

Aus der Medizinischen Klinik
des Israelitischen Krankenhauses
Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Layer

Die Rom-III Kriterien sowie H₂- und ¹³C-Atemtests in der Diagnostik funktioneller Darmerkrankungen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Jan-Malte Ambs
aus Hamburg

Hamburg 2013

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 14.02.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: PD Dr. Jutta Keller

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Mario Anders

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. Daniel Benten

Prüfungsausschuss, stellvertretendes Mitglied: Prof. Dr. Ansgar Lohse

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung und Einführung in die Thematik	2
2.1 Funktionelle Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2
2.2 Das Reizdarmsyndrom.....	3
2.2.1 Definition und Epidemiologie	3
2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	3
2.2.3 Diagnostik.....	4
2.3 Funktionelle Dyspepsie	5
2.3.1 Definition und Epidemiologie	5
2.3.2 Ätiologie und Pathophysiologie	6
2.3.3 Diagnostik.....	6
2.4 Wichtige Differentialdiagnosen funktioneller Darmerkrankungen	8
2.4.1 Kohlenhydratmalabsorption.....	9
2.4.2 Nahrungsmittelunverträglichkeiten	10
2.4.3 Bakterielle Fehlbesiedlung	11
2.4.4 Chirurgische Eingriffe	12
2.5. Fragestellung und Ziele	12
3. Methodik	13
3.1 Auswahl der Patienten	13
3.2 Der Fragebogen	13
3.3 H ₂ - und ¹³ C-Atemtests.....	14
3.3.1 H ₂ -Laktose-Atemtest	14
3.3.2 H ₂ -Glukose-Atemtest:.....	16
3.3.3 H ₂ -Laktitol-Atemtest.....	16
3.3.4 H ₂ -Fruktose-Atemtest	17
3.3.5 H ₂ -Sorbitol-Atemtest	17
3.3.6 ¹³ C-Oktansäure-Atemtest	18
3.3.7 ¹³ C-Triglycerid-Atemtest	18
3.4 Ausschluss organischer Ursachen.....	19
3.5 Datenanalyse	20

4. Ergebnisse	21
4.1 Allgemeine Beschreibung der Patienten	21
4.2 Ausschluss von Patienten mit organischen Ursachen	23
4.3 Diagnosen nach den Rom-III-Kriterien.....	24
4.4. Co-Prävalenzen innerhalb der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.....	26
4.5. H ₂ - und ¹³ C-Atemtests.....	27
4.6 Reizdarmsyndrom und Laktosemalabsorption.....	30
4.7 Reizdarmsyndrom und bakterielle Fehlbesiedlung	32
4.8 Anamnestische Nahrungsmittelunverträglichkeiten beim Reizdarmsyndrom und bei der funktionellen Dyspepsie	32
4.9 Anamnestische Milchunverträglichkeit, Laktose-H ₂ -Atemtests und Reizdarmsyndrom	35
4.10 Anamnestische Unverträglichkeit von Früchten und Ergebnisse des Fruktose-H ₂ -Atemtests	38
4.11 Assoziation von bakterieller Fehlbesiedlung mit gastrointestinalen Operationen	39
4.12 Bakterielle Fehlbesiedlung in Folge von Antazida, H ₂ -Rezeptor- Antagonisten und Protonenpumpenhemmern	42
4.13 Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Operationen.....	42
Tabelle 14: Assoziation einer Appendektomie in der Vorgeschichte mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III.....	43
5. Diskussion	44
5.1 Allgemeine Beschreibung der Patienten	44
5.2. Der Fragebogen / Datenerhebung und Auswertung von Rom-III- Diagnosen im klinischen Alltag	44
5.3 Diagnosen nach den Rom-III-Kriterien.....	45
5.4 Co-Prävalenzen innerhalb der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.....	48
5.5 H ₂ - und ¹³ C-Atemtests.....	50
5.6 Reizdarmsyndrom und Laktosemalabsorption.....	50
5.7 Anamnestische Milchunverträglichkeit und Ergebnisse des Laktose-H ₂ -Atemtests	52

5.8 Anamnestische Nahrungsmittelunverträglichkeiten beim Reizdarmsyndrom und bei der funktionellen Dyspepsie	54
5.9 Assoziation von bakterieller Fehlbesiedlung mit gastrointestinalen Operationen	56
5.10 Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Operationen	57
5.11 Reizdarmsyndrom und bakterielle Fehlbesiedlung	58
6. Zusammenfassung	60
7. Literaturverzeichnis.....	61
9. Anhang	70
9.1. Übersicht über die Rom-III-Klassifikation funktioneller Erkrankungen.....	70
9.2. Patientenfragebogen.....	71
10. Danksagung	86
11. Lebenslauf.....	87
12. Eidesstattliche Versicherung	87

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen sind hochprävalent. Die neuen Rom-III-Kriterien sollen eine symptombasierte Erfassung dieser Erkrankungen ermöglichen. Für diese Arbeit wurde der Rom-III Fragebogen für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen übersetzt, validiert und erstmals an einem größeren Patientenkollektiv mit typischen gastrointestinalen Beschwerden erprobt. Ziel war es, die Prävalenz von funktionellen Störungen, insbesondere des Reizdarmsyndroms, nach den neuen Rom-III-Kriterien zu ermitteln sowie mithilfe erweiterter Diagnostik typische Differentialdiagnosen (insbesondere die Laktoseintoleranz und die bakterielle Fehlbesiedlung) und deren potentielle Zusammenhänge mit den Rom-III-Symptomkriterien zu untersuchen.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms und gastrointestinalen Operationen in der Vorgeschichte, insbesondere auch nicht-barriererelevanten Operationen.

2. Einleitung und Einführung in die Thematik

2.1 Funktionelle Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei den so genannten funktionellen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts können mit den in der Routinediagnostik üblicherweise verfügbaren Verfahren keine Normabweichungen festgestellt werden. Mehr als die Hälfte aller gastrointestinalen Beschwerden sind funktionaler Ursache (Thompson 2006). Bei einem Teil der Patienten lassen sich mit neueren Methoden jedoch definierte Störungen der Organfunktion, zum Beispiel der gastrointestinalen Sensorik oder Motorik feststellen (Layer et al. 2008).

Da eindeutige biologische Marker fehlen, lassen sich funktionelle gastrointestinale Erkrankungen zunächst alleine über den Ausschluss struktureller Erkrankungen diagnostizieren. Mit Hilfe von Symptomkriterien sollte die Diagnostik und die Erforschung der funktionellen Erkrankungen erleichtert werden. Es wurde daher bereits vor Jahren von Experten angeregt, über spezifische Symptomkriterien eine positive Diagnosestellung zu unterstützen und somit die Erkennung und Erforschung von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen zu verbessern. Nach den Kruis- (Kruis et al. 1984) und Manning-Kriterien (Manning et al. 1978) entwickelte die aus internationalen Forschern zusammengesetzte Rome Foundation 1989 die Rom-Kriterien (Thompson et al. 1989) und überarbeitet diese weiterhin in einem kontinuierlichen Prozess. Zuletzt wurden diese Kriterien im Jahr 2006 als Rom-III-Kriterien veröffentlicht (Drossman 2006). Die verschiedenen funktionellen gastrointestinalen Krankheitsbilder werden nach den Rom-Kriterien anhand bestimmter Symptomkonstellationen unterschieden, auf die für die wichtigsten Erkrankungen in den nächsten Kapiteln genauer eingegangen werden soll. Eine Übersicht der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen nach Rom-III befindet sich im Anhang zu dieser Arbeit (siehe Kapitel 9.1).

2.2 Das Reizdarmsyndrom

2.2.1 Definition und Epidemiologie

Das Reizdarmsyndrom zählt zu den funktionellen gastrointestinalen Krankheitsbildern. Es ist gekennzeichnet durch abdominale Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein in Verbindung mit Stuhlgangsveränderungen (z.B. Durchfall oder Verstopfung) und einer veränderten Defäkation.

Weltweit haben ca. 10 bis 20% der Erwachsenen Symptome des Reizdarmsyndroms. Frauen sind mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen als Männer (Longstreth et al. 2006; Müller-Lissner et al. 2001; Agreus et al. 1995). Für Deutschland wird eine Prävalenz von bis zu 16% bei Frauen und bis zu 8% bei Männern angenommen (Holtmann et al. 1994).

5% der Bevölkerung nehmen mit Symptomen des Reizdarmsyndroms regelmäßig medizinische Hilfe in Anspruch (Müller-Lissner et al. 2001). Die direkten und indirekten Kosten für einen Reizdarmpatienten pro Jahr sind annähernd so hoch wie die eines Alzheimer-Patienten. Durch das Reizdarmsyndrom entstehen somit erhebliche volkswirtschaftliche Kosten (Müller-Lissner & Pirk 2002; Brun-Strang et al. 2007), verursacht durch häufige Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, diagnostische Maßnahmen, Medikamente und Arbeitsausfall.

2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie und Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms sind bisher nicht eindeutig geklärt. Pathophysiologische Grundlage der Erkrankung ist wahrscheinlich eine intestinale sensomotorische Dysfunktion (Kellow et al. 2006), also eine Interaktion aus viszeraler Hypersensitivität und gestörter Motilität. Mutmaßliche Ursachen und Verstärker dieser Dysfunktion sind: Genetische (Hotoleanu et al. 2008; Gonsalkorale et al. 2003) und erlernte Einflüsse (Levy et al. 2006), post-inflammatorische Neuromodulationen und Veränderungen des mukosalen Immunsystems (Kellow et al. 2006; Grundy et al. 2006), Alterationen der bakteriellen Darmflora (Hasler 2003), Veränderungen im Serotoninstoffwechsel (Coates et al. 2004; Grundy et al. 2006), Ernährungsfaktoren und psycho-

soziale Faktoren (Levy et al. 2006). Das Reizdarmsyndrom tritt außerdem gehäuft nach einer bakteriellen Darminfektion auf (Neal et al. 1997; Parry et al. 2003). Auch die Gabe von Antibiotika könnte eine Rolle in der Krankheitsentstehung spielen (Maxwell et al. 2002).

2.2.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung des Reizdarmsyndroms erfolgt zum einen auf der Basis eines konsistenten Symptommusters (Rom-III-Kriterien) und zum anderen auf dem gezielten Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen.

Die diagnostischen Kriterien des Reizdarmsyndroms sind nach Rom III folgendermaßen definiert (Longstreth et al. 2006):

Für mindestens drei Tage pro Monat* während der vergangenen drei Monate rezidivierende abdominale Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein** in Assoziation mit **mindestens zwei** der folgenden Faktoren:

1. Besserung der Beschwerden nach der Defäkation
2. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz
3. Beginn der Beschwerden in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz

* Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen drei Monate, und die Symptome müssen mindestens sechs Monate vor Diagnosestellung begonnen haben

** Unwohlsein meint ein unangenehmes Empfinden, welches nicht als Schmerz beschrieben wird. Bei pathophysiologischer Forschung und in klinischen Studien sollte eine aktuell bestehende Schmerz/Unwohlseins-Frequenz von mindestens zwei Tagen pro Woche als Einschlusskriterium gewählt werden.

Weitere Symptome, die darüber hinaus die Diagnose unterstützen, sind: abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag), abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig), Mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen, gesteigerter Stuhldrang, Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung, perianaler Schleimabgang und Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension (Longstreth et al. 2006).

Das Reizdarmsyndrom kann in drei Subgruppen unterteilt werden: Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O), Reizdarmsyndrom mit Diarrhö (RDS-D) und Reizdarmsyndrom mit wechselndem Stuhlverhalten innerhalb von Stunden oder Tagen (RDS-M) (Longstreth et al. 2006). Nach den Rom-III-Kriterien wird diese Unterteilung anhand der Stuhlform vorgenommen. Eine Unterteilung nach Stuhlfrequenz wie bei den Rom-II-Kriterien wird nicht mehr empfohlen, da sie das Stuhlverhalten weniger gut erfasst (bei Einordnung anhand der Stuhlfrequenz galt z.B. viermal harter Stuhlgang mit starkem Pressen als Diarrhö). Die Stuhlform kann z.B. mit Hilfe der Bristol Stool Form Scale (O'Donnell et al. 1990) beurteilt werden.

Zur Basisdiagnostik zählen Blutbild, BSG, CRP, Test auf okkultes Blut im Stuhl und Abdomensonographie. Zur erweiterten Diagnostik, die je nach Symptomatik angewandt wird, gehören: Pankreas-/Leberenzyme, TSH, H₂-Atemtests (vor allem Laktose- und Fruktose-H₂-Atemtests), mikrobiologische Stuhluntersuchungen, Koloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie. In spezialisierten Zentren kann zudem eine Barostat-Untersuchung durchgeführt werden (Hotz et al. 1999; Layer et al. 2008).

Die Koloskopie ist nicht obligat, besitzt aber den höchsten Stellenwert in der differentialdiagnostischen Abklärung des Reizdarmsyndroms. Der Fokus liegt dabei vor allem auf der Malignomvorsorge und dem Ausschluss chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, einer Divertikulose bzw. Divertikulitis oder einer mikroskopischen Kolitis (Layer et al. 2008; Hotz & Madisch 2001).

2.3 Funktionelle Dyspepsie

2.3.1 Definition und Epidemiologie

Der Begriff funktionelle Dyspepsie beschreibt auf den Oberbauch bezogene, chronische oder rezidivierende Beschwerden wie Schmerzen, epigastrisches Brennen, postprandiales Völlegefühl und andere Symptome. Strukturelle oder biochemische Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Epidemiologische

Untersuchungen zeigen, dass 20-40% der Bevölkerung von dyspeptischen Beschwerden betroffen sind (Layer et al. 2008; Agreus et al. 1995; Tack et al. 2006). In Deutschland begeben sich etwa 7% der Bevölkerung wegen derartiger Symptome in ärztliche Behandlung (Holtmann et al. 1994). Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass sich bei etwa der Hälfte dieser Patienten auch im Rahmen gezielter endoskopischer Untersuchungen keine organische Ursache findet (Richter 1991), sie somit unter einer funktionellen Dyspepsie leiden.

2.3.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Wie beim Reizdarmsyndrom sind auch bei der funktionellen Dyspepsie Ätiologie und Pathophysiologie bisher nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich liegen der Erkrankung verschiedene Pathomechanismen zu Grunde, die je nach Subtyp oder Beschwerdebild unterschiedlich ausgeprägt sind. Folgende Krankheitsmechanismen werden diskutiert: Verzögerte Magenentleerung, Störungen der Akkomodation, andere Störungen der Magenmotilität, viszerale Hypersensitivität und eine Infektion mit *Helicobacter pylori* (Tack et al. 2004; Tack et al. 2006; Layer et al. 2008). Wie beim Reizdarmsyndrom wird auch hier eine postinfektiöse Genese vermutet (Tack et al. 2002). Auch genetische Faktoren spielen möglicherweise eine Rolle (Holtmann et al. 2004).

2.3.3 Diagnostik

Nach Rom-III gelten für die funktionelle Dyspepsie folgende diagnostische Kriterien (Tack et al. 2006):

Vorliegen müssen*:

1. **Eines oder mehrere** der folgenden Symptome:
 - a. Unangenehmes postprandiales Völlegefühl
 - b. Frühes Sättigungsgefühl
 - c. Epigastrische Schmerzen
 - d. Epigastrisches Brennen

UND

2. Kein Nachweis (auch nicht in der endoskopischen Abklärung mittels ÖGD) einer organischen Erkrankung, welche die Beschwerden hinreichend erklären könnte

* Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen 3 Monate, und die Symptome müssen mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben

Die Rom III-Kriterien unterteilen die funktionelle Dyspepsie außerdem in zwei Subtypen. Das postprandiale Beschwerdesyndrom geht vorwiegend mit auf Mahlzeiten bezogenen Beschwerden einher, das epigastrische Schmerzsyndrom bezeichnet epigastrische Schmerzen, die unabhängig von den Mahlzeiten sind. Im Folgenden sind die diagnostischen Kriterien dargestellt (Tack et al. 2006):

Diagnostische Kriterien* des postprandialen Beschwerdesyndroms nach Rom III:

Vorliegen müssen:

Eines oder beide der folgenden Symptome:

1. Unangenehmes Völlegefühl nach einer Mahlzeit normaler Größe mindestens mehrmals pro Woche
2. Frühes Sättigungsgefühl, welches das Aufessen einer Mahlzeit normaler Größe verhindert und mindestens mehrmals pro Woche auftritt

* Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen drei Monate, und die Symptome müssen mindestens sechs Monate vor Diagnosestellung begonnen haben

Unterstützende Kriterien:

1. Blähungen im Oberbauch, postprandiale Übelkeit oder exzessives Aufstoßen können auch vorliegen
2. Das epigastrische Schmerzsyndrom kann co-existieren

Diagnostische Kriterien* des epigastrischen Schmerzsyndroms:

Vorliegen müssen:

Alle der folgenden Symptome:

1. Schmerz oder Brennen im Epigastrium von mindestens moderater Intensität und mindestens einmal pro Woche
2. Dieser Schmerz oder das Brennen sind intermittierend
3. Dieser Schmerz oder das Brennen sind weder generalisiert noch lokalisiert in anderen abdominalen oder thorakalen Regionen
4. Dieser Schmerz oder das Brennen bessern sich nicht nach Defäkation oder nach Abgang von Winden

5. Dieser Schmerz oder das Brennen erfüllen nicht die Kriterien für Gallenblasen- oder Sphinkter Oddi Störungen

* Die Kriterien müssen erfüllt sein für die vergangenen drei Monate, und die Symptome müssen mindestens sechs Monate vor Diagnosestellung begonnen haben

Unterstützende Kriterien:

1. Der Schmerz darf einen brennenden Charakter haben, aber dabei keine retrosternale Komponente haben (also kein Sodbrennen!!)
2. Der Schmerz oder das Brennen werden häufig verschlechtert oder verbessert durch Essen, aber sie können auch nüchtern auftreten
3. Das postprandiale Beschwerdesyndrom kann co-existieren

Zusätzlich zur anamnestischen Erhebung der Rom-III-Kriterien sollte immer eine Abklärung struktureller Läsionen vorgenommen werden. Folgende Untersuchungen kommen in Frage: Labor-Tests (u.a. Blutbild, CRP, BZ, Transaminasen, Cholestaseparameter, Pankreasenzyme, Kreatinin, Haemocult-Test), ein nicht invasiver Helicobacter-pylori-Test (¹³C-Harnstoff-Atemtest oder Stuhlantigentest) und eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Die Einnahme von Aspirin und NSAR sollte erfragt werden und eine Refluxerkrankung ausgeschlossen werden. Die Auswahl der geeigneten Untersuchungen richtet sich u.a. nach Risikofaktoren und Alter des Patienten (Mönnikes & van der Voort 2010; Layer et al. 2008; Tack et al. 2006).

2.4 Wichtige Differentialdiagnosen funktioneller Darmerkrankungen

Die Beschwerden des Reizdarmsyndroms ähneln denen anderer Erkrankungen. Zu den wichtigsten organischen Differentialdiagnosen gehören unter anderem die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Sprue, Divertikulose und die mikroskopische Kolitis (weitere siehe Kapitel 3.4). Im Rahmen dieser Arbeit sollen die weniger eindeutigen Differentialdiagnosen untersucht werden. Hier muss diskutiert werden, ob es sich um echte Differentialdiagnosen, Komorbiditäten oder um ursächliche Faktoren bei prädisponierten Patienten handelt.

2.4.1 Kohlenhydratmalabsorption

Die bei einer Kohlenhydratmalabsorption im Dünndarm nicht resorbierten Zucker gelangen ins Kolon und werden dort von Bakterien verstoffwechselt. Die Gärungsprodukte können zu Meteorismus, abdominellen Krämpfen und Schmerzen sowie Diarrhöen führen (Keller et al. 2005). Die Symptome sind denen des Reizdarmsyndroms sehr ähnlich. Am häufigsten ist die Laktosemalabsorption, gefolgt von der Fruktosemalabsorption.

Laktose ist ein Disaccharid aus Glukose und Galaktose. Laktose kann vom Dünndarm nicht resorbiert werden, sondern muss zuvor in die Monosaccharide gespalten werden. Die physiologische Spaltung im Dünndarm erfolgt durch das Enzym Laktase, ein integrales Membranprotein im Bürstensaum der Darmschleimhaut. Eine Laktosemalabsorption bzw. -intoleranz beruht auf einem relativen oder absoluten Mangel an Laktase.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen Laktosemalabsorption und -intoleranz. Patienten mit den oben geschilderten Beschwerden werden als laktoseintolerant bezeichnet. Eine Malabsorption des Milchzuckers führt jedoch nur bei einem Teil der betroffenen Menschen überhaupt zu Beschwerden. Die Prävalenz der Laktosemalabsorption ist zudem weltweit sehr unterschiedlich. Die Mehrheit der Menschen in Afrika und Asien sowie die indigenen Völker in Australien und in Amerika sind betroffen. Während in Nord-Europa sehr niedrige Prävalenzen von unter 10% gefunden werden, nehmen die Zahlen Richtung Süden zu, mit Prävalenzen von 70 bis 100% in Italien und der Türkei (Born 2007).

Einige Studien fanden eine erhöhte Prävalenz der Laktoseintoleranz bei Reizdarmpatienten, die meisten jedoch fanden die gleiche Prävalenz wie bei der normalen Bevölkerung (Vernia et al. 2004; Vernia et al. 1995). Es ist unklar, ob die Laktosemalabsorption dabei als allein ursächlicher Faktor der Beschwerden oder als Komorbidität angesehen werden muss. In der Regel wird gefordert, dass nur ein klares Ansprechen auf Laktose-freie Kost die Diagnose Laktoseintoleranz vom Reizdarmsyndrom abgrenzt. Allerdings ist es auch mög-

lich, dass eine Laktosemalabsorption abdominelle Beschwerden bei Reizdarmpatienten verstärkt, da diese Patienten durch die viszerale Hypersensitivität anfälliger auf intestinale Gase und andere Stimuli reagieren (Dapoigny et al. 2003; Kellow et al. 2006).

Fruktose ist ein Monosaccharid und wird über den Fruktosetransporter GLUT-5 resorbiert. Bei einer Störung oder Überlastung dieses Transporters kommt es zu einer Malabsorption, die zu den gleichen Beschwerden führen kann, wie sie bei Laktoseintoleranz auftreten. Wenn gleichzeitig Glukose konsumiert wird, kann Fruktose zusätzlich über den GLUT-2 resorbiert werden. Deshalb wird Saccharose als Disaccharid aus Glukose und Fruktose in aller Regel vertragen. Die gleichzeitige Zufuhr von Fruktose und Sorbitol verstärkt hingegen die Malabsorption deutlich (Fernández-Bañares et al. 2009).

In Studien wird die Prävalenz der Fruktosemalabsorption in der normalen Bevölkerung und bei Reizdarmpatienten als annähernd gleich beschrieben (Corlew-Roath & Di Palma 2009; Fernández-Bañares et al. 2009). Jedoch konnte gezeigt werden, dass die Fruktosemalabsorption signifikant mehr Symptome bei Patienten mit Reizdarmsyndrom verursacht. In Therapiestudien wurde zudem eine substantielle Verbesserung der Symptome nach einer Fruktose-armen Diät festgestellt (Choi et al. 2008; Fernández-Bañares et al. 2006; Fernández-Bañares et al. 2007). Ähnlich wie bei der Laktosemalabsorption kann auch hier vermutet werden, dass eine Fruktosemalabsorption als Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms wirkt.

2.4.2 Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Die Mehrheit der Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen bringt ihre Beschwerden mit Nahrungsmitteln in Verbindung. Postprandiale Symptomverschlechterungen sowie Reaktionen auf spezifische Nahrungsmittel sind häufig. Einige Autoren sehen Nahrungsmittelunverträglichkeiten als entscheidenden pathogenetischen Faktor beim Reizdarmsyndrom, andere gehen davon aus, dass psychische Faktoren die Wahrnehmung subjektiver Unverträglich-

lichkeiten bedingen (Simrén et al. 2001). Auch hier ist für eine echte Differentialdiagnose eine Beschwerdefreiheit nach Eliminationsdiät zu fordern.

2.4.3 Bakterielle Fehlbesiedlung

Die Bakterielle Fehlbesiedlung ist gekennzeichnet durch eine quantitative ($>10^5$ Keime/ml) und/oder qualitative Über- bzw. Fehlbesiedlung des Dünndarms. Patienten mit bakterieller Fehlbesiedlung können asymptomatisch sein oder ein oder mehrere Symptome haben, wie Bauchschmerzen, wässrige Durchfälle, Dyspepsie und Gewichtsverlust (Caspary & Stein 2006).

Eine Bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms wird normalerweise von folgenden Faktoren verhindert: Vom intestinalen Immunsystem, von der gastralen Säurebarriere, Pankreas-Enzymen, der Dünndarmmotilität und der Ileo-zökalklappe. Ist einer dieser Schutzmechanismen eingeschränkt, kann es zur bakteriellen Fehlbesiedlung kommen (Gasbarrini et al. 2007). Es ist bekannt, dass das Risiko für eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms erhöht wird durch gastrointestinale Operationen, welche die Barriere des Dünndarms entweder oral (z.B. Gastrektomie) oder aboral (Ileocaecalresektion) beeinträchtigen (Caspary & Stein 2006). Außerdem erhöhen Blindsackbildungen postoperativ, Dünndarmdivertikel oder -stenosen mit prästenotischer Dilatation das Risiko einer bakteriellen Fehlbesiedlung.

Die Symptome der bakteriellen Fehlbesiedlung können denen des Reizdarmsyndrom sehr ähneln. Die Rolle der bakteriellen Fehlbesiedlung bei der Pathogenese und klinischen Manifestation des Reizdarmsyndroms ist umstritten (Gasbarrini et al. 2007; Quigley 2007a; Quigley 2007b). So meinen einige Forscher, in der bakteriellen Fehlbesiedlung eine Ursache für die Entwicklung des Reizdarmsyndroms gefunden zu haben und erhoffen sich durch eine antibiotische Therapie eine Besserung der Reizdarmsymptome (Pimentel et al. 2000). Im Allgemeinen wird die bakterielle Fehlbesiedlung jedoch als klare Differentialdiagnose des Reizdarmsyndroms gesehen.

2.4.4 Chirurgische Eingriffe

Longstreth (Longstreth & Yao 2004) konnte in einer großen Studie zeigen, dass Reizdarmpatienten signifikant häufiger chirurgische Eingriffe in der Krankengeschichte haben als gesunde Vergleichspersonen. Insgesamt wurden 89.008 Patientendaten aus dem Raum San Diego ausgewertet. Bei 4.587 Reizdarmpatienten wurde dreimal häufiger eine Cholezystektomie durchgeführt und zweimal häufiger eine Appendektomie oder Hysterektomie. Für Rückenoperationen beträgt die Risikosteigerung bei Reizdarmpatienten 50%. Möglicherweise führt das Reizdarmsyndrom zu Fehldiagnosen und damit zu unnötigen Operationen.

2.5. Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einem Kollektiv von Patienten, die sich mit chronischen abdominellen Beschwerden am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg vorstellten,

1. die Prävalenz funktioneller Erkrankungen (insbesondere des Reizdarmsyndroms) nach Rom III zu ermitteln sowie die Überlappung mit den Symptomen anderer funktioneller Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts nach Rom III zu untersuchen,
2. zu prüfen, ob die Diagnose eines Reizdarmsyndroms nach Rom III assoziiert ist mit dem gehäuften Auftreten von Kohlenhydratmalabsorptionen, sonstigen Nahrungsmittelunverträglichkeiten, einer bakteriellen Fehlbesiedlung oder gastrointestinaler Operationen in der Vorgeschichte und
3. die Zusammenhänge einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms mit gastrointestinalen (und insbesondere auch nicht-barrierelevanten) Operationen zu prüfen.

3. Methodik

3.1 Auswahl der Patienten

Insgesamt sind die Fragebögen und Untersuchungsbefunde von 255 Patienten in diese Arbeit eingeflossen. Alle Patienten sind in der Funktionsdiagnostik der Medizinischen Klinik des Israelitischen Krankenhauses wegen abdomineller Beschwerden untersucht worden. Die Patienten sind entweder zur stationären Behandlung im Israelitischen Krankenhaus gewesen oder zur ambulanten Diagnostik in das Funktionslabor überwiesen worden. Im Funktionslabor erfolgten die H₂- und ¹³C-Atemtests. Darüber hinaus erhielten viele Patienten noch weitere Untersuchungen in anderen Abteilungen des Hauses, wie etwa Koloskopien. Die Patienten wurden bei ihrem ersten Besuch im Funktionslabor gebeten, den Rom III-Fragebogen (vgl. Kapitel 3.2 und Anhang 8.2) auszufüllen. Die Fragebögen wurden im Zeitraum von März 2007 bis Februar 2008 ausgegeben.

3.2 Der Fragebogen

Der für diese Arbeit verwendete Fragebogen basiert auf dem aktuellen *Rome III Adult Questionnaire* der Rome Foundation, der seit 2006 auf Englisch vorliegt (Rome Foundation 2006)^{*}. Die Übersetzung ins Deutsche habe ich mit Unterstützung von Dr. Viola Andresen selber vorgenommen (vgl. Anhang 8.2). Zudem erfolgte eine Validierung des Fragebogens. Eine englische Muttersprachlerin fertigte dafür eine Rückübersetzung an, die mit dem Original auf Konsistenz verglichen wurde. Zuletzt wurde der Fragebogen von 20 Testpersonen auf Verständlichkeit überprüft.

^{*} Der englische Fragebogen und Auswertungsschlüssel kann im Internet unter <http://www.romecriteria.org/> heruntergeladen werden.

Der ausführliche Auswertungsschlüssel ermöglicht es, für jeden Patienten anhand seiner Symptome die Diagnose funktioneller Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach Rom III zu stellen.

Zusätzlich zu diesem Fragebogen wurden folgende Daten abgefragt: Geburtsdatum, Vor- oder Begleiterkrankungen, zurückliegende Operationen, Erkrankungen in der Familie, derzeitige Medikamente und Nikotinkonsum; Bauchbeschwerden nach Genuss folgender Nahrungsmittel: Hülsenfrüchte, Kohlgemüse, Zwiebeln, Paprika, Frittiertes/Gebratenes, Geräuchertes, Milchprodukte, Kaffee, Starke Gewürze, Süßspeisen, Früchte, Knoblauch, Kohlensäure, Alkohol und sonstigen Nahrungsmitteln, die ggf. vom Patienten zu spezifizieren waren.

3.3 H₂- und ¹³C-Atemtests

Klinisch etabliert sind H₂-Atemtests zur Diagnostik einer Kohlenhydratmalabsorption und -unverträglichkeit (H₂-Atemtests mit Laktose, Fruktose, Sorbitol), einer bakteriellen Fehlbesiedlung (H₂-Glukose-Atemstest) und zur Messung des oroökalen Transits (H₂-Atemtest mit Laktulose oder Laktitol) (Keller et al. 2005). Diese werden im Funktionslabor des Israelitischen Krankenhauses häufig durchgeführt. Außerdem werden in geringerer Zahl ¹³C-Atemtests zur Messung der Magenentleerung (¹³C-Oktansäure-Atemtest) und zur Messung der exokrinen Pankreasfunktion (¹³C-Triglycerid-Atemtest) eingesetzt. Für die vorliegende Arbeit sind vor allem die H₂-Atemtests mit Laktose und Glukose von Bedeutung. Grundsätzlich sind aber die Ergebnisse aller durchgeführten Atemtests in die Datenbank mit eingeflossen.

3.3.1 H₂-Laktose-Atemtest

Ein Laktose-H₂-Atemtest dient hauptsächlich der Diagnosesicherung aufgrund einer in der Anamnese vermuteten Milchzuckerunverträglichkeit. Außerdem wird der Test bei unklaren abdominellen Beschwerden, also Reizdarmsyndrom-

oder Dyspepsie-typischen Beschwerden und zur Abklärung chronischer Diarrhöen empfohlen (Keller et al. 2005). Die Testlösung für den H₂-Laktose-Atemtest bestand aus 50 g Laktose gelöst in 500 ml Pfefferminztee. Die Testzeit betrug maximal drei Stunden, die H₂-Konzentrationen in der Atemluft wurden im Abstand von 30 min erfasst. Im Rahmen des Tests auftretende Symptome wurden während und nach dem Test dokumentiert.

Laktose ist ein Disaccharid aus Glukose und Galaktose, das physiologischerweise im Dünndarm durch das Enzym Laktase gespalten wird. Eine Laktosemalabsorption beruht auf einem relativen oder absoluten Mangel dieses Enzyms. Die im Dünndarm nicht resorbierte Laktose gelangt ins Kolon und wird dort von Bakterien verstoffwechselt. Durch Fermentation entsteht unter anderem molekularer Wasserstoff. Dieses Gas kann nicht von menschlichen Körperzellen gebildet werden, sondern nur durch bakterielle Fermentation von Kohlenhydraten. Es wird aus dem Dickdarm ins Blut aufgenommen und über die Lungen abgeatmet. Die H₂-Konzentration in der Atemluft wird mit einem tragbaren Analysator bestimmt, in den die Patienten in regelmäßigen Abständen hineinpusten.

Eine Laktosemalabsorption liegt bei einem H₂-Anstieg um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert vor. Ein Anstieg der Werte zwischen 10 und 20 ppm H₂ gilt als deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg. In diesem Grenzbereich kann eine Laktosemalabsorption nicht sicher ausgeschlossen werden. Von einer Laktoseintoleranz (im Gegensatz zur einfachen Malabsorption) spricht man bei zusätzlichem Auftreten von typischen Beschwerden während des Tests. Typische Beschwerden sind z.B. Blähungen, Bauchkrämpfe und Durchfall. Als Ausgangswert zählt der erste Messwert vor Einnahme der Testflüssigkeit.

Um auszuschließen, dass der H₂-Anstieg auf eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms (vgl. Kapitel 2.4.3) zurückzuführen ist, muss diese mit einem Glukose-H₂-Atemtests ausgeschlossen werden. Im Falle einer bakteriellen Fehlbesiedlung verstoffwechseln nämlich die pathologischerweise im proximalen Dünndarm lebenden Bakterien die Laktose genau so wie die Glukose bereits im Dünndarm (siehe nächsten Abschnitt) und führen somit unab-

hängig von der Menge an Laktase zu einer H₂-Produktion. In so einem Fall müsste nach einer antibiotischen Therapie der Fehlbesiedlung der Laktose-H₂-Atemtest wiederholt werden, um die Frage nach einer Laktosemalabsorption zu klären.

3.3.2 H₂-Glukose-Atemtest:

Der H₂-Glukose-Atemtest dient der Diagnose einer bakteriellen Fehlbesiedlung. Die Testlösung für den H₂-Glukose-Atemtest bestand aus 80 g Glukose gelöst in 500 ml Pfefferminztee. Die Testdauer betrug maximal drei Stunden, die H₂-Werte wurden im Abstand von 20 min erfasst. Glukose wird beim Gesunden im proximalen Dünndarm komplett resorbiert. Bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms kann die Glukose vor ihrer Resorption bakteriell fermentiert werden. Dies führt zur Produktion von Wasserstoffgas, das über den Blutweg zu den Lungen gelangt und dort abgeatmet wird. Ein H₂-Anstieg um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert gilt als signifikanter Anstieg und spricht für eine bakterielle Fehlbesiedlung. Ein Anstieg der Werte zwischen 10 und 20 ppm H₂ gilt als deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg. Auch hier kann eine bakterielle Fehlbesiedlung vorliegen.

3.3.3 H₂-Laktitol-Atemtest

Indikationen für den H₂-Laktitol-Atemtest sind der Verdacht auf eine verzögerte oroökale Transitzeit, die Therapiekontrolle motilitätswirksamer Pharmaka, der Ausschluss von H₂-non-Producern, die Obstipation und die Postgastrektomie-diarrhö (Keller et al. 2005). Die Testlösung bestand aus 20 g Laktitol gelöst in 200 ml Pfefferminztee. Die Testdauer betrug maximal vier Stunden, die H₂-Konzentrationen in der Atemluft wurden im Abstand von 15 min erfasst. Laktitol ist ein Zucker, der im Dünndarm nicht resorbiert wird. Erreicht er das Kolon, wird er – wie bei den oben beschriebenen Atemtests auch – von Bakterien unter H₂-Produktion verstoffwechselt. Ein Anstieg der H₂-Konzentration in der Atemluft um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert zwischen 30 und 180 min

gilt als normal. Ein Anstieg früher als 30 min spricht für einen zu schnellen oroökalen Transit (kann differentialdiagnostisch aber auch im Rahmen einer bakteriellen Fehlbesiedlung auftreten), ein Anstieg später als 180 min spricht für einen verzögerten Transit.

Kommt es zu keinem Anstieg, besteht der Verdacht, dass der Patient ein H₂-non-Producer ist. Bei H₂-non-Producern findet aufgrund der Zusammensetzung ihrer Darmflora keine H₂-Exhalation statt. Dies führt bei allen Atemtests zu falsch negativen Ergebnissen und betrifft etwa 2% der untersuchten Patienten (Keller et al. 2005). Mit Hilfe des H₂-Laktitol-Tests können diese Personen identifiziert werden.

3.3.4 H₂-Fruktose-Atemtest

Der H₂-Fruktose-Atemtest wird durchgeführt bei Verdacht auf Fruktosemalabsorption, bei Diarrhö und/oder Meteorismus nach Einnahme von Früchten und ggf. auch nach Einnahme von Saccharose, beim Reizdarmsyndrom und bei dyspeptischen Beschwerden unklarer Genese (Keller et al. 2005). Die Testlösung bestand aus 25 g Fruktose gelöst in 200 ml Pfefferminztee. Die Testdauer betrug maximal drei Stunden, die H₂-Konzentrationen in der Atemluft wurden im Abstand von 20 min erfasst. Der Test gilt als positiv bei einem Anstieg der H₂-Konzentration in der Atemluft um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert. Ein Anstieg der Werte zwischen 10 und 20 ppm H₂ gilt als deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg. Eine klinische Relevanz besteht nur dann, wenn während des Tests Symptome auftreten. Das Testprinzip entspricht dem des H₂-Laktose-Atemtests.

3.3.5 H₂-Sorbitol-Atemtest

Der H₂-Sorbitol-Atemtest wird bei Verdacht auf Sorbitmalabsorption und eventuell bei Reizdarmsyndrom oder dyspeptischen Beschwerden unklarer Genese durchgeführt (Keller et al. 2005). Die Testlösung bestand aus 5 g Sorbitol gelöst

in 100 ml Pfefferminztee. Die Testdauer betrug maximal drei Stunden, die H₂-Konzentrationen in der Atemluft wurden im Abstand von 20 min erfasst. Der Test gilt als positiv bei einem Anstieg der H₂-Konzentration um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert. Ein Anstieg der Werte zwischen 10 und 20 ppm H₂ gilt als deutlicher, aber nicht signifikanter Anstieg. Hier kann eine Sorbitolmalabsorption nicht sicher ausgeschlossen werden.

3.3.6 ¹³C-Oktansäure-Atemtest

Der ¹³C-Oktansäure-Atemtest dient der Messung der Magenentleerungsgeschwindigkeit. Indikationen für den Test sind zum Beispiel unerklärte Übelkeit und/oder Erbrechen, Diabetes mellitus mit vermuteter Gastroparese oder funktionelle Dyspepsie mit Störung der Magenmotilität (Keller et al. 2005). Das standardisierte Testfrühstück bestand aus 200 ml Orangensaft, 60 g Toast, 10 g Butter, 50 g Kochschinken, einem Omelett aus einem Ei. 91 mg ¹³C-Oktansäure wurden vor dem Braten mit dem Eigelb vermischt. Atemproben wurden einmalig vor der Mahlzeit und danach in 15-minütigen Intervallen über vier Stunden gesammelt. Die Oktansäure verbleibt im Magen stabil im Eigelb und wird erst im Duodenum durch die intestinale Mukosa absorbiert. In der Leber wird ¹³C-Oktansäure zu ¹³CO₂ oxidiert, welches über das Blut zur Lunge transportiert und exhaliiert wird (Keller et al. 2005). Die ¹³C-Konzentration in den Atemproben wurde mittels Isotopen-selektiver Infrarotspektroskopie gemessen (IRIS, Wagner Analysen-Technik, Bremen). Anhand der Exhalationskurve ließ sich die Magenentleerungshalbwertzeit mit Hilfe nicht-linearer Regressionen berechnen (Ghoos et al. 1993). Eine verzögerte Magenentleerung liegt vor bei einer Halbwertzeit der Magenentleerung über 200 min (Keller et al. 2002). Als stark verzögert gelten Halbwertzeiten von über 300 min.

3.3.7 ¹³C-Triglycerid-Atemtest

Dieser Test dient der indirekten Messung der exokrinen Pankreasfunktion, und zur Therapiekontrolle bei anhaltenden Beschwerden unter Pankreatinsubstitu-

tion. Für den Test wurden 250 mg ^{13}C -markierte gemischte Triglyceride verwendet. Die Testmahlzeit bestand aus Toast, Nougatcreme (darin vermischt die ^{13}C -markierten gemischten Triglyceride), 10 g Butter und 200 ml Wasser. Atemproben wurden einmalig vor der Mahlzeit und in 30-minütigen Intervallen über sechs Stunden gesammelt. Triglyceride können erst vom menschlichen Dünndarm resorbiert werden, nachdem sie durch die Pankreaslipase zu 2-Monoacylglycerol und freien Fettsäuren hydrolysiert wurden. In der Leber werden die Fettsäuren metabolisiert. Dabei entsteht wie im zuvor beschriebenen Test $^{13}\text{CO}_2$, das über die Lunge abgeatmet wird. Die Menge an kumulativ über die Testzeit exhaliertem ^{13}C (in Prozent der Dosis) stellt somit ein Maß für die intestinale Lipolyse und die exokrine Pankreasfunktion dar (Keller et al. 2011; Keller et al. 2005).

3.4 Ausschluss organischer Ursachen

Zwar ist für die symptom-basierte Diagnose des Reizdarmsyndroms nach den Rom-III Kriterien ein Ausschluss anderer organischer Erkrankungen nicht gefordert, aber in der klinischen Praxis und insbesondere auch unter Berücksichtigung der deutschen S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom (Layer et al 2011) wird empfohlen, einmalig eine Koloskopie zur Abklärung der Darmbeschwerden durchzuführen (vgl. Kapitel 2.3.3).

Die meisten der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach Ausschluss anderer Ursachen der Beschwerden speziell zu den funktionsdiagnostischen Tests in unser Haus überwiesen.

War eine endoskopische Abklärung erforderlich, wurde diese im Israelitischen Krankenhaus noch vorgenommen. Dies betraf 42% der Patienten (n=107) dieser Arbeit. Diese Untersuchungsergebnisse wurden für die vorliegende Arbeit gesichtet und Patienten bei Hinweisen auf eine organische Ursache der abdominalen Beschwerden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Dies betraf insbesondere Patienten mit folgenden Diagnosen: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, mikroskopische Kolitis, erregerbedingte Kolitis, ischämische Kolitis, Divertikulitis, Entzündungen nach Operationen, NSAR-Enteropathie und Zustand nach Kolektomie.

3.5 Datenanalyse

Zur Datensammlung und Auswertung benutzte ich das Programm JMP 7 von SAS unter dem Betriebssystem Mac OS X. Die Antworten aus den Fragebögen sowie die Untersuchungsergebnisse habe ich in eine JMP-Tabelle eingepflegt. Alle Antworten wurden mit Hilfe der Zahlenkodierung des Original-Fragebogens eingetragen. Den Rom-III-Auswertungsschlüssel habe ich in Formeln kodiert, sodass nach jeder Eingabe eines neuen Patienten dessen Diagnosen automatisch generiert wurden. Für jede Rom-III-Erkrankung wurde so ein Spalte erstellt, die entweder eine 0 für nicht erkrankt oder eine 1 für erkrankt enthalten konnte. Die Ergebnisse der Atemtests wurden ebenfalls mit Zahlen kodiert. 0 für keinen Anstieg, 1 für signifikanten Anstieg und 2 für deutlichen aber nicht signifikanten Anstieg. Typische Beschwerden während des Tests wurden in einer weiteren Spalte kodiert. Die Ergebnisse der Koloskopien wurden zunächst per Freitext in eine Spalte eingetragen und anschließend genauer auf organische Ursachen durchsucht. Die verschiedenen Operationen, die im Zusammenhang mit der bakteriellen Fehlbesiedlung untersucht wurden, fanden ebenso Eingang in die Tabelle. Assoziationen der verschiedenen Rom-III-Symptom-Diagnosen untereinander sowie insbesondere der Rom-III Diagnose Reizdarmsyndrom mit den Ergebnissen der verschiedenen Atemtests wurden direkt in JMP mittels Pearson-ChiSquare-Statistik getestet. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Beschreibung der Patienten

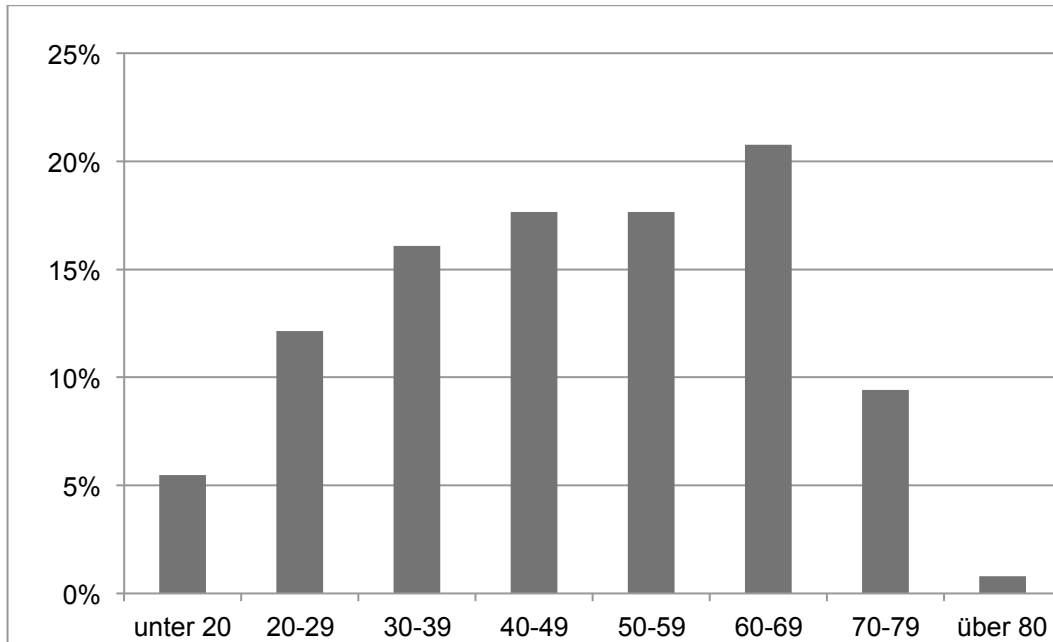


Abbildung 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv (n=255)

Insgesamt wurden für diese Doktorarbeit die Fragebögen und Untersuchungsergebnisse von 255 Patienten ausgewertet, die von März 2007 bis Februar 2008 ambulant oder stationär im Israelitischen Krankenhaus wegen abdomineller Beschwerden untersucht wurden. 179 (70%) waren weiblich, 76 (30%) männlich (siehe Abbildung 2). Das mittlere Alter der Patienten betrug 48,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 17,3 Jahren (siehe Abbildung 1). Die Altersverteilung (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei den Männern lag bei $47 \pm 17,3$ Jahren, bei den Frauen bei $49,2 \pm 17,3$ Jahren.

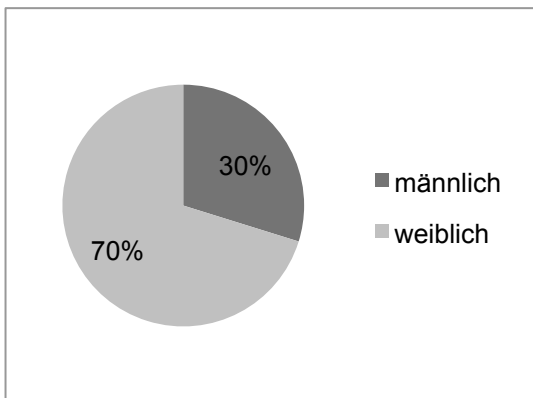


Abbildung 2: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv (n=255)

Der Body Mass Index (BMI) lag im Mittel (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei $23,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$. Der BMI von 28 Patienten (11,0%) lag bei $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, der WHO-Grenze für Adipositas. 35 Patienten (13,7%) hatten einen BMI von unter 19 kg/m^2 , der WHO-Grenze für Untergewicht (WHO 2006). Abbildung 3 zeigt dieses Verhältnis. Zum Vergleich: Laut statistischem Bundesamt hatten 2003 12,9% der Erwachsenen (ab 18 Jahren) einen BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, Untergewicht wurde bei 2,3% der erwachsenen Bevölkerung ermittelt (Statistisches Bundesamt (Hrsg.) 2006).

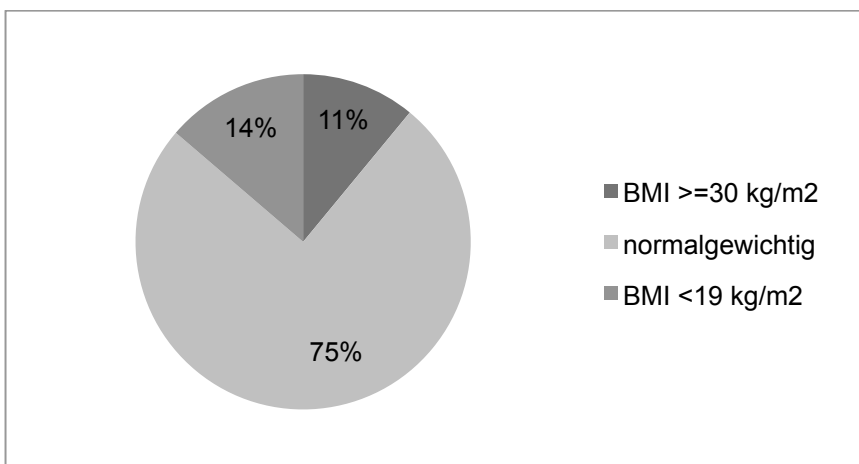


Abbildung 3: Verteilung des BMI im Patientenkollektiv (n=255) mit den WHO-Grenzen für Adipositas und Untergewicht.

112 (44%) der Patienten hatten angegeben, bisher mindestens eine gastrointestinale Operation gehabt zu haben. Von diesen hatten 50,9% (n=56) in der Vergangenheit eine Appendektomie und 33,4% (n=37) eine Cholezystektomie gehabt. Beide Gruppen überlappen sich: 12 Patienten – und damit 10,7% der Patienten mit Operationsanamnese – hatten sowohl eine Appendektomie als auch eine Cholezystektomie gehabt. Zu den weiteren Operationen gehörten unter anderem Leistenhernienoperationen, Sigma- oder Rektumresektionen, Magenteilresektionen und Fundoplikationen.

48 Patienten (19,0%) gaben an, regelmäßig Protonenpumpeninhibitoren oder Antazida einzunehmen. 24 (9,6%) wiederum nahmen regelmäßig stuhlregulierende Medikamente gegen Diarrhö oder Obstipation ein.

4.2 Ausschluss von Patienten mit organischen Ursachen

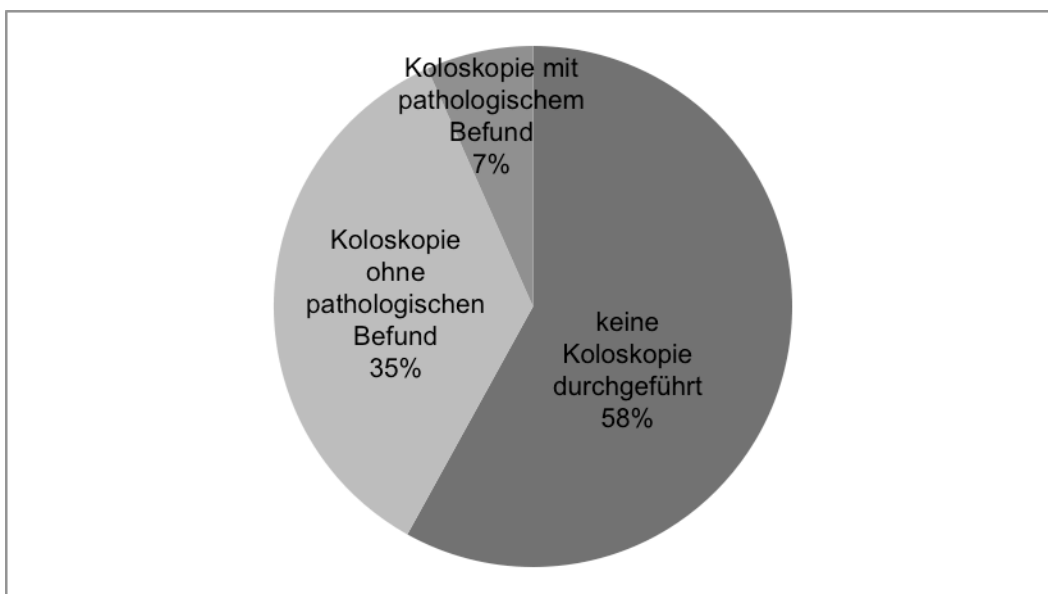


Abbildung 4: Darstellung des Anteils der mit einer Koloskopie untersuchten Patienten am Gesamtkollektiv (n=255) sowie wegen pathologischer Befunde von der weiteren Auswertung ausgeschlossener Patienten.

Bei 107 (42%) der 255 Patienten gehörte eine Koloskopie zu den Untersuchungen. Bei 17 Patienten erforderten die Befunde der Koloskopie einen Ausschluss der Patienten von dieser Studie (siehe Abbildung 4, Ausschlusskriterien

siehe Kapitel 3.4). Die Ergebnisse der Koloskopie machten in diesen Fällen eine organische Ursache der Beschwerden wahrscheinlich bzw. schließen eine funktionelle Erkrankung aus.

Zu den in den Koloskopie-Berichten gefundenen Diagnosen, die zu einem Ausschluss der Patienten führten, finden sich zwei Mal ein Morbus Crohn, zwei Mal eine Colitis ulcerosa, eine Dünndarmresektion, zwei Mal eine mikroskopische Kolitis, eine Hemikolektomie, eine Kolektomie, eine Sigmaresektion, ein Mal eine unspezifische entzündliche Veränderung, zwei Mal eine Divertikulitis, eine erregerbedingte Kolitis und eine ischaemische Kolitis. Die im Folgenden aufgeführten Analysen erfolgten nach Ausschluss der 17 Patienten mit organischen Ursachen, also an n=238 Patienten.

4.3 Diagnosen nach den Rom-III-Kriterien

226 der 238 Patienten und damit bei 95% erfüllten die Symptom-Kriterien von mindestens einer funktionellen gastrointestinalen Erkrankung nach Rom-III. 180 Patienten hatten entweder ein Reizdarmsyndrom und/oder Symptome einer funktionellen Dyspepsie. Dies waren 76% aller Patienten. Zusammen mit der Gruppe „unspezifische funktionelle Darmerkrankungen“ waren es 192 Patienten und damit 81%. Weitere Co-Prävalenzen werden im nächsten Abschnitt beschrieben. In Abbildung 5 sind die Prävalenzen der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen (Symptom-basierte Diagnosen) unseres Patientenkollektivs dargestellt.

Bei 144 (61,8%) von 233 Patienten ergab die Auswertung der Rom-III-Fragebögen die Diagnose Reizdarmsyndrom. Fünf Patienten mussten wegen unvollständiger Angaben zu relevanten Fragen ausgeschlossen werden.

138 (58,5%) von 236 Patienten hatten nach den Rom-III-Kriterien Symptome einer funktionellen Dyspepsie. Hier mussten zwei Patienten wegen unvollständiger Angaben ausgeschlossen werden. 79,7% (n=110) dieser Patienten erfüll-

ten die Kriterien für die Subgruppe „postprandiales Beschwerdesyndrom“. Die andere Subgruppe „epigastrisches Schmerzsyndrom“ wurde nur von einem Patienten erfüllt. 20% konnten demnach in keine der beiden Gruppen eingeteilt werden.

Folgende, in Abbildung 5 aufgetragene, weitere Symptomgruppen nach Rom-III waren in diesem Patientenkollektiv gehäuft vertreten (über 10%): Funktionelle Störungen des Aufstoßens / Rülpsens mit 33,9% (n=81), chronische idiopathische Übelkeit mit 20,9% (n=50), funktionelles Sodbrennen mit 18,0% (n=43), funktionelle fäkale Inkontinenz mit 16,0% (n=38, bei zwei fehlerhaften Angaben), Proctalgia fugax mit 15,3% (n=36, bei drei fehlerhaften Angaben) und unspezifische funktionelle Darmerkrankungen mit 10,0% (n=23).

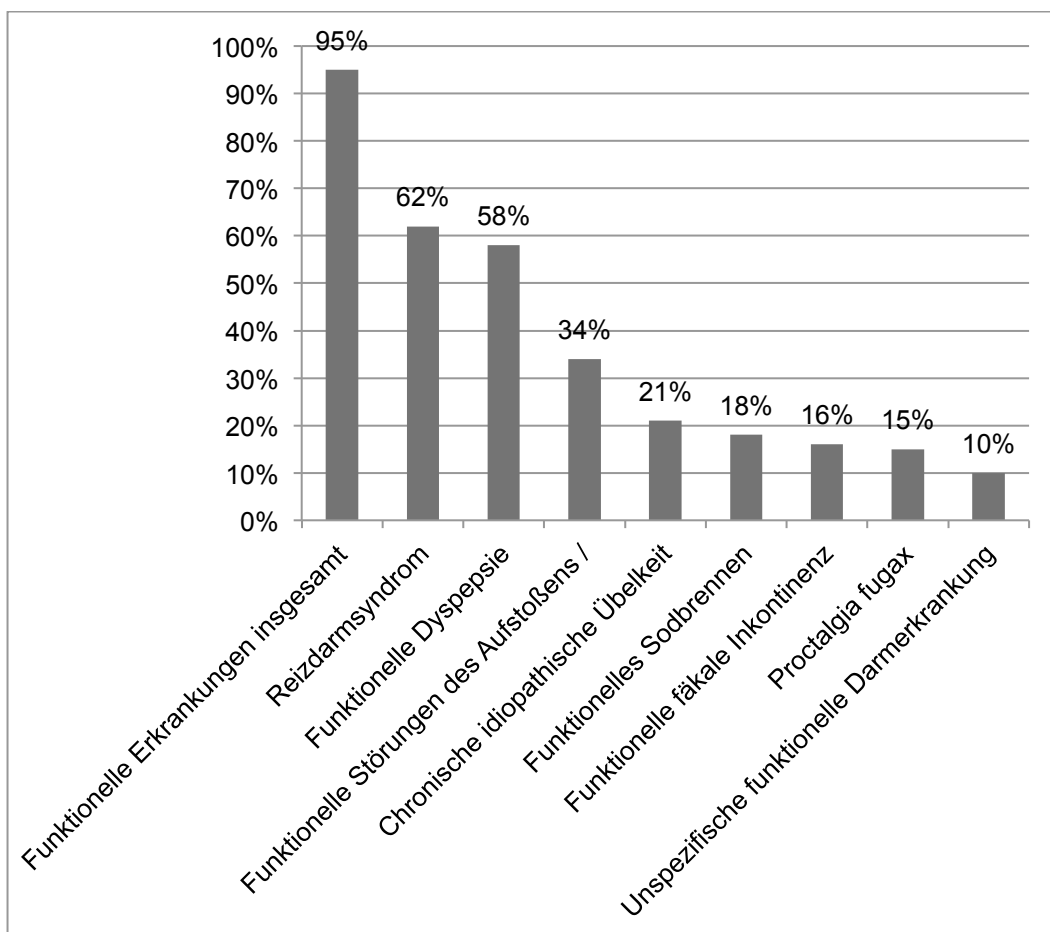


Abbildung 5: Häufigkeiten der Diagnosegruppen nach Rom-III im Patientenkollektiv (n=238, Symptom-bezogene Diagnose oder Diagnose nach spezifisch erhobener/erfragter Symptomatik)

4.4. Co-Prävalenzen innerhalb der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen

Die Patienten mit Reizdarmsyndrom nach den Rom III-Kriterien hatten zahlreiche Co-Prävalenzen mit Symptomkriterien anderer funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen (siehe Abbildung 6). So hatten die 144 Reizdarmpatienten gehäuft zusätzlich Symptome einer funktionellen Dyspepsie mit 71,3% (versus 37,5% bei Patienten ohne Reizdarmsyndrom, $p < 0,0001$) und erfüllten die Symptome folgender sonstiger Diagnosegruppen: funktionelle Störungen des Aufstoßens / Rülpsens mit 38,9% (versus 24,7%, $p = 0,0242$), chronisch idiopathische Übelkeit mit 27,8% (versus 10,1%, $p = 0,008$), funktionelles Sodbrennen mit 20,8% (versus 13,5%, $p = 0,15$), Proctalgia fugax mit 18,2% (versus 11,4%, $p = 0,1576$), funktionelle fäkale Inkontinenz mit 14,8% (versus 16,9%, $p = 0,80$) und chronische Proktalgie mit 10,5% (versus 4,6%, $p = 0,1015$).

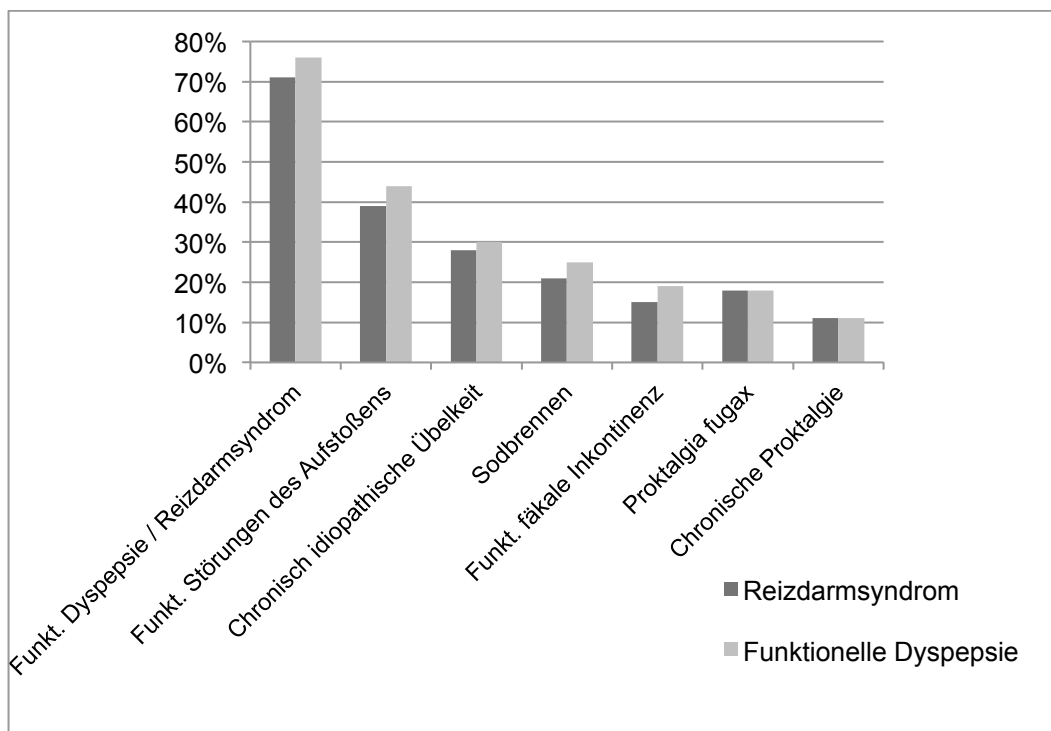


Abbildung 6: Überlappungen und Co-Prävalenzen mit anderen Symptomgruppen nach Rom-III bei Patienten mit Reizdarmsyndrom oder Symptomen der funktionellen Dyspepsie

Auch für die Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie ließen sich ähnliche Co-Prävalenzen feststellen (siehe ebenfalls Abbildung 6). Diese 138 Patienten hatten gehäuft ein Reizdarmsyndrom mit 75,6% (versus 42,7% bei Patienten ohne Symptome einer funktionellen Dyspepsie, $p < 0,0001$) und erfüllten die Symptome folgender sonstiger Diagnosegruppen: funktionelle Störungen des Aufstoßens / Rülpsens mit 44,2% (versus 18,4%, $p < 0,0001$), funktionelles Sodbrennen mit 25,4% (versus 7,1%, $p = 0,0002$), chronisch idiopathische Übelkeit mit 30,4% (versus 8,2%, $p < 0,0001$), funktionelle fäkale Inkontinenz mit 19,1% (versus 11,2%, $p = 0,071$), chronische Proktalgie mit 11,0% (versus 5,2%, $p = 0,072$) und Proctalgia fugax mit 17,8% (versus 11,2%, $p = 0,12$).

4.5. H₂- und ¹³C-Atemtests

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Laktose-, Glukose, Fruktose- und Sorbitol-H₂-Atemtests zusammen, Tabelle 2 veranschaulicht die während des Tests aufgetretenen Beschwerden. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Einzelnen beschrieben.

Tabelle 1: Detaillierte Ergebnisse aller H₂-Atemtests.

H ₂ -Atemtest	Anzahl Patienten	Signifikanter Anstieg: >20ppm H ₂	Deutlicher Anstieg: 10-20ppm H ₂	Kein Anstieg / Normalbefund
Laktose*	137	35% (n=48)	16% (n=22)	49% (n=67)
Glukose	182	16% (n=29)	12% (n=21)	73% (n=132)
Fruktose*	86	22% (n=19)	14% (n=12)	64% (n=55)
Sorbitol*	31	19% (n=6)	10% (n=3)	71% (n=22)

* Patienten, die nicht gleichzeitig auch einen positiven Glukose-H₂-Atemtest hatten.

Tabelle 2: Typische Beschwerden während und nach dem Laktose- und Fruktose-H₂-Atemtest

H ₂ -Atemtest	Beschwerden bei signifikantem Anstieg: >20ppm H ₂	Beschwerden bei deutlichem Anstieg: 10-20ppm H ₂	Beschwerden ohne Anstieg der Werte
Laktose*	85,4% (n=41)	72,7% (n=16)	3% (n=2)
Fruktose*	76,2% (n=16)	61,5% (n=8)	14% (n=7)

* Patienten, die nicht gleichzeitig auch einen positiven Glukose-H₂-Atemtest hatten.

Insgesamt wurden 156 Patienten mit einem Laktose-H₂-Atemtest untersucht (vgl. Kapitel 3.3.1). Bei insgesamt 53,5% (n=84) der Patienten kam es zu einem Anstieg der H₂-Exhalation. 19 Patienten zeigten zusätzlich im Glukose-H₂-Atemtest einen signifikanten Anstieg der Werte. Bei diesen Patienten war somit eine sichere Auswertung des Laktose-H₂-Atemtests im Sinne einer Laktose-malabsorption bzw. -intoleranz nicht möglich (vergl. Kapitel 3.3.1); es blieben 137 auswertbare Befunde. Einen signifikanten Anstieg der H₂-Konzentrationen in der Atemluft auf über > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert hatten demnach 35,0% (n=48) der Patienten, einen Anstieg um 10 bis 20 ppm H₂ 16,0% (n= 22). 48,9% (n=67) zeigten keinen Anstieg. 85,4% (n=41) der Patienten mit einem signifikanten Anstieg der Werte hatten während und/oder nach dem Test typische Beschwerden. Bei den Patienten mit einem deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg berichteten 73,7% (n=14) über Beschwerden. Definitionsgemäß lag bei diesen Patienten mit den typischen Beschwerden während des Tests eine Laktoseintoleranz vor.

Mit einem Glukose-H₂-Atemtest (vgl. Abschnitt 3.3.2) wurden insgesamt 182 Patienten untersucht. Bei 27,5% (n=50) kam es zu einem Anstieg der H₂-Exhalation. Einen signifikanten Anstieg der Werte auf über > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert hatten 15,9% (n=29) der Patienten, einen Anstieg um 10 bis 20 ppm H₂ 11,5% (n= 21). 72,5% (n=132) zeigten keinen Anstieg der H₂-Werte.

Mit einem Fruktose-H₂-Atemtest (vgl. Abschnitt 3.3.4) wurden insgesamt 90 Patienten untersucht. Bei 37,8% (n=34) kam es zu einem Anstieg der H₂-Exhalation. Einen signifikanten Anstieg der Werte auf über > 20 ppm gegenüber

dem Ausgangswert hatten 23,3% (n=21) der Patienten, einen Anstieg um 10 bis 20 ppm 14,4% (n=13). 62,2% (n=56) zeigten keinen Anstieg der H₂-Werte. Berücksichtigte man die signifikant positiven Ergebnisse im Glukose-H₂-Atemtest blieben 19 Patienten (21%) mit einer gesicherten Fruktosemalabsorption. 76,2% (n=16) der Patienten mit einem signifikanten Anstieg der Werte hatten während und nach dem Test typische Beschwerden. Bei den Patienten mit einem deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg berichteten 61,5% (n=8) über Beschwerden.

Mit einem Sorbitol-H₂-Atemtest (vgl. 3.3.5) wurden insgesamt nur 31 Patienten untersucht. Bei 29,0% (n=9) kam es zu einem Anstieg der H₂-Exhalation. Einen signifikanten Anstieg der Werte auf über > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert hatten 19,4% (n=6) der Patienten, einen Anstieg um 10 bis 20 ppm 9,7% (n=3). 71,0% (n=22) zeigten keinen Anstieg der H₂-Werte.

Ein ¹³C-Oktansäure-Atemtest (vgl. Kapitel 3.3.6) wurde bei insgesamt 93 Patienten durchgeführt. Bei 35 Patienten (37,6%) wurde eine verzögerte Magenentleerung festgestellt, davon bei 80% (n=28) eine stark verzögerte und bei 20% (n=7) eine leicht verzögerte.

36 Patienten wurden mit einem ¹³C-Triglycerid-Atemtest (vgl. Kapitel 3.3.7) untersucht. Bei 16,7% (n=6) fiel dieser Test pathologisch aus und deutete auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz, 83,3% (n=30) hatten einen Normalbefund.

127 Patienten erhielten einen Laktitol-H₂-Atemtest (vgl. Kapitel 3.3.3). Bei 11,0% (n=14) der Patienten ergab sich ein Anstieg der H₂-Werte um > 20 ppm bei weniger als 30 min beziehungsweise nach mehr als 180 min und damit ein Anhalt für eine beschleunigte beziehungsweise verzögerte Transitzeit. 89,0% (n=113) hatten einen Normalbefund.

4.6 Reizdarmsyndrom und Laktosemalabsorption

Ob die Laktosemalabsorption eine reine Differentialdiagnose ist oder als Co-Faktor die Beschwerden des Reizdarmsyndroms verstärkt, ist ungeklärt (vergl. Kapitel 2.4.1). Wir untersuchten die Zusammenhänge zwischen den Diagnosen Reizdarmsyndrom und Laktosemalabsorption:

Bei 35% aller Patienten (n=48) mit auswertbaren Befunden zeigte der H₂-Atemtest eine signifikante Laktosemalabsorption mit einem Anstieg der H₂-Exhalation auf > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert (vergl. Kapitel 4.5). 63% (n=29) der Laktosemalabsorber und 57% (n=60) der Patienten mit nicht signifikant erhöhter H₂-Exhalation erfüllten die Diagnose Reizdarmsyndrom nach Rom-III (p=0,46). 33% der Patienten mit Reizdarmsyndrom (versus 27% bei Patienten ohne Reizdarm) hatten eine signifikant erhöhte H₂-Exhalation und damit eine Laktosemalabsorption. Wir konnten somit keine Häufung der Laktosemalabsorption beim Reizdarmsyndrom feststellen (siehe Abbildung 7).

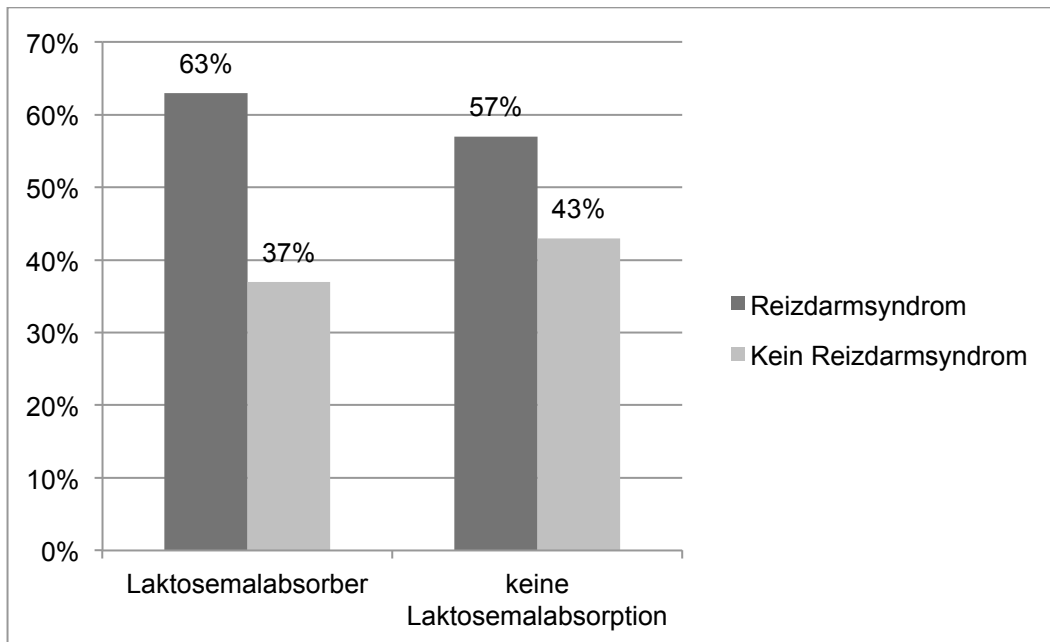


Abbildung 7: Assoziation einer im H₂-Atemtest nachgewiesenen Laktosemalabsorption mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III

Als nächstes untersuchten wir die Hypothese, dass das Auftreten von Beschwerden bei Laktosemalabsorption mit dem Vorliegen eines Reizdarmsyn-

droms zusammenhängt. Möglicherweise verstärkt die Laktosemalabsorption die Beschwerden des Reizdarmsyndroms, oder die Beschwerden nach Milcheinahme (die ja nur von einem Teil der Laktosemalabsorber berichtet werden) werden eigentlich durch das Reizdarmsyndrom bedingt. Abbildung 8 zeigt den Zusammenhang von Reizdarmsyndrom und symptomatischer versus asymptomatischer Laktosemalabsorption. Von den Laktose-Malabsorbern hatten 85% (n=41) Beschwerden während des Laktose-H₂-Atemtests, 15% (n=7) nicht. Dabei hatte die Mehrzahl der symptomatischen Patienten ein Reizdarmsyndrom (62% vs. 38%), jedoch war der Anteil der Reizdarmpatienten bei den asymptomatischen Laktosemalabsorbern mit 71% noch höher. Der Unterschied war nicht signifikant.

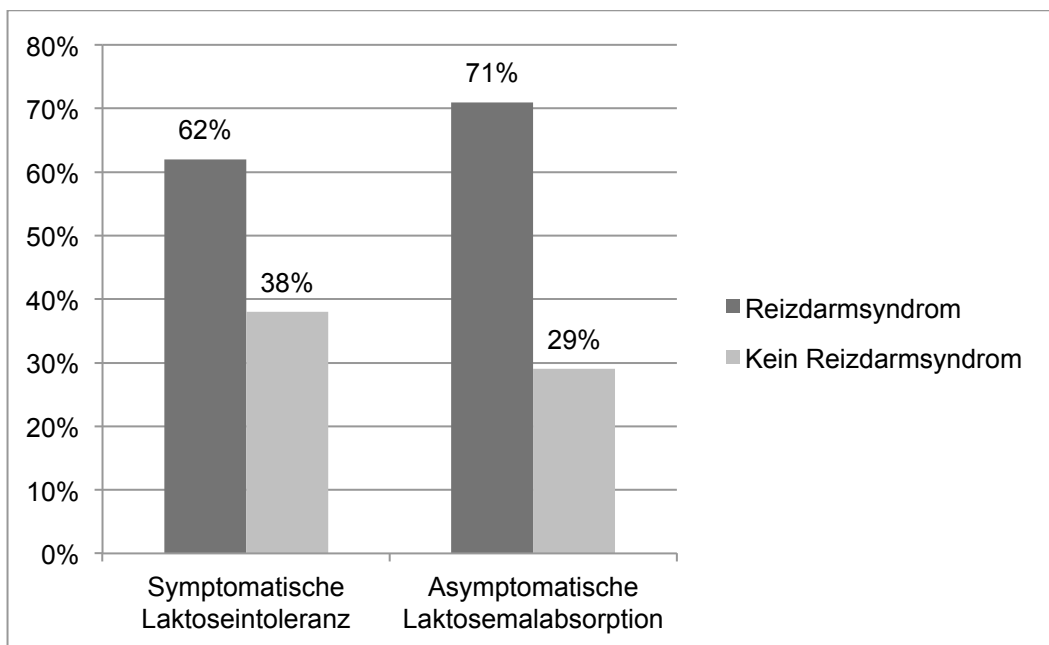


Abbildung 8: Assoziation einer symptomatischen Laktoseintoleranz mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III

Auch eine grundsätzliche Assoziation bei allen mit einem Laktose-H₂-Atemtest untersuchten Patienten zwischen Beschwerden während des Tests und einem Reizdarmsyndrom war nicht gegeben. 60,1% der Patienten mit Beschwerden hatten ein Reizdarmsyndrom, 57,7% der Patienten ohne Beschwerden erfüllten ebenso die Kriterien ($p=0,71$).

Der Zusammenhang zwischen Reizdarmsyndrom und anamnestischer Milchunverträglichkeit wird in Abschnitt 4.9 dargestellt.

4.7 Reizdarmsyndrom und bakterielle Fehlbesiedlung

Mit einem Glukose-H₂-Atemtest wurden insgesamt 182 Patienten untersucht. Es fand sich keine Häufung der bakteriellen Fehlbesiedlung bei Patienten mit der Diagnose Reizdarmsyndrom (siehe Tabelle 3). Im Gegenteil: Unter den Reizdarmpatienten, die einen Glukose-H₂-Atemtest gemacht hatten, hatte die bakterielle Fehlbesiedlung eine Prävalenz von 13,4%, bei Patienten ohne Reizdarmsyndrom eine von 21,2%. Umgekehrt fand sich bei Patienten mit bakterieller Fehlbesiedlung im Vergleich zu denen ohne signifikanten Anstieg im Glukose-H₂-Atemtest ein ähnlicher Anteil mit Reizdarmsyndrom: 51,7% (n=15) versus 65,1% (n=97; p=0,1778). Vier Patienten mussten wegen unvollständiger Angaben zum Reizdarmsyndrom ausgeschlossen werden.

Tabelle 3 Assoziation der bakteriellen Fehlbesiedlung mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III

	Kein Anstieg im Glukose-H ₂ - Atemtest	Signifikanter Anstieg im Glukose-H ₂ - Atemtest	∑
Reizdarmsyndrom	97 (86,6%)	15 (13,4%)	112 (100%)
Kein Reizdarmsyndrom	52 (78,8%)	14 (21,2%)	66 (100%)
∑	149	29	178

4.8 Anamnestische Nahrungsmittelunverträglichkeiten beim Reizdarmsyndrom und bei der funktionellen Dyspepsie

Mit Hilfe des Fragebogens wurden die Patienten zu 14 Nahrungsmitteln befragt. Abbildung 9 stellt dar, wie viele Patienten nach welchen Nahrungsmitteln Bauchbeschwerden bekamen.

Die Patienten mit Reizdarmsyndrom und/oder Symptomen einer funktionellen Dyspepsie führten ihre Bauchbeschwerden häufig auf bestimmte Nahrungsmittel zurück. Die Tabellen 4 und 5 zeigen das relative Risiko, bei Reizdarmsyndrom oder funktioneller Dyspepsie Bauchbeschwerden nach Genuss dieser Nahrungsmittel zu bekommen.

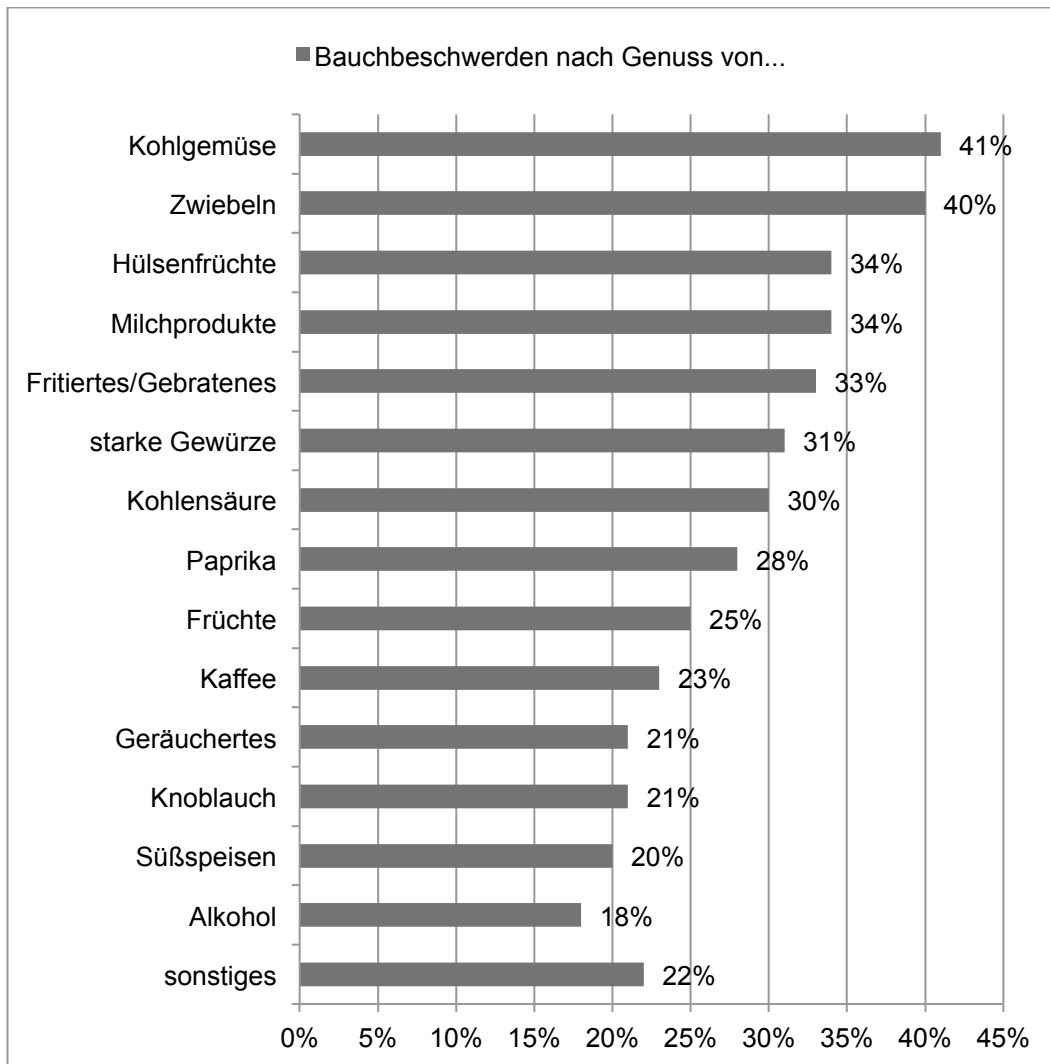


Abbildung 9: Häufigkeit des Auftretens von Bauchbeschwerden nach dem Genuss bestimmter Nahrungsmittel, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n=238).

Tabelle 4: Häufigkeit anamnestischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten beim Reizdarmsyndrom nach Rom-III sowie relatives Risiko im Vergleich zu Patienten ohne Reizdarmsyndrom.

Bauchbeschwerden nach Genuss von:	Anteil von 143 Reizdarmpatienten	Relatives Risiko bei IBS	p-Wert (unkorrigiert)
Kohlgemüse	51% (n=73)	2,0	0,0001
Zwiebeln	47% (n=67)	1,5	0,012
Milchprodukte	42% (n=60)	2,0	0,001
Frittiertem/Gebratenem	40% (n=57)	1,8	0,0055
Hülsenfrüchten	39% (n=56)	1,5	0,0552
Starke Gewürzen	37% (n=53)	1,7	0,0106
Kohlensäure	35% (n=50)	1,6	0,0412
Paprika	34% (n=48)	1,6	0,043
Früchten	31% (n=44)	1,7	0,0277
Kaffee	28% (n=40)	1,6	0,0793
Süßspeisen	27% (n=39)	2,2	0,0056
Sonstigem	27% (n=38)	1,4	0,1885
Geräuchertem	25% (n=36)	1,9	0,0287
Knoblauch	24% (n=35)	1,7	0,0661
Alkohol	22 % (n=31)	2,0	0,0353

Tabelle 5: Häufigkeit anamnestischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten bei Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie nach Rom-III sowie relatives Risiko im Vergleich zu Patienten ohne dyspeptische Symptome.

Bauchbeschwerden nach Genuss von:	Anteil von 138 Patienten mit funktioneller Dyspepsie	Relatives Risiko bei FD	p-Wert (unkorrigiert)
Kohlgemüse	48% (n=66)	1,6	0,0067
Zwiebeln	43% (n=59)	1,2	0,1461
Hülsenfrüchten	41% (n=56)	1,7	0,005
Frittiertem/Gebratenem	40% (n=55)	1,8	0,0041
Milchprodukte	40% (n=55)	1,5	0,0172
Starke Gewürzen	38% (n=53)	1,8	0,0046
Kohlensäure	36% (n=50)	1,8	0,0070
Paprika	33% (n=46)	1,5	0,0510
Früchten	32% (n=44)	1,8	0,0094
Sonstigem	30% (n=41)	2,1	0,0045
Kaffee	29% (n=40)	1,9	0,0112
Knoblauch	26% (n=36)	1,8	0,0222
Geräuchertem	25% (n=35)	1,8	0,0296
Süßspeisen	23% (n=32)	1,2	0,2454
Alkohol	20% (n=27)	1,4	0,1520

Patienten mit Reizdarmsyndrom reagierten auf fast alle der abgefragten Nahrungsmittel signifikant häufiger mit Bauchbeschwerden als Patienten, die nicht die Reizdarmkriterien erfüllten. Besonders hervorzuheben sind (in absteigender Reihenfolge) Süßspeisen, Milchprodukte, Kohlgemüse, Alkohol, Geräuchertes und Frittiertes/Gebratenes. Hier war das relative Risiko besonders hoch. Zahlenmäßig klagten die meisten Patienten über Beschwerden nach Kohlgemüse (51%), Zwiebeln (47%) und Milchprodukten (42%).

Auch Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie reagierten auf die meisten dieser Nahrungsmittel signifikant häufiger mit Bauchbeschwerden als Patienten, die nicht die Kriterien für eine funktionelle Dyspepsie erfüllten. Allerdings war das Risiko, Bauchbeschwerden zu bekommen, grundsätzlich etwas geringer als beim Reizdarmsyndrom. Die beim Reizdarmsyndrom eher untergeordneten Kategorien Kaffee und sonstiges führten bei der funktionellen Dyspepsie die Liste an. Geräuchertes, Gebratenes, Knoblauch, Kohlensäure, starke Gewürze und Früchte folgten jeweils mit einem relativen Risiko von 1,8. Weniger bedeutsam waren Zwiebeln, Paprika, Süßspeisen und Alkohol. Betrachtet man die Häufigkeiten, hatten auch hier die meisten Patienten Beschwerden nach Kohlgemüse (48%), Zwiebeln (43%), Hülsenfrüchten (41%) und Milchprodukten (40%).

4.9 Anamnestische Milchunverträglichkeit, Laktose-H₂-Atemtests und Reizdarmsyndrom

Von insgesamt 237 Patienten hatten 81 (34%) angegeben, Bauchbeschwerden nach dem Genuss von Milchprodukten zu bekommen. 156 (66%) glaubten, Milchprodukte zu vertragen. Wir untersuchten, ob sich die von den Patienten berichtete Milchunverträglichkeit im H₂-Laktose-Atemtest nachweisen ließ. Bei insgesamt 137 Patienten wurde ein H₂-Laktose-Atemtest durchgeführt, die Korrelation mit den anamnestisch erfragten Bauchbeschwerden zeigt Tabelle 6. Verwendet wurden die strikten Diagnosekriterien (siehe Kapitel 3.3.1). Diese verlangen einen Anstieg der H₂-Konzentrationen in der Atemluft um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert und den Ausschluss einer bakteriellen Fehlbe-

siedlung (negativer Glukose-H₂-Atemtest). 19 Patienten mit bakterieller Fehlbesiedlung wurden von der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 6: Assoziation der anamnestischen Milchunverträglichkeit mit den Ergebnissen des Laktose-H₂-Atemtests (strikte Kriterien)

	Kein Anstieg im H ₂ -Atemtest	Anstieg im H ₂ -Atemtest	Σ
Keine anamnestische Milchunverträglichkeit	64 (74%) (72%)	23 (26%) (48%)	87 (100%)
Anamnestische Milchunverträglichkeit	25 (50%) (28%)	25 (50%) (52%)	50 (100%)
Σ	89 (100%)	48 (100%)	137

Nur etwa die Hälfte der Laktosemalabsorber hatte im Fragebogen eine Milchunverträglichkeit angegeben. Die Sensitivität der anamnestischen Aussage lag bei 52%. 72% der Patienten ohne signifikanten Anstieg im H₂-Atemtest gingen auch davon aus, Milchprodukte zu vertragen. Die Spezifität für die anamnestische Aussage zur Milchunverträglichkeit betrug daher 72%. Nur genau die Hälfte der Patienten, die eine Milchunverträglichkeit vermutet hatten, hatten tatsächlich eine durch H₂-Atemtests gesicherte Laktosemalabsorption. Für dieses Patientenkollektiv ergab sich hieraus ein positiver prädiktiver Wert von nur 50% und ein negativer prädiktiver Wert von 74% für die anamnestische Angabe der Patienten.

28% der Patienten ohne Anstieg im H₂-Laktose-Atemtest hatten bei sich eine Milchunverträglichkeit vermutet. Tatsächlich hatten diese Patienten signifikant häufiger ein Reizdarmsyndrom als die ohne subjektive Milchunverträglichkeit (80% vs. 53%, p<0,05). Testete man nun grundsätzlich (über alle Patienten der Datenbank) die Assoziation der anamnestischen Milchunverträglichkeit mit dem Reizdarmsyndrom, kam man ebenfalls auf ein hochsignifikantes Ergebnis. Die Patienten mit vermuteter Unverträglichkeit hatten zu 76% ein Reizdarmsyndrom (vs. 54%, p<0,05). Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse im Detail.

Tabelle 7: Assoziation einer anamnestischen Milchunverträglichkeit mit dem Reizdarmsyndrom nach Rome-III.

	Kein Reizdarmsyndrom	Reizdarmsyndrom	Σ
Keine anamnestische Milchunverträglichkeit	70 (46%)	83 (54%)	153 (100%)
Anamnestische Milchunverträglichkeit	19 (24%)	60 (76%)	79 (100%)
Σ	89	143	232

Es bleibt die Frage, ob eine anamnestische Milchunverträglichkeit einen Hinweis liefern kann auf etwaige Beschwerden während des Laktose-H₂-Atemtests. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse dieser Assoziation. Auch hier wurden Patienten mit bakterieller Fehlbesiedlung von der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 8: Assoziation einer anamnestischen Milchunverträglichkeit mit Beschwerden während des Laktose-H₂-Atemtests.

	Keine Beschwerden während H ₂ -Atemtest	Beschwerden während H ₂ -Atemtest	Σ
Keine anamnestische Milchunverträglichkeit	59 (68%) (76%)	28 (32%) (47%)	87 (100%)
Anamnestische Milchunverträglichkeit	19 (38%) (24%)	31 (62%) (53%)	50 (100%)
Σ	78 (100%)	59 (100%)	137

62% (n=31) der Patienten mit vermuteter Milchunverträglichkeit hatten während des H₂-Atemtests typische Beschwerden. Aber auch mehr als ein Drittel der Patienten ohne anamnestische Milchunverträglichkeit (n=28) hatte währenddessen Beschwerden. Von den Patienten mit Beschwerden während des H₂-Atemtests hatte ungefähr die Hälfte anamnestisch eine Milchunverträglichkeit angegeben, die andere Hälfte nicht.

Patienten mit einem signifikanten Anstieg im H₂-Atemtest und typischen Beschwerden während des Atemtests haben definitionsgemäß eine Laktoseintoleranz. Tabelle 9 zeigt den Zusammenhang mit der anamnestisch angegebenen Milchunverträglichkeit.

Tabelle 9 Assoziation der anamnestischen Milchunverträglichkeit mit einer Laktoseintoleranz (signifikanter Anstieg im H₂-Atemtest und typische Beschwerden während des Tests)

	Keine Laktoseintoleranz	Laktoseintoleranz	Σ
Keine anamnestische Milchunverträglichkeit	68 (78%) (71%)	19 (22%) (46%)	87 (100%)
Anamnestische Milchunverträglichkeit	28 (56%) (29%)	22 (44%) (54%)	50 (100%)
Σ	96 (100%)	41 (100%)	137

Etwas mehr als die Hälfte der laktoseintoleranten Patienten hatte im Fragebogen eine Milchunverträglichkeit angegeben. Die Sensitivität der anamnestischen Aussage lag bei 54%. Die Spezifität für die anamnestische Aussage zur Milchunverträglichkeit betrug 71%. Nur 44% der Patienten, die eine Milchunverträglichkeit vermutet hatten, hatten tatsächlich eine gesicherte Laktoseintoleranz. Es ergab sich hieraus ein positiver prädiktiver Wert von nur 44% und ein negativer prädiktiver Wert von 78% für die anamnestische Angabe der Patienten.

4.10 Anamnestische Unverträglichkeit von Früchten und Ergebnisse des Fruktose-H₂-Atemtests

Von insgesamt 231 Patienten hatten 61 (26%) angegeben, Bauchbeschwerden nach dem Verzehr von Früchten zu bekommen. Auch hier stellte sich die Frage, ob die berichtete Unverträglichkeit auf einer Fruktosemalabsorption beruht und mittels H₂-Atemtests nachgewiesen werden kann. Bei insgesamt 90 Patienten wurde ein H₂-Fruktose-Atemtest durchgeführt. Ein H₂-Anstieg der H₂-Konzentrationen in der Atemluft um > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert und ein negativer Glukose-H₂-Atemtest sind für eine sichere Diagnose der Fruktosemalabsorption gefordert (siehe Abschnitt 3.3.4). Diese Kriterien erfüllten 18 Patienten, fünf mussten wegen einer bakteriellen Fehlbesiedlung ausgeschlos-

sen werden. Tabelle 10 zeigt den Zusammenhang zwischen anamnestischen Beschwerden nach Früchten und Fruktosemalabsorption.

Nur 29% (n=9) der Patienten, die davon ausgingen, dass sie keine Früchte vertragen, hatten eine durch H₂-Atemtests gesicherte symptomatische Fruchtzucker- malabsorption. Für dieses Patientenkollektiv ergab sich ein positiver prä- diktiver Wert von 29% und ein negativer prädiktiver Wert von 83% für die anamnestische Angabe der Patienten. Sensitivität und Spezifität lagen bei 50% beziehungsweise 67%.

Tabelle 10: Assoziation von Beschwerden nach dem Verzehr von Früchten mit einer im H₂-Atemtest nachweisbaren Fruktosemalabsorption.

	Kein Anstieg im H ₂ -Atemtest	Fruktose- malabsorption	Σ
Keine Beschwerden nach Früchten	45 (83%) (67%)	9 (17%) (50%)	54 (100%)
Beschwerden nach Früchten	22 (71%) (33%)	9 (29%) (50%)	31 (100%)
Σ	67 (100%)	18 (100%)	85

4.11 Assoziation der bakteriellen Fehlbesiedlung mit gastrointestinalen Operationen

Es ist bekannt, dass gastrointestinale Operationen, die entweder die gastrale Säurebarriere oder die ileo-kolonische Barriere beeinträchtigen oder zu Blind- sackbildungen führen, mit einer höheren Rate an bakterieller Fehlbesiedlung assoziiert sind. In unserer Untersuchung lag bei der Auswertung ein besonde- res Augenmerk auf nicht-barriererelevanten Operationen wie der Appendekto- mie und der Cholezystektomie. Patienten mit Zustand nach Gastrektomie, He- mikolektomie oder ähnlichem waren von der Auswertung ausgeschlossen.

Insgesamt 182 Patienten wurden mit einem Glukose-H₂-Atemtest untersucht. 82 (45%) dieser Patienten gaben an, in der Vergangenheit eine gastrointesti-

nale Operation gehabt zu haben. Einen signifikanten Anstieg der H₂-Konzentrationen in der Atemluft auf über > 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert hatten 15,9% (n=29) aller untersuchten Patienten, einen Anstieg um 10 bis 20 ppm H₂ 11,5% (n= 21). 72,5% (n=132) zeigten keinen Anstieg der H₂-Werte (siehe Kapitel 4.4).

Die 82 Patienten mit vorheriger gastrointestinaler Operation hatten eine signifikant höhere Prävalenz an bakterieller Fehlbesiedlung (23%) und vermuteter bakterieller Fehlbesiedlung mit deutlichem H₂-Anstieg (17%) verglichen mit den 100 Patienten ohne vorherige Operation (10% und 7%, p<0,001). Abbildung 10 und Tabelle 11 veranschaulichen diesen Zusammenhang.

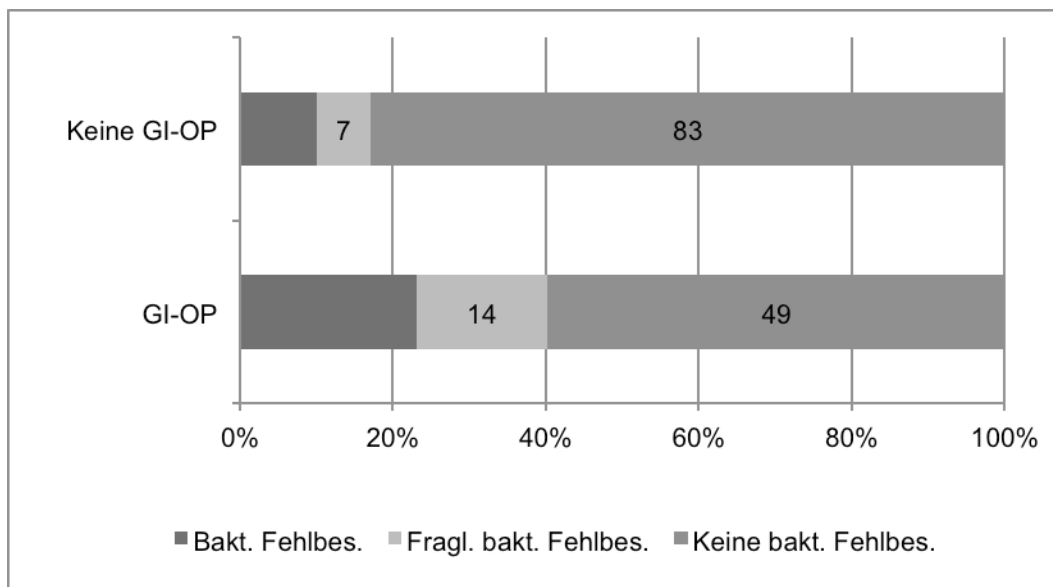


Abbildung 10: Häufigkeit einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms bei Patienten ohne und mit Vorgeschichte gastrointestinaler Operationen (n=182).

Tabelle 11: Assoziation von gastrointestinalen Operationen in der Vorgeschichte mit einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms.

	Bakt. Fehlbes.	Fragl. bakt. Fehlbes.	Keine bakt. Fehlbes.	∑
Keine GI-OP	10 (10%)	7 (7%)	83 (83%)	100 (100%)
GI-Op	19 (23%)	14 (17%)	49 (60%)	82 (100%)
∑	29	21	132	182

Die 44 Patienten mit einer Appendektomie in der Vorgeschichte hatten zu 39% einen pathologischen Anstieg im Glukose-H₂-Atemtest um mindestens 10 ppm H₂, bei Patienten mit einer Cholezystektomie waren es 42%. Beide Operationsformen waren signifikant assoziiert mit einem Hinweis auf eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms im Glukose H₂-Atemtest (p=0,05) im Vergleich zu Patienten, die keine Voroperation hatten (siehe Tabelle 12 und 13). Rechnet man ausschließlich mit einem signifikanten Anstieg um mindestens 20 ppm H₂, dann fand sich ein Anhalt für eine bakterielle Fehlbesiedelung bei 23% der Patienten, die in der Vorgeschichte eine Appendektomie hatten, und bei 26%, die eine Cholezystektomie hatten. Auch dies war deutlich häufiger als bei Patienten ohne diese Voroperationen, die lediglich in 14% auffällige H₂-Atemtests hatten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 12: Assoziation einer Appendektomie in der Vorgeschichte mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms.

	Bakt. Fehlbes.	Fragl. bakt. Fehlbes.	Keine bakt. Fehlbes.	∑
Appendektomie	10 (23%)	7 (16%)	27 (61%)	44 (100%)
Keine Appendektomie	19 (14%)	13 (9%)	105 (77%)	137 (100%)
∑	29	20	132	181

Tabelle 13: Assoziation einer Cholezystektomie in der Vorgeschichte mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarms.

	Bakt. Fehlbes.	Fragl. bakt. Fehlbes.	Keine bakt. Fehlbes.	∑
Cholezystektomie	8 (26%)	5 (16%)	18 (58%)	31 (100%)
Keine Cholezystektomie	21 (14%)	16 (11%)	114 (76%)	151 (100%)
∑	29	21	132	182

4.12 Bakterielle Fehlbesiedlung in Folge von Antazida, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpenhemmern

Auch die längerfristige Einnahme von Antazida, H₂-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern (PPI) steht im Verdacht, eine bakterielle Fehlbesiedlung zu verursachen (Caspary & Stein 2006; Husebye 2005). Diese Medikamenteneinnahme wurde durch den Fragebogen abgefragt. Hier fand sich in unserer Stichprobe jedoch kein Unterschied zwischen Patienten, die eine entsprechende Medikamenteneinnahme angegeben hatten, versus denen ohne diese Angaben (73% keine bakterielle Fehlbesiedlung, 16% signifikanter H₂-Anstieg im Glukose-H₂-Atemtest, 11% deutlicher Anstieg unter Medikamenteneinnahme versus 72%, 16% und 12% bei Patienten ohne Medikamenteneinnahme, $p=0,9856$).

4.13 Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Operationen

Eine Assoziation des Reizdarmsyndroms mit chirurgischen Eingriffen ließ sich in unserem Kollektiv nicht zeigen (siehe Abbildung 11). Von insgesamt 233 Patienten hatten 99 angegeben, in der Vergangenheit eine gastrointestinale Operation gehabt zu haben. 63,6% von ihnen erfüllten die Rom III-Kriterien für ein Reizdarmsyndrom, bei denjenigen ohne Operation waren es 60,5%. Damit betrug die Prävalenz gastrointestinaler Operationen bei den Reizdarmpatienten 43,8% und bei Patienten ohne Reizdarm 40,5% ($p=0,6201$).

72,7% der 33 Patienten mit Cholezystektomie erfüllten die Kriterien für ein Reizdarmsyndrom, verglichen mit 60,0% bei Patienten ohne diese Operation ($p=0,1549$). Damit betrug die Prävalenz der Cholezystektomie bei den Reizdarmpatienten 16,7% und bei Patienten ohne Reizdarm 10,1% ($p=0,6201$). 60% der 54 appendektomierten Patienten hatten ein Reizdarmsyndrom, verglichen mit 62% der 177 Patienten ohne Appendektomie (siehe Tabelle 14 und 15). Die Prävalenz der Appendektomie beim Reizdarmsyndrom lag hier somit bei 22,4% verglichen mit 24,7% bei Patienten ohne Reizdarm.

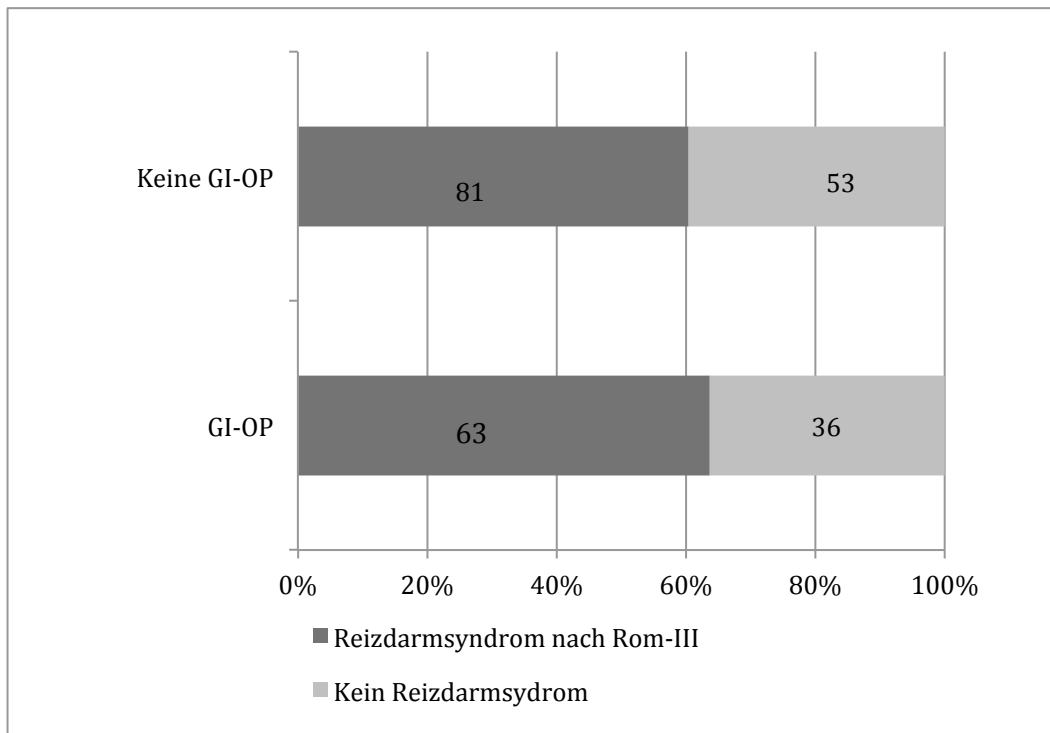


Abbildung 11: Zusammenhang des Reizdarmsyndroms nach Rom-III mit gastro-intestinalen Operationen in der Vorgeschichte (n=233).

Tabelle 14: Assoziation einer Cholezystektomie in der Vorgeschichte mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III.

	Kein Reizdarm	Reizdarm	Σ
Cholezystektomie	9 (27%)	24 (73%)	33 (100%)
Keine Cholezystektomie	80 (40%)	120 (60%)	200 (100%)
Σ	89	144	233

Tabelle 15: Assoziation einer Appendektomie in der Vorgeschichte mit dem Reizdarmsyndrom nach Rom-III.

	Kein Reizdarm	Reizdarm	Σ
Appendektomie	22 (41%)	32 (60%)	54 (100%)
Keine Appendektomie	67 (38%)	111 (62%)	178 (100%)
Σ	89	143	232

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Beschreibung der Patienten

Insgesamt sind für diese Arbeit 255 Patienten untersucht und befragt worden. Alle diese Patienten haben sich zur Diagnostik chronischer Beschwerden des unteren und/oder oberen Gastrointestinaltrakts im Israelitischen Krankenhaus vorgestellt. 17 Patienten, die in der Koloskopie Anhalt für eine strukturelle Erkrankung geboten haben, sind von den Auswertungen ausgeschlossen worden. Damit nimmt diese Arbeit gezielt Patienten mit oft langjährig bestehenden, potentiell funktionellen gastrointestinalen Beschwerden in den Fokus.

70% der Patienten waren weiblich, 30% männlich. Dieses Verhältnis stimmt mit den in der Literatur vorliegenden Zahlen zur Geschlechterverteilung bei funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen und insbesondere beim Reizdarmsyndrom überein (Chang et al. 2006; Payne 2004).

5.2. Der Fragebogen / Datenerhebung und Auswertung von Rom-III-Diagnosen im klinischen Alltag

Der komplette Rom-III-Fragebogen besteht aus insgesamt 93 Fragen. 50 Fragen beziehen sich auf Magen- und Darmbeschwerden, davon sind acht entscheidend für die Definition des Reizdarmsyndroms. Für eine Patientenanamnese sind diese Definitionen der funktionellen Erkrankungen recht sperrig. Allerdings wäre der Fragebogen – komplett oder auch in Teilen – als Screening-Instrument vor einem Arztgespräch durchaus sinnvoll. Voraussetzung dafür wäre eine schnelle, einfache und automatisierte Auswertung der angekreuzten Fragebögen. Denkbar wäre ein digitaler Fragebogen, der z.B. im Internet ausgefüllt werden könnte und dessen Ergebnisse ausgedruckt zum Arztbesuch mitgebracht werden könnten.

Durch die Möglichkeiten der direkten statistischen Weiterbearbeitung der Daten ist die von mir entwickelte Datenbank für die klinische Forschung ausgelegt. Sie hat sich dort bewährt und wird auch bei weiteren Forschungsprojekten im Israelitischen Krankenhaus eingesetzt werden.

Die von mir angefertigte Übersetzung des englischen Originals ist erfolgreich evaluiert und validiert worden. Durch die Rückübersetzung ins Englische durch eine Muttersprachlerin konnte dabei die inhaltliche Übereinstimmung mit dem Original der Rome-Foundation gesichert werden. Die Beantwortung und das Verständnis des Fragebogens bereiteten sowohl den 20 Testpersonen des Validierungsprozesses als auch den 255 Patienten keine Schwierigkeiten.

5.3 Diagnosen nach den Rom-III-Kriterien

95% aller untersuchten Patienten kommen für mindestens eine funktionelle gastrointestinale Erkrankung nach den Rom-III-Kriterien in Frage. 62% erfüllen die symptom-basierten Kriterien für ein Reizdarmsyndrom und 58% die für eine funktionelle Dyspepsie. Damit ist dies auf den ersten Blick ein Patientenkollektiv mit einer sehr hohen Prävalenz funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen. Mit Hilfe der Rom-III-Kriterien ließen sich fast alle Patienten nach ihren Symptomen definierten Krankheitsbildern zuordnen. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass nach den Rom III-Kriterien die Diagnose eines Reizdarmsyndroms allein anhand der typischen Symptomatik möglich ist, während z.B. die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie den Ausschluss relevanter struktureller Läsionen mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie fordert (Tack et al. 2006; Rome Foundation 2006). Wegen des Schwerpunktes der Arbeit auf Patienten mit Reizdarmsyndrom sind aber nur die Ergebnisse der im Israelitischen Krankenhaus durchgeführten Koloskopien zum Ausschluss organischer Ursachen, in die Auswertung eingeflossen. Aus diesen Gründen lässt sich die Prävalenz des Reizdarmsyndroms nach Rom III in unserem Patientenkollektiv quantifizieren. Die Diagnose anderer funktioneller gastrointestinaler Störungen wie der funktionellen Dyspepsie sieht demgegenüber teils eine endoskopische Ausschlussdiagnostik vor, wurde von mir aber nur anhand der Symptomatik erfasst.

Dies ist im Rahmen methodisch vergleichbarer Untersuchungen an großen Patientenkollektiven in ähnlicher Weise durchgeführt worden (Wang et al. 2008; Kaji et al. 2010; Chang et al. 2010; Halder 2007), führt aber möglicherweise zu einer Überschätzung der Prävalenz solcher funktionellen Störungen (Mönnikes & van der Voort 2010).

Unmittelbar vergleichbare Studien, die aus einem Patientenkollektiv mit chronischen Beschwerden bestehen und dazu die aktuellen Rom-III-Kriterien verwenden, sind rar. Eine Studie mit 1300 Patienten, die jeweils zwei Wochen vor der Gastroskopie einen Fragebogen zu gastrointestinalen Beschwerden ausgefüllt hatten, fand unter den 912 Patienten ohne endoskopisch diagnostizierte Ursache in 60% eine funktionelle Dyspepsie nach den Rom-III-Kriterien (van Kerkhoven et al. 2008) – ganz ähnlich den hier vorliegenden Zahlen. Zum Reizdarmsyndrom gibt es noch keine Ergebnisse zu den neuen Rom III-Kriterien.

Epidemiologische Studien zur Prävalenz funktioneller Erkrankungen in der Bevölkerung gibt es hingegen viele (Jeong et al. 2008; Sperber et al. 2007; Müller-Lissner et al. 2001; Bolling-Sternevald et al. 2008; Agreus et al. 1995). Diese Zahlen lassen sich jedoch nicht auf das hier vorliegende Patientengut übertragen. Bei diesen Studien handelt es sich um repräsentative Stichproben aus der allgemeinen Bevölkerung. Die vorliegende Doktorarbeit hingegen bezieht sich auf ein vorselektiertes Patientengut mit chronischen abdominellen Beschwerden. Dennoch seien hier zum besseren Verständnis einige Zahlen genannt: Die Prävalenz dyspeptischer Beschwerden wird in Studien mit 20 bis 40% angegeben (Layer et al. 2008; Agreus et al. 1995; Tack et al. 2006), die Prävalenz des Reizdarmsyndroms (nach Rom-II-Kriterien) soll weltweit bei 10 bis 20% liegen (Longstreth et al. 2006). Frauen sind im Verhältnis von 2:1 häufiger vom Reizdarmsyndrom betroffen als Männer (Müller-Lissner et al. 2001; Longstreth et al. 2006).

Überraschend ist das Ergebnis zur Unterteilung der funktionellen Dyspepsie in die Untergruppen postprandiales Beschwerdesyndrom und epigastrisches Schmerzsyndrom. Diese Einteilung ist eine Neuentwicklung innerhalb der Rom-III-Kriterien. Longstreth (Longstreth et al. 2006) schrieb zur Veröffentlichung der

Rom-III-Kriterien, dass die allgemeine Definition für den klinischen Alltag und die Subgruppen insbesondere für Forschung zur Pathophysiologie und Therapie entwickelt worden seien. 79,7% der 138 Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie in der vorliegenden Arbeit erfüllen die Kriterien für das postprandiale Beschwerdesyndrom, jedoch nur ein Patient erfüllt die Kriterien für das epigastrische Schmerzsyndrom. Damit bleiben 20%, die nicht in die Subgruppen passen. In der bereits oben erwähnten Studie von van Kerkhoven et al. (2008) zur funktionellen Dyspepsie sind sowohl die Rom-I, Rom-II und Rom-III-Kriterien angewandt worden. Die Ergebnisse zeigen, dass 44% der funktionellen Dyspeptiker die Kriterien für das epigastrische Schmerzsyndrom und 42% die des postprandialen Beschwerdesyndroms erfüllen. 26% der Patienten erfüllen beide Kriterien und 40% konnten nicht in die Subgruppen eingeteilt werden. Unsere Daten legen demgegenüber den Schluss nahe, dass die neuen Subgruppen eine eher artifizielle Einteilung darstellen, die sich im klinischen Alltag nicht wiederfindet und die wahren Beschwerden der Patienten nicht abzubilden vermag. Insbesondere die Subgruppe epigastrisches Schmerzsyndrom vermag die Beschwerden der Patienten nicht zu erfassen. Grund hierfür sind die vom Auswertungsschlüssel der Rom III-Kriterien vorgegebenen Ausschlusskriterien, die dazu führen, dass bis auf einen Patienten keiner der Dyspeptiker mit epigastrischen Schmerzen alle erforderlichen Kriterien erfüllt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prävalenz abdomineller Beschwerden, die sich bei symptombasierter Diagnostik einer definierten funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen nach Rom-III zuordnen lassen, in unserem ausgewählten Patientenkollektiv außerordentlich hoch ist. Mit 95% erfüllen fast alle Patienten die symptombasierten Kriterien für mindestens eine der Erkrankungen, an vorderster Stelle für das Reizdarmsyndrom und die funktionelle Dyspepsie. Wie viele dieser Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine organische Diagnose erhalten, lässt sich allerdings nur schwer abschätzen. Trotz dieser Einschränkung unterstreichen diese Zahlen die Bedeutung funktioneller gastrointestinaler Erkrankungen und bestätigen die Notwendigkeit der medizinischen Forschung insbesondere auch für Therapie und Patientenmanagement. Im Detail offenbaren die neuen Rom-III-Kriterien eine Schwäche:

Die Untergruppe epigastrisches Schmerzsyndrom wird nur von einem Patienten erfüllt, es bleiben 20% der Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie, die nicht in eine Untergruppe passen. Hier muss weiter beobachtet werden, ob die neue Unterteilung sich in der praktischen Anwendung bewähren kann.

5.4 Co-Prävalenzen innerhalb der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen

Das Reizdarmsyndrom und die funktionelle Dyspepsie haben zahlreiche Komorbiditäten innerhalb der funktionellen Erkrankungen nach Rom-III. Besonders auffällig ist die große Überschneidung zwischen den beiden genannten Erkrankungen: 102 von 238 Patienten (42,9%) haben sowohl ein Reizdarmsyndrom als auch Symptome einer funktionellen Dyspepsie nach Rom III. Über 70% mit der einen Erkrankung erfüllen somit auch die symptomatischen Kriterien der anderen. Auch für funktionelles Sodbrennen, funktionelle Störungen des Aufstoßens/Rülpsens und für die chronische idiopathische Übelkeit gibt es Überschneidungen zwischen 20 und 40%. Für eine sichere Aussage bezüglich dieser Diagnosen sind jedoch weitergehende Untersuchungen wie etwa eine endoskopische Ausschlussdiagnostik oder eine pH-Metrie erforderlich.

Die Überschneidung zwischen Reizdarmsyndrom und funktioneller Dyspepsie ist auch in vielen anderen Studien festgestellt worden. Gwee und Chua (2006) schreiben dazu, dass in Bevölkerungsstudien die Prävalenz des Reizdarmsyndroms unter funktionellen Dyspeptikern auf zwischen 13 und 29% angegeben wird und umgekehrt die Prävalenz der funktionellen Dyspepsie unter Reizdarmpatienten mit zwischen 29 und 87% beschrieben wird. In Patienten-basierten Studien ist die Prävalenz noch höher: Zwischen 26 und 46% der Patienten mit funktioneller Dyspepsie haben ein begleitendes Reizdarmsyndrom und umgekehrt bis zu 87% der Reizdarmpatienten eine funktionelle Dyspepsie (Gwee & Chua 2006). Erst eine Studie zum Thema ist mit den aktuellen Rom-III-Kriterien durchgeführt worden. Eine chinesische Arbeitsgruppe fand bei über 3000 Pati-

enten einer gastroenterologischen Ambulanz 24,8% (151/608) Patienten in der Gruppe mit funktioneller Dyspepsie und 31,5% (151/480) in der Gruppe der Reizdarmpatienten, die die diagnostischen Kriterien der jeweils anderen Erkrankung zusätzlich erfüllten.

Außer der reinen Überlappung dieser zwei funktionellen Erkrankungen gibt es auch Hinweise, dass sich die Beschwerden und damit die Zuordnung innerhalb der funktionellen Erkrankungen über die Zeit ändern, ja sich funktionelle Erkrankungen in bestimmte Richtungen weiterentwickeln. Agréus et al (2001) untersuchten daher eine repräsentative schwedische Bevölkerungsstichprobe und wiederholten die Befragung nach einem und sieben Jahren. Dyspeptische Symptome nahmen mit den Jahren ab, Reizdarmsymptome hingegen nahmen zu. Nach sieben Jahren konnten von den funktionellen Dyspeptikern nur noch 30% so klassifiziert werden, 17% wurden asymptomatisch und 18% wechselten zum Reizdarmsyndrom. 55% der Patienten mit Reizdarmsyndrom blieben nach sieben Jahren bei der Diagnose, 13% wurden asymptomatisch und nur 8% wechselten zur funktionellen Dyspepsie. Verschiedene Aspekte, die diese Überlappung erklären könnten, werden diskutiert: Einige pathophysiologischen Störungen wie verlangsamte Magenentleerung, viszerale Hypersensitivität und post-infektiöse Genese werden bei beiden Erkrankungen gleichermaßen gefunden. Vielleicht werden aber auch in einigen Fällen Schmerzreize aus dem Darm als Oberbauchbeschwerden wahrgenommen und damit fälschlicherweise als dyspeptische Beschwerden gedeutet. Postprandiale Beschwerden treten schließlich durchaus auch beim Reizdarmsyndrom auf.

Möglicherweise sind funktionelle Dyspepsie und das Reizdarmsyndrom also nur verschiedenartige, überlappende und fluktuierende Manifestationen einer einzigen pathophysiologischen Störung. Um diese Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen bedarf es noch weiterer Forschung.

5.5 H₂- und ¹³C-Atemtests

35% der mit einem Laktose-H₂-Atemtest untersuchten Patienten (abzüglich falsch positiver Anstiege durch eine bakterielle Fehlbesiedlung) zeigen einen signifikanten Anstieg der Werte, im Fruktose-H₂-Atemtest sind es 22% und im Sorbitol-H₂-Atemtest 19%. Im Glukose-H₂-Atemtest ist bei 16% der untersuchten Patienten eine bakterielle Fehlbesiedlung diagnostiziert worden. 11% zeigen im Laktitol-H₂-Atemtest einen signifikanten Anstieg bei weniger als 30 beziehungsweise nach mehr als 180 min. Mit 182 Patienten ist der Glukose-H₂-Atemtest mit Abstand am häufigsten durchgeführt worden, auf eine Sorbitolunverträglichkeit sind hingegen nur 31 Patienten getestet worden.

Keller et al (2005) schlagen einen Anstieg der H₂-Exhalation um > 20ppm H₂ als signifikanten Anstieg vor, da dieser besser mit Symptomen korreliert als Anstiege um > 10ppm. Dies wird in verschiedenen Studien unterschiedlich gehandhabt (Simrén & Stotzer 2006). Daher ist im Ergebnisteil dieser Arbeit stets mit einem signifikanten Anstieg von 20ppm gerechnet worden, jedoch der sogenannte deutliche Anstieg, der einen Anstieg um mehr als 10 ppm kennzeichnet, als weitere Größe jeweils mit angegeben.

5.6 Reizdarmsyndrom und Laktosemalabsorption

Die Rolle der Laktosemalabsorption beim Reizdarmsyndrom wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Simrén und Stotzer (2006) fassten die Diskussion 2006 zusammen: In der Mehrheit der damals vorliegenden Studien wurde eine Prävalenz der Laktosemalabsorption vergleichbar mit der Normalbevölkerung gefunden. Zwischen verschiedenen Ländern gab es große Unterschiede in der Prävalenz, jedoch war die Prävalenz des Reizdarmsyndroms zwischen Ländern mit hoher und niedriger Prävalenz einer Laktosemalabsorption nicht unterschiedlich. Simrén und Stotzer vermuten daher, dass eine Assoziation zwischen beiden zufällig sei, da beide häufig seien und erwartungsgemäß auch zusammen auftreten würden. Die Relevanz der Laktosemalabsorption für das Reizdarmsyndrom sei daher fragwürdig.

Unsere Studie bestätigt das: 63% der Laktosemalabsorber und 57% der Patienten mit nicht signifikant erhöhter H₂-Exhalation in unserer Studie erfüllen die Diagnose Reizdarmsyndrom nach Rom-III ($p=0,46$). 33% der Patienten mit Reizdarmsyndrom (versus 27% bei Patienten ohne Reizdarm) haben eine signifikant erhöhte H₂-Exhalation und damit eine Laktosemalabsorption. Eine aktuelle amerikanische Studie (Corlew-Roath & Di Palma 2009) mit ganz ähnlichem Studiendesign wie die vorliegende Arbeit fand sowohl bei den Patienten mit als auch bei denen ohne Reizdarmsyndrom nach Rom-III 33% Laktose- und Fruktosemalabsorber im H₂-Atemtest. Doch auch mit den alten Rom-Kriterien kamen ähnliche Zahlen heraus: In einer Studie mit 122 Reizdarmpatienten (Parker et al. 2001) hatten 27% einen Anstieg > 20 ppm im Laktose-H₂-Atemtest. Und in einer weitaus älteren Studie (Tolliver et al. 1996) waren es 29% der Reizdarmpatienten. Die erste Studie nutzte die Rom-I-Kriterien, die zweite die Vorgängerdefinition von 1990.

Wir haben beobachtet, dass nicht alle Laktosemalabsorber abdominale Beschwerden während und/oder nach dem Laktose-H₂-Atemtest entwickeln. Die Einteilung in asymptomatische Laktosemalabsorption und symptomatische Laktoseintoleranz ist somit sinnvoll. 85,4% ($n=41$) der Patienten mit einem signifikanten Anstieg der Werte haben während und/oder nach dem Test typische Beschwerden gehabt. Bei den Patienten mit einem deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg haben 72,7% ($n=16$) über Beschwerden berichtet. Außerdem ist in einigen Studien gezeigt worden, dass eine laktosefreie Diät bei vielen symptomatischen Patienten nur wenig effektiv ist (Parker et al. 2001; Vernia et al. 1995; Lisker et al. 1989). Dies hat zu der Hypothese geführt, dass das Auftreten von abdominalen Beschwerden nach Einnahme von Laktose assoziiert ist mit dem Vorliegen eines Reizdarmsyndroms. Möglicherweise verstärkt die Laktosemalabsorption die Beschwerden des Reizdarmsyndroms oder die Beschwerden nach Milcheinnahme (die ja nur von einem Teil der Laktosemalabsorber berichtet werden) werden eigentlich durch das Reizdarmsyndrom bedingt. Unsere Studie konnte dies nicht untermauern: Bei Patienten mit nachgewiesener Laktosemalabsorption ist das Auftreten von Beschwerden nach Einnahme von Laktose nicht signifikant assoziiert mit einem Reizdarmsyndrom.

Auch wenn man alle Patienten betrachtet, die einen Laktose-H₂-Atemtest durchgeführt haben (unabhängig davon, ob auffällig oder nicht), findet sich kein Zusammenhang zwischen Beschwerden nach der Einnahme von Laktose und einem Reizdarmsyndrom.

5.7 Anamnestische Milchunverträglichkeit und Ergebnisse des Laktose-H₂-Atemtests

Möglicherweise führen andere Faktoren als die Malabsorption von Laktose zu Beschwerden. Einen wichtigen Hinweis gibt die Feststellung, dass eine anamnestisch erhobene Milchunverträglichkeit nicht sicher bei der Identifizierung einer Laktosemalabsorption oder -intoleranz hilft. Die hier vorliegenden Daten bestätigen dies eindrücklich. Von den Patienten mit einer im H₂-Atemtest gesicherten Laktoseintoleranz (also mit zusätzlichen Beschwerden während des Atemtests) hat gut die Hälfte eine Milchunverträglichkeit angegeben. Immerhin 22% der Patienten ohne vermutete Unverträglichkeit erfüllten ebenfalls die Kriterien für eine Laktoseintoleranz. Hieraus ergibt sich ein positiver prädiktiver Wert von 44% und ein negativer prädiktiver Wert von 78% für die anamnestische Angabe der Patienten. Sensitivität und Spezifität liegen bei 54% beziehungsweise 71%. Ein weiterer Hinweis ergibt sich aus der Bedeutung der anamnestischen Milchunverträglichkeit für das Reizdarmsyndrom: Patienten mit vermuteter Unverträglichkeit haben zu 76% ein Reizdarmsyndrom (vs. 54% bei leerer Anamnese, $p < 0,05$).

Eine italienische Arbeitsgruppe führte an einer Gruppe Reizdarmpatienten eine ähnliche Untersuchung durch (Vernia et al. 2004). Hier hatte die anamnestische Milchunverträglichkeit einen positiven prädiktiven Wert von 75% für die Bestätigung einer Laktosemalabsorption. Der negative prädiktive Wert für Patienten, die regelmäßig Milch konsumierten, war extrem niedrig (31%). Eine ältere, finnische Studie fand bei Patienten mit anamnestischer Milchunverträglichkeit 51% Laktosemalabsorber (Vesa et al. 1998). Die Laktosemalabsorption wurde jedoch mit dem Blutzuckertest ermittelt. Hier lag eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 79% für die anamnestische Milchunverträglichkeit vor. Die

subjektive Milchunverträglichkeit war signifikant korreliert mit weiblichem Geschlecht, Reizdarmsyndrom und abdominellen Schmerzen in der Kindheit.

Die Angaben zum positiven und negativen prädiktiven Wert sind jedoch mit Vorsicht zu betrachten. In Fall dieser Arbeit gelten sie nur für das hier vorliegende Patientenkollektiv mit chronischen abdominellen Beschwerden und einer Prävalenz der Laktosemalabsorption von 35% (bei einem Anstieg von über 20ppm). Sie lassen sich nicht auf die Gesamtbevölkerung mit Prävalenzen in Westeuropa und Skandinavien von 3 bis 8% (Simrén & Stotzer 2006) übertragen. Die oben erwähnte italienische Studie von Vernia et al. geht von der gleichen Prävalenz der Laktosemalabsorption bei Reizdarmpatienten und in der Normalbevölkerung aus, was bei Prävalenzen von bis zu 70% in Italien durchaus stimmig erscheint.

Einen etwas anderen Weg sind Casellas et al. (2010) in ihrer 353 Patienten fassenden Studie gegangen. Sie verglichen die unter Laktosebelastung im H₂-Atemtest aufgetretenen Beschwerden mit den von den Patienten normalerweise mit Milchprodukten in Verbindung gebrachten Beschwerden. Insgesamt waren die Beschwerden zu Hause signifikant stärker als die im Test aufgetretenen. Laktoseabsorber hatten, verglichen mit Laktosemalabsorbern, unter Testbedingungen weitaus geringere Beschwerden. Bei beiden Gruppen waren die zu Hause wahrgenommenen Beschwerden jedoch annähernd gleich stark. Die Autoren kommen zu einer ähnlichen Schlussfolgerung wie wir: Die alltäglichen Beschwerden, die Patienten mit einer Laktoseintoleranz in Verbindung bringen, sind häufig nicht durch eine Laktosemalabsorption zu erklären. Sogar von echten Laktosemalabsorbern werden die alltäglichen Beschwerden stärker eingeschätzt als die während des H₂-Atemtests auftretenden. Die Patientenanamnese ist daher ein höchst unsicherer Parameter zur Aufdeckung einer Laktosemalabsorption und -intoleranz.

Die Ergebnisse der letzten Kapitel zum Laktose-H₂-Atemtest verdeutlichen auch, dass Laktoseintoleranz und Laktosemalabsorption nicht austauschbare Begriffe sind. Die Diagnose einer Laktosemalabsorption verlangt keine Umstellung der Ernährung, da ja keine Beschwerden bestehen. Eine anamnesti-

sche Milchunverträglichkeit ist nicht hinweisend auf eine Laktoseunverträglichkeit und kann auch bei Patienten mit normaler Laktoseabsorption bestehen. Die subjektive Milchunverträglichkeit kann auch durch andere Milchbestandteile erklärt sein, z.B. durch eine Allergie auf Milcheiweiße – oder eben durch ein Reizdarmsyndrom. Vernia et al. (2004) schlagen in Bezug auf ihre ähnlichen Ergebnisse folgendes Procedere vor: Ein Laktose-H₂-Atemtest solle bei allen Reizdarmpatienten durchgeführt werden, um Patienten mit schwerer Laktosemalabsorption, die während des Tests Symptome wie Durchfall, abdominelle Schmerzen und Blähungen haben, zu identifizieren. Nur bei diesen Patienten sei eine laktosefreie Diät vertretbar und sinnvoll. Diese sollte nur fortgeführt werden bei Therapieansprechen. Schließlich können die Beschwerden auch Ausdruck eines Reizdarmsyndroms sein und daher nicht auf Diät ansprechen. Der Einfluss einer Diät wurde in unserer Studie nicht untersucht. Eine Folgestudie am Israelitischen Krankenhaus soll das analysieren. Die schon weiter oben erwähnte Studie von Corlew-Roath und Di Palma (2009) scheint diese Vermutung zu untermauern. Der Erfolg einer laktose- bzw. fruktosefreien Diät war stark davon abhängig, ob gleichzeitig ein Reizdarmsyndrom nach Rom-III vorlag. 77% der Patienten ohne Reizdarmsyndrom berichteten von einer Besserung der Symptome unter der Diät, hingegen nur 47% der Patienten mit Reizdarmsyndrom.

5.8 Anamnestische Nahrungsmittelunverträglichkeiten beim Reizdarmsyndrom und bei der funktionellen Dyspepsie

Eine Mehrheit der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden bringt ihre Beschwerden mit Nahrungsmitteln in Verbindung. 14 Nahrungsmittel sind mit Hilfe des Fragebogens abgefragt und anschließend gezielt im Hinblick auf Patienten mit Reizdarmsyndrom und funktioneller Dyspepsie ausgewertet worden. Die fünf Nahrungsmittel, die über alle befragten Patienten hinweg gehäuft zu Beschwerden führen, sind Kohlgemüse (41%), Zwiebeln (40%), Milchprodukte (34%), Hülsenfrüchte (34%) und Frittiertes/Gebratenes (33%). Beim Reizdarmsyndrom und bei Patienten mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie führen fast alle Nahrungsmittel signifikant häufiger zu Beschwerden als

im restlichen Patientenkollektiv. Dies ist interessant, da es sich bei der Vergleichsgruppe nicht um eine gesunde Kontrollgruppe handelt, sondern um Patienten, die wegen unklarer gastrointestinaler Beschwerden in Behandlung sind. Trotz dieser Einschränkung ist das relative Risiko für bestimmte Nahrungsmittel zum Teil mehr als zweifach erhöht. Zwischen Patienten mit Reizdarmsyndrom und solchen mit Symptomen einer funktionellen Dyspepsie gibt es dabei deutliche Unterschiede. So ist das relative Risiko, Bauchbeschwerden zu bekommen, beim Reizdarmsyndrom für Süßspeisen, Milchprodukte, Kohlgemüse, Alkohol, Geräuchertes und Frittiertes/Gebratenes besonders hoch. Bei Symptomen einer funktionellen Dyspepsie sind es die Kategorien Kaffee, sonstiges, Geräuchertes, Frittiertes/Gebratenes, Knoblauch, Kohlensäure, starke Gewürze und Früchte. Die zahlenmäßig am häufigsten vertretenen Nahrungsmittel sind bei beiden Erkrankungen die fünf oben erwähnten.

Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind beim Reizdarmsyndrom in vielen Studien untersucht worden. Neben der schon erwähnten Forschung zu Kohlenhydratunverträglichkeiten sind in einigen Studien Allergien durch Pricktests oder IgE-Bestimmungen ermittelt worden (Uz et al. 2007; Drisko et al. 2006), andere Arbeitsgruppen haben per Fragebogen verschiedene Nahrungsmittel und deren Wirkung evaluiert. So hat eine schwedische Arbeitsgruppe 330 Reizdarmpatienten und 80 gesunde Freiwillige zu 35 verschiedenen Nahrungsmitteln und damit verbundenen Magen-Darm-Beschwerden befragt (Simrén et al. 2001). Die zehn am häufigsten zu Beschwerden führenden Nahrungsmittel waren: Kohlgemüse (57%), Zwiebeln (56%), Hülsenfrüchte (46%), starke Gewürze (45%), Frittiertes (44%), Pizza (44%), Kaffee (39%), Sahne (37%), Geräuchertes (35%) und Gebratenes (35%). In der gesunden Vergleichsgruppe waren lediglich Sahne (6%) und Zwiebeln (6%) auffällig. Die schwedische Arbeit nennt damit als Auslöser für Beschwerden ziemlich genau die gleichen Nahrungsmittel wie die hier vorliegende Arbeit, lediglich die Prävalenz ist im Einzelnen zwischen 4 und 10% höher.

Auch zur funktionellen Dyspepsie gibt es Untersuchungen zur Rolle von Nahrungsmitteln (Feinle-Bisset & Horowitz 2006). Obwohl die Rom-III-Kriterien und die neue Subgruppe postprandiales Beschwerdesyndrom explizit Beschwerden

im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beschreiben, gibt es jedoch weit weniger Studien als zum Reizdarmsyndrom. Eine aktuelle Arbeit stammt aus Brasilien (Carvalho et al. 2009). Die Studienteilnehmer mit funktioneller Dyspepsie führten den Beginn oder die Exazerbation ihrer Beschwerden auf bestimmte Nahrungsmittel zurück. Mehr als 30% nannten kohlenstoffhaltige Getränke, Gebratenes, rotes Fleisch, Würste, Kaffee, Pasta, Milch, Käse, Süßigkeiten, Pfeffer, Bananen, Ananas, Gurke, Orangen, Bohnen, Brot und scharf gewürzte Speisen als Auslöser. Abgesehen von einer kleinen Reduktion der Fettzufuhr und einem leichten Anstieg in der Menge an Kohlenhydraten war die tägliche Ernährung mit der Kontrollgruppe vergleichbar.

Die Ursachen für die unterschiedlichen Unverträglichkeiten sind vielfältig. Mögliche Pathomechanismen sind z.B. die physiologische Malabsorption und vermehrte Gasbildung durch Nahrungsmittel wie Kohl oder Zwiebeln oder die verzögerte Magenentleerung durch stark fetthaltige Nahrung. Der wichtigste Faktor hinter dieser hohen Prävalenz an Unverträglichkeiten ist wahrscheinlich die viszerale Hypersensitivität. Eine Schlussfolgerung aus den gezeigten Daten ist auf jeden Fall folgende Empfehlung: Zur Therapie des Reizdarmsyndroms und der funktionellen Dyspepsie sollte eine Ernährungsanamnese und der Rat, auf schlecht vertragene Lebensmittel zu verzichten, immer dazugehören.

5.9 Assoziation von bakterieller Fehlbesiedlung mit gastrointestinalen Operationen

Es ist bekannt, dass das Risiko für eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms erhöht wird durch gastrointestinale Operationen, welche die Barriere des Dünndarms entweder oral (z.B. Gastrektomie) oder aboral (Ileocaecalresektion) beeinträchtigen (Husebye 2005; Caspary & Stein 2006; Lauritano et al. 2008). Ob andere gastrointestinale Operationen das Risiko ebenfalls steigern, ist unklar. Mit den vorliegenden Daten kann klar gezeigt werden, dass gastrointestinale Operationen generell das Risiko für eine bakterielle Fehlbesiedlung erhöhen. Die 82 Patienten mit vorheriger gastrointestinaler Operation haben eine signifikant höhere Prävalenz an bakterieller Fehlbesiedlung (23%) und vermu-

teter bakterieller Fehlbesiedlung mit deutlichem H₂-Anstieg (17%) verglichen mit den 100 Patienten ohne vorherige Operation (10% und 7%, p<0,001).

Die Daten dieser Arbeit deuten darüber hinaus darauf hin, dass gastrointestinale Operationen auch unabhängig von einer mechanischen Barrierestörung des oralen oder aboralen Dünndarmendes mit dem Auftreten einer bakteriellen Fehlbesiedlung assoziiert sind. Sowohl die Appendektomie als auch die Cholezystektomie sind signifikant assoziiert mit dem Hinweis auf eine bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms im Glukose H₂-Atemtest. Möglicherweise sind hier insbesondere im Fall der Appendektomie Störungen des intestinalen Immunsystems und/oder allgemeine operationsbedingte Störungen des intestinalen Milieus mit verantwortlich.

Die vorliegenden Ergebnisse werden zum Teil von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt. In einer Arbeit zur Erfolgskontrolle der antibiotischen Therapie bei bakterieller Fehlbesiedlung mit 80 Patienten wurden auch vorangegangene Appendektomien und Cholezystektomien erfragt (Lauritano et al. 2008). 26% hatten eine Appendektomie und 25% eine Cholezystektomie, ersteres war statistisch signifikant mit dem Wiederauftreten der bakteriellen Fehlbesiedlung assoziiert. Weitere Arbeiten, die Rückschlüsse auf den Zusammenhang von nicht-barriererelevanten Operationen und der bakteriellen Fehlbesiedlung zulassen, liegen bisher nicht vor. Bezüglich der Zusammenhänge ist weitere Forschung nötig. Auch müsste der zeitliche Abstand zwischen Operation und dem Auftreten von Beschwerden bzw. der bakteriellen Fehlbesiedlung miterhoben werden.

5.10 Reizdarmsyndrom und gastrointestinale Operationen

Dieser Punkt ist nur eingeschränkt zu beurteilen, weil wir kein gesundes Vergleichskollektiv haben und 95% der Patienten Symptome einer funktionellen Erkrankung aufweisen. Eine Assoziation des Reizdarmsyndroms mit chirurgischen Eingriffen lässt sich mit den Daten dieser Arbeit nicht zeigen. 63,6% der Patienten mit gastrointestinaler Operation in der Vorgeschichte erfüllen die Kriterien für ein Reizdarmsyndrom, bei denjenigen ohne Operation sind es 60,5%.

Auch für die Appendektomie und die Cholezystektomie lässt sich kein Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom feststellen. Jedoch ist festzuhalten, dass die Prävalenz gastrointestinaler Operationen, von Appendektomien und Cholezystektomien bei Patienten mit Reizdarmsyndrom hoch ist (43,8%, 22,4% und 16,7%). Dies könnte bedeuten, dass gastrointestinale Operationen bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen häufiger sind als in der Normalbevölkerung, jedoch innerhalb der funktionellen Erkrankungen keine nennenswerten Unterschiede bestehen.

Auch in der internationalen Forschung ist der Zusammenhang zwischen Operationen und Reizdarm untersucht worden (Hasler & Schoenfeld 2003; Minocha et al. 2008; Longstreth & Yao 2004; Jones et al. 2006; Kennedy & Jones 2000). Longstreth und Yao (2004) fanden bei 89.000 US-amerikanischen Krankenversicherten folgende Operationen bei Personen mit und ohne (durch den Hausarzt diagnostiziertes) Reizdarmsyndrom: 12,4% versus 4,1% Cholezystektomien, 21,1% versus 11,7% Appendektomien, 33,2% versus 17,0% Hysterektomien und 4,4% versus 2,9% Rückenoperationen (p jeweils $< 0,0001$). Die Prävalenzen sind denen der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich. Eine neuere Studie mit 990 Studienteilnehmern hat jedoch keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Reizdarmsyndrom nach Rom II-Kriterien und der Prävalenz gastrointestinaler Operationen gefunden. Die Prävalenz der Appendektomie lag bei Reizdarmpatienten bei 10,5 versus 8,2% bei Kontrollen und die der Cholezystektomie bei 5,3 versus 4,4%. Die Unterschiede zwischen beiden Studien können an den Definitionen liegen, da die Rom-II-Kriterien streng und kaum retrospektiv zu erheben sind. Um die Frage nach dem Einfluss gastrointestinaler Operationen auf das Reizdarmsyndrom abschließend klären zu können, wäre eine große Studie mit den aktuellen oder zukünftigen Rom-Kriterien nötig.

5.11 Reizdarmsyndrom und bakterielle Fehlbesiedlung

Die Rolle der bakteriellen Fehlbesiedlung beim Reizdarmsyndrom ist in neueren Studien kontrovers diskutiert worden (Vanner 2008; Majewski & McCallum

2007; Gasbarrini et al. 2007; Quigley 2007a; Posserud et al. 2007; Madrid et al. 2007; Lupascu et al. 2005; Parry et al. 2003; Hasler 2003). Die mit H₂-Atemtests ermittelte Prävalenz beim Reizdarmsyndrom liegt zwischen 38 und 84% (Posserud et al. 2007). Posserud et al. (2007) konnten jedoch mit einer großen Studie mit 162 Reizdarmpatienten zeigen, dass bei Diagnosestellung mit jejunalen Kulturen die Prävalenz der bakteriellen Fehlbesiedlung nur 4% beträgt und sich nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet. Bei den Arbeiten mit hohen Prävalenzen sind oft H₂-Atemtest mit Lactulose anstelle von Glukose verwendet worden. Der Lactulose-H₂-Atemtest wird inzwischen nicht mehr zur Diagnose der bakteriellen Fehlbesiedlung empfohlen. Ein frühzeitiger H₂-Anstieg im Lactulose-H₂-Atemtest mit zwei Gipfeln kann ein Hinweis auf eine bakterielle Fehlbesiedlung sein. Jedoch kann er auch durch unterschiedliche Passagezeiten bedingt sein. Da aber im Glukose-H₂-Atemtest jeder Anstieg pathologisch ist, ist dieser deutlich genauer als der Atemtest mit Lactulose. Quigley (2007a) hält die postulierte Häufung der bakteriellen Fehlbesiedlung gar für eine „Fata Morgana“, bedingt durch diagnostische Mängel, Patientenselektion und Symptomüberlappungen von Reizdarmsyndrom und bakterieller Fehlbesiedlung. Die aus der hier vorliegenden Arbeit hervorgehenden Zahlen zeigen, dass die Prävalenz der bakteriellen Fehlbesiedlung beim Reizdarmsyndrom sogar mit 13,4% deutlich niedriger ist als bei Patienten, die nicht die Rom III-Kriterien erfüllen (21,2,%). Die bakterielle Fehlbesiedlung ist somit Differentialdiagnose und nicht Ursache des Reizdarmsyndroms.

6. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Chronische gastrointestinale Beschwerden werden häufig durch funktionelle gastrointestinale Erkrankungen (FGIE) verursacht, die nach den aktuellen Rom III-Kriterien anhand spezifischer Symptom- und Befundkonstellationen unterschiedlichen Diagnosen, unter anderem dem Reizdarmsyndrom (RDS) zugeordnet werden können. Ziel der Arbeit war es, die Häufigkeit der einzelnen FGIE anhand der Rom-III-Kriterien Symptombasiert zu erfassen bei Patienten, die wegen derartiger Beschwerden eine gastroenterologische Abklärung erhalten. Mithilfe spezialisierter Funktionsdiagnostik sollten zudem potentielle Zusammenhänge zwischen FGIE und typischen Differentialdiagnosen untersucht werden. **Methodik:** Für diese Arbeit wurde der in Englisch publizierte Rom III-Fragebogen ins Deutsche übersetzt, validiert und an einem Kollektiv von 255 Patienten mit chronischen gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt. Die Patienten beantworteten zusätzlich standardisierte Fragen, unter anderem zu Voroperationen und Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Zudem erhielt jeder Patient mindestens eine der folgenden Untersuchungen: Laktose-, Fruktose-, Sorbitol-, Laktitol- oder Glukose-H₂-Atemtest, ¹³C-Atemtest mit gemischten Triglyceriden oder ¹³C-Oktansäure-Atemtest. Zur automatisierten Auswertung und statistischen Analyse wurde eine Datenbank entwickelt. **Ergebnisse:** 1) 95% der Patienten des untersuchten Kollektivs erfüllen die Symptomkriterien für mindestens eine FGIE nach Rom-III, insbesondere 62% die eines RDS und 58% die einer funktionellen Dyspepsie (FD). Überschneidungen insbesondere zwischen diesen beiden, aber auch zwischen anderen anhand ihrer Symptome diagnostizierten FGIE sind häufig. 2) Nur ein Patient mit den Symptomen einer FD erfüllt die Kriterien für die durch Rom III neu definierte Subgruppe „epigastrisches Schmerzsyndrom“. 3) Nur bei 50% der Patienten, die eine Milchunverträglichkeit angeben, lässt sich eine Laktosemalabsorption mittels H₂-Atemtest sichern. Die anamnestische Milchunverträglichkeit ist aber signifikant mit dem RDS assoziiert. 4) Eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms ist nicht gehäuft mit der Diagnose RDS assoziiert, aber mit sämtlichen gastrointestinalen Vor-Operationen einschließlich Appendektomie und Cholezystektomie. **Schlussfolgerung:** Die validierte Übersetzung des Rom-III-Fragebogens einschließlich Auswertelgorithmen kann für den klinischen Einsatz sowie für weitere Studien bei Patienten mit FGIE von Nutzen sein. FGIE scheinen in dem untersuchten Patientenkollektiv außerordentlich häufig zu sein, viele Patienten weisen die Symptome mehrerer FGIE nach Rom III auf. Die neu eingeführten Subgruppen der funktionellen Dyspepsie scheinen aber eine eher artifizielle Einteilung darzustellen. Eine anamnestische Milchunverträglichkeit findet sich gehäuft bei RDS, ist aber kein sicherer Hinweis auf eine Laktoseintoleranz. Gastrointestinale Voroperationen erhöhen das Risiko einer bakteriellen Fehlbesiedlung, auch wenn sie keine mechanische Barrierestörung des oralen oder aboralen Dünndarmendes induzieren.

7. Literaturverzeichnis

- Agréus L, Svärdsudd K, Nyren O, Tibblin G** (1995) Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: Overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 109 (3): 671-80.
- Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G** (2001) Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 96 (10): 2905-14.
- Bolling-Sternevald E, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Talley NJ, Junghard O, Agréus L** (2008) Do gastrointestinal symptoms fluctuate in the short-term perspective? The kalixanda study. *Dig Dis* 26 (3): 256-63.
- Born P** (2007) Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol* 13 (43): 5687-91.
- Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A, Wainsten JP, Fagnani F** (2007) Irritable bowel syndrome in france: Quality of life, medical management, and costs: The encoli study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 (12): 1097-103.
- Carvalho RV, Lorena SL, de Souza Almeida JR, Mesquita MA** (2009) Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. *Dig Dis Scidoi*:10.1007/s10620-008-0698-8.
- Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P, Malagelada JR** (2010) Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8 (7): 581-6.
- Caspary W, Stein J** (2006) Bakterielle Überbesiedlung. In: *Infektiologie des Gastrointestinaltraktes*. Caspary W, Kist M, Stein J (Hrg.). Springer, Hamburg, New York, 277-85
- Chang JY, Locke GR, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ** (2010) Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 105 (4): 822-32.

- Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, Sperber AD** (2006) Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 130 (5): 1435-46.
- Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS** (2008) Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 42 (3): 233-8.
- Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, et al** (2004) Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126 (7): 1657-64.
- Corlew-Roath M, Di Palma JA** (2009) Clinical impact of identifying lactose maldigestion or fructose malabsorption in irritable bowel syndrome or other conditions. *South Med J* doi:10.1097/SMJ.0b013e3181b64c7f.
- Dapoigny M, Stockbrugger RW, Azpiroz F, Collins S, Coremans G, Müller-Lissner S, Oberndorff A, et al** (2003) Role of alimentation in irritable bowel syndrome. *Digestion* 67 (4): 225-33.
- Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R** (2006) Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 25 (6): 514-22.
- Drossman DA** (2006) The functional gastrointestinal disorders and the rome III process. *Gastroenterology* 130 (5): 1377-90.
- Feinle-Bisset C, Horowitz M** (2006) Dietary factors in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 18 (8): 608-18.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, et al** (2007) Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 102 (11): 2520-8.
- Fernández-Bañares F, Esteve M, Viver JM** (2009) Fructose-Sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 11 (5): 368-74.

- Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J** (2006) Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: A pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 25 (5): 824-31.
- Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, Gasbarrini G** (2007) Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment. *Dig Dis* 25 (3): 237-40.
- Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hielen MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G** (1993) Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104 (6): 1640-7.
- Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV** (2003) Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: Evidence for an inflammatory component? *Gut* 52 (1): 91-3.
- Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Tache Y, Wood JD** (2006) Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. *Gastroenterology* 130 (5): 1391-411.
- Gwee KA, Chua AS** (2006) Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J Gastroenterol* 12 (17): 2708-12.
- Halder SL, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ** (2007) Natural history of functional gastrointestinal disorders: A 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 133 (3): 799-807.
- Hasler WL** (2003) Lactulose breath testing, bacterial overgrowth, and IBS: Just a lot of hot air? *Gastroenterology* 125 (6): 1898-900; discussion 1900.
- Hasler WL, Schoenfeld P** (2003) Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 17 (8): 997-1005.
- Holtmann G, Goebell H, Talley NJ** (1994) Dyspepsia in consulters and non-consulters: Prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 6 (10): 917.

- Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, Zotz R, Talley NJ** (2004) G-Protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 126 (4): 971-9.
- Hotoleanu C, Popp R, Trifa AP, Nedelcu L, Dumitrascu DL** (2008) Genetic determination of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 14 (43): 6636-40.
- Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, G, Layer P** (1999) Konsensusbericht: Reizdarmsyndrom - Definition, Diagnosesicherung, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. Konsensus der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 37 (8): 685-700.
- Hotz J, Madisch A** (2001) Reizdarmsyndrom (RDS) - was ist diagnostisch und therapeutisch möglich und nützlich? *Dtsch Med Wochenschr* 126 Suppl 1:S28-37.
- Husebye E** (2005) The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 51 Suppl 1:1-22.
- Jeong JJ, Choi MG, Cho YS, Lee SG, Oh JH, Park JM, Cho YK, et al** (2008) Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population. *World J Gastroenterol* 14 (41): 6388-94.
- Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M** (2006) Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: A matched cohort study using the general practice research database. *Aliment Pharmacol Ther* 24 (5): 879-86.
- Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T** (2010) Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 25, 1151-56.
- Keller J, Bruckel S, Jahr C, Layer P** (2011) A modified ¹³C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas* [Online im Internet.] URL:

http://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/publishahead/A_Modified_13C_Mixed_Triglyceride_Breath_Test.99578.aspx [Stand: 11.09.2011]

- Keller J, Fliegner-Baia M, Layer P** (2002) Physical activity alters normal values of the “european standard” ¹³c-octanoic acid breath test. *Gut* 51 (Suppl III): A136.
- Keller J, Franke A, Storr M, Wiedbrauck F, Schirra J** (2005) Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. *Z Gastroenterol* 43 (9): 1071-90.
- Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EM, Smout AJ** (2006) Applied principles of neurogastroenterology: Physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 130 (5): 1412-20.
- Kennedy TM, Jones RH** (2000) Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 87 (12): 1658-63.
- Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W** (1984) A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 87 (1): 1-7.
- Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, et al** (2008) Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 103 (8): 2031-5.
- Layer P, Rosien U, Berg T, Alm M** (2008) *Praktische Gastroenterologie*. Elsevier, Urban & Fischer.
- Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F** (2006) Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 130 (5): 1447-58.
- Lisker R, Solomons NW, Pérez Briceño R, Ramírez Mata M** (1989) Lactase and placebo in the management of the irritable bowel syndrome: A double-blind, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 84 (7): 756-62.

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC** (2006) Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130 (5): 1480-91.
- Longstreth GF, Yao JF** (2004) Irritable bowel syndrome and surgery: A multivariable analysis. *Gastroenterology* 126 (7): 1665-73.
- Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, Flore R, et al** (2005) Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: A prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 22 (11-12): 1157-60.
- Madrid AM, Defilippi C C, Defilippi G C, Slimming A J, Quera P R** (2007) Small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional gastrointestinal diseases. *Rev Med Chil* 135 (10): 1245-52.
- Majewski M, McCallum RW** (2007) Results of small intestinal bacterial overgrowth testing in irritable bowel syndrome patients: Clinical profiles and effects of antibiotic trial. *Adv Med Sci* 52:139-42.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF** (1978) Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 2 (6138): 653-4.
- Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA** (2002) Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol* 97 (1): 104-8.
- Minocha A, Johnson WD, Wigington WC** (2008) Prevalence of abdominal and pelvic surgeries in patients with irritable bowel syndrome: Comparison between caucasian and african americans. *Am J Med Sci* 335 (2): 82-8.
- Mönnikes H, van der Voort I** (2010) Funktionelle Dyspepsie. *Gastroenterologie Up2Date* 6 (04): 245-63.
- Müller-Lissner SA, Bollani S, Brummer RJ, Coremans G, Dapoigny M, Marshall JK, Muris JW, et al** (2001) Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in europe and north america. *Digestion* 64 (3): 200-4.
- Müller-Lissner SA, Pirk O** (2002) Irritable bowel syndrome in germany. A cost of illness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14 (12): 1325-1329.

- Neal KR, Hebden J, Spiller R** (1997) Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: Postal survey of patients. *BMJ* 314 (7083): 779-.
- O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW** (1990) Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 300 (6722): 439-40.
- Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO** (2001) Irritable bowel syndrome: Is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13 (3): 219-25.
- Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare MR** (2003) Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 98 (9): 1970-5.
- Payne S** (2004) Sex, gender, and irritable bowel syndrome: Making the connections. *Gend Med* 1 (1): 18-28.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC** (2000) Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 95 (12): 3503-3506. Web.
- Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M** (2007) Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 56 (6): 802-8.
- Quigley EM** (2007a) Bacteria: A new player in gastrointestinal motility disorders--infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 36 (3): 735-48, xi.
- Quigley EM** (2007b) Bacterial flora in irritable bowel syndrome: Role in pathophysiology, implications for management. *J Dig Dis* 8 (1): 2-7.
- Richter JE** (1991) Dyspepsia: Organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 26 (S182): 11-16.

- Rome Foundation** (2006) Diagnostic Questionnaire for the Adult Functional GI Disorders (Including Alarm Questions) and Scoring Algorithm. 2007 (20.09.2007).
- Simrén M, Stotzer PO** (2006) Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 55 (3): 297-303.
- Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Björnsson ES** (2001) Food-Related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 63 (2): 108-15.
- Sperber AD, Shvartzman P, Friger M, Fich A** (2007) A comparative reappraisal of the rome II and rome III diagnostic criteria: Are we getting closer to the 'true' prevalence of irritable bowel syndrome? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19 (6): 441-7.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.)** (2006) Datenreport 2006. Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland. Bonn.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G** (2004) Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 127 (4): 1239-55.
- Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, Janssens J** (2002) Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 122 (7): 1738-47.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V** (2006) Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 130 (5): 1466-79.
- Thompson WG** (2006) The road to rome. *Gastroenterology* 130 (5): 1552-6.
- Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W** (1989) Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 2 (92-95).
- Tolliver BA, Jackson MS, Jackson KL, Barnett ED, Chastang JF, DiPalma JA** (1996) Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel? *J Clin Gastroenterol* 23 (1): 15-7.

- Uz E, Türkay C, Aytac S, Bavbek N** (2007) Risk factors for irritable bowel syndrome in turkish population: Role of food allergy. *J Clin Gastroenterol* 41 (4): 380-3.
- van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB** (2008) Functional dyspepsia: Not all roads seem to lead to rome. *J Clin Gastroenterol*doi:10.1097/MCG.0b013e31815591f7.
- Vanner S** (2008) The small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome hypothesis: Implications for treatment. *Gut* 57 (9): 1315-21.
- Vernia P, Marinaro V, Argnani F, Di Camillo M, Caprilli R** (2004) Self-Reported milk intolerance in irritable bowel syndrome: What should we believe? *Clin Nutr* 23 (5): 996-1000.
- Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, Bilotta T, Frieri G** (1995) Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long-term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol* 27 (3): 117-21.
- Vesa TH, Seppo LM, Marteau PR, Sahi T, Korpela R** (1998) Role of irritable bowel syndrome in subjective lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 67 (4): 710-5.
- Wang A, Liao X, Xiong L, Peng S, Xiao Y, Liu S, Hu P, Chen M** (2008) The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC gastroenterology* (8): 43.
- WHO**. Global Database on Body Mass Index [Online im Internet.] URL: <http://apps.who.int/bmi/> [Stand: 31.08.2009].

9. Anhang

9.1. Übersicht über die Rom-III-Klassifikation funktioneller Erkrankungen

- A. Functional esophageal disorders
 - A1. Functional heartburn
 - A2. Functional chest pain of presumed esophageal origin
 - A3. Functional dysphagia
 - A4. Globus
- B. Functional gastroduodenal disorders
 - B1. Functional dyspepsia
 - B1a. Postprandial distress syndrome
 - B1b. Epigastric pain syndrome
 - B2. Belching disorders
 - B2a. Aerophagia
 - B2b. Unspecified excessive belching
 - B3. Nausea and vomiting disorders
 - B3a. Chronic idiopathic nausea
 - B3b. Functional vomiting
 - B3c. Cyclic vomiting syndrome
 - B4. Rumination syndrome in adults
- C. Functional bowel disorders
 - C1. Irritable bowel syndrome
 - C2. Functional bloating
 - C3. Functional constipation
 - C4. Functional diarrhea
 - C5. Unspecified functional bowel disorder
- D. Functional abdominal pain syndrome
- E. Functional gallbladder and Sphincter of Oddi (SO) disorders
 - E1. Functional gallbladder disorder
 - E2. Functional biliary SO disorder
 - E3. Functional pancreatic SO disorder
- F. Functional anorectal disorders
 - F1. Functional fecal incontinence
 - F2. Functional anorectal pain
 - F2a. Chronic proctalgia
 - F2a1. Levator ani syndrome
 - F2a2. Unspecified functional anorectal pain
 - F2b. Proctalgia fugax
 - F3. Functional defecation disorders
 - F3a. Dyssynergic defecation
 - F3b. Inadequate defecatory propulsion (Drossman 2006)

9.2 Patientenfragebogen

ISRAELITISCHES



KRANKENHAUS

Fragebogen zur Erfassung und Zuordnung von funktionellen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes

(Deutsche Übersetzung des Rom III-Fragebogens, Quelle: www.romcriteria.org)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, dieser Fragebogen soll uns helfen, Ihre Beschwerden im Magen-Darm-Trakt besser zu verstehen und sie unter Zusammenschau mit anderen Untersuchungsergebnissen besser einordnen zu können. Das Ausfüllen dieses Fragebogens dauert ca. 15 min. Sie werden feststellen, daß auch Beschwerden abgefragt werden, die Sie eventuell noch nie gehabt haben. Manchmal werden Sie dann gebeten, die Folgefragen zu dem Bereich zu überspringen und zu den Fragen des nächsten Beschwerdekomples weiterzugehen. Wenn Sie sich bei der Beantwortung einiger Fragen nicht sicher sind oder sich nicht genau erinnern können, antworten Sie bitte einfach so gut Sie eben können.

Wir danken Ihnen sehr für Ihre Zeit und Mühe.

Name: _____ Vorname: _____ Datum des

Ausfüllens: _____

Geburtsdatum: _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

Vor- oder

Begleiterkrankungen: _____

Zurückliegende

Operationen: _____

Erkrankungen in der

Familie: _____

Derzeitige

Medikamente: _____

Nikotinkonsum: __ja (Menge: _____), __ nein (___nie, oder: zuletzt vor
_____)

Was sind Ihre Hauptbeschwerden?

**Bekommen Sie Bauchbeschwerden nach Genuß folgender Nahrungsmittel
(zutreffendes bitte ankreuzen)?**

Hülsenfrüchte: ___ **Kohlgemüse:** ___ **Zwiebeln:** ___ **Paprika:** ___
Frittiertes/Gebratenes: ___ **Geräuchertes:** ___ **Milchprodukte:** ___ **Kaffee:** ___
Starke Gewürze: ___ **Süßspeisen:** ___ **Früchte:** ___ **Knoblauch:** ___
Kohlensäure: ___ **Alkohol:** ___
Sonstiges: _____, und zwar _____

Bitte die zutreffende Antwort ankreuzen:

Symptome der Speiseröhre		
1) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten das Gefühl einen Kloß, Fremdkörper oder sonst etwas in Ihrer Kehle stecken zu haben?	<input type="checkbox"/> 0 =niemals <input type="checkbox"/> 1 =Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 =1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 4
2) Haben Sie dieses Gefühl seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
3) Haben Sie dieses Gefühl zwischen den Mahlzeiten (wenn Sie nichts essen)?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
4) Tut Ihnen das Schlucken weh, wenn Sie essen oder trinken?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
5) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Schmerzen oder Unwohlsein in der Mitte des Brustkorbs (nicht im Zusammenhang mit Herzerkrankungen)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 8
6) Haben Sie diese Schmerzen im Brustkorb seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
7) Wenn Sie diese Schmerzen im Brustkorb hatten, wie oft hat es sich wie ein Brennen angefühlt?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
8) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Sodbrennen (ein brennendes Unwohlsein oder ein brennender Schmerz im Brustkorb)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 10
9) Haben Sie das Sodbrennen	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	

seit mindestens 6 Monaten?		
10) Wie oft blieb in den letzten 3 Monaten Essen oder Trinken nach dem Schlucken stecken oder rutschte nur langsam hinunter durch die Speiseröhre?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 13
11) War das Gefühl, dass Essen oder Trinken stecken geblieben ist, mit Sodbrennen verbunden?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
12) Haben Sie dieses Problem seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
13) Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 3 Monaten unangenehm voll nach einer Mahlzeit von normaler Größe?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 15
14) Haben Sie dieses unangenehme Völlegefühl nach dem Essen seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
15) Wie oft waren Sie in den letzten 3 Monaten nicht in der Lage, eine Mahlzeit normaler Größe aufzuessen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 17
16) Haben Sie die Schwierigkeit, eine Mahlzeit normaler Größe aufzuessen, seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	

Magen-Darm-Symptome		
17) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Schmerzen oder Brennen in der Mitte Ihres Bauches (oberhalb des Nabels, aber nicht im Brustkorb)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 26
18) Haben Sie diese Schmerzen oder dieses Brennen seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
19) Ist dieser Schmerz oder dieses Brennen am gleichen Tag aufgetaucht und wieder komplett verschwunden?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
20) Wie stark war dieser Schmerz oder dieses Brennen in der Mitte Ihres Bauches oberhalb des Nabels normalerweise?	<input type="checkbox"/> 1 = sehr leicht <input type="checkbox"/> 2 = leicht <input type="checkbox"/> 3 = mäßig <input type="checkbox"/> 4 = stark <input type="checkbox"/> 5 = sehr stark	
21) Wurde dieser Schmerz oder dieses Brennen beeinflusst durch Essen?	<input type="checkbox"/> 0 = nicht durch Essen beeinflusst <input type="checkbox"/> 1 = stärkerer Schmerz nach dem Essen <input type="checkbox"/> 2 = weniger Schmerz nach dem Essen	
22) Haben Antazida (Medikamente zur Unterdrückung der Magensäure) den Schmerz oder das Brennen gelindert?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten oder solche Medikamente bisher nie probiert <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
23) Hat sich der Schmerz oder das Brennen üblicherweise nach dem Stuhlgang oder dem Entweichen von Luft gebessert oder sogar aufgehört?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
24) Wenn dieser Schmerz oder das Brennen anfang, hatten Sie dann üblicherweise eine Änderung in der	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	

Anzahl an Stuhlgängen (entweder mehr oder weniger)?		
25) Wenn dieser Schmerz oder das Brennen anfang, hatten Sie dann für gewöhnlich härteren oder weicheren Stuhl?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
26) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten störende Übelkeit?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 28
27) Hat diese Übelkeit vor mehr als 6 Monaten angefangen?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
28) Wie oft mussten Sie sich in den letzten 3 Monaten übergeben?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 33
29) Müssen Sie bereits seit mindestens 6 Monaten erbrechen?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
30) Führten Sie bei sich selbst Erbrechen herbei?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
31) Hatten Sie im letzten Jahr Erbrechen, das in jeweils kurzen Episoden von wenigen Tagen auftrat und wieder aufhörte?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 33
32) Hatten Sie mindestens 3 solcher Episoden während des letzten Jahres?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
33) Wie oft sind in den letzten 3 Monaten Speisereste	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt

zurück in den Mund gekommen?	<input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	weiter zur Frage 39
------------------------------	---	---------------------

34) Hatten Sie dieses Problem bereits während der letzten 6 Monate oder länger?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
35) Wenn Speisereste zurück in Ihren Mund gekommen sind, sind sie für gewöhnlich für eine Weile in Ihrem Mund verblieben, bevor Sie sie geschluckt oder ausgespuckt haben?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
36) Mussten Sie würgen, bevor die Speisereste in Ihren Mund gekommen sind?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
37) Wenn Speisereste zurück in den Mund gekommen sind, wie oft mussten Sie erbrechen oder spürten Übelkeit?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
38) Endete das Zurückkommen von Speiseresten in den Mund, wenn sie säuerlich oder sauer wurden?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
39) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten störendes Aufstoßen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 41
40) Hat dieses störende Aufstoßen vor mehr als 6 Monaten angefangen?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
41) Wie häufig hatten Sie in den letzten drei Monaten Schmerzen oder Unwohlsein irgendwo in	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 52

Ihrem Bauch?	<input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	
42) Hatten Sie ausschließlich Schmerzen (nicht Unwohlsein oder eine Mischung aus Schmerz und Unwohlsein)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
43) Für Frauen: Traten diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein ausschließlich während Ihrer Regelblutung auf?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja <input type="checkbox"/> 2 = Trifft nicht zu, da keine Regelblutung auftritt (z.B. bei Frauen in der Menopause oder nach Gebärmutterentfernung oder generell bei Männern)	
44) Wenn Sie diese Schmerzen hatten, wie häufig haben diese Sie in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt (z.B. Arbeit, Haushalt, soziale Aktivitäten)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
45) Haben Sie diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein seit mindestens 6 Monaten?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
46) Wie oft haben sich diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein gebessert oder gar aufgehört, nachdem Sie eine Stuhlentleerung hatten?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
47) Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, hatten Sie dann häufiger Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
48) Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, hatten Sie dann seltener Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
49) Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, wie oft war Ihr Stuhlgang dann	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	

weicher/flüssiger?		
50) Wenn diese Schmerzen oder dieses Unwohlsein angefangen haben, wie oft war Ihr Stuhlgang dann fester/härter?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
51) Wie häufig ließ sich dieser Schmerz oder dieses Unwohlsein durch Bewegen oder Ändern der Körperhaltung bessern?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
52) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten weniger als 3 (also 0-2) Stuhlgänge in der Woche?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
53) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten harten oder klumpigen Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal (ca. 25% der Zeit) <input type="checkbox"/> 2 = häufig (ca. 50% der Zeit) <input type="checkbox"/> 3 = meistens (ca. 75% der Zeit) <input type="checkbox"/> 4 = immer (100 % der Zeit)	
54) Wie oft mussten Sie in den letzten 3 Monaten stark pressen während Ihres Stuhlgangs?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
55) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten nach dem Stuhlgang das Gefühl, Ihr Stuhl sei nicht komplett entleert?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
56) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten beim Stuhlgang das Gefühl, der Stuhl könne nicht entleert werden (so als wäre er z.B. blockiert)?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	
57) Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten beim Stuhlgang mit der Hand nachgeholfen, um den Stuhl zu entleeren (z.B. durch äußeres Pressen im Bereich	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3 = meistens <input type="checkbox"/> 4 = immer	

des Beckenbodens oder durch Ausräumen des Stuhls mit den Fingern?)		
58) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Schwierigkeiten, während der Stuhlentleerung den Beckenboden zu entspannen, um den Stuhl herauszulassen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
59) Haben irgendwelche dieser Verstopfungs-Symptome der obigen Fragen 52-58 vor mehr als 6 Monaten angefangen?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
60) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten mindestens 4x Stuhlgang pro Tag?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
61) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten losen, weichen oder flüssigen Stuhlgang?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal (ca. 25% der Zeit) <input type="checkbox"/> 2 = häufig (ca. 50% der Zeit) <input type="checkbox"/> 3= meistens (ca. 75% der Zeit) <input type="checkbox"/> 4= immer (100 % der Zeit)	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zur Frage 64
62) Waren in den letzten 3 Monaten mindestens dreiviertel (3/4) Ihrer Stuhlgänge weich oder flüssig?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
63) Haben Ihre Stuhlgänge vor mehr als 6 Monaten begonnen, lose, weich oder flüssig zu sein?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
64) Wie oft mussten Sie in den letzten 3 Monaten eilig zur Toilette rennen, um den Stuhl zu entleeren?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
65) Wie häufig war in den letzten 3 Monaten Schleim in Ihrem Stuhl?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
66)	<input type="checkbox"/> 0 = niemals	→ Falls 0 =

<p>Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Blähungen oder einen aufgetriebenen Leib?</p>	<p><input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag</p>	<p>niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 68</p>
<p>67) Haben Ihre Symptome der Blähungen oder des aufgetriebenen Leibes vor mehr als 6 Monaten begonnen?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja</p>	

Symptome der Gallenblase oder der Bauchspeicheldrüse		
68) Wie oft hatten Sie in den letzten 6 Monaten einen gleichmäßigen Schmerz in der Mitte oder der rechten Seite des Oberbauches?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 75
69) Dauerte dieser Schmerz 30 Minuten oder länger?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
70) Steigerte sich dieser Schmerz auf ein gleichförmiges, heftiges Niveau?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
71) Ist dieser Schmerz zwischen den Schmerzanfällen komplett verschwunden?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
72) Hinderte der Schmerz Sie an Ihren täglichen Aktivitäten oder mussten Sie dringend einen Arzt aufsuchen oder in die Notaufnahme zu gehen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
73) Ist bei Ihnen die Gallenblase entfernt worden?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 75
74) Wie oft hatten Sie diesen Schmerz, seit Ihre Gallenblase entfernt worden ist?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	

Symptome im Rektum oder Analkanal		
75) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten versehentlich Abgang von flüssigem oder festem Stuhl?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 78
76) Wenn dieser versehentliche Stuhlabgang in den letzten 3 Monaten auftrat, welche Menge ist dann ungefähr abgegangen?	<input type="checkbox"/> 1 = Kleine Menge (nur Verschmutzung der Wäsche) <input type="checkbox"/> 2 = Mittlere Menge (mehr als einfache Verschmutzung, aber weniger als eine ganze Stuhlentleerung) <input type="checkbox"/> 3 = Große Menge (eine ganze Stuhlentleerung)	
77) Wenn dieser versehentliche Stuhlabgang <i>im letzten Jahr</i> auftrat, welche Konsistenz hatten die versehentlich abgehenden Stühle?	<input type="checkbox"/> 1 = Nur Flüssigkeit/Schleim <input type="checkbox"/> 2 = Nur Stuhl <input type="checkbox"/> 3 = Sowohl Flüssigkeit/Schleim als auch Stuhl	
78) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Beschwerden, Schmerzen oder Druck im Bereich des Afters (Anus) oder Enddarms (Rektum), wenn Sie keinen Stuhlgang hatten?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals <input type="checkbox"/> 1 = Weniger als 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 2 = 1 Tag im Monat <input type="checkbox"/> 3= 2 bis 3 Tage im Monat <input type="checkbox"/> 4= 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 5= Mehr als 1 Tag in der Woche <input type="checkbox"/> 6= Jeden Tag	→ Falls 0 = niemals, gehen Sie bitte direkt weiter zu Frage Nr. 82
79) Wie lange dauerten diese Beschwerden, dieser Schmerz oder dieser Druck an?	<input type="checkbox"/> 1 = Von Sekunden bis zu 20 Minuten und verschwand anschließend komplett <input type="checkbox"/> 2 = Mehr als 20 Minuten bis zu mehreren Tagen oder länger	
80) Ist der Schmerz im Bereich des Afters (Anus) oder des Enddarms (Rektum) am gleichen Tag aufgetaucht und wieder komplett verschwunden?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
81) Hat der Schmerz im Bereich des Afters (Anus) oder des Enddarms (Rektum) vor mehr als 6 Monaten angefangen	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	

Andere Fragen		
82) Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten Blut im Stuhl bemerkt?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
83) Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten schwarzen Stuhl bemerkt?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
84) Wie häufig haben Sie in den letzten 3 Monaten Blut erbrochen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
85) Hat Ihnen Ihr Arzt gesagt, dass Sie eine Anämie haben (zu wenig rote Blutkörperchen oder niedriger Eisengehalt)? (Für Frauen: Nicht Folge der Monatsblutungen)	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
86) Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten an verschiedenen Tagen bei sich Temperaturen über 38°C gemessen	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
87) Haben Sie in den letzten Monaten ohne Absicht mehr als 4,5 kg Körpergewicht verloren?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
88) Wenn Sie über 50 sind, hatten Sie vor kurzem eine bedeutende Veränderung in Ihren Stuhlgewohnheiten (Änderung in Bezug auf Häufigkeit oder Konsistenz)?	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja <input type="checkbox"/> 3 = trifft nicht zu	

89) Haben Sie Eltern oder Geschwister, die eine der folgenden Krankheiten haben oder hatten:		
89.1) Speiseröhrenkrebs, Magenkrebs oder Dickdarmkrebs	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
89.2) Colitis ulcerosa oder Morbus Krohn	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
89.3) Zöliakie/einheimische Sprue	<input type="checkbox"/> 0 = nein <input type="checkbox"/> 1 = ja	
90) Wie oft litten Sie in den letzten 3 Monaten unter dauerhafter oder sich verschlechternder Heiserkeit?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
91) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten dauerhafte oder sich verschlechternde Schmerzen im Hals oder Rachen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
92) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Brustschmerzen unter körperlicher Anstrengung oder Brustschmerzen, die mit Problemen am Herzen einhergehen?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	
93) Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten Schluckbeschwerden?	<input type="checkbox"/> 0 = niemals oder selten <input type="checkbox"/> 1 = manchmal <input type="checkbox"/> 2 = häufig <input type="checkbox"/> 3= meistens <input type="checkbox"/> 4= immer	

10. Danksagung

Anderer Leute Sachen ordnen ist nicht ratsam, sagt ein Sprichwort aus Kamerun. Schön, dass dies einige für mich sehr wichtige Menschen nicht so sahen und mir stattdessen uneigennützig Rat und Unterstützung bei meiner Doktorarbeit gaben. Bei Ihnen möchte ich mich hier bedanken.

Zunächst insbesondere bei Frau Dr. med. Viola Andresen in der Rolle meiner direkten Betreuerin. Sie hat meine Arbeit ausdauernd und fachlich exzellent begleitet und war immer für Fragen offen. Ihre professionelle Anleitung und ihr großes Interesse am gewählten Thema waren mitentscheidend für die Fertigstellung der Doktorarbeit.

Dann bei meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Jutta Keller. Vor allen Dingen auch für die ausführliche und wertvolle Überarbeitung während der Schlusskorrektur der Arbeit. Sie war immer gern auch zu komplizierten Themenstellungen verfügbar und hat im Dissertationszeitraum mit wichtigen Impulsen und Ideen zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ferner bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Layer dafür, dass er mir die Bearbeitung des Themas meiner Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik des Israelitischen Krankenhauses ermöglicht hat. Und natürlich bei dem gesamten Team des gastroenterologischen Funktionslabors des Krankenhauses, deren Mitglieder mich in der Phase der klinischen Datenerhebung tatkräftig unterstützt haben.

Und - last but not least - bei meinen Eltern und meiner Familie für ihre Unterstützung und Förderung in meinem bisherigen Leben, während des ganzen Studiums sowie bei dieser Arbeit. Schließlich danke ich Emmy Lou für Rückhalt, Geduld und Unterstützung jeglicher Art.

11. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: