<sub>2</sub>)-Atemtestes. *Z. Gastroenterologie* 24 (1986) 80-84
21. King, C.E., Toskas, P.P., Ahmed, E.P., Hardy, E.R.: The 80 gram glucose-H<sub>2</sub> breath test: a quick alternative to the urine xylose screening test (abstr). *Gastroenterology* 84 (1983) 1208
22. Wildgrube, H.J., Classen, M.: Wasserstoff-(H<sub>2</sub>)-Atemtests in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen. *Z. Gastroenterologie* 21 (1983) 628-636
23. Levitt, M.D., Hirsh, P., Fetzer, C.A., Sheahan, M., Levine, A.S.: H<sub>2</sub> excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 92 (1987) 383-389
24. Ravich, W.J., Bayless, T.M., Thomas, M.: Fructose: incomplete intestinal absorption in man. *Gastroenterology* 84 (1983) 26-29
25. Gillat, T., Ben Hur, H., Gelman-Malachi, E., Terdiman, R., Peled, Y.: Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 19 (1978) 602-605
26. Solomons, N.W., Garcia, R., Schneider, R., Viteri, F.E., von Kaenel, V.A.: H<sub>2</sub> breath test during diarrhea. *Acta. Paediatr. Scand.* 68 (1979) 171-172
27. Gillon, I., Tadesse, K., Logan, R.F., Tolt, S., Sireni, W.: Breath hydrogen in pneumotosis cystoides intestinalis. *Gut* 20 (1979) 1008-1011
28. Perman, J.A., Modler, S., Barr, R.G., Rosenthal, Ph.: Fasting breath hydrogen concentration: normal values and clinical application. *Gastroenterology* 87 (1984) 1358-1363
29. Newcomer, A.D., McGill, D.B.: Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 51 (1966) 481-488
30. Flatz, G., Howell, J.N., Doench, J., Flatz, S.D.: Distribution of physiological adult lactose phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. *Hum. Genet.* 62 (1982) 152-157
31. Enck, P., Whitthead, W.E.: Laktase-Defizit und Laktose-Malabsorption. *Z. Gastroenterologie* 24 (1986) 125-134
32. Lo, C.W., Carter, E.A., Walker, W.A.: Breath tests: Principles, problems, and promise. *Adv. Paediatr.* 29 (1982) 105-127
33. Newcomer, A.D., Thomas, P.J., McGill, D.B., Hofmann, A.F.: Lactase deficiency: a common genetic trait of the American Indian. *Gastroenterology* 72 (1977) 234-237
34. Newcomer, A.D., McGill, D.B., Thomas, P.J., Hofmann, A.F.: Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 293 (1975) 1232-1236
35. Hyams, J.S., Stafford, R.J., Grand, R.J., Watkins, J.B.: Correlation of lactose breath hydrogen test, intestinal morphology, and lactase activity in young children. *J. Paediatr.* 97 (1980) 609
36. Kirschner, B.S., DeFavaro, M.V., Jensen, W.: Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 81 (1981) 829
37. Maffei, H.V.L., Metz, G., Bampoe, V., Shiner, M., Herman, S., Brook, C.G.D.: Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test, in infants and children with chronic diarrhea. *Arch. Dis. Child.* 52 (1977) 766
38. McMichael, H.B., Webb, J., Dawson, A.M.: Lactase deficiency in adults. A cause of "functional diarrhea". *Lancet* 2 (1965) 717
39. Cochet, B., Griessen, M., Balant, L., Infante, E., Vallotton, M.C., Bergot, R.: Diagnostique des déficits en lactase par le test de l'hydrogène (H<sub>2</sub>) expiré. *Schweiz. Med. Wschr.* III (1981) 192-193
40. Welsh, J.D., Hall, W.H.: Gastric emptying of lactose and milk in subjects with lactose malabsorption. *Amer. J. Dig. Dis.* 22 (1977) 1060-1063
41. Bond, J.H., Levitt, M.D.: Effect of dietary fiber on gastrointestinal gas production and small bowel transit time in man. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31 (1978) 169-174
42. Weser, E., Rubln, W., Ross, L., Sleisenger, M.H.: Lactase deficiency in patients with the "irritable-colon syndrome". *N. Engl. J. Med.* 273 (1970) 1070-1075
43. Fung, W.P., Kho, K.M.: The importance of milk intolerance in patients presenting with chronic (nervous) diarrhea. *Aust. N.Z. J. Med.* 4 (1971) 367-376
44. Pena, A.S., Truelove, S.C.: Hypolactasia and the irritable colon syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 7 (1972) 4333-4338
45. Gudmand-Hoyer, E., Riis, P., Wulff, H.R.: The significance of lactose malabsorption in the irritable colon syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 8 (1973) 433-278
46. Arvanitakis, C., Chen, G., Folscroft, J., Klotz, A.P.: Lactase deficiency - a comparative study of diagnostic methods. *Amer. J. Clin. Nutr.* 30 (1977) 1597-1602
47. Enck, P., Mellbruda, L., Wright, E., Whitehead, W.E., Tucker, H., Schuster, M.M.: Manning criteria fail to distinguish IBS from lactose intolerance. *Gastroenterology* 86 (1984) 1089
48. LaBrooy, S.J., Male, P.J., Breavis, A.K., Misiewicz, J.J.: Assessment of the reproducibility of the lactulose H<sub>2</sub> breath test as a measure of mouth to caecum transit time. *Gut* 24 (1983) 893-896
49. Read, N.W., Miles, C.A., Fisher, D., Holgate, A.M., Kunle, N.D., Mitchell, M.A., Reeve, A.M., Roche, T.B., Walker, M.: Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 79 (1980) 1276-1282
50. Scarpello, J.H.B., Greaves, M., Sladen, G.I.: Small intestinal transit in diabetics. *Br. Med. J.* 11 (1976) 1225-1226
51. Bond, J.H., Levitt, M.D.: Use of breath hydrogen (H<sub>2</sub>) to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *J. Lab. Clin. Med.* 85 (1977) 30-36
52. Corbett, C.L., Thomas, S., Read, N.W., Hobson, N., Bergman, I., Holdsworth, C.D.: Electrochemical detector for breath hydrogen determination: measurement of small-bowel transit time in normal subjects and patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 22 (1981) 836-840
53. Metz, G.L., Jenkins, D.J.A., Blendis, L.M.: Lactulose hydrogen (H<sub>2</sub>) breath test in health and disease. *Gut* 17 (1976) 397-398
54. Armbrrecht, U., Dotevall, G., Stockbrügger, R.W.: The effect of gastric secretion on orocecal transit time measured with the

- hydrogen ( $H_2$ ) breath test. *Z. Gastroenterologie* 25 (1987) 145-150
55. Jenkins, D.J.A., Woliver, T.M.S., Leeds, A.R., Gassull, M.A., Hausman, P., Dliawari, J., Goff, D.V., Metz, G.L., Alberti, K.G.M.M.: Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: Importance of viscosity. *Br. Med. J.* 1 (1978) 1392-1394
  56. King, C.E., Toskes, P.P.: Comparison of the 1-gram ( $^{14}C$ )xylose, 10-gram lactulose- $H_2$ , and 80-gram glucose- $H_2$  breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 91 (1986) 1447-1451
  57. Tillman, C.R., King, C.E., Toskes, P.P.: Continued experience with the xylose breath test: evidence that the small bowel culture as the gold standard for bacterial overgrowth may be tarnished (abstr). *Gastroenterology* 80 (1981) 1304
  58. King, C.E., Toskes, P.P.: The use of breath tests in the study of malabsorption. *Clin. Gastroenterol.* 12 (1983) 591-610.
  59. Bjørnkleit, A., Jønsson, E.: Measurement of pulmonary hydrogen ( $H_2$ ) and  $H_2$  diffusion from the small bowel and the colon. *Scand. J. Gastroent.* 15 (1980) 817-823
  60. Sherr, H.P., Sasaki, Y., Newman, A., et al.: Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath analysis technique. *N. Engl. J. Med.* 285 (1971) 656-661
  61. Sciarretta, G., et al.: Der Nachweis der Bakterienbesiedlung des Dünndarms mit dem  $H_2$ -Atemtest und die gleichzeitige szintigraphische Bestimmung der intestinalen Transitzeit für Laktulose. *Italian Journal of Gastroenterology* 18 (5), (1986) 262-266
  62. Kerlin, P., Wong, L., Harris, B.: An evaluation of breath hydrogen testing in the diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine (abstr). *Gastroenterology* 90/5 (1986) 1490
  63. Riley, S.A., Loft, D.E., Marsh, N.N.: Diagnostic tests of small bacterial overgrowth (abstr). *Gastroenterology* 92/5 (1987) 1596
  64. O'Connor, M.P., Healey, M., Keberly, A., Keane, C.T., O'Moore, R.R., Weir, D.G.:  $H_2$  or  $^{14}C$ -breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth? (abstr). *Gastroenterology* 92/5 (1987) 1557
  65. King, C.E., Toskes, P.P., Guilarte, T.R. et al.: Comparison of the one-gram d- $^{14}C$ xylose breath test to the  $^{14}C$ bile acid breath test in patients with small-intestine bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* 25 (1980) 53-58
  66. Lauterburg, B.H., Newcomer, A.D., Hofmann, A.F.: Clinical value of the bile acid breath test: evaluation of the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 53 (1978) 227-233
  67. King, C.E., Toskes, P.P.: Alteration of  $CO_2$  production during nonfasting isotopic  $CO_2$  breath tests. *J. Nucl. Med.* 22 (1981) 955-958
  68. King, C.E., Toskes, P.P.: Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 76 (1979) 1035-1055
  69. Rhodes, J.M., Middleton, P., Jewell, D.P.: The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand. J. Gastroenterol.* 14 (1979) 333-336
  70. Sellin, J.: Glucose malabsorption associated with rapid intestinal transit (abstr). *Gastroenterology* 90/5 (1986) 1626
  71. Sack, D.A., Stephensen, C.B.: Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Dig. Dis. and Sciences*, Vol. 30 (1985) 1127-1133

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. W. Bornschein  
Gastroenterologische Facharztpraxis  
Promenadeplatz 12  
8000 München 2

# GASTRITOL® »Dr. Klein«

**löst gastrointestinale Spasmen, wirkt antiphlogistisch, reguliert die Speichel- und Magensaftsekretion**



**Zusammensetzung:** 100 g Gastritol „Dr. Klein“ enthalten: 100 g Extr. fl. aus Herb. Anserin. 35 g, Herb. Absinth. 5 g, Herb. Card. benedict. 5 g, Rad. Liquir. 15 g, Rad. Angelic. 5 g, Flor. Chamomill. 20 g, Herb. Hyperic. 15 g, Enth. 40 Vol.-% Alkohol.  
**Anwendungsgebiete:** Entzündliche Erkrankungen und Spasmen des Gastrointestinaltraktes, Ulcus ventriculi et duodeni, Dyspeptische Beschwerden, Appetitlosigkeit.  
**Gegenanzeigen und Nebenwirkungen:** Cholestatische Lebererkrankungen, Hypertonie, Hypokaliämie. Photosensibilisierung ist möglich, insbesondere bei heilhäutigen Personen.  
**Dosierung:** 3 x täglich 20-30 Tropfen in etwas Flüssigkeit vor dem Essen.  
**Handelsformen und Preise:**

Gastritol Dr. Klein-Tropfen: 20 ml DM 7,24  
50 ml DM 14,47  
100 ml DM 24,46



Dr. Gustav Klein, Arzneipflanzenforschung,  
7615 Zell-Harmersbach/Schwarzwald

P. Born

# DD unspezifischer Abdominalbeschwerden: die Kohlenhydratmalabsorption

*Unspezifische Abdominalbeschwerden sind der häufigste Grund für die Vorstellung von Patienten bei Gastroenterologen. Die Vielzahl an möglichen Differentialdiagnosen erschwert Diagnostik und Therapie. Mit der Einführung des H<sub>2</sub>-Exhalationstests wurde der Nachweis einer Kohlenhydratmalabsorption wesentlich vereinfacht. Obwohl für Fruktose dosisabhängig (25–50g) Malabsorptionsraten von 40–80% und für Sorbit sogar bis 100% festgestellt wurden und der Effekt einer Diät erwiesen ist, wird bei unspezifischen Abdominalbeschwerden meist immer noch nur die Laktosemalabsorption als Differentialdiagnose akzeptiert. Unklar ist bislang, für alle inkomplett resorbierten Zucker zutreffend, warum nur ein Teil der Malabsorber Beschwerden hat. Erste Ergebnisse einer erhöhten bakteriellen Aktivität in anaeroben Stuhlkulturen symptomatischer Fruktosemalabsorber sollten weiter verfolgt werden.*

**A**ls unspezifisch oder funktionell werden gastrointestinale Beschwerden bezeichnet, die chronisch oder rezidivierend auftreten und weder durch eine morphologische noch biochemische Abnormalität erklärt werden können [19].

## Unspezifische Abdominalbeschwerden

**Häufigkeit.** In der westlichen Welt klagten ca. 30% der Bevölkerung über unspezifische Abdominalbeschwerden. Obwohl die meisten Betroffenen keinen Arzt aufsuchen, erfolgen immer noch ca. 20–50% aller Zuweisungen zu Gastroenterologen wegen dieser Problematik [19]. In Deutschland werden pro Jahr bei 3 Millionen Menschen funktionelle Beschwerden diagnostiziert [11].

Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer [9].

**Symptomatik.** Es besteht eine breite Palette von Symptomen. Als typisch für das *Reizmagen-Syndrom* gelten postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen, Übelkeit, Brechreiz und Oberbauchschmerzen, während Abdominalschmerzen mit oft wechselnder Lokalisation, Meteorismus, Flatulenz und Stuhlunregelmäßigkeiten (Durchfälle ebenso wie Verstopfung) dem *Colon irritabile* zugeordnet werden [11].

**Diagnostik.** Die veranlaßte Diagnostik zielt primär auf den Ausschluß organischer Ursachen, wobei dem Ausschluß maligner Erkrankungen die größte Bedeutung zukommt. Die Vielzahl an möglichen Differentialdiagno-

sen erschwert das diagnostische Prozedere nicht zuletzt auch, wenn wirtschaftliche Aspekte berücksichtigt werden müssen.

## Kohlenhydratmalabsorption

Unter dieser erwähnten Vielzahl an Differentialdiagnosen werden regelmäßig die Laktosemalabsorption, gelegentlich so seltene Bürstensaumenzymdefekte wie der Sucrase-Isomaltase-Mangel, aber so gut wie nie die Malabsorption von Fruktose, Sorbit oder Xylit aufgeführt, obwohl es sich dabei um für unsere Ernährung durchaus relevante Zucker (Fruktose) bzw. Zuckeralkohole (Sorbit, Xylit) handelt.

**Physiologie und Pathophysiologie.** Kohlenhydrate stellen in der menschlichen Ernährung die Hauptkalorienquelle dar. Die intestinale Resorption von Glukose und Galaktose erfolgt über ein energieverbrauchendes Carrier-System. Für die Fruktose wird eine sog. erleichterte Diffusion postuliert, während die Zuckeralkohole Sorbit und Xylit entlang dem Diffusionsgefälle passiv aufgenommen werden.

Die häufigste Störung der Kohlenhydratresorption stellt die erworbene Laktose-Malabsorption dar, bedingt durch einen sukzessiven Rückgang der intestinalen Laktase-Aktivität im Laufe des Lebens. Der angeborene Laktase-Mangel ebenso wie der Defekt der Sucrase-Isomaltase, der Trehalase und die autosomal rezessiv vererbte Störung des Glukose-Carriers sind ausgesprochene Raritäten.

Die Malabsorption von Fruktose und den Zuckeralkoholen ist weniger gut untersucht. Es ist bislang keine pathologische Veränderung des Dünndarmes als Ursache bekannt, so daß möglicherweise nur die physiologische Resorptionskapazität für diese Zucker individuell unterschiedlich ausgeprägt ist

*Dr. med. P. Born, II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Ismaninger Str. 22, D-81675 München.*

433/29). Der Nachweis ist auch bei Erwachsenen grundsätzlich dann anzurufen, wenn Kinder mit im gleichen Haushalt leben. Die erkrankten Personen scheiden die Keime längere Zeit regelmäßig aus. Bei der extrem niedrigen Keimzahl, die zu einer Infektion führen kann, spielen fäkal-orale Schmierinfektionen und daraus resultierende Lebensmittelkontaminationen eine große Rolle. In Kanada haben Untersuchungen gezeigt, daß Familienmitglieder häufig betroffen waren und in aller Regel die Infektion der Erwachsenen vor der der Kleinkinder erfolgte. Eine gezielte und schnelle Diagnose ist daher wichtig, um den Patienten eindringlich das Infektionsrisiko für die Kinder vor Augen zu führen. Gleichzeitig können im Fall des Auftretens einer Durchfallerkrankung bei Kindern in diesen Familien rechtzeitig therapeutische Maßnahmen eingeleitet und Folgeschäden vermieden werden (vgl. Tabelle).

**Therapie.** Zum therapeutischen Vorgehen bestehen kontroverse Ansichten. Unstrittig ist jedoch der ausrei-

### Folgerung für die Praxis

Eine differenzierte Durchfallerreger-Diagnostik ist immer dann angezeigt, wenn solche Erkrankungen mehr als fünf Tage persistieren. Der erhöhte diagnostische Aufwand wird durch das vermehrte Auftreten von Keimen - z. B. EHEC - erforderlich, die Spätfolgen verursachen können.

chende Ersatz des Flüssigkeitsverlustes, die Gabe von Elektrolyten und toxinbindenden Substanzen. Da die Erkrankungen vor allem durch die Endotoxine verursacht werden, ist die Gabe von Antibiotika eher nicht indiziert. Vergleichsstudien haben ergeben, daß das Risiko eines hämolytisch-urämischen Syndroms unter Antibiotikatherapie gleich hoch bis höher eingeschätzt werden muß wie ohne antibiotische Behandlung [2]. Ideal wäre ein therapeutischer Ansatz mit bakterio-statischen Medikamenten. In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß bestimmte subinhibitorische Konzentrationen einiger An-

tibiotika geeignet sind, die Toxinproduktion der Bakterien zu mindern.

Es zeigt sich, daß auf diesem Gebiet in Zukunft noch entsprechende Studien notwendig sind. Grundlage aller therapeutischen Maßnahmen ist jedoch eine gezielte und zuverlässige Diagnostik.

### Abstract

**More Safety in Dealing with Diarrhoeal Disorders:** Diarrhoeal disorders in our climes are counted among the mild and mostly self-healing conditions. Nevertheless, the fact must not be forgotten that, world-wide, they belong to those diseases with a high mortality rate. The effects of bacterial infection affect the entire organism in a variety of ways (e. g. fluid, mineral and trace element loss, bacterial endotoxin translocation). Thus, pathogen diagnosis is indicated in cases where symptoms persist. The occurrence of individual *E. coli* strains (EHEC) that may be associated with severe organ damage in case of disease has irrevocably led to doctors having to pay more attention to diarrhoeal disorders.

**Schlüsselwörter:** Durchfallerreger - EHEC - Enteritiserreger-Diagnostik - Probiotika

**Key Words:** Diarrhoea Pathogens - EHEC - Pathogen Diagnosis - Probiotics

### Literatur

1. Beutin L., Geier D., Steinbrück H., Zimmermann S., Scheutz F.: Prevalence and some properties of verotoxin producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. *J. clin. Microbiol.* 31 (1993) 2483-2488.
2. Brandis, H., Köhler, W., Eggers, H. J., Pulverer, G.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav Fischer, Stuttgart 1994.
3. Bülte, M.: Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) - Aktuell in der Bundesrepublik Deutschland? 1. Pathogenitätspotential von EHEC Stämmen - Bedeutung als Lebensmittelinfektionserreger. *Fleischwirtschaft* 75 (1995) 1430-1432.
4. Bundesseuchengesetz vom 15. 12. 1995 und Verordnung über die Meldepflicht für EHEC-Ausscheider vom 21. 3. 1996: Bayr. Gesetzblatt Nr. 6, 1996, 122.

5. Christie, A. B.: Bakterien. In: Infektionskrankheiten. Hrsg.: Warrell D. A.: S. 261-473. VCH, Weinheim 1990.
6. Donnelly, C. W.: Listeria and U.S. dairy products: The issues in perspective. *Dairy Food Sanit.* 8 (1988) 297.
7. Aktuelle Daten zu Infektionskrankheiten: Epidemiologisches Bulletin 30, Robert Koch Institut, Berlin 1996.
8. Heeschen, W., Hahn, G.: *Escherichia coli*: Alter Freund - neuer Feind? *Deutsche Milchwirtschaft* 47 (10) 448-454 (1996) und *Schriftwechsel BfM an AID* - Schutz vor EHEC.
9. Karch, H., Bockemühl, J.: Infektionen durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC); ein klinisches und mikrobiologisches Problem und eine Herausforderung für den öffentlichen Gesundheitsdienst. *Immun. Infekt* 17 (1989) 206.

10. Marriott, N. G.: Mikroorganismen und Hygiene. In: Grundlagen der Lebensmittelhygiene, S. 37-73. Behrs, Hamburg 1992.
11. Mascola, L., Lieb, L., Chiu, J., Fannin, S. L., Linnan, M. J.: Listerioses: An uncommon opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.* 84 (1988) 162.
12. Ruffer, A., Beckmann, G., Sonnenschein, B.: EHEC - Was steckt dahinter. *Naturheilpraxis* 11 (1996) 1786-1793.
13. Störmann, J., Bulla, M., Kuwertz-Bröking, E., Karch, H.: Zunahme von Erkrankungen an hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) durch enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) im Münsterland/Emsland 1994. *Pädiatrische Praxis - Mschr. Kinderheilkd.* 144 (1996) 1242-1247.

**Symptomatik und Pathogenese.**

Die häufigsten Beschwerden infolge einer Kohlenhydrat-Malabsorption sind postprandiales Völlegefühl, Meteorismus, Flatulenz, Bauchschmerzen und Durchfall. Gelegentlich werden auch Kopfschmerzen angegeben.

Die Entstehung dieser Symptomatik beruht wahrscheinlich auf mehreren Ursachen. Die verminderte intestinale Resorption eines Zuckers soll im Dünndarm einen osmotisch ausgelösten, vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen hervorrufen. Eine dadurch hervorgerufene Passagebeschleunigung soll dann Völlegefühl, abdominelles Spannungsgefühl und Schmerzen bewirken. Gelangen die Kohlenhydrate in den Dickdarm, werden sie von der Bakterienflora zu Wasserstoff, Methan und freien Fettsäuren abgebaut. Diese Darmgasbildung soll sich klinisch in Form von Blähungen, Meteorismus, Flatulenz und ebenfalls Schmerzen äußern. Reicht die Kapazität des Kolons nicht mehr aus, die vermehrt eingeströmte Flüssigkeit zu resorbieren, treten Durchfälle auf [13].

**Diagnostik.** In der Praxis dominierte lange der Toleranztest (überwiegend für Laktose verwendet). Nach Zufuhr des Zuckers wurde aus dem konsekutiven Blutzuckeranstieg auf die Resorption zurückgeschlossen. Die Einführung des  $H_2$ -Exhalationstest hat die Diagnostik wesentlich vereinfacht [15].

**Prinzip des  $H_2$ -Tests:** Wasserstoff entsteht im menschlichen Körper ausschließlich (eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms ausgeschlossen) im Dickdarm bei der Metabolisierung in den Dickdarm gelangter Zucker durch die ortsständige Bakterienflora. Ein Teil wird resorbiert und gelangt über die Blutbahn in die Lungen, von wo er aufgrund seiner geringen Löslichkeit im Blut vollständig abgeatmet wird und somit im Abatmungs gas nachweisbar ist.

Mengen ab 2g eines malabsorbierbaren Zuckers können erfaßt werden [14].

Die Wasserstoff-Ausscheidung wird in parts per million (ppm) gemessen. Ein Anstieg über 20ppm nach Zufuhr eines Zuckers gilt als Indikator für eine Malabsorption [6]. Die Entwicklung elektrochemischer Meßgeräte (ionensensitive Elektroden) für die Wasserstoff-Bestimmung war die Grundlage für die weite Ausbreitung des Tests. Die Untersuchung ist nicht-invasiv, billig und sehr einfach in der Durchführung.

Ein weiterer großer Vorteil besteht darin, daß alle Zucker in beliebiger Dosierung untersucht werden können, genauso aber auch Zuckermischungen oder zuckerhaltige Speisen und Getränke.

**Durchführung des  $H_2$ -Tests:** Die Untersuchung erfolgt beim nüchternen Patienten (er soll auch nicht geraucht haben). Der Ausgangswert von  $H_2$  muß unter 20ppm liegen. Der Patient trinkt dann die Lösung aus einer definierten Zucker- und Flüssigkeitsmenge.

Für den Laktosetest gilt als Standard die Menge von 2g/kg Körpergewicht, maximal jedoch 50g in 250ml Wasser (20% Lösung). In der Diagnostik der Fruktosemalabsorption verwenden wir entweder auch 50g in 250ml oder 25g in 250ml (10% Lösung). Für Sorbit und Xylit wird die letztgenannte Dosierung verwendet. Beim Laktulosestest, mit dem man jede Testreihe beginnen sollte, applizieren wir 25g in 250ml.

Prinzipiell kann man jede beliebige Dosierung und Konzentration anwenden, auch Zuckergaben in Form von Speisen und Getränken.

Die  $H_2$ -Messung erfolgt im 10minütigen Abstand bei der Laktulose, in 30minütigen bei den übrigen Zuckern über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden. Tritt bis dahin kein  $H_2$ -Anstieg auf, wird zumindest bei der Laktulose die Untersuchungszeit um mindestens eine weitere Stunde verlängert.

**Fehlermöglichkeiten:** Essen und Trinken während der Untersuchung sind selbstverständlich zu vermeiden. Wichtig ist die exakte endexpiratori-

sche Sammlung des Gases. Neuere Testsysteme verfügen jetzt auch über Hilfsmittel, die die Gaskollektion vereinfachen und sie sogar passiv ermöglichen. Wesentliche körperliche Bewegung sollte unbedingt vermieden werden, da dies zu einer Reduzierung des  $H_2$ -Anstieges und damit u.U. zu einer Fehlinterpretation des Ergebnisses führen könnte.

Eine Antibiotikatherapie oder eine kurz zurückliegende Darmspülung (z. B. im Rahmen der Vorbereitung zur Koloskopie) können die  $H_2$ -Antwort beeinträchtigen.

**Die wichtigsten Zucker**

**Laktulose.** Die Laktulose ist ein Disaccharid aus Galaktose und Fruktose, das der menschliche Darm nicht spalten und somit auch nicht resorbieren kann. Eine Malabsorption ist deshalb zwangsläufig. Diese Eigenschaften stellen den Grund dar, den Laktulosestest immer an den Anfang einer  $H_2$ -Testreihe zu stellen. Denn nur wenn hier ein  $H_2$ -Anstieg auftritt, ist das Vorliegen  $H_2$ -bildender Bakterien im Dickdarm gesichert. Nur dann ist die Durchführung weiterer Tests überhaupt sinnvoll. Bei Fehlen von  $H_2$ -Bildnern ist trotz Malabsorption kein  $H_2$ -Anstieg zu erwarten, es würde also ein falsch negatives Ergebnis entstehen. Mit dem Fehlen dieser  $H_2$ -bildenden Bakterien ist bei bis zu 20% aller Menschen zu rechnen [1].

Ferner kann ein zweigipfliger Verlauf des  $H_2$ -Anstieges, zumeist in Kombination mit relativ hohem Ausgangswert, Hinweis für eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes sein. Ergänzend kann hier noch ein Test mit 80g Glukose erfolgen. Auch im Fall einer Fehlbesiedelung ist eine Fortsetzung der Testreihe nicht sinnvoll.

Ferner kann man aus dem Zeitraum bis zum  $H_2$ -Anstieg Rückschlüsse auf die oro-zökale Transit-Zeit ziehen. In Abhängigkeit von der verwendeten Zuckermenge und -konzentration verändern sich die ermittelten Werte. Für

eine Menge von 25g Laktulose in 250ml Wasser (10% Lösung) hat sich bei uns ein Normbereich von 40 bis 90 Minuten für die orozökale Transit-Zeit ergeben.

Bei deutlich verzögerter Transit-Zeit können weitere Zucker durchaus untersucht werden, die Untersuchungszeit muß nur entsprechend verlängert werden. Bei zu rascher Passage ist davon auszugehen, daß Zucker nur inkomplett resorbiert werden, aber im Sinne einer sekundären Malabsorption aufgrund der zu kurzen Kontaktzeit mit der Schleimhaut.

**Laktose.** Laktose ist ein Disaccharid bestehend aus Glukose und Galaktose. Für die Spaltung im Dünndarm steht das Bürstensaumenzym Laktase zur Verfügung. Das Fehlen dieses Enzyms führt zur Laktosemalabsorption oder -intoleranz. Es werden 2 Formen unterschieden: Die angeborene, autosomal rezessiv vererbte Form ist extrem selten und macht sich bei den Neugeborenen bereits kurz nach der ersten Milchzufuhr bemerkbar [18]; im Gegensatz dazu stellt die erworbene Form wohl die häufigste Form der Kohlenhydratmalabsorption dar, wobei jedoch große regionale und ethnische Unterschiede bestehen.

Weltweit ist ein deutliches Süd-Nord-Gefälle nachweisbar. Untersuchungen bei Deutschen zeigen eine Malabsorptionsrate von ca. 15–22% [3, 10]. Wie mehrfach beschrieben, haben aber bei weitem nicht alle Malabsorber von Laktose auch Beschwerden. So gaben in einer eigenen Studie zwei Drittel der Deutschen Symptome an, während es bei Türken, die zwar eine wesentlich höhere Malabsorptionsrate (92%) aufwiesen, nur bei einem Viertel der Fall war.

**Fruktose.** Fruktose, eine Hexose, spielt in der menschlichen Ernährung neben dem Auftreten in Polysacchariden die größte Rolle als Bestandteil der Saccharose, des Haushaltszuckers. Als Monosaccharid liegt sie in unterschiedlichen Mengen praktisch in allen Früch-

ten und Gemüsesorten sowie speziell im Honig vor.

Erst mit der Entwicklung des H<sub>2</sub>-Tests war es möglich geworden, die Fruktosemalabsorption in größerem Rahmen zu untersuchen. So ist auch zu erklären, warum im Gegensatz zur Laktosemalabsorption die Datenlage noch relativ limitiert ist.

Bei einer Testdosis von 50g, in 250ml Wasser gelöst, schwanken die Malabsorptionsraten zwischen 60% und 80%. Selbst nach der Gabe von 25g, in 250ml Wasser gelöst, liegen sie noch bei 40% [2, 17, 20].

Wie bei allen Kohlenhydratmalabsorptionen zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Malabsorptionsrate von Testdosis und -konzentration des Zuckers. Vergleichbar zur Laktose war das Vorliegen einer Malabsorption nicht zwangsweise von Symptomen begleitet. In unseren Testreihen fanden wir nach 50g bei ca. 70% der Malabsorber Beschwerden, während es nach 25g 50% waren. Das Symptomverhalten ist bei Patienten und Probanden nicht wesentlich unterschiedlich. Ein ähnliches Malabsorptionsverhalten findet sich auch bei Diabetikern, eine Tatsache, die bei der Empfehlung sog. Zuckeraustauschstoffe berücksichtigt werden sollte.

Bei der Diätberatung ist ferner zu beachten, daß ca. 90% aller Fruktosemalabsorber auch zusätzlich eine Malabsorption von Sorbit aufweisen [2].

**Sorbit.** Sorbit ist ein sechswertiger Zuckeralkohol, der in vielen Früchten enthalten ist. Er findet zudem Verwendung als Zuckeraustauschstoff in der Diabetesdiät und bei der Herstellung sog. zuckerfreier Süßigkeiten.

Die Resorption im Dünndarm erfolgt passiv, entlang einem Konzentrationsgefälle. Kasuistiken bei Kindern mit Bauchschmerzen nach dem Genuß Sorbit-haltiger Bonbons hatten zunächst auf den Zusammenhang zur Malabsorption hingewiesen. Erst der H<sub>2</sub>-Test hat analog zur Fruktose eine breitere Untersuchung zugelassen.

Die Malabsorptionsraten schwanken dosisabhängig (von 5–25g) zwischen 50% und 100% [2, 8]. Wie bei der Fruktosemalabsorption sind wiederum nicht alle Sorbitmalabsorber auch symptomatisch, sondern wiederum, bei Probanden und Patienten ungefähr gleich ausgeprägt, nur etwa die Hälfte. Analog zur Fruktose finden sich bei Diabetikern eine gleiche Malabsorptionsrate und ein gleiches Symptomverhalten wie bei Nichtdiabetikern.

**Xylit.** Xylit, ein fünfwertiger Zuckeralkohol, erlebt zur Zeit eine Renaissance als Zuckeraustauschstoff in für Diabetiker empfohlenen Süßigkeiten und zahnpflegenden Kaugummis. Die Resorption im Dünndarm erfolgt passiv entlang einem Konzentrationsgefälle. In einer Resorptionsstudie mit 25g (10% Lösung) fanden wir bei Probanden eine Malabsorptionsrate von 12%. In einer Vergleichsstudie war diese Rate signifikant ( $p < 0,01$ ) niedriger als die für Sorbit und auch niedriger, wenngleich nicht signifikant, als die der Fruktose.

**Weitere Zucker.** *Glukose* wird zur Feststellung einer bakteriellen Fehlbesiedelung empfohlen, wobei man davon ausgeht, daß praktisch jeder Mensch die empfohlene Testmenge von 80g vollständig resorbieren kann und somit ein H<sub>2</sub>-Anstieg ein Indiz für eine bakterielle Fehlbesiedelung sei. Die gemeinsame Anwendung mit dem Laktulosest scheint aber die diagnostische Aussagefähigkeit bei dieser Fragestellung zu erhöhen.

*D-Xylose*, eine Pentose, die in der menschlichen Ernährung keine Rolle spielt, wird im Dünndarm nur partiell resorbiert. Sie wird als Marker der intestinalen Kohlenhydratresorption bei der Abklärung des Verdachtes auf ein Malassimilationssyndrom verwendet. Üblicherweise wurde entweder der 1-Std.-Serumwert oder das Ergebnis im Sammelurin über 5 Std. nach oraler Zufuhr herangezogen. Seit seiner Einführung versucht man auch den H<sub>2</sub>-Test einzusetzen. Dabei hat man allerdings

Beurteilung der Reaktion auf die verschiedenen Antibiotika von einem Bacteroides-Stamm als möglichem relevanten Keim ausgegangen wurde.

Nachdem sich auch symptomatische Sorbitmalabsorber von asymptomatischen in ihrer Stuhlaktivität beim Abbau von Fruktose gleichermaßen diskriminieren ließen, war der Gedanke, daß diese Aktivität unabhängig von der Art des malabsorbierten Zuckers ist, naheliegend. Bei einer Vergleichsuntersuchung an 62 Proben zeigte sich eine hohe Korrelation des Abbaues von Fruktose und Glukose ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) in anaeroben Stuhlkulturen. Parallel dazu konnten wir an gesunden Probanden demonstrieren, daß wenn mehrere Zucker malabsorbiert werden, relativ einheitlich entweder nach jedem oder nach keinem Zucker Symptome bei den einzelnen Studienteilnehmern auftreten oder nicht.

Diese vorläufigen Ergebnisse müssen aber noch weiter bestätigt werden, bevor etwaige therapeutische Maßnahmen wie Beeinflussung der Dickdarmflora und diagnostische Schritte – wie Untersuchung der Auswirkung auf die freien Fettsäuren und eventuelle Zusam-

menhänge zu Erkrankungen des Kolons, die mit diesen in Verbindung gebracht werden – eingeleitet werden können.

## Fazit

Der  $H_2$ -Test stellt eine wertvolle nicht-invasive Ergänzung der Diagnostik bei Patienten mit unspezifischen Abdominalbeschwerden dar. Unabhängig voneinander konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, daß zumindest in unseren Breiten der Malabsorption von Zuckern wie Fruktose und Sorbit mindestens dieselbe Bedeutung zukommt wie der breit akzeptierten Laktosemalabsorption. Wie besonders in den letzten Abschnitten dargestellt, bestehen aber noch einige bedeutsame Unklarheiten. Ein Hauptproblem ist, daß eine Quantifizierung der Malabsorption mit dem  $H_2$ -Test nicht möglich ist. Weiter muß noch bestätigt werden, welcher Stellenwert der von uns beobachteten bakteriellen Aktivität bei der Entstehung von Symptomen letztlich zukommen wird. Es scheint jedoch auf alle Fälle gerechtfertigt zu sein, bei Patienten mit nachgewiesener Malabsorption und Beschwerden einen Diätversuch

einzuweisen. Bei der Anamneseerhebung sollte auch nach „versteckten Zuckern“, wie beispielsweise in Süßigkeiten oder Kaugummis, gefragt werden.

## Abstract

**Differential Diagnosis of Non-specific Abdominal Complaints – Carbohydrate Malabsorption:** Non-specific abdominal complaints are the most frequent cause of patients' referral to gastroenterologists. The variety of differential diagnoses impedes diagnosis and therapy. The introduction of the  $H_2$  exhalation test simplified detection of carbohydrate malabsorption. Although there are dosage-dependent (25–50g) malabsorption rates of 40–80% after ingestion of fructose, and even up to 100% after sorbitol, and additionally the effect of a dietary regimen is shown, only lactose malabsorption is so far an accepted differential diagnosis of non-specific complaints. At the moment it is not clear, concerning all sugars, why malabsorption provokes symptoms just in some of the affected subjects. First results, showing increased bacterial activity in anaerobic stool cultures of symptomatic fructose malabsorbers, are to be confirmed.

**Schlüsselwörter:** Unspezifische Abdominalbeschwerden – Kohlenhydratmalabsorption –  $H_2$ -Exhalationstest – Fruktose – Sorbit

**Key Words:** Non-specific Abdominal Complaints – Carbohydrate Malabsorption –  $H_2$  Exhalation Test – Fructose – Sorbitol

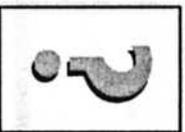
## Literatur

- Bode, C., Koleyke, R., Schäfer, F., Bode J. C.: Breath Hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease – evidence of small intestinal bacterial overgrowth. *Z. Gastroenterol.* 31 (1993) 3–7.
- Born, P., Kamenisch, W., Barina, W., Paul, F.: Hohe Raten von Fruktose- und Sorbitmalabsorption. *Ärztl. Lab.* 35 (1989) 309–310.
- Born, P., Kamenisch, W., Barina, W., Reng, M., Müller, S., Paul, F.: Laktose-Malabsorption. Auffällige ethnische Unterschiede – Beobachtungen an hospitalisierten Patienten. *med welt* 42 (1991) 212–215.
- Born, P., Vierling, T., Paul, F.: Effect of diet in symptomatic fructose malabsorption. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 6 (1994) 701–704.
- Born, P., Zech, J., Lehn, N., Classen, M., Lorenz, R.: Colonic Bacterial Activity Determines The Symptoms In People With Fructose Malabsorption. *Hepato-Gastroenterol.* 42 (1995) 778–785.
- Calloway, D. H., Murphy, E. L., Bauer, D.: Determination of Lactose Intolerance by Breath Analysis. *Amer. J. Dig. Dis. (New Series)* 14 (1969) 811–815.
- Casellas, F., Chicharro, L., Malagelada, J. R.: Potential Usefulness of Hydrogen Breath Test with D-Xylose in Clinical Management of Intestinal Malabsorption. *Dig. Dis. Sci.* 38 (1993) 321–327.
- Corazza, G. R., Stocchi, A., Rossi, R., Sirolo, D., Gasbarrini, G.: Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease. *Gut* 29 (1988) 44–48.
- Everhart, J. E., Renault, P. F.: Irritable Bowel Syndrome in Office-Based Practice in the United States. *Gastroenterology* 100 (1991) 998–1005.
- Flatz, G., Howell, J. N., Doench, J., Flatz, S. D.: Distribution of Physiological Adult Lactase Phenotypes, Lactase Absorber and Malabsorber, in Germany. *Hum. Genet.* 62 (1982) 152–157.
- Hotz, J., Kark, W.: Das Reizmagensyndrom (nicht-ulzeröse Dyspepsie). Klassifikation, Diagnosesicherung, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. *Med. Klin.* 87 (1992) 21–27.
- Kneepkens, C. M. F., Vonk, R. J., Fernandes, J.: Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch. Dis. Child* 59 (1984) 735–738.
- Lembcke, B.: Leitsymptom: Meteorismus. *Dtsch. ärztbl.* 87 (1990) B-2685–2690.
- Lembcke, B., Caspary, W. F.: Verdauungsstörungen. In: Tympner, F.: Funktionelle Beschwerden im Gastrointestinaltrakt; S. 19–34. Georg Thieme, Stuttgart–New York 1990.
- Levitt, M. D., Berggren, T., Hastings, J., Bond, J. H.: Hydrogen ( $H_2$ ) catabolism in the colon of the rat. *J. Lab. clin. Med.* 84 (1974) 163–167.
- Lifshitz, F., Ament, M. E., Kleinman, R. E., et al.: Role of juice carbohydrate malabsorption in chronic nonspecific diarrhea in children. *J. Pediatr.* 120 (1992) 825–829.
- Rumessen, J. J., Gudmand-Hoyer, E.: Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 27 (1986) 1161–1168.
- Sahi, T.: The Inheritance Of Selective Adult-Type Lactose Malabsorption. *Scand. J. Gastroenterol.* 9, Suppl. 30 (1974) 13–24.
- Thompson, W. G., Dotevall, G., Drossman, D. A., Heaton, K. W., Kruijs, W.: Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for the Diagnosis. *Gastroent. int.* 2 (1989) 92–95.
- Truswell, A. S., Seach, J. M., Thorburn, A. W.: Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Amer. J. clin. Nutr.* 48 (1988) 1424–1430.

## Karenzprobe oder H<sub>2</sub>-Test

# Wie entlarve ich eine Sorbit-Intoleranz?

**Frage:** Wie kann ich eine Sorbit-Intoleranz in der Praxis nachweisen? Der H<sub>2</sub>-Atemtest ist meines Wissens nicht abrechenbar. Wenn doch, wie?



Dr. med. Klaus Westerloh,  
Arzt für Innere Medizin, 48599 Gronau

**Antwort von Prof. Dr. med. Werner Hansen:**

Sorbit findet sich als „Zucker-Austauschstoff“ in vielen Nahrungsmitteln, beispielsweise im Kaugummi oder Getränken. Am einfachsten gelingt der Nachweis, wenn nach Weglassen der inkriminierten Speisen die Beschwerden der Betroffenen verschwinden. Umgekehrt kann man den Beweis führen, wenn nach Genuß von Sorbit oder sorbithaltigen Nahrungsmitteln Beschwerden auftreten. Die beste Nachweismethode ist der H<sub>2</sub>-Atemtest mit Sor-



Werner Hansen

Foto: Archiv

bit (25 g in 250 ml Wasser). Im Fall einer Sorbit-Intoleranz kommt es nach 120 Minuten zu einem Anstieg der Wasserstoff-Exhalation um mehr als 20 ppm.

Die Abrechnung mit den Krankenkassen ist seit dem 1. Juli 1996 möglich (Gebührensnummer 731; 320 Punkte).

Prof. Dr. med. Werner Hansen, II. Medizinische Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Leser fragen • Es

Ihre Frage

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Lösung für Prob**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Krebs in der Familie**  
**Wann ist**

Con Discomostil

**Kost umstellen ist das A und O**

# Guter Rat für geblähte Bäuche

**MÜNCHEN – Bei Meteorismus ist guter Rat oft teuer. Auf jeden Fall sollten Sie Ihren Blähungsgeplagten empfehlen, Kohlenhydrate und gasproduzierende Nahrungsmittel – etwa Zwiebeln – zu meiden.**

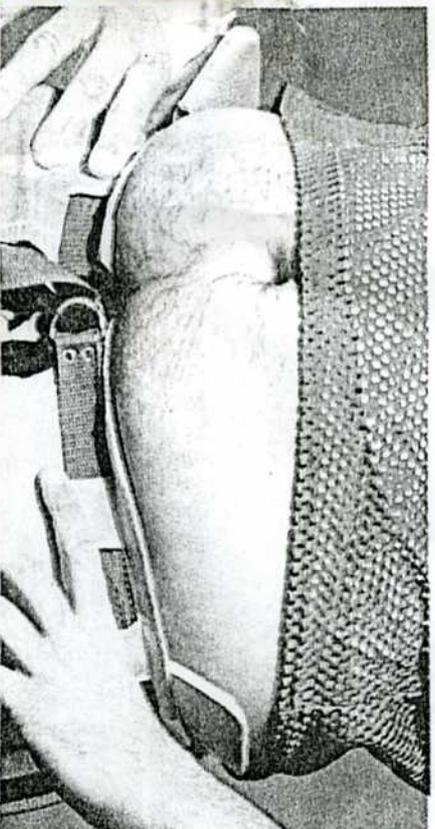
Was beschäftigt den niedergelassenen Gastroenterologen am meisten? Blähungen! Jedenfalls stand dieses Thema nach einer TED-Umfrage auf dem Merkle-Symposium „Die Zukunft der Gastroenterologischen Praxis“ eindeutig an erster Stelle.

Leiden Patienten ständig oder wiederholt unter Blähungen, gilt es eine ganze Reihe von Fragen zu klären:

- Wie lange bestehen die Beschwerden schon?
- Treten sie in Verbindung mit den Mahlzeiten auf?
- Vertragen Sie Milch?
- Wie und was essen Sie?
- Kaufen Sie das Essen gründlich?
- In welchem Zustand sind die Zähne?
- Nicht einig waren sich die Experten über die notwendige Diagnostik.

Gerd Lux (Solingen) meinte, daß bei längerer Annahmese gleich therapiert werden könne. Anders Hans-Dieter Janisch (Erlangen): Er hielt eine Basisdiagnostik inklusive Endoskopie, H<sub>2</sub>-Atemtest und eventuell auch der Prüfung der Pankreasfunktion für unabdingbar.

Die Therapie gestaltet sich oft schwierig. Meiden von Kohlenhydraten und gasproduzierenden Lebensmitteln, wie Zwiebeln, Kohlarten, Erbsen, Brokkoli, aber auch Bananen, Champignons,

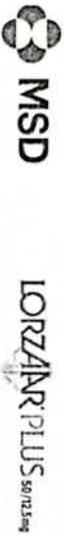


Von Blähungen geplagt – auch Weizenkleie kann dahinterstecken

Foto: Archiv

Getränken heftig blähen, und ist dann für (Bier, Sprudel) sowie Käse, steht an erster Stelle. Medikamentös sind Detergenzien und Prokinetika zu empfehlen. Auch Weizenkleie kann manchen Patienten er-

„Die Zukunft der gastroenterologischen Praxis“, veranstaltet von der Merkle GmbH, München 1997



**NEU: Erste Fixkombination des ersten A-II-Antagonisten**

**Erste Fixkombination des ersten A-II-Antagonisten**

**Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium, 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Maltodextrin, Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hydroxypropylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Titandioxid (E 171), Chinolingelb, Aluminiumoxid (E 104), Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Behandlung mit der jeweiligen Monotherapie unzureichend wirksam ist. Die fixe Kombination LORZAN PLUS 50/12,5 mg ist nicht zur Inhalation oder Dosiseinstellung geeignet, sondern zum Einsatz der festen Kombination aus 50 mg Losartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid für die Ernährungstherapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder Substanzklasse, schwere Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), Leberinsuffizienz, klinisch relevante Strömungsbehinderung und Elektrolytstörungen (Hypovolämie, Hypotonämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie). Ein Salz-/Flüssigkeitmangel ist vor Therapiebeginn auszugleichen. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. **Wichtig:** Schwangerschaft, Stillzeit, Mangel an ausreichender Therapieerfahrung nicht anwenden bei Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere), Zustand nach Nierenarterienektomie, primärem Hyperaldosteronismus, herabgesetzter relativer Aorten- oder Mitralklappen-, hypertrichterförmiger Kardiomyopathie, Kindern. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (liegen

# H<sub>2</sub>-TEST-ROUTINE

## 1. Lactose-Test:

**1.1 Vorbereitungen:** 50 g Lactose wird mit 300 ml Wasser gemischt.  
(Lactose ist in der Apotheke erhältlich)

## 1.2 H<sub>2</sub>-Messungen:

1. Messung 1 nüchtern
2. Patient trinkt die Lösung
3. Messung 2 nach 30 Minuten
4. Messung 3 nach 60 Minuten
5. Messung 4 nach 120 Minuten

Bei einer Lactoseintoleranz des Patienten werden die Meßergebnisse im Verlauf der Messungen ansteigen. Ab 20 PPM besteht hinreichender Verdacht auf eine Intoleranz.

## 2. Sorbit-Test:

**2.1 Vorbereitungen:** 25 g Sorbit wird mit 250 ml Wasser gemischt.  
(Sorbit ist in der Apotheke erhältlich)

## 2.2 H<sub>2</sub>-Messungen:

1. Messung 1 nüchtern
2. Patient trinkt die Lösung
3. Messung 2 nach 30 Minuten
4. Messung 3 nach 60 Minuten
5. Messung 4 nach 120 Minuten

Bei einer Sorbit-Intoleranz des Patienten werden die Meßergebnisse im Verlauf der Messungen ansteigen. Ab 20 PPM besteht hinreichender Verdacht auf eine Intoleranz.

## 3. Glukose-Test (zur Feststellung einer Fehlbesiedlung des Dünndarms)

**3.1 Vorbereitungen:** 80 g Glucose wird mit 300 ml Wasser gemischt.  
(Glucose ist in der Apotheke erhältlich)

1. Messung 1 nüchtern
2. Patient trinkt die Lösung
3. Messung 2 nach 30 Minuten
4. Messung 3 nach 60 Minuten
5. Messung 4 nach 120 Minuten

Bei einer Glucose-Intoleranz des Patienten werden die Meßergebnisse im Verlauf der Messungen ansteigen. Ab 20 PPM besteht hinreichender Verdacht auf eine Fehlbesiedlung des Dünndarms

SEITE: 1

# Erläuterungen

## 1. Lactose

Milchzucker, Disaccharid aus D-Glucose u. D-Galaktose (4 $\beta$ -Galaktosido-glucose; Biosynthese aus Uridin-diphosphat-galaktose u. Glucose-1-phosphat zu Lactose-1-phosphat, das durch Phosphatase in L. u. Phosphatrest gespalten wird); s.a. Schema UDPG-Metabolismus. Optisch aktiv (Mutarotation; Formel), durch Säuren u. Enzyme in Monosaccharide spaltbar, durch Bakterien zu Milchsäure vergärbar. In Säugermilch im allg. in  $\alpha$ -Form (beim Rind 45-50 g/l [beim Menschen 45-95 g/l]). Anw. u.a. als Säuglingsnährmittel, Laxans, galenischer Grundstoff, Nährbodenzusatz. {SASSchema UDPG-Metabolismus {SASFormellactose {SASFormel 1A

## 2. Sorbit

Glucitolals D(-)-Sorbit ein pflanzliches Hexit (C6-Zuckeralkohol): HOCH<sub>2</sub>-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH, technisch herstellbar aus Glucose; wird im Stoffwechsel aus Glucose gebildet u. zu Fructose umgesetzt; vgl. Iditdehydrogenase (= Sorbitdehydrogenase). Anwendung als Süßstoff (für Diabetiker), Glycerinaustauschstoff, bakteriologischer Nährbodenzusatz, zur Vitamin-C-Synthese. {SASIditdehydrogenasesorbitol sorbite

## 3. Glucose

{SFOGlcDextrose, Glykose, Stärke-, TraubenzuckerC<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>; ein mit Galaktose stereoisomeres Monosaccharid des Typs Aldohexose, u. zwar v.a. in pyranoider Form als  $\alpha$ -D(+)-Glucopyranose (Formel bei Schema), selten als Glucofuranose. Ist optisch aktiv, durch Hefe vergärbar; Molekulargewicht 180 (s.a. Haworth Formel). Vorkommen frei u. gebunden (z.B. als Baustein von Polysacchariden wie Glykogen, Stärke, Cellulose u. Dextran, von Glykosiden, Nucleotiden u. Glykolipiden). Eine Schlüsselsubstanz im Kohlenhydratstoffwechsel (Schema); gelangt aus dem Dünndarm (Glucose-resorption) über die Pfortader zur Leber u. wird zusammen mit der durch Gluconeogenese oder Glykogenolyse gebildeten G z. T. ins Blut abgegeben (Blutzucker, mit Schema), z. T. -- zu Glykogen umgewandelt -- in Muskel u. Leber gespeichert, z. T. in Fett umgewandelt u. gespeichert. Ihre stoffwechselaktiven Formen Glucose-6-phosphat u. UDPG (dort Schema) stehen zur Energiegewinnung zur Verfügung: Abbau zu CO<sub>2</sub> u. H<sub>2</sub>O durch Glykolyse, Citratzyklus u. oxidative Phosphorylierung (90%) oder durch Pentosephosphatzyklus. {FLDLaborNachweis s.u. Glucosurie, Blutzucker; s.a. Diabetes mellitus. -- Als aktive G. die an UDP gebundene (= UDP-G). {SASHaworth Formel {SASSchema Glucoseresorption Blutzucker {SASSchema Glucose-6-phosphat UDPG GlucosurieBlutzucker {SASDiabetes mellitusglucose {SASSchema 1A {SASFormel 1A

SEITE: 2

## Wasserstoff-in-Atemluft-Monitor

Funktionsuntersuchungen im Dünndarm sind apparativ und personell aufwendig und für den Patienten belastend.

Gleichwohl sind verschiedene Erkrankungen häufig weder röntgenologisch noch endoskopisch-biotopisch erfaßbar.

Dazu gehören vornehmlich:

- . verschiedene Formen der Kohlenhydratmalabsorption
- . bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms

Es ist daher nicht verwunderlich, daß überdurchschnittlich viele Patienten mit Kohlenhydrat-Malabsorptionen lange Zeit unter dem Bild eines irritablen Kolons verkannt werden.

Es hilft hier die Kenntnis, daß die im Dünndarm nicht vollständig resorbierten Kohlenhydrate nach ihrem Übertritt in den Dickdarm bakteriell zersetzt werden. Dabei entsteht u.a. auch Wasserstoff.

H<sub>2</sub> diffundiert zu etwa 20 % über die Kolonschleimhaut in die Blutbahn und erscheint nach der Lungenpassage in der Alveolarluft.

H<sub>2</sub>, gemessen in ppm der Ausatemluft, läßt eine Korrelation zur Menge malabsorbierter Kohlenhydrate feststellen - schnell, zuverlässig, kostengünstig, nicht-invasiv.

### Begriffe:

#### Irritables Kolon ( Reizdarmsyndrom ):

ohne faßbare organische Ursache treten auf:

- Blähungen, Durchfall, abdominale Schmerzen, Schleimbeimengungen im Stuhl.

Prävalenz: 15 - 25 % der Gesamtbevölkerung, jedoch nur 3- 5 % suchen damit den Arzt auf - jedoch: 30 - 50 % der gastroenterologischen Patienten weisen Reizdarmsyndrom auf

#### Enzymmangel ( z.B. Laktase ):

nicht resorbierte Kohlenhydrate werden bakteriell vergoren - Indikation wie irritabler Kolon.

obwohl definiert, wird jedoch oft nicht diagnostiziert, ( statt dessen Reizdarmsyndrom ) da Laktosetoleranztest nicht in Routine einbezogen ist.

Prävalenz: 7 - 20 % der Gesamtbevölkerung

## H<sub>2</sub>-Atemtest (H<sub>2</sub>-Laktose/Glukose-Atemtest)

### Prinzip

Bei der Verstoffwechslung verschiedener Kohlenhydrate entsteht durch wasserstoffproduzierende Bakterien Wasserstoff (H<sub>2</sub>). Durch Diffusion gelangt H<sub>2</sub> über das Darmkapillarblut in die Lungen und wird in der ausgeatmeten Luft gemessen.

Die Auswahl des Zuckers richtet sich nach der Verdachtsdiagnose:

- Verdacht auf Laktoseintoleranz (Laktasemangel): *H<sub>2</sub>-Laktose-Test*  
Bei 15 % der deutschen Bevölkerung liegt ein Laktasemangel vor, der oft mit einer Unverträglichkeit (Meteorismus, Flatulenz, Diarrhö) von Milchprodukten einhergeht. Dabei gelangt Laktose (Milchzucker) ungespalten ins Kolon und wird dort verstoffwechselt. Die gleiche Symptomatik kann auch bei Unverträglichkeiten von anderen Kohlenhydraten wie Fruktose und Sorbit verursacht werden und durch die entsprechende Wahl des Zuckers geprüft werden.
- Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung: *H<sub>2</sub>-Glukose-Test*  
Bei Fehlbesiedlung des Dünndarms bilden hier die Bakterien durch die Verstoffwechslung der verabreichten Glukose H<sub>2</sub>.

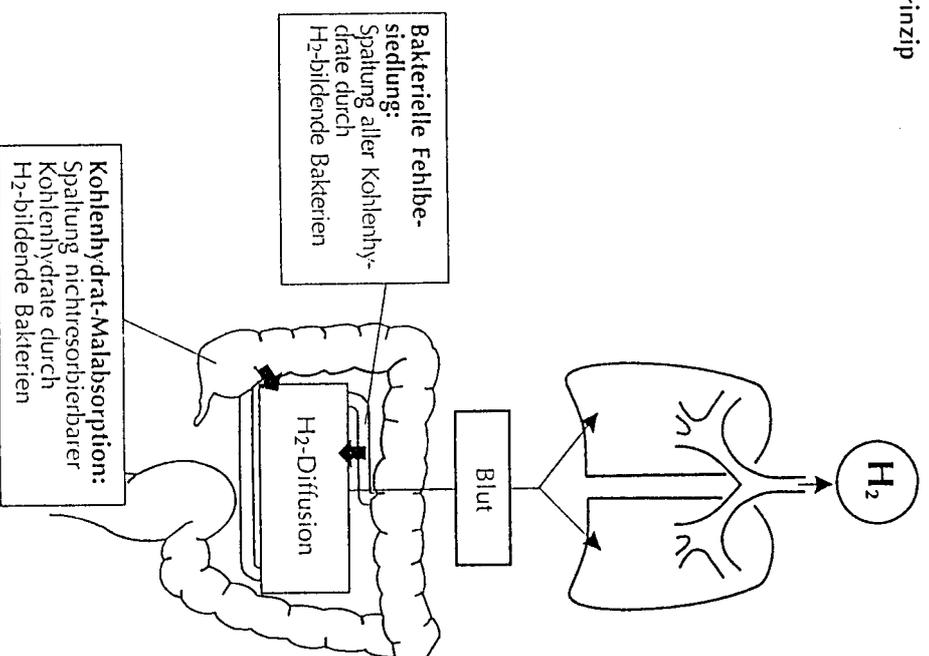
### Aussage

Als pathologisch gilt ein H<sub>2</sub>-Anstieg innerhalb von 120 min beim H<sub>2</sub>-Laktose- und H<sub>2</sub>-Glukose-Exhalationstest. Beweisend für eine Laktosemalabsorption als Ursache der Beschwerden ist das Auftreten von Symptomen während des Tests. Ein kleiner Teil der Bevölkerung hat keine H<sub>2</sub>-produzierenden Bakterien (falsch-negative Tests; Non-producer). Bei bakterieller Fehlbesiedlung fällt der H<sub>2</sub>-Laktose-Atemtest falsch-pathologisch aus.

### Indikation

Ein Laktosemangel ist zu bedenken bei Meteorismus, Flatulenz und Diarrhö, beim sog. irritablen Darm und bei Dünndarmkrankungen (M. Crohn, Sprue, M. Whipple). Eine bakterielle Fehlbesiedlung kommt vor bei Diabetes mellitus, Dünndarmdivertikeln und operativ ausgeschalteten Dünndarmschlingen (z. B. Billroth-II-Operation).

### Prinzip



### Indikationen

#### H<sub>2</sub>-Laktose-Atemtest

- Verdacht auf Laktoseintoleranz (Laktasemangel)

#### H<sub>2</sub>-Glukose-Atemtest

- Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung

# Stellenwert des $H_2$ -Atemtestes in der Gastroenterologie

Priv.-Doz. Dr. med. H. Ruppin, Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. L. Deuling), Krankenhausstraße 12, 8520 Erlangen

## Einleitung

Wenn unser Dünndarm mit der täglichen Kohlenhydratzufuhr in der Nahrung nicht fertig wird – sei es infolge einer angeborenen oder erworbenen Kohlenhydrat-Malassimilation, sei es infolge Verzehrs „unverdaulicher“ Kohlenhydrate – dann entwickeln wir Blähungen, Flatulenz und gar osmotische Durchfälle. Wie kommt es zu diesen Beschwerden? Die anaerobe Kolonflora nimmt sich der unverdauten Mono-, Di- oder Polysaccharide an und wandelt sie in Metaboliten um, die in erster Linie aus flüchtigen kurzkettigen Fettsäuren, z. B. Essig-, Propion- und Buttersäure, und Gasen, wie Wasserstoff ( $H_2$ ) und Methan ( $CH_4$ ), bestehen. Zwar können kurzkettige Fettsäuren im Gegensatz zu Kohlenhydraten im Dickdarm sehr effektiv resorbiert werden (1); derselbe Vorgang im Magen stellt ja die hauptsächliche Form der Energieversorgung bei Wiederkäuern dar (2); dennoch kommt es bei Überschreiten der Resorptionskapazität des Dickdarms für diese Säuren zu osmotischen Durchfällen, Wasserstoff – und in geringerem Maße auch Methan – führen zu den bekannten Blähungen mit Flatulenz und Spannungsschmerzen im Abdomen.

## Prinzip des $H_2$ -Atemtestes

Ein Teil dieser Gase, nämlich 21 % des  $H_2$ , gelangt durch Diffusion über die Kolonschleimhaut ins Blut, anschließend via Lungenkreislauf in die Alveolarluft und dann schließlich zur Abatmung (3). Auf diesem Vorgang beruht der  $H_2$ -Atemtest, dessen Prinzip in Abbildung 1 visuell ein-

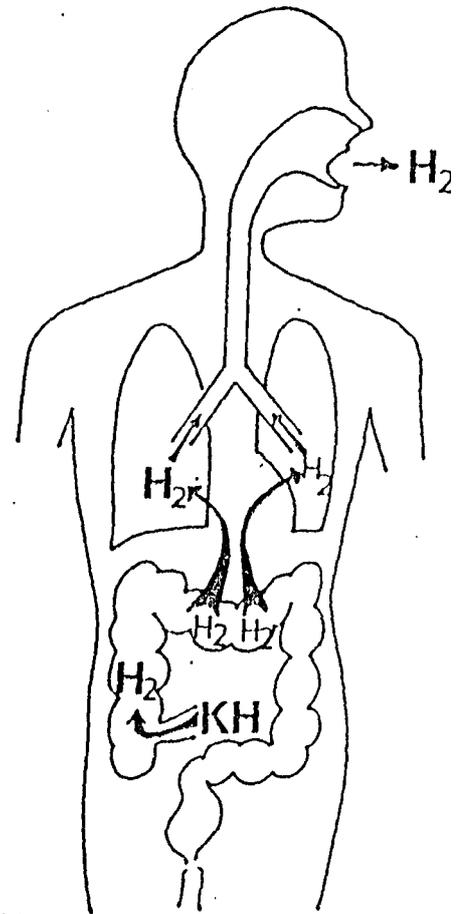


Abbildung 1

Prinzip des  $H_2$ -Atemtestes. Unverdaute Kohlenhydrate (KH) betreten das Kolon und werden durch anaerobe fäkale Keime fermentiert. Der dabei entstehende Wasserstoff ( $H_2$ ) diffundiert ins Blut und wird über die Lunge abgeatmet.

prägsam dargestellt ist.  $H_2$  wird von keinem Organ unseres Körpers, sondern einzig und allein von anaeroben Bakterien im Kolon, seltener auch im Dünndarm bei der krankhaften bakteriellen Überwucherung dieses Darmabschnittes gebildet. Wenn sich  $H_2$  in der Atemluft nachweisen läßt, dann können wir daraus mit Fug und Recht auf bakterielle Fermentation von Kohlenhydraten irgendwo im Darm schließen.

Da die  $H_2$ -Konzentration in der Atemluft nach Eintritt von Kohlenhydraten ins Zökum bereits innerhalb von 8 Minuten ansteigt, spielt die Zeit bis zu bakterieller Produktion, Diffusion, Zirkulation und Abatmung von  $H_2$  eine vernachlässigbare Rolle. Deshalb läßt sich der Nachweis von  $H_2$  im Atem nach einer zuckerhaltigen Testmalzeit nicht nur als Resorptionstest, sondern auch zur Messung der Mund-Zökum-Transitzeit verwenden (4).

#### Methodik der $H_2$ -Bestimmung

Der apparative und personelle Aufwand für die  $H_2$ -Atemanalyse ist heute kein Problem mehr. Bis vor wenigen Jahren mußte dazu ein empfindlicher, kostenintensiver und meßtechnisch einigermaßen anspruchsvoller Gaschromatograph mit einem Wärmeleitfähigkeitsdetektor angeschafft werden. Die meisten Labors verwenden nun mit ebensoguten Ergebnissen (5) einen leicht zu handhabenden  $H_2$ -Analytator, der mit einer elektrochemisch arbeitenden Wasserstoffzelle ausgerüstet ist, von der Firma GMI Medical produziert und in der Bundesrepublik durch die Firma Stimotron, Medizinische Geräte, 8501 Wendelstein, vertrieben wird.

Die Gewinnung der Atemproben ist ebenfalls unkompliziert, wenn man die Methode der endexpiratorischen  $H_2$ -Konzentrationsmessung und nicht die aufwendige kontinuierliche Rückatmungstechnik wählt. Für die Bestimmung der

endexpiratorischen  $H_2$ -Konzentration verwendet man ein Spirometrie-Mundstück, das auf einen 170 cm langen, etwa 12 mm weiten Silikon- oder PVC-Schlauch aufgesteckt wird. Nahe dem Mundstück wird eine 1.1 Luer-Lock-Kanüle in das Schlauchlumen eingestochen und fixiert. Über einen 3-Wegehahn kann Atemluft am Ende des forcierten Expiriums in eine 20 ml fassende luftdichte Plastikspritze angesaugt werden (6). Die Spritze ist mit einem Plastikhäubchen luftdicht zu verschließen. Auf diese Weise ist es möglich, mehrere Atemproben kurz hintereinander zu gewinnen und zu einem Minuten oder wenige Stunden später liegenden Zeitpunkt in einer Sitzung zu analysieren. Für praktische Belange ist dieses Verfahren ausreichend, da es mit den Ergebnissen der Rückatnungsmethode gut korreliert (6). Letztere ermöglicht die Bestimmung der  $H_2$ -Exhalationsrate, die ein semiquantitatives Maß für die  $H_2$ -Bildung im Kolon und damit für die Menge malabsorbierter Kohlenhydrate darstellt (7).

#### Ausführung des $H_2$ -Testes

Der zu untersuchende Patient muß über 12 Stunden nüchtern bleiben, d. h., seine letzte Mahlzeit am Vorabend um 20 Uhr erhalten haben. Snacks jeglicher Art oder Zucker- bzw. zuckeraustauschstoffhaltige Getränke während dieser 12 Stunden sind nicht erlaubt. Rauchen bis zu 6 Stunden vor oder während des Testes muß unterlassen werden, da es zu fälschlich erhöhten  $H_2$ -Messungen führt (8). Zunächst werden mehrere endexpiratorische Atemproben entnommen. Danach trinkt oder ißt der Patient das zu untersuchende Kohlenhydrat, z. B. 50 g Laktose, Glukose oder 10 g Lactulose in 200 bis 300 ml Wasser oder eine normale bzw. bohnenhaltige Mahlzeit. Sofort anschließend oder in 15-Minutenabständen werden wieder Atemproben gewonnen. In der Regel reichen 120 Minuten aus, um eine mäßiggradige bis ausgeprägte Kohlenhydratmalassimilation auf

diese Weise zu erkennen. In manchen Fällen ist es ratsam, den Test auf 240 Min. auszudehnen. Das trifft insbesondere für leichtere Grade der Kohlenhydrat-Malassimilation zu, weil der Eintritt des Zuckers ins Zökum verzögert sein kann. Unter praktischen Gesichtspunkten würden stündliche Atemproben ausreichen. Man beraubt sich damit zwar einer Beurteilung der Mund-Zökum-Transitzeit, doch ist diese unter den Bedingungen der Zuckerbelastung ohnehin artefiziell, entspricht also nicht der Transitzeit einer normalen Mahlzeit (9) und schwankt zudem inter- und intraindividuell nicht unerheblich (10).

#### Anwendungsmöglichkeiten des H<sub>2</sub>-Testes

##### a) Laktoseintoleranz

Die häufigste Indikation zur Durchführung des H<sub>2</sub>-Testes ist zweifellos der Verdacht auf Laktoseintoleranz, also Laktasemangel der Dünndarmschleimhaut. Bis zur Einführung des H<sub>2</sub>-Testes und auch heute noch vielerorts wurde und wird dieser Verdacht mit einem einfachen Laktosetoleranztest mit oder gar ohne Messung der Blutglukose vor und in 15-Minutenabständen nach Zufuhr von 50 g Laktose bestätigt oder „ausgeschlossen“. Ein negatives, also normales Ergebnis liegt dann vor, wenn der Betroffene keine Beschwerden, also Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall entwickelt und seine Blutglukosekonzentration um mehr als 20 % des Nüchternwertes ansteigt. Leider gibt es aber eine Reihe von Personen, die einen normalen Blutzuckeranstieg zeigen und dennoch milde bis stärkere Beschwerden aufweisen. Besonders ausgeprägt sind die Beschwerden im Rahmen eines Dumping-Syndroms, bei dem sogar überschießende Blutglukosespiegel trotz ausgeprägter Laktosemalassimilation oder Glukosemalabsorption infolge überraschender Magenentleerung und Dünndarmpassage

nachweisbar sein können. In solchen Fällen ist bei der Zuverlässigkeit subjektiver Angaben der H<sub>2</sub>-Atemtest ein wichtiges Hilfsmittel für die Objektivierung des Beschwerdebildes geworden.

Newcomer und Mitarb. haben in einem sehr sorgfältigen Vergleich gezeigt, daß bei Laktosemalassimilation der H<sub>2</sub>-Atemtest in 25 von 25 Fällen, die Glukosemessung aber nur bei 19 von 25 Patienten die Diagnose zu entdecken in der Lage waren (11). Dieses gute Ergebnis des H<sub>2</sub>-Testes beruht allerdings auf der beschränkten Zahl sorgfältig ausgesuchter Patienten. Mindestens zwei Fehlerquellen müssen nämlich in Betracht gezogen werden:

1. Falsch negatives Ergebnis: Bei einem nicht näher bekannten Prozentsatz von Personen fehlen H<sub>2</sub>-produzierende Keime in der Kolonflora (12, 13). Nach eigenen Erfahrungen muß dieser Prozentsatz sehr gering sein, was mit den Beobachtungen der meisten anderen Autoren übereinstimmt. Dennoch ist damit zu rechnen, daß in vereinzelten Fällen von Laktoseintoleranz auf Laktosezufuhr kein Anstieg der endexpiratorischen H<sub>2</sub>-Konzentration erfolgt.

2. Falsch positives Ergebnis: Wenn trotz normaler Laktosespaltung und Resorption der Spaltprodukte der H<sub>2</sub>-Test positiv ausfällt, kann dies auf einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarmes mit fäkalen Keimen beruhen (siehe auch übernächstes Kapitel).

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse des H<sub>2</sub>-Atemtestes mit 50 g Laktose bei 52 normalen Kontrollpersonen und 49 Patienten mit einer Laktosemalabsorption graphisch dargestellt. Die Diagnose der Laktoseintoleranz wurde auf dem Boden von Anamnese, klinischem Befund, Laborwerten und Dünndarm-

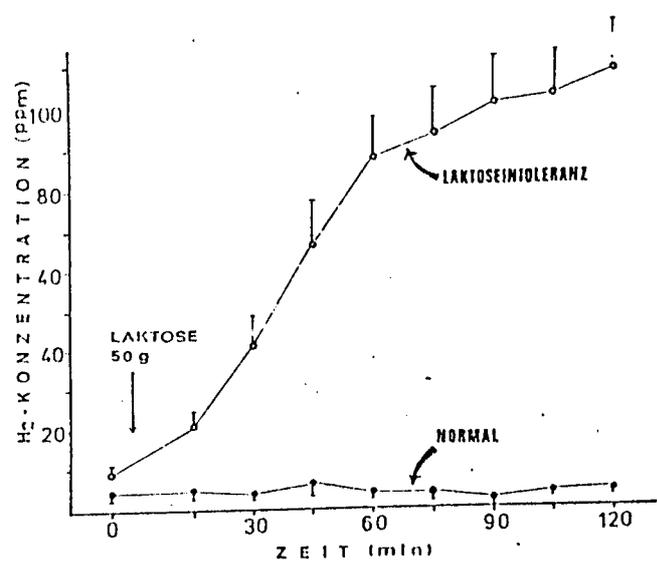


Abb. 2  
H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft bei 52 normalen Kontrollpersonen und 49 Patienten mit Laktoseintoleranz vor und in 15-Minutenabständen nach 50 g Laktose oral.

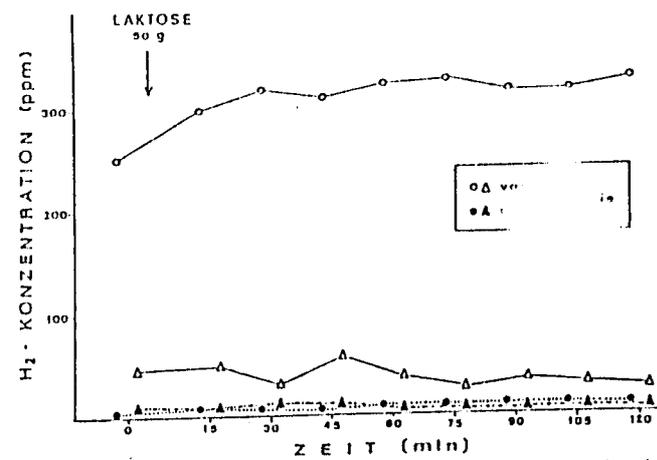


Abb. 3  
H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft bei 2 Patienten mit einheimischer Sprue vor (offene Symbole) und ½ Jahr nach Beginn der Therapie (geschlossene Symbole). Auffallend und typisch die bereits nüchtern erhöhte expiratorische H<sub>2</sub>-Konzentration vor Behandlung. Normalisierung der H<sub>2</sub>-Exhalation unter glutenfreier Diät.

biopsie im Zusammenhang mit dem H<sub>2</sub>-Atemtest gestellt.

b) *Globales Malabsorptionssyndrom*

Im Gegensatz zur isolierten Laktoseintoleranz ist die Laktoseunverträglichkeit bei der Glutenenteropathie

(Sprue, Zöliakie) ein Begleitphänomen, das sich mit der Normalisierung der Dünndarmfunktionen unter glutenfreier diätetischer Behandlung innerhalb eines halben bis einen Jahres wieder zurückbildet. Laktose- und Glukose-Toleranztest führen vor Therapie-

beginnt zu einem positiven, bei Kontrolle nach ½-1jähriger Therapie aber zu einem negativen Ergebnis (Abb. 3). Ähnlich wie bei der Sprue, findet man bei Morbus Whipple, Kurzdarm- und Dumpingsyndromen pathologische Testergebnisse.

c) *Bakterielle Überwucherung des Dünndarmes*

Die anaerobe Flora des Dickdarmes beschränkt sich beim Gesunden auf dieses Organ und breitet sich nur unwesentlich nach proximal über die Bauhinsche Klappe hinweg aus. Die Bakterien können sich normalerweise im Dünndarm nicht ansiedeln, weil die propulsive Motilität dieses Darmabschnittes eine sehr effektive Reinigung durch Auswaschen von Dünndarminhalt in das Zökum hinein bewirkt. Wenn dieser Reinigungsmechanismus entweder gestört ist, wie dies bei einer blinden Schlinge, einer Pseudoobstruktion, Sklerodermie oder Amyloidose des Dünndarmes der Fall ist, oder wenn er nicht greift, z. B. bei der Dünndarmdivertikulose, einer gastrokolischen Fistel oder einem Immunglobulin-A-Mangel, dann kann der Dünndarm mit einer Kolonflora besiedelt werden. In diesem Falle beginnt die Produktion von  $H_2$  aus Kohlenhydraten schon im Dünndarm oder sogar im Magen. Dementsprechend steigt die  $H_2$ -Konzentration in der Atemluft bereits wenige Minuten (8-15 Minuten) nach Beginn der Testmahlzeit an. Dieser Anstieg ist zwar in der Regel nicht so ausgeprägt, wie nach dem Eintritt des Kohlenhydrats ins Kolon, kann aber im Einzelfall erheblich sein. Da eine massive bakterielle Überwucherung mittels  $H_2$ -Test nicht von einer übermäßig beschleunigten Dünndarmpassage unterschieden werden kann, ist die zusätzliche simultane Messung der Passage der Testmahlzeit durch den

Dünndarm mittels eines wasserlöslichen radioaktiven Markers zu empfehlen (9). Wenn nämlich das unter der Radiokamera erkennbare Nuklid ( $^{99m}Tc$ -S-Kolloid, 50mCi) zum gleichen Zeitpunkt in das Zökum eintritt zu dem die  $H_2$ -Konzentration im Atem ansteigt, dann ist die übermäßig beschleunigte Dünndarmpassage bewiesen.

Statt dessen ist eine bakterielle Überwucherung anzunehmen, wenn die  $H_2$ -Exhalation längere Zeit vor Ankunft des Tracers im Zökum beginnt.

d) *Mund-Zökum-Transitzeit*

Durchfälle können Folge einer überstürzten Passage der Nahrung durch Magen und Dünndarm sein. Normalerweise macht die Magen-Dünndarmpassage zeitlich nur einen kleinen Bruchteil der vorwiegend durch die Verweildauer im Dickdarm diktierten Gesamtpassagedauer der Digesta aus. Der Transit eines vom Dünndarm nicht spaltbaren Kohlenhydrates, z. B. von Lactulose (Bifiteral®), kann mit dem  $H_2$ -Test verfolgt werden. Der erste kräftige Anstieg der  $H_2$ -Konzentration im Atem signalisiert die Ankunftszeit der vordersten Front der Testmahlzeit im Zökum, während die maximale  $H_2$ -Konzentration ein vages Maß für die mittlere Mund-Zökum-Transitzeit der gesamten Lactulose-Mahlzeit darstellt (9). Diese Maße sind in Abb. 4 für 7 Patienten mit normaler und 7 mit überstürzter Mund-Zökum-Transitzeit verdeutlicht. Der Lactulose-Test ist wegen der artefiziellen Testbedingungen weitgehend verlassen worden und durch Messung der  $H_2$ -Exhalation nach einer bohnenhaltigen (9) oder einer üblichen Mahlzeit (10) ersetzt worden. Eine durchschnittliche Kost enthält genügend von der Kolonflora fermentierbare Füll- und Quellstoffe, Bohnen hingegen die im Dünndarm nicht spaltbaren

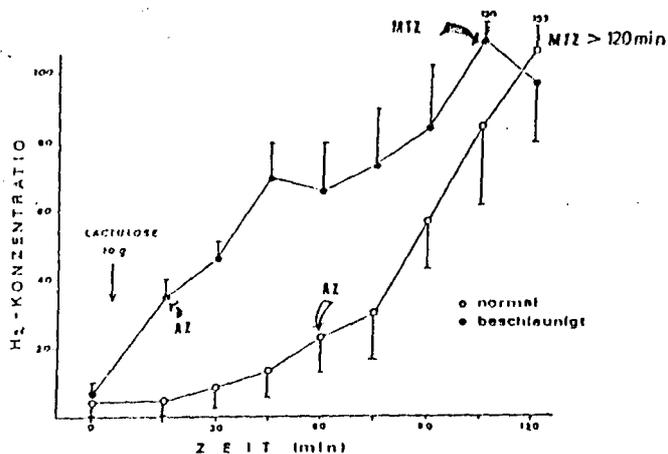


Abb. 4  
H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft nach 10 g Lactulose bei 7 Patienten mit stark beschleunigter Mund-Zökum-Transitzeit und 7 normalen Kontrollen. Die Ankunftszeit (AZ) der Lactulose im Zökum wurde bei einem Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration um  $\approx 10$  ppm festgelegt. Die mittlere Transitzeit (MTZ) wurde bei maximaler H<sub>2</sub>-Konzentration angenommen.

Trisaccharide Stachyose und Raffinose, so daß es nach – allerdings viel langsamerer – Passage der physiologischen Mahlzeit (3–5 Stunden) verglichen mit der Lactulose-Transitzeit (1–2 Stunden) zu einem Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expiration kommt.

lichen Explosion bei koloskopischer Polypektomie Anlaß gegeben hat (14).

#### c) Antibiotika

Die Kolonflora wird bekanntlich auch durch verschiedene Antibiotika beeinflusst. Nicht jedes Antibiotikum reduziert aber die H<sub>2</sub>-bildenden Keime. Für Neomycin (Neomycin<sup>®</sup>, Bykomycin<sup>®</sup>) wurde eine Zunahme der H<sub>2</sub>-Produktion infolge einer Hemmung H<sub>2</sub>-verbrauchender Methanbildner bei der Ratte gezeigt (15). Andererseits vermindert Metronidazol (Clout<sup>®</sup>, Flagyl<sup>®</sup>, u. a.) die Produktion von H<sub>2</sub> (16). Unter antibiotischer Therapie ist deshalb der H<sub>2</sub>-Atemtest nicht verlässlich.

#### Unerwünschte Beeinflussung der Testergebnisse

##### a) Rauchen

Erwähnt wurde bereits, daß Rauchen die H<sub>2</sub>-Konzentration in der Atemluft steigert (8).

##### b) Einläufe, orale Lavage, Laxantien

Vor dem H<sub>2</sub>-Atemtest muß auf abführende Maßnahmen verzichtet werden, weil diese die physiologische Kolonflora reduzieren können. Das gilt vor allem für hohe Einläufe und orale Lavage mit Salz- und polyäthylenglykolhaltigen Lösungen zur Koloskopievorbereitung. D-Mannit, das früher solchen Lösungen zugesetzt war (sweet lavage) wird im Kolon selbst unter H<sub>2</sub>-Bildung gespalten; dies ist ein potentiell gefährlicher Zustand, der bereits zu einer töd-

##### d) Füll- und Quellstoffe, Stuhl-pH

Perman und Mitarb. zeigten, daß die H<sub>2</sub>-Bildung im Dickdarm und die H<sub>2</sub>-Exhalation durch Änderungen des normalerweise neutralen Stuhl-pH zum sauren oder alkalischen Bereich hin reduziert wird (17). In eigenen Untersuchungen konnten wir diesen Effekt nicht bestätigen. Demgegenüber haben wir aber einen Abfall der H<sub>2</sub>-Bildung nach Vorbehandlung mit Füll- und Quellstoffen (Leinsamen und Weizen-

kleine) beobachtet; das unterstützt und erweitert die Beobachtung einer norwegischen Arbeitsgruppe, daß die Quellstoffe Pectin und Guar bei Patienten mit Dumping Syndrom zu einer Abnahme der  $H_2$ -Bildung und Exhalation führten (18). Neben abführenden Maßnahmen sollen deshalb auch Füll- und Quellstoffe mindestens 3 Tage vor dem  $H_2$ -Test abgesetzt werden.

Zusammenfassend läßt sich folgendes zum Stellenwert des  $H_2$ -Atemtestes in der Gastroenterologie sagen: Bei Durchfällen, Blähungen oder Flatulenz, die durch Nahrungszufuhr ausgelöst oder verstärkt werden, bei Gewichtsabnahme, die durch andere Untersuchungen nicht geklärt werden konnte, bei postoperativen Beschwerden, die an ein Dumping-Syndrom, eine bakterielle Überwucherung ausgeschalteter oder blinder Schlingen denken lassen und bei Systemerkrankungen, die mit veränderter Motilität oder Immundefizienz des Darmes einhergehen, ist der  $H_2$ -Atemtest als wenig belästigendes, nicht invasives Verfahren angezeigt.

Dazu wird die kohlenhydrathaltige Testmahlzeit entsprechend der klinischen Verdachtsdiagnose ausgewählt: Laktose bei Laktoseintoleranz, Sprue, M. Whipple; Glukose bei bakterieller Überwucherung des gesamten oder des proximalen Dünndarmes; eine normale oder bohnenhaltige Mahlzeit zur Messung der Mund-Zökum-Transitzeit.

Der  $H_2$ -Atemtest sollte hierbei frühzeitig vor komplizierten oder invasiven Untersuchungsverfahren eingesetzt werden.

#### Literatur

1. Ruppin, H., S. Bar-Meir, K. H. Soergel, C. M. Wood, M. G. Schmitt: Absorption of short-chain fatty acids by the colon. *Gastroenterology* 78, 1500 (1980)
2. Ash, R. W., A. Dobson: The effect of absorption on the acidity of the rumen contents. *J. Physiol. (Lond.)* 169, 39 (1963)
3. Levitt, M. D.: Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl. J. Med.* 281, 122 (1969)
4. Bond, J. H., M. D. Levitt, R. Prentiss: Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen ( $H_2$ ) measurements. *J. Lab. Clin. Med.* 85, 546 (1975)
5. Lembcke, B., S. Kirchhoff, W. F. Caspary: Vereinfachte Methoden zur endexpiratorischen Wasserstoff ( $H_2$ )-Analyse - klinische Erprobung zweier  $H_2$ -Atemtestgeräte. *Z. Gastroent.* 21, 545 (1983)
6. Metz, G., M. A. Gassull, A. R. Leeds, L. M. Blendis, D. J. A. Jenkins: A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clin. Sci. Mol. Med.* 50, 237 (1976)

7. Bond, J. H., M. D. Levitt: Use of pulmonary hydrogen ( $H_2$ ) measurements to quantitative carbohydrate absorption. Study of partially gastrectomized patients. *J. Clin. Invest.* 51, 1219 (1972)
8. Tadesse, K., M. Eastwood: Breath-hydrogen and smoking. *Lancet* 2, 91 (1977)
9. Read, N. W., C. A. Miles, D. Fisher et al.: Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 79, 1276 (1980)
10. Korth, H., I. Müller, J. F. Erckenbrecht, M. Wienbeck: Breath hydrogen as a test for gastrointestinal transit. *Hepato-gastroenterol.* (im Druck)
11. Newcomer, A. D., D. B. McGill, P. J. Thomas, A. F. Hofmann: Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl. J. Med.* 293, 1232 (1975)
12. Levitt, M. D., R. M. Donaldson: Use of respiratory hydrogen ( $H_2$ ) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J. Lab. Clin. Med.* 75, 937 (1970)
13. Gilat, T., H. Ben Hur, E. Gelman-Malachi, R. Terdiman, Y. Peled: Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 19, 602 (1978)
14. LaBrooy, S. J., C. L. Fendick, A. Avgerinos, C. B. Williams, J. J. Misiewicz: Potentially explosive colonic concentrations of hydrogen after bowel preparation with mannitol. *Lancet* 1, 634 (1981)
15. Levitt, M. D., T. Berggren, H. Hastings, J. H. Bond: Hydrogen ( $H_2$ ) catabolism in the colon of the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 84, 163 (1974)
16. Lembcke, B., U. R. Fölsch, W. F. Caspary, R. Ebert, W. Creutzfeldt: Influence of metronidazole on the breath hydrogen response and symptoms in acarbose-induced malabsorption of sucrose. *Digestion* 25, 186 (1982)
17. Perman, J. A., S. Modler, A. C. Olson: Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *J. Clin. Invest.* 67, 643 (1981)
18. Bjørneklepp, A., O. Fausa, T. Midtvedt: Small-bowel bacterial overgrowth in the postgastrectomy syndrome. *Scand. J. Gastroent.* 18, 277 (1983)

# Wasserstoff (H<sub>2</sub>)-Atemtest nach Laktosebelastung bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen

B. Winter, J. Nothjunge und M. Stern  
 Universitäts-Kinderklinik Tübingen  
 (Direktor: Prof. Dr. D. Niethammer)

## Zusammenfassung

Um die praktische diagnostische Wertigkeit des H<sub>2</sub>-Atemtests nach Laktosegabe bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen zu bestimmen, wurde nach peroraler Verabreichung von Laktose (2 g/kg KG) der endexpiratorische H<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft in 30 min Abständen über 2 Stunden gemessen (Lactoscreen<sup>®</sup> H<sub>2</sub>-breath tester). Der H<sub>2</sub>-Test wurde bei 62 Kindern (28 Mädchen, 32 Jungen) im Alter zwischen 2 und 16 Jahren durchgeführt. Die Bauchschmerzen bestanden länger als 2 Monate. Andere Ursachen als eine Laktoseintoleranz waren zuvor ausgeschlossen worden. Bei 2/62 Kindern konnte der H<sub>2</sub>-Test wegen mangelnder Kooperation nicht durchgeführt werden. Von den 60 Untersuchten zeigten 17 ein positives Testergebnis (28,3%). Der H<sub>2</sub>-Anstieg lag bei 15 Patienten über 40 ppm und war damit unzweideutig von unspezifischen Anstiegen (<25 ppm) abzugrenzen. Der bei 7 Patienten parallel bestimmte Stuhl-pH-Wert und der Clinitest<sup>®</sup> korrelierten nicht eindeutig. Bei 16/17 Kindern mit positivem H<sub>2</sub>-Test konnte nach Verordnung einer laktosefreien Diät innerhalb eines Monats völlige Beschwerdefreiheit erreicht werden. Nach 6 Monaten waren noch 15/17 Kinder ohne Beschwerden. Die Indikation zur Durchführung des nicht invasiven H<sub>2</sub>-Atemtests bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen sollte früh gestellt werden.

## Hydrogen (H<sub>2</sub>)-breath test after lactose load in children with chronic abdominal pain

To define the practical diagnostic value of H<sub>2</sub> breath testing after lactose load in children with chronic abdominal pain, we measured end-expiratory H<sub>2</sub> every 30 minutes for 2 hours after peroral lactose (2 g/kg body weight, Lactoscreen<sup>®</sup>). H<sub>2</sub> testing was done in 62 children (28 female, 32 male), aged between 2 and 16 years. Abdominal pain had been observed in these children for more than 2 months. Causes of abdominal pain other than lactose intolerance had been excluded. In 2 out of 62 children, H<sub>2</sub> testing was impossible for lack of cooperation. 17 out of the remaining 60 children showed a positive test result (28,3%). In 15 patients, the rise in H<sub>2</sub> exceeded 40 ppm, and was thus easily distinguished from a nonspecific rise (<25 ppm). Stool pH and Clinitest<sup>®</sup> results were not correlating well with H<sub>2</sub> findings. In 16 out of 17 children with positive H<sub>2</sub> tests, abdominal pain had ceased on a diet free of lactose after a month. After 6 months 15 out of 17 children were symptomfree. These data confirm early indication of non-invasive H<sub>2</sub> testing in children with chronic abdominal pain.

## Einführung

Wiederholtes Auftreten von Bauchschmerzen gehört zu den häufig geäußerten Beschwerden in der pädiatrisch-gastroenterologischen Sprechstunde. Sie sind ein Leitsymptom unter anderem für die primäre Laktoseintoleranz (LI) [1, 2]. Die Ursache liegt in einer jenseits des Säuglingsalters fehlenden Aktivität des Enzyms Laktase im Bürstensaum der Dünndarmmukosa.

Zum Nachweis der LI stehen invasive Verfahren (perorale Jejunumbiopsie mit Enzymaktivitätsbestimmung), nicht invasive Verfahren (orale Laktosebelastung mit Blutzuckerbestimmung) [21] oder die Verwen-

dung radioaktiv markierter Substanzen (<sup>14</sup>C-Laktosetest) [7, 21] zur Verfügung. Wegen der Belastung des Patienten durch die Biopsie bzw. der Ungenauigkeit der Ergebnisse bei der Blutglucosebestimmung [6, 13, 21] sind diese Untersuchungen für die Pädiatrie nicht gut geeignet.

Vor einigen Jahren wurde zur nicht invasiven Diagnostik der LI der H<sub>2</sub>-Atemtest eingeführt. Das Prinzip des H<sub>2</sub>-Atemtests beruht auf der Messung des Wasserstoffs, der wie Kohlendioxid, Methan sowie kurzkettige Fettsäuren durch bakterielle Vergärung von im Dünndarm nicht resorbierten Kohlenhydraten (hier: Laktose) im Kolon freigesetzt wird. Der Wasserstoff diffundiert zu ca. 20% über die Kolonschleimhaut in die Blutbahn und erscheint nach der Lungenpassage in der Alveolarluft (Fig. 1) [17]. Die H<sub>2</sub>-Exhalationsrate ist ein semiquantitatives Maß für die H<sub>2</sub>-Bildung im Kolon und damit für die Menge malabsorbierter Kohlenhydrate [3].

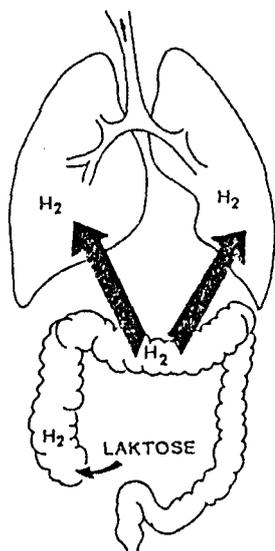


Abb. 1 Prinzip des H<sub>2</sub>-Atemtests. Wasserstoffbildung im Kolon durch unverdaute Laktose, Diffusion ins Blut und Abatmung über die Lunge

Ziel dieser Untersuchung war es, die praktische diagnostische Wertigkeit und die Fehlermöglichkeiten dieser indirekten Methode bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen zu bestimmen. Positive H<sub>2</sub>-Testergebnisse wurden mit anderen Suchmethoden (Stuhl-pH, Clinitest<sup>®</sup>) verglichen. Die Akzeptanz und der Erfolg einer lactosefreien Diät wurden über 6 Monate kontrolliert. Bei Kindern unter 5 Jahren wurde die Notwendigkeit einer Korrektur der H<sub>2</sub>-Konzentration durch parallele CO<sub>2</sub>-Bestimmung untersucht. Damit werden mögliche Fehler durch Hyperventilation des Patienten eliminiert [9, 22].

#### Patienten und Methodik

Untersucht wurden 60 Kinder (28 Mädchen, 32 Jungen) mit rezidivierenden Bauchschmerzen, z.T. auch Durchfällen, im Alter zwischen 2 und 16 Jahren. Die gastrointestinale Symptomatik bestand länger als zwei Monate. Teilweise bestand schon in der Anamnese eine deutliche Abneigung gegen stark lactosehaltige Nahrungsmittel. Andere Ursachen waren durch sonografische, hämatologische und bakteriologische Untersuchungen, die dem Test immer vorgeschaltet waren, ausgeschlossen worden.

Die perorale Verabreichung von Laktose erfolgte am nüchternen Patienten. Die Nahrungskarenz betrug 8 Stunden. Bei Kleinkindern waren 5-6 Stunden ausreichend. Antibiotikagaben mußten wegen Beeinflussung der Darmflora mindestens 1 Monat zurückliegen [16, 18, 26]. Medikamente mit Wirkung auf die Magen-Darm-Motorik waren vor dem Test abgesetzt worden [11]. Nach Gabe von 2 g/kg KG Laktose in 20% Lösung (Maximum 50 g) wurde der endexpiratorische H<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft in 30 min Intervallen über 2 Stunden gemessen. Die Atemluft wurde in einer Spritze über ein Mundstück (Kinder > 2 Jahre) oder eine Gesichtsmaske (schlechtere Kooperation, mögliche Hyperventilation, Kinder < 2 Jahre) aufgefangen (Einzelatemzugtechnik, 20 ml Probenvolumen). Anschließend wurde die Spritze luftdicht verschlossen. Klinische Anzeichen einer Unverträglichkeit (Bauch-

schmerzen, Flatulenz, Durchfall) während und/oder kurz nach dem Test wurden notiert. Die Entwicklung dieser Methode geht auf Metz et al. (1976) [19] zurück.

Die jeweils doppelt durchgeführte Analyse wurde am 'Lactoscreen<sup>®</sup> H<sub>2</sub>-breath tester' vorgenommen (Fa. Hoek Loos, Schiedam, Niederlande). Das Gerät verwendet einen Halbleiter, dessen elektrischer Widerstand sich bei Anwesenheit von Wasserstoff an der Sensoroberfläche ändert. Das erforderliche Eichgas wird von einem mikroprozessorgesteuerten Generator im Gerät hergestellt. Die Messung dauert ca. 1 Minute. Das Ergebnis wird digital in parts per million (ppm) angezeigt. Die Nachweisgrenze liegt bei 2 ppm [14]. Die Korrelation mit gaschromatographischen Messungen ist gut [14]. Andere Bestandteile der Luft stören die Messung nicht, Kreuzreaktionen gegen Fremdstoffe sind aber bekannt. Deshalb sind Rauchen und Reinigungsarbeiten mit Alkohol, Ammoniak, etc. in der Nähe des Gerätes während der Messung untersagt.

Ein Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration von 25 ppm über dem Initialwert wurde als pathologisch gewertet. Diesen Kindern wurde eine lactosefreie Diät verordnet. Parallel wurde die CO<sub>2</sub>-Bestimmung in der Ausatemluft bei Kindern unter 5 Jahren durchgeführt (Blutgasanalytator AVL 995-S, Graz, Österreich). Die Umrechnung des gemessenen CO<sub>2</sub>-Wertes auf die alveoläre CO<sub>2</sub>-Konzentration erfolgte mit der Formel [22]:

$$\text{ppm H}_2 \text{ (alveolär)} = \text{ppm H}_2 \text{ (gemessen} \times 5\% \text{ CO}_2 \text{ (alveolär)/}\% \text{ CO}_2 \text{ (gemessen)}$$

Dies geschieht unter der Annahme, daß das Verhältnis CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> und die alveoläre CO<sub>2</sub>-Konzentration konstant sind.

Bei Kindern, die während oder kurz nach dem Test Stuhlgang hatten, wurde der frische Stuhl mit pH-Teststix (E. Merck, Darmstadt, W.-Germany) und Clinitest<sup>®</sup>-Tabletten (Ames, Miles Laboratories, USA) untersucht [25, 27]. Als auffällig gewertet wurden: Ein saurer Stuhl (pH < 6) sowie ein Clinitest<sup>®</sup>-Ergebnis > 0,5%.

#### Ergebnisse

Von den 60 Untersuchten zeigten 17 ein positives Testergebnis (28,3%, Fig. 2). Nur 5/60 Kinder zeigten schon in der Anamnese eine deutliche Aversion gegen lactosehaltige Nahrungsmittel, davon 4 mit positivem H<sub>2</sub>-Test. Bei 2/62 Kindern konnte der H<sub>2</sub>-Test wegen mangelnder Kooperation nicht ausgewertet werden. Der H<sub>2</sub>-Anstieg lag bei 15 Patienten über 40 ppm und war damit unzweideutig von unspezifischen Anstiegen (10-25 ppm, n=15) abzugrenzen. Der mittlere H<sub>2</sub>-Anstieg nach 90 oder 120 Minuten betrug bei positivem Test 55,8 ppm ± 23,6 bzw. 3,8 ppm ± 8,1 bei negativem Test (Vergleich durch Wilcoxon-Test, p < 10<sup>-6</sup>). Der bei 9 Patienten parallel bestimmte Stuhl-pH Wert und die Clinitest<sup>®</sup>-Probe korrelierten nicht eindeutig. Bei allen 6 Stuhlproben der H<sub>2</sub>-Test-positiven Kinder fand sich ein Stuhl-pH < 6 gegenüber 2/3 bei H<sub>2</sub>-Test-negativen Kindern. Die Clinitest<sup>®</sup>-Probe ergab bei 4/6 H<sub>2</sub>-Test-Positiven einen Wert > 0,5% im Vergleich zu 1/3 bei H<sub>2</sub>-Test-Negativen.

Die CO<sub>2</sub>-Korrektur erbrachte bei 7 Kindern unter 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied (<15%, Fig. 3). 12/17 Kinder mit positivem H<sub>2</sub>-Test und 4/43 mit negativem H<sub>2</sub>-Test klagten während/nach dem Test über Unwohlsein, Flatulenz oder Durchfall.

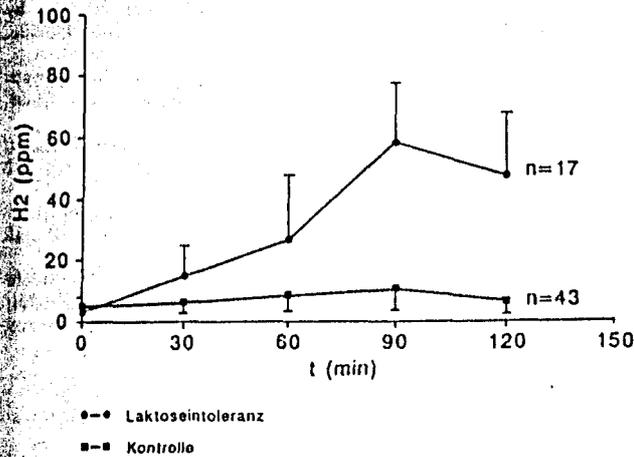


Abb. 2 Basiswerte, Gesamt Kollektiv. H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft nach oraler Laktosegabe (2 g/kg KG). Mittelwert und Standardabweichung

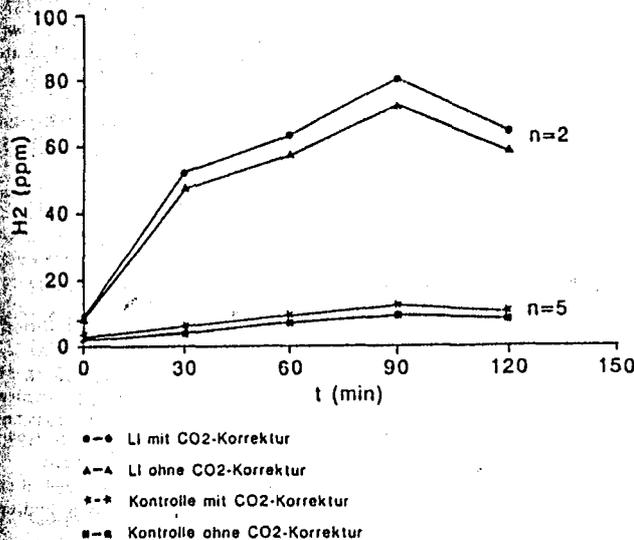


Abb. 3 CO<sub>2</sub>-Korrektur. H<sub>2</sub>-Konzentration in der Expirationsluft bei Kindern unter 5 Jahren mit/ohne CO<sub>2</sub>-Korrektur bei Hyperventilation

Tab. 1 Langzeitbeobachtung. Die Einhaltung der laktosefreien Diät und deren Resultat wurden über 6 Monate kontrolliert

| t                         | 1 Monat | 6 Monate |
|---------------------------|---------|----------|
| strikt laktosefreie Diät  | 17/17   | 14/17    |
| Besserung der Beschwerden | 16/17   | 15/17    |

Nach Verordnung einer laktosefreien Diät konnte bei 16/17 Kindern nach einem Monat völlige Beschwerdefreiheit erreicht werden. Bei den meisten konnte eine Besserung schon nach wenigen Tagen erreicht werden. Nach sechs Monaten waren 15/17 Kindern ohne Beschwerden (Tab. 1). Die Diät wurde bei 14/17 Kindern gut akzeptiert.

### Diskussion

Die 'single-breath Methode' ist für die H<sub>2</sub>-Atemtestung nach Laktosegabe wegen der Einfachheit und der geringen Fehlermöglichkeiten, sowie der geringen Belastung der Kinder gut geeignet und in der praktischen Konsequenz aussagekräftig. Verschiedene Studien zeigen für den H<sub>2</sub>-Test eine Korrelation von mehr als 90% mit der intestinalen Laktaseaktivität [5, 20]. Das Verfahren ist auch mobil anwendbar und erlaubt die Unabhängigkeit von bestimmten Laborräumen. Der standardisierte Testablauf ermöglicht auch hier die Gewinnung verlässlicher Resultate. Obwohl die Analyse der erhaltenen Daten einfach ist, kann sie durch computerunterstützte Auswertung ergänzt und erleichtert werden.

Zur Diagnose einer primären LI ist der H<sub>2</sub>-Atemtest anderen Methoden überlegen. Das Fehlen einer Aversion gegen laktosehaltige Nahrungsmittel in der Anamnese schließt eine LI bei Kindern nicht aus. Wie sich in dieser Studie zeigen ließ, ist eine CO<sub>2</sub>-Korrektur bei Kindern über 2 Jahren nicht erforderlich. Entscheidend für eine sichere Bestimmung der H<sub>2</sub>-Konzentration ist eine exakt durchgeführte Atemluftgewinnung. Apparative Fehlermöglichkeiten sind leicht auszuschalten.

Späte Anstiege der H<sub>2</sub>-Konzentration sind auf eine verlängerte oro-cökale Transitzeit (TZ) zurückzuführen (Fig. 4) [23]. Die TZ unter Testbedingungen entspricht jedoch nicht der einer normalen Mahlzeit [4, 24] und unterliegt inter- und intraindividuellen Schwankungen [15], so daß sie auf die Diagnose einer LI keinen Einfluß hat. Andere Screeninguntersuchungen (Stuhl-pH, Clinitest®) erwiesen sich in diesem Kollektiv als unzuverlässig.

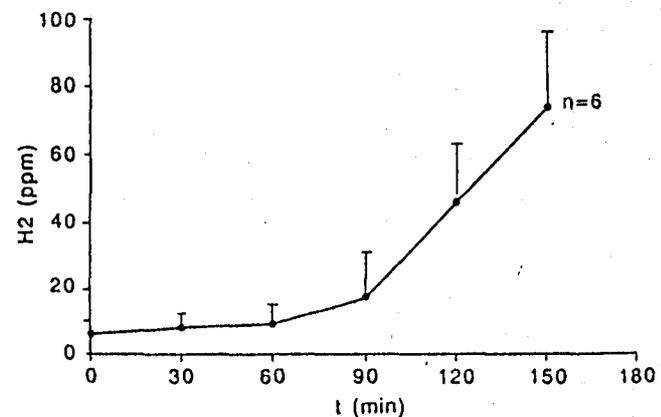


Abb. 4 Später H<sub>2</sub>-Anstieg. Bei 6 der Untersuchten erfolgte der H<sub>2</sub>-Anstieg erst nach zwei Stunden (eindeutig pathologischer Wert > 60 ppm), so daß hier von einer verlängerten oro-cökalen Transitzeit ausgegangen werden kann [17]

Die primäre Form der LI ist häufigste Form der Kohlenhydratmalabsorptionsstörung in Mitteleuropa. Ein primärer, kongenitaler Enzymmangel ist hingegen sehr selten [12]. Die in dieser Untersuchung ermittelte Häufigkeit von 28,3% bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen aus dem südwestdeutschen Raum (3 Kinder aus Südeuropa) liegt erwartungsgemäß über den Werten einer vergleichbaren Normalpopulation. Dieser Wert stimmt mit den Angaben einer ähnlichen Untersuchung gut überein (33%) [8].

Die gute Korrelation der Ergebnisse mit dem Diätetekt zeigte sich bei fast allen mittels H<sub>2</sub>-Test ermittelten Kindern mit Laktoseintoleranz bei strikt eingehaltener laktosefreier Diät auch über einen längeren Beobachtungszeitraum, durch eine deutliche, zum größten Teil unmittelbare Besserung der Bauchschmerzsymptomatik. Allerdings kann ein Placeboeffekt nicht ganz ausgeschlossen werden. Dies soll in einer Folgeuntersuchung geklärt werden.

Die Interpretation unserer Ergebnisse soll die Möglichkeit von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen nicht außer Acht lassen. Falsch-positive Werte werden fast immer durch Anwesenheit von H<sub>2</sub>-bildenden Bakterien im oberen GI-Trakt verursacht, die z.B. nach einer Gastroenteritis dort zu finden sind [10, 27]. Solche Kinder (gesicherte sekundäre LI) waren von dieser Studie ausgeschlossen. Falsch-negative Werte können durch einen zu schnellen oder zu langsamen oro-cökalen Transit der Testmahlzeit verursacht werden. Ebenso werden Patienten ohne eine H<sub>2</sub>-bildende Bakterienflora im Kolon, sog. 'non-producer', für falsch-negative Ergebnisse verantwortlich gemacht. Ihr Anteil ist mit 2-10% aber gering [17]. Auch eine vermehrte intestinale Methangasbildung könnte eine Erklärung für die 4 Kinder sein, die trotz negativem H<sub>2</sub>-Test Zeichen einer Unverträglichkeit zeigten. Aufgrund des hohen apparativen Aufwands, erschien uns diese Meßmethode jedoch nicht realisierbar.

Unsere Daten rechtfertigen die frühzeitige Indikationsstellung für den H<sub>2</sub>-Atemtest bei Kindern mit rezidivierenden Bauchschmerzen. Der H<sub>2</sub>-Atemtest vermag die Durchführung belastender Untersuchungen nach Ausschluß anderer gastrointestinaler Störungen bei Bauchschmerzen zu ersetzen.

#### Literatur

- <sup>1</sup> Barr, R. G., M. D. Levine, J. B. Watkins: Recurrent abdominal pain due to lactose intolerance. *N. Engl. J. Med.* 300 (1979) 1449-1452
- <sup>2</sup> Bayless, T. M., S. S. Huang: Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school-aged children. *Pediatrics* 47 (1971) 1029-1032
- <sup>3</sup> Bond, J. H., M. D. Levitt: Use of pulmonary hydrogen measurements to quantitate carbohydrate malabsorption. Study of partially gastrectomized patients. *J. Clin. Invest.* 51 (1972) 1219-1225
- <sup>4</sup> Bond, J. N., M. D. Levitt: Use of breath hydrogen to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *J. Lab. Clin. Med.* 90 (1978) 30-36
- <sup>5</sup> Bond, J. H., M. D. Levitt: Quantitative measurement of lactose absorption. *Gastroenterology* 70 (1976) 1058-1062

- <sup>6</sup> Burke, V., K. R. Kerry, C. M. Anderson: The relationship of dietary lactose to refractory diarrhea in infancy. *Aust. Paediatr. J.* 1 (1965) 147-160
- <sup>7</sup> Cozetto, F. J.: Radiocarbon estimates of intestinal absorption. *Am. Dis. Child.* 107 (1964) 605-611
- <sup>8</sup> Douwes, A. C., J. Fernandes, H. J. Degenhart: Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H<sub>2</sub> measurement. *Arch. Dis. Child.* 53 (1978) 939-942
- <sup>9</sup> Flatz, G., I. Bernsau, A. Behrens: Lactose absorption and malabsorption in healthy German children: Improved phenotypic resolution by simultaneous determination of breath hydrogen and carbon dioxide. *Eur. J. Pediatr.* 138 (1982) 304-306
- <sup>10</sup> Gardiner, A. J., M. J. Tarlow, J. Symonds: Failure of the hydrogen breath test to detect primary sugar malabsorption. *Arch. Dis. Child.* 56 (1981) 368-372
- <sup>11</sup> Gilat, T., H. Ben Hur, E. Gelman-Malachi, R. Terdiman, Y. Peled: Alteration of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 19 (1978) 602-605
- <sup>12</sup> Gryboski, J.: Congenital disorders of absorption, in Lebenthal, I. (ed) *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. Bd. 1, 1981 Edition, Raven Press, New York 1981
- <sup>13</sup> Harrison, M., J. A. Walker-Smith: Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology disaccharidase activity and lactose tolerance tests. *Gut* 18 (1977) 48-52
- <sup>14</sup> Klei-van Moorsel, J. M., A. C. Douwes: New principle for estimation of hydrogen in expired air. *Eur. J. Pediatr.* 141 (1984) 221-224
- <sup>15</sup> Korth, H., J. Müller, J. F. Erckenbrecht, M. Wienbeck: Breath hydrogen as a test for gastrointestinal transit. *Hepato-gastroenterol.* (1984) 282-284
- <sup>16</sup> Lembecke, B., M. Hönig, W. F. Caspary: Different actions of neomycin and metronidazole on breath hydrogen exhalation. *Z. Gastroenterol.* 18 (1980) 155-160
- <sup>17</sup> Levitt, M. D.: Production and excretion of hydrogen gas in man. *Engl. J. Med.* 281 (1969) 122-127
- <sup>18</sup> Levitt, M. D., T. Berggren, J. Hastings, J. H. Bond: Hydrogen metabolism in the colon of the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 84 (1974) 163-166
- <sup>19</sup> Metz, G., M. A. Gassull, A. R. Leeds, L. M. Blendis, D. J. A. Jenkins: A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end-expiratory sampling. *Clin. Sci. Mol. Med.* (1976) 237-240
- <sup>20</sup> Metz, G., D. J. A. Jenkins, T. J. Peters, A. Newman, L. M. Blendis: Breath hydrogen as a diagnostic test for hypolactasia. *Lancet* 1 (1975) 1155-1157
- <sup>21</sup> Newcomer, A. D., D. B. McGill, P. J. Thomas, A. F. Hofman: Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 293 (1975) 1232-1236
- <sup>22</sup> Niu, H. C., D. A. Schoeller, P. D. Klein: Improved gas chromatographic quantitation of breath hydrogen by normalization to respiratory carbon dioxide. *J. Lab. Clin. Med.* 74 (1979) 755-763
- <sup>23</sup> Ptok, A.: Bestimmung der oro-cökalen Transitzeit mit dem Wasserstoffexhalationstest. *Med. Diss. Essen* (1987)
- <sup>24</sup> Read, N. W., C. A. Miles, D. Fisher, A. M. Holgate, N. D. Kime, A. A. Mitchell, A. M. Reeve, T. B. Roche, M. Walker: Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* 79 (1980) 1276-1282
- <sup>25</sup> Soeperato, P., E. A. Stobo, J. A. Walker-Smith: Role of chemical analysis of the stool in diagnosis of sugar malabsorption in children. *Arch. Dis. Child.* 47 (1972) 56-61
- <sup>26</sup> Solomons, N. W., F. Viteri: Development of an interval sampling hydrogen breath test for carbohydrate malabsorption in children: Evidence for an circadian pattern of breath H<sub>2</sub> concentration. *Pediatr. Res.* 12 (1978) 816-823
- <sup>27</sup> Stern, M.: Sekundäre Kohlenhydrat- und Protein-Intoleranzen nach Gastroenteritis. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 137 (1989) 585-589

Prof. Dr. M. Stern

Univ.-Kinderklinik  
Rümelinstr. 23  
D-7400 Tübingen 1

## Evaluation of a hand-held hydrogen monitor in the diagnosis of intestinal lactase deficiency

Simon C Fleming

From the Division of Communicable Diseases, St George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK

*Additional key phrases: electrochemical hydrogen sensor; alactasia; lactose intolerance*

The definitive diagnosis of lactase deficiency requires the demonstration of low lactase activity in an intestinal biopsy specimen. Because of the difficulty in collecting biopsy samples, especially in children, indirect methods of assessing lactase activity have been sought. The most commonly used biochemical test is the measurement of a rise in blood glucose or galactose after an oral lactose load.<sup>1</sup> Changes in breath hydrogen concentration, derived from the bacterial fermentation within the colon of unabsorbed lactose, have been proposed as the most suitable non-invasive screening method for lactase deficiency.<sup>2</sup> Most investigators to date have used difficult collection procedures, and have determined hydrogen by gas chromatography, which has limited the widespread use of hydrogen measurement.<sup>3</sup> We describe a preliminary evaluation of a hand-held electrochemical hydrogen detector, which allows simple and rapid analysis of hydrogen in end-tidal breath samples.

### METHODS

The detector used in this study was the Bedford EC 60 Hydrogen Monitor (Bedford Technical Instrument, Sittingbourne, UK). This incorporates a simple end-tidal sampling system consisting of a T-piece with two flutter valves, which allows diffusion of expired air directly into the electrochemical sensor. The sensor consists of a micro fuel type electrochemical cell in which hydrogen is oxidized to water.<sup>4</sup> The electrical output from this cell is fed to a liquid crystal display on the front of the instrument, which displays the hydrogen concentration as parts per million (ppm). The overall dimensions of the detector are 160 mm (l) × 90 mm (w) × 60 mm (h) with a weight of 1000 g.

Correspondence: Dr S C Fleming.

### SUBJECTS

Four subjects with known lactase deficiency (diagnosed by lactase measurement on a jejunal biopsy) and 21 non-selected subjects, 11 male and 10 female (mean age 38.2 years range 10-75 years) were studied. The 21 non-selected subjects were referred for lactose tolerance testing because of symptoms suggestive of lactase deficiency.

### PROTOCOL

After an overnight fast, a venous blood sample was drawn for glucose analysis, and two baseline breath hydrogen samples obtained. Breath sampling was standardized in the following manner. Patients were instructed to inspire, and hold their breath for 15 s. They then exhaled completely through the sampling device of the instrument so that the end-tidal breath remained trapped between the two flutter valves, thus allowing it to diffuse into the sensor. Duplicate samples were taken at each time point.

Subjects were given 50 g of lactose dissolved in 250 mL of water. Blood and breath samples were taken at 15, 30, 60, 90 and 120 min after ingestion of the lactose. Blood glucose was measured by the glucose oxidase method on a Technicon RA1000 instrument with a coefficient of variation (CV) of 8.0% at 2.4 mmol/L.

### RESULTS

The instrument's measurement range was 1-2000 ppm. Calibration was achieved with a standard hydrogen mixture in air (typically 100 ppm) and was found to be stable for up to a period of 1 month with less than 3% drift when kept at room temperature. Imprecision of sampling was assessed by blowing a test gas with a known hydrogen concentration through the sampling device repeatedly.

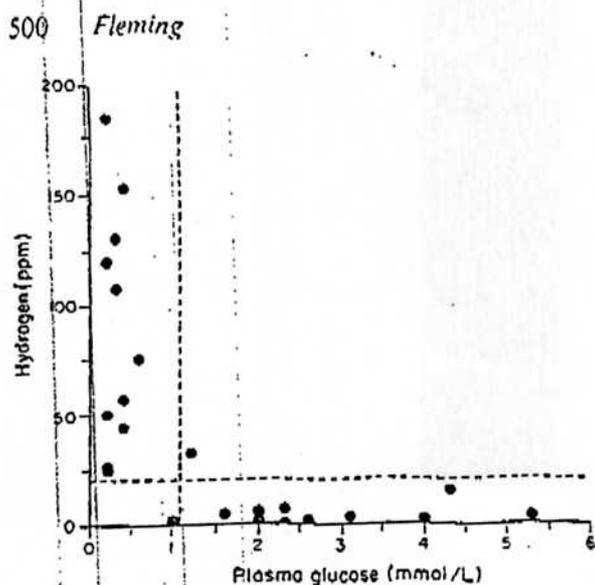


FIGURE 1. Comparison of the maximal rise in blood glucose against maximal rise in breath hydrogen, after ingestion of 50 g lactose, in 25 subjects.

Reproducibility was good giving an interbatch and overall CV of 8.0% and 10.6%, respectively, at a level of 25 ppm. Interference from carbon monoxide was indicated by a 20% cross reactivity at a CO concentration of 50 ppm. Results for the subjects studied are shown in Fig. 1. A rise in breath hydrogen of 20 ppm, and a maximal rise in blood glucose of  $< 1.1$  mmol/L is regarded as being diagnostic of lactase deficiency.<sup>5</sup> There was good agreement between the two methods in 23/25 subjects, with two of the non-selected subjects showing discrepant results between the two methods.

## DISCUSSION

The prevalence of primary alactasia in North Europeans is between 5% and 15%.<sup>6</sup> Measurement of breath hydrogen following a lactose load appears to be an ideal non-invasive test for lactose intolerance.<sup>2</sup> The introduction of portable electrochemical hydrogen sensors has allowed the test to become more widely available. The detector evaluated in this study is compact and lightweight. Breath sampling is simple and reproducible. There is some cross reactivity with CO, but this is unlikely to be a source of error, even in heavy smokers,<sup>7</sup> and our subjects were a mixture of smokers and non-smokers. As a precaution, however, patients should be advised not to smoke before or during the test. There was

good agreement with blood glucose measurement in 23/25 subjects. Two of the non-selected subjects had equivocal maximal increases in glucose, and when one considers the analytical precision of the glucose measurement (CV = 8.0%) it is not possible to categorize these subjects with certainty, as normal or lactose intolerant. However, the maximal rise in breath hydrogen clearly identified one subject as being normal (rise in breath hydrogen 2 ppm) and the other as being lactose intolerant (rise in breath hydrogen 33 ppm). General mucosal disease was unlikely as both subjects had a normal endoscopic biopsy. The use of this type of instrument confers several advantages over conventional biochemical methods. It is non-invasive, is simple to use, gives immediate results, and after initial capital purchase has very low running costs. Its use need not be confined to lactose tolerance testing, and can be utilized in other intestinal investigations that require the measurement of hydrogen, such as detection of small intestinal bacterial overgrowth, and the measurement of small bowel transit time.

## Acknowledgement

The author would like to thank Dr GE Levin for help in preparation of the manuscript

## REFERENCES

- 1 Isokosi M, Jussila J, Sarna M. A simple screening method for lactose malabsorption. *Gastroenterol* 1972; 62: 28-32
- 2 Newcomer A, McGill D, Thomas P, Hofmann A. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *New Engl J Med* 1975; 293: 1232-6
- 3 Ostrander C, Cohen R, Hopper A, et al. Breath hydrogen analysis: a review of the methodologies and clinical applications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 525-33
- 4 Bedford Technical Instruments Ltd. *Model EC60 Hydrogen Monitor Technical Information*, 1988
- 5 Metz G, Jenkins D, Peters T, Newman A, Blendis L. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* 1974; i: 1155-7
- 6 Misiewicz J, Pounder R, Venables C, eds. *Diseases of the Gut and Pancreas*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987
- 7 Jarvis M, Becher M, Vesey C, Hutchinson D. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax* 1986; 41: 886-7

Accepted for publication 25 May 1990

# Dünndarmkrankheiten

Wolfgang F. Caspary Für die Praxis relevante Gesichtspunkte

**L**eitsymptome von Dünndarmkrankheiten sind Durchfälle und Gewichtsverlust. Die meisten Dünndarmerkrankungen gehen mit einem Malabsorptionssyndrom einher (3). Malabsorption ist eine Störung der Resorption digestiver Nahrungsendprodukte, die durch eine Störung der Membrantransportvorgänge in der Dünndarmschleimhaut ohne morphologische Veränderungen (primäre Malabsorption), durch eine Verminderung des Resorptionsepithels bei gleichzeitigen morphologischen Veränderungen der Mukosa (sekundäre Malabsorption) oder durch eine Abflußbehinderung bedingt ist. Man unterscheidet zwischen einem globalen und einem partiellen/isolierten Malabsorptionssyndrom (Tabelle 1).

Unter Maldigestion versteht man eine Störung der Verdauungsfunktion als Folge einer Krankheit oder Anomalie, bei der durch eine angeborene oder erworbene Krankheit die Aktivität pankreatischer Verdauungsenzyme, die Gallensäurenkonzentration oder die Aktivitäten digestiver Dünndarmmukosaenzyme erniedrigt sind oder fehlen. Beide Funktionsstörungen werden unter dem Oberbegriff Malassimilation zusammengefaßt (3).

Bei etwa fünf Prozent der Patienten mit chronischen Durchfällen (Stuhlgewicht größer als 200 g/Tag) von mehr als einem Monat Dauer besteht ein Malabsorptionssyndrom. Geben Patienten einen Gewichtsverlust, Auftreten flüssiger, voluminöser, unblutiger Stühle ohne Fieber und Schmerzen an, liegt in etwa 50 Prozent ein Malabsorptionssyndrom vor.

## Diagnostik durch Laboruntersuchungen

Da die meisten Dünndarmerkrankungen mit einer Malabsorption einhergehen, sollten Laboruntersuchungen durchgeführt werden, die einen Hinweis auf das Bestehen einer Malabsorption geben (Tabelle 2).

Durchfälle und Gewichtsverlust sind Leitsymptome von Dünndarmerkrankungen, die meist mit einem Malabsorptionssyndrom einhergehen. Als Ursache kommen das Fehlen einzelner funktioneller Elemente der Dünndarmmukosa ohne erkennbare morphologische Schädigung (Laktasemangel) wie auch morphologische Umformung der Mukosa (Sprue/Zöliakie) in Frage. Eine Enteropathie unter Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika wird häufig beobachtet. AIDS-assoziierte Diarrhöen bereiten diagnostische und therapeutische Schwierigkeiten.

## Topographische Diagnostik der Dünndarmfunktion

Der Einsatz von Funktionstests erlaubt beim Verdacht des Vorliegens einer Dünndarmerkrankung eine topographische Zuordnung (Tabelle 3). Der wichtigste Globaltest zur Erfassung einer Dünndarmerkrankung mit Malabsorption ist die quantitative Stuhlfettbestimmung, die heute einfach mit der NIRA (near infrared reflectance Analyse) durchgeführt wird (13).

Funktionstests für den oberen Dünndarm sind der D-Xylose-Test (9) und der Laktosetoleranz-Test; mit dem SeHCAT-Test (Selen-Homotaurocholic acid Test = Gallensäurenverlust-Messung) und dem Schilling-Test (Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption) wird die Funktionsfähigkeit des unteren Dünndarms getestet.

Medizinische Klinik II (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang F. Caspary), Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

## Dünndarmbiopsie

Spricht die Lokalisationsdiagnostik für eine Dünndarmkrankheit, sollte eine Dünndarmbiopsie erfolgen; sie kann bei Verdacht auf diffusen Dünndarmbefall (Sprue, M. Whipple) endoskopisch unter Sicht aus dem Duodenum erfolgen, bei diskontinuierlichem Befall und Befall der unteren Dünndarmabschnitte wird die Saugbiopsie aus verschiedenen „Etagen“ des Dünndarmes (beispielsweise Intestinale Lymphangiektasie) oder die Enteroskopie durchgeführt. Für zahlreiche Krankheiten kann die Dünndarmbiopsie diagnostisch spezifisch sein, bei anderen ergibt sich ein charakteristischer, aber nicht pathognomonischer Befund (Tabelle 4).

## Röntgendiagnostik

Wesentliche Informationen über die Art der Krankheit kann auch die Röntgenuntersuchung (Enteroklysmas) mit dem Nachweis von Divertikeln, Fisteln, Tumoren liefern. Im allgemeinen ist das röntgenologische Erscheinungsbild einer Malabsorption aber weitgehend unspezifisch. Unspezifische röntgenologische Hinweise sind sogenannte enteritische Zeichen: Hypotonie der Darmschlingen, „Moulage“-Phänomen, Kontrastmittelausflockungen, Syndrom der „geschichteten Teller“, Anzahl der Falten pro Zentimeter Dünndarm beim Enteroklysmas. Diese Veränderungen sind das röntgenologische Korrelat der Hypotonie, Hypomotilität und Dilatation vermehrt flüssigkeitsgefüllter Dünndarmschlingen.

Durch röntgenologische Feststellung granulomatös-polypöser Veränderungen, Tumoren, Fisteln, Strikturen, Divertikel und Kalzifizierungen kann der Röntgenologe einschließlich der Durchführung einer Angiographie gelegentlich wesentlich zur Abklärung der Ursache eines Malab-

sorptionssyndroms beitragen. Das Enteroklysma hat dabei heute die früher übliche Dünndarmpassage ersetzt.

## Sonographie

Die Sonographie hat einen wichtigen Platz in der Diagnostik erobert, denn zahlreiche früher oft nur röntgenologisch erfassbare Veränderungen des Dünndarms sind auch sonographisch darstellbar: vermehrt flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen, Wandverdickungen, Ileussyndromatik, Strikturen, Fistelbildungen, Konglomeratumoren.

## Laktoseintoleranz als häufigster Dünndarmenzymmangel

Die häufigste Form eines Dünndarmenzymmangels mit leichter Malabsorption ist weltweit die Laktoseintoleranz. In Europa können 10 bis 15 Prozent, in vielen Teilen der Welt (Ostasien) über 95 Prozent der Bevölkerung Milchzucker (Laktose) nicht optimal spalten und resorbieren. Deshalb stellen sich nach Milchgenuß

**Tabelle 2**

### Dünndarmerkrankungen mit Malabsorption: Hinweise aus der Routinediagnostik

- ↓ Hämoglobin
  - ↓ Erythrozyten
  - ↑ oder ↓ Hb<sub>E</sub>
  - ↓ Serum-eisen
  - ↓ Serumferritin
  - ↓ Serumfolat
  - ↓ Serum-Vitamin B<sub>12</sub>
  - ↓ Serum-Kalzium
  - ↓ Serum-Magnesium
  - ↑ Alkalische Phosphatase
  - ↓ Serum-Cholesterin
  - ↓ Betacarotin im Serum
  - ↓ Serum-Eiweiß
  - ↓ Serum-Albumin
  - ↓ Prothrombin
  - ↑ Oxalsäure im Urin
- (↓ = erniedrigt; ↑ = erhöht)

Durchfälle, Flatulenz und abdominelle Beschwerden ein (4, 12).

Ursache des primären Laktasemangels ist ein genetisch determiniertes isoliertes Verschwinden des Bürstensaumenzym Laktase im Adoleszentenalter. Ein sekundärer Laktase-

**Tabelle 1**

### Dünndarmerkrankungen mit globaler und partieller/isolierter Malabsorption

#### Globales Malabsorptionssyndrom

- ▶ Dünndarmerkrankungen mit diffusen morphologischen Mukosaveränderungen, zum Beispiel Sprue/Zöliakie, „microvillus inclusion disease“
- ▶ Reduzierte Resorptionsfläche, zum Beispiel Kurzdarmsyndrom

#### Partielles/isoliertes Malabsorptionssyndrom

- ▶ Kohlenhydrat-Intoleranzen
- ▶ Aminosäuren-Resorptionsstörungen
- ▶ Isolierte Vitamin B<sub>12</sub>-Malabsorption
- ▶ Gallensäuren-Verlustsyndrom
- ▶ Bakterielle Überbesiedlung
- ▶ Oligosymptomatische Sprue
- ▶ Intestinaler Proteinverlust
- ▶ Steatorrhö bei: Exokrine Pankreasinsuffizienz, Cholestase, Bakterieller Überbesiedlung, Gallensäuren-Verlustsyndrom, Gastrinom, Dünndarmresektion, Strahlenschädigung des Dünndarms, Störungen des lymphatischen Abtransports

mangel kommt bei zahlreichen Dünndarmerkrankungen mit morphologischen Veränderungen der Mukosaarchitektur (zum Beispiel Sprue) und bei infektiösen Dünndarmerkrankungen vor. Die Laktase ist das vulnerabelste Enzym der Mukosa. Isoliert können auch genetisch die Enzyme Saccharase (Saccharose-Isomaltose-Intoleranz) und Trehalase vermindert sein oder fehlen.

Die Diagnostik des Laktasemangels erfolgt mit dem Laktosetoleranztest (orale Gabe von 50 g Milchzucker). Ein Blutglukoseanstieg von weniger als 20 mg/dl ist beweisend für das Vorliegen einer Laktoseintoleranz. Sensitiver ist der H<sub>2</sub>-Atemtest

nach oraler Gabe von Laktose. Ein Anstieg der H<sub>2</sub>-Konzentration von mehr als 20 ppm zeigt die Folgesymptomatik einer Laktoseintoleranz, Malabsorption und Fermentation von Laktose im Colon mit Gasentwicklung, an. Bei Verdacht auf Verminderung mehrerer Disaccharidasen könne zusätzlich Belastungstest oder H<sub>2</sub>-Atemtests nach Gabe von Saccharose oder Trehalose erfolgen (4).

Die Behandlung besteht in der diätetischen Beratung des Patienten, Milch oder milchhaltige Produkte zu meiden. In Ländern mit hoher Prävalenz des Laktasemangels stehen Präparate zur Substitution (Laktase, Lact-AID®) zur Verfügung (11). Yoghurt wird von vielen Patienten vertragen, da Yoghurt das Enzym Laktase enthält.

## Sprue oder Zöliakie

Das Krankheitsbild der Sprue (= Zöliakie bei Manifestation im Kindesalter) wurde erstmals klinisch detailliert von dem Engländer Samuel Gee 1888 beschrieben. Die Erkrankung ist durch eine hyperregenerative Schleimhautumformung des Dünndarms mit Zottenreduktion und vermehrter Kryptentiefe bedingt. Man spricht auch histologisch von einer Kolonisation der Dünndarmmukosa, das heißt die Dünndarmmukosa erscheint so flach wie die Dickdarmschleimhaut (14).

**Tabelle 3**

### Topographische Diagnostik bei Verdacht auf Dünndarmerkrankungen

#### Oberer Dünndarm

- D-Xylosetest (Serum und Urin)
- Laktosetoleranztest
- H<sub>2</sub>-Atemtest nach Laktosegabe

#### Unterer Dünndarm

- Schillingtest
- SeHCAT-Test

#### Spezialfragen

- α<sub>1</sub>-Antitrypsin-clearance
- Chromalbumintest
- Gammakamerauntersuchung nach Gabe Tc-markierten Albumins

#### Globaltest

- Quantitative Stuhlfettbestimmung

Als Ursache besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Weizenkleberprotein Gluten. Die Elimination von glutenhaltigen Mehlprodukten führt zur anatomischen Normalisierung der Dünndarmmukosa und Wiederherstellung der Resorptionsfunktion.

Die wichtigsten klinischen Symptome, die auf das Vorliegen einer einheimischen Sprue hindeuten, sind: Durchfälle, Gewichtsverlust, Schwäche, Zungenbrennen, Meteorismus,

Flatulenz, Abdominalschmerz, Parästhesien, Tetanie, Knochenschmerzen, Blutungsneigung.

Bei der körperlichen Untersuchung imponieren beim Vollbild der Sprue: Auszehrung, Mazies mit faltiger Haut infolge Schwundes des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur, aufgetriebenes tympanitisches Abdomen, generalisierte Pigmentierung, trockene Haut mit Schuppung (selten mit pellagraähnlichen Veränderungen), Uhrglasnägel, Koilony-

chie, Rhagaden (Cheilosis) der Mundwinkel, Stomatitis aphthosa, Hämatombildungen, rachitische Deformierungen und Frakturneigung, Reduktion der Körpergröße infolge Zusammensinterung der Wirbelkörper, pathologische Frakturen, Karpopedalspasmen, positives Trousseau- und Chvostek-Zeichen, Ödeme und Neuropathien.

Weit häufiger kommen in der Praxis jedoch oligosymptomatische Formen der Sprue als das eben ge-

Tabelle 4

### Diagnostische Bedeutung der Dünndarmbiopsie

#### Biopsiebefunde Pathologische Veränderungen

##### Diagnostisch beweisend (diffuser Befall)

Abetalipoproteinämie  
Agammaglobulinämie/  
Hypogammaglobulinämie  
M. Whipple

Normale Zotten, Fettvakuolen in Epithelzellen, keine zellulären Infiltrate. flache oder fehlende Zotten, mit Lymphozyten infiltriert, wenige/fehlende Plasmazellen, oft Lamblienbefall. Zotten oft deformiert, L. propria angefüllt mit schaumförmigen PAS-positiven Makrophagen, die Bazillen enthalten.

##### Diagnostisch hilfreich (umschriebener Befall)

AIDS-Enteropathie

Wechselnde Zottenatrophie und Kryptenhyperplasie, leichte Lymphozyteninfiltrate, häufig werden Parasiten gesehen: Cryptosporidien, Mikrosporidien (elektronenoptisch), Lamblien, in der Lamina propria große PAS-positive Makrophagen mit säurefesten Mykobacterium avium-intracellulare (MAI).

Amyloidose  
M. Crohn

Mukosa normal, Kongorot anfärbbare Ablagerungen in Blutgefäßen und Muskel. Mukosa normal bis zu Ulzerationen, entzündliche Infiltrate, nichtverkäsende Granulome.

Eosinophile Enteritis  
Lambliasis

Zotten normal bis plump, eosinophile und neutrophile Infiltrate der Mukosa. Zotten normal bis flach; unterschiedliche Entzündungsreaktion der L. propria; Trophozyten an der Epitheloberfläche.

Intestinale Lymphangiektasie  
Intestinales Lymphom

Zotten deformiert; dilatierte Lymphgefäße. Infiltration der Submukosa und der L. propria mit malignen Lymphozyten; häufig flache Zotten.

Mastozytose

Zotten normal bis flach; L. propria mit Mastzellen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten infiltriert.

##### Pathologisch, aber nicht diagnostisch

Sprue/Zöliakie

Zotten flach/fehlend; hyperplastische und elongierte Krypten; Oberflächenepithel pathologisch; Lymphozyten intraepithelial vermehrt; entzündliche Veränderungen in der L. propria.

Kollagen-Sprue  
Tropische Sprue

wie bei Sprue; zusätzlich subepitheliale Kollagenablagerungen. wie bei Sprue; meist weniger ausgeprägte flache Zotten, weniger ausgeprägte Oberflächenschädigung der Epithelzellen.

Folsäure- und Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

Schädigung der Epithelzellen; verkürzte Zotten; verminderte Mitoserate in der Kryptenregion; megaloblastäre Kryptzellen.

Bakterielle Überbesiedlung

Zotten können geschädigt sein; gelegentlich Kryptenhyperplasie; chronische Entzündungszellen in der L. propria.

Strahlenenteritis

Akute Läsionen mit verplumpten Zotten und megaloblastären Kryptzellen mit reduzierter Mitoserate; später Fibroblasten und Gefäße mit Intima-Zellproliferationen. Zotten verkürzt, abnorme Epithelzellen, Sistieren der Kryptzell-Reifung.

Medikamente (Colchicin, Neomycin, Zytostatica)

(nach Earnest DL, 1992)

schilderte Vollbild vor. Aus diesem Grunde ist die Diagnostik schwieriger geworden. Bei den oligosymptomatischen Verlaufsformen steht am häufigsten eine unklare Eisenmangelanämie im Vordergrund, häufig bei fehlender Durchfallsymptomatik; des weiteren sind Symptome von seiten des Kalziumstoffwechsels dominierend: Knochenschmerzen, Osteomalazie, pathologische Frakturen (14).

Komplikationen der Erkrankung sind das gehäufte Auftreten von malignen

ist der D-Xylosetest. Da beim Vollbild der Sprue auch fast immer ein Laktasemangel besteht, ist der Laktosetoleranztest wie auch der H<sub>2</sub>-Atemtest nach Gabe von Laktose pathologisch. Die Permeabilität der Dünndarmmukosa ist erhöht. Bei der serologischen Antikörperdiagnostik kommt die höchste Sensitivität und Spezifität den IgA-Endomysiumantikörpern zu. Weniger spezifisch und sensitiv, aber billiger, ist die Bestimmung der IgA-Gliadinantikörper.

tionen auch häufiger anderen Störungen zugrunde liegen können.

Röntgenologisch finden sich im Enteroklysma nur unspezifische Zeichen wie das Moulage-Phänomen und eine Reduktion des Faltenreliefs pro Länge des Dünndarms. Sonographisch läßt sich beim Vollbild der Sprue fast immer der erheblich flüssigkeitsgefüllte Dünndarm darstellen (sogenanntes Waschmaschinenphänomen).

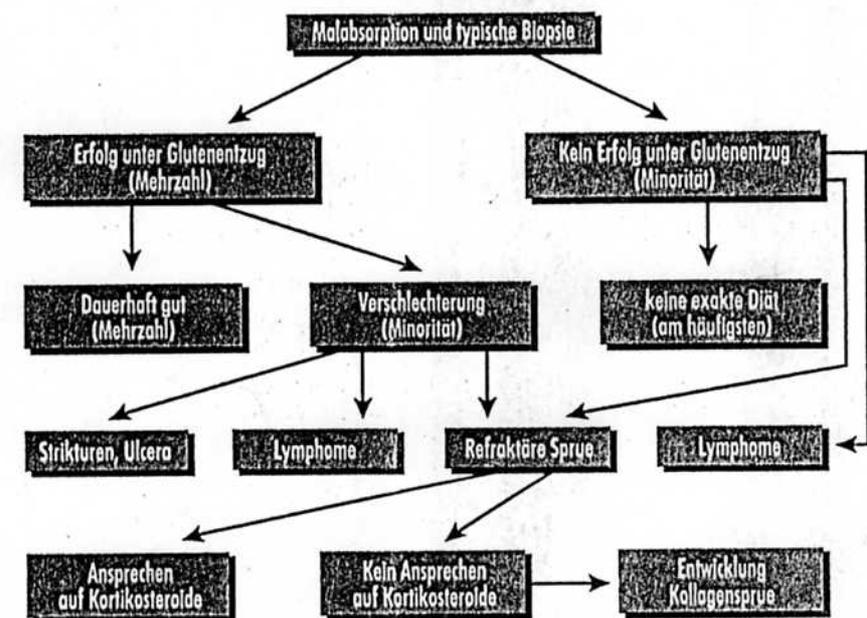
Differentialdiagnostisch kommen bei dem entsprechenden Befund einer zottenlosen Schleimhaut folgende Erkrankungen in Frage, die von der einheimischen Sprue histologisch nicht eindeutig zu unterscheiden sind: Dermatitis herpetiformis Duhring, tropische Sprue, „nicht klassifizierbare“ Sprue, Milcheiweißintoleranz der Säuglinge, Sojaproteinintoleranz (14).

Die Therapie besteht in der strikten Einhaltung einer glutenfreien Diät: Elimination von Produkten aus Weizen, Hafer, Roggen und Gerste. Mehr als 90 Prozent der Patienten werden auf die diätetische Therapie ansprechen. Erlaubt sind Mehlprodukte aus Hirse, Reis und Mais. Auch Weizenstärke ist erlaubt, wenn der Reinheitsgrad des Produktes gewährleistet ist. Milchzucker sollte ebenfalls in der Initialphase der Behandlung vermieden werden, da meist eine Laktoseintoleranz besteht.

Wichtige Hilfen bei der Einhaltung und Durchführung der glutenfreien Diät liefert die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft (DZG), Filderhauptstraße 61, 70599 Stuttgart. Nach Restitution der Schleimhaut unter einer glutenfreien Kost können Milch und Milchprodukte wieder erlaubt werden. Die glutenfreie Diät muß lebenslang eingehalten werden, da im Gegensatz zum Kindesalter beim Erwachsenen keine sogenannte transiente Form der Sprue existiert. Zudem wurde eindeutig nachgewiesen, daß das Malignomrisiko bei Patienten, die eine glutenfreie Kost strikt einhalten, niedriger – sogar normal – ist als bei Patienten, die nur gelegentlich oder auch keine Diät einhalten.

Das fehlende Ansprechen auf eine glutenfreie Diät ist meist durch bewußte oder unbewußte Diätfehler zu erklären. ▽

**Grafik 1** Malabsorption und typische Biopsie



Verlaufsmöglichkeiten der Sprue/Zöliakie

nen Tumoren, insbesondere malignen Lymphomen nach längerer Dauer der Erkrankung und Nichteinhalten einer glutenfreien Diät. In seltenen Fällen können Patienten mit einer gesicherten glutensensitiven Sprue im Laufe ihrer Erkrankung gegen das diätetische Regime refraktär werden oder sprechen primär auf den Glutenentzug nicht an (therapierefraktäre Sprue). Es ist unsicher, ob das durch fehlende Ansprechbarkeit auf glutenfreie Nahrung und eine flache Dünndarmschleimhaut mit subepithelialer Kollageneinlagerung gekennzeichnete Sprue-Syndrom (Kollagen-Sprue) als Komplikation der glutensensitiven Sprue aufgefaßt werden kann (Grafik 1).

Der wichtigste Funktionstest nach der Bestimmung des Stuhlfetts

Von entscheidender diagnostischer Bedeutung ist der Nachweis einer zottenlosen oder auch zottenreduzierten Dünndarmschleimhaut mit verlängerten Krypten, abgeflachtem Oberflächenepithel und vermehrter Rundzellbildung in der Biopsie, die aus dem unteren Duodenum im Rahmen der Duodenoskopie entnommen werden kann (Abbildung 1). Die lupenmikroskopische Betrachtung der Biopsie erlaubt unmittelbar nach der Proben-gewinnung eine Reliefbeurteilung. Die total flache Schleimhaut spricht in unseren Breiten statistisch gesehen bis zum Beweis des Gegenteils für eine einheimische Sprue, während partielle Zottenverkürzungen mit gyriformen Zottenforma-

kundären Gallensäuren wirken toxisch auf das Darmepithel und induzieren Durchfälle. Durch die bakterielle Aktivität wird die Konzentration konjugierter Gallensäuren unterschritten, so daß eine Malabsorption von Fett (Steatorrhö) und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) resultiert.

Die bakterielle Überwucherung des Dünndarmes führt auch zu vorzeitiger Fermentation von Kohlenhydraten im Dünndarm (pathologischer D-Xylosestest, positiver Glukose-H<sub>2</sub>-Atemtest) sowie zur Bindung und Metabolisierung von Vitamin B<sub>12</sub> (pathologischer Schillingtest) (8). Daraus ergibt sich auch die Diagnostik (Tabelle 5).

Die Therapie besteht in Gabe von Antibiotika: Doxzyklin, Metronidazol, die auch intermittierend (zum Beispiel eine Woche, drei Wochen Pause) durchgeführt werden kann.

### Intestinales Eiweißverlustsyndrom und intestinale Lymphangiektasie

Über den Darm erfolgt durch Verlust 10 bis 20 Prozent des normalen Albuminumsatzes. Bei verschiedenen gastrointestinalen Krankheiten kann es zu einem gesteigerten enteralen Verlust aller Serumproteine kommen (Tabelle 6). Normalerweise wird der Gesamtbestand der Serumproteine durch eine Steigerung der Synthese und eine Reduktion des endogenen Katabolismus kompensiert. Proteine mit langer Halbwertszeit (Albumine, Gammaglobuline) sind meist stärker erniedrigt als Proteine mit kurzer Halbwertszeit (Fibrinogen).

Klinische Hinweise für ein enterales Eiweißverlustsyndrom sind: Periphere Ödeme, dystrophe gelbe Nägel, gastrointestinale Symptome wie abdominelle Schmerzen, distendiertes Abdomen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö,

chylöser Aszites, Pleuraerguß, bakterielle Infekte (Lymphödem), Wachstumsretardierung bei Kindern, Hypoproteinämie bei fehlender Proteinurie, Hypalbuminämie, Tetanie und Hypokalzämie durch Malabsorption von Vitamin D und Lymphozytopenie.

Als intestinale Lymphangiektasie versteht man eine Störung des lymphatischen Systems, deren auffälligstes pathologisch-anatomisches Substrat eine abnorme

Erweiterung der Lymphgefäße der Submukosa sowie der Serosa und des Mesenteriums des Dünndarms ist. Sie geht mit einem Eiweißverlust einher, der zu einer Hypoproteinämie führt, aus der Ödeme resultieren; diese imponieren oft als klinisches Leitsymptom. Die Diagnose sollte unbedingt histologisch durch eine

Biopsie aus dem Dünndarm abgesichert werden, da ein enteraler Eiweißverlust nicht nur bei der intestinalen Lymphangiektasie, sondern auch bei mehr als 40 anderen gastrointestinalen Erkrankungen dokumentiert wurde.

Die Quantifizierung des intestinalen Eiweißverlustes erfolgt entweder nuklearmedizinisch oder mit der  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Clearance. Nuklearmedizinisch ist eine Lokalisation nach Gabe von Tc-markiertem Albumin und Erfassung des Austritts des markierten Albumins in den Darm mittels Gammakamera möglich (Tabelle 6).

Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung beim Vorliegen einer sekundären Lymphangiektasie, bei ausgeprägter klinischer Symptomatik und umschriebenem Befall in der chirurgischen Resektion des befallenen Segmentes. Bei diffusem Befall ist der diätetische Einsatz mittelkettiger Triglyzeride (MCT-Produkte) sinnvoll, da durch diese diätetische Maßnahme das Lymphsystem entlastet wird und weniger Eiweiß in den Darm verloren wird. Intravenöse Gabe von Hu-

manalbumin wird initial erforderlich sein; eine proteinreiche Kost sollte verordnet werden.

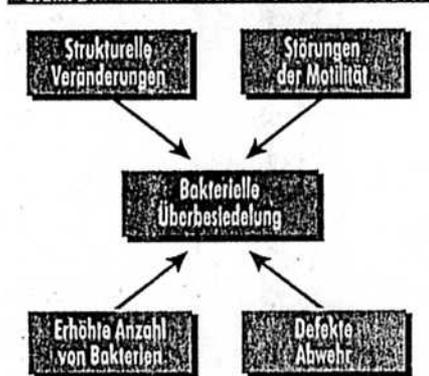
### Dünndarmbefall bei AIDS

50 bis 60 Prozent der AIDS-Patienten haben im Verlauf ihrer Erkrankung Durchfälle, häufig einen Gewichtsverlust (Wasting-Syndrom, „slim disease“). 50 bis 85 Prozent der Durchfälle sind infektiös bedingt, wovon etwa 50 Prozent erfolgreich behandelt werden können. Unabhängig von der Ursache haben Patienten mit AIDS und chronischen Durchfällen einen größeren Gewichtsverlust und eine ausgeprägtere Immunsuppression als Patienten ohne Durchfälle (7).

Die Ursache der Durchfälle kann grob in drei Kategorien eingeteilt werden: 1. Enterale Pathogene, 2. Medikamentennebenwirkungen (Didoxyinosine, Antibiotika), 3. idiopathische Ursachen.

Die Symptome Diarrhö und Gewichtsverlust können mit einer auch morphologisch erkennbaren Schädigung der Dünndarmmukosa und Mal-

Grafik 2: Vier Mechanismen als Ursache einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms.



Grafik 2: Vier Mechanismen als Ursache einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms.

Tabelle 6: Diagnostik bei bakterieller Überbesiedelung des Dünndarms

#### Diagnostik bei bakterieller Überbesiedelung des Dünndarms

- ▷ Direkte Keimzahlbestimmung (schwierig)
- ▷ H<sub>2</sub>-Atemtest nach Gabe von 75 g Glukose
- ▷ H<sub>2</sub>-Bestimmung in der Atemluft nüchtern
- ▷ <sup>14</sup>C/<sup>13</sup>C-Glykocholat-Atemtest
- ▷ Bestimmung von kurzketigen Fettsäuren aus Flüssigkeit des Darmlumens (experimentell)

absorption oder auch mit einer Enterocolitis einhergehen.

Bei zahlreichen Patienten (15 bis 50 Prozent) mit Diarrhö läßt sich aber trotz eingehender Diagnostik kein pathogenes Agens finden. Ein Teil der Patienten mit AIDS und Diarrhö hat eine schwere Malabsorption mit histologisch erfaßbaren morphologischen Veränderungen der Dünndarmmukosa (ähnlich wie bei der tropischen Sprue: partielle Zottenreduktion und Kryptenhyperplasie).

In der Initialphase der Erkrankung kann es notwendig sein, Vitamine (Vitamin A, D, E, K und B-Vitamine), Mineralien (Kalzium) und Albumin parenteral zu substituieren. Auch ist bei ausgeprägter Fettresorptionsstörung der Einsatz mittelkettiger Triglyzeride (MCT) zu erwägen.

## Morbus Whipple

Die Whipplesche Erkrankung wurde 1907 erstmals von dem Pathologen G. H. Whipple in den USA beschrieben und von ihm intestinale Lipodystrophie genannt. Die Erkrankung ist relativ selten und kann zwischen dem Alter von drei Monaten bis zum 80. Lebensjahr vorkommen. Es handelt sich um eine Infektionskrankheit.

Der M. Whipple ist gekennzeichnet durch eine Gewebsinfiltration mit großen polygonalen Makrophagen, die körnige oder sichelförmige Plasmaeinschlüsse enthalten, den sogenannten SPC-Zellen. Sie sind pathognomonisch für den M. Whipple. Die Einschlüsse färben sich mit PAS leuchtend rot (Abbildung 2). Elektronenoptisch lassen sich stäbchenförmige Bakterien von 1,5 bis 2,5 µm Länge und 0,2 bis 0,3 µm Breite in den Makrophagen nachweisen.



Abbildung 2: Jejunalbiopsie eines Patienten mit M. Whipple. Bei der PAS-Färbung färben sich massenhaft Gewebsinfiltrationen mit großen polygonalen Makrophagen an (SPC-Zellen).

Die Bazillen finden sich nicht nur in den Makrophagen, sondern auch in einer Reihe von anderen Zellen: Enterozyten, Plasmazellen, Leukozyten, Kupffer-Sternzellen, Glia-, Ependym- und Ganglienzellen, glatter Muskulatur (5).

Zahlreiche Organe können befallen sein: Dünndarm, Lymphknoten, Peritoneum, Pleura, Perikard, Herz, Blutgefäße, Gelenke, Zentralnervensystem, Lunge, Leber, Milz, Gallenblase, Pankreas, Niere, Nebenniere, Ösophagus, Mägen, Kolon, Rektum und Knochenmark.

Die einzelnen Symptome der Erkrankung sind unspezifisch mit Aus-

nahme mancher neurologischer Erscheinungen. An **Allgemeinsymptomen** stehen im Vordergrund: Fieber, uncharakteristische Bauchschmerzen (64 Prozent), Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gewichtsabnahme (96 Prozent). Häufig kommen vor: Lymphknotenschwellungen, Hautpigmentierungen, Ödeme und Splenomegalie. Eine Rötung und schmerzhafteste Bewegungseinschränkung ist oft das früheste Symptom der mit einer Polyarthralgie, Oligo- oder Polyarthrit einhergehenden Erkrankung. Die Gelenksymptomatik geht der intestinalen Symptomatik oft bis zu zwei Jahren voraus.

Chronische Durchfälle, meist mit Steatorrhö, werden bei 80 Prozent der Patienten beobachtet und stellen meist ein Spätsymptom dar. Gelegentlich findet sich ein Aszites, Pleura- und/oder Perikarderguß, die entweder im Rahmen der Polyserositis, einer Hypalbuminämie oder einer Lymphbahnblokade entstehen. Reizhusten, Bronchitis und Pleuritis können ebenfalls auftreten. Herzbeteiligungen mit Nachweis einer Herzinsuffizienz, Perikarditis, Kardiomegalie, Gal-

lopprhythmus und Aorteninsuffizienz sind beschrieben. Dem Befall des Zentralnervensystems wird zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt. Folgende neurologische Symptome lassen bei entsprechender klinischer Symptomatik an einen M. Whipple denken: Amnestisches Syndrom, Blicklähmung nach oben, Myoklonus, tonisch-klonische Anfälle, Pyramidenbahnzeichen, gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, meningitische Zeichen und Amaurose.

Es gibt keinen Laborwert, der für die Diagnose beweisend wäre. BKS-Beschleunigung, hypochrome Anämie, Leukozytose, erniedrigtes Se-

rumeisen, Hypalbuminämie und Steatorrhö kommen praktisch immer vor. In der Zwischenzeit konnte mittels PCR das Bakterium des M. Whipple als Tropheryma Whipplei identifiziert werden (10). Immer, wenn ein M. Whipple ver-

mutet wird, ist eine Biopsie aus dem oberen Dünndarm indiziert. Die Jejunalbiopsie ist aussagekräftiger als die Duodenalbiopsie. Bei Verdacht auf zerebralen Befall ist die Liquorgewinnung mit entsprechender zytologischer Untersuchung angezeigt.

Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von Antibiotika wie Tetracyklinen (Doxzyzylin). Bei zerebralem Befall sind liquorgängige Antibiotika vorzuziehen: Chloramphenicol, Minozyklin und Cotrimoxazol als Dauertherapie. Die antibiotische Behandlung sollte über mindestens sechs Monate erfolgen. Das Vorhandensein PAS-positiver Zellen in der Dünndarmmukosa beweist unter Therapie nicht, daß noch ein bakterieller Befall besteht. Elektronenoptisches Fehlen von Bakterien und/oder negative PCR werden heranzuziehen sein für die Entscheidung, ob noch weiter behandelt werden muß.

## Bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms

Eine bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms kommt bei anatomischen Veränderungen des Dünndarms wie Divertikeln, Fisteln, Strikturen und Stenosen, aber auch bei Motilitätsstörungen (diabetische Neurogastroenteropathie, Sklerodermie) vor (Grafik 2); sie bewirkt eine vorzeitige Dekonjugation konjugierter Gallensäuren. Die durch bakterielle Dekonjugation und Dehydroxylierung entstehenden dekonjugierten und se-

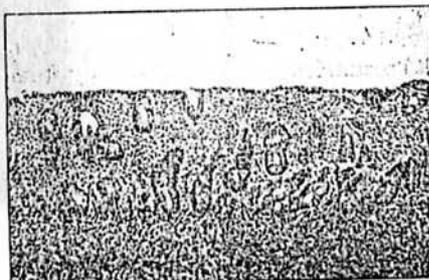


Abbildung 1: Jejunalbiopsie eines Patienten mit Sprue. Die Schleimhaut zeigt ein völliges Fehlen von Zotten.

Am häufigsten ist die Kryptosporidieninfektion (Prävalenz: USA = 4 bis 16 Prozent, Afrika, Haiti = bis 50 Prozent) und die Microsporidieninfektion (10 bis 30 Prozent bei Patienten mit AIDS und Diarrhö). Auch die Mykobakterium avium-intrazelluläre (MAI)-Infektion kann zur Malabsorption führen. Vergrößerte Makrophagen infiltrieren bei der MAI-Infektion die Mukosa ähnlich wie beim M. Whipple. Zytomegalieviren (CMV) induzieren eine diffuse Erkrankung der L. propria, bewirken jedoch selten eine Malabsorption. Auch an die Lambliasis, die mit einer ausgeprägten Malabsorption einhergehen kann, ist zu denken.

Das diagnostische Vorgehen wird kontrovers diskutiert. Manche Autoren sind nach Kosten-Nutzen-Analyse der Meinung, daß HIV-positive Patienten mit Diarrhö nur eine Minimaldiagnostik erhalten sollten (Stuhlkultur); erst nach Nichtansprechen auf eine unspezifische Durchfalltherapie sollte eine exakte Diagnostik erfolgen (Gastroduodenoskopie, Koloskopie mit Biopsie, Blutkultur, Untersuchung auf Parasiten und Eier im Stuhl).

Wir sind der Meinung, daß eine exakte Diagnostik durchgeführt werden sollte, wenn Durchfälle, Gewichtsverlust, Malabsorption, Fieber, Abdominalschmerzen, Nausea, Erbrechen, Tenesmen und blutige Stühle auftreten. Als Minimaldiagnostik ohne die oben genannten Symptome und bei einer Stuhlfrequenz von weniger als drei bis vier Stuhlgängen sind durchzuführen: Parasiten und Eier im Stuhl, Stuhlkultur, Clostridium difficile Toxin.

Besteht der Verdacht auf eine Infektion des Dünndarms mit Malabsorption, ist entsprechend dem diagnostischen Schema die Duodenoskopie durchzuführen. Bei Verdacht auf eine Enterocolitis wird im Vordergrund die Durchführung einer Koloskopie mit Biopsie stehen.

## NSAR-Enteropathie

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) haben nicht nur Nebenwirkungen auf den Magen und den Dickdarm, sondern können im Dünndarm Perforationen, Blutungen, Strikturen,

eine erhöhte Permeabilität sowie die sogenannte NSAR-Enteropathie mit Malabsorption induzieren (1).

## Dünndarmfunktionsstörungen bei Systemerkrankungen

Eine Vielzahl systemischer Erkrankungen manifestiert sich am Gastrointestinaltrakt. Auch nicht systemische extraintestinale Erkrankungen können funktionelle und morphologi-

### Tabella 6

#### Diagnostik des enteralen Proteinverlustes

##### Labor

Protein und Albumin im Serum, Serum-Elektrophorese, quantitative Immunglobuline,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Coeruloplasmin, Cholesterin, Differentialblutbild

##### Funktionsdiagnostik

$\alpha_1$ -Antitrypsin-clearance, Stuhlfett

##### Bildgebende Verfahren

Sonographie, Computertomographie, Enteroklysma, Lymphangiographie

##### Endoskopie

Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, Enteroskopie mit Biopsie

##### Nuklearmedizin

$^{51}\text{Cr}$ -Albumintest,  $^{131}\text{J}$ -Polyvinylpyrrolidin-Test (Gordon-Test),  $^{51}\text{CrCl}_3$ -Test, Lokalisationsdiagnostik mit Tc-markiertem Albumin

sche Veränderungen des Dünndarms zur Folge haben. Derartige intestinale „Begleiterscheinungen“ beherrschen gelegentlich das Beschwerdebild, sind aber auch oft nur von untergeordneter klinischer Bedeutung (3).

Bei den endokrinen und metabolischen Erkrankungen steht der Diabetes mellitus im Vordergrund. Die diabetische Neurogastroenteropathie ist Ausdruck der Neuropathie des vegetativ-autonomen peripheren Systems, die unter dem Begriff der viszeralen Neuropathie von der diabetischen Neuropathie des motorischen und sensiblen Systems abgegrenzt wird. Im Vordergrund stehen klinisch eine Entleerungsstörung des Magens (Gastroparesis diabetorum) sowie eine Moti-

litätsstörung des Dünndarms, die zu Diarrhöen führt. Häufig kommt es dabei auch zu unfreiwilligem nächtlichen Stuhlabgang, da auch eine rektale Sensibilitätsstörung besteht.

Das Fehlen einer geordneten Dünndarmmotilität auch in der Nüchternphase kann zur bakteriellen Aszension in den Dünndarm und damit zu einer bakteriellen Überbesiedlung führen. Andererseits spricht das gute therapeutische Ansprechen wäßriger Durchfälle auf den  $\alpha_2$ -Agonisten Clonidin dafür, daß eine Verminderung  $\alpha$ -adrenerger Innervation der Dünndarmmukosa besteht (6). Besteht eine Steatorrhö, ist die Antibiotikabehandlung (Doxyzyklin) indiziert, sind die Durchfälle wäßrig, sollte ein Therapieversuch mit Clonidin erfolgen oder die lediglich symptomatische Therapie mit Loperamid.

Bei der Hyperthyreose sind gastrointestinale Symptome häufig, aber nicht obligat. Die Diarrhö ist typisch, sie ist oft mit einer Steatorrhö assoziiert. Die Durchfälle müssen als motilitätsbedingt angesehen werden. Morphologisch zeigt die Dünndarmmukosa keine Veränderungen. Die Behandlung der Hyperthyreose beseitigt die Symptome.

Bei der Hypothyreose steht als Leitsymptom eine ebenfalls motilitätsbedingte Obstipation im Vordergrund. Malabsorption kann bei der Hypothyreose ebenfalls auftreten. Die Behandlung besteht ebenfalls wie bei der Hyperthyreose in der Korrektur der Grunderkrankung.

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom werden in den C-Zellen Calcitonin und Prostaglandine gebildet, die zu profusen wäßrigen Durchfällen führen können.

Der Hyperparathyreoidismus manifestiert sich am Verdauungssystem in vielfältiger Weise: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Durchfall und Obstipation. Übelkeit und Erbrechen können allein durch Hyperkalzämie bedingt sein. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten besteht ein Malabsorptionsyndrom, dessen Pathogenese nicht geklärt ist. Beim primären Hypoparathyreoidismus kann eine Steatorrhö und eine Malabsorption vorkommen bei morphologisch unauffälliger Dünndarmmukosa. ▷

Amyloidose, Sklerodermie und Dermatomyositis können ebenfalls mit einem Malabsorptionssyndrom einhergehen. Die Ursache ist zumindest teilweise in einer motilitätsbedingten bakteriellen Überbesiedlung des Dünndarms zu sehen.

## Kurzdarmsyndrom

Unter Kurzdarmsyndrom verstehen wir die metabolischen und nutritiven Konsequenzen einer ausgedehnten Darmresektion. Ohne schwere Konsequenzen können aus dem mittleren Dünndarm bis etwa 50 Prozent der Länge entfernt werden. Ein intaktes Duodenum mit mindestens 20 bis 30 cm Jejunum ist unabdingbar für ein Überleben ohne langfristige parenterale Ernährung.

Bei ausgedehnten Resektionen tritt eine globale Malabsorption mit stark osmotisch bedingten Durchfällen auf, wobei die drohende Exsikkose oft im Vordergrund steht. Wenn nicht behandelt wird, kommt es zu einem rapiden Gewichtsverlust, später zu Schwäche, Fett- und Muskelschwund. Im weiteren Verlauf treten andere Folgen der Malabsorption wie Tetanie, Anämie, Blutungsneigung und Hypalbuminämie auf.

Zehn oder gar 20 wäßrige Entleerungen führen häufig zu sekundären Reizungen und entzündlichen Veränderungen am Anus und an der perianalen Haut. Die Hyperchlorhydrie kann zur Inaktivierung der Lipase mit zusätzlicher Steatorrhö führen.

Voraussetzung einer erfolgreichen Bilanzierung sind die regelmäßi-

ge Feststellung des zentralen Venendruck, des Körpergewichts, der Urinmenge, des enteralen Flüssigkeitsverlustes, der Elektrolytausscheidung und der Serumwerte von Elektrolyten, pH, Albumin und von Gerinnungsparametern.

In den ersten Tagen nach ausgedehnter Resektion ist eine totale parenterale Substitution mit Flüssigkeit, Glukose, Aminosäuren und Elektrolyten notwendig. Die enterale Ernährung sollte überlappend bereits frühzeitig entweder oral oder kontinuierlich über eine dünnlumige Duodenalsonde mit isoosmolaren, chemisch definierten Oligopeptiddiäten (zum Beispiel Survimed OPD) durchgeführt werden. Höherkonzentrierte Lösungen bewirken eine osmotische Diarrhö. Der Sinn der frühzeitigen enteralen Ernährung liegt darin, eine frühzeitige Adaptation der Dünndarmmukosa zu bewirken oder eine Mukosaatrophie zu verhindern. Die enterale Ernährung ist sehr langsam entsprechend dem Ausmaß der Stuhlvolumina zu steigern.

Die Diarrhö kann durch Loperamid reduziert werden. Ein Urinfluß von zwei Litern sollte gewährleistet sein. Der Genuß von Milch ist zu vermeiden, da sicher ein sekundärer Laktasemangel vorliegt. Laktosefreie Elementardiäten sind zu bevorzugen. Die Substitution von Vitaminen (A, D, E, K, B<sub>12</sub> und Folsäure), Kalzium, Magnesium, Eisen, Zink, Phosphat und essentiellen Fettsäuren, wenn der Patient ausschließlich mittelkettige Triglyzeride einnimmt, sowie auf lange Sicht weiterer Spurenelemente darf nicht versäumt werden.

Meist kann in der Phase der Adaptation im Laufe von Wochen eine zunehmend normale Kost verabreicht werden. Zur Optimierung der Pankreasfunktion ist die Gabe von pankreatinhaltigen Präparaten in Granulatform sowie die Gabe eines H<sub>2</sub>-Rezeptorblockers angezeigt. Sinnvoll kann der Einsatz von Colestyramin (Quantalan®) zur Reduktion der Diarrhö sein.

Eine besondere Aufmerksamkeit erfordert die sekundäre enterale Hyperoxalurie (2), die als Folge der Dünndarmresektion auftritt, wenn das Kolon noch erhalten ist. Die Therapie und die Prophylaxe der zum Auftreten von Nierensteinen führenden Hyperoxalurie besteht in der Gabe einer oxalsäurearmen Diät (Meiden von Kakao, Schokolade, Cola-Getränken, Rhabarber, Rote Bete etc.), Gabe von Colestyramin und Kalzium, wobei letzteres Oxalat im Darm durch Bildung von Kalziumoxalat bindet.

---

Zitierweise dieses Beitrags:

Dt. Ärztebl 1995; 92: A-2991-2998  
[Heft 44]

---

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

### Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Wolfgang F. Caspary  
Medizinische Klinik II  
Schwerpunkt Gastroenterologie und  
Pneumologie/Allergologie  
Universitätsklinikum Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt

## Zunahme des Körpergewichts – Hauptrisikofaktor für Diabetes mellitus

In einer prospektiven Kohortenstudie an 114 281 Krankenschwestern wurden Risikofaktoren für das Auftreten eines Diabetes-mellitus-Typ-II ermittelt. In der 14jährigen Nachbeobachtungszeit war die Gewichtszunahme der Hauptrisikofaktor für einen Diabetes mellitus. Frauen mit einer Gewichtszunahme von 5,0 bis 7,9

Kilogramm hatten ein 1,9fach erhöhtes Risiko, Frauen mit einer Gewichtszunahme von 8,0 bis 10,9 Kilogramm ein 2,7fach erhöhtes Risiko gegenüber den Frauen, die ihr Gewicht konstant hielten. Eine Gewichtszunahme über 5,0 Kilogramm führte sogar zu einer Reduktion des relativen Risikos um über 50 Prozent.

Die Autoren halten das erhöhte Diabetes-Risiko bei bereits geringen Gewichtszunahmen für bemerkenswert und unterstreichen die Bedeutung einer Konstanthaltung des Körpergewichts auch im Erwachsenenalter. acc

Colditz G et al.: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.

Dr. Colditz, Harvard Medical School, Channing Laboratory, 180 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA