Aus der Klinik und Poliklinik II - Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München Vorstand: Direktor Prof. Dr. J. Mayerle

Unerkannte Fruktose-Malabsorption als Co-Faktor des Reizdarmsyndroms mit besonderem Hinblick auf das Mikrobiom

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sophia Thorer

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Storr

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Matthias Kappler

Dekan:

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

17.11.2022

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Ab	bildı	ungsve	rzeichnis	V
Ta	belle	nverze	eichnis	VI
W	as ist	neu? -	- Zusammenfassung	VII
1	Ein	leitun	g	1
			rgrund und Zielsetzung	
2	Ma	terial	und Methoden	3
	2.1	System	matischer Review	3
	2.2	Kriter	rien systematischer Review	3
3	Erg	gebniss	se	5
	3.1	Präva	lenz	5
		3.1.1	Prävalenz Fruktose-Malabsorption	5
		3.1.2	Prävalenz Reizdarmsyndrom	6
		3.1.3	Prävalenz Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom	8
	3.2	Klinis	sche Studien	9
		3.2.1	Bei Fruktoseintoleranz	9
		3.2.2	Bei Reizdarmsyndrom	12
	3.3	Frukt	ose-Malabsorption als Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms	15
		3.3.1	Einfluss auf Symptome	15
		3.3.2	Effekte einer fruktosereichen Ernährung	17
		3.3.3	Effekte einer fruktosearmen Ernährung	19
		3.3.4	Diätische Behandlung der Fruktose-Malabsorption bei Reizdarmsyndro	m21
	3.4	Verän	nderungen der Darmflora durch Fruktose & FODMAPs	23
		3.4.1	Fruktose- & FODMAP-reiche Ernährung	24
		3.4.2	Fruktose-/FODMAP-arme Ernährung	26
4	Dis	kussio	n	31
	4.1	Reizd	armsyndrom	31
		4.1.1	Definition, Epidemiologie, Klinik	31
	4.2	Frukte	oseintoleranz	31
		4.2.1	Epidemiologie	31

Inhaltsverzeichnis

		4.2.2	Pathogenese: Welche Faktoren spielen eine mögliche Rolle?	.32
		4.2.3	Klinik & Diagnostik	.34
	4.3	Mikrol	oiom	. 36
		4.3.1	Allgemeines, Aufbau eines gesunden Mikrobioms/Was definiert ein	
			"gesundes" Mikrobiom?	.36
		4.3.2	Veränderungen Mikrobiom bei Reizdarmsyndrom	.38
		4.3.3	Klinische Folgen	.41
5	Spe	zielle D	Diskussion	. 42
	5.1	Stellen	wert von Fruktose im Zusammenhang mit Reizdarmsyndrom	. 42
		5.1.1	Diskussion der gefundenen klinischen Studiendaten/Ergebnisse	.42
	5.2	Stellen	wert von Fruktose und FODMAPs im Zusammenhang mit der Darmflora	. 44
		5.2.1	Diskussion der gefundenen klinischen Studiendaten/Ergebnisse	.45
		5.2.2	Was ist neu? 5 Fragen – 5 Antworten	.47
Lite	eratı	ırverze	ichnis	. 50
Eid	lessta	attliche	Erklärung	. 60
Dai	nksa	gung		. 61

Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Fruktose-Aufnahme im Bezug auf Übergewicht und Fettleibigkeit Textmarke nicht definiert.	. Fehler!
Abbildung 2:	Darstellung Fruktose-Malabsorption je Aufnahmemenge	6
Abbildung 3:	Die Flächen unter den Kurven der Wasserstoff- und Methankonzentrationen	9
Abbildung 4:	Fruktose-Transport durch das Darmepithel	10
Abbildung 5:	Symptombildung bei Fruktosemalabsorption	16
Abbildung 6:	Auswirkungen verschiedener Arten von Ernährung auf die Darmmikrobiota, die Schleimschicht und die Immunzellen	24
Abbildung 7:	Übersicht Änderungen des Mikrobioms durch Modifikation der Fruktose / FODMAP Aufnahme	27

Tabellenverzeichnis VI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kriterien	4
Tabelle 2:	Prävalenz in Bezug auf die geografische Lage	7
Tabelle 3:	Prävalenz Fruktose-Malabsorption	9
Tabelle 4:	Formen der Fruktoseintoleranz.	10
Tabelle 5:	Positiver Atemtest in Bezug auf die Dosis	11
Tabelle 6:	Studien zum Anteil der Patienten, die Nahrung als Auslöser ihrer Beschwerden vermuten	12
Tabelle 7:	Wirkung von Fruktose im Gastrointestinal-Trakt	13
Tabelle 8:	Ernährungsempfehlung	14
Tabelle 9:	Verbesserung der Reizdarmsyndrom Beschwerden durch Fruktose-/FODMAP-reduzierte Ernährung	15
Tabelle 10:	Klassische Symptomatik bei Fruktose-Malabsorption und Reizdarmsyndrom,	18
Tabelle 11:	Effekte einer fruktosereduzierten Diät	19
Tabelle 12:	Klinische Studien zur fruktose-/FODMAP-armen Ernährung	21
Tabelle 13:	Änderungen des Mikrobioms durch Modifikation der Fruktose-/FODMAP Aufnahme	27
Tabelle 14:	Bifidobacterium Übersicht	29
Tabelle 15:	Phylum Firmicutes Übersicht	30
Tabelle 16:	Studienübersicht der Prävalenzen bei 50 g Fruktose	32

Was ist neu? - Zusammenfassung

Was ist bekannt?

- Der steigende Konsum von Fruktose, über die physiologische Aufnahmekapazität hinaus, stellt unsere Darmflora vor neue Herausforderungen und führt zu unspezifischen Symptomen, die dem des Reizdarmsyndroms ähneln
- Unser Mikrobiom spielt eine essentielle Rolle sowohl im Hinblick auf unsere Gesundheit,
 als auch im Hinblick auf verschiedene Erkrankungen
- Sowohl ein erhöhter, als auch ein verminderter Fruktose-Konsum wirkt sich auf die Zusammensetzung unserer Darmflora aus und kann Symptome eines Reizdarmsyndroms verstärken

Was ist neu?

- Eine Fruktose-Malabsorption tritt vermutlich häufiger bei Patienten mit Reizdarmsyndrom auf als bei Gesunden. Besonders die Symptome treten schwerer und häufiger bei Patienten mit Reizdarmsyndrom auf
- Eine FODMAP-reduzierte Diät führt zur Verbesserung der Symptome bei Reizdarmsyndrom
- Die Ernährung und insbesondere FODMAP's führen zu einer veränderten mikrobiellen Besiedelung, einem veränderten Milieu und einer veränderten metabolischen Aktivität

Was könnte das bedeuten?

- Besonders bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sollte eine Fruktose-Malabsorption abgeklärt werden und als fester Bestandteil in das Therapiekonzept aufgenommen werden
- Die Modellierung des Mikrobioms weist neue Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen von Erkrankungen auf und dient darüber hinaus auch zur Aufrechterhaltung und/oder Optimierung des Gesunden

Einleitung 1

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Die physiologische Aufnahme von Fruktose ist begrenzt: Bis zu 25 g Fruktose können vom Darm ohne Konsequenzen aufgenommen werden. Dieser limitierten Kapazität steht ein steigender Konsum gegenüber, welcher abdominelle Beschwerden nach sich zieht. Folge ist eine Fruktose-Malabsorption, deren Auswirkungen eine Belastung für den Patienten darstellen. Die Symptome ähneln häufig den teilweise sehr unspezifischen Symptomen des Reizdarmsyndroms.

Besteht hier also ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Reizdarmsyndrom und einer Fruktose-Malabsorption? Kommt es vielleicht sogar zu einer erhöhten Prävalenz der Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom? Dieser Ansatzpunkt könnte neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung bedeuten und so einer Vielzahl von Patienten Linderung verschaffen. Die Ursachen des Reizdarmsyndroms sind nach wie vor nicht abschließend geklärt, aber die Fruktose-Malabsorption könnte einen wichtigen Katalysator der Symptomdynamik darstellen. So könnte eine unerkannte Fruktose-Malabsorption einen bedeutsamen Triggerfaktor für die Symptomatik darstellen. Dies könnte von großer Bedeutung für die zukünftige Diagnostik sein und so auch für die Therapie zukünftig mehr Optionen bieten.

Immer mehr in den Mittelpunkt der aktuellen Forschung rückt das Mikrobiom. Nicht nur die Zufuhr bestimmter Nahrungsmittel sorgt für Veränderungen im Mikrobiom.

Auch bei bestimmten Erkrankungen beobachtet man Unterschiede in der bakteriellen Besiedelung. Es ist von enormer Bedeutung ein gesundes Mikrobiom genauer zu definieren, um so Erkrankungen besser verstehen und therapieren zu können. Hier steht natürlich eine große Frage im Raum: Ist ein verändertes Mikrobiom Folge oder Ursache bestimmter Pathologien?

Betrachtet man den gesteigerten Fruktose-Konsum genauer, wirft dies natürlich auch Fragen auf:

Wie wirkt sich der steigende Fruktose-Konsum auf unsere Darmflora aus? Kommt es durch den vermehrten Konsum zu einer bakteriell veränderten Besiedelung, die letztlich in unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden resultiert? Diese könnten so wieder Triggerfaktoren des Reizdarmsyndroms darstellen.

Einleitung 2

Eine gezielte Modulierung des Mikrobioms könnte zukünftig die Lösung für verschiedene Krankheiten wie das Reizdarmsyndrom sein und darüber hinaus auch zu einer Optimierung der Gesundheit beitragen.

Wie wirkt sich im Umkehrschluss also eine fruktosereduzierte Diät auf unser Mikrobiom aus? Kommt es hier überhaupt zu einer Veränderung und falls ja, nimmt diese einen positiven Einfluss auf gastrointestinale Beschwerden?

All diese Fragen weisen stark darauf hin, dass es sich um einen Teufelskreis handelt. Eine unerkannte Fruktose-Malabsorption als möglicher Trigger und Katalysator von Symptomen des Reizdarmsyndroms, mit darüber hinaus einer negativ beeinflussten und veränderten Darmflora: All das resultiert in Beschwerden für den Patienten. Ziel dieser Arbeit ist es diesen Teufelskreis zu durchbrechen und die einzelnen Aspekte in einem Großen und Ganzen zu vereinen, um so ein einheitliches multifaktorielles Konzept der Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Reizdarmsyndrom zu ermitteln.

Material und Methoden 3

2 Material und Methoden

2.1 Systematischer Review

Um das Thema einer unerkannten Fruktoseintoleranz als Co-Faktor des Reizdarmsyndroms unter besonderer Berücksichtigung der Darmflora zu analysieren, wurde ein systematischer Review als Mittel der Wahl für diese Arbeit herangezogen.

Hierbei handelt es sich um eine wissenschaftliche Übersichtsarbeit, die anhand einer selektiven Literaturrecherche eine Antwort auf die vorangegangene Fragestellung gibt.

Hierbei wurden verfügbare Studien, in einem definierten Zeitraum, identifiziert, bewertet und zusammengefasst.

2.2 Kriterien systematischer Review

Für die Literaturrecherche wurde die Onlinedatenbank PubMed verwendet. Die Suche nach passenden Studien wurde mit Fachbegriffen in unterschiedlichen Kombinationen durchgeführt. Folgende Fachbegriffe wurden dabei verwendet: Mikrobiome, Mikrobiota, GUT Flora, FOD-MAP, IBS, Reizdarmsyndrom, Fruktose, Fruktose-Malabsorption.

Insgesamt wurden 24 Studien miteinbezogen.

Sichtung der Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, mit Hilfe derer die gefundenen Studien selektiert wurden. Hierbei wurden die Abstracts durch folgende Kriterien bewertet.

Einschlusskriterien:

- Interventionsstudie
- Beobachtungsstudie
- Probanden mit Reizdarmsyndrom, Fruktose-Malabsorption
- Erwachsene
- Ernährungsintervention

Die Kriterien wurden sehr großzügig gefasst, um mögliche Zusammenhänge besser zu identifizieren.

Material und Methoden 4

Ausschlusskriterien

- Probanden mit weiteren funktionellen Darmerkrankungen
- Kinder

Anhand des sogenannten PICO Schemas wurde sowohl die Fragestellung genauer definiert, als auch die Kriterien für die Selektion der gesichteten Studien festgelegt. PICO ist ein Akronym und die Begriffe und deren Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in der nachfolgenden Tabelle 1.

Tabelle 1

	Einschluss	Ausschluss
Patient/Population	Erwachsene Probanden mit Reizdarmsyndrom Probanden mit Fruktose- Malabsorption	Patienten mit zusätzlichen Darmerkrankungen
Intervention	Fruktose-Zufuhr FODMAP	Keine Intervention Keine Kontrollgruppe
Comparison	Mikrobiom	
Outcome		

3 Ergebnisse

3.1 Prävalenz

3.1.1 Prävalenz Fruktose-Malabsorption

Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Fruktose-Aufnahme von bis zu 25 g bei gesunden Probanden toleriert wird.[1]

Doch zunehmende Veränderungen der heutigen Ernährungsgewohnheiten sorgen für einen starken Anstieg des Fruktose-Konsums, über die tolerierbare Menge hinweg. Dies stellt die menschliche Darmflora vor neue Herausforderungen, da die physiologische Kapazität der Fruktose-Aufnahme limitiert ist und Überschreitungen zum Auftreten einer Fruktose-Malabsorption führen.

Ab einem Konsum von 25 g sind etwa ein Drittel der Menschen Fruktose-Malabsorber, bei einer Aufnahme von 25-50 g sind es bereits mehr als 50 %.[2] Das Alter oder das Geschlecht nahmen hierbei keinen Einfluss auf die Malabsorption.[2]

Es besteht Grund zur Annahme, dass die steigende Prävalenz aus dem erhöhten Konsum resultiert: So ist die tägliche Fruktose-Aufnahme auf 40-54 g (im Durchschnitt: 37 g) gestiegen. Die Daten basieren auf der nationalen Nahrungsmittelzusammensetzung der Vereinigten Staaten.[3, 4] Diese Werte sind wahrscheinlich niedriger als der tatsächliche Konsum und somit unterschätzt. In den USA ist der Konsum, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, um 20 % gestiegen[5]. Gründe hierfür sind nicht im gestiegenen Fruktose-Konsum aus natürlichen Quellen, wie zum Beispiel Früchten (bis zu 13 g täglich) zu finden, sondern vielmehr aus zusätzlichen Nahrungsquellen, wie dem vermehrten Konsum von Softdrinks. Dabei liegt der Anteil hier bei bis zu 24 g der täglichen Aufnahme. Ebenso ist die vermehrte Verwendung von Maissirup in industriell verarbeiteten Lebensmitteln anzuführen. Maissirup ist eine günstigere Alternative zu Saccharose und besteht zu 80 % aus Fruktose. Nicht zuletzt ist auch die immer populärer werdende "gesunde Ernährung", in Form einer vegetarischen oder veganen Ernährung problematisch, da hierbei vermehrt Fruktose konsumiert wird. So erreicht der tägliche Konsum schnell Werte jenseits der physiologischen Aufnahmekapazität und es kommt zu einem vermehrten Auftreten einer Fruktose-Malabsorption.[3]

Abhängigkeit der Fruktoseresorption von der Aufnahmemenge dargestellt anhand des Prozentsatzes pathologischer H₂-Atemtestresultate (> 20 ppm Anstieg)

Die dargestellte Fruktoseresorptionsrate wurde aus Angaben verschiedener Studien ermittelt und zeigt, dass ab circa 50 g Fruktose mehr als 60 % der Personen eine pathologische H2-Exhalation entwickeln, wobei aber nicht alle Personen Symptome zeigen (10, 19-23). Die Resorptionskapazität für Fruktose ist beim Menschen begrenzt (9-11, 26, e16). Verschiedene Einflussfaktoren können die Fruktoseresorption modulieren (Grafik 3): Eine Linksverschiebung der Fruktoseresorptionskurve führt zur Manifestation einer Malabsorption bereits bei niedrigeren Fruktosemengen (Toleranzabnahme), während eine Rechtsverschiebung der Fruktoseresorptionskurve zur Toleranz höherer Fruktosemengen führt. Inwieweit hier angeborene oder erworbene Mechanismen die Affinität und Funktion des Transporters beeinflussen, ist derzeit noch nicht abschließend geklärt (9, 10, 19, 33).

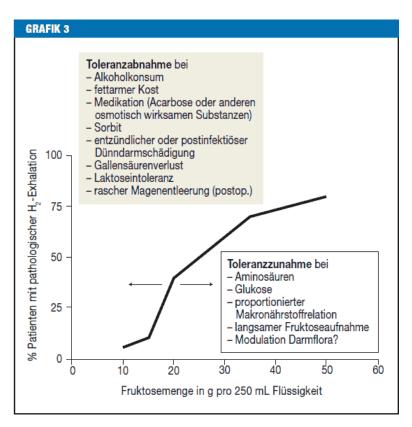


Abbildung 1: Darstellung Fruktose-Malabsorption je Aufnahmemenge [6]
(Die Malabsorption von häufig vorkommenden Mono- und Disacchariden - Untersuchungsstufen und Differentialdiagnosen)

Quelle: Dtsch Arztebl Int 2013; 110(46): 775-82; DOI: 10.3238/arztebl.2013.0775 Raithel, Martin; Weidenhiller, Michael; Hagel, Alexander Fritz-Karl; Hetterich, Urban; Neurath, Markus Friedrich; Konturek, Peter Christopher)

3.1.2 Prävalenz Reizdarmsyndrom

Die globale Prävalenz des Reizdarmsyndroms variiert stark. Diese Heterogenität beruht auf verschiedenen Faktoren, wie den Diagnosekriterien, den geografischen Unterschieden, in denen die Studien erhoben wurden, oder dem Geschlecht.

Die unterschiedlichen Kriterien, die zur Diagnose des Reizdarmsyndroms in den Studien herangezogen wurden, spielen daher eine entscheidende Rolle.

Die durchschnittlich höchste Prävalenz von 14 %[7] trat bei Verwendung der Manning Kriterien auf. Grundlage dieser Kriterien bildet eine Liste von Symptomen, die beim Reizdarmsyndrom besonders häufig vorkommen.[8] Darauf basierend wurden die Rom Kriterien I-IV entwickelt, welche zudem auch den Verlauf und die Intensität der Beschwerden berücksichtigen.[9]

Die niedrigste Prävalenz mit 8,8 %[7] lieferten die Rom I Kriterien.

In Bezug auf die geografische Lage variiert die Prävalenz zwischen 1,1-45 %.[7]

Bei einer Auswertung von 80 Studien, die weltweit durchgeführt wurden, lag die niedrigste Prävalenz in Südasien mit 7 % und die höchste in Südamerika bei 21%.[7]

Eine Zusammenfassung der Daten ergab weltweit für das Reizdarmsyndrom eine durchschnittliche Prävalenz von 11,2 %.[7]

Tabelle 2: Prävalenz in Bezug auf die geografische Lage ([7])

	Anzahl der Studien	Prävalenz
Weltweit	80	11,2
Nordeuropa	21	12,0
Südostasien	19	7,0
Nordamerika	10	11,8
Südeuropa	9	15,0
Mittlerer Osten	8	7,5
Südasien	4	17,0
Südamerika	4	21,0
Australien	3	14,0
Afrika	2	19,0

Einige Studien beschreiben eine Abnahme der Prävalenz des Reizdarmsyndroms mit steigendem Alter, jedoch fehlt hier insgesamt die statistische Signifikanz.[7] Im Gegensatz dazu hat das Geschlecht einen wesentlichen Einfluss auf die Prävalenz. So haben Frauen ein höheres Risiko ein Reizdarmsyndrom zu entwickeln als Männer. Die Prävalenz liegt hier bei 14 % im Vergleich zu Männern mit 8,9 %.[7]

Viele Faktoren sorgen also für eine heterogene Prävalenz in den publizierten Daten des Reizdarmsyndroms, dennoch handelt es sich dabei um eine immer häufiger auftretende funktionelle Darmerkrankung.

3.1.3 Prävalenz Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom

Viele Symptome des Reizdarmsyndroms, wie Schmerzen, Blähungen oder Diarrhö, ähneln denen von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Letztere rücken immer mehr in den Fokus, als Auslöser ungeklärter gastrointestinaler Symptome. Vorangegangene Studien beschreiben eine erhöhte Prävalenz von Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden. In einer Studie mit 520 Teilnehmern zeigten 40-55 % der Probanden mit Verdauungsstörungen auch eine Fruktose-Malabsorption nach der Aufnahme von 25 g Fruktose.[10]

Auch Patienten mit Reizdarmsyndrom zeigten eine erhöhte Prävalenz für Fruktose-Malabsorption: Bei einer Arbeit mit 80 Patienten mit Reizdarmsyndrom (beurteilt nach den Rom II Kriterien), zeigten 33 % einen positiven H₂-Atemtest.

Hierbei wird der Wasserstoffanteil in der ausgeatmeten Luft gemessen. Dieser liegt normalerweise unter 10 ppm (parts per million). Besonders bei Patienten vom Durchfall-dominierten Typ des Reizdarmsyndroms wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Fruktose-Malabsorption festgestellt.[11]

Unterstrichen wird diese Beobachtung durch die Ergebnisse einer Fall-Kontrollstudie: Hierbei wiesen 52 % der Reizdarmsyndrom Patienten einen positiven Atemtest auf. Auch hier war die Gruppe vom Durchfall-dominierten Typ wieder besonders betroffen.

Im Gegenzug dazu wiesen lediglich 16 % der Kontrollgruppe einen positiven Atemtest auf.[12]

Obwohl die Prävalenz aufgrund der geografischen Unterschiede und Lebensgewohnheiten zwischen 16-76 % variiert, scheint die Häufigkeit für das Auftreten von Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom höher zu sein als bei Gesunden.[13] Weitere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, jedoch wurde hier die Fruktose-Malabsorption in Kombination mit Sorbitol getestet.[14] Andere Studien hingegen kamen zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz zwischen Gesunden und Patienten mit Reizdarm keine Unterschiede aufweist.[15]

Diese Ergebnisse spiegeln die Schwierigkeit der aktuellen Datenlage wider. Besondere Beachtung gilt aber folgendem Punkt: In zahlreichen Studien wurden Symptome signifikant häufiger bei Reizdarmsyndrom Patienten beobachtet als bei Gesunden.[16, 17]

Tabelle 3:	Prävalenz Fruktose-Malabsorption
I WOULD J.	1 Tavatenz 1 Tuntose matassorption

	Patienten mit Reizdarmsyndrom	Normalbevölkerung	Gastrointestinale Beschwerden
Sharma et al. [13]	14,4%	2,4%	
Choi et al.[11]	33 %		
Reyes-Huerta et al.[12]	52%	16 %	
Goebel et al.[18]			64%
Choi et al.[19]			73%

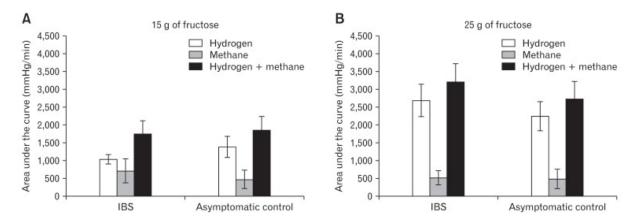


Abbildung 2: Die Flächen unter den Kurven der Wasserstoff- und Methankonzentrationen, ausgedrückt als mmHg/Minute und aufgetragen als Mittelwert (± Standardfehler), nach der Aufnahme von (A) 15 g Fruktose, gelöst in 250 mL Wasser, und (B) 25 g Fruktose, gelöst in 250 mL Wasser. IBS, Reizdarmsyndrom. [20] Quelle Jung, K.W., et al., Prevalence of Fructose Malabsorption in Patients With Irritable Bowel Syndrome After Excluding Small Intestinal Bacterial Overgrowth. J Neurogastroenterol Motil, 2018. 24(2): p. 307-316.

3.2 Klinische Studien

3.2.1 Bei Fruktoseintoleranz

Fruktose wird in drei Formen über die Ernährung aufgenommen: Als Monosaccharid, als Disaccharid Saccharose, hier ist Fruktose mit Glukose komplexiert, oder als Oligo- und Polysaccharid, in welchem Fruktose mit Glukose polymerisiert vorliegt.

Fruktoseintoleranz manifestiert sich in zwei Formen: Der hereditären Fruktoseintoleranz, einer genetischen Aberration, bei der ein Mangel des hepatischen Enzyms Aldolase B vorliegt, oder als Fruktose-Malabsorption.

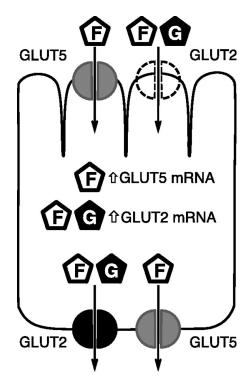


Abbildung 3: Fruktose-Transport durch das Darmepithel

Fruktosetransport durch das Darmepithel. Die etablierten Transporter, links im Diagramm, sind der Fructose (F)-Transporter GLUT5 über die apikale Membran und der Fructose- und Glucose (G)-Transporter GLUT2 über die basolaterale Membran. Die transiente Hochregulierung von GLUT2 an der apikalen Membran als Reaktion auf luminalen Zucker wurde in Mausmodellen gezeigt, konnte aber beim Menschen noch nicht nachgewiesen werden (angedeutet durch gestrichelte Linien). GLUT5 wurde in der basolateralen Membran aus dem menschlichen Dünndarm identifiziert (5). Die Hochregulierung von GLUT5 und GLUT2 mRNA durch diese Zucker ist angezeigt.

Quelle: "Intestinal fructose transport and malabsorption in humans." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 300(2): G202-206. Jones, H. F., et al. (2011

Tabelle 4: Formen der Fruktoseintoleranz,

	Symptome	Ätiologie
Hereditäre Fruktoseintoleranz	Übelkeit, Erbrechen, Hypoglykämie, Leberversagen	Angeborener Mangel an Fruktose-1,6- Bisphosphat-Aldolase
Fruktose- Malabsorption	Blähungen, veränderte Stuhlkonsistenz, Übelkeit, abdominelle Schmerzen	Angeborener oder erworbener Defekt des Fruktose-Transporters GLUT-5

Der Fruktose-Malabsorption wurde früher wenig Beachtung geschenkt, da das Vorkommen von Fruktose in der Ernährung insgesamt eher gering war. Erst der enorme Anstieg des Fruktose-Konsums, besonders durch die industriell hergestellte Form HFCS (High Fructose Corn Syrup), der zwischen 1970-1990 um über 1000 % angestiegen ist[21], resultiert in einer

Überschreitung der physiologischen Aufnahmekapazität und führt zu einem vermehrten Vorkommen der Fruktose-Malabsorption. Über die Messung der Hydrogen- und/oder Methanproduktion mittels eines Atemtests, wird eine Malabsorption diagnostiziert. Hierbei gilt gewöhnlich ein Anstieg von 20 ppm gegenüber dem Vorwert als signifikant.[22]

Tabelle 5: Positiver Atemtest in Bezug auf die Dosis

Dosis	H ₂ vs. CH ₄	Referenz
25 g Fruktose	10 % vs. 0 %	D4-1511
50 g Fruktose	65 % vs. 10 %	Rao et al.[1]
50 g Fruktose	89 % vs. 4 %	Choi et al.[19]
25 g Fruktose	50 %	
37,5 g Fruktose	70 %	Rumessen et al.[23]
50 g Fruktose	80 %	
50 g Fruktose	58 %	Truswell et al.[2]
50 g Fruktose	76,1 %	Goebel-Stengel et al.[18]

Die ersten Berichte, in denen eine Fruktose-Malabsorption mittels Atemtest diagnostiziert wurde, stammen aus dem Jahre 1978 von Andersson und Nygren.[24] Die Aufnahmekapazität gesunder Probanden wurde mittels Atemtest bei verschiedenen Konzentrationen sowie verschiedenen Dosen von Fruktose im nüchternen Zustand gemessen. Sie variierte von Werten unter 5 g bis zu Werten über 50 g.[23]

Bei einer Dosis von 25 g in 10 % Lösung waren bereits 50 % der Teilnehmer Malabsorber.[23]

In drei unterschiedlichen Studien wurde die Menge der Fruktose auf 50 g erhöht, daraus resultierte ein Anstieg der Prävalenz der Fruktose-Malabsorption auf Werte von 37,5 %, 58 % und 80 %.[2, 23, 25]

Weitere Studien zeigten, dass die Absorptionskapazität sowohl von der Menge, als auch von der Konzentration der Fruktose abhängig war. Wurde die Konzentration in den Lösungen von 10 % auf 20 % verdoppelt, stieg auch die Prävalenz von 37,5 % auf 71,4 % und in einer weiteren Studie von Choi et. al von 39 % auf 70 %.[19, 25] Für die Untersuchung der Fruktose-Malabsorption ist derzeit noch kein Goldstandard verfügbar. Sowohl die Durchführung, als auch die Dosierung ist noch nicht standardisiert und variiert in den einzelnen Studien.[26]

Je höher die Menge an Fruktose und deren Konzentration, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines positiven Atemtests.[3]

Einen weiteren Einfluss auf die Absorption übt Glukose aus, diese stimuliert die Fruktose-Aufnahme. In einer Studie von Densupsoontorn wurde den Malabsorbern eine Mixtur bestehend aus 25 g Fruktose und 25 g Glukose verabreicht, mit dem Ergebnis normaler Werte in den Atemtests.[27] Weitere Studien belegen den stimulierenden Effekt von Glukose auf die Fruktose-Absorption.[2, 23, 28]

In der modernen Medizin gilt ein Fruktose-Atemtest mit 25 g in einer 10 %-Lösung als der Goldstandard.

Die Symptome korrelierten nicht zwangsläufig mit den Werten in den Atemtests. Von den Probanden, die bei 25 g Fruktose erhöhte Hydrogenwerte in den Atemtests hatten, berichteten 46 % von gastrointestinalen Symptomen.[29] Bei einer Menge von 50 g Fruktose in den Lösungen gaben 50 %-83 % der Malabsorber gastrointestinale Beschwerden an.[2, 25]

3.2.2 Bei Reizdarmsyndrom

Das klinische Bild des Reizdarmsyndroms umfasst Blähungen, abdominelle Schmerzen, Völlegefühl und veränderte Stuhlgewohnheiten wie Verstopfung oder Diarrhö.

Die genaue Ursache für das Auftreten ist nach wie vor noch nicht abschließend geklärt. Verschiedene Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein Großteil der Patienten die abdominellen Beschwerden mit gewissen Lebensmitteln in Verbindung bringen und diese als möglichen Auslöser sehen.[30-33]

Tabelle 6: Studien zum Anteil der Patienten, die Nahrung als Auslöser ihrer Beschwerden vermuten,

Studie	Patienten, die Ursache ihrer Beschwerden in Nahrung vermuten
Hayes et al.[32]	89,6 %
Bohn et al.[31]	84 %
Monsbakken et al.[33]	70 %
Simren et al.[30]	63 %

Auch Fruktose steht im Verdacht eine wichtige Rolle im Rahmen des Reizdarmsyndroms zu spielen. In der Tat ähneln die Symptome der Fruktose-Malabsorption denen des

Reizdarmsyndroms, weshalb Fruktose, als möglicher Triggerfaktor, einen hohen Stellenwert in aktuellen Studien einnimmt.

Wird Fruktose nicht vollständig absorbiert, kommt es zu einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom im Lumen und zu einer Steigerung der Motilität. Durch die Fermentation der unvollständig absorbierten Fruktose kommt es außerdem zur Produktion von Gasen und den daraus resultierenden Nebenwirkungen.[3]

Tabelle 7: Wirkung von Fruktose im Gastrointestinal-Trakt

	Auswirkungen
1	Osmotisch bedingter Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen
2	Gesteigerte Gasproduktion und daraus resultierende Distension
3	Gesteigerte Motilität und verkürzte Transitzeit
4	Gesteigerte Stuhlmenge und Veränderung der Stuhlkonsistenz

In mehreren Studien wurde belegt[14, 16, 34], dass Fruktose akute Darmbeschwerden provozieren kann. Damit liegt auch der Verdacht nahe, dass ein Verzicht von Fruktose zu einer Verbesserung der Symptome führt.

Tabelle 8: Ernährungsempfehlung

Stu	ufe	Empfehlung
1. Stufe: Karenz- phase Reduzierung der Aufnahme von freier Fruktose Limitierung der gesamten Fruktose-Aufnahme		
	F	Limitierung der gesamten Fruktose-Aufnahme Förderung der Fruktose-Aufnahme in Balance mit Glukose
		Saccharosehaltige Lebensmittel gelten als unbedenklich
2.	Stufe: Testphase	Wiedereinführung von Fruktose zur Ermittlung der individuellen Absorptionsgrenze
3.	Stufe: Dauerer- nährung	Individuelle Ernährungsempfehlung abhängig vom Patienten und der ermittelten Toleranzgrenze

In einer retrospektiven Studie unternahmen Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer diagnostizierten Fruktose-Malabsorption eine Nahrungsumstellung. 74 % der Probanden zeigten eine Verbesserung aller Symptome nach Reduktion der Aufnahme fruktosehaltiger Lebensmittel.[35]

In einer weiteren Studie wurde 25 Patienten sowie 12 Gesunden einer Kontrollgruppe eine Flüssigkeit mit 25 g Fruktose verabreicht und die Entwicklung der Beschwerden beobachtet. Die Malabsorption trat zwar in beiden Gruppen gleich häufig auf, jedoch waren die Symptome der Reizdarmsyndrom Patienten deutlich stärker. Im Anschluss wurde eine Ernährung unter Fruktose-Restriktion untersucht. Hierbei verbesserten sich die klinischen Symptome bei 40 % der Patienten.[16]

Dieses Ergebnis wird auch von weiteren Studien gestützt. Nach Goldstein et al. kam es bei 56 % der Patienten unter Fruktose-Restriktion zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome.[36]

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie beobachtet: Bei 53 % der Patienten, die einer Ernährungsumstellung folgten, zeigte sich eine deutliche Verbesserung.[11]

Die Placebo-kontrollierte Studie von Shepherd et al. demonstrierte, dass Probanden, die in der Testphase Fruktose erhielten, deutlich stärkere Symptome zeigten als Probanden, die Glukose erhielten.[17] Besonders Placebo-kontrollierte Studien belegen, dass Fruktose einen möglichen Triggerfaktor für Symptome beim Reizdarmsyndrom darstellt und die Patienten von einem Verzicht profitieren.

Tabelle 9: Verbesserung der Reizdarmsyndrom Beschwerden durch Fruktose-/FODMAP-reduzierte Ernährung

Studie	Besserung der Symptome bei Fruktose-/FODMAP- reduzierter Diät
Eswaran et al.[37]	52 %
Goldstein et al.[36]	56 %
Staudacher et al.[38]	68 %
Halmos et al.[39]	70 %
De Roest et al.[40]	72,1 %
Shepherd et al.[35]	74 %
Staudacher et al.[41]	76 %
Husthoft et al.[42]	80 %

3.3 Fruktose-Malabsorption als Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms

3.3.1 Einfluss auf Symptome

Die Nebenwirkungen, die Fruktose bei einer Überschreitung der physiologischen Aufnahmekapazität auslöst, ähneln häufig dem unspezifischen Krankheitsbild des Reizdarmsyndroms. Wird Fruktose nicht vollständig absorbiert, erreicht sie den distalen Dünndarm sowie das proximale Kolon und es werden physiologische Mechanismen in Gang gesetzt. Der osmotische Effekt sorgt für vermehrte Flüssigkeit im Lumen und beeinflusst so die Motilität und die Transitzeit.[43] Im Kolon steht Fruktose den dort ansässigen Bakterien zur Fermentation zur Verfügung und es entstehen Gase, die zu einer Distension führen.[3]

So besteht Grund zur Annahme, dass die Fruktose-Malabsorption eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Reizdarmsyndroms spielt oder zumindest die Symptome der Patienten verschlechtert und so als wichtiger Triggerfaktor fungieren könnte.

Studien belegen die Hypothese, dass Fruktose im Darm osmotisch aktiv ist. Es kommt zu einem vermehrten Wassereinstrom im Lumen und der damit verbundenen Verflüssigung der Darminhalte. Darüber hinaus steigt die Gasproduktion, aufgrund der nicht absorbierten Moleküle und deren Fermentation.[44] Durch die osmotische Wirkung sowie durch die Fermentation kommt es zu einer beschleunigten Transitzeit und einer erhöhten Darmmotilität. [3] [45]

Besonders die kurzkettigen Fettsäuren scheinen den Feedback Mechanismus der Motilität zu aktivieren. [46] Eine veränderte Motilität findet sich auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom wieder und so verstärkt eine Fruktose-Malabsorption diese Problematik noch zusätzlich.[47]

Die verschiedenen Mechanismen führen letztlich zu einer luminalen Distension und diese wiederum ist einer der Hauptstimulatoren für die Entstehung von Symptomen des Reizdarmsyndroms.[48]

Die Fähigkeit Fruktose zu absorbieren ist physiologisch limitiert, weshalb auch bei gesunden Individuen häufig eine Fruktose-Malabsorption zu beobachten ist. Der Unterschied liegt möglicherweise in der Symptomentwicklung und der Triggerfunktion der nicht vollständig absorbierten Fruktose.

Es wurde beobachtet, dass Patienten mit Reizdarmsyndrom häufiger Symptome während des Atemtests entwickelten als die Gesunden der Kontrollgruppe.[14] Bei einem direkten Vergleich einer fruktosereichen und einer fruktosearmen Ernährung verschlechterten sich alle Symptome während der fruktosereichen Kost bei den Patienten. Bei der gesunden Kontrollgruppe hingegen kam es nur zu vermehrt auftretenden Flatulenzen.[48] Die Fruktose-Malabsorption kann bei einem Reizdarmsyndrom zu einer Auslösung oder sogar Verschlechterung bestehender Symptome führen. Daher sollte der Fruktose-Malabsorption als Triggerfaktor im Therapiegeschehen besondere Beachtung geschenkt werden.

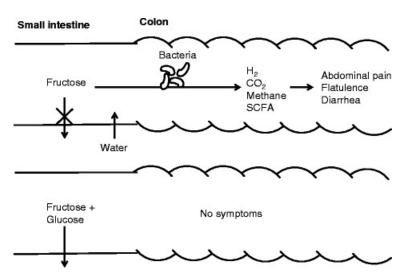


Abbildung 4: Symptombildung bei Fruktosemalabsorption. Als Folge der gestörten Resorption gelangt die Fruktose in den Dickdarm und wird dort von Dickdarmbakterien verstoffwechselt. Die Produkte Wasserstoff, Kohlendioxid, Methan und kurzkettige Fettsäuren (SCFA) sowie der osmotische Wassereinstrom verursachen die typischen Symptome. Die zusätzliche Einnahme äquimolarer Mengen von Glukose verbessert die Fruktoseaufnahme und verhindert die Symptome

Quelle: Ebert, K. and H. Witt (2016). "Fructose malabsorption." Mol Cell Pediatr 3(1): 10.

3.3.2 Effekte einer fruktosereichen Ernährung

Zu den Quellen, aus denen der menschliche Körper Fruktose bezieht, zählen Früchte, Honig sowie auch High Fructose Corn Syrup, der häufig als Süßungsmittel in Softdrinks verwendet wird und mit einem durchschnittlichen Konsum von 24 g pro Tag den Hauptanteil der aufgenommenen Fruktose ausmacht. Die Aufnahme von Fruktose aus natürlichen Quellen wie Früchten beträgt hingegen nur 13 g.[3]

Der vermehrte Einsatz von High Fructose Corn Syrup ist im besonderen Maße für den Anstieg des Fruktose-Konsums verantwortlich und sorgt für Überschreitungen der physiologischen Absorptionsfähigkeit, weshalb sich immer mehr Untersuchungen mit den Folgen einer fruktosereichen Ernährung auseinandersetzen.

Auch zwei Drittel der Patienten mit Reizdarmsyndrom assoziieren ihre Symptome mit bestimmten Lebensmitteln und meiden Nahrung mit hohem Kohlenhydratanteil, fettige oder scharfe Speisen sowie Fruktose.[30]

Aufgrund des angestiegenen Konsums und der limitierten Absorptionskapazität gelangt Fruktose unverdaut in den Dünndarm und in das proximale Kolon.[49] Als osmotisch aktives Molekül sorgt sie für vermehrte Flüssigkeit im Lumen, die zu einer Distension führt, die damit verbundenen Symptome hervorruft und so das Ausscheidungsvolumen erhöht.[44] Im Kolon kommt es durch die Fermentation zur Produktion von Hydrogen, Kohlendioxid, Methan und kurzkettigen Fettsäuren. Die Gase verursachen Flatulenzen und Blähungen.[25] Durch die kurzkettigen Fettsäuren wird auch die Motilität beeinflusst. Außerdem besitzt Fruktose einen prebiotischen Effekt und führt zu Veränderungen im Mikrobiom.[3] Diese unterschiedlichen Folgen einer fruktosereichen Ernährung stehen im Verdacht mit Symptomen zu korrelieren.

In einem Fruktose-Provokationstest wurde den Teilnehmern eine Lösung mit 50 g Fruktose verabreicht, einer Dosis, bei der es im Durchschnitt bei mehr als 50 % zu einer Malabsorption kommt. Zusätzlich wurde anhand eines Fragebogens ein Symptom Score vor der Evaluation errechnet. 73 % der Teilnehmer hatten einen positiven Atemtest, davon 89 % mit alleiniger Hydrogenproduktion, 7 % wiesen einen Anstieg von Hydrogen und Methan auf, der Rest zeigte einen alleinigen Anstieg der Methanproduktion. Bei allen Probanden kam es zum Auftreten von mindestens einem Symptom. Es zeigten sich die klassischen Beschwerden wie Flatulenzen, Veränderungen der Darmtätigkeit (73 %), abdominelle Schmerzen (80 %) und Blähungen.[19]

Tabelle 10: Klassische Symptomatik bei Fruktose-Malabsorption und Reizdarmsyndrom

Fruktose-Malabsorption	Reizdarmsyndrom
Flatulenzen	Abdomineller Dyskomfort
Diarrhö Übelkeit	Veränderungen der Motilität mit Folge der Obsti- pation und/oder Diarrhö
Abdominelle Schmerzen	Viszerale Hypersensitivität Hohe Variabilität der Symptome
	none variabilitat dei Symptome

In einer weiteren Studie wurden die Auswirkungen von Nahrung mit einem hohen sowie einem niedrigen Gehalt an FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols) getestet. FODMAPs, zu denen auch Fruktose gehört, sind kurzkettige Kohlenhydrate und stehen aufgrund ihres schlechten Absorptionsverhaltens im Verdacht, zu den wichtigen Triggerfaktoren des Reizdarmsyndroms zu gehören.[50]

Patienten mit Reizdarmsyndrom sowie einer gesunden Kontrollgruppe wurde 2 Tage lang Nahrung mit einem hohen FODMAP Gehalt (50 g/Tag), oder einem niedrigen FODMAP Gehalt (9 g/Tag) zur Verfügung gestellt.

Während der Ernährung mit einem hohen Gehalt an FODMAPs hatten die Patienten deutlich erhöhte Atemwerte und eine signifikante Verschlechterung der gängigsten gastrointestinalen Symptome wie Blähungen, abdominelle Schmerzen oder Flatulenzen. Bei der Kontrollgruppe nahmen lediglich die Flatulenzen zu. [48]

Eine weitere Studie unterstützt die Ergebnisse der Symptomverschlechterung durch Fruktose. Diese Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie verabreichte Patienten mit Reizdarmsyndrom nach einer 3-wöchigen Ernährung mit vermindertem FODMAP Gehalt entweder ein FODMAP als Supplement oder Maltodextrin als Placebo. Auch hier kam es zunächst zu einer Verbesserung der Symptome während der 3-wöchigen FODMAP Restriktion und diese hielt auch bei 80 % der Placebo-Gruppe an. Bei der Gruppe, die FODMAPs als Zusatz erhielten, kam es zu einer Verschlechterung. Des Weiteren sanken die proinflammatorischen Zytokine II-6 und II-8 sowie die Menge der Fäkalbakterien und die Gesamtanzahl der kurzkettigen Fettsäuren.[42]

Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien haben in der modernen Medizin die höchste Evidenz und belegen somit eine Verschlechterung der Symptome durch einen erhöhten Fruktose-Konsum bei Patienten mit Reizdarmsyndrom .

3.3.3 Effekte einer fruktosearmen Ernährung

In Anbetracht der Folgen einer fruktosereichen Ernährung liegt die Vermutung nahe, dass eine fruktosearme Ernährung zu gegenteiligen Effekten führt und sich so positiv auf die gastrointestinalen Symptome auswirkt. Folgende Hypothesen wurden in Studien untersucht: Bei einem Fruktose-Verzicht, oder dem limitierten Konsum, wird die physiologische Absorptionskapazität nicht überschritten und es gelangt keine freie Fruktose in den distalen Dünndarm sowie den proximalen Dickdarm. Den dort ansässigen Bakterien steht Fruktose nicht mehr als Substrat für die Fermentation zur Verfügung. Daraus resultiert eine Reduktion der Gasproduktion und deren damit verbundenen negativen Auswirkungen auf die Symptome. Auch der osmotische Effekt von nicht absorbierter Fruktose bleibt aus.[3]

Tabelle 11: Effekte einer fruktosereduzierten Diät

Studie	Veränderung	Symptomverbesserung
Staudacher et al.[41]		82 % Blähungen
		87 % Flatulenzen
Staudacher et al.[38]	Gasproduktion ↓	75% Blähungen
		68 % Flatulenzen
De Roest et al.[40]		71,6 % Blähungen
Staudacher et al.[41]		83 % Diarrhö
Staudacher et al.[38]	Osmotischer Effekt ↓	43 % Diarrhö
De Roest et al.[40]		76,6 % Diarrhö

Die erste Studie, die den positiven Effekt einer fruktosearmen Ernährung identifizierte, stammt von Andersson. Vier Patienten mit einer Fruktose-Malabsorption und anhaltenden abdominellen Beschwerden zeigten eine Verbesserung der Symptomatik bei einem Verzicht von Fruktose.[24] In einer Crossover Studie berichteten 73 % der Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden von einer Verbesserung der Symptome nach Einschränkung des Fruktose-Konsums.[16] Die vorangegangenen Studien untersuchten Patienten mit funktionellen Darmbeschwerden. Jedoch stellt sich die Frage, welche Auswirkungen sich speziell für Patienten mit Reizdarmsyndrom ergeben, und welchen möglichen Nutzen im Hinblick auf die Therapie man daraus ziehen kann.

Die Annahme, dass eine fruktosearme Ernährung einen positiven Effekt hat, wird durch folgende Studie, in der die Patienten die Rom Kriterien erfüllen, unterstützt:

Bei Reizdarmsyndrom Patienten, die eine diagnostizierte Fruktose-Malabsorption aufweisen, konnten die Beschwerden effektiv vermindert werden.[36] Eine weitere Studie zeigt, wie wichtig es ist, eine Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom bei der Therapie zu beachten. 62 Patienten erhielten eine Ernährungsberatung, die auf den Verzicht von freier Fruktose abzielte. 74 % der Teilnehmer berichteten von einer Verminderung ihrer Beschwerden. Der Erfolg war deutlich höher bei Patienten, die sich dauerhaft an die Nahrungsumstellung hielten.[35]

Die meisten Studien untersuchen aber nicht nur einen alleinigen Fruktose-Verzicht, sondern befassten sich häufiger mit einer verminderten Aufnahme der sogenannten FODMAPs.

Diese Studien kommen alle zu ähnlichen Ergebnissen über die Wirksamkeit der verminderten FODMAP Aufnahme und deren damit verbundener Verbesserung der Symptome bei einem Großteil der Patienten.

86 % der Reizdarmsyndrom Patienten berichten von einem Rückgang der Symptome insgesamt sowie einer Verbesserung derer individuellen Symptome.[51]

Dennoch weisen viele Studien Schwächen auf, insbesondere, da der Placeboeffekt bei Ernährungs-Interventionsstudien bei bis zu 40 % liegt.[52]

Es gibt jedoch aussagekräftige Studien wie die kontrollierte, einfachblind Studie von Halmos et. al: Patienten mit Reizdarmsyndrom sowie Probanden einer gesunden Kontrollgruppe wurde entweder Nahrung mit einem geringen Gehalt an FODMAPs, oder in Form der typischen australischen Ernährung gestellt. Insgesamt waren die Symptome während der Diät mit geringem FODMAP Gehalt deutlich geringer und besser unter Kontrolle als während der australischen Diät sowie der ursprünglichen Ernährungsweise. Es kam zu einer deutlichen Verbesserung von Blähungen sowie von Schmerzen und die Patienten berichteten von einer Verbesserung der Stuhlkonsistenz.[39] Auch die Placebo-kontrollierte Studie von Husthoft et. al unterstützt die Hypothese, dass eine FODMAP-arme Ernährung zu einer Verbesserung der Symptome führt und zeigte sogar Veränderungen der proinflammatorischen Zytokine und des Mikrobioms.[42]

Es gibt Untersuchungen, die zu dem Ergebnis kommen, dass eine Ernährung, die einen geringen Gehalt an FODMAPs aufweist, effektiver ist als die Ernährungsempfehlungen des National Institues for Health and Care Exellence für Patienten mit Reizdarmsyndrom.[37, 41]

Besonders kontrollierte, verblindete Studien liefern Hinweise darauf, dass eine angepasste Fruktose-Zufuhr zu einer deutlichen Linderung der Symptome führen kann und sollte deshalb auch zukünftig in Betracht gezogen werden.

Tabelle 12: Klinische Studien zur fruktose-/FODMAP-armen Ernährung

Studie	Diät Dauer	Verbesserung der Symptome
Eswaran et al.[37]	4 Wochen	52 %
Goldstein et al.[36]	4 Wochen	56 %
Halmos et al.[39]	21 Tage	70 %
Shepherd and Gibson[35]	Median 14 Monate	74 %
Husthoft et al.[42]	3 Wochen	80 %
Staudacher et al.[41]	9 Monate	86 %

3.3.4 Diätische Behandlung der Fruktose-Malabsorption bei Reizdarmsyndrom

Sowohl für die diätische Behandlung des Reizdarmsyndroms, als auch für die diätische Behandlung einer Fruktose-Malabsorption, gibt es verschiedene, voneinander unabhängige Konzepte, jedoch keine einheitlichen Richtlinien. Die Ernährungsempfehlungen für Reizdarm Patienten wurden früher selten mit Fruktose in Verbindung gebracht und deshalb bei Diätkonzepten oft nicht berücksichtigt. Fruktose-Malabsorption wurde als eigenständige Problematik betrachtet und nicht als möglicher Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms. Da aber mehr als einer von drei Erwachsenen mit Reizdarmsyndrom nicht in der Lage ist eine Dosis von 25 g-50 g zu absorbieren, würden sich für mehr als ein Drittel der Patienten neue und völlig andere Behandlungsmöglichkeiten ergeben, die es zu berücksichtigen gilt.[14, 53]

Da die Prävalenz bei Gesunden sowie bei Erkrankten gleich hoch zu sein scheint, wurde eine Fruktose-Malabsorption als nicht spezifisch für das Reizdarmsyndrom gewertet. [53] Jedoch steht der Prävalenz die Schwere der Symptomatik gegenüber, die bei Patienten stärker zu sein scheint als bei Gesunden. [35] Eine Berücksichtigung der Fruktose-Malabsorption bei gastrointestinalen Beschwerden ist somit unerlässlich und wird heutzutage immer häufiger in die diätische Behandlung integriert.

In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, aber auf subjektiven Unverträglichkeiten basierende Eliminationsdiäten, die erfolgreich sein können.[54]

Da Fruktose als Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms gilt, liegt die Vermutung nahe, dass eine Restriktion von Fruktose zu einer Verbesserung der Symptome führt. Diese Annahme wird von verschiedenen Studien unterstützt[24, 36], jedoch ist eine völlig fruktosefreie Ernährung, aufgrund der heutzutage häufigen Verwendung als Zusatzstoff in vielen Lebensmitteln, nahezu unmöglich.

So war es Ziel einer Studie, retrospektiv, ein potentiell erfolgreiches Diätkonzept für Patienten mit Reizdarmsyndrom und einer Fruktose-Malabsorption zu entwickeln. Den Probanden wurden Tabellen zur Verfügung gestellt, die Lebensmittel mit einem hohen Fruktose-Gehalt sowie einem hohen Anteil an Fruktanen auflisteten und auf die sie verzichten sollten.

Fruktane werden häufig nicht berücksichtig, aber da sie nicht absorbiert werden und es zu einer raschen Fermentation kommt, sollten auch diese Teil der diätischen Behandlung sein.[53] Lebensmittel mit viel freier Fruktose sollten vermieden werden, um die Absorptionskapazität nicht zu überschreiten.[23]

Auch die Limitierung der totalen Fruktose-Aufnahme zählte zu den Diätempfehlungen. Außerdem wurden die Patienten ermutigt Mahlzeiten, die Fruktose in gleichem Verhältnis wie Glukose enthalten, bevorzugt zu wählen, da Glukose einen positiven Effekt auf die Absorption hat und somit die Mahlzeiten als nicht problematisch eingestuft wurden. [49]

74 % der Teilnehmer sprachen positiv auf die Diät an. Deutliche Verbesserung aller Symptome zeigte sich besonders bei Patienten mit Adhärenz.[35]

Eine Erweiterung des Konzepts der Fruktose-Restriktion ist der FODMAP Ansatz, der sich vorwiegend als diätische Behandlung durchgesetzt hat.

FODMAPs haben alle den gleichen physiologischen Effekt. Sie sind klein genug, um osmotisch aktiv zu sein, werden schlecht absorbiert und dadurch rasch fermentiert und sorgen so letztlich für eine luminale Distension.[55] Die Rolle der FODMAPs, bei der Induktion von Symptomen, wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie belegt.[17]

Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sollte mittels eines Atemtests abgeklärt werden, ob eine Malabsorption vorliegt. Bei einem positiven Ergebnis sollte auf Fruktane, Polyole und auf den positiv getesteten Zucker verzichtet werden. Bei einem negativen Atemtest wird die Restriktion aller FODMAPs empfohlen. Im Anschluss daran sollte ein Ernährungsberater den Patienten das physiologische Prinzip der low FODMAP Diät erläutern. Eine Liste von Nahrungsmitteln, mit einem hohen Gehalt an FODMAPs sowie deren Alternativen, sollte den Patienten zur

Verfügung gestellt werden. Bei einer deutlichen Verbesserung der Symptome kann eine Reexposition in Erwägung gezogen werden, um die individuellen Toleranzlevel zu determinieren.[55] In verschiedenen Studien wurde der Erfolg einer FODMAP Restriktion bestätigt und deshalb als diätische Behandlung empfohlen.[39, 40, 42]

Dennoch sollte auf verschiedene Faktoren wie die Gefahr einer Mangelernährung und dem potentiellen Verlust des prebiotischen Effekts Rücksicht genommen werden. Bei einem nicht Ansprechen auf die Ernährungsumstellung sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Eine Fruktose-Malabsorption sollte zukünftig in die Ernährungsempfehlung für Patienten mit Reizdarmsyndrom als fester Bestandteil inkludiert werden, um so die positiven Effekte beider Ernährungsprinzipien zusammenzuführen.

3.4 Veränderungen der Darmflora durch Fruktose & FODMAPs

Das humane Mikrobiom weist enorme Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen auf. Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich nicht nur die Zusammensetzung von gesunden zu kranken Individuen unterscheidet, sondern bereits zwischen Gesunden große Unterschiede herrschen.[56] Verschiedene Faktoren modifizieren die Zusammensetzung des Mikrobioms: Das Alter, das Immunsystem, die genetischen Vorrausetzungen bis hin zur Einnahme von Antibiotika. Einen besonderen Stellenwert bei der Modulation des Mikrobioms nimmt die Ernährung ein. Sie beeinflusst es zum einen direkt über die Verfügbarkeit der Substrate und zum anderen indirekt durch die daraus resultierenden Substrate. So wird nicht nur die Zusammensetzung, sondern auch die metabolische Aktivität sowie das Milieu des Mikrobioms modifiziert.[57] Das intestinale Mikrobiom von Kindern aus Burkina Faso, die eine vornehmlich ballaststoffreiche Ernährung zu sich nehmen, weist einen größeren mikrobiellen Reichtum auf als bei europäischen Kindern, deren Ernährung zu einem großen Anteil aus Zucker und Fett und kaum Ballaststoffen besteht.[58]

Besonders Fruktose und FODMAPs stehen im Fokus der Untersuchungen bezüglich einer Modifikation des Mikrobioms. Hier stellt sich die Frage, ob ein verändertes Mikrobiom die entscheidende Ursache oder die Konsequenz vieler Pathologien ist.

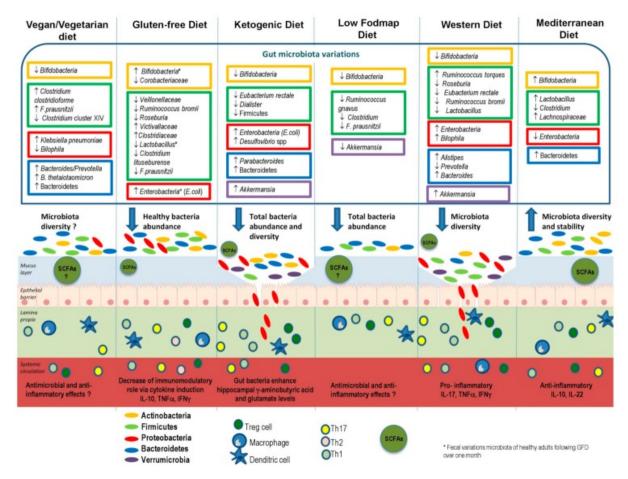


Abbildung 5: Auswirkungen verschiedener Arten von Ernährung auf die Darmmikrobiota, die Schleimschicht und die Immunzellen [59]. Variationen der Bakterienarten werden in rechteckigen Rahmen angezeigt. Die Pfeile, die nach oben bzw. unten zeigen, weisen auf eine Zunahme oder Abnahme der Bakterienhäufigkeit hin. Jede Farbe der rechteckigen Rahmen steht für ein Phylum: gelb für Actinobacteria, grün für Firmicutes, rot für Proteobacteria, blau für Bacteroides und violett für Verrumicrobia. In der Abbildung des Darmepithels stellen die ovalen Formen die Mikrobiota dar. Jede Farbe steht für ein Phylum. Abkürzungen: FODMAP: fermentierbare Oligo-, Di-, Mono-Saccharide und Polyole; GFD: glutenfreie Ernährung; SCFAs: kurzkettige Fettsäuren.

Quelle: Rinninella, E., et al. (2019). "Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition."

3.4.1 Fruktose- & FODMAP-reiche Ernährung

Durch die westliche Ernährung steht das intestinale Mikrobiom vor völlig neuen Herausforderungen. Der vermehrte Fruktose-Konsum sowie die fehlende ausgewogene Ernährung sorgen für eine Veränderung der Zusammensetzung des Mikrobioms sowie dessen metabolischer Aktivität.[3, 60] Das durch die westliche Ernährungsweise modifizierte Mikrobiom besitzt vornehmlich Gene, die für den Fruktose-Stoffwechsel, die Gluconeogenese und dem Phosphortransferasesystem kodieren und kodiert weniger für Gene, die für Stärke oder Saccharose benötigt werden.[61] Außerdem zeigte sich, dass eine solche Ernährung vom Bakterienstamm

Firmicutes bevorzugt wird und sich daraus negative Konsequenzen für das Überleben der Bakterien des Stammes Bacteroidetes ergeben.

Bacteroides, ein wichtiger Vertreter dieses Stammes, ist in der "Cross-feeding" Hierarchie weit oben angeordnet und stellt anderen Spezies durch Hydrolyse, Substrate zur Verfügung, die für ihr Überleben wichtig sind. Kommt es also durch einen Zuwachs von Firmicutes, zu einer Verdrängung von Bacteroidetes, führt dies weitgehend zu einer Dysbiose und dem Verlust des mikrobiellen Reichtums. In einer Studie wurde die mikrobielle Zusammensetzung von Kindern aus Burkina Faso untersucht, die sich ballaststoffreich ernähren, sowie das Mikrobiom von Kindern aus Europa mit einer typisch westlichen Ernährung, die reich an Fetten, Zucker und industriell verarbeiteten Lebensmittel ist. Deutliche Unterschiede wurden in der Verteilung der einzelnen Stämme festgestellt. Die Stämme Firmicutes und Proteobacteria waren bei den europäischen Kindern deutlich stärker vertreten, wohingegen bei den Kindern aus Burkina Faso, Bacteroidetes und Actinobacteria dominierten.[58] Ein Verlust des mikrobiellen Reichtums wird häufig mit verschiedenen Krankheiten assoziiert und erhöht das Risiko von Allergien. [62, 63] Im Gegensatz dazu wird ein größerer bakterieller Reichtum und dessen Vielfältigkeit mit Gesundheit und weniger Komorbiditäten in Verbindung gebracht. [64] Da Bakterien des Stammes Firmicutes mehr Enzyme zur Spaltung unverdaulicher Kohlenhydrate produzieren, wird mehr Energie aus den Substraten extrahiert und es kommt zu einer erhöhten Kalorienaufnahme.[60, 65]

Bei einem direkten Vergleich, einer Ernährung mit geringem FODMAP Gehalt und einer typischen australischen Ernährung, deren Gehalt in Fruktose und FODMAPs hoch ist, zeigte sich bei Letzterem außerdem ein Anstieg des Bakteriums Clostridium Cluster XIV a.[66] Schlecht resorbierbare Kohlenhydrate, wie Fruktose, die in den distalen Dünndarm sowie das proximale Kolon gelangen, haben außerdem Einfluss auf die metabolische Aktivität sowie das mikrobielle Milieu. Durch die Fermentation kommt es zur Produktion von Gasen (Hydrogen und CO2) sowie zur Bildung von kurzkettigen Fettsäuren. Fruktose fördert besonders die Butyratproduktion.[67] Butyrat wird von den ansässigen Bakterien und dem Epithel als Energiequelle genutzt und so kommt es zu einer vermehrten Energieextraktion aus den Substraten und einem erhöhten Stoffwechsel mit den Folgen von Stoffwechselstörungen.[60, 68] Auch das Milieu des Mikrobioms verändert sich. Durch die vermehrte Produktion der kurzkettigen Fettsäuren sinkt der pH-Wert. Dies kann lokal das Wachstum von Enteropathogenen fördern. Außerdem fungieren die kurzkettigen Fettsäuren als Signalmoleküle für die Zellproliferation und haben Einfluss auf die Motilität und letztlich die Transitzeit.[69] Die Ernährung und insbesondere der erhöhte

Fruktose- und FODMAP Konsum führen also zu einer veränderten mikrobiellen Besiedelung, einem veränderten Milieu und einer veränderten metabolischen Aktivität.

3.4.2 Fruktose-/FODMAP-arme Ernährung

Da die Nahrung sich sowohl auf die Zusammensetzung des Mikrobioms, als auch auf dessen Funktion auswirkt, führt eine Reduktion von Fruktose und FODMAPs im Umkehrschluss zu Veränderungen, die im Fokus vieler Untersuchungen stehen. Bei einer Ernährung, die auf die Verminderung des FODMAP Gehalts abzielt, wird die Menge auf bis zu 50 % reduziert. Dadurch stehen dem Darm weniger Substrate zur Fermentation zur Verfügung, die Veränderungen mit sich bringen.

Mehrere Studien belegen, dass eine verminderte Zufuhr zu einer Reduktion der absoluten Abundanz der Bakterien führt. Besonders signifikant war die Reduktion der relativen und absoluten Abundanz des Bifidobacteriums sowie der butyratproduzierenden und prebiotischen Bakterien.[66] [38] Diese Ergebnisse sind nicht verwunderlich, da es sich hierbei um Bakterien handelt, die bevorzugt Kohlenhydrate metabolisieren. Auch das Clostridium Cluster XIVa zeigte eine signifikante Abnahme der relativen und absoluten Abundanz während den Interventionsdiäten.[66] Diese Beobachtung wird durch Studien unterstützt, die einen Anstieg des Clostridium Clusters XIVa nach dem Konsum von FODMAPs zeigten.[70] Durch die eingeschränkte Zufuhr stehen den Bakterien weniger Substrate zur Fermentation zur Verfügung, was erwartungsgemäß zu einer veränderten Konzentration von kurzkettigen Fettsäuren führen müsste. In den vorangegangen Studien ergaben sich hierzu jedoch keine Unterschiede, lediglich bei einer Studie kam es zu einer Verminderung der Gesamtanzahl kurzkettigen Fettsäuren.[42] Des Weiteren kam es zu einer größeren mikrobiellen Vielfalt, die häufig mit positiven Effekten assoziiert wird.[66] Auch eine Erhöhung des pH-Wertes von 7,16 auf 7,37 wurde beim Vergleich einer low FODMAP Diät mit einer typischen australischen Ernährung festgestellt.[66] Ob die Veränderungen von Dauer sind, ist bisher nicht bekannt.

Tabelle 13: Änderungen des Mikrobioms durch Modifikation der Fruktose-/FODMAP Aufnahme

	Fruktose-/FODMAP-reiche Ernährung	Fruktose-/FODMAP-arme Ernährung
Bakterien total		•
Clostridium Cluster IV	^	•
Bifidobacterium spp.		•
Clostridium Cluster XIVa	^	•
A. muciniphila		•
Firmicutes	^	
Faecalibacterium prausnitzii		•

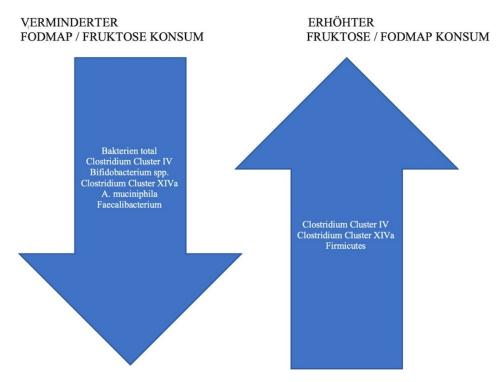


Abbildung 6: Übersicht Änderungen des Mikrobioms durch Modifikation der Fruktose / FODMAP Aufnahme

Bifidobacterium

Die Gattung Bifidobacterium zählt zum Phylum Actinobacteria und vereint über 45 Spezies und Subspezies. Es handelt sich hierbei um Gram positive Bakterien, die als Bewohner des gastrointestinalen Traktes bei Mensch und Tier zu finden sind.[71]

Viele Faktoren haben Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und folglich auch auf die Anzahl und die Zusammensetzung der Gattung Bifidobacterium.

Bereits bei gesunden Säuglingen, die gestillt werden, findet man das Bifidobacterium, dessen Konzentrationslevel im Verlauf des Lebens relative stabile Werte annimmt, die erst mit zunehmendem Alter etwas absinken.[72]

Immer mehr in den Fokus der Untersuchungen rückt die Frage, ob Veränderungen in der Zusammensetzung der Bakterien zu bestimmten Krankheitsbildern führen, mögliche Ursache oder auch mögliche Folge sind und ob die Verwendung verschiedener Stämme des Bifidobacteriums als Probiotika einen gesundheitsfördernden Effekt haben.

Wird die Zusammensetzung des Mikrobioms aufgrund von bestehenden Krankheiten untersucht, ist eines der häufigsten Ergebnisse die Verminderung des Bifidobacteriums.

Verminderte Konzentrationslevel oder eine veränderte Zusammensetzung der einzelnen Stämme fanden sich bei Krankheiten aus dem atopischen Formenkreis[73], dem Reizdarmsyndrom[74], chronisch entzündlichen Darmerkrankungen[75], dem kolorektalen Karzinom[76] sowie bei Zöliakie[77]. Auch eine Assoziation mit Übergewicht wird untersucht.[78] Im Gegenzug wird die Anwesenheit des Bifidobacteriums mit dem Gesundheitsstatus des Wirts assoziiert und ihm werden gesundheitsfördernde Eigenschaften nachgesagt. Zu diesen zählen die Stärkung der intestinalen Barrierefunktion, die Modulation der Immunantwort sowie der Schutz vor Pathogenen.[79, 80] Aus diesen Gründen werden bestimmte Stämme des Bifidobacteriums als sogenannte Probiotika, oder in Kombination mit anderen Substraten als Präbiotika, zur Prävention oder zur Linderung von Mikrobiom-assoziierten Krankheiten eingesetzt.

Viele Studien belegen die positive Wirkung und den Einsatz als Probiotika. Sowohl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, als auch bei Antibiotika assoziierter Diarrhö kam es zu positiven Effekten.[81, 82] Bei der Gabe des Stammes Bifidobacterium infantis, im Vergleich zu einem Placebo, verbesserten sich die Symptome von Reizdarmsyndrom Patienten deutlich.[83] Diese Ergebnisse erscheinen zu den vorangegangen Interventionen einer fruktoseund FODMAP-reduzierten Diät paradox: Hier kam es zu einer deutlichen Symptommilderung, trotz abgesunkener Konzentrationslevel des Bifidobacteriums.

Dem Bifidobacterium werden also viele positive Eigenschaften zugesprochen, die relevant für die Therapie gewisser Krankheiten sein könnten, für das Reizdarmsyndrom ließ sich das bisher nicht bestätigen.

Tabelle 14: Bifidobacterium Übersicht

	Allgemein	Zusammenhang Krank- heiten	Interventionsstudien: Verwendung verschiedener Bifidobacterium Stämme
Bifido- bacterium	 Gram positives Bakterium Zugehörig zum Phylum Actinobacteria großes Repertoire an Enzymen für die Zerlegung von Glykanen und Kohlenhydraten Fermentation von Kohlenhydraten über den sog. Fruktose-6-Phosphat-Shunt/,,Bifid-Shunt" zu kurzkettigen Fettsäuren[84] 	Verminderte Konzentrationslevel bei: Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis[73] Reizdarmsyndrom[74] Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen[75] Kolorektales Karzinom[76] Zöliakie[77] Übergewicht[78]	Linderung der Symptome des Reizdarmsyndroms[83, 85, 86] Verbesserung der Symptome des Reizdarmsyndroms[87, 88] Verbesserung funktioneller gastrointestinaler Symp- tome[89]

Phylum Firmicutes und dessen Mitglieder Clostridium Cluster IV und Clostridium Cluster XIVa

Die Hauptproduzenten der Butyrate im Darm gehören zum Phylum Firmicutes, insbesondere das Clostridium Cluster IV und das Clostridium Cluster XIVa. Die Gram positiven, strikt anaeroben Bakterien besiedeln bevorzugt die Mukosa und ihre wichtigsten Vertreter sind zum einen das Faecalibacterium prausnitzii (Clostridium Cluster IV) und zum anderen das Eubacterium rectale (Clostridium Cluster XIVa).[90] Sie besiedeln den Darm gestillter Säuglinge bereits im ersten Lebensmonat und ihr Anteil an der Gesamtbakterienzahl des menschlichen gastrointestinalen Mikrobioms beträgt im Laufe des Lebens 10-40%.[91] Deshalb spielen sie eine essentielle Rolle bei der Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Homöostase, durch ihre Interaktion mit anderen Bewohnern des Darmes, der Stärkung der gastrointestinalen Barriere sowie immunmodulatorischen und anti-inflammatoirschen Eigenschaften.

Clostridium spp. erfüllen den Großteil ihrer metabolischen Funktion über die Freisetzung von Butyraten, einem Endprodukt der Fermentation von nicht vollständig verdauten Nahrungsbestandteilen.[92]

Butyrate bilden die bevorzugte Energiequelle für Kolonozyten und besitzen darüber hinaus weitere Eigenschaften zur Förderung eines intakten Darmmilieus.[93] Einige nennenswerte Eigenschaften sind zum einen die Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF-kB, die zu einer

Ergebnisse 30

verminderten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen führt[94], und zum anderen sorgen Butyrate für eine intakte Schleimhautbarriere.[95] Auch ein Schutz vor Colitis und dem kolorektalen Karzinom wird Butyraten nachgesagt.[96, 97]

Vergleicht man das Mikrobiom von Gesunden mit dem von Patienten, die unter entzündlichen Darmerkrankungen leiden, so ist der Reichtum an Clostridium Cluster IV und XIVa bei Letzteren deutlich vermindert. [98] Weitere Studien belegen eine Verminderung der Abundanz von Eubacterium rectale und Faecalibacterium prausnitzii bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. [99-101] Folglich nimmt auch die Butyratproduktion mitsamt ihren positiven Effekten ab und Untersuchungen, die eine Butyratproduktion im menschlichen Kolon fördern, sind von großem Interesse. Untersucht wird die Wirkung des präbiotischen Ansatzes, über die Nahrung, oder über den probiotischen Ansatz, bei welchem die Bakterien direkt oral verabreicht werden. Durch Präbiotika ließ sich ein Anstieg von F. prausnitzii, sowie E. rectale feststellen. [102, 103] Keine klaren Ergebnisse lieferten Studien zu einem Zusammenhang der Firmicutes Konzentration und Übergewicht. Während eine Studie eine deutliche Erhöhung des Phylums im Mikrobiom von übergewichtigen Probanden feststellte [104], konnten andere Studien diese Beobachtung nicht belegen. [105]

Studien, die die Zusammensetzung des Mikrobioms von Patienten mit Reizdarmsyndrom untersuchten, beobachteten eine signifikante Erhöhung des Phylums Firmicutes und daraus resultierend eine 2-fache Erhöhung des Verhältnisses Firmicutes zu Bacteroidetes. Besonders das Clostridium Cluster XIVa war erhöht.[106] Jedoch wurde beobachtet, dass bestimmte Bakterien aus dem Phylum Firmicutes bei Reizdarmsyndrom Patienten erniedrigt waren. Mitglieder der Gattung Faecalibacterium, zu dem auch das Feacalibacterium prausnitzii zählt, zeigten bei allen Reizdarmsyndrom Subtypen verminderte Werte.[106]

Tabelle 15: Phylum Firmicutes Übersicht

	Allgemein	Zusammenhang Krankheiten	Interventionsstudien
Phylum Firmicutes u. wichtige Vertreter Clostridium Cluster IV & XIVa	 Gram positiv, strikt anaerob Fermentation von unverdaulichen Kohlenhydraten Sind die wichtigsten Butyratproduzenten 	 Vermindert bei entzündlichen Darmerkrankungen[98-101] Vermindert bei Patienten mit kolorektalem Karzinom[107] 	Verwendung von F.prausnitzii zur Linderung chemisch erzeugter Colitis bei Nagetieren[108] Anstieg Clostridium Cluster XIVa durch Präbiotika in Masthühnern[109]

4 Diskussion

4.1 Reizdarmsyndrom

4.1.1 Definition, Epidemiologie, Klinik

Das Reizdarmsyndrom zählt zu den funktionellen Darmerkrankungen, geprägt von wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, die mit Defäkation oder Veränderungen der Darmgewohnheiten assoziiert werden. Nach den aktualisierten Rom IV Kriterien spricht man von einem Reizdarmsyndrom, wenn wiederkehrende abdominelle Schmerzen an mindestens einem Tag pro Woche in den letzten drei Monaten auftraten und mit zwei oder mehr der folgenden Eigenschaften einhergehen: Linderung durch Defäkation, einer Veränderung der Stuhlhäufigkeit oder einer Veränderung der Stuhlkonsistenz.[110] Die weitere Klassifikation des Reizdarmsyndroms, in die drei Subtypen, erfolgt gemäß der prädominanten Stuhlgewohnheit. RDS-O mit vorherrschender Obstipation, RDS-D mit vorherrschenden Diarrhöen und RDS-M für eine Kombination der vorangegangenen Subtypen.

Die weltweite Prävalenz des Reizdarmsyndroms beträgt 11,2 %, ist höher für Frauen als für Männer, und jüngere Menschen sind häufiger betroffen als Menschen über 50 Jahre.[7]

4.2 Fruktoseintoleranz

4.2.1 Epidemiologie

Die Fruktoseintoleranz ist eine häufige Kohlenhydratmalabsorption und betrifft 38 %-81 % der Bevölkerung. Die hohe Bandbreite lässt sich durch die verschiedenen Testverfahren erklären. Bisher fehlt es an Studien, die beweisen, dass eine bestimmte Population Fruktose besser absorbiert als eine andere.

Auch scheint die Fruktose-Malabsorption bei Gesunden sowie Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden gleich häufig aufzutreten.[16, 23, 34, 111, 112]

Die folgende Tabelle listet Prävalenzen, die in unterschiedlichen Studien bei 50 g Fruktose gefunden wurde, auf.

Tabelle 16: Studienübersicht der Prävalenzen bei 50 g Fruktose

Studie	Prävalenz
Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans[25]	38 %
Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose[2]	58 %
Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem[19]	73 %
Johlin FC Jr, Panther M, Kraft N. Dietary fructose intolerance: diet modification can impact self-rated health and symptom control[113]	76 %
Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides[23]	80 %
Ladas SD, Grammenos I, Tassios PS, Raptis SA. Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults[114]	81 %

4.2.2 Pathogenese: Welche Faktoren spielen eine mögliche Rolle?

Die Pathogenese der intestinalen Fruktose-Malabsorption ist nach wie vor noch nicht vollständig geklärt. Aktuell gibt es keinerlei Hinweise auf molekulare oder genetische Ursachen, weshalb die intestinale Fruktose-Malabsorption nicht mit der hereditären Fruktoseintoleranz verwechselt werden darf. Bei der hereditären Fruktoseintoleranz handelt es sich um einen Mangel des Enzyms Fruktose-1-Phosphat Aldolase und so kommt es zu einer Anhäufung von Fruktose-1-Phosphat.

Dennoch werden verschiedene Ansatzpunkte diskutiert und untersucht. Ein immer wiederkehrender Diskussionsgegenstand ist die Vermutung eines Defekts der Fruktose-Transporter GLUT 5 und GLUT 2.

Die Transporter GLUT 5 und GLUT 2 befinden sich am Bürstensaum sowie an der basolateralen Membran der Enterozyten. Die Absorption erfolgt über einen passiven Transport, entlang
des Konzentrationsgradienten und ist somit limitiert. Eine Beteiligung der GLUT Transporter,
an der Pathogenese der Fruktose-Malabsorption, wäre somit naheliegend. Bei GLUT 5 Knockout Mäusen kam es zu einem verminderten Fruktose-Uptake sowie zu einem verminderten
Fruktose-Plasmaspiegel.[115] Ein Defekt des GLUT 5 Transporters und die daraus resultierende verminderte Aufnahme von Fruktose wäre eine mögliche Ursache für die Entstehung
einer intestinalen Fruktose-Malabsorption. Jedoch wurde die Fruktose-Aufnahme bei den

Knock-out Mäusen nicht komplett gehemmt, was die Komplexität der Fruktose-Absorption verdeutlicht.

In den Fokus der Untersuchungen rücken jetzt auch weitere Transporter, wie der GLUT 8 und der GLUT 12 Transporter.[116, 117] Daten von menschlichen Zellkulturen und Tierexperimenten zeigten, dass der GLUT 8-GLUT 12 Stoffwechselweg einen zusätzlichen Aufnahmemechanismus darstellt, der sich an den gestiegenen Konsum von Fruktose anpasst. Ob dieser neue Mechanismus eine wichtige Rolle bei der Pathogenese spielt, bedarf weiterer Abklärung.

Denkbar wäre nicht nur ein Defekt der Transporter, sondern auch eine verminderte Expression der Transporter bei Fruktose-Malabsorbern. Durch die verminderte Expression wäre eine verringerte Aufnahme mit den daraus resultierenden Konsequenzen die logische Schlussfolgerung. Bisher gibt es hierzu Untersuchungen, die eine GLUT 5 Expression im Zusammenhang mit einer erhöhten Fruktose-Aufnahme bei Mäusen getestet haben.[115] Zwar kam es zu einem Anstieg der Expression durch eine erhöhte Fruktose-Konzentration, jedoch ist fraglich, ob die Fruktose-Absorption durch eine gesteigerte GLUT 5 Expression verbessert werden kann.

Auch die Hypothese ob Fruktose-Malabsorber, im Vergleich zu Gesunden, eine verminderte GLUT 5 und GLUT 2 Expression aufweisen, wurde untersucht. Jedoch ergaben sich hier keinerlei Unterschiede.[118]

Ob Patienten mit einer Fruktose-Malabsorption eine generell verminderte physiologische Aufnahmekapazität besitzen, ist schwierig zu untersuchen, da auch die physiologische Aufnahmekapazität bei Gesunden großen Schwankungen unterliegt. Dennoch ist der gesteigerte Fruktose-Konsum ein wichtiger Faktor der Pathogenese der Fruktose-Malabsorption. Der GLUT 5 Transporter besitzt eine niedrige Aufnahmekapazität und ist ab Werten von 30-50 g/h gesättigt und kann keine weitere Fruktose mehr aufnehmen.

Ein weiterer Faktor, der eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Fruktose-Malabsorption spielt, ist das Alter. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Aufnahmekapazität bei Kindern bis zu einem Alter von 10 Jahren anstieg und im Alter von 10-79 Jahren konstant blieb.[119] Somit erklären sich gehäufte gastrointestinale Symptome bei Kindern bis zum 10ten Lebensjahr.

Eine weitere Ursache besteht in morphologischen Schädigungen des Darmepithels und einer damit verbundenen Verminderung der Resorptionsfläche, wie es beim Kurzdarmsyndrom der Fall ist.

Auch ein verändertes Mikrobiom spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese, da die Zusammensetzung bei Kranken und Gesunden Unterschiede aufweist, wäre dies eine weitere mögliche Ursache für eine veränderte Fruktose-Aufnahme. Ob die veränderte Zusammensetzung von Grund auf besteht oder durch Nahrung modifiziert wurde, ist immer noch nicht abschließend geklärt.

Die Gründe für eine Fruktose-Malabsorption sind vielschichtig und sorgen deshalb für eine Limitation in der Therapie von Beschwerden.

4.2.3 Klinik & Diagnostik

Fruktose-Malabsorption wird häufig durch einen positiven Atemtest diagnostiziert, welcher als ein Anstieg von Hydrogen und/oder Methan nach Fruktose-Aufnahme definiert ist. Nicht absorbierte Fruktose erreicht den Dickdarm und wird dort zu kurzkettigen Fettsäuren, Kohlendioxid, Hydrogen und anderen Gasen fermentiert. Die Produkte der Fermentation sind für Symptome wie Blähungen und Flatulenzen verantwortlich. Hinzu kommt der osmotische Effekt, der zu einer erhöhten Motilität und Diarrhö führt. Die Symptome werden über visuelle Analog Skalen oder andere Systeme evaluiert.

In der Gastroenterologie sind Atemtests eine weitverbreitete und nicht invasive Methode zur Diagnostik verschiedener Krankheitsbilder.

Auch die Fruktose-Malabsorption wird mittels Atemtests evaluiert. Jedoch gilt dies nicht als Goldstandard, sondern man nutzt hier lediglich die gleichen Prinzipien, die für die Laktose-Malabsorption Diagnostik etabliert wurden. Bisher gibt es keine definierten Standards für den Atemtest bei Fruktose-Malabsorption.

Da die Ursache für die Fruktose-Malabsorption noch nicht abschließend geklärt ist, ist es schwierig, die richtige Dosis für den Atemtest festzulegen und zwischen normal und abnormal zu differenzieren, da auch die Aufnahmekapazität bei Gesunden begrenzt ist.

Die optimalen Parameter sind immer noch Teil der Diskussion und die Reproduzierbarkeit ist limitiert.

Viele Tests untersuchen lediglich den Anstieg von Hydrogen und lassen die Methanproduktion völlig außer Acht, was zu einer möglichen Unterdiagnostik führen könnte.

Für die Diagnostik wird den Probanden der entsprechende Zucker in Wasser gelöst oral verabreicht. Wird der Zucker nicht vollständig im Dünndarm absorbiert, gelangt er in den Dickdarm

und wird von den dort ansässigen Bakterien verstoffwechselt. Diese Bakterien produzieren Hydrogen. Ein Teil des Gases diffundiert in die Blutbahn und wird letztlich über die Atmung ausgeschieden. [26]

Atemproben werden zu Beginn vor dem Konsum des Zuckers sowie im Anschluss in unterschiedlichen Zeitintervallen abgenommen. Etabliert hat sich hier eine Dauer von 2-3 h mit Intervallen von 30 Minuten.[120]

Da bisher keine definierten Standards für die Diagnostik festgelegt werden konnten, gibt es Variationen im Hinblick auf die Zuckerdosis, die Dauer des Tests sowie die Cut-off-Werte.

Der Cut-off-Wert liegt bei einem Anstieg von 10 ppm oder 20 ppm gegenüber dem Ausgangswert, wobei ein Anstieg von 20 ppm häufiger als Kriterium verwendet wird. Bei der Testung wird eine festgelegte Fruktose-Menge, oder eine auf das Körpergewicht skalierte Menge verwendet. Letztere kommt hauptsächlich bei Kindern zum Einsatz.

58-87 % der Untersuchten zeigten positive Werte bei 50 g Fruktose, [2, 23, 121] 10-53 % bei 25g. [23, 121] Die meisten Tests werden mit einer Menge von 25 g durchgeführt, da höhere Mengen auch bei Gesunden zu einem positiven Testergebnis führen würden.

Jedoch korreliert ein positiver Atemtest nicht zwangsläufig mit der Entwicklung von Symptomen wie Diarrhö, abdominellen Schmerzen oder Blähungen. Im Gegenzug besteht außerdem keine Verbindung zwischen der quantitativ produzierten Hydrogenmenge und der Schwere der Malabsorption.

In diesem Zusammenhang sollten auch die Haupteinflussfaktoren, ob ein Individuum, dass malabsorbiert symptomatisch wird, kritisch betrachtet werden.

Der Wasserstoffatemtest erfolgt häufig mit einer höheren Menge als unter physiologischen Aufnahmebedingungen bei der normalen Ernährung.

Da der Test entweder ein positives oder negatives Ergebnis liefert, bedarf es im Hinblick auf die individuelle Aufnahmekapazität einer Testung mit unterschiedlichen Zuckerdosen.

Auch die Form des Zuckers spielt eine Rolle. Dieser wird während des Tests in purer Form verabreicht, was unter normalen Bedingungen in der Ernährung eher selten der Fall ist. Besonders der positive Effekt von Glukose auf die Absorption sollte nicht außer Acht gelassen werden.

In 10-13 % der Fälle kommt es zu falsch negativen Ergebnissen, durch Probanden, die kein Hydrogen produzieren, weshalb auch für diese Problematik nach einer adäquaten Lösung gesucht werden muss.

Trotz der weiten Verbreitung im klinischen Alltag bedarf es einer genaueren Validierung der unterschiedlichen Aspekte des Tests sowie einer Standardisierung mit entsprechenden Studien über die Effektivität im Hinblick auf die Diagnose und den daraus resultierenden Ernährungsinterventionen.

4.3 Mikrobiom

4.3.1 Allgemeines, Aufbau eines gesunden Mikrobioms/Was definiert ein "gesundes" Mikrobiom?

Der menschliche Körper ist von 10mal mehr Bakterien besiedelt als die Gesamtzahl aller menschlichen Zellen im Körper. Die Mehrheit dieser Bakterien besiedelt den Gastrointestinaltrakt, mit einer Zelldichte von mehr als 10¹¹ Zellen/g. Dies entspricht 1-2 Kilogramm des menschlichen Körpergewichts.[122]

Weltweit wurden verschiedene Mikrobiom Projekte lanciert, die das Ziel haben, den Einfluss des Mikrobioms auf die Gesundheit des Menschen, sowie den Zusammenhang mit Krankheiten, zu erforschen.[123, 124] Die Projekte dienen dazu die Identität, das genetische Potential sowie die metabolische Aktivität des Mikrobioms und deren Lebensräume zu identifizieren.

Bereits bei der Terminologie bedarf es einer genauen Differenzierung der Begriffe Mikrobiota und Mikrobiom.

Mikrobiota umschreibt die Gemeinschaft aller Mikroorganismen, die in einer bestimmten Umgebung leben. Der Begriff Mikrobiom umfasst die gesamte Ansammlung der Mikroben sowie deren Genom.[125]

Das Mikrobiom umfasst eine Vielzahl wichtiger Funktionen wie die Entwicklung des Immunsystems, die Verdauung, Schutz gegen Infektionen sowie die Regulation der Angiogenese.[124, 126, 127] Es umfasst nicht nur eine Vielzahl unterschiedlicher Funktionen, sondern ist auch extrem dynamisch. Viele verschiedene Faktoren beeinflussen die Zusammensetzung des Mikrobioms wie zum Beispiel die Ernährung[128], hormonelle Zyklen[129], Medikamente und Krankheiten[130].

Darüber hinaus verändert sich die Zusammensetzung des Mikrobioms mit dem Alter.

Menschen werden steril geboren und die mikrobielle Kolonisation erfolgt mit der Geburt.

Die Entwicklung des Mikrobioms in den ersten Lebensjahren wird maßgeblich von der Ernährung und der Aufnahme der Ernährung beeinflusst.[131] Doch bereits im Kindesalter herrscht eine hohe intra-individuelle Variabilität, besonders in den ersten beiden Lebensjahren. Bei Säuglingen dominieren in absteigender Reihenfolge die Phyla: Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes. Im Erwachsenenalter sind es: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria und bei Personen über 70 Jahren: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria.[132]

Wie lässt sich nun ein gesundes Mikrobiom definieren? Hierzu gibt es bislang unterschiedliche Ansätze, jedoch keine offizielle Definition. Diese könnte aber Ziel verschiedener Interventionen werden, um den Status Gesundheit aufrechtzuerhalten oder Patienten, die einer gestörten Zusammensetzung des Mikrobioms ausgesetzt sind, helfen, ihre Gesundheit zu verbessern. Aktuelle Erhebungen konzentrieren sich allerdings auf die Zusammensetzung des Mikrobioms bei bestimmten Erkrankungen, im Vergleich zu Kontrollgruppen, die nicht unter dieser Erkrankung leiden. Es zeigen sich verschiedene Muster einer mikrobiellen Kolonisation, die mit Krankheiten assoziiert werden. Hier etablierte sich der Begriff "Dysbiose". Aber es stellt sich auch hier wieder die Frage, ob diese Zusammensetzung Ursache oder Konsequenz der jeweiligen Erkrankung ist und sie lässt somit keine Rückschlüsse auf die Definition eines gesunden Mikrobioms zu. Prospektive Studien wären hier ein sinnvoller Ansatz.

Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer offiziellen Definition ist die technische Erfassung und Analysierung der gesammelten Daten, aber auch hier bleiben aufgrund der intraindividuellen Unterschiede Fragen offen.

Ökologie

Vom ökologischen Standpunkt aus gesehen, könnte die Stabilität einer Gemeinschaft beschreibend für ein gesundes Mikrobiom sein. Stabilität bedeutet die Fähigkeit einer Gemeinschaft, den Veränderungen der Umwelt standzuhalten, oder die Fähigkeit, nach störenden Einflüssen wieder zum Gleichgewicht zurückzukehren.[133]

Kern-Mikrobiom

Ein weiterer Ansatz zur Definition des Mikrobioms ist die Annahme, dass alle Individuen ein "Kern"-Mikrobiom teilen. Dieses Kern-Mikrobiom beschreibt eine Gruppe von bestimmten

Genen, oder Bakterien, die sich bei allen Individuen in bestimmten Regionen wiederfinden. Eine Studie demonstrierte, dass 124 Individuen aus Spanien und Dänemark 18 gleiche Bakterienspezies teilten. [124] Eine andere Studie wiederum konnte das Konzept des Kern-Mikrobioms nicht bestätigen, obwohl hier in 46 % der Individuen Bacteroides thetaiotaomicron gefunden wurde. [56] Die Definition eines Kern-Mikrobioms hängt also im Wesentlichen auch von den Kriterien der Definition und den Untersuchungen ab.

Die aktuellen Studien zielen auf die häufigsten Bakterienstämme ab, während einige seltenere außer Acht gelassen werden. Diese sind vielleicht in der Summe nicht sonderlich stark vertreten, erfüllen aber zum Teil fundamentale Aufgaben, die für den Wirt von großer Bedeutung sind.[133]

Anstatt das Kern-Mikrobiom anhand der Bakterienstämme zu definieren, besteht auch noch die Möglichkeit es über Gene, die für bestimmte Stoffwechselwege kodieren, zu erfassen, die bei allen Individuen gleich sind. Dieser Ansatz wurde in einer Studie von Turnbaugh et al. belegt.[104] Diese Gengruppen unterscheiden sich aber in Bezug auf die Ethnizität der Individuen und weiterer Faktoren.

Dennoch wäre ein auf die Gene bezogener Ansatz, sofern man ihn dynamisch betrachtet, eine Möglichkeit.

Enterotypen

2011 wurde ein weiteres Konzept etabliert, bei dem allen Menschen einer von drei Enterotypen, basierend auf der Zusammensetzung des Mikrobioms, zugeordnet werden kann. Nach diesen Untersuchungen sind die Enterotypen unabhängig von Geschlecht, Alter, Nationalität oder dem Body Mass Index.[134] Die drei Enterotypen basieren auf den dominierenden Stämmen Bacteroides, Prevotella und Ruminococcus.[134] Die genauen Auswirkungen und Funktionen der einzelnen Enterotypen sind bisher nicht bekannt.

Eine weitere Studie belegte außerdem, dass dauerhafte Ernährungsinterventionen zur Bildung anderer Enterotypen beitragen können.[135]

4.3.2 Veränderungen Mikrobiom bei Reizdarmsyndrom

Das intestinale Mikrobiom ist nachweislich von großer Bedeutung für die Homöostase, und Änderungen in der mikrobiellen Zusammensetzung sind mögliche Ursachen für die Entwicklung von funktionellen intestinalen oder extraintestinalen Erkrankungen. Eine veränderte

Darmflora könnte zur Pathogenese des Reizdarmsyndroms beitragen und sollte deshalb nicht außer Acht gelassen werden.

In Studien wurde bereits untersucht, welche Faktoren die bakterielle Zusammensetzung beeinflussen und darüber hinaus auch ändern können. Hierzu zählen neben dem Lebensstil auch der Einsatz von Antibiotika, Prebiotika, oder ein infektiöses Geschehen.

Diese Modulatoren wurden im Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom untersucht und unter Einsatz von Antibiotika, Prebiotika oder Probiotika konnte eine Symptomminderung herbeigeführt werden.[136, 137] Das Mikrobiom könnte somit die zentrale Schaltstelle in der Therapie des Reizdarmsyndroms werden. Die Erfassung von Daten über die Zusammensetzung des Mikrobioms von gesunden im Vergleich zu erkrankten ist somit unerlässlich.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bislang oft widersprüchlich und nicht ganz klar. Grund hierfür ist zum einen die Heterogenität des Krankheitsbildes sowie zum anderen die Diversität des individuellen Mikrobioms. Die Ergebnisse variieren außerdem aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, der gewählten Proben sowie den Probanden, die in die Studien eingeschlossen wurden.

Darüber hinaus stellt sich immer noch die Frage, ob die Symptome des Reizdarmsyndroms auf Veränderungen der luminalen oder der Mukosa-assoziierten Bakteriengruppen zurückzuführen sind.[138]

Trotz dieser Herausforderungen konnten signifikante Veränderungen im fäkalen Mikrobiom bei Patienten mit Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden.[106, 139, 140]

Viele Untersuchungen weisen eine Dysbiose bei erkrankten Patienten nach, jedoch gibt es keine Übereinstimmung dieser Dysbiose in deren speziellen Zusammensetzung.[74, 141-147] Eine Dysbiose der Bakterien im Gastrointestinaltrakt ermöglicht eine Ansiedelung von pathogenen Keimen, die im Zusammenhang mit den Symptomen des Reizdarmsyndroms stehen.[148]

Zusätzlich konnten Veränderungen in der bakteriellen Zusammensetzung von Patienten mit Reizdarmsyndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen festgestellt werden. Besonders bei Patienten, die zum Diarrhö Subtyp des Reizdarmsyndroms zählen, konnte eine signifikant verminderte Biodiversität in den Fäkalproben im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen werden.[143, 149] Außerdem kam es zu einer deutlichen Verminderung in der Konzentration von aeroben Bakterien.[149]

Eine weitere Untersuchung konnte eine Vermehrung des Proteobakteriums sowie Firmicutes und eine Verminderung Actinobacteria und Bacteroidetes im Vergleich zu Kontrollgruppen nachweisen.[145] In Betracht auf weitere Studien zu den unterschiedlichen Konzentrationen konnten zwar Änderungen der einzelnen Phyla im Vergleich zu den Gesunden festgestellt werden, jedoch fielen die einzelnen Ergebnisse unterschiedlich aus und es bedarf weiterer Klärungen.[74, 146]

Eine der umfassendsten Studien zur Zusammensetzung des luminalen Mikrobioms untersuchte 27 Patienten mit Reizdarmsyndrom sowie 22 Gesunde, die als Kontrollgruppe fungierten. Im Rahmen dieser Studie wurden auch die einzelnen Subtypen des Reizdarmsyndroms miteinander verglichen. Es zeigten sich letztlich nicht nur Unterschiede zwischen Erkrankten und der gesunden Kontrollgruppe, sondern auch die einzelnen Subtypen des Reizdarmsyndroms varierten in ihrer Zusammensetzung.[144] Trotz der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden, Patienten und letztlich der Ergebnisse zeigten sich immer wieder Verminderungen von den Lactobacilli und Bifidobacteriae in den fäkalen Proben der Reizdarmsyndrom Patienten sowie eine erhöhte Konzentration der Spezies Enterobacteriaceae, Coliforme und Bacteroides. Weitere Studien konnten eine verhältnismäßige Erhöhung des Reichtums an Firmicutes nachweisen, insbesondere von Ruminococcaceae spp. und Clostridium cluster XIVa sowie eine Verminderung des Reichtums an Bacteroides.[106, 140, 150]

Jedoch ist nicht klar, ob all diese Veränderungen primärer oder sekundärer Genese sind.

Des Weiteren steht eine Dünndarmfehlbesiedelung, auch SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth) genannt, im Verdacht eine Rolle in der Ätiologie des Reizdarmsyndroms zu spielen. Hierbei handelt es sich um eine Fehlbesiedelung des Dünndarms mit mehr als 10⁵ Keimen pro ml.[151]

Basierend auf dem Lactulose Hydrogen Atemtest konnte nachgewiesen werden, dass die große Mehrheit von Patienten mit Reizdarmsyndrom eine bakterielle Fehlbesiedelung aufweist und der therapeutische Einsatz von Antibiotika zur Eradikation der Fehlbesiedelung zu einer Verbesserung der Symptome führte.[152] Dennoch ist diese Hypothese nicht bewiesen, da der Lactulose Atemtest keinen Goldstandard für diesen Nachweis bietet.

Klar ist allerdings, dass sich Veränderungen im Mikrobiom von Erkrankten nachweisen lassen und diese Veränderungen sind ein wichtiger Ansatz für die zukünftige Therapie des Reizdarmsyndroms.

4.3.3 Klinische Folgen

Nicht nur für die Pathogenese des Reizdarmsyndroms, sondern auch für die klinischen Folgen und der daraus resultierenden therapeutischen Modulation ist es von großer Bedeutung, das Zusammenspiel von Mikrobiom und Wirt zu verstehen.

Änderungen in der bakteriellen Zusammensetzung könnten die Ursache für die Entstehung von Symptomen des Reizdarmsyndroms sein, aufgrund der metabolischen und immunmodulatorischen Funktion des Mikrobioms.

Einige Spezies des Stammes der Lactobacilli und des Bifidobacteriums besitzen eine antiinflammatorische Wirkung. Eine Verminderung dieser Bakterien könnte zur Aktivierung des Mukosa-assoziierten Immunsystems des Wirts beitragen und so vermehrte Entzündungsreaktionen hervorrufen.[153] In Studien wurde deshalb die therapeutische Wirkung dieser Probiotika untersucht. Es zeigte sich, dass der Einsatz von Probiotika einen positiven Effekt auf die Symptome des Reizdarmsyndroms nimmt, indem sie inflammatorische Zytokine wie IL-12 und Interferon γ reduzieren und im Gegenzug mukosale TGF-β und IL-10 erhöhen.[154, 155] Darüber hinaus scheinen Probiotika, potentiell pathogene Keime wie Escherichia coli und deren inflammatorische Wirkung auf die Epithelzellen des Kolons sowie auf zirkulierende Makrophagen zu blockieren. Kommt es also zu einer Verminderung dieser Bakterien, haben potentiell pathogene Keime eher die Möglichkeit Entzündungen im Darm hervorzurufen und letztlich Symptome des Reizdarmsyndroms zu modulieren.[153]

Zu den Symptomen des Reizdarmsyndroms zählt auch die viszerale Hypersensibilität. In einer Studie wurden keimfreie Ratten mit Fäkalproben von Patienten mit Reizdarmsyndrom kolonisiert. Die Ratten zeigten eine erhöhte viszerale Sensibilität im Vergleich zu den Ratten, die mit Fäkalproben von gesunden Probanden besiedelt wurden.[156] Anhand dieser Ergebnisse zeigt sich, dass das Mikrobiom von Erkrankten zu viszeraler Hypersensibilität beiträgt.

Die Veränderungen der bakteriellen Zusammensetzung bei Patienten mit Reizdarmsyndrom werden zusätzlich durch unterschiedliche Faktoren getriggert. Hierzu zählen: Infektionen, Stress und der Gebrauch von Antibiotika. All diese Faktoren sorgen für eine veränderte Motilität, Hormonsekretion und Muzinsekretion. die zu einer Instabilität führen.[157-159] Eine solche Fluktuation der Quantität und Qualität des Mikrobioms könnte die Ursache für Veränderungen oder Entstehung von Symptomen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom sein.

5 Spezielle Diskussion

5.1 Stellenwert von Fruktose im Zusammenhang mit Reizdarmsyndrom

Die vorangegangenen Ergebnisse machen deutlich, wie wichtig es ist, Fruktose im Rahmen des Reizdarmsyndroms in die Diagnostik und Therapie miteinzubeziehen. Fruktose hat sowohl Einfluss auf die Entstehung, als auch auf die Verschlimmerung von Symptomen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Bereits bei Gesunden führt Fruktose, bei einer erhöhten Aufnahme, zu abdominellen Beschwerden. Wenn bereits bei gesunden Probanden Fruktose durch erhöhte Aufnahme oder Malabsorption zu abdominellen Beschwerden führt, so liegt der Verdacht nahe, dass die physiologische Wirkung von Fruktose bei Patienten mit Reizdarmsyndrom einen enorm hohen Stellenwert in Anbetracht der Symptomatik einnimmt. Die Pathogenese des Reizdarmsyndroms ist zwar nicht abschließend geklärt, aber die teils diffusen Symptome ähneln stark den physiologischen Auswirkungen von Fruktose. Als osmotisch wirksames Teilchen kann Fruktose sowohl Ursache, als auch Triggerfaktor des Reizdarmsyndroms sein. Die vermehrte Gasproduktion, die erhöhte Motilität, die verkürzte Transitzeit und letztlich die luminale Distension führen zu genau den Symptomen, die Patienten mit Reizdarmsyndrom angeben.

Durch erhöhten Fruktose-Konsum, oder eine verminderte Absorption, führt die vermehrte Gasproduktion zu Flatulenzen, die verkürzte Transitzeit zu Diarrhöen und die luminale Distension zu abdominellen Beschwerden. Im Umkehrschluss zeigt eine Verminderung der Fruktose-Aufnahme einen deutlichen Effekt auf die Symptome des Reizdarmsyndroms und stellt so einen wichtigen Therapieansatz dar. Deshalb sollte die genaue Evaluation der Ernährung des Patienten sowie die Diagnostik einer vielleicht unerkannten Fruktose-Malabsorption in die Diagnostik und Therapie des Reizdarmsyndroms miteinfließen.

5.1.1 Diskussion der gefundenen klinischen Studiendaten/Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es eine unerkannte Fruktose-Malabsorption als Co-Faktor des Reizdarmsyndroms zu identifizieren und so weitere Therapiemöglichkeiten deutlich in den Vordergrund zu stellen.

Die gefundenen und ausgewerteten Daten spiegeln wesentliche Erkenntnisse wider, die zum einen für die Pathogenese des Reizdarmsyndroms und den damit verbunden Symptomen, und zum anderen für die zukünftige Therapie von essentieller Bedeutung sind.

Ein wichtiger Aspekt der gesammelten Ergebnisse ist die vermutlich erhöhte Prävalenz der Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Einige Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit Reizdarmsyndrom vorliegt, dennoch konnten andere Studien diese These nicht bestätigen.

Die große Heterogenität der Ergebnisse basiert zum einen auf geografischen und somit auch ernährungsbedingten Unterschieden. Vergleicht man zum Beispiel Ergebnisse aus Indien mit Ergebnissen der westlichen Welt, so ist die Prävalenz der Fruktose-Malabsorption sowohl generell, als auch bei Patienten mit Reizdarmsyndrom deutlich geringer. Dies ist auf unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten, den verminderten Einsatz von High Fructose Corn Syrup, oder auch auf eine verminderte Aufnahme von Früchten zurückzuführen. Ein weiterer Aspekt, der zu einer Heterogenität in den Ergebnissen führt, ist die Diagnostik. Aktuell existieren noch keine standardisierten und einheitlichen Test Methoden sowie einheitliche Schwellenwerte für positive Testergebnisse. Auch die Verwendung unterschiedlicher Dosierungen von Fruktose in den Atemtests spielt eine Rolle.

Trotz großer Heterogenität der bisher publizierten Arbeiten sollte eine erhöhte Prävalenz der Fruktose-Malabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom in Betracht gezogen zu werden. Besonders Patienten vom Durchfall-dominierten Typ scheinen hiervon betroffen zu sein.[13] Lässt sich zukünftig eine erhöhte Prävalenz nicht eindeutig bestätigen, so sollten jedoch einige Punkte im Hinblick auf den Stellenwert der Fruktose nicht außer Acht gelassen werden. Zum einen sind mehr als ein Drittel der Patienten mit Reizdarmsyndrom nicht in der Lage, eine Dosis 25-50g Fruktose ohne Beschwerden zu absorbieren.[14, 53]

Das heißt für mehr als ein Drittel der Patienten gäbe es zusätzliche Therapiemöglichkeiten wie zum Beispiel eine Verminderung der Fruktose-Zufuhr und in diesem Zusammenhang für einen großen Teil der Patienten eine Verringerung des Leidensdrucks durch eine Verbesserung der Symptome.

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Aspekt ist die Schwere der Symptomatik: Die Symptome können sich bei Patienten mit Reizdarmsyndrom durch eine zu erhöhte Zufuhr von Fruktose noch zusätzlich verschlimmern. Auch deshalb ist eine Berücksichtigung der Fruktose im Zusammenhang des Reizdarmsyndroms von großer Bedeutung. Bei der Qualitätsbeurteilung konnten lediglich 4 der 24 Studien dem Evidenzgrad Ib zugeordnet werden. Bei diesen Arbeiten handelte es sich um randomisierte kontrollierte Studien, die aufgrund ihres Studienmodelles den aktuellen Goldstandard darstellen. Der Grund für diese geringe Anzahl an Arbeiten von diesem Studientyp ist die Komplexität und Durchführung von Ernährungsstudien. Bei den

meisten Ernährungsstudien handelt es sich um Beobachtungsstudien. Diese können zwar Ergebnisse und Anhaltspunkte liefern, genügen aber nicht dem wissenschaftlichen Standard und sind anfällig für systemische Verzerrungen.

Weitere große, prospektive Langzeitstudien mit randomisierten und kontrollierten Bedingungen sind nötig. Aber auch ein Teil der gefundenen und dem Evidenzgrad Ib zugeordneten Arbeiten wiesen methodische Schwächen auf. Teils wurden Ein- und Ausschlusskriterien nicht klar definiert oder dokumentiert. Auch wurde die Art der Randomisierung nicht immer klar dokumentiert und in zwei der vier Studien wurde jeweils nur eine einfachblind Studie durchgeführt. All diese Aspekte führen zwar nicht zur Abwertung der Studie, können jedoch zu Verzerrungen führen.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Recherche der Studien ergab sich bei der Differenzierung von Arbeiten, die sich allein auf Fruktose fokussierten, und Arbeiten, deren Fokus auf den sogenannten FODMAPs lag. Da bei einer Intervention, die sich auf FODMAPs fokussiert, auch andere schlecht resorbierbare Kohlenhydrate und Zuckeralkohole reduziert werden, lässt sich der Effekt von Fruktose nicht eindeutig feststellen.

5.2 Stellenwert von Fruktose und FODMAPs im Zusammenhang mit der Darmflora

Das Mikrobiom ist ein unter ständigem Wandel stehendes Ökosystem, das durch zahlreiche Faktoren moduliert werden kann. Hierzu zählen unter anderem die Ernährungsgewohnheiten, Stress oder auch Krankheiten. Die Ernährung stellt in der aktuellen Forschungslage einen zentralen Modulator dar. Durch die Zufuhr gewisser Nährstoffe lässt sich das intestinale Mikrobiom sowohl direkt, als auch indirekt beeinflussen.

Durch die Ernährung wird das Mikrobiom in seiner Homöostase und seinen biologischen Prozessen direkt moduliert und über die dabei entstandenen Metabolite zusätzlich auch indirekt verändert. Deshalb rücken immer mehr Nährstoffe in den Fokus der Untersuchungen, um so festzustellen, ob gewisse Nahrungsbestandteile das Mikrobiom sowohl negativ als auch positiv beeinflussen können und darüber hinaus Ursache gewisser Erkrankungen sind. Einen besonderen Stellenwert in aktuellen Untersuchungen haben Fruktose und FODMAPs. Übermäßige Fruktose- oder FODMAP Zufuhr resultiert in einer Malabsorption, die sowohl die metabolische Aktivität als auch das mikrobielle Milieu beeinflussen.

Angesichts des vermehrten Konsums von Fruktose, Zuckeralkoholen und künstlichen Süßungsmitteln wurden vermehrt Studien durchgeführt, die die Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Darmflora sowie möglicherweise daraus resultierenden Krankheiten wie zum Beispiel dem Reizdarmsyndrom untersuchten.

Eine kontinuierlich erhöhte Aufnahme von Fruktose und FODMAPs führt über verschiedene Mechanismen zu einer Modifizierung des gastrointestinalen Mikrobioms. Für die ansässigen Bakterien im Dickdarm stellen sie eine leicht verwertbare Nahrungsquelle dar, welche letztlich in einer Fermentierung endet. Dies resultiert in einer vermehrten Produktion von kurzkettigen Fettsäuren, die schädigende Auswirkungen auf das Kolonepithel haben können. Des Weiteren kann es zu einer Veränderung der bakteriellen Zusammensetzung bis hin zur Dysbiose und dem Verlust des mikrobiellen Reichtums kommen. Das Mikrobiom kann zur allgemeinen Gesundheit beitragen oder auch zu Krankheiten führen. Durch die zugeführte Nahrung haben wir Einfluss auf die Modifizierung der Darmflora.

Es gilt zu klären, ob das Mikrobiom eine Ursache verschiedener Krankheiten, oder eine Folge dessen darstellt. Fruktose und FODMAPs haben einen hohen Stellenwert im Hinblick auf die Darmflora aufgrund der bereits genannten Auswirkungen und so ergeben sich neue Therapieansätze und Möglichkeiten wie zum Beispiel die aktuell viel diskutierte Low FODMAP Diät.

5.2.1 Diskussion der gefundenen klinischen Studiendaten/Ergebnisse

Das Mikrobiom erfüllt protektive, strukturelle und metabolische Aufgaben, die für die Gesundheit des Wirtes von enormer Bedeutung sind. Neben verschiedenen Einflussfaktoren spielen Ernährungsgewohnheiten eine entscheidende Rolle. In den letzten Jahrzehnten rückte das Mikrobiom und dessen Modifikation immer mehr in den Mittelpunkt der Forschung. Ziel dieser Arbeit war es, die aktuellen Forschungsergebnisse im Hinblick auf Fruktose und FODMAPs und deren Auswirkungen auf das Mikrobiom zu evaluieren. Die Recherche von klinischen Studien zu dieser Fragestellung brachte eine Reihe von Limitationen mit sich. Besonders die Unterschiede der mikrobiellen Besiedelung eines jeden Individuums sorgten für eine erschwerte Recherche. Angefangen bei der genetischen Veranlagung bis hin zu den zahlreichen externen Faktoren kommt es zu Unterschieden der mikrobiellen Besiedelung. Auch für Krankheiten wird eine veränderte Zusammensetzung des Mikrobioms vermutet und genau diese sind häufig zentraler Ansatzpunkt der aktuellen Forschung. Viele Studien untersuchen also letztlich die Auswirkungen von Fruktose und FODMAPs, aufgrund von bestehenden Pathologien und so ein vermutlich bereits verändertes Mikrobiom. Erkrankte Patienten weisen häufig ein instabiles

oder dysbiotisches Mikrobiom auf und meiden häufig gewisse Nahrungsmittel, was zu Verzerrungen führen kann. Es fanden sich lediglich wenige Studien zur Darmflora bei Gesunden.

Um die große genetische Diversität zu vereinheitlichen, wurden Enterotypen bestimmt, um so das Mikrobiom in drei große Haupttypen zu unterteilen. Aber auch diese wissenschaftliche Einteilung ist umstritten und nicht abschließend geklärt. All diese Punkte erschwerten die Recherche, lieferten keine klaren Antworten und verdeutlichen, wie wichtig weitere Forschungen in diesem Rahmen sind.

Die Zufuhr von FODMAPs und deren Auswirkungen auf die Darmflora zeigen in den verschiedenen Studien kontroverse Ergebnisse. Für bestimmte Pathologien, wie dem Reizdarmsyndrom, hat sich eine Reduktion der Zufuhr als positiv im Hinblick auf die Symptome erwiesen. Aber auch unerwünschte Nebenwirkungen werden diskutiert. In Anbetracht dessen, dass einige FODMAPs als Präbiotika verwendet werden, könnte eine Reduktion kontraproduktiv sein. Eine verringerte Zufuhr könnte so zu einem verminderten Wachstum von Bakterien führen, die als förderlich für die Darmgesundheit gelten. Ein wichtiger Vertreter hierfür ist das Bifidobacterium.

Das Mikrobiom erkrankter Patienten weist geringere Konzentrationen des Bifidobacteriums auf, hingegen führt sein Einsatz als Präbiotika bei Reizdarm Patienten zu einer Linderung der Symptome. Paradoxerweise führt die Reduktion der Fruktose- und FODMAP Zufuhr zu einer Verbesserung der Symptome, im Gegenzug aber auch zu einer verminderten Konzentration des Bifidobacteriums.

Die Studie von Halmos et. al lässt sich dem Evidenzgrad Ib zuordnen und brachte aufgrund des Studiendesigns einen spannenden Aspekt mit sich. In der randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Darmflora sowohl bei normaler Ernährung, als auch bei einer Steigerung bzw. Verminderung des FODMAP Gehalts beobachtet. So lassen sich genauere Rückschlüsse auf Veränderungen der Darmflora ziehen und so wird klarer, welche Werte sich tatsächlich erhöhen oder vermindern. Eine Reduktion des FODMAP Gehalts führte zu einer Abnahme der absoluten Bakterienanzahl sowie deren Vielfalt.

In diesem Zuge würde man auch eine Abnahme der kurzkettigen Fettsäuren erwarten, da diese eine Produkt der Bakterien sind. Hier kam es aber zu keiner Veränderung bei einer Verminderung der FODMAP Zufuhr, obwohl der pH-Wert der Fäkalproben erhöht war. Einen interessanten Aspekt stellt die Abnahme des Bakteriums A.muciniphila dar. Hierbei handelt es sich

um ein schleimhautabbauendes Bakterium, welches auf diesem Wege die Regeneration der Darmwand fördert und so vermutlich einen positiven Effekt haben soll.

So könnte vermutet werden, dass die Verringerung des FODMAP Gehalts zwar Symptome bei Patienten mit Reizdarmsyndrom verbessert, die Darmflora aber ungünstig beeinflusst wird. Denn eine Verminderung der Bakterienvielfalt wird häufig mit negativen Entwicklungen in Verbindung gebracht. Andere Studien konnten letzteren Aspekt hingegen abschwächen. In einer 16S-rRNA-Gen-Analyse und quantitativer PCR ergab sich kein Verlust der bakteriellen Diversität. Auch hier zeigte sich eine Verminderung des Bifidobacteriums. Dennoch ergab sich keine Korrelation zwischen der Konzentration des Bifidobacteriums und den Symptomen. Einer eventuellen negativen Entwicklung könnte man mit einer zusätzlichen Gabe von Präbiotika während der Diät entgegenwirken.

Die Arbeit von Sloan untersuchte die Auswirkungen von FODMAPs auf die Darmflora bei Gesunden. Es zeigte sich, dass es bei einer verminderten Zufuhr von FODMAPs zu einer Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung, des Darmvolumens sowie zu Veränderungen in den Atemtests bezüglich Hydrogen kam. Auch bei Gesunden kommt es also zu einer Verminderung des Actinobacteria, insbesondere des Bifidobacteriums. Fügte man der Low FODMAP Diät Oligofructose hinzu, kam es zu einem Anstieg der Hydrogenwerte sowie des Darmvolumens. All diese Ergebnisse machen eines deutlich: Bei der Beurteilung und den Untersuchungen von Pathologien sollten das intestinale Mikrobiom, die Ernährung und der Darm im Ganzen betrachtet werden, um sinnvolle Rückschlüsse zu ziehen. Außerdem sollten längere und prospektive Studien durchgeführt werden, um festzustellen, wie lange der Effekt einer bestimmten Ernährungsweise anhält.

5.2.2 Was ist neu? 5 Fragen – 5 Antworten

 Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Reizdarmsyndrom und der Fruktose-Malabsorption?

Ja, denn nicht absorbierte Fruktose kann sowohl Auslöser als auch Triggerfaktor von Beschwerden des Reizdarmsyndroms sein. Ob Fruktose hier die wirkliche Ursache des Reizdarmsyndroms ist, ist nicht abschließend geklärt und da die Pathogenese des Reizdarmsyndroms ein multifaktorielles Geschehen ist, sollte eine Fruktose-Malabsorption als fester Bestandteil in Erwägung gezogen werden. Wenn bereits bei Gesunden ein erhöhter Konsum über die physiologische Aufnahmekapazität hinweg zu Symptomen

führt, sind Patienten mit Reizdarmsyndrom mit einer viszeralen Hypersensitivität noch mal mehr betroffen und der Zusammenhang wird deutlich.

2. Tritt eine Fruktose-Malabsorption häufiger bei Patienten mit Reizdarmsyndrom auf?

Eine klare Antwort ist aktuell aufgrund der heterogenen Studienlage nicht möglich. Es gilt zum einen standardisierte Referenzwerte für die Diagnostik der Fruktose-Malabsorption festzulegen, und zum anderen die Testverfahren zu vereinheitlichen. Auch sollten die geografischen Unterschiede miteinbezogen werden. Dennoch verdichten sich die Hinweise, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine erhöhte Prävalenz der Fruktose-Malabsorption vorliegt. Diese sollte somit ein fester Bestandteil der Diagnostik werden. Besonders Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Durchfall-dominierten Typ könnten von dieser Erkenntnis profitieren.

3. Ist ein verändertes Mikrobiom Folge oder Ursache des Reizdarmsyndroms?

Die Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms ist immer noch nicht abschließend geklärt und weist Lücken auf. Das gastrointestinale Mikrobiom könnte einen verbindenden Faktor zur Pathophysiologie darstellen und gewisse Lücken schließen. Ob es nun Folge oder Ursache ist, lässt sich nicht abschließend beantworten.

Sinnvoller ist es diese Frage anders zu betrachten. Die Thematik sollte anhand zweier Aspekte untersucht werden und so könnten mögliche Verbindungen aufgezeigt werden.

Zum einen sollte man die Faktoren beachten, die das Mikrobiom beeinflussen und so Individuen für das Reizdarmsyndrom prädisponieren: Zum Beispiel die genetischen Vorrausetzungen, die Ernährung, Antibiotikaeinnahme und weitere. Auf der anderen Seite sollte man die Auswirkungen des Mikrobioms auf Mechanismen betrachten, die wiederum eine Rolle in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms spielen: Zum Beispiel die viszerale Hypersensibilität, die veränderte gastrointestinale Motilität und weitere. Ziel sollte es sein, diese Faktoren miteinander zu verbinden, um hier die mögliche Kausalität aufzudecken. Die in dieser Arbeit hervorgehobenen Daten weisen darauf hin, dass das Mikrobiom einen verbindenden Faktor zur Pathophysiologie darstellt. Dennoch bleiben Fragen offen, die durch neue Studien beantwortet werden könnten.

4. Wie wirkt sich ein erhöhter Fruktose-Konsum auf das Mikrobiom aus?

Eine erhöhte Fruktose-Zufuhr führt sowohl zu einer Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung, als auch zu seiner Veränderung der metabolischen Aktivität. Es kommt zu

einer Förderung gewisser Bakterienstämme, die zugleich die Verdrängung anderer Stämme mit sich bringt. Es kommt zu einer Erhöhung der Konzentration des Bakteriums Firmicutes und so zu einer Verdrängung von Bacteroidetes. Dies führt weitgehend zu einer Dysbiose und dem Verlust des mikrobiellen Reichtums. Auch ein Zuwachs des Clostridium Cluster XIV ist zu beobachten.

5. Wie wirkt sich eine fruktosereduzierte Ernährung auf das Mikrobiom aus?

Interessanterweise kommt es auch hier zu einem Verlust des mikrobiellen Reichtums. Bei einer fruktosereduzierten Diät kommt es zur Abnahme der butyratproduzierenden und prebiotischen Bakterien sowie des Bifidobacteriums und des Clostridium Cluster XIVa. Dennoch wurde in manchen Studien ein erhöhter mikrobieller Reichtum durch die Reduktion festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Rao, S.S., et al., *Ability of the normal human small intestine to absorb fructose:* evaluation by breath testing. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(8): p. 959-63.

- 2. Truswell, A.S., J.M. Seach, and A.W. Thorburn, *Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose.* Am J Clin Nutr, 1988. **48**(6): p. 1424-30.
- 3. Gibson, P.R., et al., *Review article: fructose malabsorption and the bigger picture.* Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25**(4): p. 349-63.
- 4. Park, Y.K. and E.A. Yetley, *Intakes and food sources of fructose in the United States.* Am J Clin Nutr, 1993. **58**(5 Suppl): p. 737s-747s.
- 5. Gibney, M., et al., *Consumption of sugars.* Am J Clin Nutr, 1995. **62**(1 Suppl): p. 178S-193S; discussion 194S.
- 6. Raithel, M., et al., *The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses.* Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(46): p. 775-82.
- 7. Lovell, R.M. and A.C. Ford, *Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(7): p. 712-721.e4.
- 8. Manning, A.P., et al., *Towards positive diagnosis of the irritable bowel.* Br Med J, 1978. **2**(6138): p. 653-4.
- 9. Dang, J., et al., *Systematic review of diagnostic criteria for IBS demonstrates poor validity and utilization of Rome III.* Neurogastroenterol Motil, 2012. **24**(9): p. 853-e397.
- 10. Mishkin, D., et al., *Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption.* Dig Dis Sci, 1997. **42**(12): p. 2591-8.
- 11. Choi, Y.K., et al., *Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet.* J Clin Gastroenterol, 2008. **42**(3): p. 233-8.
- 12. Reyes-Huerta, J.U., et al., [Fructose intolerance in patients with irritable bowel syndrome: a case-control study]. Rev Gastroenterol Mex, 2010. **75**(4): p. 405-11.
- 13. Sharma, A., et al., Fructose malabsorption is not uncommon among patients with irritable bowel syndrome in India: a case-control study. Indian J Gastroenterol, 2014. **33**(5): p. 466-70.
- 14. Nelis, G.F., M.A. Vermeeren, and W. Jansen, *Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 1990. **99**(4): p. 1016-20.
- 15. Rangnekar, A.S. and W.D. Chey, *The FODMAP diet for irritable bowel syndrome: food fad or roadmap to a new treatment paradigm?* Gastroenterology, 2009. **137**(1): p. 383-6.
- 16. Fernandez-Banares, F., et al., *Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications.* Am J Gastroenterol, 1993. **88**(12): p. 2044-50.

17. Shepherd, S.J., et al., *Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence.*

- 18. Goebel-Stengel, M., et al., *Unclear abdominal discomfort: pivotal role of carbohydrate malabsorption.* J Neurogastroenterol Motil, 2014. **20**(2): p. 228-35.
- 19. Choi, Y.K., et al., *Fructose intolerance: an under-recognized problem.* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(6): p. 1348-53.
- 20. Jung, K.W., et al., *Prevalence of Fructose Malabsorption in Patients With Irritable Bowel Syndrome After Excluding Small Intestinal Bacterial Overgrowth.* J Neurogastroenterol Motil, 2018. **24**(2): p. 307-316.
- 21. Bray, G.A., S.J. Nielsen, and B.M. Popkin, *Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity.* Am J Clin Nutr, 2004. **79**(4): p. 537-43.
- 22. Latulippe, M.E. and S.M. Skoog, *Fructose malabsorption and intolerance: effects of fructose with and without simultaneous glucose ingestion.* Crit Rev Food Sci Nutr, 2011. **51**(7): p. 583-92.
- 23. Rumessen, J.J. and E. Gudmand-Hoyer, *Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides.* Gut, 1986. **27**(10): p. 1161-8.
- 24. Andersson, D.E. and A. Nygren, Four cases of long-standing diarrhoea and colic pains cured by fructose-free diet--a pathogenetic discussion. Acta Med Scand, 1978. **203**(1-2): p. 87-92.
- 25. Ravich, W.J., T.M. Bayless, and M. Thomas, *Fructose: incomplete intestinal absorption in humans.* Gastroenterology, 1983. **84**(1): p. 26-9.
- 26. Gasbarrini, A., et al., *Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29 Suppl 1**: p. 1-49.
- 27. Densupsoontorn, N., et al., *Fructose malabsorption in Thai adult.* Asia Pac J Clin Nutr, 2007. **16**(2): p. 209-12.
- 28. Kneepkens, C.M., R.J. Vonk, and J. Fernandes, *Incomplete intestinal absorption of fructose*. Arch Dis Child, 1984. **59**(8): p. 735-8.
- 29. Born, P., et al., *Colonic bacterial activity determines the symptoms in people with fructose-malabsorption.* Hepatogastroenterology, 1995. **42**(6): p. 778-85.
- 30. Simren, M., et al., *Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome.* Digestion, 2001. **63**(2): p. 108-15.
- 31. Bohn, L., et al., Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 634-41.
- 32. Hayes, P., et al., *A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome.* J Hum Nutr Diet, 2014. **27 Suppl 2**: p. 36-47.
- 33. Monsbakken, K.W., P.O. Vandvik, and P.G. Farup, *Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences.* Eur J Clin Nutr, 2006. **60**(5): p. 667-72.

34. Symons, P., M.P. Jones, and J.E. Kellow, *Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol.* Scand J Gastroenterol, 1992. **27**(11): p. 940-4.

- 35. Shepherd, S.J. and P.R. Gibson, *Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management.* J Am Diet Assoc, 2006. **106**(10): p. 1631-9.
- 36. Goldstein, R., D. Braverman, and H. Stankiewicz, *Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints.* Isr Med Assoc J, 2000. **2**(8): p. 583-7.
- 37. Eswaran, S.L., et al., A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. Am J Gastroenterol, 2016. **111**(12): p. 1824-1832.
- 38. Staudacher, H.M., et al., Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. J Nutr, 2012. **142**(8): p. 1510-8.
- 39. Halmos, E.P., et al., *A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2014. **146**(1): p. 67-75.e5.
- 40. de Roest, R.H., et al., *The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study.* Int J Clin Pract, 2013. **67**(9): p. 895-903.
- 41. Staudacher, H.M., et al., Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. J Hum Nutr Diet, 2011. **24**(5): p. 487-95.
- 42. Hustoft, T.N., et al., *Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome.* Neurogastroenterol Motil, 2016.
- 43. Rumessen, J.J., *Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications.* Scand J Gastroenterol, 1992. **27**(10): p. 819-28.
- 44. Barrett, J.S., et al., *Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon.* Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(8): p. 874-82.
- 45. Madsen, J.L., J. Linnet, and J.J. Rumessen, *Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers.* Dig Dis Sci, 2006. **51**(1): p. 147-53.
- 46. Cherbut, C., et al., *Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility.* Scand J Gastroenterol Suppl, 1997. **222**: p. 58-61.
- 47. Camilleri, M., et al., *Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(7): p. 772-81.
- 48. Ong, D.K., et al., Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(8): p. 1366-73.
- 49. Riby, J.E., T. Fujisawa, and N. Kretchmer, *Fructose absorption*. Am J Clin Nutr, 1993. **58**(5 Suppl): p. 748s-753s.

50. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach.* J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(2): p. 252-8.

- 51. Nanayakkara, W.S., et al., *Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date.* Clin Exp Gastroenterol, 2016. **9**: p. 131-42.
- 52. Patel, S.M., et al., *The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis.* Neurogastroenterol Motil, 2005. **17**(3): p. 332-40.
- 53. Skoog, S.M. and A.E. Bharucha, *Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review.* Am J Gastroenterol, 2004. **99**(10): p. 2046-50.
- 54. Layer, P., et al., [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. Z Gastroenterol, 2011. **49**(2): p. 237-93.
- 55. Gibson, P.R. and S.J. Shepherd, *Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(5): p. 657-66; quiz 667.
- 56. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, 2012. **486**(7402): p. 207-14.
- 57. Albenberg, L.G. and G.D. Wu, *Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease.* Gastroenterology, 2014. **146**(6): p. 1564-72.
- 58. De Filippo, C., et al., *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(33): p. 14691-6.
- 59. Rinninella, E., et al., *Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition.* Nutrients, 2019. **11**(10).
- 60. Payne, A.N., C. Chassard, and C. Lacroix, *Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity.* Obes Rev, 2012. **13**(9): p. 799-809.
- 61. Turnbaugh, P.J., et al., *Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome.* Cell Host Microbe, 2008. **3**(4): p. 213-23.
- Wang, Y., et al., 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. Isme j, 2009. **3**(8): p. 944-54.
- 63. Bisgaard, H., et al., Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(3): p. 646-52.e1-5.
- 64. Claesson, M.J., et al., *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.* Nature, 2012. **488**(7410): p. 178-84.
- 65. Ley, R.E., et al., *Obesity alters gut microbial ecology*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(31): p. 11070-5.
- 66. Halmos, E.P., et al., *Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment.* Gut, 2015. **64**(1): p. 93-100.

67. Payne, A.N., et al., *The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation.* FEMS Microbiol Ecol, 2012. **80**(3): p. 608-23.

- 68. Chassard, C. and C. Lacroix, *Carbohydrates and the human gut microbiota*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013. **16**(4): p. 453-60.
- 69. Musso, G., R. Gambino, and M. Cassader, *Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes.* Annu Rev Med, 2011. **62**: p. 361-80.
- 70. Silk, D.B., et al., *Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(5): p. 508-18.
- 71. Tojo, R., et al., *Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(41): p. 15163-76.
- 72. Arboleya, S., et al., *Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging.* Front Microbiol, 2016. **7**.
- 73. He, F., et al., Comparison of mucosal adhesion and species identification of bifidobacteria isolated from healthy and allergic infants. FEMS Immunol Med Microbiol, 2001. **30**(1): p. 43-7.
- 74. Malinen, E., et al., *Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(2): p. 373-82.
- 75. Mylonaki, M., et al., *Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease.* Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(5): p. 481-7.
- 76. Gueimonde, M., et al., *Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol, 2007. **13**(29): p. 3985-9.
- 77. Sanz, Y., et al., Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007. **51**(3): p. 562-8.
- 78. Collado, M.C., et al., Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(5): p. 1023-30.
- 79. O'Hara, A.M. and F. Shanahan, *Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases*. ScientificWorldJournal, 2007. **7**: p. 31-46.
- 80. Marco, M.L., S. Pavan, and M. Kleerebezem, *Towards understanding molecular modes of probiotic action*. Curr Opin Biotechnol, 2006. **17**(2): p. 204-10.
- 81. Miele, E., et al., *Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis.* Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 437-43.
- 82. Selinger, C.P., et al., *Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.* J Hosp Infect, 2013. **84**(2): p. 159-65.

83. O'Mahony, L., et al., *Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome:* symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology, 2005. **128**(3): p. 541-51.

- 84. de Vries, W. and A.H. Stouthamer, *Pathway of glucose fermentation in relation to the taxonomy of bifidobacteria.* J Bacteriol, 1967. **93**(2): p. 574-6.
- 85. Kajander, K., et al., *Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota.* Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(1): p. 48-57.
- 86. Kajander, K., et al., *A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention.* Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22**(5): p. 387-94.
- 87. Guyonnet, D., et al., Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(3): p. 475-86.
- 88. Agrawal, A., et al., Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(1): p. 104-14.
- 89. Waller, P.A., et al., *Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults.* Scand J Gastroenterol, 2011. **46**(9): p. 1057-64.
- 90. Riviere, A., et al., *Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut.* Front Microbiol, 2016. **7**: p. 979.
- 91. Lopetuso, L.R., et al., *Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis.* Gut Pathog, 2013. **5**(1): p. 23.
- 92. Tlaskalova-Hogenova, H., et al., *Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases.* Immunol Lett, 2004. **93**(2-3): p. 97-108.
- 93. Mortensen, P.B. and M.R. Clausen, *Short-chain fatty acids in the human colon:* relation to gastrointestinal health and disease. Scand J Gastroenterol Suppl, 1996. **216**: p. 132-48.
- 94. Segain, J.P., et al., *Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease.* Gut, 2000. **47**(3): p. 397-403.
- 95. Onrust, L., et al., *Steering Endogenous Butyrate Production in the Intestinal Tract of Broilers as a Tool to Improve Gut Health.* Front Vet Sci, 2015. **2**: p. 75.
- 96. McIntyre, A., P.R. Gibson, and G.P. Young, *Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model.* Gut, 1993. **34**(3): p. 386-91.
- 97. Wachtershauser, A. and J. Stein, *Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases.* Eur J Nutr, 2000. **39**(4): p. 164-71.
- 98. Sokol, H., et al., *Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: what has it revealed?* Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(6): p. 858-67.

99. Morgan, X.C., et al., *Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment.* Genome Biol, 2012. **13**(9): p. R79.

- 100. Eeckhaut, V., et al., *Butyricicoccus pullicaecorum in inflammatory bowel disease.* Gut, 2013. **62**(12): p. 1745-52.
- 101. Gevers, D., et al., *The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease.* Cell Host Microbe, 2014. **15**(3): p. 382-92.
- 102. Ramirez-Farias, C., et al., Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. Br J Nutr, 2009. **101**(4): p. 541-50.
- 103. Walker, A.W., et al., *Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota.* Isme j, 2011. **5**(2): p. 220-30.
- Turnbaugh, P.J., et al., *A core gut microbiome in obese and lean twins.* Nature, 2009. **457**(7228): p. 480-4.
- 105. Schwiertz, A., et al., *Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects.* Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(1): p. 190-5.
- 106. Rajilic-Stojanovic, M., et al., Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2011. **141**(5): p. 1792-801.
- 107. Wu, N., et al., *Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients.* Microb Ecol, 2013. **66**(2): p. 462-70.
- 108. Martin, R., et al., *Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model.* BMC Microbiol, 2015. **15**: p. 67.
- 109. De Maesschalck, C., et al., *Effects of Xylo-Oligosaccharides on Broiler Chicken Performance and Microbiota*. Appl Environ Microbiol, 2015. **81**(17): p. 5880-8.
- 110. Mearin, F., et al., *Bowel Disorders*. Gastroenterology, 2016.
- 111. Rumessen, J.J. and E. Gudmand-Hoyer, Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. Gastroenterology, 1988. **95**(3): p. 694-700.
- 112. Frieling, T., et al., *Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate?* Digestion, 2011. **84**(4): p. 269-72.
- 113. Johlin, F.C., Jr., M. Panther, and N. Kraft, *Dietary fructose intolerance: diet modification can impact self-rated health and symptom control.* Nutr Clin Care, 2004. **7**(3): p. 92-7.
- 114. Ladas, S.D., et al., *Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults.* Dig Dis Sci, 2000. **45**(12): p. 2357-62.
- 115. Barone, S., et al., Slc2a5 (Glut5) is essential for the absorption of fructose in the intestine and generation of fructose-induced hypertension. J Biol Chem, 2009. **284**(8): p. 5056-66.
- 116. Putkonen, L., C.K. Yao, and P.R. Gibson, *Fructose malabsorption syndrome*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013. **16**(4): p. 473-7.

117. DeBosch, B.J., M. Chi, and K.H. Moley, Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. Endocrinology, 2012. **153**(9): p. 4181-91.

- 118. Wilder-Smith, C.H., et al., *Fructose transporters GLUT5 and GLUT2 expression in adult patients with fructose intolerance.* United European Gastroenterol J, 2014. **2**(1): p. 14-21.
- 119. Jones, H.F., et al., *Effect of age on fructose malabsorption in children presenting with gastrointestinal symptoms.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **52**(5): p. 581-4.
- 120. Jones, H.F., et al., *Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management.* Nutr Rev, 2013. **71**(5): p. 300-9.
- 121. Beyer, P.L., E.M. Caviar, and R.W. McCallum, *Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults.* J Am Diet Assoc, 2005. **105**(10): p. 1559-66.
- 122. Walker, A.W., et al., *Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota.* Trends Microbiol, 2014. **22**(5): p. 267-74.
- 123. Peterson, J., et al., *The NIH Human Microbiome Project.* Genome Res, 2009. **19**(12): p. 2317-23.
- 124. Qin, J., et al., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 2010. **464**(7285): p. 59-65.
- 125. Ursell, L.K., et al., *Defining the human microbiome.* Nutr Rev, 2012. **70 Suppl 1**: p. S38-44.
- 126. Flint, H.J., et al., *Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut.* Gut Microbes, 2012. **3**(4): p. 289-306.
- 127. Sekirov, I., et al., *Gut microbiota in health and disease.* Physiol Rev, 2010. **90**(3): p. 859-904.
- 128. David, L.A., et al., *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.* Nature, 2014. **505**(7484): p. 559-63.
- 129. Koren, O., et al., *Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy.* Cell, 2012. **150**(3): p. 470-80.
- 130. Ferrer, M., et al., *Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach.* Gut Microbes, 2014. **5**(1): p. 64-70.
- 131. Palmer, C., et al., *Development of the human infant intestinal microbiota*. PLoS Biol, 2007. **5**(7): p. e177.
- 132. D'Argenio, V. and F. Salvatore, *The role of the gut microbiome in the healthy adult status.* Clin Chim Acta, 2015. **451**(Pt A): p. 97-102.
- 133. Backhed, F., et al., *Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications.* Cell Host Microbe, 2012. **12**(5): p. 611-22.
- 134. Arumugam, M., et al., *Enterotypes of the human gut microbiome.* Nature, 2011. **473**(7346): p. 174-80.
- 135. Wu, G.D., et al., *Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes.* Science, 2011. **334**(6052): p. 105-8.

136. Sharara, A.I., et al., A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(2): p. 326-33.

- 137. Moayyedi, P., et al., *The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review.* Gut, 2010. **59**(3): p. 325-32.
- 138. Zoetendal, E.G., et al., *Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces.* Appl Environ Microbiol, 2002. **68**(7): p. 3401-7.
- 139. Saulnier, D.M., et al., *Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2011. **141**(5): p. 1782-91.
- 140. Jeffery, I.B., et al., *An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota.* Gut, 2012. **61**(7): p. 997-1006.
- 141. Balsari, A., et al., *The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome.* Microbiologica, 1982. **5**(3): p. 185-94.
- 142. Carroll, I.M., et al., *Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.* Gut Pathog, 2010. **2**(1): p. 19.
- 143. Codling, C., et al., A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci, 2010. **55**(2): p. 392-7.
- 144. Kassinen, A., et al., *The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects.* Gastroenterology, 2007. **133**(1): p. 24-33.
- 145. Krogius-Kurikka, L., et al., *Microbial community analysis reveals high level* phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. BMC Gastroenterol, 2009. **9**: p. 95.
- 146. Lyra, A., et al., Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. World J Gastroenterol, 2009. **15**(47): p. 5936-45.
- 147. Swidsinski, A., et al., *Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease.* J Clin Microbiol, 2005. **43**(7): p. 3380-9.
- 148. Rinttila, T., et al., *Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects.* Gut Pathog, 2011. **3**(1): p. 6.
- 149. Carroll, I.M., et al., *Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011. **301**(5): p. G799-807.
- 150. Salonen, A., W.M. de Vos, and A. Palva, *Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives.* Microbiology, 2010. **156**(Pt 11): p. 3205-15.
- 151. Simren, M. and P.O. Stotzer, *Use and abuse of hydrogen breath tests.* Gut, 2006. **55**(3): p. 297-303.
- 152. Pimentel, M., E.J. Chow, and H.C. Lin, *Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome.* Am J Gastroenterol, 2000. **95**(12): p. 3503-6.

153. Parkes, G.C., et al., *Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment.* Am J Gastroenterol, 2008. **103**(6): p. 1557-67.

- 154. Calcinaro, F., et al., *Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse.* Diabetologia, 2005. **48**(8): p. 1565-75.
- 155. Chen, C.C., et al., *Preinoculation with the probiotic Lactobacillus acidophilus early in life effectively inhibits murine Citrobacter rodentium colitis.* Pediatr Res, 2005. **58**(6): p. 1185-91.
- 156. Crouzet, L., et al., *The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota.* Neurogastroenterol Motil, 2013. **25**(4): p. e272-82.
- 157. Kashyap, P.C., et al., *Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice.* Gastroenterology, 2013. **144**(5): p. 967-77.
- 158. Freestone, P.P., et al., *Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection.* Trends Microbiol, 2008. **16**(2): p. 55-64.
- 159. Ouwerkerk, J.P., W.M. de Vos, and C. Belzer, *Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013. **27**(1): p. 25-38.

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Thorer, Sophia

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

"Unerkannte Fruktose-Malabsorption als Co-Faktor des Reizdarmsyndroms mit besonderem Hinblick auf das Mikrobiom"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 21.11.2022 Sophia Thorer

Ort, Datum Unterschrift

Danksagung 61

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Storr für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit und vor allem für die stetige Unterstützung und Geduld.

Herzlich danken möchte ich außerdem meinen Eltern, für Ihre ausdauernde Begleitung, Ihre finanzielle Unterstützung und Ihre Bereitschaft immer hinter mir zu stehen.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Ehemann danken, der immer an mich glaubt und meine Träume und Ziele zu den Seinen macht.