

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Andreas K. Buck

Kohlenhydratmalassimilation bei der Hashimotothyreoiditis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Steffen Heckl
aus Bad Homburg

Würzburg, Februar 2014

Referent: Professor Dr. Dr. med. h.c. Christoph Reiners

Koreferent: Professor Dr. med. M. Scheurlen

Berichterstatterin: Professor Dr. med. M. Prelog

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2016

Inhaltsverzeichnis

Meinen Eltern in Liebe und
Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Einleitung und Themenstellung	1
1.2. Kohlenhydrate und Kohlenhydratmalassimilation	3
1.2.1. Systematik, Eigenschaften und Verwendung der Kohlenhydrate	4
1.2.1.1. Laktose	5
1.2.1.2. Fruktose	6
1.2.1.3. Sorbitol	8
1.2.2. Allgemeine Physiologie der Kohlenhydratassimilation	9
1.2.3. Definition und Pathophysiologie der Kohlenhydratmalassimilation	10
1.2.3.1. Laktosemalassimilation	15
1.2.3.2. Fruktosemalassimilation	17
1.2.3.3. Sorbitolmalassimilation	18
1.3. Hashimotothyreoiditis	18
2. PROBANDEN UND METHODIK	21
2.1. Probanden	21
2.1.1. Fallgruppe	22
2.1.2. Kontrollgruppe	22
2.2. Untersuchungs- und Messmethoden	23
2.2.1. Anamnese	23
2.2.2. Symptomfragebogen	24
2.2.3. Ernährungsfragebogen	24
2.2.4. H ₂ – Atemtest	26
2.2.4.1. Analyseverfahren	26
2.2.4.2. Arbeitsvorschriften für den H ₂ -Atemtest	28
2.2.4.3. Untersuchungsabfolge	33
2.2.5. Schilddrüsenultraschall	34

Inhaltsverzeichnis

2.2.6. Laborparameter	36
2.2.6.1. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenautoantikörper	37
2.2.6.2. Antiparietalzell – Autoantikörper	39
2.2.6.3. Gewebstransglutaminase – Antikörper	39
2.3. Statistische Methoden	40
3. ERGEBNISSE	42
3.1. Schilddrüsenautoantikörper	43
3.1.1. Schilddrüsenautoantikörper Subgruppierung	43
3.2. Hormonkonzentrationen	44
3.3. Schilddrüsenultraschall	45
3.4. Gewebstransglutaminase-Antikörper	45
3.5. Antiparietalzell-Autoantikörper	45
3.6. Ernährungsfragebogen	46
3.7. Symptomfragebögen	47
3.8. Kohlenhydratmalassimilation	51
3.8.1. Fruktosemalassimilation	52
3.8.2. Laktosemalassimilation	55
3.8.3. Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation	58
3.8.4. Glukose-H ₂ -Atemtest	60
3.8.5. Sorbitolmalassimilation	60
4. DISKUSSION	62
4.1. Kohlenhydratmalassimilation	62
4.1.1. Fruktosemalassimilation	64
4.1.2. Laktosemalassimilation	68
4.1.3. Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation	69

Inhaltsverzeichnis

4.1.4. Glukose-H ₂ -Atemtest	73
4.1.5. Sorbitolmalassimilation	76
4.2. Symptome	77
4.2.1. Symptome während der Testdurchführung	77
4.2.3. Symptome im Alltagsleben	78
4.3. Konsum der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol	81
4.4. Schilddrüsenparameter	86
4.4.1. Schilddrüsenhormone	86
4.4.2. Schilddrüsenautoantikörper	87
4.4.3. Schilddrüsensonographie	88
4.5. Gewebstransglutaminase-Antikörper	88
4.6. Antiparietalzell-Autoantikörper	89
4.7. Allgemeine Studiengruppencharakteristika	90
4.7.1. Alter, Geschlecht und Rekrutierung	90
4.7.2. H ₂ -Nonproducer-Ausschluss	91
5. RÉSUMÉ	93
6. ZUSAMMENFASSUNG	99
7. ANHANG	102
8. LITERATURVERZEICHNIS	125
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	146

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BMI	Body-Mass-Index
BLS	Bundeslebensmittelschlüssel
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FAN GmbH	Fischer Analysen Instrumente GmbH
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
H ₂	Wasserstoff
H ₂ -Atemtest	Wasserstoff-Atemtest
H ₂ -Konzentration	Wasserstoff-Konzentration
HFCS	High-Fructose-Corn-Syrup
HT	Hashimotothyreoiditis, autoimmune Thyreoiditis nach Hashimoto
HT-Patienten	Hashimotothyreoiditis-Patienten
HT-U1	Hashimoto-Untergruppe 1
HT-U2	Hashimoto-Untergruppe 2
IgA	Immunglobulin A
K.A.	Keine Auswertung
m	männlich
MRI	Max-Rubner-Institut
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NB	nicht bekannt
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p:n.s.	nicht signifikant
PCA	Antiparietalzell-Autoantikörper
ppm	parts per million
SCFA	short chain fatty acids = kurzkettige Fettsäuren
SD	Standardabweichung
SIBO	Small Intestinal Bacterial Overgrowth = bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms
Tab.	Tabelle
TG-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
tTG-Ak	Gewebstransglutaminase-Antikörper
w	weiblich

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1. Einleitung und Themenstellung

Für die in den Praxen immer häufiger anzutreffende autoimmune Thyreoiditis nach Hashimoto (Hashimotothyreoiditis, HT) existieren nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft keine kausalen Therapieoptionen (1, 4-6). Die autoimmune Thyreoiditis nach Hashimoto stellt eine der häufigsten endokrinologischen Entitäten, eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen eines Organs (7, 8) und die häufigste Ursache der Hypothyreose (9, 10) dar. Die HT beinhaltet eine sukzessive Destruktion des Schilddrüsenparenchyms (9-11) mit der letztendlichen Konsequenz einer lebenslangen Hormonsubstitution (12-15). Aus der hohen Prävalenz und Inzidenz dieser Erkrankung, welche mitunter als „Volkserkrankung“ (14) bezeichnet wird, ergeben sich eine große medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz (16). Es existieren Hinweise, dass die Inzidenz der HT in den letzten Jahrzehnten zugenommen haben könnte (10, 17, 18).

Gastrointestinale Symptome finden sich bei schilddrüsenerkrankten Patienten gehäuft und wurden bisher vornehmlich mit dem Zustand einer Dysthyreose assoziiert (19). In einer internistischen Praxis (Praxis Frau Dr. med. I. Heckl, Bad Homburg) wurde jedoch beobachtet, dass die gastrointestinalen Symptome von HT-Patienten trotz verifizierter Euthyreose persistierten. Weiter fiel auf, dass zahlreiche Symptome der euthyreoten HT-Patienten denen von Patienten mit einer Kohlenhydratmalassimilation glichen und umgekehrt die Symptome einer Kohlenhydratmalassimilation mit den Symptomen der HT-Patienten vereinbar waren. Daher wurde in der Praxis Dr. med. I. Heckl bei 40 HT-Patienten nach einer Kohlenhydratmalassimilation mittels Wasserstoff-Atemtests (H₂-Atemtests) gefahndet und bei allen diesen und weiteren untersuchten Patienten konnte mindestens eine Kohlenhydratmalassimilation diagnostiziert werden. Alle seit 2006 untersuchten euthyreoten HT-Patienten wiesen eine Malassimilation gegenüber mindestens einem der Kohlenhydrate Sorbitol, Fruktose oder Laktose auf. Ein positiver Glukose-H₂-Atemtest als Zeichen einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes, oder die Diagnose einer Zöliakie, fanden sich jedoch

1. Einleitung

nur bei einem kleinen Prozentsatz der HT-Patienten. In diesem Kontext wiesen wiederum Patienten mit vorbekannter Kohlenhydratmalassimilation auffallend häufig Erhöhungen von Schilddrüsenautoantikörpern sowie in der Schilddrüsensonographie eine diffuse oder fokale „mottenfraßähnliche“ Echoarmut, eine sonographische Inhomogenität und Grobkörnigkeit des Schilddrüsenparenchyms und eine Auflösung der Schilddrüsenkontur auf. Insgesamt konnte in einem Kollektiv von Patienten mit vorbekannter Kohlenhydratmalassimilation häufiger die Diagnose einer Hashimotothyreoiditis gestellt werden als unter Patienten, bei welchen keine Kohlenhydratmalassimilation bestand. Die Patienten wurden nach der Diagnosestellung der Kohlenhydratmalassimilation angeleitet die betreffenden Kohlenhydrate weitgehend zu meiden. In dem Maße in welchem die malassimilierten Kohlenhydrate gemieden wurden, zeigte sich eine Verbesserung bis hin zum völligen Verschwinden der klinischen Symptomatik. Parallel hierzu konnten in der internistischen Praxis ein Abfallen der Schilddrüsenautoantikörpertiter sowie eine Verbesserung der sonographischen Struktur, des Binnenechos und der Größe der Schilddrüse, bis hin zur Normalisierung jener Parameter, beobachtet werden.

Eine Malassimilation der Kohlenhydrate Laktose, Fruktose oder Sorbitol ist keine Seltenheit und kommt weltweit sehr häufig vor (3, 20-28). 65% der Weltbevölkerung ist beispielsweise zur Entwicklung einer Laktosemalassimilation prädisponiert (21, 27, 28). Mit der Kohlenhydratmalassimilation wurden in der Literatur bereits, neben der klassischen gastrointestinalen Symptomatik, diverse pathologische Folge- und Mangelzustände in Verbindung gebracht (29-35). Dessen ungeachtet werden heutzutage weltweit hohe Mengen an Zuckerstoffen und Zuckeraustauschstoffen konsumiert (24, 36-40).

Aus jenen Beobachtungen entstand die Hypothese, dass zwischen der Kohlenhydratmalassimilation und der HT eine ätiologische Verbindung bestehen müsste und dass eine diätetische Intervention den Verlauf oder die Genese einer HT beeinflussen könnte.

Es existieren unseres Wissens nach bisher keine Publikationen, in welchen die Verknüpfung zwischen der Hashimotothyreoiditis und einer Malassimilation der

1. Einleitung

Kohlenhydrate Fruktose, Laktose oder Sorbitol erwähnt oder erforscht wurde. Daher sollte in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg unter den standardisierten Bedingungen einer prospektiven Studie der Zusammenhang zwischen der HT und der Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose, Sorbitol und Glukose untersucht werden.

Das Ziel dieser Studie ist es zu klären,

- ob eine Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei euthyreoten Hashimotothyreoiditis-Patienten (HT-Patienten) signifikant häufiger anzutreffen ist als in einer gesunden Kontrollgruppe.
- ob gastrointestinale Symptome nach der Verabreichung von Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei den HT-Patienten signifikant häufiger auftreten.
- ob gastrointestinale Symptome im Alltagsleben der euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger bestehen.
- ob sich das Konsumverhalten der HT-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der durchschnittlichen Aufnahme der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol unterscheidet.

1.2. Kohlenhydrate und Kohlenhydratmalassimilation

Kohlenhydrate, im Besonderen Zuckerstoffe (36) und Zuckeraustauschstoffe wie Fruktose (36) oder Sorbitol (37, 38), kennzeichnen die Ernährung der Gegenwart (36-38). Der heute zu beobachtende hohe Konsum an Zuckerstoffen und Zuckeraustauschstoffen stellt ein neuzeitliches Phänomen dar (36, 41). Der Ausbau internationaler Handelsbeziehungen, der Fortschritt der Lebensmittelindustrie in der Form neuer, effektiver sowie kostengünstigerer Syntheseverfahren (42, 43) und Darreichungsformen sowie ein verändertes Konsumverhalten lagen jener Entwicklung zu Grunde (36, 44, 45).

1. Einleitung

1.2.1. Systematik, Eigenschaften und Verwendung der Kohlenhydrate

Die in unserer Nahrung enthaltenen Kohlenhydrate stellen Mono-, Di-, Oligo-, sowie Polysaccharide dar (46). Im weiteren Sinne können auch Zuckeralkohole wie Sorbitol den Kohlenhydraten zugerechnet werden (47) (Abb. 1). Süß schmeckende Kohlenhydrate im Speziellen werden gemäß Paulus et al. (47) in Zuckerstoffe und Zuckeraustauschstoffe eingeteilt (Abb. 1). Zu den Zuckerstoffen gehören Mono- und Disaccharide sowie ihre Mischungen (47). Zu den Zuckeraustauschstoffen zählen die Zuckeralkohole und das Monosaccharid Fruktose (47) (Abb. 1). Lebensmittelrechtlich werden die Zuckeraustauschstoffe auch als Süßungsmittel bezeichnet (47).

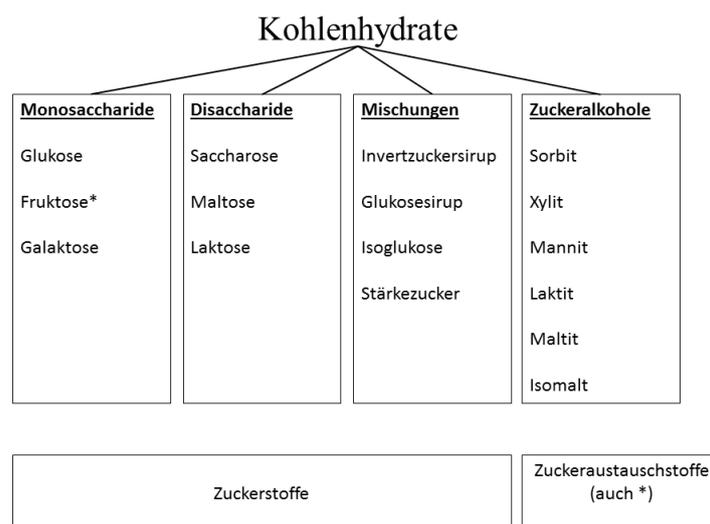


Abb. 1: Einteilung süß schmeckender Kohlenhydrate gemäß Paulus et al. (48).

Modifiziert nach einer Abbildung aus „Handbuch Süßungsmittel“ (48).

1. Einleitung

1.2.1.1. Laktose

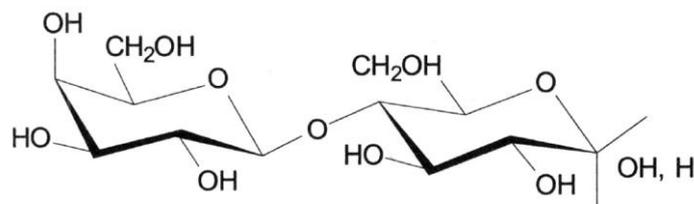


Abb. 2: Laktose-Strukturformel

Abbildung aus (49).

Das Disaccharid Laktose, der Milchzucker, ist naturgemäß in Milch und Milchprodukten enthalten (40). Der Laktosegehalt eines Milchproduktes hängt hierbei unter anderem von seinem Fermentierungsgrad ab (40, 50, 51). 100ml Kuhmilch enthält circa 4,7 g Laktose (40). In Deutschland werden gemäß der Nationalen Verzehrsstudie II (52) an Milch, Milcherzeugnissen und Käse, je nach Geschlecht, 227g/Tag/Person unter Frauen, beziehungsweise 248g/Tag/pro Person unter Männern, konsumiert. Milch und Milchlischgetränke, beides Produkte mit einem hohen Laktosegehalt (40), machen hiervon 43%, respektive 53%, aus (52). Milchprodukte stellen unter anderem eine wichtige Calciumquelle dar und liefern zudem Proteine und verschiedene Vitamine (52). Gemessen an geschichtlichen Maßstäben ist der Zeitraum seit dem ein Teil der Menschheit das in der Milch enthaltene Disaccharid Laktose auch nach der Stillzeit weiterhin verdauen konnte und als Energiequelle zu nutzen begann, relativ kurz (40): Erst vor circa 7.000 (27) - 10.000 (40) Jahren wurde die Milchwirtschaft in Europa eingeführt. Milch und Milchprodukte wie beispielsweise Joghurt, Joghurtsoßen, Pudding, Buttermilch, Sahne oder Schokolade werden heutzutage flächendeckend konsumiert sowie zum Backen, beziehungsweise zum Kochen, verwendet. Der Milchzucker im Speziellen, wird in der Lebensmittelindustrie aufgrund seiner lebensmittelchemischen Eigenschaften ubiquitär eingesetzt (22, 40) (Anhang Tab. 16).

Für den Absatz von Milch und Milchprodukten werden weltweit stetig neue Märkte erschlossen (53). Weltweit betrachtet ist ein steter Anstieg der Produktion und des Konsums von Milch und Milchprodukten (Abb. 3) zu verzeichnen (40, 53). Als hierfür

1. Einleitung

ursächlich werden nicht nur das globale Bevölkerungswachstum, sondern auch steigende Löhne in Schwellenländern sowie eine progrediente Übernahme des westlichen Ernährungsstils in der Welt angesehen (53).



Abb. 3: Weltweite Milcherzeugung im Verlauf der letzten Jahrzehnte (53).

Mengengaben in Millionen Tonnen pro Jahr.

Die Fähigkeit zur lebenslangen Laktoseassimilation ist jedoch genetisch bedingt bei lediglich 35% der Weltbevölkerung gegeben (21, 27, 28).

1.2.1.2. Fruktose

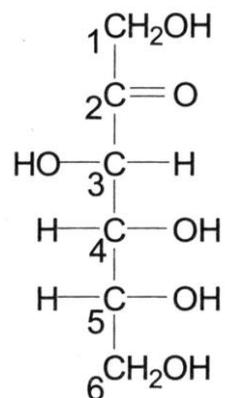


Abb. 4: Fruktose-Strukturformel

Abbildung aus (54).

Das Monosaccharid Fruktose, der Fruchtzucker, hat die höchste Süßkraft aller natürlich vorkommenden Zucker (43). Das Monosaccharid Fruktose stellt heutzutage eine

1. Einleitung

Hauptkomponente der Ernährung dar (36). Zu den natürlichen Quellen der Fruktose zählen hauptsächlich Früchte, Honig sowie, in geringem Ausmaß, auch Gemüse (55) (Anhang Tab. 17). Die Früchte unterscheiden sich in ihrem Fruktosegehalt mitunter erheblich voneinander (55). Fruktose ist vor allem in Äpfeln, Birnen, Süßkirschen und Trauben sowie in ihren entsprechenden Säften in höheren Mengen natürlich vorhanden (56). Auch das Disaccharid Saccharose, der gewöhnliche Haushaltszucker, enthält Fruktose, denn es besteht jeweils aus der Verbindung eines Fruktosemoleküls mit einem Glukosemolekül (20). Fruktose und Fruktose-haltige Sirupe werden in der Lebensmittelindustrie vielfältig und umfangreich eingesetzt (36, 43-45, 57) (Anhang Tab. 18), (Abb. 5).

Der Einsatz und Verzehr von Fruktose nahmen insgesamt innerhalb der letzten Jahrzehnte insbesondere in Ländern wie beispielsweise den USA zu (44, 45): Lag in den USA der 70er Jahre der durchschnittliche Verzehr an Fruchtzucker noch bei 37g/Tag/Person (45, 58), so werden heutzutage durchschnittlich 49g/Tag/Person (45) Fruktose und bei jungen Männern sogar durchschnittlich 75g/Tag/Person (45) konsumiert.

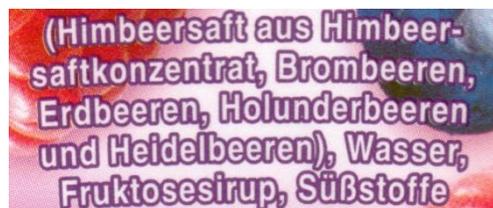


Abb. 5: Etikett mit Fruktosesirup

Der vermehrte Fruktosekonsum wird hauptsächlich auf den zunehmenden Einsatz nicht natürlicher Fruktosequellen in der industriellen Lebensmittelproduktion, im Besonderen auf die Verwendung des sogenannten High-Fructose-Corn-Syrup (HFCS), zurückgeführt (36, 44, 45). In Deutschland wird der HFCS als Isomeratzucker, Isomerase, oder je nach Fruktoseanteil, als Fruktose-Glukose-Sirup oder Glukose-Fruktose-Sirup bezeichnet (59, 60). Der High-Fructose-Corn-Syrup stellt eine sich hauptsächlich aus Fruktose und Glukose konstituierende Mischung dar und besteht oft zu 42% oder 55% und selten auch zu 80% oder 90% aus Fruktose (43, 61). Seit den

1. Einleitung

1960er Jahren kann der High-Fructose-Corn-Syrup (HFCS) mittels enzymatischer Reaktionen aus Stärke, meist aus Maisstärke, produziert werden (36, 43). Der HFCS hat eine der Saccharose gleichwertige Süßkraft (43). Im Vergleich zur herkömmlichen Saccharose weist der High-Fructose-Corn-Syrup für den Lebensmittelproduzenten viele Vorteile hinsichtlich der Kosten (62), des Transports (43), der Lagerung (43), der Verarbeitung (43) und der lebensmittelchemischen Eigenschaften (43) auf. HFCS wird weltweit in tausenden Sorten verarbeiteter und verpackter Produkte eingesetzt (62).

Als Folge jener lebensmittelindustriellen Entwicklung stammen heutzutage von den täglich zugeführten Kalorien eines durchschnittlichen US-Bürgers circa 9,1% (45) aus Fruktose und im Speziellen circa 8% aus High-Fructose-Corn-Syrup (HFCS) (62).

Aktuelle Ernährungsempfehlungen raten zudem die vermehrte Zufuhr von Früchten an, womit diese als natürliche Fruktose-Quellen ebenfalls eine zunehmende Bedeutung erhalten (63).

1.2.1.3. Sorbitol

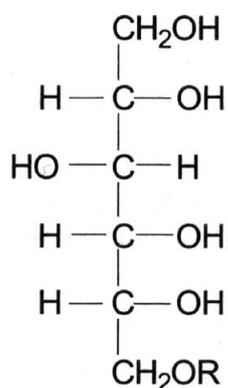


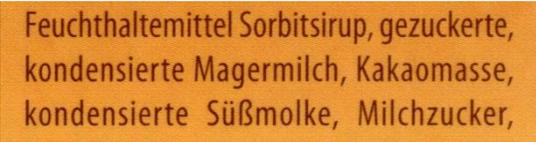
Abb. 6: Strukturformel Sorbitol

Abbildung aus (64).

Sorbitol, ein Zuckeralkohol, wird den Zuckeraustauschstoffen und damit den Süßungsmitteln zugeordnet (47). Als Lebensmittelzusatzstoff trägt es die Kennzeichnung E 420 (64). Hinsichtlich der Bedeutung von Sorbitol konstatiert beispielsweise Weber et al. (37), dass Sorbitol „mengenmäßig unter den produzierten und verwendeten Zuckeralkoholen eine herausragende Stellung weltweit innehat“ (37). Sorbitol wird verschiedenen Lebensmitteln einerseits zur Süßung, andererseits auch als

1. Einleitung

Füllmittel, als Stabilisator, zur Feuchtigkeitserhaltung und zur Beeinflussung der Viskosität zugesetzt (38, 65) (Anhang Tab. 19, 20). Sorbitol fungiert in einer Vielzahl von Lebensmitteln, beispielsweise auch in Backwaren, als Konservierungsmittel (66). Sorbitol ist in vielen sogenannten kalorienarmen, beziehungsweise diätetischen (3, 38) Produkten und in Diabetiker-Produkten (3, 38) enthalten, da dieses insulinunabhängig verstoffwechselt wird (67) und die Einnahme von Sorbitol keinen ausgeprägten Anstieg des Blutglukose-Spiegels bewirkt (26, 67, 68).



Feuchthaltemittel Sorbitsirup, gezuckerte, kondensierte Magermilch, Kakaomasse, kondensierte Süßmolke, Milchzucker,

Abb. 7: Etikett eines Sorbitol-haltigen Lebensmittels

Ein prominentes Beispiel eines häufig konsumierten und meist Sorbitol-haltigen Lebensmittels ist beispielsweise der sogenannte zuckerfreie Kaugummi (38, 69), der aus bis zu 60% Sorbitol bestehen (70) und welcher pro Stück bereits 1,3-2,2g Sorbitol (71) enthalten kann. Sorbitol ist ebenfalls in diversen Medikamenten und medizinischen Produkten vorhanden (3, 38, 63, 72) (Anhang Tab. 19). Diverse Früchte und ihre Säfte, wie beispielsweise Äpfel, Kirschen, Pflaumen, Aprikosen und Trauben, enthalten neben Fruktose auch in unterschiedlichen Mengen Sorbitol (3, 38, 56, 73) (Anhang Tab. 20). Je nach Herkunft kann ein Apfelsaft zu 0,5-5% und ein Birnensaft zu 0,3-12% Sorbitol beinhalten (73).

1.2.2. Allgemeine Physiologie der Kohlenhydratassimilation

Die Digestion sowie die Absorption der Kohlenhydrate erfolgen hauptsächlich im Dünndarm (74). Die Monosaccharide Glukose, Fruktose und Galaktose werden ohne vorherige Prozessierung absorbiert (75) (Abb. 8). Im Gegensatz hierzu müssen Disaccharide wie Laktose, Saccharose (Sucrose), oder Maltose sowie komplexe Kohlenhydrate wie beispielsweise Stärke, zunächst einer enzymatischen Digestion unterlaufen, sodass hiernach die Absorption ihrer Monosaccharidgrundeinheiten erfolgen kann (75) (Abb. 8).

1. Einleitung

Die Absorption der Monosaccharide erfolgt mittels passiver oder sekundär-aktiver Transportmechanismen transzellulär über die Enterozyten in die Blutbahn (76) (Abb. 8). Die Absorption der Zuckeralkohole geschieht parazellulär mittels Diffusion entlang ihres Konzentrationsgradienten, denn für sie existieren keine intestinalen Transporter (38, 63, 77, 78) (Abb. 8).

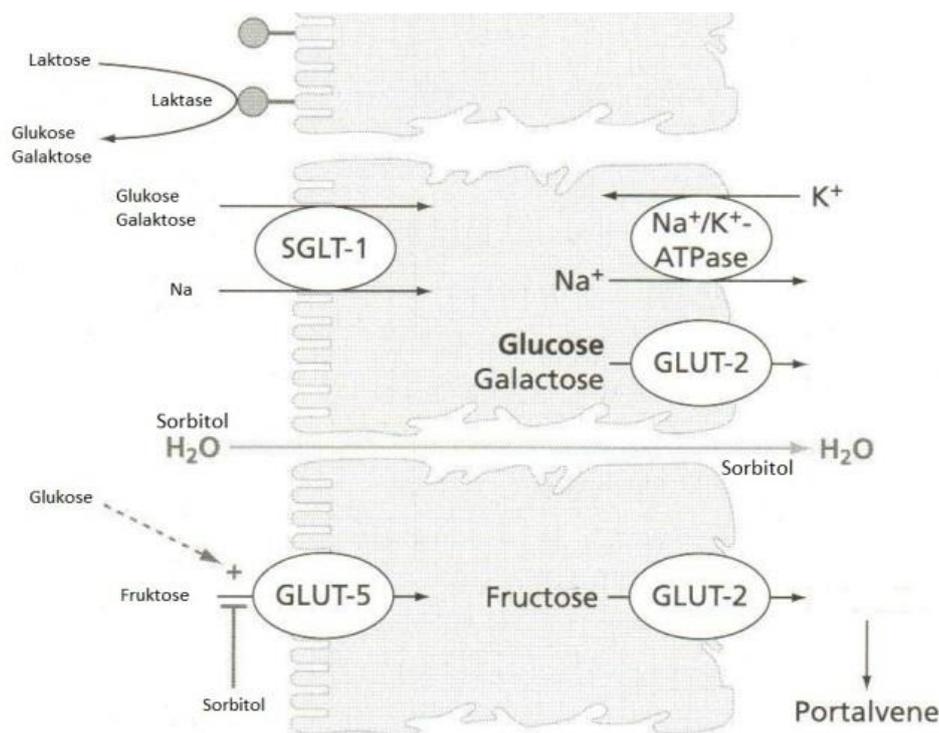


Abb. 8: Physiologie der Fruktose-, Laktose- und Sorbitolassimilation.
Abbildung aus (79) mit Modifikationen.

1.2.3. Definition und Pathophysiologie der Kohlenhydratmalassimilation

Einer Kohlenhydratmalassimilation können vielfältige primäre und sekundäre Ursachen zu Grunde liegen, welche sich hinsichtlich ihrer Prävalenz und Inzidenz deutlich unterscheiden (24, 40). Der Überbegriff der Malassimilation umfasst die Begrifflichkeiten der Maldigestion und der Malabsorption (80). Die Definition der Unterbegriffe Maldigestion und Malabsorption erfolgt in dieser Dissertation nach Siegenthaler et al.:

1. Einleitung

„Maldigestion. Unter Maldigestion versteht man eine Störung der Verdauungsfunktion als Folge einer Krankheit oder Anomalie, bei der durch angeborene oder erworbene Krankheit die Aktivität pankreatischer Verdauungsenzyme, die Gallensäurekonzentration oder die Aktivitäten digestiver Dünndarmmukosaenzyme erniedrigt sind oder fehlen“ (80).

„Malabsorption. Unter Malabsorption versteht man eine Störung der Resorption von Nahrungsprodukten, die durch eine Störung der Membrantransportvorgänge in der Dünndarmschleimhaut ohne morphologische Veränderungen (primäre Malabsorption), durch eine Verminderung des Resorptionsepithels bei morphologischen Veränderungen (sekundäre Malabsorption) oder durch eine Abflussbehinderung bedingt ist“ (80).

Übersteigt die Zufuhr eines Kohlenhydrats die individuelle Kapazität des Intestinums zur Digestion, beziehungsweise zur Absorption, so resultiert hieraus eine Kohlenhydratmalassimilation (81, 82). Das im Dünndarm malassimilierte Kohlenhydrat übt eine erhöhte osmotische Last innerhalb des Darmlumens aus und führt zum luminalen Wassereinstrom mit konsekutiver Beschleunigung der intestinalen Transitzeit (24, 83). Dies impliziert eine Verkürzung der Kontaktzeit zwischen dem Nahrungsbrei und der Darmwand, woraus eine verminderte Resorption von weiteren Nahrungsmittelbestandteilen resultieren könnte (32).

Das malassimilierte Kohlenhydrat gelangt in das Kolon, welches bis zu 10^{12-14} ml⁻¹ Bakterien beherbergt (40), um dort einer rapiden bakteriellen Fermentation zu unterlaufen (24, 40) (Abb. 9). Als Produkte der bakteriellen Fermentation entstehen Gase wie Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Methan (24, 40, 84), kurzkettige Fettsäuren (SCFA= short chain fatty acids) wie Azetat, Butyrat oder Propionat (82) sowie Laktat (40, 85) (Abb. 9-10). Der gebildete Wasserstoff diffundiert durch die Darmwand, um sodann über das Blut zur Lunge abtransportiert und hier abgeatmet zu werden (85-87) (Abb. 10). Die Quantifizierung des Wasserstoffgehalts der expiratorischen Atemluft dient daher im sogenannten Wasserstoff-(H₂)-Atemtest der Diagnostik der Kohlenhydratmalassimilation (85, 87, 88) (Abb. 10).

1. Einleitung

Zu den Leitsymptomen der Kohlenhydratmalassimilation zählen unter anderem die Diarrhö (38, 40), eine intestinale Hypermotilität (40, 83, 89), der Meteorismus (40, 83), die Flatulenz (24, 40), die abdominelle Schmerzsymptomatik (24, 40) und der gastroösophageale Reflux (24, 90) sowie Übelkeit (40) bis hin zum Erbrechen (40). Überwiegt die Methanproduktion, so kann das Beschwerdebild auch von Obstipation geprägt sein (40). Keines der beschriebenen Symptome ist spezifisch für einen bestimmten malassimilierten Zucker, sondern jedes der Symptome kann allgemein bei einer Kohlenhydratmalassimilation entstehen (63, 91). Die Begrifflichkeit der „Intoleranz“ eines Kohlenhydrats wird durch zahlreiche Autoren dann verwendet, wenn die Patientin / der Patient infolge einer Kohlenhydratmalassimilation auch klinisch symptomatisch ist (51, 92).

Mit der Kohlenhydratmalassimilation wurden in der Literatur bereits, neben der klassischen gastrointestinalen Symptomatik, diverse pathologische Folge- und Mangelzustände in Verbindung gebracht (29-35). Hierzu zählt die Assoziation der Kohlenhydratmalassimilation mit der Genese von Tryptophan- (30), Folsäure- (32) oder Zink-Defiziten (29) sowie mit dem Krankheitsbild der Depression (35).

1. Einleitung

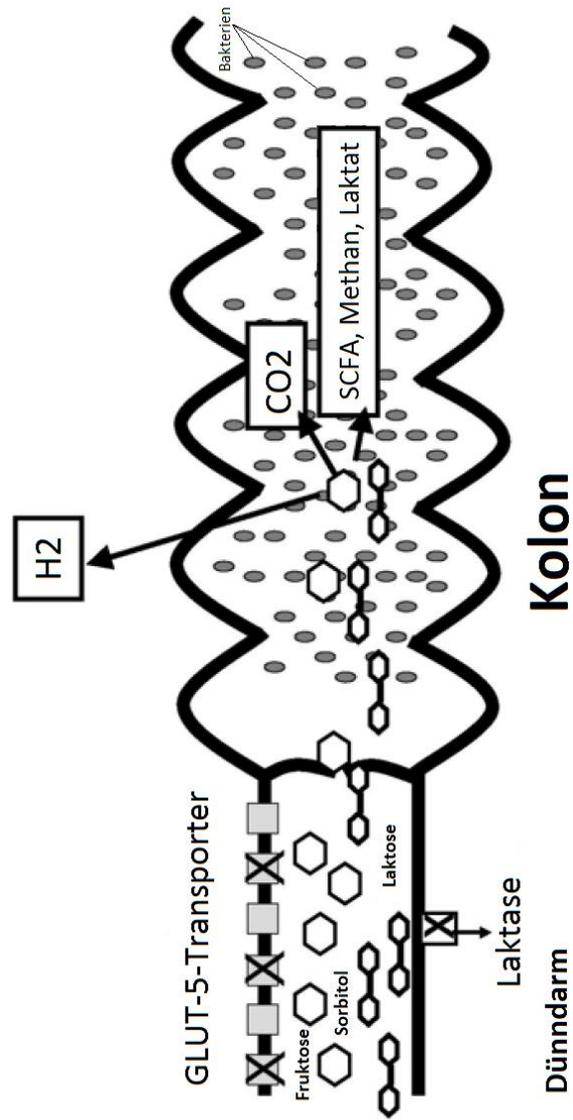


Abb. 9: Fermentationsprozesse im Kolon. Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Sorbitol und Laktose. Abbildung aus (2) mit Modifikationen.

1. Einleitung

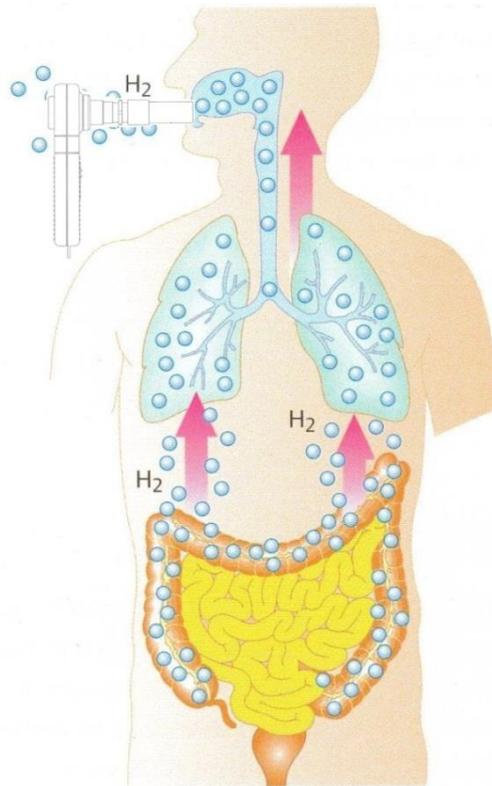


Abb. 10: Die Entstehung und Expiration von Wasserstoff infolge einer Kohlenhydratmalassimilation. Der infolge einer Kohlenhydratmalassimilation im Kolon entstandene Wasserstoff gelangt über die Blutbahn in die Lungen und wird abgeatmet. Die H₂-Konzentration der expirierten Luft kann mittels eines H₂-Messgerätes quantifiziert werden. Collage der Abbildung der H₂-Produktion im Menschen aus (93) mit der Abbildung des H₂-Atemtestgerätes aus (94).

Eine Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose (24, 81), Laktose (95) oder Sorbitol (26, 63, 71) kann je nach individueller Prädisposition bereits ab geringen Mengen auftreten, woraus sich vor dem Hintergrund des breiten Verwendungsspektrums jener Kohlenhydrate eine besondere gesundheitliche Relevanz ergibt (24, 26, 63, 71, 81, 95). Eine Kohlenhydratmalassimilation kann auch gesunde Menschen betreffen (23, 24, 81, 82, 96). Insbesondere die Assimilation der Kohlenhydrate Laktose, Sorbitol und Fruktose unterliegt intra- und interindividuellen Limitationen (24, 26, 63).

1. Einleitung

1.2.3.1. Laktosemalassimilation

Die Laktosemalassimilation, beziehungsweise die Laktosemaldigestion, stellen die Folge einer relativen primären oder sekundären Defizienz des Enzyms Laktase dar (22, 40, 97) (Abb. 9).

Das Enzym Laktase-Phlorizin-Hydrolase (E.C.3.2.1.108), auch kurz Laktase genannt, wird im menschlichen Dünndarm exprimiert und leistet die Hydrolyse von Laktose zu den beiden Monosacchariden Glukose und Galaktose (27, 40, 97) (Abb. 8). Diese werden zunächst mittels des Transporters SGLT1 durch die Bürstensaummembran und sodann an der basolateralen Enterozytenmembran via GLUT2 in die Blutbahn transportiert (98) (Abb. 8).

Die Laktase ermöglicht somit die Digestion und die Nutzung der Laktose, ist jedoch nur bei der Geburt und Stillzeit reichlich bei allen Menschen und Säugetieren vorhanden (27, 40). Je nach genetischer Prädisposition persistiert die Expression des Enzyms Laktase oder nimmt nach der Beendigung der Stillzeit sukzessive ab (22, 40, 97, 99). Die Laktase-Persistenz entspricht der genetisch über Single-Nucleotide-Polymorphismen vermittelten erhaltenen Expression des Enzyms Laktase (21, 27, 97). Die Single-Nucleotide-Polymorphismen sind vor tausenden Jahren infolge von Mutationen entstanden (97). Mit der Laktase-Persistenz bleibt eine meist lebenslange Fähigkeit zur Laktose-Digestion bewahrt (97). Bis zur Einführung der Milchwirtschaft vor circa 7.000 (27) - 10.000 Jahren (40) war die Fähigkeit zur Laktosedigestion eine Rarität (100). Die Laktasepersistenz ist jedoch auch heutzutage weltweit betrachtet nur einer Minderheit von lediglich 35% vorbehalten (21, 27) und weist hierbei eine charakteristische geographische Verteilung auf (27, 28, 40, 51), welche mit der historischen Einführung der Milchwirtschaft korreliert (27, 40) (Abb. 11).

1. Einleitung

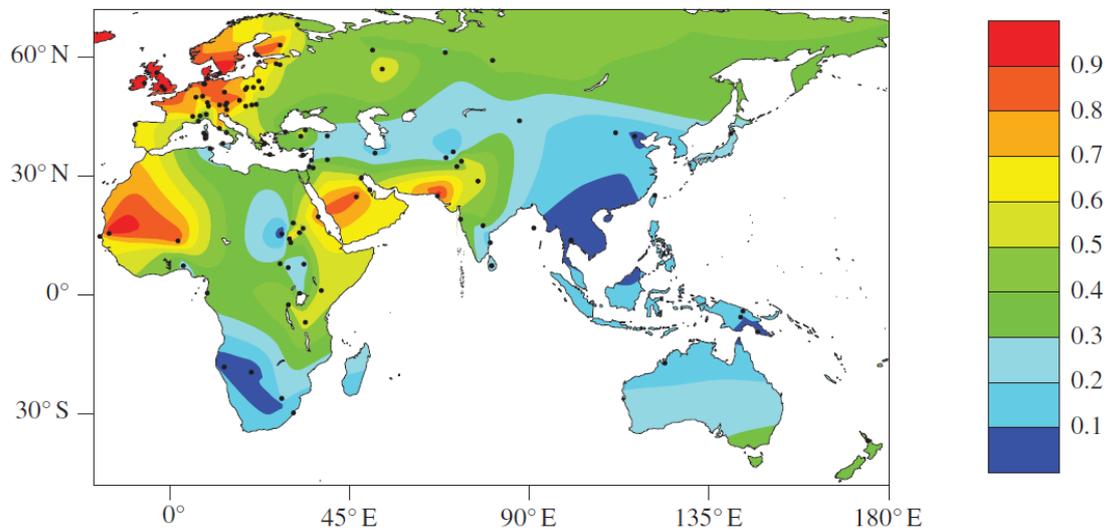


Abb. 11: Geographische Verteilung der phänotypischen Laktasepersistenz.
Abbildung aus (27).

65% der erwachsenen Weltbevölkerung verliert (21, 27, 28), meist im Laufe der Kindheit oder der Adoleszenz, die Fähigkeit zur Laktose-Digestion, da sie genetisch nicht zur Laktase-Persistenz prädisponiert ist (21, 27, 101). So verlieren beispielsweise Menschen chinesischer Abstammung bereits drei bis vier Jahre nach der Stillzeit 80-90% der Laktase-Aktivität und hiermit die Fähigkeit unfermentierte Milch zu verdauen (40). Mit der Beendigung der Stillzeit beginnt eine progrediente Reduktion der Expression des Enzyms Laktase (27, 40, 97). Dies wird als Laktase-Nonpersistenz oder als primärer Laktasemangel bezeichnet und beruht auf der Abwesenheit eines zur Laktase-Persistenz befähigenden Single-Nucleotide-Polymorphismus (21, 27, 97, 100). Der überwiegende Teil der Menschheit ist von der Laktase-Nonpersistenz betroffen (97), denn es entspricht dem ursprünglichen genetischen Zustand der Menschheit (40, 97). Somit stellt die Laktase-Nonpersistenz keine Krankheit dar (40, 97). Erst der Verzehr Laktose-haltiger Produkte kann zu gesundheitlichen Konsequenzen führen (40, 97).

Der Laktase-Nonpersistenz, beziehungsweise dem primären Laktasemangel, ist der sekundäre Laktasemangel gegenüber zu stellen, welcher auch als erworbener Laktasemangel oder sekundäre Laktoseintoleranz bezeichnet wird (40, 51). Dieser ist als ein Verlust der Laktaseaktivität trotz genetischer Veranlagung zur Laktasepersistenz

1. Einleitung

definiert und kann reversibel sein (40). Ein sekundärer Laktasemangel resultiert, wenn die Dünndarmmukosa durch eine Erkrankung geschädigt wird (40, 51). Die Art der Mukosaschädigung ist hierbei irrelevant (51). Besonders das Enzym Laktase ist durch seine Lokalisation an der Villusspitze gegenüber intestinalen Erkrankungen vulnerabler als die anderen Disaccharidasen, welche sich tiefer entlang der Krypten-Villus-Achse befinden (22).

1.2.3.2. Fruktosemalassimilation

Die Absorption von Fruktose aus dem Darmlumen wird durch den in der apikalen Enterozytenmembran exprimierten Uniporter GLUT5 mittels erleichterter Diffusion bewerkstelligt (24, 81, 98, 102-104) (Abb. 8). Die resorbierte Fruktose tritt hiernach aus den Enterozyten basolateral über den GLUT2-Transporter in die Blutbahn über (24, 81, 98, 103, 104) (Abb. 8). GLUT2 wird auch in geringerem Umfang auf der apikalen Enterozytenmembran exprimiert und könnte somit auch in der Bürstensaummembran zur Fruktoseabsorption beitragen (24, 81, 103, 104). GLUT5 konnte auch an der basolateralen Enterozytenmembran nachgewiesen werden (81, 105).

Die Fruktosemalassimilation resultiert aus einem relativen Mangel des GLUT5-Transporters (63, 81) (Abb. 9). Die Absorptionskapazität des Dünndarmes für Fruktose ist dosisabhängig limitiert (81), womit die intestinale Fruktoseabsorption sättigbar ist (78). Hinsichtlich der Absorptionskapazität und damit der Fähigkeit zur Fruktoseabsorption, bestehen deutliche interindividuelle Unterschiede (63, 81). Eine Fruktosemalassimilation tritt auf, wenn die individuelle intestinale Absorptionskapazität durch die zugeführte Fruktosemenge überschritten wird (81). Eine Fruktosemalassimilation findet sich auch bei gesunden Menschen (81).

Ob eine Fruktosemalabsorption auftritt, ist auch vom Verhältnis zwischen der in einem Lebensmittel enthaltenen Fruktose und Glukose abhängig (106-108). Werden äquimolare Mengen an Glukose und Fruktose zugeführt, so resultiert hieraus in der Regel bei prädisponierten Individuen keine Fruktosemalassimilation (106), denn das Monosaccharid Glukose kann die intestinale Absorptionsrate von Fruktose erhöhen (24, 81, 106, 108) (Abb. 8). Patienten mit einer nachgewiesenen Fruktosemalassimilation

1. Einleitung

können daher Saccharose, welches zu gleichen Anteilen aus Glukose und Fruktose besteht, meist gut tolerieren (106). Lebensmittel, welche im Verhältnis zur Glukose jedoch einen relativen Überschuss an Fruktose enthalten, müssen durch die zur Fruktosemalabsorption prädisponierten Patienten vermindert konsumiert, beziehungsweise gemieden werden, da diese eine Fruktosemalabsorption auslösen können (55) (Anhang Tab. 20).

1.2.3.3. Sorbitolmalassimilation

Die Resorption von Sorbitol geschieht via passiver Diffusion (38, 63, 77) (Abb. 8). Die Sorbitol-Malassimilation, auch Sorbitol-Malabsorption genannt, ist häufig (26, 63, 71). Sie wird bei einem großen Prozentsatz gesunder Menschen beobachtet und kann bereits ab geringen Mengen des Zuckeralkohols auftreten (26, 63, 71). Daher wurde Sorbitol beispielsweise in der Medizin bewusst als osmotisches Laxans eingesetzt (63).

Die Absorptionskapazität des Dünndarmes für Fruktose zeigt sich bei zeitgleicher Ingestion mit Sorbitol reduziert (Abb. 8), sodass eine zusätzliche Fruktosemalassimilation entstehen, beziehungsweise eine solche verstärkt werden kann (63, 82, 85, 109).

1.3. Hashimotothyreoiditis

Die HT stellt eine autoimmune destruktive Erkrankung der Schilddrüse dar, welche sich meist im mittleren Lebensalter (110) manifestiert und einen chronischen Verlauf aufweist (14). Frauen sind um ein Vielfaches häufiger von der Hashimotothyreoiditis betroffen (110, 111). Infolge der Destruktion des Schilddrüsenparenchyms kann sich eine Schilddrüsenfunktionsstörung in der Form einer subklinischen bis klinischen Hypothyreose entwickeln (9, 14). Im Rahmen der Schilddrüsendestruktion kann es auch zu intermittierenden (subklinischen) Hyperthyreosen kommen (14, 112). Eine symptomatische, jedoch nicht kausale, Therapie der sich im Rahmen einer Hashimotothyreoiditis entwickelnden Hypothyreose erfolgt mittels Schilddrüsenhormonsubstitution (113, 114).

1. Einleitung

Pathophysiologisch stehen bei der autoimmunen Thyreoiditis vom Typ Hashimoto sowohl zell-vermittelte, als auch humorale Mechanismen im Vordergrund (7, 11). Histologisch ist hierbei das Schilddrüsenparenchym durch T- und B-Lymphozyten infiltriert (115) (Abb. 12).

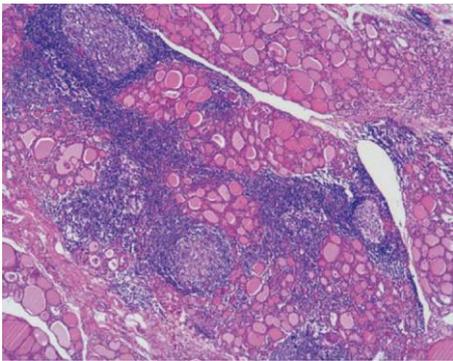


Abb. 12: Hashimotothyreoiditis –
Histologie
Abbildung aus (4).

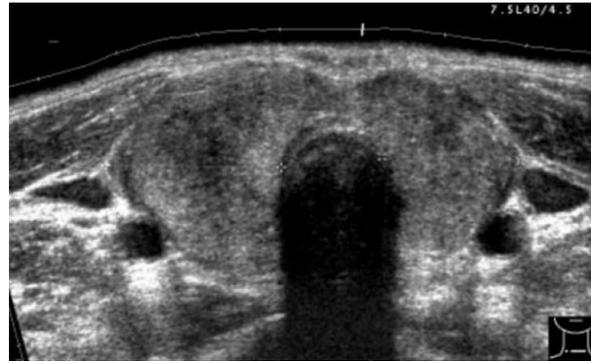


Abb. 13: Hashimotothyreoiditis –
Schilddrüsensonographie
Abbildung aus (1).

Die autoimmune Reaktion gegen das Schilddrüsenparenchym wird als hauptsächlich zellvermittelt erachtet und die Entstehung von Schilddrüsenautoantikörpern als dessen Folge angesehen (14). Die Schilddrüse infiltrierende autoreaktive T-Lymphozyten führen durch eine Zytokin-, Perforin- und Granzym-Freisetzung zu einer Destruktion des Parenchyms (116). Die Schilddrüsenautoantikörper sind bei der autoimmunen Thyreoiditis vom Typ Hashimoto meist gegen die Antigene Thyreoperoxidase (TPO-Antikörper, TPO-Ak) oder Thyreoglobulin (TG-Antikörper, TG-Ak) gerichtet (117). Die Höhe des TPO-Schilddrüsenautoantikörpertiters im Speziellen ist mit der Aktivität des Autoimmungeschehens der Hashimotothyreoiditis und dem histopathologisch erfassten Grad der Schilddrüseninflammation assoziiert (118, 119). Den Schilddrüsenautoantikörpern werden teilweise in der Literatur eigene zytotoxische Effekte und somit ebenfalls eine Rolle im eigentlichen Prozess der Schilddrüsendestruktion zugeordnet (11).

Zur Genese der autoimmunen Thyreoiditis existieren in der Literatur vielfältige Erklärungsmodelle, in welchen nicht nur genetische, sondern auch endogene sowie Umweltfaktoren angeführt werden (7, 14, 120). Anhand von Zwillingsstudien konnte

1. Einleitung

jedoch demonstriert werden, dass nicht-genetische Faktoren eine wichtige Rolle in der Ätiologie der autoimmunen Thyreoiditis spielen (121, 122).

Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz und Inzidenz der autoimmunen Thyreoiditis wird diese durch manche Autoren bereits als „Volkskrankheit“ (14) bezeichnet.

In einer auf Autopsien basierenden Studie, ließ sich eine lymphozytäre Thyreoiditis bei 42,5% der untersuchten Frauen und bei 19,4 % der untersuchten Männer nachweisen (123). Zudem konnte hierbei in der Gruppe der über 70-jährigen Frauen in 50% der Fälle eine lymphozytäre Thyreoiditis histologisch diagnostiziert werden (123). TPO-Antikörper sind bei bis zu 11,3% und TG-Antikörper bei bis zu 10,4% der Gesamtbevölkerung nachweisbar (124). Für diverse Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise für den Diabetes mellitus Typ 1, wird aktuell eine steigende Inzidenz verzeichnet (17, 125). Wie bereits erwähnt, existieren Hinweise, dass die Inzidenz der Hashimotothyreoiditis ebenfalls zugenommen haben könnte (10, 17, 18).

2. Probanden und Methodik

2. Probanden und Methodik

2.1. Probanden

In der Form einer Fall-Kontroll-Studie wurden prospektiv Patienten mit der Diagnose Autoimmune Thyreoiditis vom Typ Hashimoto und gesunde Kontrollpersonen miteinander verglichen. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Bearbeitungs-Nummer 22/08 in der Sitzung vom 18.2.2008 genehmigt. Die Durchführung der Studie erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

Die Studienteilnahme beruhte auf einer freiwilligen Basis. Jeder Studienteilnehmer erhielt zuvor ein Aufklärungsschreiben mit Einwilligungserklärung. In diesem wurde besonders hervorgehoben, dass die Einwilligung freiwillig geschieht und dass jederzeit ein Widerruf der Teilnahme an den Untersuchungen, ohne Angabe von Gründen und ohne dass hierdurch Nachteile entstehen, möglich ist.

Der Rekrutierungszeitraum umfasste die Jahre 2008 bis 2011.

Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien zählten ein Zustand nach Darmoperation, mit der Ausnahme der Appendektomie, bekannte primäre oder sekundäre Anomalien des Magen-Darm-Traktes und das Vorliegen einer Zöliakie, einer Kollagenose oder einer hereditären Fruktoseintoleranz. Die Probanden sollten keine schweren internistischen Vorerkrankungen aufweisen und keine Medikamente einnehmen, welche die Funktion des Magen-Darm-Traktes beeinträchtigen. Die autoimmune Gastritis oder der Nachweis von Antiparietalzell-Autoantikörpern galten im Speziellen nicht als Ausschlusskriterium. Die Zulassung zu den Untersuchungen der Studie erfolgte erst wenn ein Zeitintervall von vier Wochen zu der letzten anamnestisch ermittelten Einnahme von Antibiotika oder Laxativa, oder zu der letzten berichteten Darmspülung oder Endoskopie gegeben war. Ein Wasserstoff-Nonproducer-Status stellte ein Ausschlusskriterium dar. Es durften nur Probanden mitteleuropäischer Herkunft an der

2. Probanden und Methodik

Studie teilnehmen. Jene Kriterien wurden sowohl auf die HT-Patienten, als auch auf die Kontrollpersonen angewandt. Ausgeschlossen wurden des Weiteren alle Patienten, die die im Folgenden erläuterten Einschlusskriterien nicht erfüllten.

2.1.1. Fallgruppe

Die Fallgruppe mit der Diagnose *Autoimmune Thyreoiditis vom Typ Hashimoto* wurde aus dem Patientenpool der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg rekrutiert. Der geforderte Altersbereich betrug 22-63 Jahre.

Den Einschlusskriterien der Fallgruppe entsprachen diejenigen Patienten mit der Diagnose einer Autoimmunen Thyreoiditis, welche sonographisch ein echoarmes Schilddrüsenparenchym aufwiesen und serologisch einen Thyreoglobulin- oder TPO-Antikörpertiter von ≥ 300 IU/ml zum Studienzeitpunkt oder in der Vergangenheit hatten, wobei keine TSH-Rezeptor-Antikörper oberhalb des Referenzbereichs nachweisbar sein durften. Falls innerhalb des vorangehenden halben Jahres noch nicht erfolgt, erhielten die Patienten eine aktuelle Schilddrüsensonographie. Eine Schilddrüsenhormonsubstitution stellte kein Ausschlusskriterium dar. Zum Zeitpunkt der Studie musste eine Euthyreose gegeben sein. Diese wurde jeweils unmittelbar vor Untersuchungsbeginn durch die Bestimmung der Schilddrüsenparameter TSH, fT3 und fT4 überprüft.

2.1.2. Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um ein geschlechts- und altersangepasstes schilddrüsenengesundes Probandenkollektiv. Der geforderte Altersbereich betrug 22-63 Jahre. Auch hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit der jeweiligen ethnischen Herkunft wurde eine Anpassung an die Fallgruppe vorgenommen. Anamnestisch durften keine die Schilddrüse betreffenden Vorerkrankungen und keine klinischen Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose eruierbar sein. Insbesondere mussten anamnestisch eine Autoimmunerkrankung und eine familiäre Prädisposition zur Entwicklung einer solchen ausgeschlossen werden.

2. Probanden und Methodik

Zur Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgten Aufrufe unter den Mitarbeitern des Universitätsklinikums Würzburg sowie unter der Würzburger Bevölkerung und der Bevölkerung der Stadt Bad Homburg vor der Höhe.

Dabei nahmen die Betreuer der Dissertation, Herr Prof. Dr. med. C.Reiners und Herr Prof. Dr. med. M. Scheurlen, keinerlei Einfluss auf die Rekrutierung der Patienten und Probanden.

Im Rahmen eines Anamnesegespräches wurden die bereits erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Hiernach erhielten die Interessentinnen und Interessenten eine Voruntersuchung, welche eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung und eine Blutentnahme umfasste:

Sonographisch mussten die Probanden ein echonormales bis echoreiches sowie ein homogenes Schilddrüsenparenchym aufweisen. Ein Fehlen jeglicher zystischer oder knotiger Veränderungen der Schilddrüse musste ebenfalls gegeben sein. Eine Struma durfte nicht vorliegen, sodass gemäß Gutekunst et al. (126) ein Schilddrüsenvolumen von ≤ 18 ml bei Frauen und von ≤ 24 ml bei Männern gefordert wurde.

Im Falle einer unauffälligen Schilddrüsenultraschalluntersuchung erfolgte eine Blutentnahme mit der Bestimmung von TSH, fT3 und fT4. Das TSH musste sich für die Kontrollgruppenmitglieder im für diese Studie festgelegten Referenzbereich von 0,3 – 2,5 mIU/l befinden (Tab. 5). Die Schilddrüsenhormonparameter fT3 und fT4 mussten normwertig sein (Tab. 5). War dies gegeben, so folgte die Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper. Die Schilddrüsenautoantikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper, Thyreoperoxidase-Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper) mussten ebenfalls im Normbereich liegen (Tab. 5).

2.2. Untersuchungs- und Messmethoden

2.2.1. Anamnese

Die Anamneseerhebung diente sowohl der Aufstellung der Kontrollgruppe, als auch der Erstellung der Fallgruppe, indem gezielt das Vorhandensein oder Fehlen von

2. Probanden und Methodik

Ausschluss-, beziehungsweise von Einschlusskriterien für die jeweilige Probandengruppe erfragt wurden. Es erfolgten daher die Erfassung von Vorerkrankungen und aktuell bestehenden Krankheitsbildern sowie die Feststellung einer eventuell vorliegenden Medikamenteneinnahme. Zudem wurden mit Schilddrüsenerkrankungen assoziierte Symptome, insbesondere die klinischen Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose, erfragt, wobei der Anamnesebogen der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg als Leitfaden diente.

2.2.2. Symptomfragebogen

Zu Studienbeginn erhielten die Mitglieder der Fall- und der Kontrollgruppe einen Symptomfragebogen (Anhang Abb. 30, 31), welcher der gezielten Erfragung von speziell mit dem Malassimilationssyndrom assoziierten Symptomen diente. Dieser wurde den Probanden erst nach ihrem Studieneinschluss ausgehändigt. Der Fragebogen der Fallgruppe unterschied sich von dem der Kontrollgruppe durch die Implementierung einer zusätzlichen Fragestellung: Diejenigen HT-Patienten, welche im Fragebogen eine Malassimilationssymptomatik bestätigen konnten, wurden zusätzlich gebeten, das erste Auftreten der Symptome in eine zeitliche Relation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ihrer Schilddrüsenerkrankung zu setzen.

2.2.3. Ernährungsfragebogen

Ein semiquantitativer Ernährungsfragebogen im retrospektiven Design diente der Erhebung der Ernährungsgewohnheiten der beiden Studienkollektive. Die durchschnittlich konsumierten Mengen an Laktose, freier Fruktose und Sorbitol sollten erfasst und quantifiziert werden. Der eigens für die Studie erstellte Ernährungsfragebogen (Anhang Abb. 33) orientierte sich an den bereits bewährten Fragebögen der „Nurses‘ Health Study“ der Harvard Medical School, insbesondere am 2007 erschienenen Fragebogen der Nurses‘ Health Study II (127) (Anhang Abb. 32).

Jeder Proband wurde angewiesen, die Angaben über seine Ernährungsweise auf den Zeitraum eines Jahres vor Studienbeginn zu beziehen. Da bestimmte Lebensmittel nur saisonal verfügbar sind, beziehungsweise nur saisonal konsumiert werden, wurde diese Gegebenheit ebenfalls berücksichtigt. Im Falle eines hauptsächlich saisonalen Konsums

2. Probanden und Methodik

eines der erfragten Lebensmittel, konnte der Proband dies stets gesondert kennzeichnen und hierbei durch Angabe der Jahreszeit (Sommer, Herbst, Winter, Frühling) eine genauere Differenzierung vornehmen.

Die Berechnungen zum durchschnittlichen Konsum der jeweiligen Kohlenhydrate wurden mittels der Software EBISpro© Version 2011 (128) erstellt. Die aus dem Ernährungsfragebogen gewonnenen Daten wurden in das Programm eingegeben.

In jener Software ist eine Nährwerttabelle implementiert, welche dem Bundeslebensmittelschlüssel Version 3.01© des Max-Rubner-Instituts (Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, © MRI 2005-2012) entspricht (128). Diese umfangreiche Nährwerttabelle lag in der Vergangenheit bereits der Nationalen Verzehrsstudie II zu Grunde (129). Der Bundeslebensmittelschlüssel Version 3.01© wurde in der vorliegenden Studie zur Auswertung der Daten verwendet. Hierin wird unter anderem der durchschnittliche Gehalt eines jeden Zuckers (Fruktose, Laktose, Sorbitol, Glukose, Saccharose) pro 100g eines Produktes aufgeschlüsselt (Anhang Tab. 21). Im Bundeslebensmittelschlüssel Version 3.01© beziehen sich die Angaben zum Fruktosegehalt oder zum Glukosegehalt eines jeden Lebensmittels auf die freien ungebundenen Fruktose-, beziehungsweise Glukosemoleküle.

In der Software EBISpro© Version 2011 (128) ist für jedes Lebensmittel das Gewicht einer „normalen Portion“ im Sinne einer allgemein üblichen Verzehrmenge vordefiniert (Anhang Tab. 21). Jenes vorprogrammierte Gewicht einer normalen Portion wurde im Rahmen der Studie für ausgewählte Lebensmittel modifiziert. Die im Ernährungsfragebogen durch einen Probanden angegebene Häufigkeit des monatlichen, wöchentlichen, oder täglichen Konsums eines jeweiligen Lebensmittels konnte in das Programm eingegeben werden.

Im Falle eines lediglich saisonalen Konsums wurde die Angabe zur Vehrzerhäufigkeit entsprechend der vier Jahreszeiten durch vier geteilt und mit der Anzahl der angegebenen Jahreszeiten multipliziert, in welchen der Proband das Lebensmittel verzehrte. Wurde ein Lebensmittel beispielsweise zwölfmal wöchentlich nur im Sommer und Herbst konsumiert, so wurde die Häufigkeitsangabe von zwölf durch vier

2. Probanden und Methodik

geteilt und mit zwei multipliziert, sodass sich hieraus über das Jahr gemittelt eine durchschnittliche Verzehrhäufigkeit von sechsmal wöchentlich ergibt.

Die Software multiplizierte die angegebene Verzehrhäufigkeit mit der definierten Verzehrmenge und verrechnete dies mit der implementierten Nährwerttabelle. Dieser Vorgang wurde mit jedem der im Ernährungsfragebogen gelisteten Lebensmittel durchgeführt. Die jeweiligen Ergebnisse wurden automatisch miteinander addiert. Hierdurch konnte auf der Basis des Ernährungsfragebogens mittels der Software EBISpro© Version 2011 der durchschnittliche tägliche Konsum an ungebundener Fruktose, Laktose und Sorbitol für jeden Studienteilnehmer individuell errechnet werden. Dies ermöglichte die Berechnung des durchschnittlichen Konsums jener Kohlenhydrate für die Fall- und die Kontrollgruppe.

Die Berechnungen und Ergebnisse zum Fruktosekonsum stellten Angaben zum durchschnittlichen Konsum an freier, ungebundener Fruktose dar und beinhalteten nicht die in Lebensmitteln, beispielsweise in der Saccharose, gebunden enthaltenen Fruktosemengen.

Mittels des Ernährungsfragebogens sowie anamnestisch wurde des Weiteren erhoben, ob und wie häufig ein Proband Nährstoffergänzungsmittel, Vitamine, Spurenelemente und Mineralien wie Selen, Zink, Kalzium, Magnesium, oder Eisen konsumierte.

2.2.4. H2 – Atemtest

Die apparative Messung der Wasserstoffkonzentration in der expirierten Luft, ermöglicht anhand bestimmter cut-off-Werte die Diagnose einer Kohlenhydratmalassimilation nach der Einnahme einer definierten Testmahlzeit beim sonst nüchternen Patienten.

2.2.4.1. Analyseverfahren

Die in der Studie zur Messung der endexpiratorischen Wasserstoffkonzentration verwendeten tragbaren Messgeräte „LactoFAN©“ der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH (130) sowie das Gerät „HydroCheck©“ der Firma Neomed Medizintechnik (131), basieren auf einem elektrochemischen Brennstoffelement (131,

2. Probanden und Methodik

132). Hierbei wird durch die Reaktion von Wasserstoff mit einem Elektrolyt an einer Elektrode und die Reaktion von Sauerstoff aus der Raumluft mit einer anderen Elektrode, ein elektrischer Strom generiert, der in einem proportionalen Verhältnis zur Wasserstoff-Konzentration der Ausatemluft steht (132). Der erzeugte elektrische Strom wird von einem Prozessor erfasst, der hierüber die maximale Konzentration des expirierten Wasserstoffgases errechnen und das Ergebnis auf einer digitalen Anzeige in Teilen pro Million (parts per million, ppm) darstellen kann (132). Laut Herstellerangaben, arbeitet das Gerät „LactoFAN©“ der Firma Fischer Analysen Instrumente GmbH bei der Messung der Wasserstoffkonzentration in der Ausatemluft, mit einer Genauigkeit von ± 1 ppm (132) und das Gerät HydroCheck© der Firma Neomed Medizintechnik mit einer Genauigkeit von ± 2 % (131).

Ein individuelles Mundstück aus Pappe gewährte ein hygienisches Testverfahren. Das Pappmundstück wurde mit einem Mundstückadapter verbunden, welcher ein Rückschlagventil enthielt (133). Der Verbund aus Pappmundstück und Mundstückadapter wurde sodann der Brennstoffzelle aufgesetzt. Der Mundstückadapter diente dem Einschluss eines repräsentativen Anteils der endexpiratorischen Luft zwischen der Brennstoffzelle und dem Mundstückventil zur Messung der hierin enthaltenen Wasserstoffkonzentration (133). Der Proband wurde während des Versuchs aufgefordert tief einzuatmen und den Atem mindestens 15 Sekunden anzuhalten (133). Hiernach musste der Proband das Mundstück dicht mit dem Mund umschließen, die Nase mit einer Nasenklemme oder manuell verschließen und möglichst langsam sowie vollständig ausatmen (133). Hiernach konnte die in der expirierten Luft maximal gemessene Wasserstoffkonzentration auf der digitalen Anzeige des Gerätes abgelesen und dokumentiert werden (Anhang Abb. 34-38) (133).

Vor jeder weiteren Messung mit den beschriebenen Geräten, mussten diese mindestens zwei Minuten lang ausgeschaltet werden (133). Während dieses Zeitraumes wurden das Mundstück sowie der Adapter entfernt (133). Dies ermöglichte eine Trocknung der Sensoroberfläche und eine Nullsetzung des Gerätes anhand der Umgebungsluft (133). Vor der folgenden Messung musste visuell überprüft werden, ob die Sensoroberfläche getrocknet war (133).

2. Probanden und Methodik

Zur Gewinnung von Messergebnissen besonderer Genauigkeit, wurde das Gerät alle drei Wochen mit Wasserstoff erneut kalibriert.

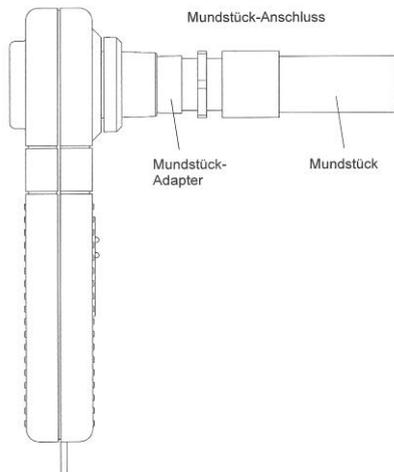


Abb. 14: H₂-Atemtestgerät (FAN GmbH)

Abbildung aus (94).

2.2.4.2. Arbeitsvorschriften für den H₂-Atemtest

Um die Richtigkeit der Tests zu gewährleisten und Störfaktoren zu vermeiden, wurden den Probanden vor und während der Durchführung der H₂-Atemtests bestimmte Arbeitsvorschriften und Verhaltensregeln, welche sich an den Empfehlungen von Gasbarrini et al. (85) orientierten, auferlegt:

Die Untersuchung erfolgte morgens auf nüchternen Magen.

Den Probanden wurde vorgegeben nach der letzten Mahlzeit des Vortages eine 14 stündige Fastenzeit einzuhalten. Weder Essen, noch Süßigkeiten, Kaugummi oder der Genuss süßer Getränke waren in diesem Zeitraum erlaubt. Lediglich Kaffee, Tee (jeweils ohne Milch / Zucker) oder Leitungswasser wurden gewährt.

Alle Probanden wurden angewiesen am Vortag keine schwer verdaulichen Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, von denen bekannt war, dass sie den Nüchternwert und den Verlauf des Atemtests beeinflussen könnten (85). Somit wurde explizit darauf

2. Probanden und Methodik

hingewiesen, dass keine Bohnen, Erbsen, Zwiebeln, Kohlrarten, oder Äpfel am Vortag verzehrt werden dürfen. Als Diättempfehlung wurde eine Mahlzeit bestehend aus Reis, Fleisch, oder Ei nahegelegt.

Es wurde ebenfalls vorgegeben, dass keine große körperliche Anstrengung 6 Stunden vor dem Test stattgefunden haben durfte.

Die Reinigung der Zähne am Tag der Untersuchung durfte nur mit Bürste und Wasser ausgeführt werden.

Desweiteren wurden die Teilnehmer instruiert, das Rauchen am Morgen des Testes zu unterlassen oder spätestens 2 Stunden vor Testbeginn zum letzten Mal Nikotin konsumiert zu haben.

Es durften keine Einnahme von Antibiotika oder von Laxativa sowie keine Darmspülung oder Endoskopie innerhalb der letzten vier Wochen vor einem Atemtest stattgefunden haben.

Die Ausführung des Atemtestes erfolgte, auch in den Testintervallen, in sitzender Position. Die Probanden wurden angewiesen während des Testes weder Nahrung noch Flüssigkeiten zu sich zu nehmen und nicht zu rauchen.

Entsprechend der Empfehlungen von Braden et al. zur Sicherstellung der Validität von H₂-Atemtests, musste der vor dem Beginn eines jeden Atemtests erfasste Nüchternwert der expiratorischen Wasserstoffkonzentration ≤ 15 ppm betragen (134). Zum Testbeginn wurden die H₂-Messgeräte den Probanden zugeteilt.

Das jeweilige Kohlenhydrat wurde morgens auf nüchternen Magen in nicht Kohlensäure haltigem Wasser eingenommen. Die Testlösung musste innerhalb von fünf Minuten getrunken werden. Die H₂-Konzentration der Expirationsluft wurde unmittelbar vor (Nüchternwert) und zu definierten Zeiten nach der Einnahme des Testsubstrates analysiert und dokumentiert (Anhang Abb. 34-38). Die Diagnose der Kohlenhydratmalassilation wurde apparativ anhand des H₂-Atemtestes und im Falle der Laktosetestung, zusätzlich durch eine kapilläre Blutglukosemessung, gestellt.

2. Probanden und Methodik

Die Bewertung der Messdaten der H₂-Atemtests erfolgte auf der Basis des zeitlichen Verlaufs der endexpiratorisch gemessenen Wasserstoff-Konzentrationen über definierte Messintervalle hinweg, im Vergleich mit derjenigen Wasserstoff-Konzentration, welche vor Einnahme des Testsubstrates zu Versuchsbeginn (Nüchternwert / baseline value) erhoben wurde.

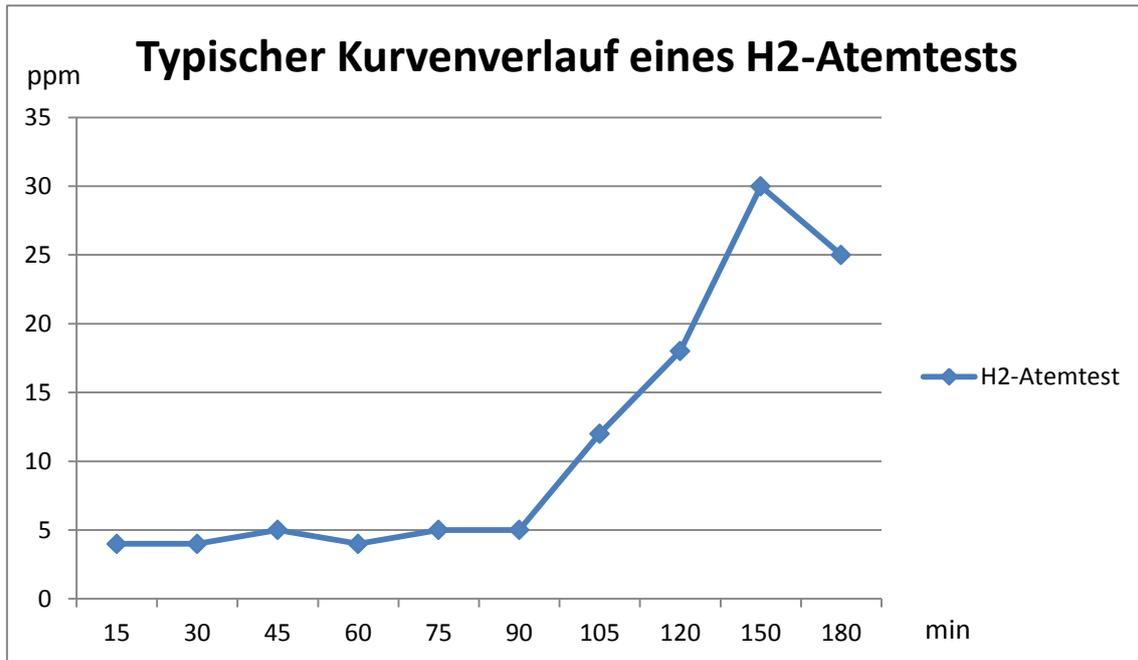


Abb. 15: Beispiel des Kurvenverlaufs eines H₂-Atemtests.

Der diagnostischen Auswertung der gemessenen H₂-Konzentrationen diene hierbei der cut-off-Wert Δ (135). Der cut-off-Wert Δ ergibt sich aus der Differenz einer nach Einnahme der Testmahlzeit zum Zeitpunkt X gemessenen maximalen H₂-Konzentration in der Ausatemluft, abzüglich der in der Expirationsluft direkt vor der Einnahme der Testmahlzeit gemessenen H₂-Konzentration (Nüchternwert) (135). War der Cut-off-Wert Δ erreicht, so galt es das Atemtestergebnis als positiv zu bewerten (135). Jedem Testmahl war, je nach verwendetem Substrat, ein spezifischer cut-off-Wert Δ zugeordnet.

2. Probanden und Methodik

Sowohl der cut-off-Wert Δ , als auch die Messintervalle, die Gesamtdauer eines jeden Atemtests und die Menge des verabreichten Kohlenhydrats, waren in Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Kohlenhydrat exakt definiert:

Die Arbeitsvorschriften der jeweiligen Tests sind der Tabelle 1 zu entnehmen

	Fruktose-H2- Atemtest	Laktose-H2- Atemtest	Sorbitol-H2- Atemtest	Glukose-H2- Atemtest	Laktulose-H2- Atemtest
Testdosis	25g in 250ml	20g in 100ml	5g in 62,5ml	75g in 400ml	20g in 200ml
H2-Cut-off- Wert in ppm	≥ 20 ppm	≥ 20 ppm oder Blutglukose- Cut-off-Wert (Kapillarblut) <25mg/dl + gastrointestinale Symptome	≥ 10 ppm (3)	≥ 10 ppm	≥ 20 ppm
Testdauer in Minuten	180	210	180	120	210
Messzeit- punkte in Minuten	0, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180	0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210	0, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180	0, 20, 40, 60, 80, 100, 120	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210

Tab. 1: Arbeitsvorschriften zur Diagnostik der Kohlenhydratmalassimilation

2. Probanden und Methodik

Als Cut-off-Wert Δ wurden beim Laktose-, Fruktose- und Laktulose-H₂-Atemtest ein Anstieg der endexpiratorischen Wasserstoffkonzentration um ≥ 20 ppm im Vergleich zum vorherigen Nüchternwert definiert. Beim Sorbitol- und Glukose-H₂-Atemtest entsprach der cut-off-Wert einem Anstieg der endexpiratorischen Wasserstoffkonzentration um ≥ 10 ppm im Vergleich zum vorherigen Nüchternwert.

Die Testdauer betrug beim Fruktose- und Sorbitol-H₂-Atemtest 180 Minuten, beim Glukose-H₂-Atemtest 120 Minuten und beim Laktose- sowie beim Laktulose-H₂-Atemtest 210 Minuten.

Die verwendete Fruktosemenge von 25g in 250ml Wasser sowie die Messdauer von drei Stunden, die Messintervalle von 15 bis 30 Minuten und der cut-off-Wert von 20 ppm wurden bereits existierenden Studienprotokollen entnommen (23, 106, 136, 137).

Die in den Untersuchungen zur Diagnostik der bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarmes verabreichte Glukosemenge von 75g, der cut-off-Wert von 10ppm, die Messzeit von 120 Minuten und die Messintervalle von 20 Minuten stimmen jeweils mit weit verbreiteten Studienprotokollen überein (85, 138).

Für die Diagnostik der Laktosemalassimilation mittels des H₂-Atemtests wurde ein cut-off-Wert von 20 ppm definiert, welcher auch in anderen Studien Verwendung findet (85, 139). Es wurde eine Laktosemenge von 20g verabreicht (85). Die Messungen erfolgten mit 30- und 15-minütigen Abständen häufiger als das in den Leitlinien geforderte Mindestmaß (85), womit eine erhöhte Sensitivität und eine verminderte Rate falsch-negativer Ergebnisse erzielt werden sollte. Die Testdauer betrug 210 Minuten.

Zur Diagnostik der Laktosemalassimilation wurde bei jedem Probanden neben der Messung der expiratorischen H₂-Konzentration zusätzlich eine kapilläre Blutglukosemessung aus der Fingerbeere durchgeführt, um das Vorliegen oder Fehlen einer Aufnahme der Laktosebestandteile in den Blutkreislauf nachzuvollziehen. Ein Anstieg des kapillär gemessenen Blutglukosewertes um weniger als 25 mg/dl (140) in Verbindung mit dem Auftreten von Symptomen wie Blähungen, Tenesmen oder Diarrhö wurde als eigenes diagnostisches Kriterium für eine Laktosemalassimilation

2. Probanden und Methodik

gewertet. Die Messung geschah analog zum Atemtest, unmittelbar vor sowie 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Einnahme der Testmahlzeit.

Die Diagnostik der Sorbitolmalassimilation mittels des H₂-Atemtests orientierte sich am Testprotokoll von Mishkin et al. (3), welcher ebenfalls 5g Sorbitol, einen cut-off-Wert von 10 ppm und eine Testdauer von insgesamt drei Stunden verwendete (3). Analog zu Corazza et al. (26) wurde aus der Menge von 5 g Sorbitol eine 8%-ige Lösung hergestellt. Die Verteilung der Messintervalle von 15 bis 30 Minuten entsprach annähernd derjenigen von Mishkin et al. (3).

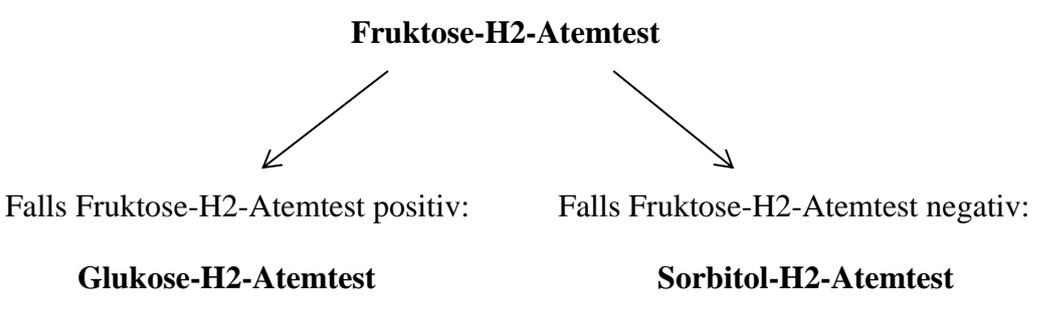
2.2.4.3. Untersuchungsabfolge

Für die H₂-Atemtests ergaben sich für jeden Patienten drei morgendliche Termine. Vor und während der Durchführung eines jeden Atemtests mussten die bereits beschriebenen Arbeitsvorschriften eingehalten werden.

Jeder Proband erhielt einen Laktose- und, zu einem anderen Termin, einen Fruktose-H₂-Atemtest. In Abhängigkeit vom Ergebnis des Fruktose-Atemtestes, wurde die Testmahlzeit des dritten Atemtesttermins gewählt (Tab. 2). War die Testung auf das Vorliegen einer Fruktosemalabsorption positiv ausgefallen, folgte am dritten Untersuchungstermin ein Atemtest, welcher Glukose als Substrat verwendete. Dies diente dem Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes. Hatte der Fruktose-Atemtest ein negatives Ergebnis gezeigt, wurde am dritten Testtermin Sorbitol als Substrat verwendet. Betrug die bei den H₂-Atemtests maximal gemessene H₂-Konzentration 10 ppm oder weniger, so erhielten die jeweiligen Probanden einen zusätzlichen Laktulose-H₂-Atemtest mit 20g Laktulose (2, 141) zum Ausschluss eines H₂-nonproducer-Status. Wurde beim Laktulose-H₂-Atemtest ein Anstieg der expiratorischen Wasserstoffkonzentration von weniger als 20 ppm verzeichnet, so wurde die Diagnose eines H₂-Non-producers gestellt (142). Dies stellte ein Ausschlusskriterium der Studie dar, sodass hieraus eine Exklusion des betroffenen Probanden aus der Studie resultierte.

Jeder der während der Untersuchung ermittelten Messwerte sowie das Vorhandensein oder Fehlen gastrointestinaler Symptome, wurden dokumentiert.

2. Probanden und Methodik

Laktose-H₂-Atemtest inklusive Blutglukosemessung	Dokumentation gastrointestinaler Symptome
<p>Fruktose-H₂-Atemtest</p>  <p>Falls Fruktose-H₂-Atemtest positiv: Glukose-H₂-Atemtest</p> <p>Falls Fruktose-H₂-Atemtest negativ: Sorbitol-H₂-Atemtest</p>	
<p>Falls maximale H₂-Messwerte ≤10 ppm :</p> <p>Laktulosestestung</p>	

Tab. 2: Protokoll zur Durchführung der H₂-Atemtests.

2.2.5. Schilddrüsensonographie

Die Schilddrüsensonographie wurde mit kommerziellen Geräten der Firma Siemens (Sonoline Elegra) sowie der Firma GE Healthcare (LogiQ 9) mittels linearer 7,5 MHz-Schallköpfe (Realtime-Scanner) durchgeführt. Die Probanden nahmen während der Messungen eine liegende Position, mit einer leichten Überstreckung des Halses, ein.

Zur sonographischen Bestimmung des Schilddrüsenvolumens wurde jeder Schilddrüsenlappen einzeln nach Höhe (a), Tiefe (b) und Breite (c) vermessen. Der Berechnung des Schilddrüsenvolumens lag eine modifizierte Form der Methode von Brunn et al. zugrunde (143), welche anhand der Formel des Rotationsellipsoids das Schilddrüsenvolumen näherungsweise kalkuliert. Hierbei wurde ein Korrekturfaktor von 0,5 verwendet (126, 143, 144) (Formel 1).

$$\text{Volumen}_{\text{Schilddrüsenlappen}} = a * b * c * 0,5$$

Formel 1: Berechnung des Volumens eines Schilddrüsenlappens

Die Volumina der beiden Schilddrüsenlappen wurden, unter Aussparung des Isthmus, zum Gesamtschilddrüsenvolumen summiert. Der mittlere Messfehler der sonographischen Schilddrüsenvolumetrie beträgt circa 16% (143) - 17% (144).

2. Probanden und Methodik

Die Klassifikation der Echogenität des Schilddrüsenparenchyms erfolgte anhand einer Graduierung, welcher die im Folgenden beschriebenen Definitionen zu Grunde lagen: Als „echonormal“ wurde die Echogenität gesunden Schilddrüsenparenchyms bezeichnet (126). Der höchste Grad der Echoarmut besteht, wenn die Echogenität des Schilddrüsenparenchyms der Echogenität der angrenzenden Halsmuskulatur gleicht (126, 145, 146).

Als typische sonographische Kennzeichen der Thyreoiditis vom Typ Hashimoto gelten eine Echoarmut (146-150) und eine Inhomogenität (148, 150, 151) des Schilddrüsenparenchyms. Als Einschlusskriterium für Patienten mit der Diagnose der Hashimotothyreoiditis galt entsprechend das Bestehen einer sonographisch verifizierten Echoarmut des Schilddrüsenparenchyms. Anhand der sonographischen Voruntersuchungen wurde sichergestellt, dass keiner der Kontrollgruppenprobanden eine Struma, Schilddrüsenknoten, oder ein echoarmes oder echoinhomogenes Schilddrüsenparenchym aufwies. Zum sonographischen Ausschluss einer Struma wurde der von Gutekunst et al. definierte obere Grenzwert des Schilddrüsenvolumens verwendet, welcher für Männer 25ml und für Frauen 18ml beträgt (126).

2. Probanden und Methodik

2.2.6. Laborparameter

Eine zusammenfassende Darstellung aller weiteren relevanten Laborparameter ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Es folgt eine detaillierte Beschreibung aller Parameter.

<u>Parameter</u>	<u>Prinzip</u>	<u>Testbezeichnung</u>	<u>Referenzbereich</u>	<u>Einheit</u>
TSH	Chemilumineszenz-Immunoassay	IMMULITE 2000 -TSH (Siemens)	0,3 – 4 (Fallgruppe) 0,3-2,5 (Kontrollgruppe)	mIU/l
ft3	Chemilumineszenz-Immunoassay	IMMULITE 2000-Freies T3 (Siemens)	2,7 – 7,6	pmol/l
ft4	Chemilumineszenz-Immunoassay	IMMULITE 2000-Freies T4 (Siemens)	11 – 23	pmol/l
TRAK	RadioRezeptorAssay	TRAK-Human (Brahms)	0 – 2	U/l
TPO-Ak	Enzym-Immunoassay	Varelisa TPO Antibodies Assay (Phadia)	0 – 100 (Kontrollgruppe)	IU/ml
TG-Ak	Enzym-Immunoassay	Varelisa TG Antibodies Assay (Phadia)	0 – 100 (Kontrollgruppe)	IU/ml
IgA	Ag-Ak-Test mit Probenverdünnung	Ag-IgA-Ak-Test (Roche)	70 – 370	mg/dl
Anti-TG-IgA	ELISA	ELISA Vita-Diagnostika GmbH	< 2,6	U/ml
Anti-TG-IgG	ELISA	ELISA Vita-Diagnostika GmbH	< 2,6	U / ml
PCA	Immunfluoreszenz-Suchtest	PCA-Immunfluoreszenz (The Binding Site)	< 1:40	Titer
PCA	ELISA-Bestätigungstest	PCA-ELISA (Phadia)	< 10	IU/ml

Tab. 3: Laborparameter, ihre Abkürzungen, die verwendeten Testverfahren, Referenzbereiche und Einheiten.

2. Probanden und Methodik

2.2.6.1. Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenautoantikörper

Zur Erhebung der Schilddrüsenfunktion wurden die Laborparameter freies Serum T4 (fT4), freies Serum T3 (fT3) sowie das Serum TSH bestimmt. Zum Ausschluss einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse erfolgte zudem die Messung der Schilddrüsenautoantikörper TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK), Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) und Thyreoglobulin-Antikörper (TG-Ak). Die Bestimmung sämtlicher schilddrüsenpezifischer Laborparameter erfolgte in den Laboratorien der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg anhand kommerzieller Assays (Chemilumineszenz-Immunoassay, Enzym-Immunoassay, RadioRezeptorAssay; Tab. 3).

Der gemessene TSH-Wert sollte für die Fallgruppenprobanden im Referenzbereich von 0,3 – 4,0 mIU/l liegen (Tab. 3, 4). Für die Kontrollgruppenprobanden sollte sich der TSH-Wert im Referenzbereich von 0,3 – 2,5 mIU/l befinden (Tab. 3, 5). Das freie T3 und das freie T4 sollten im Normbereich sein (Tab. 4, 5).

Die nachfolgend zur Übersicht gelisteten schilddrüsenpezifischen Laborwerte (Tab. 4, 5) bildeten die jeweiligen Referenzbereiche für die Fall- und für die Kontrollgruppe:

<u>Parameter</u>	<u>Fallgruppenreferenzbereich</u>
TSH	0,3 – 4,0 mIU/l
freies T3	2,7 – 7,6 pmol/l
freies T4	11 – 23 pmol/l
TRAK	0-2 U/l
TPO-Ak und / oder TG-Ak	≥ 300 IU/ml zum Studienzeitpunkt oder in der Vergangenheit

Tab. 4: Fallgruppenadaptierte Referenzbereiche der schilddrüsenpezifischen Laborparameter

2. Probanden und Methodik

<u>Parameter</u>	<u>Kontrollgruppenreferenzbereich</u>
TSH	0,3 – 2,5 mIU/l
freies T3	2,7 – 7,6 pmol/l
freies T4	11 – 23 pmol/l
TRAK	0-2 U/l
TPO-Ak	0 – 100 IU/ml
TG-Ak	0 – 100 IU/ml

Tab. 5: Kontrollgruppenadaptierte Referenzbereiche der schilddrüsenpezifischen Laborparameter

Die Fallgruppe wurde anhand des in den Laboratorien der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin zum Studienzeitpunkt gemessenen Titer der TPO- und TG-Schilddrüsenautoantikörper in zwei Untergruppen unterteilt. Als Hashimotountergruppe I wurden diejenigen HT-Patienten klassifiziert, bei welchen zum Studienzeitpunkt ein TPO- und / oder TG-Ak-Titer von > 300 IU/ml nachgewiesen wurde (Tab. 6). Der Hashimotountergruppe II entsprachen diejenigen HT-Patienten, welche zum Studienzeitpunkt einen TPO- und / oder TG-Ak-Titer < 300 IU/ml aufgewiesen hatten (Tab. 6). Für alle HT-Patienten galt das Vorliegen eines zum Studienzeitpunkt oder in der Vergangenheit gemessenen TPO-Ak- und / oder TG-Ak-Titers von mindestens ≥ 300 IU/ml als Teilnahmevoraussetzung.

Fallgruppe n=45	
Hashimotountergruppe I	Hashimotountergruppe II
TPO- oder TG-Ak > 300 IU/ml	TPO- oder TG-Ak < 300 IU/ml
n=30	n=15

Tab. 6: Aufteilung des Fallgruppenkollektivs in Untergruppen in Abhängigkeit vom maximal gemessenen Schilddrüsenautoantikörpertiter (TG- bzw. TPO-Antikörper) zum Studienzeitpunkt.

2. Probanden und Methodik

Gegen den TSH-Rezeptor gerichtete Autoantikörper (TRAK) sind für einen Morbus Basedow typisch (152, 153), können jedoch selten, in der Form TSH-Rezeptor-blockierender-Autoantikörper, auch bei der Hashimotothyreoiditis nachgewiesen werden (154, 155). Der Nachweis von TRAK oberhalb des Referenzbereichs wurde als Ausschlusskriterium betrachtet.

In der Kontrollgruppe mussten sich sämtliche Schilddrüsen-Autoantikörpertiter im Normbereich befinden (Tab. 5).

2.2.6.2. Antiparietalzell – Autoantikörper

Die Bestimmung der Antiparietalzell-Autoantikörper (PCA) erfolgte, mittels kommerziell erhältlicher Analyseverfahren, durch das Institut für Virologie und Immunbiologie der Universitätsklinik Würzburg. Diese beinhalteten im ersten Schritt die Durchführung eines Immunfluoreszenz-Suchtestes (The Binding Site) und im zweiten Schritt einen Bestätigungstest, mit Bestimmung des PCA-Titers, anhand eines PCA-ELISA (Phadia) (Tab. 3).

2.2.6.3. Gewebstransglutaminase – Antikörper

Bei allen Studienteilnehmern wurden vor der Bestimmung der Gewebstransglutaminase – Antikörper (tTG-Ak) die IgA-Gesamt-Spiegel im Serum gemessen, da ein IgA-Mangel mit der Zöliakie assoziiert sein und zu falsch-negativen Resultaten bei der IgA-tTG-Ak-Bestimmung führen kann (156, 157). Im Falle eines IgA-Mangels, wurden tTG-Ak vom IgG-Typ und bei allen anderen Seren, tTG-Ak vom IgA-Typ bestimmt.

Die Ermittlung des IgA-Gesamt-Spiegels erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg anhand eines kommerziellen Antigen-IgA-Antikörpertests (Firma Roche) (Tab. 3). Die Bestimmungen der tTG-Ak vom IgA oder vom IgG-Typ erfolgten durch das Labor der Kinderklinik und Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg mittels ELISA-Testkits der Firma Vita-Diagnostika GmbH (Deutschland) entsprechend der durch die Firma für die Testkits vorgegebenen Arbeitsvorschriften (ELISA zur Bestimmung von Autoantikörpern IgG gegen humane rekombinante tissue Transglutaminase Gebrauchsinformation Art.-No. 212396 Vita Diagnostika GmbH; ELISA zur Bestimmung von Autoantikörpern IgA gegen humane

2. Probanden und Methodik

rekombinante tissue Transglutaminase Gebrauchsinformation Art.-No. 211796 Vita Diagnostika GmbH).

Die Kavitäten der Mikrotiterplatten, in welchen humane Gewebstransglutaminase in der Festphase gebunden war, wurden mit den Patientenseren inkubiert. Nach der Waschung setzte man ein Konjugat hinzu, welches Peroxidase-markierte Antikörper im Falle der tTG-IgG-Ak-Bestimmung, gegen humanes IgG, oder im Falle der tTG-IgA-Ak-Bestimmung gegen humanes IgA, enthielt. Nach ausreichender Inkubationszeit und erneuter Waschung der Mikrotiterplatten, wurde ein farbloses Substrat in die Kavitäten pipettiert. Waren Peroxidase-Antikörper-Antigenkomplexe gegenwärtig, so reagierte das farblose Substrat zu einem gelben Produkt. Die Mikrotiterplatte wurde nach Hinzugabe der Stoplösung mittels eines Mikrotiterplatten-Photometers bei 450nm gemessen und mittels einer ELISA-Auswertungs-Software analysiert. Als Normwert für die tTG-IgA- und die tTG-IgG-Ak-Bestimmung galten Werte $<2,6$ U/ml. Die Sensitivität des ELISA beträgt laut Herstellerangaben der Firma Vita Diagnostika GmbH 0,1 U/ml. Probanden welche jene Grenzwerte überschritten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen, beziehungsweise aus der Studie exkludiert.

2.3. Statistische Methoden

Im Rahmen der Planung unserer prospektiven Studie wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, welche sich auf die vorbeschriebene Häufigkeit der Kohlenhydratmalassimilation in der Normalbevölkerung bezog. Für die geplante Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson als zentrales inferenzstatistisches Verfahren ergab sich für ein Signifikanzniveau von 5% und eine Power von 80%, eine anzustrebende Fallzahl von 39 Probanden pro Gruppe.

Die Studiendaten wurden unter der Anwendung der Software Microsoft Excel 2007 und 2010 erfasst. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Version 17.0 eingesetzt. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz von Gruppenunterschieden bezüglich Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Die Signifikanztests erfolgten zweiseitig. Für die Berechnungen zum Kohlenhydratkonsum, der Schilddrüsen volumina, der

2. Probanden und Methodik

Schilddrüsenhormone und zum Probandenalter, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse verwendet, um auf Mittelwertsunterschiede zwischen unabhängigen Gruppen zu testen. Hierbei wurden die notwendigen Voraussetzungen für die Durchführung des Verfahrens berücksichtigt (Varianzhomogenität, Normalverteilung der Residuen).

Das geforderte Signifikanzniveau betrug 5 %, womit p-Werte kleiner 0,05 als signifikant bezeichnet wurden. Als statistisches Zusammenhangsmaß zwischen metrischen abhängigen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Für die betrachteten Größen (Kohlenhydratkonsum, Autoantikörper-Titer, H₂-Konzentration) waren die Mindestanforderungen an das Skalenniveau für das verwendete Verfahren (Intervallniveau) erfüllt. Es durfte hierbei zudem eine Normalverteilung angenommen werden. Die statistischen Berechnungen wurden in der Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Arne Schäfer durchgeführt.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

An der Studie nahmen insgesamt 83 Personen teil. In der Fallgruppe wurden 45 Personen und in der Kontrollgruppe 38 Personen untersucht. Die Fallgruppe setzte sich aus 43 Frauen und 2 Männern, die Kontrollgruppe aus 32 Frauen und aus 6 Männern zusammen. Das durchschnittliche Alter betrug in der Fallgruppe 45 Lebensjahre und in der Kontrollgruppe 41 Lebensjahre. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der beiden Kollektive hinsichtlich der Geschlechterverteilung ($p=0,081$) oder des Altersdurchschnitts ($p=0,078$). Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Kontrollgruppe lag bei $23,13 \text{ Kg/m}^2$, der durchschnittliche BMI der Fallgruppe bei $27,84 \text{ Kg/m}^2$.

Zwei HT-Patienten und eine Kontrollperson wiesen im Laktulose-H₂-Atemtest einen H₂-Nonproducer-Status auf. Bei einer weiteren HT-Patientin waren die IgA-Transglutaminase-Antikörper erhöht. Diese Probanden wurden gemäß des Studienprotokolls aus der Studie exkludiert. Sie sind weder in der beschriebenen Teilnehmerzahl von insgesamt 83 Personen enthalten, noch gingen sie in die Auswertung ein.

	<u>Kontrollgruppe (n= 38)</u>		<u>Fallgruppe (n=45)</u>		p
männlich / weiblich	6/32		2/43		p=0,081
	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	p
Alter [Jahre]	41,34 ± 9,60	38	45,42 ± 11,00	45	p=0,078
BMI [Kg/m ²]	23,13 ± 3,38	28	27,84 ± 6,29	35	p=0,001
Schilddrüsen- volumen [ml]	9,45 ± 2,62	38	9,97 ± 9,68	45	p=0,748

Tab. 7: Übersicht des durchschnittlichen Alters, BMI und Schilddrüsenvolumens der Probanden (SD = Standardabweichung).

3. Ergebnisse

3.1. Schilddrüsenautoantikörper

Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme wiesen die HT-Patienten durchschnittlich TPO-Antikörpertiter von 658 IU/l und TG-Antikörpertiter von 383 IU/l auf. Die durchschnittliche Konzentration der TPO-Ak war, ohne statistische Signifikanz, im Mittel höher als die der TG-Ak ($p=0,08$). Im Kontrollkollektiv befanden sich die Schilddrüsenautoantikörper bei allen Probanden im Normbereich (≤ 100 IU/ml). Die TPO-Ak lagen durchschnittlich bei 5 IU/ml und die TG-Ak durchschnittlich bei 16 IU/ml. Eine pathologische Erhöhung von TSH-Rezeptor-Antikörpern ergab sich weder im Kontroll-, noch im Fallgruppenkollektiv.

	Kontrollgruppe		Fallgruppe	
	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD
TPO-Ak [IU/ml]	38	5 \pm 12	45	658 \pm 767
TG-Ak [IU/ml]	38	16 \pm 17	45	383 \pm 726

Tab. 8: TPO- und TG-Antikörpertiter im Gruppenvergleich

3.1.1. Schilddrüsenautoantikörper Subgruppierung

Das Fallgruppenkollektiv wurde in der weiteren Auswertung in der Abhängigkeit der jeweils zum Studienzeitpunkt maximal gemessenen TPO-, beziehungsweise TG-Antikörpertiter, in zwei Untergruppen aufgeteilt (Tab. 9):

Fallgruppe n=45	
Hashimotountergruppe I	Hashimotountergruppe II
TPO- oder TG-Ak > 300 IU/ml	TPO- oder TG-Ak < 300 IU/ml
n=30	n=15

Tab. 9: Aufteilung des Fallgruppenkollektivs in Untergruppen in Abhängigkeit vom maximal gemessenen Schilddrüsenautoantikörpertiter (TG- bzw. TPO-Antikörper) zum Studienzeitpunkt

Diejenigen Fallgruppenmitglieder, welche zum Studienzeitpunkt TPO- oder TG-Ak über 300 IU/ml aufwiesen wurden zur Hashimotountergruppe I gezählt und diejenigen mit TPO- und TG-Ak-Titern unter 300 IU/ml, der Hashimotountergruppe II zugeordnet.

3. Ergebnisse

Von den insgesamt 45 Fallgruppenmitgliedern erfüllten 30 Personen das Kriterium der Hashimotountergruppe I und 15 Personen das der Hashimotountergruppe II. Die Hashimotountergruppe I wies einen durchschnittlichen Autoantikörpertiter für TPO-Ak von 921,1 IU/ml und für TG-Ak von 517,8 IU/ml auf (Tab. 10). In der Hashimotountergruppe II lag der TPO-Antikörpertiter durchschnittlich bei 131,07 IU/ml und der TG-Antikörpertiter durchschnittlich bei 113,6 IU/ml (Tab. 10).

	Hashimotountergruppe I		Hashimotountergruppe II	
	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD
TPO-Ak [IU/l]	30	921,1 \pm 820	15	131,07 \pm 96
TG-Ak [IU/l]	30	517,8 \pm 861	15	113,6 \pm 83

Tab. 10: TPO- und TG-Antikörpertiter der jeweiligen Hashimotountergruppen

3.2. Hormonkonzentrationen

In der Fallgruppe entsprach der mittlere TSH-Wert 1,4 mIU/ml, wohingegen der Mittelwert aller Seren der Kontrollgruppe bei 1,2 mIU/ml lag. Im Mittel wiesen die HT-Patienten einen fT3-Wert von 4,7 pmol/l und einen fT4 Wert von 17,5 pmol/l auf. Die gesunden Vergleichspersonen hatten einen durchschnittlichen fT3-Wert von 4,8 pmol/l und einen durchschnittlichen fT4-Wert von 14,3 pmol/l. Eine HT-Patientin wies bei normalen TSH- und fT3-Werten einen erhöhten fT4-Wert (61pmol/l) auf, welcher darauf zurückgeführt wurde, dass die Patientin kurz vor der Blutentnahme ihre Schilddrüsenhormontablette eingenommen hatte. Fünf HT-Patienten hatten erniedrigte TSH-Werte und ein Patient hatte einen leicht erhöhten TSH-Wert (5,1 mIU/l) aufgewiesen, jedoch waren bei jenen Patienten jeweils normale fT3- und fT4-Werte und somit eine periphere Euthyreose gegeben.

3. Ergebnisse

	Kontrollgruppe		Fallgruppe	
	n	Mittelwert \pm SD	n	Mittelwert \pm SD
TSH [mIU/ml]	38	1,2 \pm 0,6	45	1,4 \pm 1,1
fT3 [pmol/l]	38	4,8 \pm 1	45	4,7 \pm 0,8
fT4 [pmol/l]	38	14,3 \pm 2,4	45	17,5 \pm 7,1

Tab. 11: Schilddrüsenhormonkonzentrationen

3.3. Schilddrüsenultraschall

Der Mittelwert der sonographisch gemessenen Schilddrüsenvolumina entsprach in der Fallgruppe 9,97 ml und in der Kontrollgruppe 9,45 ml (Tab. 7). Zwischen den beiden Gruppen ließ sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich des Schilddrüsenvolumens ausmachen ($p=0,748$). Unter den HT-Patienten wiesen vier Probandinnen mit einem Schilddrüsenvolumen von mehr als 18ml (126) eine Struma auf.

3.4. Gewebstransglutaminase – Antikörper

HT-Patienten und Interessenten im Allgemeinen bei welchen eine Zöliakie im Vorfeld bekannt war, wurden nicht für die Studie rekrutiert. Im Rahmen der Voruntersuchungen fanden sich lediglich bei einer HT-Patientin erhöhte Gewebstransglutaminase – Antikörper, weshalb diese aus der Studie ausgeschlossen wurde.

Bei allen 83 Studienteilnehmern lagen die tTG-Ak entsprechend des Studienprotokolls im Normbereich. Einen IgA-Mangel mit IgA-Serumspiegeln unter 70 mg/dl wiesen im Kollektiv der HT-Patienten drei Personen und im Kontrollkollektiv nur eine Person auf. Hinsichtlich des Auftretens eines IgA-Mangels bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienkollektiven ($p=0,392$).

3.5. Antiparietalzell-Autoantikörper

Antiparietalzell-Autoantikörper wurden bei 5 der 45 (11,1%) HT-Patienten detektiert, jedoch bei keinem Kontrollgruppenmitglied.

3. Ergebnisse

3.6. Ernährungsfragebogen

Die Auswertung des Ernährungsfragebogens lieferte einen mittleren Konsum an freier Fruktose von 28,87 g / Tag in der Fallgruppe und von 26,97 g / Tag in der Kontrollgruppe (Tab. 12). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Fruktosekonsums ($p=0,618$).

Diejenigen Probanden bei welchen eine Fruktosemalassimilation diagnostiziert wurde konsumierten durchschnittlich 32,05 g Fruktose / Tag. Probanden ohne Nachweis einer Fruktosemalassimilation nahmen durchschnittlich 25,53 g Fruktose / Tag zu sich, womit kein statistisch signifikanter Unterschied bestand ($p=0,092$).

Mit einem durchschnittlichen Laktosekonsum von 15,53 g / Tag in der Fallgruppe und von 16,24 g / Tag in der Kontrollgruppe, war ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Unterschied im Gruppenvergleich greifbar ($p=0,806$) (Tab. 12).

Probanden mit diagnostizierter Laktosemalassimilation konsumierten durchschnittlich 14,47 g Laktose / Tag, während diejenigen Probanden ohne Laktosemalassimilation 16,53 g Laktose / Tag durchschnittlich zu sich nahmen. Der Unterschied war statistisch nicht relevant ($p=0,499$).

Der Sorbitolkonsum betrug bei den HT-Patienten im Mittel 2,16 g / Tag und bei den Kontrollpersonen 2,13 g / Tag. Hiermit wiesen beide Gruppen einen annähernd gleichen täglichen Sorbitolkonsum auf ($p=0,956$) (Tab. 12).

Diejenigen Probanden welche eine Sorbitolmalassimilation aufwiesen konsumierten durchschnittlich 2,47 g Sorbitol / Tag, wohingegen diejenigen Probanden ohne Sorbitolmalassimilation einen Sorbitolkonsum von 1,64 g Sorbitol / Tag aufwiesen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,140$).

3. Ergebnisse

		n	Mittelwert [g/Tag]	Standardabweichung	p- Wert
Fructosekonsum [g/Tag]	Kontrollgruppe	36	26,97	15,88	0,618
	Fallgruppe	43	28,87	17,48	
Laktosekonsum [g/Tag]	Kontrollgruppe	36	16,24	13,17	0,806
	Fallgruppe	43	15,53	12,37	
Sorbitolkonsum [g/Tag]	Kontrollgruppe	36	2,13	1,88	0,956
	Fallgruppe	43	2,16	2,14	

Tab. 12: Durchschnittlicher täglicher Konsum an freier Fructose, Laktose und Sorbitol im Gruppenvergleich

3.7. Symptomfragebögen

Die HT-Patienten berichteten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv signifikant bis hoch signifikant häufiger über im Alltag relevante Oberbauchschmerzen ($p=0,000$), weichen Stuhlgang ($p=0,046$), aber auch über Obstipation ($p=0,013$), Meteorismus ($p=0,029$), einen „Kugelbauch“ ($p=0,014$), laute Darmgeräusche ($p=0,012$), Sodbrennen ($p=0,036$), Schleimauflagerungen des Stuhlgangs ($p=0,003$), Müdigkeit ($p=0,000$), Depressionen ($p=0,001$), Konzentrationsmangel ($p=0,000$), Heißhunger auf Süßes ($p=0,004$), Migräne ($p=0,011$) sowie über eine vermehrte Infektanfälligkeit ($p=0,001$). HT-Patienten gaben zudem mit $p=0,045$ signifikant häufiger eine besondere postprandiale Kraftlosigkeit an.

3. Ergebnisse

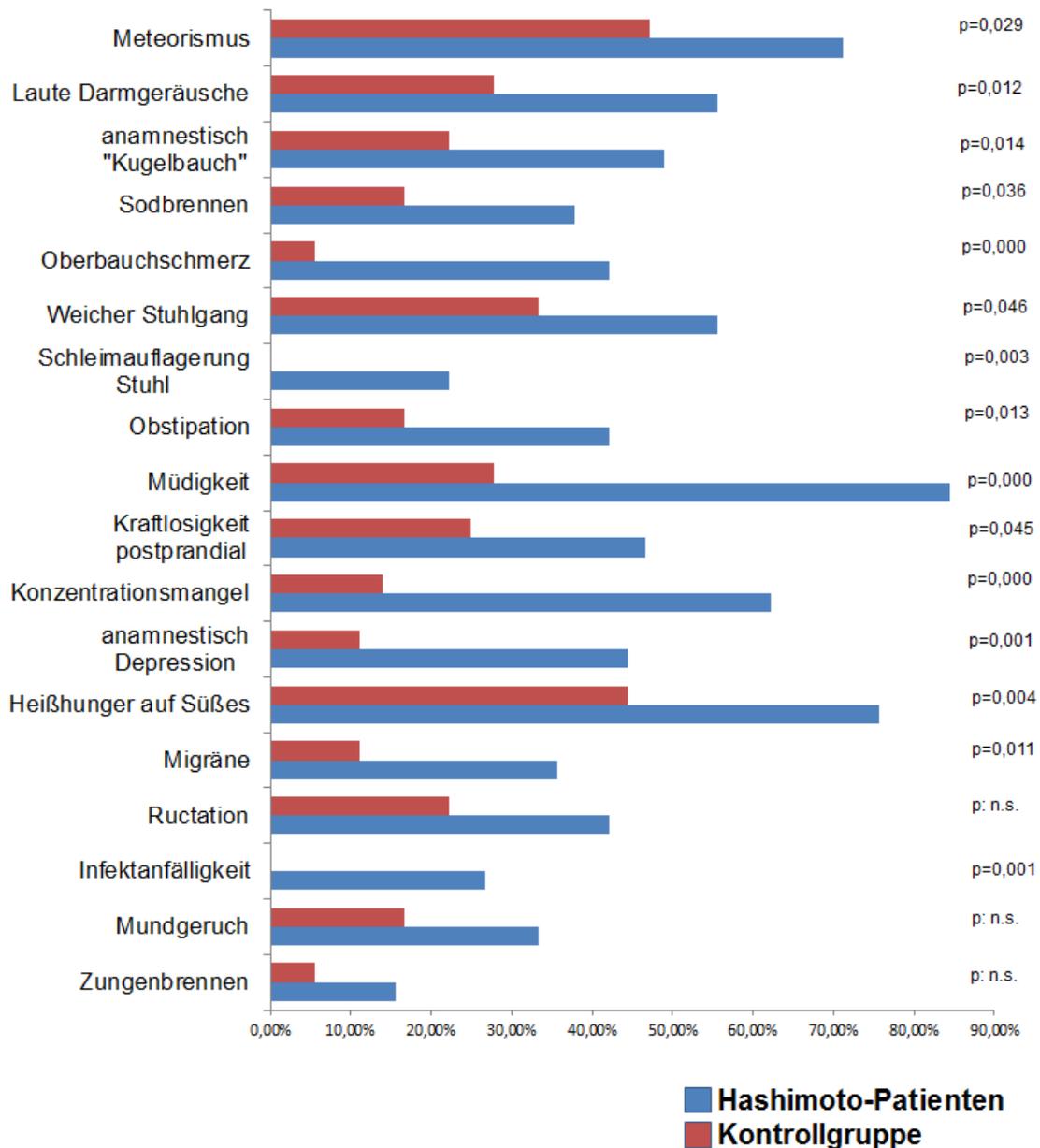


Abb. 16: Symptome im Alltagsleben im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollkollektiv.
p:n.s. = nicht signifikant.

Oberbauchschmerzen berichteten 19 der HT-Patienten (42,2%) und nur 2 der Kontrollgruppenmitglieder (5,6%) ($p=0,000$). 10 der 19 HT-Patienten (52,6%) mit Oberbauchschmerzen gaben an, dass die Symptomatik erst nach der Diagnose der HT im Verlauf entstanden sei. Die restlichen 9 Patienten (47,4%) berichteten, dass die Oberbauchschmerzen bereits vor der Diagnose der HT bestanden hätten.

3. Ergebnisse

25 HT-Patienten (55,6%) aber nur 12 Kontrollgruppenmitglieder (33,3%) beschrieben im Allgemeinen einen weichen Stuhlgang zu haben ($p=0,046$). 12 der 25 HT-Patienten (48 %) mit weichem Stuhlgang gaben an, dass das Symptom erst im Verlauf nach der Diagnose der Schilddrüsenerkrankung entstanden sei, wohingegen dies bei 13 HT-Patienten (52 %) schon vorher bestanden habe.

Obstipation beklagten 19 Fallgruppenmitglieder (42,2%), jedoch nur 6 (16,7%) der Kontrollgruppenprobanden ($p=0,013$). 11 der 19 HT-Patienten (57,9%) mit Obstipation gaben an, dass die Obstipation bereits vor der Diagnose der HT bestanden hätte, bei 8 HT-Patienten (42,1%) hatte die Obstipation anamnestisch erst später begonnen.

Meteorismus wurde von 32 HT-Patienten (71,1%) als Symptom des Alltagslebens angegeben, jedoch nur von 17 Kontrollpersonen (47,2%) ($p=0,029$). 18 der 32 HT-Patienten (56,2%) berichteten, dass der Meteorismus bereits vor der Diagnose der Schilddrüsenerkrankung bestanden hätte, während 14 der 32 HT-Patienten (43,8%) angaben, dass der Meteorismus erst danach aufgekommen sei.

Einen „Kugelbauch“, im Sinne eines kugelförmig konfigurierten ausladenden Abdomens, beschrieben 22 HT-Patienten (48,9%) und nur 8 der Kontrollgruppenmitglieder (22,2%) ($p=0,014$). 14 der 22 HT-Patienten (63,6%) gaben an, dass der „Kugelbauch“ erst nach der Diagnose der HT aufgetreten war, wohingegen bei 8 HT-Patienten (36,4%) diese abdominelle Konfiguration bereits vorher bestanden hätte.

Laute Darmgeräusche beklagten im Symptomfragebogen 25 Fallgruppenmitglieder (55,6%) und 10 Kontrollgruppenmitglieder (27,8%) ($p=0,012$). 16 der 25 HT-Patienten (64%) beschrieben, dass die lauten Darmgeräusche bereits vor der Diagnose der Schilddrüsenerkrankung bestanden hätten. Bei 9 der 25 HT-Patienten (36%) war das Symptom anamnestisch erst später aufgetreten.

Sodbrennen beschrieben 17 Fallgruppenmitglieder (37,8%) und nur 6 Kontrollgruppenmitglieder (16,7%) ($p=0,036$). Bei 11 der 17 Fallgruppenmitglieder (64,7%) mit Sodbrennen, hatte dies anamnestisch bereits vor der Diagnose der SD-

3. Ergebnisse

Erkrankung bestanden, wohingegen die restlichen 6 HT-Patienten (35,3%) angaben, dass das Sodbrennen erst zu einem späteren Zeitpunkt entstanden sei.

Das Vorhandensein von Schleimauflagerungen des Stuhlgangs bejahten 10 HT-Patienten (22,2%) und jedoch keiner der Kontrollgruppenprobanden (0%) ($p=0,003$). 5 der 10 HT-Patienten (50%) hatten die Schleimauflagerungen bereits vor, die anderen 5 HT-Patienten (50%) hatten das Symptom erst nach der Diagnose der Schilddrüsenerkrankung beobachtet.

Müdigkeit beklagten 38 (84,4%) Fallgruppenmitglieder und 10 (27,8%) gesunde Probanden ($p=0,000$). Bei 22 der 38 (57,9%) Fallgruppenmitgliedern mit Müdigkeit, hatte diese anamnestisch bereits vor der Diagnose der HT bestanden, bei 16 Fallgruppenmitgliedern (42,1%) war diese erst nach der Diagnose der HT aufgetreten.

Unter Depressionen litten anamnestisch 20 (44,4%) HT-Patienten und 4 (11,1%) Kontrollgruppenmitglieder ($p=0,001$). Bei 13 der 20 HT-Patienten (65%) hatten die Depressionen bereits vor der Diagnose, bei 7 HT-Patienten (35%) erst nach der Diagnose der HT bestanden.

Über einen Konzentrationsmangel berichteten 28 HT-Patienten (62,2%) und 5 der gesunden Vergleichspersonen (13,9%) ($p=0,000$). 12 der 28 HT-Patienten (42,9%) mit Konzentrationsmangel gaben an, dass dieser erst nach der Diagnose der SD-Erkrankung entstanden sei. Bei 16 HT-Patienten (57,1%) war der Konzentrationsmangel anamnestisch bereits vor der Diagnose der HT vorhanden gewesen.

Heißhunger auf Süßes beklagten 34 HT-Patienten (75,6%) und 16 gesunde Vergleichspersonen (44,4%) ($p=0,004$). Der Heißhunger auf Süßes sei bei 13 der 34 HT-Patienten (38,2%) erst nach der Diagnose der HT aufgetreten, bei 21 HT-Patienten (61,8%) hätte dieser jedoch bereits vorher bestanden.

Migräne wurde von 16 HT-Patienten (35,6%), aber nur von 4 Kontrollgruppenmitgliedern (11,1%) als Vorerkrankung beschrieben ($p=0,011$). 12 der 16 HT-Patienten mit Migräne (75%) berichteten, dass sie bereits vor der Erstdiagnose ihrer Schilddrüsenerkrankung unter einer Migräne gelitten hätten. Nur 4 der 16 HT-

3. Ergebnisse

Patienten (25%) gaben an, dass die Migräne erst nach der Diagnose der HT entstanden sei.

Über eine vermehrte Infektanfälligkeit berichteten 12 HT-Patienten (26,7%), jedoch keine der Kontrollpersonen (0%) ($p=0,001$). 10 der 12 HT-Patienten (83,3%) mit anamnestisch erhöhter Infektanfälligkeit gaben an, dass diese bereits vor der Diagnose der HT bestanden hätte. Nur 2 HT-Patienten (16,7%) beschrieben, dass eine vermehrte Infektanfälligkeit erst nach dem Diagnosezeitpunkt der HT aufgetreten sei.

Eine besondere Kraftlosigkeit nach dem Essen bestätigten 21 HT-Patienten (46,7%) und 9 gesunde Vergleichsgruppenmitglieder (25%) mit einem statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,045$). 10 der 21 HT-Patienten (47,6%) datierten den Symptombeginn auf die Zeit nach der Diagnosestellung der HT, wohingegen 11 HT-Patienten (52,4%) die besondere postprandiale Kraftlosigkeit bereits vorher beobachtet hätten.

Die Befragung nach einem Vorhandensein von Ructation ($p=0,058$), Mundgeruch ($p=0,089$), oder Zungenbrennen ($p=0,155$), lieferte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 33,3% der HT-Patienten und 16,7% der gesunden Kontrollpersonen beklagten, im Alltagsleben unter Mundgeruch zu leiden ($p=0,089$). Das Symptom der Ructation wurde von 42,2% der HT-Patienten und von 22,2% der gesunden Vergleichspersonen als alltägliches Beschwerdebild angegeben ($p=0,058$). Unter einem Zungenbrennen litten 15,6% der HT-Patienten und 5,6% der Kontrollprobanden ($p=0,155$).

3.8. Kohlenhydratmalassimilation

Die im H₂-Atemtest maximal gemessenen expiratorischen H₂-Konzentrationen betragen für das gesamte Kollektiv im Median 33 ppm. Die maximal gemessenen expiratorischen H₂-Konzentrationen betragen im Median für die Fallgruppe 34 ppm und für die Kontrollgruppe 33 ppm.

Die maximal gemessenen H₂-Konzentrationen der HT-Patienten korrelierten nicht mit der Höhe der zum Studienzeitpunkt gemessenen TPO- ($r= -0,173$) oder TG-Autoantikörpertiter ($r= -0,038$).

3. Ergebnisse

3.8.1. Fruktosemalassimilation

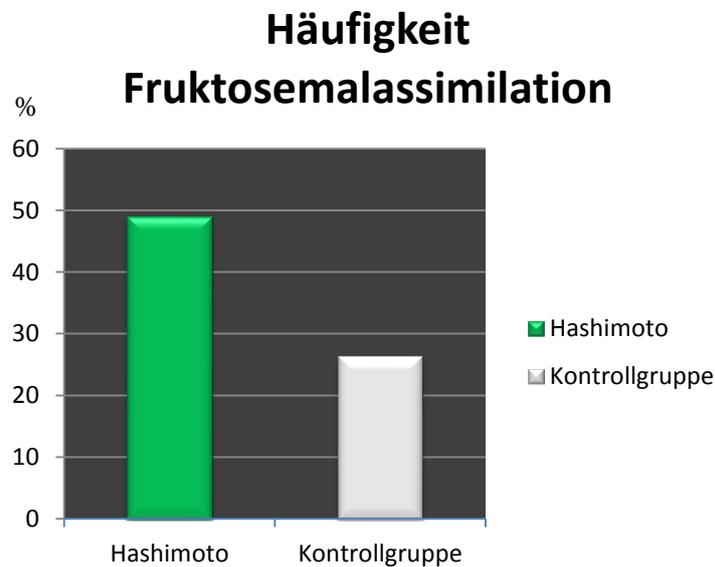


Abb. 17: Häufigkeit der Fruktosemalassimilation im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,035$).

Eine Fruktosemalassimilation wurde mittels H₂-Atemtest bei 22 (48,9%) der 45 Fallgruppenmitglieder und bei 10 (26,3%) der 38 Kontrollgruppenmitglieder diagnostiziert. Eine Fruktosemalassimilation lag somit in der Fallgruppe signifikant häufiger vor ($p=0,035$).

3. Ergebnisse

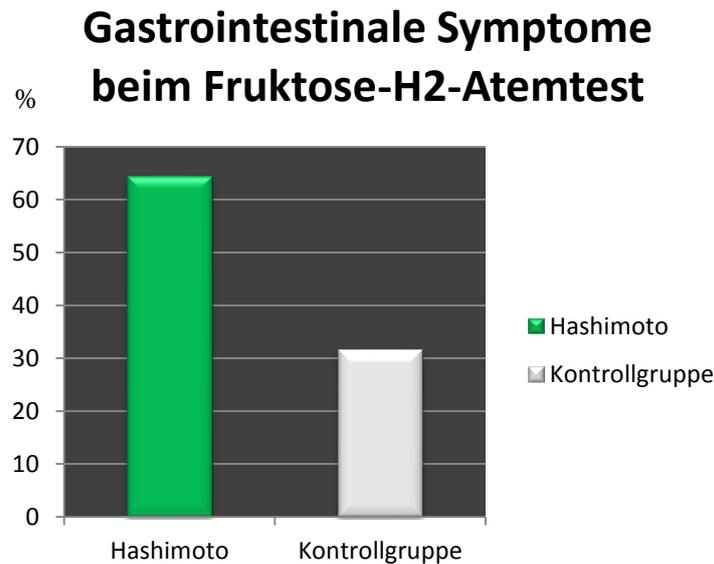


Abb. 18: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Fruktose-H₂-Atemtests im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$).

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) zwischen der Gruppe der HT-Patienten und dem Kontrollkollektiv hinsichtlich des Auftretens gastrointestinaler Symptome im Rahmen des Fruktose-H₂-Atemtests. Insgesamt berichteten während des Fruktose-H₂-Atemtests 29 der 45 (64,4%) HT-Patienten und nur 12 der 38 (31,6%) Kontrollpersonen über gastrointestinale Symptome.

Gastrointestinale Symptome während der Durchführung des Fruktose-H₂-Atemtestes traten statistisch signifikant ($p=0,01$) häufiger bei denjenigen Probanden auf, welche auch anhand der gemessenen H₂-Werte eine Fruktosemalassimilation aufwiesen.

3. Ergebnisse

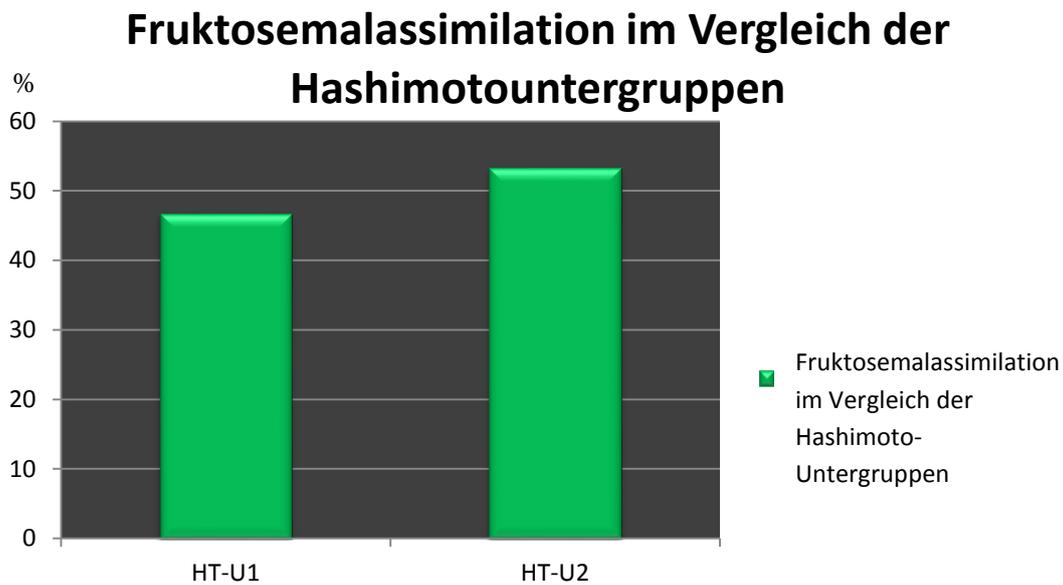


Abb. 19: Häufigkeit der Fruktosemalassimilation im Vergleich der Hashimoto-Untergruppe I (HT-U1) und der Hashimoto-Untergruppe II (HT-U2) in %. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,673$).

Im Vergleich der Hashimoto-Untergruppen ließ sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens der Fruktosemalassimilation ausmachen ($p=0,673$). In der Hashimoto-Untergruppe I lag eine Fruktosemalassimilation bei 14 von 30 Probanden (46,7%) und in der Hashimoto-Untergruppe II bei 8 von 15 Probanden (53,3%) vor (Abb. 19; Tab. 13).

		n	Häufigkeit eines positiven Testergebnisses	Häufigkeit der Malassimilation in %	P-Wert
Fruktosemalassimilation	HT-U1	30	14	46,7	0,673
	HT-U2	15	8	53,3	

Tab. 13: Häufigkeit der Fruktosemalassimilation im Vergleich der Hashimoto-Untergruppe I (HT-U1) und der Hashimoto-Untergruppe II (HT-U2) in %.

3. Ergebnisse

3.8.2. Laktosemalassimilation

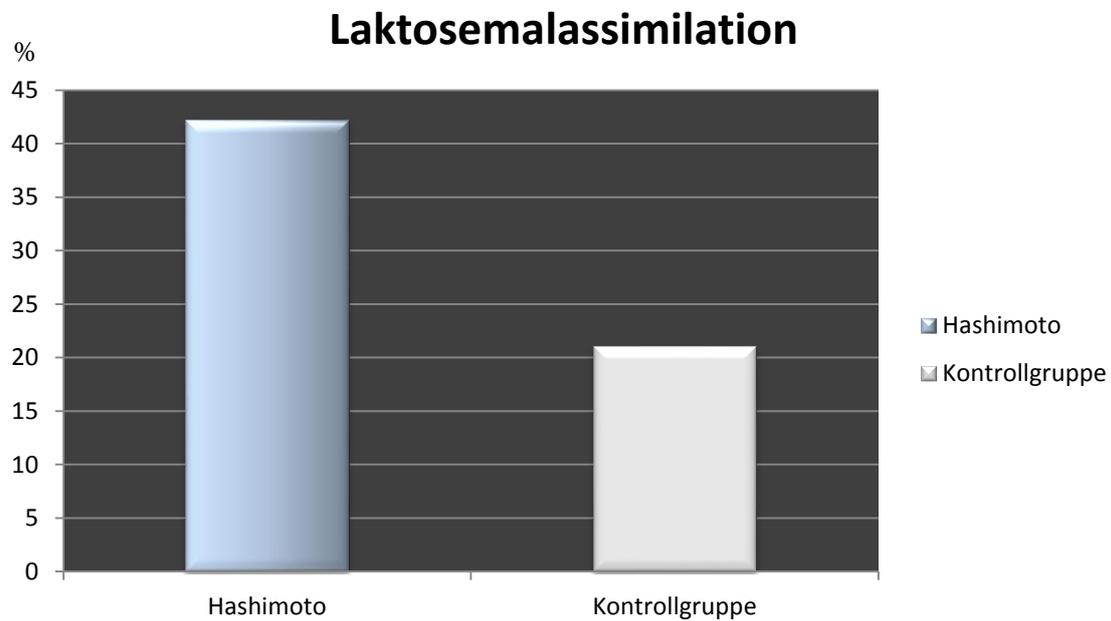


Abb. 20: Häufigkeit der Laktosemalassimilation im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$).

Eine Laktosemalassimilation wurde bei 19 der 45 (42,2%) Fallgruppenmitglieder und bei 8 der 38 (21,1%) Kontrollgruppenmitglieder diagnostiziert. Eine Laktosemalassimilation war folglich in der Fallgruppe signifikant häufiger existent ($p=0,04$).

3. Ergebnisse

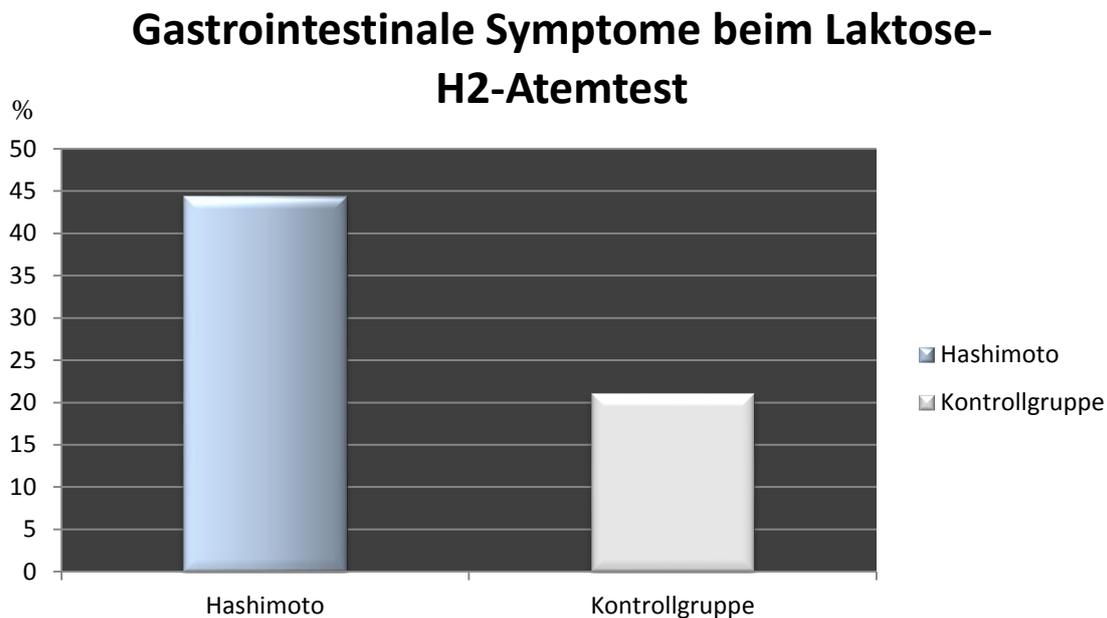


Abb. 21: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Laktose-H₂-Atemtests im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,025$).

Eine gastrointestinale Symptomatik trat während des Laktose-H₂-Atemtestes bei den HT-Patienten in 44,4% (20 von 45) der Fälle und damit signifikant häufiger auf als beim Kontrollkollektiv mit 21,1% (8 von 38) ($p=0,025$).

Die Probanden mit diagnostizierter Laktosemalassimilation berichteten signifikant häufiger über eine gastrointestinale Symptomatik während der Testdurchführung ($p=0,000$).

3. Ergebnisse

Laktosemalassimilation im Vergleich der Hashimoto-Untergruppen

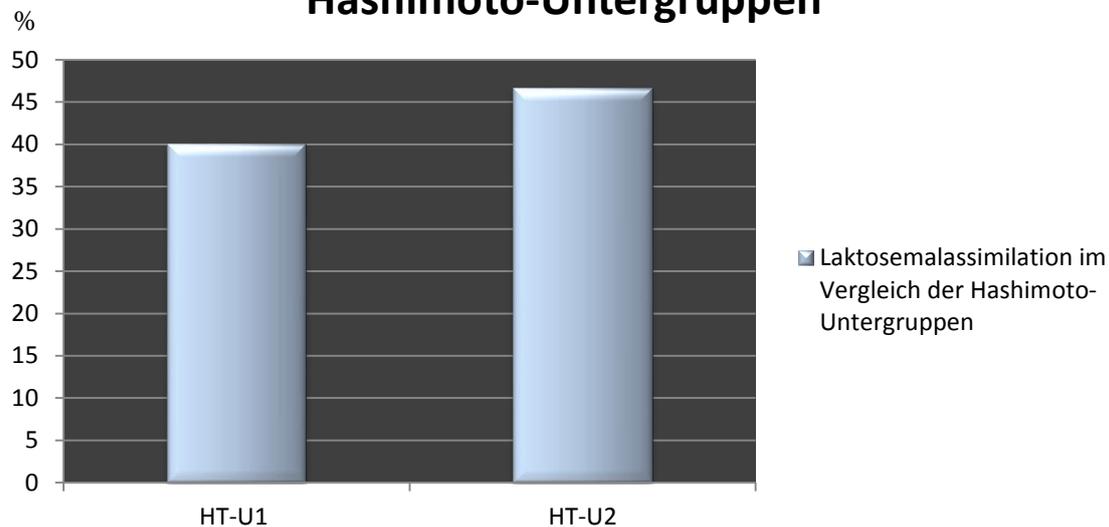


Abb. 22: Häufigkeit der Laktosemalassimilation im Vergleich der Hashimotountergruppe I (HT-U1) und der Hashimotountergruppe II (HT-U2) in %. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,67$).

Bei der Betrachtung der Hashimotountergruppen findet sich eine Laktosemalassimilation in der Hashimotountergruppe I bei 12 von 30 Probanden (40%) und in der Hashimotountergruppe II bei 7 von 15 Personen (46,7%). Hieraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,67$) im Vergleich der Hashimotountergruppen untereinander (Abb. 22; Tab. 14).

		n	Häufigkeit eines positiven Testergebnisses	Häufigkeit der Malassimilation in %	p-Wert
Laktosemalassimilation	HT-U1	30	12	40	0,67
	HT-U2	15	7	46,7	

Tab. 14: Häufigkeit der Laktosemalassimilation im Vergleich der Hashimotountergruppe I (HT-U1) und der Hashimotountergruppe II (HT-U2) in %.

3. Ergebnisse

3.8.3. Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation

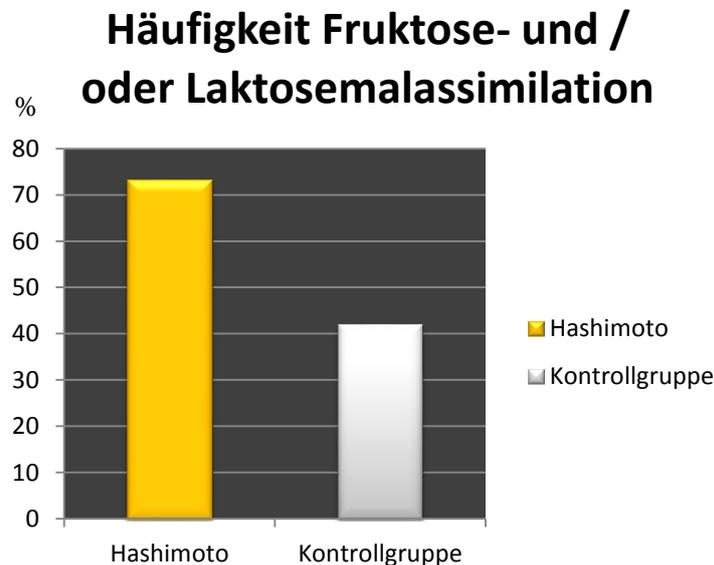


Abb. 23: Häufigkeit eines positiven Fruktose- und / oder Laktose-Testergebnisses im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,004$).

Eine Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose und / oder Laktose lag bei 33 von 45 (73,3%) der HT-Patienten und bei 16 von 38 (42,1%) der Kontrollgruppenmitglieder vor. Alternativ formuliert, hatten nur 26,7% der HT-Patienten, im Vergleich zu 57,9% der Kontrollgruppenprobanden, Fruktose und Laktose im Sinne eines negativen Testergebnisses vertragen. Der Unterschied lag mit $p=0,004$ im sehr signifikanten Bereich.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Fruktosemalassimilation und einer Laktosemalassimilation. 17,8 % (8 von 45) der HT-Patienten und 5,3 % (2 von 38) des Kontrollkollektivs hatten gleichzeitig eine Malassimilation gegenüber Laktose und Fruktose aufgewiesen ($p=0,081$).

3. Ergebnisse

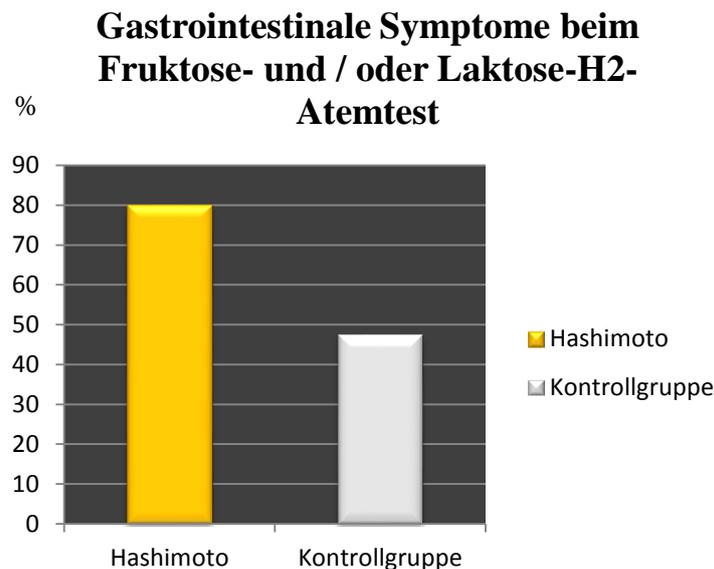


Abb. 24: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Fruktose- und / oder Laktose-H₂-Atemtests im Vergleich zwischen Fall- und Kontrollgruppe in %. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$).

Gastrointestinale Symptome wurden bei der Durchführung des Fruktose- und Laktose-H₂-Atemtests von 80% der HT-Patienten und von 47,4% des Kontrollkollektivs beschrieben, wobei der Unterschied mit $p=0,002$ statistisch signifikant war.

Im Vergleich der Hashimotountergruppen I und II war statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation zwischen den beiden Untergruppen greifbar ($p=1,0$). Sowohl die HT-Patienten mit Schilddrüsen-Autoantikörpertitern über 300 IU/ml (Hashimotountergruppe I), als auch die HT-Patienten mit Schilddrüsenautoantikörpertitern unter 300 IU/ml (Hashimotountergruppe II), hatten in jeweils 73,3% der Fälle ein positives Fruktose- und / oder Laktose-Testergebnis aufgewiesen.

3. Ergebnisse

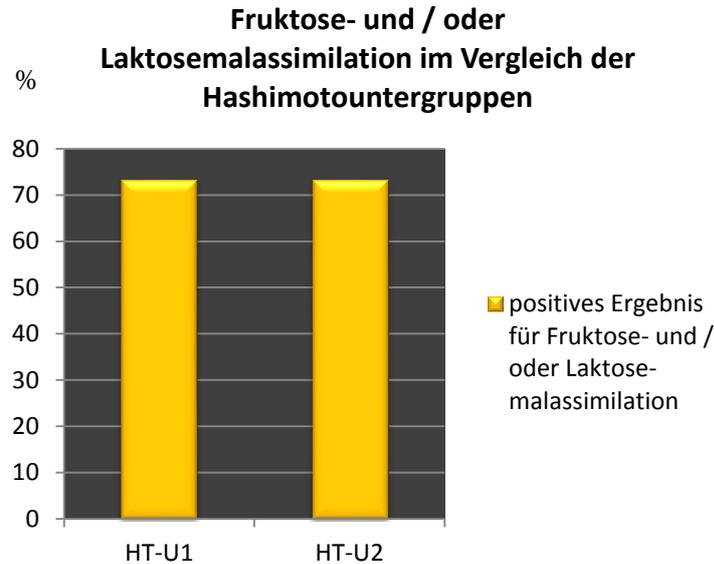


Abb. 25: Häufigkeit eines positiven Fruktose- und / oder Laktose-Testergebnisses im Vergleich der Hashimotountergruppe I (HT-U1) und der Hashimotountergruppe II (HT-U2) in %. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=1,0$).

3.8.4. Glukose-H₂-Atemtest

Einen Glukose-H₂-Atemtest zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes hatten in der Fallgruppe 25 HT-Patienten und in der Kontrollgruppe 14 Probanden erhalten. Einen positiven Glukose-H₂-Atemtest hatten 2 von 25 HT-Patienten (8%) und 1 von 14 (7,1%) gesunden Vergleichspersonen aufgewiesen. Der Unterschied war statistisch nicht bedeutsam ($p=0,923$).

3.8.5. Sorbitolmalassimilation

In der Fallgruppe wurden 22 Personen, in der Kontrollgruppe 28 Personen, mittels des H₂-Atemtests auf das Vorliegen einer Sorbitolmalassimilation untersucht. 54,5% (12/22) der untersuchten Fallgruppenmitglieder und 53,6% (15/28) der untersuchten Kontrollgruppenmitglieder wiesen einen positiven H₂-Atemtest und somit eine Sorbitolmalassimilation auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,945$). Bezüglich des Auftretens einer gastrointestinalen Symptomatik während der Testdurchführung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,375$). 9,1% der Fallgruppenprobanden und 17,9% der

3. Ergebnisse

Kontrollgruppenprobanden berichteten über gastrointestinale Symptome infolge der Verabreichung der Sorbitoltestlösung.

4. Diskussion

4. Diskussion

Sowohl die Hashimotothyreoiditis (14, 123, 124, 158), als auch die Kohlenhydratmalassimilation (3, 20-26) weisen eine hohe Prävalenz auf. Beiden Entitäten ist bereits in einer voneinander getrennten Betrachtung eine jeweils große medizinische Relevanz inherent (14, 16, 24, 29, 32, 35, 85, 136, 159, 160). Die im Vorfeld beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Studie zum Zusammenhang zwischen der Hashimotothyreoiditis und der Kohlenhydratmalassimilation werden im Folgenden diskutiert und in den Kontext der Literatur gestellt.

Das Ziel dieser Studie war es zu klären,

- ob eine Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger anzutreffen ist als in einer gesunden Kontrollgruppe.
- ob gastrointestinale Symptome nach der Verabreichung von Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei den HT-Patienten signifikant häufiger auftreten.
- ob gastrointestinale Symptome im Alltagsleben der euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger bestehen.
- ob sich das Konsumverhalten der HT-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der durchschnittlichen Aufnahme der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol unterscheidet.

4.1. Kohlenhydratmalassimilation

Die Erfassung der Häufigkeit der Kohlenhydratmalassimilation bei HT-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen war der Schwerpunkt dieser Studie. Es galt zu klären, ob eine Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger anzutreffen ist.

4. Diskussion

Zum Zwecke einer besseren Einordnung und eines adäquaten Vergleichs der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zum Thema der Kohlenhydratmalassimilation, wurde die Tatsache beachtet, dass die prozentuale Häufigkeit des Auftretens einer Kohlenhydratmalassimilation in einem untersuchten Kollektiv unter anderem von der zugeführten Kohlenhydratmenge (2, 22, 24, 81, 85, 136, 161), der Konzentration der Testlösung (2, 85), dem cut-off-Wert (85), der Untersuchungsdauer (85) und dem Messintervall (85, 162) abhängig ist.

Anhand der folgenden Abbildung (Abb. 26) soll der Zusammenhang zwischen der zugeführten Kohlenhydratmenge (in Gramm) und der prozentualen Häufigkeit einer Kohlenhydratmalassimilation bei gesunden Erwachsenen für den Fall der Fruktosemalassimilation illustriert werden.

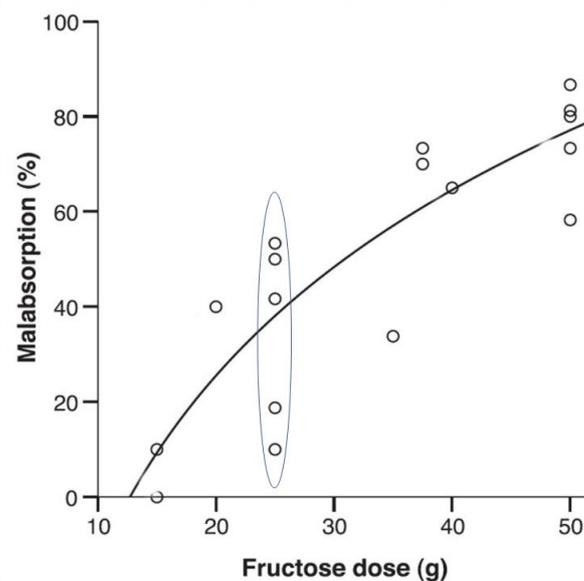


Abb. 26: Zusammenhang zwischen der zugeführten Fruktosedosis (in Gramm) und der prozentualen Häufigkeit einer Fruktosemalabsorption bei gesunden Erwachsenen, ermittelt durch den H₂-Atemtest. Blaue Ellipse: Testdosis von 25g Fruktose, der Testdosis der eigenen Studie entsprechend. Abbildung aus (81) mit Modifikationen.

4. Diskussion

4.1.1. Fruktosemalassimilation

Die Erhebung der Prävalenz der Fruktosemalassimilation im Vergleich zwischen HT-Patienten und gesunden Kontrollpersonen war eine der Hauptzielgrößen dieser Studie.

Die Fruktosemalassimilation wurde bei den untersuchten HT-Patienten mit 48,9% signifikant häufiger als bei den gesunden Kontrollpersonen mit lediglich 26,3% diagnostiziert ($p=0,035$).

Diejenigen Probanden welche einen positiven Fruktose-H₂-Atemtest aufgewiesen hatten erhielten einen Glukose-H₂-Atemtest. Hierdurch wurde sichergestellt, dass die diagnostizierte Fruktosemalassimilation nicht auf der Grundlage einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarmes beruhte. Zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe hatte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines positiven Glukose-H₂-Atemtestes bestanden ($p=0,923$).

Es existieren verschiedene Erklärungsansätze für das in dieser Studie beschriebene signifikant häufigere Auftreten einer Fruktosemalassimilation bei HT-Patienten:

Bei der Hashimotothyreoiditis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei welcher unter anderem diverse inflammatorische Zytokine in erhöhten Konzentrationen in der Zirkulation messbar sind (163, 164).

Die Expression des für die Fruktoseresorption verantwortlichen Monosaccharidtransporters GLUT5 scheint bei inflammatorischen Erkrankungen, zumindestens im Tiermodell, vermindert zu sein (165-169): In mehreren tierexperimentellen Studien fand sich eine reduzierte GLUT5-Expression mit konsekutiv verminderter Fruktoseresorption als mögliche Folge einer Inflammation (165-169). Garcia-Herrera et al. demonstrierten im Tiermodell, dass die Gabe von TNFalpha zu einer Reduktion der GLUT5-Expression führt (165). Die Arbeitsgruppe zeigte in einer weiteren Studie, dass die infolge der Applikation von Lipopolysaccharid im Tierexperiment detektierte Reduktion von GLUT5, durch TNFalpha, Proteinkinase-C, Proteinkinase-A und MAP-Kinasen vermittelt sei und letztlich zu einer vermehrten Degradation des GLUT5 durch das Proteasom führe (166).

4. Diskussion

Die bei den HT-Patienten vorliegende Autoimmunerkrankung stellt ebenfalls ein inflammatorisches Geschehen dar (163, 164). Das Zytokin TNFalpha ist auch bei der Hashimotothyreoiditis im peripheren Blut in erhöhten Konzentrationen nachweisbar (119). Es wäre somit prinzipiell denkbar, dass die bei der HT bestehende Inflammation, unter der Vermittlung von Zytokinen, zu einer Reduktion von GLUT5 im Dünndarm und hierdurch zur Entstehung einer Fruktosemalassimilation bei HT-Patienten beitragen könnte.

Um diese Hypothese zu testen, wurde das Studienkollektiv der HT-Patienten anhand der Höhe der Schilddrüsenautoantikörpertiter in zwei Subkollektive untergliedert. Das Zytokin TNFalpha, welches wie beschrieben potentiell die GLUT5-Expression reduzieren kann (165, 166), unterliegt selbst vielen Einflussfaktoren (170), sodass sich dieses nicht als Aktivitätsmarker für die HT eignete. Es wird angenommen, dass die Höhe des Schilddrüsenautoantikörpertiters mit der Aktivität des Autoimmungeschehens der Hashimotothyreoiditis assoziiert ist (118, 119). So hatten Rho et al. anhand von Schilddrüsenresektaten gezeigt, dass bei HT-Patienten die Höhe der TPO-Autoantikörper mit dem histopathologisch erfassten Grad der Schilddrüseninflammation korrelierte (118). Karanikas et al. hatten bei HT-Patienten demonstriert, dass hohe TPO-Autoantikörpertiter mit einer hohen lymphozytären Zytokinproduktion, insbesondere auch von TNFalpha, korrelierten (119). Daher wurden die zum Studienzeitpunkt gemessenen Schilddrüsenautoantikörpertiter als Kriterium zur Einteilung der HT-Patienten in zwei Untergruppen gewählt. Das eine Subkollektiv wies Schilddrüsenautoantikörpertiter (Hashimotountergruppe I) über 300 IU/ml auf, das andere Subkollektiv (Hashimotountergruppe II) hatte niedrigere Antikörpertiter als 300 IU/ml.

Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subkollektiven hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Fruktose- oder einer Laktosemalassimilation. Statistisch ließen sich nicht einmal tendenzielle Unterschiede zwischen beiden Subkollektiven erkennen. In beiden Subgruppen wiesen exakt 73,3% der HT-Patienten eine Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation auf, womit absolut kein Unterschied ($p=1,0$) zwischen beiden Subgruppen bestand. Die geschilderten

4. Diskussion

Daten lieferten somit keinen Hinweis dafür, dass das häufigere Vorkommen der Kohlenhydratmalassimilation bei den HT-Patienten in der Abhängigkeit vom inflammatorischen Geschehen der autoimmunen Thyreoiditis stand. Es bleibt daher zu klären, ob und inwieweit die inflammatorische Aktivität des Autoimmungeschehens der Hashimotothyreoiditis zur Entstehung einer Fruktosemalassimilation beitragen kann. Es ist denkbar, dass die Aktivität der autoimmunen Thyreoiditis die GLUT5-Expression beeinträchtigt. Hierin könnte die Erklärung liegen, weshalb unter den HT-Patienten der vorliegenden Studie eine Fruktosemalassimilation häufiger als eine Laktosemalassimilation diagnostiziert wurde. Dies sollte in weiteren Studien verifiziert werden.

Nicht nur die Inflammation (165-169), sondern auch Alter (3), Geschlecht (3, 171), zirkadianer Rhythmus (172) sowie hormonelle (173, 174) und diätetische (175) Faktoren wurden bisher als potentielle Einflussgrößen der Fruktoseresorption identifiziert. Viele jener Einflussfaktoren wurden bisher jedoch nur im Tierexperiment oder in vitro beschrieben, dennoch fanden diese Erkenntnisse im Studiendesign ihre Berücksichtigung: Das Alter und das Geschlecht der beiden Studienkollektive waren aneinander angepasst und daher ohne signifikanten Unterschied. Die Durchführung der H₂-Atemtests erfolgte, bis auf wenige Ausnahmen, morgens. Das Vorliegen einer Euthyreose der Probanden zum Studienzeitpunkt wurde gefordert.

Das Ergebnis des Kontrollgruppenkollektivs liegt im Rahmen bisher veröffentlichter vergleichbarer Studien, welche ebenfalls 25g Fruktose in einer 10%igen Lösung mit einem cut-off-Wert von 20ppm verwendet hatten. Je nach Studie, wiesen die Probanden in 10% (23), in 14% (137), in 19% (136) oder in 50% (106) der Fälle eine Fruktosemalassimilation auf (Tab. 15).

4. Diskussion

Autor, Jahr	Studienkollektiv, Geschlechterverhältnis	Positive Fruktose- H ₂ -Atemtests	Test- intervall in min	Testdauer
Densupsoontorn et al. (2007) (137)	n=77 m/w: 37/40	14% m/w: 0:11	30	2 h
Ladas et al. (2000)(136)	N=32 m/w: 15/17	19% m/w: NB	15	6 h
Rao et al. (2007) (23)	N= 20 m/w: 10/10	10% m/w: NB	30	4 bis 6 h
Rumessen und Gudmand-Hoyer et al. (1986) (106)	N= 10 m/w: 7/3	50% m/w: NB	15-30	3 bis 4 h
<p>Tab. 15: Studien zur Häufigkeit der Fruktosemalassimilation bei gesunden Probanden mittels des Fruktose-H₂-Atemtests mit 25g Fruktose in 10%iger Lösung. Abkürzungen: m/w = männlich/weiblich; n= Probandenanzahl; NB=nicht bekannt. Modifizierte Tabelle aus (176).</p>				

Hieraus wird ersichtlich, dass die Ergebnisse der genannten Studien im Vergleich untereinander eine große Schwankungsbreite aufweisen. Dies könnte einerseits in kleinen Gruppengrößen, wie beispielsweise bei Rao et al. (23) oder bei Rumessen et al. (106), begründet liegen. Diese hatten für die Malassimilation der vergleichbaren Fruktosetestlösung eine Prävalenz von 50% (106) und von 10% (23) ermittelt. Die Häufigkeit der Fruktosemalassimilation ist im eigenen Kontrollgruppenkollektiv höher als beispielsweise in den Kollektiven von Densupsoontorn et al. (137) oder von Ladas et al. (136) (Tab. 15). Es gilt bei der Einordnung der Ergebnisse das Geschlechterverhältnis der Kollektive der beiden letztgenannten Arbeitsgruppen zu

4. Diskussion

berücksichtigen, da diese beinahe gleich viele männliche wie weibliche Probanden enthielten. Das eigene Kontrollkollektiv bestand zu 84,2% aus Probandinnen. Vor dem Hintergrund, dass die Fruktosemalassimilation beim weiblichen Geschlecht signifikant häufiger auftritt (3, 171), liegt es nahe zu vermuten, dass hierdurch die Häufigkeit der Fruktosemalassimilation in der eigenen Kontrollgruppe im Vergleich zu den beiden vorgenannten Studien höher lag.

4.1.2. Laktosemalassimilation

Die Erhebung der Prävalenz der Laktosemalassimilation im Vergleich zwischen HT-Patienten und gesunden Kontrollpersonen verkörperte eine weitere Säule der vorliegenden Studie.

Die HT-Patienten wiesen mit 42,2% signifikant häufiger eine Laktosemalassimilation auf ($p=0,04$). Mit 21,1% bewegt sich die in der Kontrollgruppe diagnostizierte Häufigkeit der Laktosemalassimilation annähernd im Bereich der von anderen Autoren für Deutschland gemessenen Daten: Flatz et al. hatten in einer umfangreichen Studie aus dem Jahr 1982 mit 1805 Probanden die Prävalenz der Laktosemalassimilation in Deutschland mit 14,8% (25) ermittelt.

Im Studienprotokoll fand die Ethnie der Probanden eine Berücksichtigung, da die Prävalenz der Laktosemalassimilation eine besondere geographische Verteilung aufweist (27, 28, 40, 51). (Abb. 11). Unter der Beachtung jener epidemiologischen Daten, gingen in die Studie lediglich Personen aus Deutschland und dem mitteleuropäischen Raum ein. Folglich schied diese Determinante der Prävalenz der Laktosemalassimilation als Einflussfaktor aus.

Für die Laktosemalassimilation ist es bekannt, dass primäre und sekundäre Formen voneinander abgegrenzt werden können (40, 51, 97). Hierbei stellt der primäre Laktasemangel weltweit die häufigste Ursache der Laktosemalassimilation dar (40, 51, 97). Ein sekundärer Laktasemangel resultiert beispielsweise, wenn die Dünndarmmukosa durch eine Erkrankung geschädigt wird (40, 51). Die Art der Mukosaschädigung ist hierbei irrelevant (51). Eine sekundäre Laktosemalassimilation kann unter anderem in der Folge einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarmes

4. Diskussion

(Small Intestinal Bacterial Overgrowth – SIBO) entstehen (51, 177). Zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe hatte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines positiven Glukose-H₂-Atemtestes bestanden.

Hypothesen zur Erklärung des in der vorliegenden Studie demonstrierten signifikant häufigen Vorkommens der Laktosemalassimilation bei HT-Patienten, sollen im folgenden Kapitel erörtert werden.

4.1.3. Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation

Eine Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation hatte bei 73,3% der HT-Patienten versus 42,1% der Kontrollgruppe bestanden. Alternativ formuliert wurden Fruktose und Laktose von der Fallgruppe mit 26,7% signifikant seltener vertragen als von der Kontrollgruppe mit 57,9% ($p=0,004$). Die Fruktosemalassimilation und die Laktosemalassimilation lagen jeweils bei den HT-Patienten signifikant häufiger vor als bei den Kontrollgruppenpersonen. Hierbei war der Prozentsatz an Fruktose malassimilierenden HT-Patienten, welcher 48,9% betrug, höher als der Anteil an Laktose malassimilierenden HT-Patienten, mit 42,2%. Für GLUT5 wurde, wie bereits erörtert, eine verminderte Enzymexpression in der Gegenwart proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen (165, 166). Es fanden sich keine Publikationen, in welchen für das Enzym Laktase bisher Vergleichbares beschrieben wurde. Hypothetisch könnte dies das Verhältnis der Häufigkeit der Fruktosemalassimilation in der Relation zur Häufigkeit der Laktosemalassimilation innerhalb der Fallgruppe erklären.

In der vorliegenden Studie war statistisch keine Korrelation zwischen dem Bestehen einer Fruktose- und einer Laktosemalassimilation vorhanden ($r=-0,022$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Ladas et al., welcher konstatierte, dass bei der Testung mit niedrigen Fruktose-, beziehungsweise Laktosedosierungen ein gleichzeitiges Vorkommen einer Fruktose- und einer Laktosemalassimilation bei gesunden Probanden nicht oft gegeben sei (136). Hingegen konnten Mishkin et al. bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie in einer 520 Probanden umfassenden Studie eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Fruktose, einer Laktose und einer Sorbitolmalassimilation demonstrieren (3). Im Patientenkollektiv von

4. Diskussion

Ledochowski et al. wiesen 75% der Patienten mit einer Laktosemalassimilation gleichzeitig eine Fruktosemalassimilation auf (51). Ledochowski et al. postulierten die Existenz einer mit der Laktosemalassimilation assoziierten Fruktosemalassimilation (51). In der eigenen Studie hatte bei 17,8 % der HT-Patienten und 5,3 % des Kontrollkollektivs gleichzeitig eine Malassimilation gegenüber Laktose und Fruktose bestanden. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,081$). Da die HT-Patienten signifikant häufiger eine Laktosemalassimilation aufgewiesen hatten, könnte dies, gemäß des Postulats von Ledochowski et al. (51), ebenfalls zu einer erhöhten Rate der Fruktosemalassimilation in der Fallgruppe mit beigetragen haben.

Es stellt sich die Frage, weshalb sowohl die Fruktosemalassimilation, als auch die Laktosemalassimilation jeweils signifikant häufiger bei den HT-Patienten anzutreffen waren. In der vorliegenden Studie war die Kapazität des Dünndarmes der HT-Patienten zur Kohlenhydratassimilation sowohl für Fruktose, als auch für Laktose im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils signifikant eingeschränkt. Es bedarf sowohl auf die Fruktose-, als auch auf die Laktosemalassimilation anwendbare übergreifende Erklärungsmodelle:

Die Kohlenhydratmalassimilation könnte entweder die Folge der Hashimotothyreoiditis darstellen, oder die Kohlenhydratmalassimilation könnte eine Rolle in der Pathogenese der Hashimotothyreoiditis spielen.

Sasso et al. hatten bei HT-Patienten in der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Dünndarmbiopsaten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Enterozytenmorphologie, in der Form einer signifikanten Verbreiterung der Mikrovilli sowie einer signifikanten Vergrößerung des Abstandes zwischen den einzelnen Mikrovilli (178) dokumentiert. Zudem zeigte sich die Mikrovillillänge andeutungsweise, jedoch nicht statistisch signifikant, verkürzt (178) (Abb. 27). Sasso et al. konnten des Weiteren eine funktionelle Alteration des Dünndarmes nachweisen (178). Die Autoren folgerten, dass die Hashimotothyreoiditis mit einer beeinträchtigten intestinalen Morphologie und Funktion assoziiert sei und dass dies in der Pathogenese jener Autoimmunerkrankung eine wichtige Rolle spielen könnte (178).

4. Diskussion

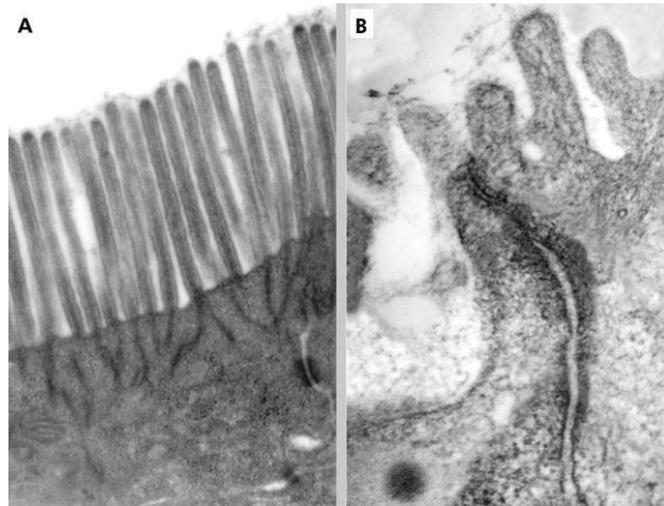


Abb. 27: Elektronenmikroskopie (178). Abbildung A: normale duodenale Mukosa einer gesunden Kontrollperson. 24 000 fache Vergrößerung. Abbildung B: Duodenale Mukosa eines HT-Patienten. 60 000 fache Vergrößerung. Die Mikrovilli sind verkürzt und verbreitert (178). Abbildung aus (178).

Hypothetisch könnte einerseits die Kohlenhydratmalassimilation eine Folge der HT darstellen. Die Monosaccharidtransporter und die Disaccharidasen des Dünndarmes werden auf der Bürstensaummembran exprimiert (46). Es ist bekannt, dass infolge einer Verminderung der intestinalen Resorptionsfläche, insbesondere im Rahmen einer Pathologie auf der Ebene der Mikrovilli, eine Kohlenhydratmalassimilation entstehen kann (51, 179). In weiteren Studien sollte geklärt werden, ob die bei HT-Patienten beobachteten ultrastrukturellen Veränderungen der Enterozyten zu einer Verminderung der intestinalen Resorptionsfläche als Gesamtes führen. Träfe dies zu, so könnte dies zu einer erhöhten Prävalenz der Kohlenhydratmalassimilation bei HT-Patienten beitragen.

Es ist andererseits auch denkbar, dass die HT-Patienten bereits vor der Entwicklung der Hashimotothyreoiditis eine Kohlenhydratmalassimilation aufgewiesen hatten. Anamnestisch berichteten viele der HT-Patienten bereits seit ihrer Kindheit unter den Symptomen der Kohlenhydratmalassimilation gelitten zu haben. Es stellt sich die weiterführende Frage, ob das Bestehen einer Kohlenhydratmalassimilation zur Entwicklung der Hashimotothyreoiditis prädisponieren könnte und hierbei die Frage nach der Kausalitätskette:

4. Diskussion

Zur Genese der autoimmunen Thyreoiditis existieren in der Literatur vielfältige Erklärungsmodelle, in welchen nicht nur genetische, sondern auch endogene sowie Umweltfaktoren angeführt werden (7, 14, 120). In der Ätiologie der autoimmunen Thyreoiditis spielen nicht-genetische Faktoren eine wichtige Rolle (121, 122).

Besonders das Spurenelement Selen ist bei der Erforschung der autoimmunen Thyreoiditis in jüngster Zeit zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Ein Defizit des Spurenelements scheint für den Progress der Hashimotothyreoiditis förderlich zu sein (180, 181) und seine Supplementation scheint wiederum den Verlauf der Hashimotothyreoiditis positiv beeinflussen zu können (180-185). Neben weiteren bekannten Umweltfaktoren könnte auch ein Selenmangel an der Entstehung einer autoimmunen Thyreoiditis beteiligt sein (181). Ein Selendefizit kann aus einer mangelnden Zufuhr, einem erhöhten Bedarf, oder aus einem erhöhten Verlust des Spurenelements, beispielsweise als Folge von Malabsorptions-, beziehungsweise Malassimilationssyndromen, resultieren (186). Die Kohlenhydratmalassimilation im Speziellen wurde in der Literatur bereits mit diversen pathologischen Folge- und Mangelzuständen assoziiert (29-34). Es ist hypothetisch denkbar, dass die Kohlenhydratmalassimilation einen Mangel des für die Schilddrüse und das Immunsystem wichtigen Spurenelements Selen induzieren und hierdurch die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen und die Entstehung und den Progress von Autoimmunität fördern könnte.

Die durch Sasso et al. (178) demonstrierten Veränderungen der ultrastrukturellen Enterozytenmorphologie und der intestinalen Funktion könnten hypothetisch auch die Folge, beziehungsweise die Begleiterscheinung einer persistierenden Kohlenhydratmalassimilation darstellen. Unseres Wissens nach existieren bisher keine Studien, welche den Einfluss der Kohlenhydratmalassimilation auf die ultrastrukturelle Enterozytenmorphologie untersucht haben.

Es ist hypothetisch denkbar, dass die Kohlenhydratmalassimilation nicht nur über eine Beeinträchtigung der Resorption relevanter Spurenelemente, Mineralien oder Vitamine, sondern auch über eine Beeinflussung der intestinalen Morphologie und Funktion, die Genese von Autoimmunität mit bedingen könnte. In diesem Sinne könnte die

4. Diskussion

Kohlenhydratmalassimilation einen neuen Risikofaktor für die Entstehung von Autoimmunität im Allgemeinen und für die Hashimotothyreoiditis im Speziellen darstellen.

Eine Kohlenhydratmalassimilation kann auch bei gesunden Menschen entstehen, wenn die individuelle Kapazität des Dünndarms zur Kohlenhydratassimilation überschritten wird (26, 63, 71, 81, 97). Da die Kohlenhydratmalassimilation prinzipiell einer diätetischen Intervention zugänglich ist, bestünde somit hypothetisch das Potenzial zur Primärprävention oder sogar zur Beeinflussung des Verlaufs der autoimmunen Thyreoiditis.

Weitere Studien sind zur Ergründung dieser hypothetisch denkbaren Zusammenhänge notwendig.

4.1.4. Glukose-H₂-Atemtest

Der Glukose-H₂-Atemtest diene zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes (SIBO, Small Intestinal Bacterial Overgrowth). Glukose wird beim Gesunden vollständig im Dünndarm resorbiert (85). Im Falle einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes unterläuft die zugeführte Glukose in diesem einer bakteriellen Fermentation (85). Die bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes ist durch die Entstehung eines Malabsorptionssyndroms gekennzeichnet (187). Dies kann im Speziellen die Entstehung einer Kohlenhydratmalassimilation (24, 51, 177) sowie die Generierung falsch-positiver H₂-Atemtestergebnisse beinhalten (85, 177). Eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes kann beispielsweise im Rahmen einer Hypothyreose entstehen (19), weshalb für die Probanden das Bestehen einer Euthyreose gefordert wurde.

Dem Goldstandard zur Diagnostik der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes entspricht die Gewinnung eines jejunalen Aspirats (85, 187, 188). Der Glukose-H₂-Atemtest oder der Laktulose-H₂-Atemtest stellen die weit verbreitete nicht-invasive diagnostische Alternative dar (85, 187). In der vorliegenden Studie kam der Glukose-H₂-Atemtest zur Anwendung, da dessen Sensitivität und diagnostische Genauigkeit gegenüber dem Laktulose-H₂-Atemtest diskret überlegen zu sein scheinen (85).

4. Diskussion

Entsprechend des Studienprotokolls erhielten diejenigen HT-Patienten einen Glukose-H₂-Atemtest, bei welchen zuvor eine Fruktosemalassimilation diagnostiziert worden war. Nucera et al. (177) hatten für das Irritable-Bowel-Syndrome gezeigt, dass diejenigen Patienten mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes signifikant häufiger eine Fruktose-, Laktose- oder Sorbitol-Malassimilation aufwiesen. Eine Eradikation der Fehlbesiedelung mittels Antibiotika bewirkte, dass sich bei einem Großteil der Probanden die jeweils zuvor diagnostizierte Malassimilation reversibel zeigte (177). Die Patienten mit einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes wiesen bei Nucera et al. vor der Eradikation in 70% der Fälle eine Fruktosemalassimilation auf (177). Durch die Eradikation wurde unter anderem eine sehr signifikante Reduktion ($p < 0,01$) der Häufigkeit der Fruktosemalassimilation auf 25% bewirkt (177). Hieraus ergab sich die Rationale des eigenen Studienprotokolls, womit die Positivität des Fruktose-H₂-Atemtests eine weitere Abklärung hinsichtlich des möglichen Vorliegens einer bakteriellen Fehlbesiedelung mittels des Glukose-H₂-Atemtests nach sich zog. Es ist jedoch empfohlen, stets auch unabhängig vom Ergebnis des Fruktose-H₂-Atemtests, den Ausschluss einer SIBO (177) beispielsweise mittels des Glukose-H₂-Atemtests, durchzuführen.

Grundsätzlich hatten 55,55% der HT-Patienten und 36,8% der Kontrollgruppenprobanden einen Glukose-H₂-Atemtest erhalten. Nur 2 von 25 (8%) HT-Patienten und 1 von 14 (7,1%) Kontrollpersonen hatten einen positiven Glukose-H₂-Atemtest und hiermit eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes aufgewiesen. Zwischen beiden Studienkollektiven bestand folglich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines positiven Glukose-H₂-Atemtests ($p = 0,923$).

Bei 8% von insgesamt 25 getesteten Fallgruppenmitgliedern wurde eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes diagnostiziert, womit sich eine Differenz zu den Befunden von Lauritano et al. (138) ergibt. Dieser hatte bei 54% euthyreoter HT-Patienten mit der Vorgeschichte einer manifesten Hypothyreose eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes mittels des Glukose-H₂-Atemtests festgestellt (138). Zur Diagnosestellung wurden hierbei eine Glukosemenge von 50g und ein cut-off-Wert von 12 ppm verwendet (138).

4. Diskussion

Ein Grund für die Differenz mag einerseits der bei der genaueren Betrachtung der Studie von Lauritano et al. auffallende relativ kurze zeitliche Abstand, sechs Monate im Median, zwischen der Erstdiagnose der Erkrankung und damit der Phase der Hypothyreose und dem Zeitpunkt der Studienteilnahme (138) sein. Folglich dürfte somit die Zeitdauer der Euthyreose im Vorfeld der Studienteilnahme des Kollektivs von Lauritano et al. (138) im Median sechs Monate betragen haben. Zudem bleibt natürlicherweise die Frage offen, wie lange bei seinem Patientenkollektiv die Hypothyreose im Vorfeld ihrer Diagnosestellung andauert hatte. Anhand weiterer Studien sollte beleuchtet werden, inwiefern die Dauer einer Hypothyreose und der Zeitraum einer hierauf durch Schilddrüsenhormonsubstitution erzielten Euthyreose, die Genese, beziehungsweise die Persistenz, einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes beeinflussen können.

Bei den Patienten der eigenen Untersuchungen lag die Erstdiagnose in der Verbindung mit dem eventuellen Auftreten einer manifesten Hypothyreose und der konsekutive Beginn einer konsequenten Schilddrüsenhormonsubstitution, bereits Jahre vor der Studienteilnahme zurück. Zudem wurde bei einem Teil des Patientenkollektivs die Hashimotothyreoiditis noch im Stadium der Euthyreose, oder der subklinischen Hypothyreose, diagnostiziert, sodass infolge engmaschiger Laborkontrollen, die Schilddrüsenhormonsubstitution rechtzeitig begonnen und eine Phase der klinischen Hypothyreose vermieden werden konnte. Dies mag die mit 8% im Vergleich zu Lauritano et al. (138) niedrigere Häufigkeit der bakteriellen Fehlbesiedelung unter den untersuchten HT-Patienten der eigenen Studie erklären.

Lupascu et al. wiesen bei 4% der gesunden Kontrollgruppenmitglieder ihrer Studie eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes mittels des Glukose-H₂-Atemtests nach (189). Mittels des Laktulose-H₂-Atemtests wurde bei Pimentel et al. in 13 % der Fälle ein für eine bakterielle Fehlbesiedelung sprechendes Laktulose-H₂-Atemtestergebnis innerhalb der gesunden Kontrollgruppe aufgezeigt (190). Die Häufigkeit eines positiven Glukose-H₂-Atemtests in der Fall- und der Kontrollgruppe der eigenen Studie befindet sich somit im Rahmen der durch andere Autoren dokumentieren durchschnittlichen Rate der bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes in sonst gesunden Kollektiven.

4. Diskussion

4.1.5. Sorbitolmalassimilation

Eine Malassimilation des Zuckeralkohols Sorbitol ist häufig anzutreffen (3, 26, 63, 71). In der vorliegenden Studie konnte hinsichtlich der Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation im Vergleich zwischen dem Patienten- und dem Kontrollgruppenkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Als hierfür ursächlich wird am Ehesten die Tatsache gesehen, dass nicht jeder Proband eine Sorbitoltestung erhalten hatte, woraus für den Sorbitol-H₂-Atemtest im Speziellen eine geringere Fallzahl resultierte. In zukünftigen Studien sollte bei jedem Probanden ein Sorbitol-H₂-Atemtest durchgeführt werden, um Unterschiede aufzeigen zu können. In Anbetracht der Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation im Allgemeinen und ihrer bereits durch andere Autoren wiederholt demonstrierten hohen Relevanz in der Abklärung der Kohlenhydratmalassimilation (2, 3, 26, 63, 136), ist es empfohlen, bei jedem Patienten auch einen Sorbitol-H₂-Atemtest durchzuführen.

Die Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation bewegte sich im untersuchten Kollektiv sowohl für die Kontrollgruppe mit 53,6%, als auch für die Fallgruppe mit 54,5%, über der von Corazza et al. (26) beschriebenen Häufigkeit von 22% für die Verabreichung einer identischen Sorbitollösung an gesunde Kontrollpersonen. Corazza et al. verwendeten zwar 5g Sorbitol in einer 8%igen Lösung, wählten jedoch mit 20 ppm einen höheren cut-off-Wert (26), welcher die Differenz zu den eigenen Ergebnissen erklären könnte. Bei der Deutung der Ergebnisse ist des Weiteren zu beachten, dass bei Corazza et al. lediglich 9 Probanden einen Sorbitol-H₂-Atemtest mit jener definierten Sorbitollösung erhalten hatten (26), womit die eigenen Daten valider erscheinen.

Mishkin et al., welcher wiederum analog zur eigenen Studie einen cut-off-Wert von 10 ppm verwendete, jedoch 5g Sorbitol in einer 10%igen Lösung applizierte, hatte bei Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie in 57,5% der Fälle eine Sorbitolmalassimilation diagnostizieren können (3). Eine Sorbitolmalassimilation lag somit im Kollektiv von Mishkin et al. häufiger vor als in der eigenen Studie. Dies könnte am Ehesten in der Tatsache begründet liegen, dass Mishkin et al. selektiert Patienten mit einer funktionellen Dyspepsie untersuchte (3).

4. Diskussion

Es gilt zu bedenken, dass die in unseren Untersuchungen verwendete Menge an Sorbitol bereits in circa zwei handelsüblichen Kaugummis enthalten sein kann (71) und eine Verdünnung durch einen gleichzeitigen Wasserkonsum im Alltag nicht unbedingt immer gegeben ist. Zudem zeigt sich die Absorptionskapazität des Dünndarmes für Fruktose bei zeitgleicher Ingestion mit Sorbitol reduziert, sodass durch Sorbitol eine Fruktosemalassimilation entstehen, beziehungsweise eine solche und die hiermit assoziierten gastrointestinalen Symptome verstärkt werden können (63, 82, 85, 109). Diesem Mechanismus wird eine ungeweine alltägliche Bedeutung zu teil, nicht nur weil Sorbitol- oder Fruktose-haltige Nahrungsmittel prinzipiell zeitgleich konsumiert werden können, sondern da beide Kohlenhydrate in einigen industriell gefertigten sowie in manchen natürlichen Lebensmitteln auch gleichzeitig enthalten sind (3, 109) (Anhang Tab. 17; Tab. 20).

Vor dem Hintergrund der hier dokumentierten Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation und der hiermit assoziierten gastrointestinalen Symptomatik, erschließt sich erneut die große gesundheitliche Relevanz des verbreiteten Einsatzes jenes Zuckeralkohols. Wie bereits erörtert wurde die Fruktosemalassimilation unter den HT-Patienten signifikant häufiger diagnostiziert. Die bekannte Tatsache der additiven Beeinträchtigung der Fruktoseabsorption durch Sorbitol (63, 82, 85, 109) erhält daher für das Alltagsleben von HT-Patienten eine besondere klinische Bedeutung.

4.2. Symptome

Die Erfassung der mit der Kohlenhydratmalassimilation assoziierten Symptomatik war von großem Interesse, da diese die Klinik der Patienten bestimmte und zu einem Leidensdruck führen kann.

4.2.1. Symptome während der Testdurchführung

Die vorliegende Studie sollte ebenfalls klären, ob gastrointestinale Symptome nach der Verabreichung von Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose bei den HT-Patienten signifikant häufiger auftreten. Die Probanden waren angewiesen während der Durchführung des H₂-Atemtestes alle hierbei auftretenden gastrointestinalen Symptome zu dokumentieren. Keines der während der H₂-Atemtests beschriebenen Symptome ist

4. Diskussion

spezifisch für einen bestimmten malassimilierten Zucker, sondern jedes der Symptome kann allgemein bei einer Kohlenhydratmalassimilation entstehen (63, 91).

Da die HT-Patienten signifikant häufiger als die Kontrollgruppenprobanden einen positiven H₂-Atemtest aufwiesen, war erwartungsgemäß die Prävalenz gastrointestinaler Symptome während der Testführung in der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Die während der Testdurchführung auftretenden gastrointestinalen Symptome waren durch die Malassimilation der verabreichten Kohlenhydrate verursacht: Probanden mit einem positiven Fruktose-H₂-Atemtest berichteten signifikant häufiger über gastrointestinale Symptome, als diejenigen mit negativem Fruktose-H₂-Atemtest ($p=0,01$). Entsprechendes zeigte sich für den Laktose-Test, bei welchem gastrointestinale Symptome während der Testdurchführung bei denjenigen Probanden signifikant häufiger auftraten, welche auch apparativ ein positives Laktose-Testergebnis aufgewiesen hatten ($p=0,000$).

64,4% der HT-Patienten, jedoch nur 31,6% der Kontrollprobanden berichteten über gastrointestinale Symptome während des Fruktose-H₂-Atemtests ($p=0,003$). Die Prävalenz der durch die Kontrollgruppenprobanden berichteten gastrointestinalen Symptome während der Testdurchführung bewegte sich im Rahmen der publizierten Daten anderer Kontrollgruppenkollektive: In anderen Studien, in welchen ebenfalls 25 g Fruktose als Testmenge verwendet wurde, hatten die Probanden mit verifizierter Fruktosemalassimilation beispielsweise bei Choi et al. zu 29% (91) und bei Born et al. (191) zu 46% über gastrointestinale Symptome während des Tests berichtet.

Während der Durchführung des Laktose-H₂-Atemtests trat eine gastrointestinale Symptomatik unter den HT-Patienten mit 44,4% signifikant häufiger auf als unter den gesunden Vergleichspersonen mit 21,1% ($p=0,025$).

4.2.2. Symptome im Alltagsleben

Mittels eines Symptomfragebogens wurden alle Probanden nach dem Bestehen diverser, hauptsächlich gastrointestinaler, Symptome im Alltag befragt (Anhang Abb. 30, 31). Es

4. Diskussion

sollte untersucht werden, ob gastrointestinale Symptome im Alltagsleben der HT-Patienten signifikant häufiger bestehen.

Die HT-Patienten berichteten signifikant häufiger über: Weichen Stuhlgang, Oberbauchschmerzen, Meteorismus, laute Darmgeräusche, „Kugelbauch“, Sodbrennen, Schleimauflagerungen des Stuhlgangs, Obstipation, Müdigkeit, postprandiale Kraftlosigkeit, Depressionen, Heißhunger auf Süßes, Migräne, Konzentrationsmangel sowie über eine vermehrte Infektanfälligkeit.

Hiermit wurde erstmals demonstriert, dass HT-Patienten trotz Euthyreose auch im Alltag signifikant häufiger eine hauptsächlich gastrointestinale Symptomatik aufweisen. Die hierbei berichteten gastrointestinalen Symptome entsprachen der als Folge einer Kohlenhydratmalassimilation bekannten (91), bereits erörterten, typischen Symptomatik. Diese Beobachtungen decken sich mit dem in der vorliegenden Studie demonstrierten signifikant häufigeren Nachweis einer Kohlenhydratmalassimilation im Kollektiv der HT-Patienten.

Die meisten Studien zur Kohlenhydratmalassimilation thematisierten bei der Betrachtung der Klinik lediglich die gastrointestinale Beschwerdesymptomatik. In den letzten Jahren wiesen vermehrt verschiedene Autoren (35, 192-195) darauf hin, dass die Kohlenhydratmalassimilation, im Speziellen die Laktosemalassimilation, auch an der Genese systemischer Symptome beteiligt sein könnte. Ledochowski et al. hatten die Fruktosemalassimilation mit signifikant erniedrigten Tryptophanserumspiegeln und signifikant erhöhten Depressionsscores assoziiert (30, 35). Das kombinierte Vorliegen einer Fruktose und einer Laktosemalassimilation war ebenfalls mit signifikant höheren Depressionsscores korreliert (35). Eine Fruktose- und Sorbitol-reduzierte Diät bei Fruktose malabsorbierenden Patienten konnte wiederum den durchschnittlichen Depressionsscore signifikant senken (34). Das Symptom des „Süßhunger(s)“ (195) wurde bereits im Zusammenhang mit der Kohlenhydratmalassimilation beschrieben und kann in der Praxis beobachtet werden (195). Da eine Fruktosemalabsorption zu einem verminderten Tryptophanspiegel zu führen scheint, könne, laut Ledochowski et al., auch das Phänomen des „Süßhunger(s)“ (195), mit dem aus einem Tryptophanmangel resultierenden Serotoninmangel erklärt werden (195).

4. Diskussion

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Fallberichte publiziert, welche systemische Symptome als Folge einer Kohlenhydratmalassimilation, im Speziellen als Folge der Laktosemalassimilation, beschreiben. In Fallberichten wurde beispielsweise die Laktoseintoleranz vor dem Hintergrund der Genese eines chronischen Ekzems (194) oder einer Urtikaria (193) thematisiert. Als weitere mögliche systemische Symptome der Laktoseintoleranz, welche gemäß der Autoren individuell unterschiedlich und sporadisch auftreten könnten, werden die Entstehung von Kopfschmerzen, eines Konzentrationsmangels, Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses, Müdigkeit, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, allergische Reaktionen wie Rhinitis, Sinusitis oder die Auslösung von Asthma bronchiale angeführt (192). Als weitere mögliche, jedoch insgesamt selten auftretende, systemische Symptome einer Laktoseintoleranz, listen die Autoren die Entstehung kardialer Arrhythmien, einer gesteigerten Nykturie, die Entstehung oraler Ulzerationen oder einer Halsschmerzsymptomatik (192). Differentialdiagnostisch muss beim Auftreten systemischer Symptome im Zusammenhang mit der Laktosemalassimilation jedoch auch an das mögliche Vorliegen einer Milcheiweißallergie gedacht werden (40).

In einer nach dem Beginn der Dissertation erschienenen Publikation, wurde von euthyreoten HT-Patienten mit erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern das Empfinden einer verminderten Lebensqualität mit Beschwerden wie chronischer Müdigkeit, Haartrockenheit, chronischer Irritabilität und Nervosität signifikant häufiger im Vergleich zu HT-Patienten mit niedrigen Schilddrüsenautoantikörpertitern berichtet (196).

Die in den Symptomfragebögen der eigenen Studie erhobenen, hauptsächlich gastrointestinalen, Alltagssymptome schienen nicht durch die Schilddrüsenautoantikörpertiter der HT-Patienten determiniert zu sein: Unterteilte man die Fallgruppe, wie bereits erörtert, anhand eines Schilddrüsenantikörpertiters von 300 IU/ml in zwei Subkollektive, so fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen. Es ist daher wahrscheinlich, dass die durch die HT-Patienten für das Alltagsleben berichteten Symptome auf die Kohlenhydratmalassimilation zurückzuführen sind.

4. Diskussion

4.3. Konsum der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol

Die Entwicklung einer Kohlenhydratmalassimilation hängt nicht nur von der individuellen Kapazität des Dünndarmes zur Assimilation, sondern entsprechend auch von der zugeführten Menge des jeweiligen Kohlenhydrats ab (2, 22, 24, 81, 85, 136, 161). Daher galt dem Vergleich der beiden Studienkollektive hinsichtlich der täglich im Durchschnitt zugeführten Fruktose-, Laktose- und Sorbitolmenge großes Interesse.

Erstaunlicherweise bestand zwischen den beiden Studienkollektiven hinsichtlich des täglichen Fruktose-, Laktose- und Sorbitolkonsums kein Unterschied. Die durchschnittlich verzehrte freie Fruktosemenge von 28,87 g / Tag für die Fallgruppe und von 26,97 g / Tag für die Kontrollgruppe, übersteigt die beim Fruktose-H₂-Atemtest verabreichte Testmenge von 25 g. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es für die Probanden möglich, im Alltag eine Fruktosemalassimilation entwickeln zu können. Patienten mit einer nachgewiesenen Fruktosemalassimilation können Saccharose, welches zu gleichen Anteilen aus Glukose und Fruktose besteht, meist gut tolerieren (106). Da sich die hier geschilderten Berechnungen und Angaben zum durchschnittlichen Fruktosekonsum auf freie Fruktose und sich damit nicht auf die beispielsweise in der Saccharose gebundene Fruktose bezogen, ist es umso wahrscheinlicher, dass die Probanden auch im Alltag eine Fruktosemalassimilation aufweisen können.

Die Ernährungsfragebögen lieferten für den Laktose- und den Sorbitolkonsum durchschnittlich niedrigere tägliche Verzehrmenen, als diese im H₂-Atemtest verabreicht wurden. Die Diagnose einer Kohlenhydratmalassimilation im H₂-Atemtest bezog sich auf die im Test verwendete Kohlenhydratmenge. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Mindestmenge, welche zur Malassimilation führt, beim Individuum niedriger als die im H₂-Atemtest verwendete Testmenge liegen kann (81).

Im Vergleich des durchschnittlichen Fruktosekonsums zwischen Probanden mit diagnostizierter Fruktosemalassimilation und Probanden ohne Fruktosemalassimilation war kein statistisch signifikanter Unterschied ersichtlich. Dasselbe galt auch für die Betrachtung des Sorbitolkonsums in der Abhängigkeit vom Vorliegen einer

4. Diskussion

Sorbitolmalassimilation sowie für den Laktosekonsum in der Abhängigkeit vom Vorliegen einer Laktosemalassimilation. Folglich hatten diejenigen Probanden mit nachgewiesener Prädisposition zur Kohlenhydratmalassimilation vor ihrer Diagnosestellung durchschnittlich nicht weniger von den jeweils betreffenden Kohlenhydraten konsumiert.

Der in der vorliegenden Studie verwendete Ernährungsfragebogen orientierte sich am Ernährungsfragebogen der Nurses' Health Study II aus dem Jahr 2007 (127). Die Ernährungsfragebögen der „Nurses' Health Study“ finden seit 1976, in einer ursprünglich 238.000 Probanden umfassenden Studie (197) eine regelmäßige Erprobung und zeigten eine gute Reproduktivität (198) und Validität (199). Hinsichtlich der Validität und Reproduktivität wurde der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen jedoch nicht getestet, zudem war die Fallzahl im Vergleich zur „Nurses' Health Study“ gering. Um die tatsächlich im Alltag konsumierten Kohlenhydratmengen im Vergleich von HT-Patienten mit gesunden Kontrollpersonen zu erfassen, sind große Ernährungsstudien, ähnlich der Nurses-Health-Study, nötig. Nur so können eventuell bestehende Unterschiede erkannt und herausgearbeitet werden. Die hier erhobenen Daten stellen jedoch eine erste Annäherung an die notwendige Beantwortung der Frage nach dem Ernährungsverhalten von HT-Patienten im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen dar.

Vor dem Hintergrund der hier dokumentierten besonderen Häufung der Kohlenhydratmalassimilation bei HT-Patienten ist das Wissen über den tatsächlichen durchschnittlichen Konsum der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol nicht nur für das Individuum, sondern auch auf der Populationsebene wichtig:

Einen repräsentativen Überblick über den deutschen Kohlenhydratkonsum im Allgemeinen gibt die Nationale Verzehrsstudie II mit über 15.000 mittels einer Diet-History-Methode befragten Teilnehmern (200). Als hauptsächliche Kohlenhydratquellen werden für die deutsche Bevölkerung Brot, alkoholfreie Getränke, Süßwaren, Obst, Milch und Käse, Backwaren, Getreide und Kartoffeln aufgeführt (200). Eine differenzierte Auflistung und Darstellung des Verzehrs der Zucker Fruktose, Laktose oder Sorbitol erfolgt hierbei nicht, sodass ein Vergleich mit den Daten der

4. Diskussion

eigenen Studie nicht möglich ist. Aktuelle und aussagekräftige Studien über den tatsächlichen Konsum der einzelnen Kohlenhydrate Fruktose, Laktose oder Sorbitol konnten für das Ausland, jedoch nicht für Deutschland, gefunden werden.

Betrachtet man die existierenden Daten aus dem Ausland, insbesondere aus den USA, so erscheint der im eigenen Studienkollektiv dokumentierte Konsum an Fruktose, Laktose und Sorbitol als vergleichsweise niedrig. Der Konsum an Zuckerstoffen ist in den USA besonders ausgeprägt (36-39) (Abb. 28).

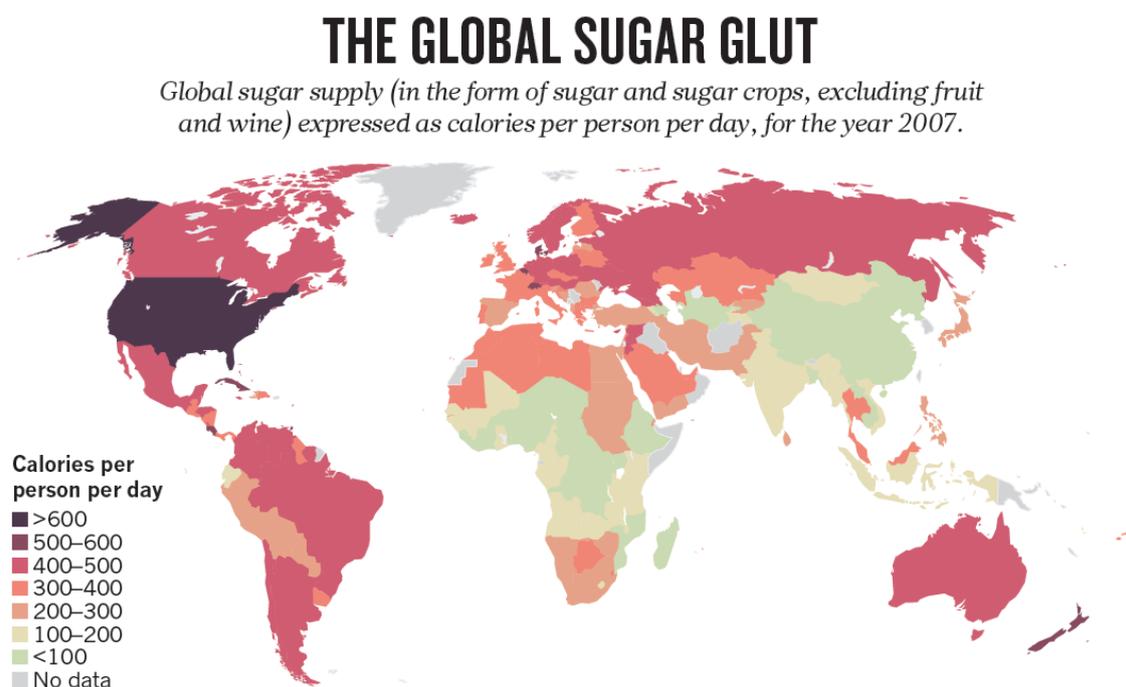


Abb. 28: Der weltweite Zuckerkonsum dargestellt als Kalorien-Verbrauch pro Person pro Tag. Abbildung aus (39).

Besonders das hohe Ausmaß des Fruktosekonsums und dessen Zunahme im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte sind in den USA mittels ausführlicher Studien gut dokumentiert (36, 44, 45). Anhand der 1977/1978 durchgeführten nationalen USDA Nationwide Food Consumption Survey wurde ein damaliger durchschnittlicher Fruktosekonsum von 37g / Tag ermittelt (58). Marriott et al. analysierten die Daten der NHANES-Studie von 1999-2004 und ermittelten hierbei einen durchschnittlichen Fruktosekonsum von 49g/Tag/Person (45). Die männlichen Studienteilnehmer wiesen einen durchschnittlichen Fruktosekonsum von 62,8 g / Tag auf, während die

4. Diskussion

Probandinnen durchschnittlich 48,6g / Tag Fruktose konsumierten (45). Die größten Fruktosequellen verkörperten hierbei nicht-alkoholische Getränke und Getreideprodukte (45). Bei jungen Männern im Alter von 15-22 Jahren war mit 75 g / Tag der höchste durchschnittliche Fruktosekonsum nachweisbar (45).

Der Fruktosekonsum hat seit den 70er Jahren in den USA nachweislich über die vergangenen Jahrzehnte hinweg zugenommen (36, 45). Die Steigerung des Fruktosekonsums in den USA wird hauptsächlich auf die zunehmende Verwendung nicht natürlicher Fruktosequellen in der industriellen Lebensmittelproduktion, im Besonderen von Fruktose-haltigen Sirupen wie dem High-fructose-corn-syrup (HFCS) (36, 44, 45), zurückgeführt (Abb. 29). Der 55%-ige HFCS wird in den USA unter anderem häufig bei der Produktion von Softdrinks verwendet (43, 62). Über 90% der Kalorien- und Kohlensäure enthaltenden Getränke werden in den USA im Allgemeinen mit HFCS gesüßt (43). Entsprechend bilanzierten Tappy et al., dass gesüßte Getränke wie Softdrinks in den USA die wichtigste Fruktosequelle darstellen würden (36).

4. Diskussion

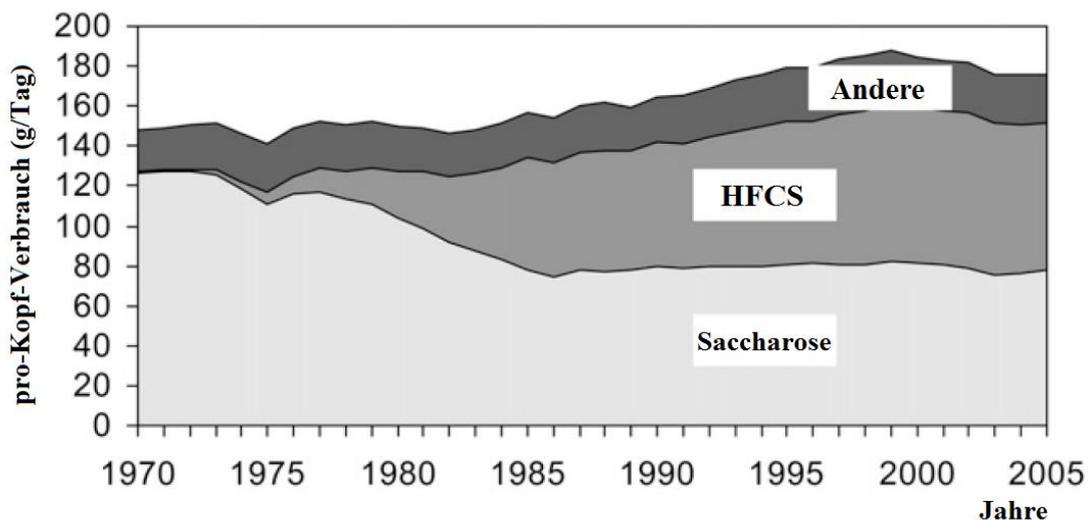


Abb. 29 Zunahme des HFCS-Konsums in den USA im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte.

Darstellung des pro-Kopf-Verbrauchs von Saccharose, HFCS (High-fructose-corn-Sirup) und anderer Süßungsmittel („Andere“) in g/Tag/Person im Verlauf der Zeit. Modifizierte Abbildung aus (45).

Die in Deutschland eingesetzten Äquivalente des High-fructose-corn-Sirups werden als Isomerzucker, Isomerase, oder je nach Fruktoseanteil, als Fruktose-Glukose-Sirup oder Glukose-Fruktose-Sirup bezeichnet (59, 60). Es war der Diskussionsgegenstand verschiedener Publikationen (61, 201), ob der in den USA weit verbreitete Verzehr von High-fructose-corn-Sirup zur Fruktosemalassimilation führen kann. Relevant für die Entstehung einer Fruktosemalassimilation ist die in einem Lebensmittel im Vergleich zum Glukosegehalt überschüssige Menge an Fruktose (176). Gemäß White et al. (61) könne eine Fruktosemalassimilation erst dann auftreten, wenn der Glukoseanteil des high-fructose-corn-Sirups zu niedrig sei. Skoog et al. (201) konnten jedoch in einer doppel-blinden, randomisierten Studie demonstrieren, dass der häufig industriell verwendete zu 55% Fruktose enthaltende 55%-High-fructose-syrup, bei 20% gesunder Probanden eine Kohlenhydratmalassimilation verursachte. In der Testlösung waren im Vergleich zum Glukosegehalt, 9,5 g Fruktose im Überschuss vorhanden (201). Verwendet wurde hierbei 55%-HFCS in einer Menge (40g Fruktose) und Verdünnung (12%) wie sie in den USA in zwei handelsüblichen Cola-Dosen enthalten sein kann (201).

4. Diskussion

In den USA wurde anhand umfangreicher Studien der Konsum von Fruktose, Sorbitol und Laktose gut dokumentiert (36, 44, 45). Inwieweit die am Beispiel der USA beschriebene Entwicklung der Ernährungsgewohnheiten auf Deutschland übertragen werden kann bleibt zu klären. In Deutschland existieren bisher keine umfangreichen und validen Studien in welchen der Konsum der einzelnen Kohlenhydrate Fruktose, Sorbitol und Laktose für die deutsche Allgemeinbevölkerung berechnet wird. Speziell in Deutschland wurde noch bis vor Kurzem für Menschen mit Diabetes mellitus empfohlen, Fruktose- anstelle von Saccharose-haltigen Lebensmitteln zu konsumieren (202).

Die HT-Patienten hatten in der vorliegenden Studie signifikant häufig eine Kohlenhydratmalassimilation aufgewiesen. Es bleibt zu konstatieren, dass das hier am Beispiel der USA geschilderte durchschnittliche Konsumverhalten, ein regelmäßiges Auftreten der Kohlenhydratmalassimilation im Alltag von HT-Patienten induzieren können sollte.

4.4. Schilddrüsenparameter

4.4.1. Schilddrüsenhormone

Die Probanden befanden sich zum Zeitpunkt ihrer Studienteilnahme in einer Euthyreose. Dieses Studienkriterium war von besonderer Wertigkeit, da die Funktion des Darmes sowohl durch eine Hyper-, als auch durch eine Hypothyreose, beeinträchtigt werden kann (19).

Zu den im Zusammenhang mit einer Hypothyreose häufig berichteten gastrointestinalen Symptomen gehört eine Verminderung der Stuhlfrequenz, beziehungsweise die Obstipation (19). Meteorismus wird ebenfalls als mögliche Symptomatik der Hypothyreose betrachtet (203). Eine Verzögerung der Magenentleerungszeit, eine Refluxsymptomatik, eine abdominelle Schmerzsymptomatik, eine verminderte Motilität von Hohlorganen im Allgemeinen, eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes und selbst die Entstehung eines paralytischen Ileus, eines Megakolons oder einer Pseudoobstruktion sowie Übelkeit und Erbrechen sind als gastrointestinale Folgen einer Hypothyreose beschrieben worden (19).

4. Diskussion

Die Hyperthyreose hingegen ist mit einer beschleunigten oro-zökalen Transitzeit und einer gesteigerten Stuhlfrequenz assoziiert (19). Für die Hyperthyreose wurde beispielsweise die Entstehung einer reversiblen Laktoseintoleranz beschrieben (19).

Die Expression des Fruktosetransporters GLUT5 könnte potentiell vom Schilddrüsenhormonstatus abhängig sein, wobei diesbezüglich bisher lediglich Daten aus Experimenten mit Caco2-Zellen (173, 174) sowie aus Tierexperimenten mit Ratten (204) existieren.

In diversen Studien und Leitlinien wurde eine Senkung des oberen TSH-Grenzwertes auf 2,5 mIU/l als obere Grenze des Referenzbereiches für ein schilddrüsengesundes Kollektiv (205-207) angedacht. Laut der NACB Guideline „Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease“ (205, 207) weisen mehr als 95% gesunder euthyreoter Menschen einen TSH-Wert zwischen 0,4 bis 2,5 mIU/L auf (205, 206). In der Argumentation für einen niedrigeren oberen TSH-Grenzwert wird unter anderem auf die Whickham-Studie von Vanderpump et al. (208) verwiesen (205, 206). In dieser waren TSH-Werte > 2 mU/l mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, innerhalb von 20 Jahren eine Hypothyreose zu entwickeln (208). Das Risiko vergrößerte sich noch weiter, wenn zudem auch Schilddrüsen-Autoantikörper nachweisbar waren (208). Des Weiteren hatte eine norwegische Studie demonstriert, dass die Höhe des TSH-Wertes innerhalb des oft üblichen Referenzbereiches von 0,2-4,5 mU/l mit dem Risiko der Entwicklung einer zukünftigen Hypothyreose korrelierte (209).

Im Kontrollgruppenkollektiv der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie sollten keine Schilddrüsenerkrankungen und keine Prädisposition zur Entwicklung einer Schilddrüsenerkrankung wie die der Hashimotothyreoiditis bestehen. Daher wurde für die gesunden Vergleichspersonen ein TSH-Wert von $\leq 2,5$ mIU/l als Voraussetzung zur Studienteilnahme gefordert.

4.4.2. Schilddrüsenautoantikörper

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern, welche gegen das Enzym Thyreoperoxidase, beziehungsweise gegen das Protein Thyroglobulin gerichtet sind,

4. Diskussion

gehört, neben dem sonographischen Nachweis eines echoarmen (126, 146-150) und inhomogenen (148, 150, 151) Schilddrüsenparenchyms, zu den wesentlichen Kriterien in der Diagnostik der Hashimotothyreoiditis (6, 117). Als Teilnahmevoraussetzung für die Fallgruppe der vorliegenden Studie mussten die TPO-Ak- und / oder TG-Ak-Titer der HT-Patienten entweder zum Studienzeitpunkt oder in der Vergangenheit mindestens 300 IU/ml betragen haben. Die weitere Aufteilung der HT-Patienten in zwei Untergruppen gemäß des zum Studienzeitpunkt gemessenen, als cut-off-Wert fungierenden, Schilddrüsenautoantikörpertiters von 300 IU/ml, sollte näher beleuchten, ob HT-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität auch häufiger eine Kohlenhydratmalassimilation aufweisen würden. Wie bereits erörtert, konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der Kohlenhydratmalassimilation im Vergleich der Hashimotountergruppen detektiert werden.

4.4.3. Schilddrüsensonographie

In der Sonographie der Schilddrüse stellt eine verminderte Schilddrüsenechogenität einen validen Prädiktor für das Bestehen einer autoimmunen Thyroiditis dar (210). Neben der Echoarmut zählt auch die Inhomogenität des Echomusters als sonographisches Kriterium einer Schilddrüsendysfunktion (211).

Daher wurde für das Kontrollgruppenkollektiv ein sonographisch echonormales bis echoreiches sowie homogenes Schilddrüsenparenchym als Einschlusskriterium gefordert.

4.5. Gewebstransglutaminase-Antikörper

Infolge einer Zöliakie kann eine „globale Malabsorption“ (212) entstehen, weshalb die Zöliakie als Ausschlusskriterium betrachtet wurde. Die Bestimmung von Gewebstransglutaminase-Antikörpern des IgA-Typs (tTG-IgA-Ak) hat aufgrund ihrer hohen Sensitivität, respektive Spezifität, einen zentralen Stellenwert im Algorithmus der Zöliakiediagnostik (156, 212). Der Nachweis von Gewebstransglutaminase-Antikörpern galt als Ausschlusskriterium für eine Studienteilnahme. Auf die Durchführung einer

4. Diskussion

Endoskopie mit duodenalen Biopsien, welche weiterhin den Goldstandard der Zöliakiediagnostik darstellt (212), wurde jedoch im Rahmen der Studie verzichtet.

Die Prävalenz der Zöliakie in der Allgemeinbevölkerung wird mit circa 0,5 - 1% (157, 213, 214) angegeben. Die Prävalenz der Zöliakie ist hingegen bei Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis erhöht (215-218). Sie wird für autoimmune Thyreoiditiden im Allgemeinen, je nach Studie, mit 2% (216) bis 4,8% (215) beziffert. Bei der Untersuchung von HT-Patienten im Speziellen, erhielt Hadithi et al. in 15,3% der Fälle eine positive Zöliakie-Serologie, welche die Bestimmung von Anti-Gliadin-Antikörpern, Anti-Endomysium-Antikörpern und Gewebstransglutaminase-Antikörpern umfasste, wobei sich positive tTG-IgA-Ak in 7,6% der Fälle ergaben (218). Die Arbeitsgruppe stellte letztlich bei 4,8 % der HT-Patienten histologisch anhand duodener Biopsien die Diagnose einer Zöliakie (218).

Da HT-Patienten mit vorbekannter Zöliakie nicht für die Studie rekrutiert wurden, ist es nicht verwunderlich, dass sich nur bei einer HT-Patientin erhöhte Transglutaminase-Antikörper fanden. Die Patientin wurde sodann aus der Studie ausgeschlossen. Da in der Kontrollgruppe ebenfalls keine Personen mit der Diagnose einer Zöliakie teilnehmen durften, ist es infolge dieses Ausschlusskriterium nachvollziehbar, dass erhöhte Transglutaminase-Antikörper bei keiner Kontrollperson detektierbar waren. Interessanterweise fand sich unter den HT-Patienten ein IgA-Mangel häufiger als im Kontrollkollektiv, jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.6. Antiparietalzell-Autoantikörper

Bei 11,1% der untersuchten HT-Patienten waren Parietalzellautoantikörper nachweisbar. Bei HT-Patienten treten zirkulierende Antiparietalzell-Autoantikörper und die hiermit assoziierte autoimmune Gastritis sowie die perniziöse Anämie mit einer erhöhten Prävalenz auf (219, 220). Die Prävalenz von Parietalzellautoantikörpern bei Patienten mit autoimmuner Thyreoiditis wurde in einer umfangreichen Studie von Checchi et al. mit 29,7% bis 29,8% beziffert (219), womit die eigenen Daten niedriger liegen.

4. Diskussion

4.7. Allgemeine Studiengruppencharakteristika

4.7.1. Alter, Geschlecht und Rekrutierung

Sowohl die Geschlechterverteilung, als auch das durchschnittliche Alter der Probanden, wurden als potentielle Einflussfaktoren betrachtet:

Rao et al. (221) demonstrierten, dass mit zunehmendem Alter, am Ehesten infolge einer altersbedingten verminderten Laktaseaktivität (221), die Prävalenz der Laktosemalassimilation zunimmt.

Entsprechend der Studien von (3) Mishkin et al. sowie von Szilagyi et al. (171) könnte das weibliche Geschlecht zu einer geringeren Fruktose- und Sorbitolresorptionskapazität prädisponieren. Eine Laktosemalassimilation trat hingegen im untersuchten Kollektiv von Mishkin et al. signifikant häufiger bei männlichen Probanden auf (3).

Zur Vermeidung derartiger Störfaktoren wurde daher das Kontrollkollektiv hinsichtlich des Alters und des Geschlechts an die Fallgruppe angepasst, sodass diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven nachweisbar war.

Das durchschnittliche Alter der Fallgruppe mit 45 Jahren und der Kontrollgruppe mit 41 Jahren entsprach einem mittleren Lebensalter. Da die Autoimmune Thyreoiditis vom Typ Hashimoto bei Frauen häufiger als bei Männern auftritt (110, 111), spiegelte sich dies auch in der Geschlechterverteilung der Fallgruppe wieder, welche sich zu 95,5% aus Frauen zusammensetzte. Dies deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren, welche ein Geschlechterverhältnis von 8-9:1 (w:m) (110), beziehungsweise von 8-10:1 (w:m) (14), anführen.

Da die Rekrutierung nicht auf Zufallsstichproben, sondern auf der Basis eines gezielten Aufrufs beruhte, ließ sich ein hierdurch bedingter Selektionsfehler nicht vermeiden. Es ist möglich, dass sich hierdurch gleichermaßen für die Kontroll- und die Fallgruppe vermehrt Menschen mit gastrointestinalen Symptomen interessierten. Folglich ist es möglich, dass die Häufigkeit der Kohlenhydratmalassimilation sowohl in der gesunden

4. Diskussion

Allgemeinbevölkerung, als auch unter HT-Patienten insgesamt etwas niedriger liegt als in der vorliegenden Studie ermittelt. Das Studiendesign einer Fall-Kontroll-Studie wurde gewählt, um jenen möglichen Selektionsfehler durch den Vergleich beider Studiengruppen auszugleichen.

4.7.2. H₂-Nonproducer-Ausschluss

Ein wesentliches Ausschlusskriterium stellte der H₂-Nonproducer-Status dar, da die Diagnostik mittels des H₂-Atemtestes bei diesen Probanden zu falsch negativen Ergebnissen führen kann (84, 222, 223). Eine mangelnde H₂-Exkretion wird von vielen Autoren hauptsächlich als Folge eines vermehrten Verbrauchs des im Intestinum entstandenen Wasserstoffs durch intestinale bakterielle Reaktionen, beispielsweise in der Form einer vermehrten Methanproduktion, betrachtet (84, 85, 141, 224). Eine reduzierte intestinale Wasserstoffproduktion kann ebenfalls ursächlich für einen H₂-Non-producer-Status sein (85). Faktoren, welche die bakterielle Flora des Kolons beeinflussen, haben auch das Potential die Testergebnisse des H₂-Atemtestes zu verändern (134). Iatrogene Faktoren für einen H₂-non-producer-Status sind unter anderem eine vorausgegangene Therapie mit Antibiotika (85, 222, 225), oder vorhergehende Abführmaßnahmen, beispielsweise im Vorfeld einer Endoskopie (85, 222). In diesem Falle spielt eine Reduktion der Wasserstoff produzierenden Bakterien die ursächliche Rolle für die verminderte Wasserstoffexkretion (2, 225).

Die zur Abklärung des H₂-Non-producer-Status verwendete Laktulosemenge von 20 g (2, 141) sowie der cut-off-Wert von 20ppm (142) orientieren sich an bereits existierenden Studien anderer Arbeitsgruppen. Die insgesamt drei detektierten H₂-Nonproducer wurden aus der Studie ausgeschlossen und bezifferten 3,49% des ursprünglichen Studienkollektivs. Dieser Befund liegt im Rahmen der Beobachtungen anderer Autoren, welche, je nach Versuchsaufbau, den Anteil an H₂-non-producern, beziehungsweise an Probanden mit einer erniedrigten H₂-Exkretion, mit 2 - 43% (85, 141, 142, 222) beziffern.

Es ist anzunehmen, dass der Anteil an H₂-Nonproducern im Vergleich zum gesamten Studienkollektiv deshalb so niedrig ist, weil im Vorfeld der Studienteilnahme anhand

4. Diskussion

der definierten Arbeitsvorschriften sicher gestellt wurde, dass die bereits erörterten Einflussfaktoren, welche zu einer Beeinträchtigung des H₂-Atemtests führen könnten, konsequent vermieden wurden.

5. Résumé

5. Résumé

Kohlenhydrate, im Besonderen Zuckerstoffe (36) wie Saccharose (39) oder Laktose (40) und Zuckeraustauschstoffe wie Fruktose (36) oder Sorbitol (37, 38), kennzeichnen die Ernährung der Gegenwart (36-38). Der heute zu beobachtende hohe Konsum an Zuckerstoffen und Zuckeraustauschstoffen stellt ein neuzeitliches Phänomen dar (36, 41). Ihre industrielle Verwendung und ihr allgemeiner Konsum verzeichneten in Ländern der westlichen Welt über die letzten Jahrzehnte hinweg insgesamt eine rasante Steigerung (36, 39, 40, 226).

Übersteigt die Zufuhr eines Kohlenhydrats die Kapazität des Intestinums zur Assimilation, so resultiert hieraus eine Kohlenhydratmalassimilation (81, 82). Insbesondere die Assimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol unterliegt intra- und interindividuellen Limitationen, womit diese in der Genese von Malassimilationssyndromen eine zentrale Rolle spielen (24, 26, 63, 81).

Die autoimmune Thyreoiditis nach Hashimoto ist eine häufig anzutreffende Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (14, 123, 124) für welche Hinweise einer steigenden Inzidenz existieren (10, 17, 18).

Die Hashimotothyreoiditis (HT) stellt eine der häufigsten endokrinologischen Entitäten, eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen eines Organs (7, 8) und die häufigste Ursache der Hypothyreose (9, 10) dar. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz und Inzidenz der autoimmunen Thyreoiditis wird diese durch manche Autoren bereits als „Volkskrankheit“ (14) bezeichnet. Für die Hashimotothyreoiditis existieren nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft keine kausalen Therapieoptionen (1, 4-6).

Bei der Hashimotothyreoiditis wurden gastrointestinale Beschwerden bislang vornehmlich mit dem Zustand der Dysthyreose assoziiert (19). In einer internistischen Praxis (Praxis Frau Dr. med. I. Heckl, Bad Homburg) wurde jedoch beobachtet, dass die gastrointestinalen Symptome von HT-Patienten trotz verifizierter Euthyreose persistierten. Die in jener internistischen Praxis durchgeführte weitere Diagnostik wies

5. Résumé

auf eine Häufung der Kohlenhydratmalassimilation bei HT-Patienten hin. Infolge einer konstanten Umstellung der Ernährungsweise normalisierten sich regelhaft das Befinden der Patienten sowie die sonographischen, die serologischen und die laborchemischen Marker der HT, sodass hierbei das Vorliegen einer Kausalitätskette empirisch vermutet wurde.

Zur Ergründung des beobachteten Zusammenhangs zwischen der Hashimotothyreoiditis und der Kohlenhydratmalassimilation, wurde die vorliegende prospektive Studie initiiert. Hierin sollte zunächst der Nachweis geführt werden, ob eine Kohlenhydratmalassimilation tatsächlich bei euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger anzutreffen ist. Hierfür wurden alltägliche Mengen der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose, Sorbitol oder Glukose verabreicht. Des Weiteren wurde untersucht, ob euthyreote HT-Patienten nach der Verabreichung alltäglicher Kohlenhydratmengen häufiger über gastrointestinale Symptome während der Testdurchführung berichten würden. Zudem galt es zu klären, ob gastrointestinale Symptome auch im Alltagsleben der euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger bestehen. Letztlich sollte ermittelt werden, ob sich das Konsumverhalten der HT-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der durchschnittlichen Aufnahme der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol unterscheidet.

45 euthyreote HT-Patienten und 38 schilddrüsengesunde Kontrollpersonen wurden in einem unizentrischen Fall-Kontroll-Studiendesign auf das Vorliegen einer Kohlenhydratmalassimilation mittels des Wasserstoffatemtests (H₂-Atemtest) untersucht. Alle Probanden unterliefen einem Fruktose-H₂-Atemtest sowie einem Laktose-H₂-Atemtest inklusive einer kapillären Blutglukosemessung. Wurde eine Fruktosemalassimilation diagnostiziert, so erfolgte ein Glukose-H₂-Atemtest zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes. War keine Fruktosemalassimilation nachweisbar, so wurde ein H₂-Atemtest mit Sorbitol durchgeführt. Während der Testdurchführung wurde das Auftreten gastrointestinaler Symptome dokumentiert. Mittels gesonderter Symptomfragebögen sollte ergründet werden, ob die Probanden auch im Alltagsleben unter gastrointestinalen Symptomen leiden. Der durchschnittliche Konsum an Laktose, freier Fruktose und Sorbitol im

5. Résumé

Vergleich der Studienkollektive sollte mittels semiquantitativer Ernährungsfragebögen objektiviert werden. Des Weiteren erfolgte die Messung von Schilddrüsenhormonen, Schilddrüsenautoantikörpern, Gewebstransglutaminase-Antikörpern und Antiparietalzell-Autoantikörpern.

Die Diagnose einer Kohlenhydratmalassimilation konnte unter den euthyreoten HT-Patienten im Vergleich zu den schilddrüsenegesunden Kontrollpersonen signifikant häufiger gestellt werden. Eine Fruktosemalassimilation lag bei den HT-Patienten mit 48,9% signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe, in welcher lediglich 26,3% der Probanden eine Malassimilation jenes Kohlenhydrats aufgewiesen hatten ($p=0,035$). Eine Laktosemalassimilation war bei den HT-Patienten mit 42,2% signifikant häufiger nachzuweisen als im Kontrollkollektiv, in welchem die Laktosemalassimilation bei 21,1% der Probanden diagnostiziert wurde ($p=0,04$). Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation bei 73,3% der HT-Patienten und bei 42,1% der Kontrollgruppenprobanden vorlag. Folglich war eine vollständige intestinale Assimilation beider Kohlenhydrate nur bei 26,7% der Fallgruppe, jedoch bei 57,9% der Kontrollgruppe gegeben ($p=0,004$). Zwischen den beiden Studienkollektiven ließ sich kein relevanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines positiven Glukose-H₂-Atemtestes ausmachen.

Hinsichtlich der Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation kam, entgegen der in der internistischen Praxis gemachten Beobachtungen, kein statistisch signifikanter Unterschied zur Darstellung. Bei der Interpretation gilt es zu berücksichtigen, dass die Sorbitolmalassimilation sowohl im Kontroll-, als auch im Fallkollektiv mit 53,6%, beziehungsweise mit 54,5%, eine grundsätzlich hohe Prävalenz aufgewiesen hatte. Um mögliche statistisch relevante Unterschiede in der Häufigkeit der Sorbitolmalassimilation zwischen beiden Kollektiven aufzeigen zu können, wäre eine größere Fallzahl von Nöten gewesen.

Die Analyse der Ernährungsfragebögen ergab einen für beide Kollektive vergleichbaren durchschnittlichen Konsum an Laktose, freier Fruktose und Sorbitol. Bei der

5. Résumé

Interpretation jener Ergebnisse gilt es zu bedenken, dass Studien zur Erfassung des durchschnittlichen Ernährungsverhaltens eines Kollektivs hohe Fallzahlen benötigen. Einzig anhand großer Ernährungsstudien, ähnlich der Nurses-Health-Study, könnten mögliche Differenzen im Konsumverhalten von HT-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ermittelt werden. Die hier beschriebenen Ergebnisse zum durchschnittlichen Konsum von Fruktose, Laktose und Sorbitol können somit lediglich eine erste Annäherung an die tatsächlichen Werte darstellen.

Gastrointestinale Symptome wurden während des Laktose-H₂-Atemtests sowie während des Fruktose-H₂-Atemtests jeweils in der Fallgruppe signifikant häufiger berichtet als in der Kontrollgruppe.

In Bezug auf das Alltagsleben schilderten die euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger unter den folgenden Symptomen zu leiden: Weicher Stuhlgang, Oberbauchschmerzen, Meteorismus, laute Darmgeräusche, „Kugelbauch“, Sodbrennen, Schleimauflagerungen des Stuhlgangs, Obstipation, Müdigkeit, postprandiale Kraftlosigkeit, Depressionen, Heißhunger auf Süßes, Migräne, Konzentrationsmangel und eine vermehrte Infektanfälligkeit.

Es stellte sich die Frage nach der Kausalität des hier erstmalig beschriebenen Zusammenhangs zwischen der Kohlenhydratmalassimilation und der Hashimotothyreoiditis. Es steht zur Diskussion, ob die Kohlenhydratmalassimilation eine Folge oder eine Ursache der Hashimotothyreoiditis darstellen könnte. Hierfür existieren verschiedene Erklärungsansätze:

Bei inflammatorischen Erkrankungen und in der Gegenwart inflammatorischer Zytokine ist die GLUT5-Expression im Tiermodell vermindert (165-169). Das signifikant häufige Auftreten der Fruktosemalassimilation bei HT-Patienten könnte somit einerseits über eine Reduktion des intestinalen Fruktosetransporters GLUT5 als Folge des im Rahmen des Autoimmunprozesses vorhandenen inflammatorischen Geschehens erklärt werden. Um diese Hypothese zu testen wurde das Studienkollektiv der HT-Patienten anhand der Höhe der Schilddrüsenautoantikörpertiter in zwei Subkollektive untergliedert. Es wird angenommen, dass die Höhe des Schilddrüsenautoantikörpertiters mit der Aktivität des

5. Résumé

Autoimmungeschehens der Hashimotothyreoiditis korreliert (118, 119). Statistisch ließen sich jedoch zwischen den beiden entsprechend der Schilddrüsenautoantikörpertiter gebildeten Fallgruppensubkollektiven keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Fruktose- oder einer Laktosemalassimilation erkennen.

In den Überlegungen zur Kausalitätskette zwischen der Kohlenhydratmalassimilation und der Hashimotothyreoiditis wurden die von Sasso et al. (178) bei HT-Patienten dokumentierten intestinalen Alterationen als potentielles Verbindungsglied in Betracht gezogen. So hatten Sasso et al. konstatiert, dass die Hashimotothyreoiditis mit einer Beeinträchtigung der intestinalen Funktion und elektronenmikroskopisch mit einer Veränderung der ultrastrukturellen Enterozytenmorphologie assoziiert sei (178). Sasso et al. hielten es hierbei für möglich, dass jene intestinalen Alterationen eine Rolle in der Pathogenese der Hashimotothyreoiditis spielen könnten (178).

Zur Pathogenese der autoimmunen Thyreoiditis existieren in der Literatur vielfältige Erklärungsmodelle, in welchen nicht nur genetische, sondern auch endogene sowie Umweltfaktoren angeführt werden (7, 14, 120). In der vorliegenden Dissertation konnte ein Zusammenhang zwischen der Kohlenhydratmalassimilation und der Hashimotothyreoiditis nachgewiesen werden.

Weitere Studien sollten klären, ob aus den durch Sasso et al. bei HT-Patienten aufgezeigten ultrastrukturellen Alterationen der Enterozytenmorphologie (178) eine Verminderung der Resorptionsoberfläche beziehungsweise eine Reduktion der Bürstensaumenzyme im Allgemeinen resultiert. So könnte einerseits die Kohlenhydratmalassimilation als Folge der durch Sasso et al. (178) bei HT-Patienten demonstrierten Enteropathie entstanden sein.

Andererseits lag die erhöhte Prävalenz der Fruktose- und der Laktosemalassimilation bei den HT-Patienten statistisch unabhängig voneinander vor. Anamnestisch berichteten viele der HT-Patienten bereits seit ihrer Kindheit unter den Symptomen der Kohlenhydratmalassimilation gelitten zu haben. Hypothetisch könnten die HT-Patienten bereits vor der Entwicklung der Hashimotothyreoiditis eine

5. Résumé

Kohlenhydratmalassimilation aufgewiesen haben. Die durch Sasso et al. dokumentierten Alterationen der ultrastrukturellen Enterozytenmorphologie und der intestinalen Funktion (178) könnten hypothetisch die Folge, beziehungsweise das Begleitphänomen einer chronischen Kohlenhydratmalassimilation verkörpern. Die Kohlenhydratmalassimilation wurde in der Literatur bereits mit diversen pathologischen Folge- und Mangelzuständen assoziiert (29-35). In der Ätiologie der autoimmunen Thyreoiditis spielen nicht-genetische Faktoren eine wichtige Rolle (121, 122). Es ist hypothetisch denkbar, dass die Kohlenhydratmalassimilation über eine Beeinflussung der intestinalen Morphologie und Funktion, beziehungsweise über eine Beeinträchtigung der Resorption relevanter Spurenelemente, Mineralien und Vitamine, die Genese von Autoimmunität mit bedingen könnte. In diesem Sinne könnte die Kohlenhydratmalassimilation einen neuen Risikofaktor für die Entstehung von Autoimmunität im Allgemeinen und für die Hashimotothyreoiditis im Speziellen darstellen.

Die Kohlenhydratmalassimilation kann auch bei gesunden Menschen entstehen, wenn die individuelle Kapazität des Dünndarms zur Kohlenhydratassimilation überschritten wird (26, 63, 71, 81, 97). Da die Kohlenhydratmalassimilation prinzipiell einer diätetischen Intervention zugänglich ist, bestünde somit hypothetisch das Potenzial zur Primärprävention oder sogar zur Beeinflussung des Verlaufs der autoimmunen Thyreoiditis.

Die Kohlenhydratmalassimilation verkörpert einen neuen, sowohl klinisch, als auch potentiell pathogenetisch relevanten Aspekt der Hashimotothyreoiditis. Besonders vor dem Hintergrund des hohen Konsums und verbreiteten industriellen Einsatzes der Kohlenhydrate Fruktose (36, 44, 45), Laktose (53) und Sorbitol (37) in der Welt erschließt sich die große gesundheitliche Relevanz dieser Thematik.

Es sollte mittels weiterer Studien ergründet werden, ob die Kohlenhydratmalassimilation eine Folge oder eine Ursache der Hashimotothyreoiditis darstellt.

6. Zusammenfassung

6. Zusammenfassung

Die autoimmune Thyreoiditis nach Hashimoto stellt aktuell eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen eines Organs und die häufigste Ursache der Hypothyreose dar. Die Hashimothyreoiditis (HT) weist eine hohe Prävalenz und Inzidenz auf. Es existieren Hinweise, dass die Inzidenz der HT aus noch nicht geklärten Gründen gestiegen sein könnte.

Die Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol werden in der Lebensmittelproduktion umfassend eingesetzt. Insbesondere die industrielle Verwendung sowie der weltweite Konsum von Fruktose und Laktose unterlagen in den letzten Jahrzehnten einer rasanten Steigerung, obwohl ein hoher Prozentsatz der Bevölkerung zur Malassimilation jener Kohlenhydrate prädisponiert ist.

In einer internistischen Praxis (Praxis Frau Dr. med. I. Heckl, Bad Homburg) zeigte sich, dass HT-Patienten trotz verifizierter Euthyreose vermehrt über gastrointestinale Symptome berichteten. Unter anderem wurden eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarmes und eine Zöliakie ausgeschlossen. In der weiteren Abklärung durch die Praxis Dr. I. Heckl wurde eine deutliche Häufung der Malassimilation der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose oder Sorbitol unter euthyreoten HT-Patienten ersichtlich. In Abhängigkeit von einer konsequenten Nahrungsumstellung normalisierten sich regelmäßig das Befinden der Patienten sowie die sonographischen, die serologischen und die laborchemischen Marker der HT, sodass man einen ursächlichen Zusammenhang empirisch vermuten konnte.

Im Rahmen einer prospektiven Studie sollte dieser neu beobachtete Zusammenhang zwischen der HT und der Kohlenhydratmalassimilation in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg untersucht werden.

In einem unizentrischen Fall-Kontroll-Studiendesign wurden 45 euthyreote HT-Patienten und 38 schilddrüsengesunde Kontrollpersonen auf das Vorliegen einer Kohlenhydratmalassimilation mittels des Wasserstoffatemtests (H₂-Atemtest)

6. Zusammenfassung

untersucht. Alle Probanden erhielten einen Fruktose-H₂-Atemtest sowie einen Laktose-H₂-Atemtest inklusive einer kapillären Blutglukosemessung. Im Falle eines positiven Ergebnisses des Fruktose-H₂-Atemtests wurde ein Glukose-H₂-Atemtest zum Ausschluss einer bakteriellen Fehlbesiedelung des Dünndarmes durchgeführt. Lieferte der Fruktose-H₂-Atemtest ein negatives Ergebnis, so folgte ein H₂-Atemtest mit Sorbitol. Das Auftreten gastrointestinaler Symptome während der Testdurchführung wurde dokumentiert. Symptomfragebögen und semiquantitative Ernährungsfragebögen im retrospektiven Design dienten der Erfassung alltäglicher Symptome und Ernährungsgewohnheiten. Blutproben dienten der Messung von Schilddrüsenhormonen, Schilddrüsenautoantikörpern, Gewebstransglutaminase-Antikörpern und Antiparietalzell-Autoantikörpern.

Unter den euthyreoten HT-Patienten konnte ein signifikant häufigeres Auftreten der Fruktose- sowie der Laktosemalassimilation im Vergleich zu den schilddrüsengesunden Kontrollpersonen demonstriert werden. Die Fruktosemalassimilation wurde bei den HT-Patienten mit 48,9% signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe nachgewiesen ($p=0,035$). Im Kontrollgruppenkollektiv hatte eine Fruktosemalassimilation lediglich bei 26,3% der Probanden bestanden. Eine Laktosemalassimilation wurde bei den HT-Patienten mit 42,2% signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv diagnostiziert, welches in 21,1% der Fälle eine Laktosemalassimilation aufwies ($p=0,04$). Insgesamt lag eine Fruktose- und / oder Laktosemalassimilation bei 73,3% der HT-Patienten und bei 42,1% der Kontrollgruppenprobanden vor. Somit vertrugen nur 26,7% der Fallgruppe, jedoch 57,9% der Kontrollgruppe beide Kohlenhydrate ($p=0,004$). Hinsichtlich der Prävalenz der Sorbitolmalassimilation oder eines positiven Glukose-H₂-Atemtestes kam kein signifikanter Unterschied zur Darstellung. Die Auswertung der Ernährungsfragebögen zeigte für beide Kollektive eine vergleichbare durchschnittliche Konsummenge der jeweiligen Kohlenhydrate auf.

Gastrointestinale Symptome waren während des Laktose-H₂-Atemtests sowie während des Fruktose-H₂-Atemtests jeweils in der Fallgruppe signifikant häufiger anzutreffen als in der Kontrollgruppe. Auch im Hinblick auf das Alltagsleben beschrieben die euthyreoten HT-Patienten signifikant häufiger unter den folgenden Symptomen zu

6. Zusammenfassung

leiden: Weicher Stuhlgang, Oberbauchschmerzen, Meteorismus, laute Darmgeräusche, „Kugelbauch“, Sodbrennen, Schleimauflagerungen des Stuhlgangs, Obstipation, Müdigkeit, postprandiale Kraftlosigkeit, Depressionen, Heißhunger auf Süßes, Migräne, Konzentrationsmangel und eine vermehrte Infektanfälligkeit.

Zur Kausalität des hier erstmals beschriebenen Zusammenhangs existieren mehrere Hypothesen. Die Einteilung der HT-Patienten gemäß ihrer Schilddrüsenautoantikörpertiter in Subkollektive ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss der Aktivität des Autoimmungeschehens auf die Häufigkeit der Kohlenhydratmalassimilation. Es steht zur Diskussion, ob die HT zur Entstehung einer Kohlenhydratmalassimilation führen, oder ob eine vorbestehende Kohlenhydratmalassimilation, im Sinne eines neu identifizierten Risikofaktors, zur Genese einer HT prädisponieren könnte.

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig eine signifikante Häufung der Kohlenhydratmalassimilation bei euthyreoten HT-Patienten aufgezeigt werden. Vor dem Hintergrund der weitreichenden lebensmittelindustriellen Verwendung und des hohen Konsums der Kohlenhydrate Fruktose, Laktose und Sorbitol sowie der hohen Prävalenz und Inzidenz der HT, ergibt sich eine hohe Relevanz des hier nachgewiesenen Zusammenhangs. In der differenzialdiagnostischen Abklärung gastrointestinaler Beschwerden bei euthyreoten HT-Patienten nimmt die hier beschriebene Assoziation zwischen der HT und der Kohlenhydratmalassimilation einen besonderen Stellenwert ein. Die Kohlenhydratmalassimilation verkörpert einen neuen, sowohl klinisch, als auch potentiell pathogenetisch relevanten Aspekt der Hashimotothyreoiditis.

7. Anhang

7. Anhang

Lebensmittel	Quellenangabe
Brot (Bräunungsmittel)	(22) (40)
Wurstwaren	(22)
Süßwaren	(22)
Softdrinks	(40)
Lager-Bier	(40)
Medikamente (u.a. als Füllstoff)	(95) (40)

Tab. 16: Ausgewählte Beispiele für den Einsatz von Laktose in der Lebensmittelindustrie.

Pro 100g essbarem Anteil	Fruktose (g)	Glukose (g)	Sorbitol (g)
Äpfel	6-8	1-4	0,2-1,0
Birnen	5-9	1-2	1,2-3,5
Bananen	2-4	3-6	
Kirschen	5-7	5-7	1,4-2,1
Erdbeeren	1-3	1-3	<0,1
Trauben	5-7	5-7	0,2
Pflaumen	1-4	2-5	0,3-2,8
Apfelsaft	6-8	1-4	0,3-1,0
Birnensaft	5-9	1-2	1,1-2,6
Orangensaft	2-6	2-6	
Honig	41	34	
Spargel	1,4	1,0	
Bohnen	1-1,5	0,5-1	

Tab. 17: Fruktose-, Glukose- und Sorbitolgehalt von Obst, Gemüse und Honig.
Daten und Tabelle nach Rumessen et al. (38).

7. Anhang

Lebensmittel	Quellenangabe	
Erfrischungsgetränke	(57)	
Joghurts		
Quarkspeisen		
Pudding		
Kakaogetränke		
Marmeladen		
Konfitüren		
Backwaren		
Desserts		
Speiseeis		
Pralinen		
Schokolade		
Bonbons		
Obsterzeugnisse		
tiefgefrorenes Obst		
Kompott		
Obstkonserven		
tomatenmarkhaltige Erzeugnisse		
Suppen		(62)
„Fast food“		(227)
sogenannte „Kalorien-reduzierte“ Produkte		

Tab. 18: Ausgewählte Beispiele für den Einsatz von Fruktose und Fruktose-haltigen Sirupen in der Lebensmittelindustrie.

7. Anhang

	Lebensmittel	Quellenangabe
	Backwaren	(66)
	Mayonnaisen	(70)
	Saucen	
	Marzipan	
	Schaumzuckerwaren	
	Gummisüßwaren	
	Speiseeis	
	„zuckerfreie“ Süßigkeiten	
	Süßigkeiten	(38)
	Bonbons	(3)
	Dragees	(229)
	Kaugummi	(38, 69)
Medikamente und medizinische Produkte	Tabletten	(3, 38, 63, 72)
	Kapseln	
	Sirupe	
	Trinklösungen	
	Tropfen, Suspensionen	
	Mundwasser	
	Zahnpasta	
	hustenstillende Medikamente	
	osmotisches Laxans	
	Tab. 19: Ausgewählte Beispiele für den Einsatz von Sorbitol in der Lebensmittelindustrie	

7. Anhang

	Sorbitol g/100g essbare Portion	Überschüssige Fruktose g/100g essbare Portion
<i>Natürlich vorkommende Lebensmittel</i>		
Apfel	0,2 – 1,0	2 - 7
Kirsche	1,4 – 2,1	
Pfirsich	0,2 – 1,3	
Traube	1,2 – 3,5	3 - 8
Pflaume	0,3 – 2,8	
Backpflaume	9,4 – 18,8	
schwarze Johannisbeere		0 - 2
Melone		0 - 3
Bonen		0 - 1
Honig		7
<i>„Diätetische“ Lebensmittel</i>		
Marmeladen	bis 60,0	bis 4,5
Schokolade	bis 33	bis 42,4
Hartnougat		bis 30,3
Kaugummi	1,3 – 2,2	
Minzbonbon	1,7 – 2,0	
Cola-Getränk		bis 6,0
Zitronen- / Orangengetränk		bis 5,6
Flüssige Medikation (gesüsst) g/5ml	2,5 – 3,5	
Tab. 20: Sorbitolgehalt und Fruktoseüberschuss gegenüber Glukose in ausgewählten Lebensmitteln und flüssigen Medikationen. Modifizierte Tabelle aus (3).		

7. Anhang



Fragebogen

Bitte kreuzen Sie an, welche von den aufgezählten Symptomen Sie haben:

Symptome	Zutreffende Beschwerden - Bitte ankreuzen-	Bemerkungen	Zeitpunkt? <u>Vor/ od. nach der</u> Schilddrüsen- erkrankung?	
			<u>Vorher</u>	<u>Nachher</u>
Manchmal weicher Stuhlgang (z.B. nach dem Essen)? Wie häufig?				
Blähungen				
Aufstoßen				
Kugelbauch				
Häufig Bauchschmerzen rechter / linker Oberbauch.				
Mundgeruch				
Laute Darmgeräusche				
Schleimauflagerung Stuhl				
Verstopfung				
Müdigkeit				
Kraftlosigkeit nach dem Essen				
Sodbrennen				
Depressionen				
Migräne				
Konzentrationsmangel				
Heißhunger auf Süßes				
Wasseransammlung im Körper				
Glutenunverträglichkeit/ Sprue/ Zöliakie				
Milchunverträglichkeit				
Infektanfälligkeit				
Zungenbrennen				
Blutarmut				
Blasse Haut				
Roter Kopf oder verstopfte Nase nach Alkoholgenuss?				
Migräne oder einfacher Kopf- schmerz nach Alkohol?				
Krankhafte Blutwerte bekannt?				
Atemnot ohne körperliche Belastung				
<u>Unverträglichkeit bestimmter Speisen? Welche?</u>				

Bisher bekannte Diagnosen:

Bisherige Medikamente:

Abb. 30: Symptomfragebogen Hashimotothyreoiditis-Patienten

7. Anhang



Name: _____

Geburtsdatum: _____

Symptomfragebogen

Bitte kreuzen Sie an, welche von den aufgezählten Symptomen Sie haben:

Symptome	Zutreffende Beschwerden - Bitte ankreuzen-	Bemerkungen
Manchmal weicher Stuhlgang (z.B. nach dem Essen)? Wie häufig?		
Blähungen		
Aufstoßen		
Kugelbauch		
Häufig Bauchschmerzen rechter/ linker Oberbauch.		
Mundgeruch		
Laute Darmgeräusche		
Schleimauflagerung Stuhl		
Verstopfung		
Müdigkeit		
Kraftlosigkeit nach dem Essen		
Sodbrennen		
Depressionen		
Migräne		
Konzentrationsmangel		
Heißhunger auf Süßes		
Wasseransammlung im Körper		
Glutenunverträglichkeit/ Sprue/ Zöliakie		
Milchunverträglichkeit		
Infektanfälligkeit		
Zungenbrennen		
Blutarmut		
Blasse Haut		
Roter Kopf oder verstopfte Nase nach Alkoholgenuss?		
Migräne oder einfacher Kopf- schmerz nach Alkohol?		
Krankhafte Blutwerte bekannt?		
Atemnot ohne körperliche Belastung		
Unverträglichkeit bestimmter Speisen? Welche?		

Bisher bekannte Diagnosen:

Bisherige Medikamente:

Abb. 31: Symptomfragebogen Kontrollgruppe

7. Anhang

23. (continued) For each food listed, fill in the circle indicating how often on average you have used the amount specified during the past year.

Please try to average your seasonal use of foods over the entire year. For example, if a food such as cantaloupe is eaten 4 times a week during the approximate 3 months that it is in season, then the average use would be once per week.

FRUITS		Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
Raisins (1 oz. or small pack) or grapes (1/2 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Prunes or dried plums (6 prunes or 1/4 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Prune juice (small glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Bananas (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Cantaloupe (1/4 melon)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Avocado (1/2 fruit or 1/2 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Fresh apples or pears (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Apple juice or cider (small glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Oranges (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Orange juice (small glass)	Calcium fortified	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
	Regular (not calcium fortified)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Grapefruit (1/2) or grapefruit juice (small glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Other fruit juices (small glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Strawberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Blueberries, fresh, frozen or canned (1/2 cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Peaches or plums (1 fresh or 1/2 cup canned)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Apricots (1 fresh, 1/2 cup canned or 5 dried)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>					

BEVERAGES		Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day
CARBONATED BEVERAGES Consider the serving size as 1 glass, bottle or can for these carbonated beverages.	Low-Calorie (sugar-free) types	Low-calorie beverage with caffeine, e.g., Diet Coke, Diet Mt. Dew		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other low-cal bev. without caffeine, e.g., Diet 7-Up		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Regular types (not sugar-free)	Carbonated beverage with caffeine & sugar, e.g., Coke, Pepsi, Mt. Dew, Dr. Pepper		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Other carbonated beverage with sugar, e.g., 7-Up, Root Beer, Ginger Ale, Caffeine-Free Coke		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTHER BEVERAGES		Other sugared beverages: Punch, lemonade, sports drinks, or sugared ice tea (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Beer, regular (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Light Beer, e.g., Bud Light (1 glass, bottle, can)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Red wine (5 oz. glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		White wine (5 oz. glass)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Liquor, e.g., vodka, gin, etc. (1 drink or shot)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Water: bottled, sparkling, or tap (8 oz. cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Herbal tea or decaffeinated tea (8 oz. cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Tea with caffeine (8 oz. cup), including green tea		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Decaffeinated coffee (8 oz. cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Coffee with caffeine (8 oz. cup)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Dairy coffee drink (hot/cold) e.g., Cappuccino (16 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

7. Anhang

SWEETS, BAKED GOODS, MISCELLANEOUS		Never, or less than once per month	1-3 per month	1 per week	2-4 per week	5-6 per week	1 per day	2-3 per day	4-5 per day	6+ per day	
Milk chocolate (bar or pack), e.g., Hershey's, M&M's		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dark chocolate, e.g., Hershey's Dark or Dove Dark		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy bars, e.g., Snickers, Milky Way, Reeses		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Candy without chocolate (1 oz.)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cookies (1) or Brownies (1)	Fat free or reduced fat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Other ready made	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Home baked	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doughnuts (1)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cake, homemade or ready made (slice)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pie, homemade or ready made (slice)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jams, jellies, preserves, syrup, or honey (1 Tbs)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peanut butter (1 Tbs)		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> W	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abb. 32: Auszüge des Nurses' health study II Fragebogens aus dem Jahr 2007 (127), welcher dem Ernährungsfragebogen der vorliegenden Studie als Vorbild diente.



Universitätsklinikum Würzburg

Ernährungsfragebogen

Patientenname:

Sämtliche Angaben unterliegen der Schweigepflicht und werden nach Eingang in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin anonymisiert.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Angaben in Stück: (z.B. 2 Stück Bananen pro Woche) (z.B. 1 Orange pro Tag) (z.B. 2-4 Birnen pro Woche) (z.B. 2-4 Hamburger pro Woche) (z.B. 2-3 Süßstofftabletten pro Tag)	Nie, oder weniger als 1 Stück pro Monat	1-3 Stück Pro Monat	1 Stück Pro Woche	2-4 Stück Pro Woche	5-6 Stück Pro Woche	1 Stück Pro Tag	2-3 Stück Pro Tag	4-6 Stück Pro Tag	Mehr als 6 Stück pro Tag	Sie essen das Produkt <u>nur zu</u> <u>einer</u> <u>bestimmten</u> <u>Jahreszeit?</u> Wenn ja, bitte hier einen Buchstaben eintragen! S = Sommer H = Herbst W = Winter F = Frühling
Mandarinen										
Orangen										
Bananen („normale“ Größe)										
Apfel										
Zwetschgen										
Birnen										
Kiwi										
Mirabelle										
Tomaten, frisch										
Zitrone										
Zwiebeln – klein										
Kaugummi, „zuckerfrei“										
Kaugummi, nicht „zuckerfrei“										
Sahnebonbons										
Süßstofftablette (z.B. in den Café)										
Hamburger										
Müsliriegel										
Stück Riegel wie „Mars“ oder „Snickers“? Zutreffendes bitte hier angeben:										
Brötchen										
Vollkornbrot – wie viele Scheiben?										
Mischbrot / Toast – wie viele Scheiben?										
Schokoladenriegel -Vollmilch (100g)										
Schokoladenriegel mit Früchten oder Rosinen? (100g)										
Diätjoghurt-Becher										
Joghurt, ohne Früchte										
Fruchtjoghurt										
Milchreisbecher										
Kuchenstück mit Schokoladenbedeckung										
Kuchenstück mit Rosinen										
Apfelmuchen - Stück										
Fruchtkuchen – Stück allgemein										
Andere süße Backwaren? Welche? _____										

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Angaben in Stück:	Nie, oder weniger als 1 Stück pro Monat	1-3 Stück Pro Monat	1 Stück Pro Woche	2-4 Stück Pro Woche	5-6 Stück Pro Woche	1 Stück Pro Tag	2-3 Stück Pro Tag	4-6 Stück Pro Tag	Mehr als 6 Stück pro Tag	Sie essen das Produkt <u>nur zu einer bestimmten Jahreszeit?</u>
Nehmen Sie Vitamin-tabletten zu sich? Seit wann? _____ Welche? _____										
Essen Sie Lebensmittel mit Vitaminzusätzen? Seit wann? _____ Welche? _____										
Spurenelementtablette: Selen?										
Spurenelementtablette: Zink?										
Spurenelementtablette: Magnesium?										
Spurenelementtablette: Kalzium?										
Spurenelementtablette: Eisen?										

Angaben bitte in gestrichenen Teelöffeln: (Z.B. 2 Teelöffel Himbeermarmelade pro Tag) 	Nie, oder weniger als 1 mal pro Monat	1-3 Teelöffel Pro Monat	1 Teelöffel Pro Woche	2-4 Teelöffel Pro Woche	5-6 Teelöffel Pro Woche	1 Teelöffel Pro Tag	2-3 Teelöffel Pro Tag	4-6 Teelöffel Pro Tag	Mehr als 6 Teelöffel pro Tag	Sie essen das Produkt <u>nur zu einer bestimmten Jahreszeit?</u> Wenn ja, bitte hier einen Buchstaben eintragen! S = Sommer H = Herbst W = Winter F = Frühling
Marmelade										
Konfitüre										
Gelee										
Diabetikerbrotaufstrich										
Konfitüre/Marmelade mit Zuckeraustauschstoff oder Süßstoff										
Honig										
Ahornsirup										
Schokoladensirup										
Kondensmilch										
Würzflüssige (z.B. Zwiebelwürzflüssige)										

Sämtliche Angaben unterliegen der Schweigepflicht und werden nach Eingang in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin anonymisiert.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7. Anhang



„Normale“ Portionen (d.h. für Sie persönlich als normal empfundene Portionen) (z.B. einmal eine Portion Weintrauben pro Tag) (z.B. 2-3 mal Rosinenportionen pro Tag) (z.B. 1-3 mal Ananasportionen pro Monat)	Nie, oder weniger als 1 mal pro Monat	1-3 mal Pro Monat	1 mal Pro Woche	2-4 mal Pro Woche	5-6 Mal Pro Woche	1 Mal Pro Tag	2-3 Mal Pro Tag	4-6 Mal Pro Tag	Mehr als 6 mal pro Tag	Sie essen das Produkt <u>nur zu einer bestimmten Jahreszeit?</u> <u>Wenn ja, bitte hier einen Buchstaben eintragen!</u> S = Sommer H = Herbst W = Winter F = Frühling
Obst aus der Dose? Welches: _____ Wie oft?: _____										
Trockenobst? Welches: _____ Wie oft?: _____										
Rosinen										
Erdnüsse										
Studentenfutter mit Erdnüssen										
Heidelbeere										
Himbeere										
Erdbeere										
Kirsche										
Trauben										
Kohlrabi										
Kohl										
Tomatensoße / Ketchup										
Bohnen										
Linsen										
Sauerkraut										
Cornflakes										
Cornflakes mit Früchten										
Cornflakes mit Honig										
Früchtemüsli										
Lang haltbares Brot / Teigwaren										
Soja										
Sahne										
Kaffeisahne										
Joghurtsöße (z.B. auf den Salat)										
Eis am Stiel / Waffeleis										
Eis mit Früchten und Sahne										
Apfelmus										
Pudding										
Käse? (z.B. Hönnekäse, Frischkäse, Schmelzkäse, Molkekäse?) Sorte?: _____										
Verzehren Sie sogenannte zuckerfreie, bzw. „light“, bzw. „Diät“-Produkte, die nicht in diesem Fragebogen sind? Wenn ja, welche und wie oft?: _____										

Sämtliche Angaben unterliegen der Schweigepflicht und werden nach Eingang in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin anonymisiert.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!



Universitätsklinikum Würzburg

Getränke:	Angaben in Gläsern oder in kleinen Flaschen! (zutreffendes bitte jeweils ankreuzen:)	Angaben in kleinen Gläsern? 	Angaben in kleinen Flaschen? (d.h. Inhalt mindestens 333ml) 	Nie, oder weniger als 1 mal pro Monat	1-3 mal pro Monat	1 mal pro Woche	2-4 mal pro Woche	5-6 mal pro Woche	1 Mal pro Tag	2-3 Mal pro Tag	4-6 Mal pro Tag	Mehr als 6 mal pro Tag	Sie essen das Produkt nur zu einer bestimmten Jahreszeit? Wenn ja, bitte hier einen Buchstaben eintragen! S = Sommer H = Herbst W = Winter F = Frühling	
	Tomatensaft													
Apfelsaft														
Fruchtsaft allgemein														
Cola														
Anderer Softdrinks (z.B. Fanta, Sprite, Ginger ale...)														
Diät / „Light“-Softdrinks														
Welche? _____ Wie oft? _____														
Rosé-Wein														
Rotwein														
Weißwein														
Alkohol - allgemein														
Sherry, Brandy														
Bier														
Fruchtcocktail														
Milch														
Buttermilch														
Frucht-Dickmilch														

Sämtliche Angaben unterliegen der Schweigepflicht und werden nach Eingang in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin anonymisiert.
Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abb. 33: Ernährungsfragebogen

7. Anhang

Bezeichnung Ernährungsfragebogen	BLS-Code	BLS-Bezeichnung	Mengenangaben
Mandarinen	F606000	Mandarine	75g (=1 „Stück“)
Orangen	F603000	Orange / Apfelsine	125g (=1 „Stück“)
Bananen („normale“ Größe)	F503000	Banane	100g (=1 „Stück“)
Äpfel	F110000	Apfel	125g (=1 „Stück“)
Zwetschgen	F223000	Zwetschge	45g (=1 „Stück“)
Birnen	F130000	Birne	125g (=1 „Stück“)
Kiwi	F514000	Kiwi	75g (=1 „Stück“)
Mirabelle	F224000	Mirabelle	35g (=1 „Stück“)
Tomaten, frisch	G560000	Tomaten	50g (=1 „Stück“)
Zitrone	F601000	Zitrone	50g (=1 „Stück“)
Zwiebeln – klein	G480000	Zwiebeln	30g (=1 „Stück“)
Kaugummi, „zuckerfrei“	S391000	Kaugummi zuckerfrei	3g (=1 „Stück“)
Kaugummi, nicht „zuckerfrei“	S390000	Kaugummi	3g (=1 „Stück“)
Sahnebonbons	K.A.		
Süßstofftablette (z.B. in den Café)	S113000	Süßstoffe	1g (=1 „Stück“)
Hamburger	Y911060	Hamburger (6)	100g (=1 „Stück“)
Müsliriegel	S830000	Müsli-Riegel	60g (=1 „Stück“)
Stück Riegel wie „Mars®“ oder „Snickers®“?	S581000	Keksriegel überzogen mit Vollmilchschokolade	60g (=1 „Stück“)
Brötchen	B500000	Brötchen (allgemein)	45g (=1 „Stück“)
Vollkornbrot – wie viele Scheiben?	B101000	Vollkornbrot	50g (=1 „Stück“)
Mischbrot / Toast – wie viele Scheiben?	B304000	Weißbrot-Toastbrot	30g (=1 „Stück“)
Schokoladenriegel -Vollmilch	S582600	Schoko-Riegel gefüllt mit Milchcreme	100g (=1 „Stück“)
Schokoladenriegel mit Früchten oder Rosinen? (100g)	S581600	Schoko-Riegel gefüllt mit Erdbeere-Joghurt	60g (=1 „Stück“)
Diätjoghurt-Becher	M2B9100	Joghurt < 1% Fett mit Süßstoff	150g (=1 „Stück“)
Joghurt, ohne Früchte	M140000	Joghurt Oberbegriff	150g (=1 „Stück“)
Fruchtjoghurt	M241000	Joghurt mit Früchten	150g (=1 „Stück“)
Milchreisbecher	X810033	Milchreis (3)	200g (=1 „Stück“)
Kuchenstück mit Schokoladenbedeckung	D433300	Schokoladenkuchen aus Rührmasse	125g (=1 „Stück“)
Kuchenstück mit Rosinen	D100000	Obstkuchen (allgemein)	125g (=1 „Stück“)
Apfelkuchen - Stück	K.A.		
Fruchtkuchen – Stück allgemein	K.A.		
Andere süße Backwaren?	K.A.		
Vitamintabletten	K.A.		
Lebensmittel mit Vitaminzusätzen	K.A.		
Spurenelementtablette Selen	K.A.		
Spurenelementtablette Zink	K.A.		
Spurenelementtablette Magnesium	K.A.		
Spurenelementtablette Kalzium	K.A.		

7. Anhang

Spurenelementtablette Eisen	K.A.		
Marmelade	S135000	Marmelade	15g (= 1 Teelöffel)
Konfitüre	S131000	Konfitüre einfach	15g (= 1 Teelöffel)
Gelee	S133000	Gelee einfach	15g (= 1 Teelöffel)
Diabetikerbrotaufstrich	S166000	Diabetikerbrotaufstriche	15g (= 1 Teelöffel)
Konfitüre/Marmelade mit Zuckeraustauschstoff oder Süßstoff	F041800	Konfitüre/Marmelade mit Zuckeraustauschstoff und Süßstoff	15g (= 1 Teelöffel)
Honig	S120000	Honig	15g (= 1 Teelöffel)
Ahornsirup	S151100	Ahornsirup	15g (= 1 Teelöffel)
Schokoladensirup	X362413	Schokoladensoße (Standardrezeptur)	15g (= 1 Teelöffel)
Kondensmilch	M180000	Kondensmilch Kondenssahne	15g (= 1 Teelöffel)
Würzflüssige (z.B. Zwiebelwürzflüssige)	R147300	Zwiebel-Würzflüssige	15g (= 1 Teelöffel)
Obst aus der Dose?	BLS-Code je nach angegebenem Lebensmittel		125g (=1 "Portion")
Trockenobst?	BLS-Code je nach angegebenem Lebensmittel		25g (=1 "Portion")
Rosinen	F840100	Rosinen	25g (=1 "Portion")
Erdnüsse	H110700	Erdnuss geröstet und gesalzen	25g (=1 "Portion")
Studentenfutter mit Erdnüssen	H810000	Studentenfutter mit Erdnüssen	25g (=1 "Portion")
Heidelbeere	F304000	Heidelbeere	125g (=1 "Portion")
Himbeere	F302000	Himbeere	125g (=1 "Portion")
Erdbeere	F301000	Erdbeere	125g (=1 "Portion")
Kirsche	F210000	Kirschen	125g (=1 "Portion")
Trauben	F310000	Weintrauben	125g (=1 "Portion")
Kohlrabi	G331122	Kohlrabi roh gegart	150g (=1 "Portion")
Kohl	X530003	Kohlgemüse (0)	150g (=1 "Portion")
Tomatensoße / Ketchup	X321913	Tomatensoße mit Tomatenmark (Standardrezeptur)	100g (=1 "Portion")
Bohnen	X571910	Bohnensalat (Standardrezeptur)	150g (=1 "Portion")
Linsen	H730132	Linsen reif gekocht	60g (=1 "Portion")
Sauerkraut	G345032	Sauerkraut abgetropft gekocht	150g (=1 "Portion")
Cornflakes	C515000	Cornflakes	30g (=1 "Portion")
Cornflakes mit Früchten	k.A.		
Cornflakes mit Honig	C515600	Cornflakes mit Zucker/Honig geröstet	30g (=1 "Portion")
Früchtemüsli	C512300	Früchte-Müsli	50g (=1 "Portion")
Lang haltbares Brot / Teigwaren	B311000	Weißbrot-Weizenbrot	30g (=1 "Portion")
Soja	G750000	Sojabohnen	30g (=1 "Portion")
Sahne	M170000	Sahne	15g (=1 "Portion")
Kaffeesahne	M171000	Kaffeesahne	10g (=1 "Portion")
Joghurtsoße (z.B. auf den Salat)	X357350	Joghurt-Salatsoße (5)	10g (=1 "Portion")
Eis am Stiel / Waffeleis	S200000	Speiseeis	50g (=1 "Portion")
Eis mit Früchten und Sahne	S211700	Fruchteis in Waffeltüte	50g (=1 "Portion")
Apfelmus	Y843143	Apfelmus (4)	150g (=1 "Portion")
Pudding	Y860353	Vanillepudding (5)	150g (=1 "Portion")

7. Anhang

Käse?	M000000	Milch Käse	45g (=1 "Portion")
Verzehren Sie sogenannte zuckerfreie, bzw. „light“, bzw. „Diät“- Produkte, die nicht in diesem Fragebogen sind?	k.A.		
Tomatensaft	G560700	Tomaten Trunk	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Apfelsaft	K.A.		
Fruchtsaft allgemein	N200000	Fruchtsaftgetränke	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Cola	N330000	Colagetränke (coffeinhaltig)	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Andere Softdrinks (z.B. Fanta, Sprite, Ginger ale...)	N310000	Limonaden	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Diät / „Light“-Softdrinks	N316000	Limonaden mit Gewürzauszügen und Süßstoff	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Rosé-Wein	P2A4000	Wein rose	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Rotwein	P253000	Rotwein mittel Qualitätswein	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Weißwein	P220000	Weißwein halbtrocken	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Alkohol - allgemein	K.A.		
Sherry, Brandy	P512100	Cherry-Brandy	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Bier	P100000	Bier	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Fruchtcocktail	P900000	Cocktails	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Milch	M110000	Kuhmilch	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Buttermilch	M150000	Buttermilch	165g (Glas)/ 333g (Flasche)
Frucht-Dickmilch	M221000	Dickmilch mit Früchten	165g (Glas)/ 333g (Flasche)

Tab. 21: Zuordnung der Lebensmittel des Ernährungsfragebogens zum

Bundeslebensmittelschlüssel mit Mengenangaben.

Im Ernährungsfragebogen wurden die Mengenangaben „Stück“, „Portion“, „Teelöffel“, „Glas“ oder „Flasche“ angeboten. Je nach Lebensmittel wurde einem „Stück“, einer „Portion“, einem „Teelöffel“, einem „Glas“ oder einer „Flasche“ eine bestimmte Grammzahl zugeordnet. Die meisten Mengenangaben waren bereits der Software EBISpro 2011© implementiert. In der Software EBISpro 2011© wurden jene Mengenangaben in Gramm mit der jeweiligen Angabe zur Konsumhäufigkeit verrechnet. Nicht in die Auswertung eingegangen sind diejenigen Fragen, für welche im Bundeslebensmittel kein Korrelat existierte. Diese Fragen sind mit K.A. ("Keine Auswertung") gekennzeichnet. BLS = Bundeslebensmittelschlüssel. Der BLS-Code und die BLS-Bezeichnungen sind dem Bundeslebensmittelschlüssel des Max-Rubner-Instituts entnommen © MRI 2005-2012.

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Patientenname:

Fruktose-Testung

Datum: ____ . ____ . ____

Testbeginn: ____ : ____ Uhr

Zeit
(in Minuten)

Messwert

0	
30	
45	
60	
75	
90	
105	
120	
150	
180	

Symptome:

Abb. 34: Fruktose-H₂-Atemtest-Dokumentation

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Patientenname:

Laktose-Testung

Datum: ____ . ____ . ____

Testbeginn: ____ : ____ Uhr

<u>Zeit</u> (in Minuten)	<u>H2- Messwert</u>	<u>Blutzucker</u>
0		X
15		
30		X
45		
60		X
75		
90		X
120		X
150		
180		
210		

Symptome:

Abb. 35: Laktose - Testdokumentation

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Patientenname:

Sorbitol-Testung

Datum: ____ . ____ . ____

Testbeginn: ____ : ____ Uhr

Zeit
(in Minuten)

Messwert

0	
30	
45	
60	
75	
90	
120	
150	
180	

Symptome:

Abb. 36: Sorbitol-H₂-Atemtest-Dokumentation

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Patientenname:

Glukose-Testung

Datum: ____ . ____ . ____

Testbeginn: ____ : ____ Uhr

Zeit Messwert
(in Minuten)

0	
20	
40	
60	
80	
100	
120 min.	

Symptome:

Abb. 37: Glukose-H₂-Atemtest-Dokumentation

7. Anhang



Universitätsklinikum Würzburg

Patientenname:

Laktulose-Testung

Datum: ____ . ____ . ____

Testbeginn: ____ : ____ Uhr

Zeit Messwert
(in Minuten)

0	
30	
60	
90	
120	
150	
180	
210	

Symptome:

Abb. 38: Laktulose-H₂-Atemtest-Dokumentation

7. Anhang

		Häufigkeit eines positiven Testergebnisses in %	Häufigkeit eines positiven Testergebnisses	N	p-Wert
Fructosemalassimilation	Fallgruppe	48,9	22 / 45	45	0,035
	Kontrollgruppe	26,3	10 / 38	38	
Laktosemalassimilation	Fallgruppe	42,2	19 / 45	45	0,04
	Kontrollgruppe	21,1	8 / 38	38	
Fructose- und / oder Laktosemalassimilation	Fallgruppe	73,3	33 / 45	45	0,004
	Kontrollgruppe	42,1	16 / 38	38	
Sorbitolmalassimilation	Fallgruppe	54,5	12 / 22	22	0,945
	Kontrollgruppe	53,6	15 / 28	28	
Glukose-H ₂ -Atemtest	Fallgruppe	8	2 / 25	25	0,923
	Kontrollgruppe	7,1	1 / 14	14	

Tab. 22: Häufigkeit der Kohlenhydratmalassimilation im Vergleich der Studienkollektive

7. Anhang

Gastrointestinale Symptome während der Testdurchführung		Häufigkeit der Symptomatik in %	Häufigkeit der Symptomatik	N	p-Wert
Fructose-H ₂ -Atemtests	Fallgruppe	64,4	29 / 45	45	0,003
	Kontrollgruppe	31,6	12 / 38	38	
Laktose-H ₂ -Atemtests	Fallgruppe	44,4	20 / 45	45	0,025
	Kontrollgruppe	21,1	8 / 38	38	
Fructose- und / oder Laktose-H ₂ -Atemtests	Fallgruppe	80	36 / 45	45	0,002
	Kontrollgruppe	47,4	18 / 38	38	
Sorbitol-H ₂ -Atemtests	Fallgruppe	9,1	2/22	22	0,375
	Kontrollgruppe	17,9	5/28	28	

Tab. 23: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während der Durchführung der H₂-Atemtests im Vergleich der Studienkollektive

8. Literaturverzeichnis

8. Literaturverzeichnis

1. Fink H, Hintze G. [Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(7):485-93.
2. Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res*. 2008;2(4):046002.
3. Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci*. 1997;42(12):2591-8.
4. Scheu S-Y, Schmid KW. Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Pathologe*. 2003;24(5):339-47.
5. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg*. 2008;32(5):688-92.
6. Gärtner R. Thyreoiditis. In: Allolio B, Heinrich MS, eds. *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage ed: Elsevier; 2010:189-90.
7. Stathatos N, Daniels GH. Autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(1):70-5.
8. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;84(3):223-43.
9. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:138.
10. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed: Elsevier Health Sciences; 2002:433.
11. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:147-8.

8. Literaturverzeichnis

12. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:150.
13. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med.* 1991;91(4):363-70.
14. Gärtner R. Thyreoiditis. In: Allolio B, Heinrich MS, eds. *Praktische Endokrinologie*: Urban & Fischer; 2010:189.
15. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:159.
16. de Luis Roman D, Gonzalez Pelaez JL, Aller R, Gonzalez Sagredo M, Cuellar L, Terroba MC. [Hypothyroidism: clinical and economical implications in a health area]. *An Med Interna.* 2003;20(3):127-33.
17. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252-65.
18. Rizzo M, Rossi RT, Bonaffini O, Scisca C, Altavilla G, Calbo L, et al. Increased annual frequency of Hashimoto's thyroiditis between years 1988 and 2007 at a cytological unit of Sicily. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(6):525-34.
19. Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):402-6.
20. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. *Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel*: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2011:52.
21. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol.* 2010;10:36.
22. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(2 Suppl):165S-75S.
23. Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):959-63.

8. Literaturverzeichnis

24. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(4):349-63.
25. Flatz G, Howell JN, Doench J, Flatz SD. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. *Hum Genet.* 1982;62(2):152-7.
26. Corazza GR, Stocchi A, Rossi R, Sirola D, Gasbarrini G. Sorbitol malabsorption in normal volunteers and in patients with coeliac disease. *Gut.* 1988;29(1):44-8.
27. Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, et al. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1566):863-77.
28. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet.* 2009;124(6):579-91.
29. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Fuchs D. Decreased serum zinc in fructose malabsorbers. *Clin Chem.* 2001;47(4):745-7.
30. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(4):367-71.
31. Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression. *Eur J Med Res.* 1998;3(6):295-8.
32. Ledochowski M, Uberall F, Propst T, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with lower plasma folic acid concentrations in middle-aged subjects. *Clin Chem.* 1999;45(11):2013-4.
33. Ledochowski M, Murr C, Lass-Florl C, Fuchs D. Increased serum amylase and lipase in fructose malabsorbers. *Clin Chim Acta.* 2001;311(2):119-23.
34. Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(10):1048-52.

8. Literaturverzeichnis

35. Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterweger B, Propst T, Vogel W, Fuchs D. Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. *Dig Dis Sci.* 2000;45(7):1255-9.
36. Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010;90(1):23-46.
37. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:400.
38. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(10):819-28.
39. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. Public health: The toxic truth about sugar. *Nature.* 2012;482(7383):27-9.
40. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. lactose intolerance in clinical practice-- myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93-103.
41. Delluc G DB, Roques. *La nutrition préhistorique*. Périgueux; 1995.
42. Marshall RO, Kooi ER. Enzymatic conversion of D-glucose to D-fructose. *Science.* 1957;125(3249):648-9.
43. Hanover LM, White JS. Manufacturing, composition, and applications of fructose. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5 Suppl):724S-32S.
44. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary Fructose Consumption Among US Children and Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med.* 2008;10(7):160.
45. Marriott BP, Cole N, Lee E. National estimates of dietary fructose intake increased from 1977 to 2004 in the United States. *J Nutr.* 2009;139(6):1228S-35S.
46. Klinike R PH, Silbernagl S. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2005;5:448.
47. Paulus KO, Seidel T. Sensorik und sensorische Eigenschaften von Zuckern und Süßungsmitteln. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:3-4.

8. Literaturverzeichnis

48. Paulus KO, Seidel T. Sensorik und sensorische Eigenschaften von Zuckern und Süßungsmitteln. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung: Behr's Verlag; 2007:3.
49. Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M. Lactose. In: Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M, eds. Lebensmittel-Lexikon: B. Behr's Verlag GmbH & Co. KG; 2005:1029.
50. Terjung B, Lammert F. [Lactose intolerance: new aspects of an old problem]. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132(6):271-5.
51. Ledochowski MBHFD. Laktoseintoleranz. J Ernährungsmed. 2003;5(1):7-14.
52. Max-Rubner-Institut-Bundesforschungsinstitut-für-Ernährung-und-Lebensmittel. Nationale Verzehrsstudie II Ergebnisbericht, Teil 2. 2008:40.
53. Milchindustrie-Verband eV. Geschäftsbericht des Milchindustrie-Verbandes 2011/2012. 2013:23.
54. Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M. Fruktose. Lebensmittel-Lexikon. 4. Auflage ed: Behr's Verlag; 2005:613.
55. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2011:52-3.
56. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2011:53.
57. Jung H-W. D-Fructose. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung: Behr's Verlag; 2007:125-31.
58. Park YK, Yetley EA. Intakes and food sources of fructose in the United States. Am J Clin Nutr. 1993;58(5 Suppl):737S-47S.
59. Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M. Isomeratzucker. In: Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M, eds. Lebensmittel-Lexikon: B. Behr's Verlag GmbH & Co. KG; 2005:870.
60. Vom Dorp M. Glukosesirup. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung: B. Behr's Verlag; 2007:296.

8. Literaturverzeichnis

61. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1716S-21S.
62. Duffey KJ, Popkin BM. High-fructose corn syrup: is this what's for dinner? *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1722S-32S.
63. Born P. Carbohydrate malabsorption in patients with non-specific abdominal complaints. *World J Gastroenterol.* 2007;13(43):5687-91.
64. Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M. D-Sorbitol. In: Ternes W, Täufel A, Tunger L, Zobel M, eds. *Lebensmittel-Lexikon*: B. Behr's Verlag GmbH & Co. KG; 2005:1744.
65. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:400-15.
66. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:409.
67. Laube H, Mehnert H. Ernährungstherapie. In: Mehnert H, Standl E, Usadel K, Häring H, eds. *Diabetologie in Klinik und Praxis*: Georg Thieme Verlag; 2003:168.
68. Macdonald I, Keyser A, Pacy D. Some effects, in man, of varying the load of glucose, sucrose, fructose, or sorbitol on various metabolites in blood. *Am J Clin Nutr.* 1978;31(8):1305-11.
69. Goldberg LD, Ditchek NT. Chewing gum diarrhea. *Am J Dig Dis.* 1978;23(6):568.
70. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:410.
71. Jain NK, Patel VP, Pitchumoni CS. Sorbitol intolerance in adults. Prevalence and pathogenesis on two continents. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(3):317-9.
72. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:414-5.
73. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:401.
74. Klinike R PH, Silbernagl S. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2005;5:447.

8. Literaturverzeichnis

75. Klinike R PH, Silbernagl S. Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2005;5:448-50.
76. Klinike R PH, Silbernagl S. Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2005;5:449-50.
77. Mehnert H, Stuhlfauth K, Mehnert B, Lausch R, Seitz W. Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit beim Menschen. *Klinische Wochenschrift*. 1959;37(21):1138-42.
78. Gropper S, Smith J, Groff J. Carbohydrates. In: Gropper S, Smith J, Groff J, eds. *Advanced nutrition and human metabolism*: Wadsworth Cengage Learning; 2009:72.
79. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. *Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel*: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2011:47.
80. Siegenthaler W, Hubert EB. *Klinische Pathophysiologie*. Thieme Verlag. 2006;9:821.
81. Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(2):G202-6.
82. Kyaw MH, Mayberry JF. Fructose malabsorption: true condition or a variance from normality. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):16-21.
83. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):276-87.
84. Vernia P, Camillo MD, Marinaro V, Caprilli R. Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(9):1116-9.
85. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29 Suppl 1:1-49.

8. Literaturverzeichnis

86. Bond JH, Jr., Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. *J Lab Clin Med.* 1975;85(4):546-55.
87. Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med.* 1970;75(6):937-45.
88. Calloway DH, Murphy EL, Bauer D. Determination of lactose intolerance by breath analysis. *Am J Dig Dis.* 1969;14(11):811-5.
89. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1997;222:58-61.
90. Piche T, des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2003;124(4):894-902.
91. Choi YK, Johlin FC, Jr., Summers RW, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1348-53.
92. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. *Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*; 2011:39-40.
93. Ledochowski M. Diagnostik. In: Ledochowski M, ed. *Wegweiser Nahrungsmittel-Intoleranzen.* Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG: TRIAS Verlag in MVS; 2009:61.
94. Fischer-Analysen-Instrumente-GmbH. Bedienung. In: Fischer-Analysen-Instrumente-GmbH, ed. *Bedienungsanleitung H2 - Atemtestgerät LactoFAN*; 2007:7.
95. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(6):677-87.
96. Beyer PL, Caviar EM, McCallum RW. Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(10):1559-66.

8. Literaturverzeichnis

97. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet.* 2003;37:197-219.
98. Wright EM, Martin MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease--sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(6):943-56.
99. Sahi T, Launiala K, Laitinen H. Hypolactasia in a fixed cohort of young Finnish adults. A follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18(7):865-70.
100. Burger J, Kirchner M, Bramanti B, Haak W, Thomas MG. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(10):3736-41.
101. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. *Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*; 2011:42.
102. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.* 1992;267(21):14523-6.
103. Kellett GL, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes.* 2005;54(10):3056-62.
104. Sibley E. Carbohydrate intolerance. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20(2):162-7.
105. Blakemore SJ, Aledo JC, James J, Campbell FC, Lucocq JM, Hundal HS. The GLUT5 hexose transporter is also localized to the basolateral membrane of the human jejunum. *Biochem J.* 1995;309 (Pt 1):7-12.
106. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut.* 1986;27(10):1161-8.
107. Kneepkens CM, Vonk RJ, Fernandes J. Incomplete intestinal absorption of fructose. *Arch Dis Child.* 1984;59(8):735-8.
108. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW. Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1424-30.

8. Literaturverzeichnis

109. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Malabsorption of fructose-sorbitol mixtures. Interactions causing abdominal distress. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(4):431-6.
110. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):102-7.
111. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:140.
112. Mori T. [Hashitoxicosis and Hashimoto's disease with the symptoms of thyrotoxicosis]. *Nihon Rinsho.* 1980;38(3):1677-83.
113. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:160.
114. Gärtner R. Thyreoiditis. In: Allolio B, Heinrich MS, eds. *Praktische Endokrinologie:* Urban & Fischer; 2010:190.
115. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:148.
116. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:147.
117. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:145-6.
118. Rho MH, Kim DW, Hong HP, Park YM, Kwon MJ, Jung SJ, et al. Diagnostic value of antithyroid peroxidase antibody for incidental autoimmune thyroiditis based on histopathologic results. *Endocrine.* 2012;42(3):647-52.
119. Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, Paul M, Kontur S, Pietschmann P, et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):191-6.

8. Literaturverzeichnis

120. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:141-4.
121. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004;150(5):605-18.
122. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):536-9.
123. Okayasu I, Hatakeyama S, Tanaka Y, Sakurai T, Hoshi K, Lewis PD. Is focal chronic autoimmune thyroiditis an age-related disease? Differences in incidence and severity between Japanese and British. J Pathol. 1991;163(3):257-64.
124. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):489-99.
125. Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet. 2006;367(9513):847-58.
126. Gutekunst R, Becker A, Hehrmann R, Olbricht T, Pfannenstiel P. Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 1988;113(27):1109-12.
127. Willett W. Nurses' Health Study II 2007. <http://www.channing.harvard.edu/nhs/questionnaires/pdfs/NHSII/2007.pdf>; 14.02.12.
128. Erhardt J. EBISpro Software für Ernährungsberatung und Wissenschaft; EBISpro Version 2011. <http://www.nutrisurvey.de/ebispro/>; 2013.
129. Brombach C, Hartmann B, Oltersdorf U, Pfau C, Heuer T. Nationale Verzehrs Studie II, Ergebnisbericht, Teil 1. http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVS_II_Abschlussbericht_Teil_1_mit_Ergaenzungsbericht.pdf; Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; 2008.
130. Fischer-Analysen-Instrumente-GmbH. LactoFAN. <http://www.fan-gmbh.de>; Fischer Analysen Instrumente GmbH; 08.12.2011.

8. Literaturverzeichnis

131. Neomed-Medizintechnik. HydroCheck. <http://www.neomed-gmbh.de/produkte/hydrocheck>: Neomed Medizintechnik; 09.02.2012.
132. Wetzel K. H₂-Atemtests für die medizinische Forschung und klinische Diagnostik. <http://www.fan-gmbh.de/docs/h2-atemtests.pdf>: Fischer Analysen Instrumente GmbH; 2012:8.
133. Fischer-Analysen-Instrumente-GmbH. Bedienung. In: Fischer-Analysen-Instrumente-GmbH, ed. Bedienungsanleitung H₂ - Atemtestgerät LactoFAN; 2007:8.
134. Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(3):337-52.
135. Wetzel K. H₂-Atemtests für die medizinische Forschung und klinische Diagnostik. <http://www.fan-gmbh.de/docs/h2-atemtests.pdf>: Fischer Analysen Instrumente GmbH; 2012:3.
136. 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. *Dig Dis Sci.* 2000;45(12):2357-62.
137. Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Thamonsiri N, Wongarn R. Fructose malabsorption in Thai adult. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16(2):209-12.
138. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4180-4.
139. Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. *Dig Liver Dis.* 2001;33(3):234-9.
140. Herold G. Laktoseintoleranz. In: Herold G, ed. *Innere Medizin: Dr. med. Gerd Herold*; 2013:473.
141. Corazza G, Strocchi A, Sorge M, Bentai G, Gasbarrini G. Prevalence and consistency of low breath H₂ excretion following lactulose ingestion. Possible implications for the clinical use of the H₂ breath test. *Dig Dis Sci.* 1993;38(11):2010-6.
142. Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H₂) production. *Dig Dis Sci.* 1988;33(3):308-13.

8. Literaturverzeichnis

143. Brunn J, Block U, Ruf G, Kunze WP. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1981;106(41):1338-40.
144. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid.* 2004;14(11):926-32.
145. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kasagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound.* 1986;14(2):123-6.
146. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, Carbone A, Romeo A, Piscopo M, et al. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(2):223-9.
147. Yoshida A, Adachi T, Noguchi T, Urabe K, Onoyama S, Okamura Y, et al. Echographic findings and histological feature of the thyroid: a reverse relationship between the level of echo-amplitude and lymphocytic infiltration. *Endocrinol Jpn.* 1985;32(5):681-90.
148. Wiedemann W. Autoimmunerkrankungen. In: Wiedemann W, ed. *Sonographie und Szintigraphie der Schilddrüse: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York;* 1993:173.
149. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, Scriba PC. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(1):129-35.
150. Blank W. Schilddrüse. In: Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G, eds. *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose: Georg Thieme Verlag;* 2008:944.
151. Nagele W, Nagele J. Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsenultraschall. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;2(4):7-14.
152. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):90-7.

8. Literaturverzeichnis

153. Grußendorf M. Hyperthyreose. In: Allolio B, Schulte HM, eds. *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage ed: Elsevier; 2010:163.
154. Tamaki H, Amino N, Kimura M, Hidaka Y, Takeoka K, Miyai K. Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1382-6.
155. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology*: Humana Press, Totowa, NJ; 2008:146-7.
156. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-4.
157. Herold G. Glutensensitive Enteropathie. In: Herold G, ed. *Innere Medizin: Dr. med. Gerd Herold*; 2013:471.
158. Williams ED, Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis. *J Pathol Bacteriol*. 1962;83:255-64.
159. Wächtershäuser A, Ulrich S, Stein J. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrome. In: Stein J, Raithel M, Kist M, eds. *Erkrankungen durch Nahrungs- und Genussmittel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*; 2011:46.
160. Ledochowski M, Widner B, Propst-Braunsteiner T, Vogel W, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:73-8.
161. Hyams JS. Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology*. 1983;84(1):30-3.
162. Di Camillo M, Marinaro V, Argnani F, Foglietta T, Vernia P. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(4):265-8.
163. Kimura H, Caturegli P. Chemokine orchestration of autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17(10):1005-11.
164. Liu C, Papewalis C, Domberg J, Scherbaum WA, Schott M. Chemokines and autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):361-8.

8. Literaturverzeichnis

165. Garcia-Herrera J, Navarro MA, Marca MC, de la Osada J, Rodriguez-Yoldi MJ. The effect of tumor necrosis factor-alpha on D-fructose intestinal transport in rabbits. *Cytokine*. 2004;25(1):21-30.
166. Garcia-Herrera J, Marca MC, Brot-Laroche E, Guillen N, Acin S, Navarro MA, et al. Protein kinases, TNF- α , and proteasome contribute in the inhibition of fructose intestinal transport by sepsis in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(1):G155-64.
167. Garcia-Herrera J, Abad B, Rodriguez-Yoldi MJ. Effect of lipopolysaccharide on D-fructose transport across rabbit jejunum. *Inflamm Res*. 2003;52(4):177-84.
168. Jurjus A, Barada K, Khoury N, Assef MD, Foltzer CJ, Reimund JM, et al. Morphological and biochemical alterations in the jejunum following iodoacetamide-induced colitis in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006;84(11):1191-203.
169. Douard V, Ferraris RP. Regulation of the fructose transporter GLUT5 in health and disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(2):E227-37.
170. Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett*. 2013;328(2):222-5.
171. Szilagyi A, Malolepszy P, Yesovitch S, Vinokuroff C, Nathwani U, Cohen A, et al. Fructose malabsorption may be gender dependent and fails to show compensation by colonic adaptation. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2999-3004.
172. Castello A, Guma A, Sevilla L, Furriols M, Testar X, Palacin M, et al. Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. *Biochem J*. 1995;309 (Pt 1):271-7.
173. Matosin-Matekalo M, Mesonero JE, Laroche TJ, Lacasa M, Brot-Laroche E. Glucose and thyroid hormone co-regulate the expression of the intestinal fructose transporter GLUT5. *Biochem J*. 1999;339 (Pt 2):233-9.
174. Mochizuki K, Sakaguchi N, Takabe S, Goda T. De-phosphorylation of TR α -1 by p44/42 MAPK inhibition enhances T(3)-mediated GLUT5 gene expression in the intestinal cell line Caco-2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(4):979-84.

8. Literaturverzeichnis

175. Crouzoulon G, Korieh A. Fructose transport by rat intestinal brush border membrane vesicles. Effect of high fructose diet followed by return to standard diet. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*. 1991;100(1):175-82.
176. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(7):583-92.
177. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1391-5.
178. Sasso FC, Carbonara O, Torella R, Mezzogiorno A, Esposito V, Demagistris L, et al. Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis. *Gut*. 2004;53(12):1878-80.
179. Mitros F, Rubin E. The Gastrointestinal Tract. In: Rubin E, Reisner H, eds. *Essentials of Rubin's pathology*. 5th edition ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:290.
180. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*. 2012;379(9822):1256-68.
181. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1687-91.
182. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):535-9.
183. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20(10):1163-73.
184. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):155-64.

8. Literaturverzeichnis

185. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):309-15.
186. Umweltbundesamt. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes - Selen und Human-Biomonitoring - Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. In: Umweltbundesamt, ed. *Bundesgesundhbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 45; 2002:190-5.
187. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis.* 2007;25(3):237-40.
188. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology.* 1990;98(2):302-9.
189. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, et al. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1157-60.
190. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):412-9.
191. Born P, Zech J, Lehn H, Classen M, Lorenz R. Colonic bacterial activity determines the symptoms in people with fructose-malabsorption. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(6):778-85.
192. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(953):167-73.
193. Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, Orfanos CE. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):611-3.

8. Literaturverzeichnis

194. Grimbacher B, Peters T, Peter HH. Lactose-intolerance may induce severe chronic eczema. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;113(4):516-8.
195. Widner MLB. Fruktosemalabsorption. *J Ernährungsmed.* 2000;2(3):10-4.
196. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid.* 2011;21(2):161-7.
197. The Nurses' Health Study; Webpage; URL: <http://www.channing.harvard.edu/nhs/>. 17.02.2012.
198. Willett W. Reproducibility and Validity of Food Frequency Questionnaires. In: Willett WL, E., ed. *Nutritional epidemiology.* third edition ed: Oxford university press; 2012:104-5.
199. Willett W. Reproducibility and Validity of Food Frequency Questionnaires. In: Willett WL, E., ed. *Nutritional epidemiology.* third edition ed: Oxford university press; 2012:106-15.
200. Brombach C, Hartmann B, Oltersdorf U, Pfau C, Heuer T. Nationale Verzehrs Studie II, Ergebnisbericht, Teil 2. http://www.was-esse-ich.de/uploads/media/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf; Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel; 2008:95-8.
201. Skoog SM, Bharucha AE, Zinsmeister AR. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(5):505-11.
202. Bundesinstitut-für-Risikobewertung. Erhöhte Aufnahme von Fruktose ist für Diabetiker nicht empfehlenswert, Stellungnahme Nr. 041/2009. In: Bundesinstitut-für-Risikobewertung, ed. http://www.bfr.bund.de/cm/343/erhoehte_aufnahme_von_fruktose_ist_fuer_diabetiker_nicht_empfehlenswert.pdf; 10.04.2012.
203. Latrofa F, Pinchera A. Autoimmune Hypothyroidism. In: Weetman AP, ed. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology:* Humana Press, Totowa, NJ; 2008:151-2.

8. Literaturverzeichnis

204. Monteiro IM, Jiang L, Ferraris RP. Dietary modulation of intestinal fructose transport and GLUT5 mRNA expression in hypothyroid rat pups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(5):563-70.
205. Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. www.nacb.org; Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry; 2002:34.
206. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5483-8.
207. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(1):3-126.
208. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
209. Asvold BO, Vatten LJ, Midthjell K, Bjoro T. Serum TSH within the reference range as a predictor of future hypothyroidism and hyperthyroidism: 11-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):93-9.
210. Pedersen. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2000;10:251 - 9.
211. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):547-52.
212. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912-33.
213. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52(7):960-5.

8. Literaturverzeichnis

214. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trevisiol C, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):512-5.
215. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol*. 1994;130(2):137-40.
216. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(3):245-8.
217. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999;31(4):283-7.
218. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1715-22.
219. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C, et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(12):1385-9.
220. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010;123(2):183 e1-9.
221. Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. *Dig Dis Sci*. 1994;39(7):1519-24.
222. Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y. Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut*. 1978;19(7):602-5.
223. Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006;55(3):297-303.
224. Strocchi A, Levitt MD. Factors affecting hydrogen production and consumption by human fecal flora. The critical roles of hydrogen tension and methanogenesis. *J Clin Invest*. 1992;89(4):1304-11.

8. Literaturverzeichnis

225. Lembcke B, Honig M, Caspary WF. Different actions of neomycin and metronidazole on breath hydrogen (H₂) exhalation. *Z Gastroenterol.* 1980;18(3):155-60.
226. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):774-9.
227. Jung H-W. D-Fructose. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:130.
228. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:405.
229. Weber W. Sorbit. In: Rosenplenter K, Nöhle UH, eds. *Handbuch Süßungsmittel - Eigenschaften und Anwendung*: Behr's Verlag; 2007:411.

9. Abbildungsverzeichnis

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einteilung süß schmeckender Kohlenhydrate	4
Abb. 2: Laktose-Strukturformel	5
Abb. 3: Weltweite Milcherzeugung im Verlauf der letzten Jahrzehnte	6
Abb. 4: Fruktose-Strukturformel	6
Abb. 5: Etikett mit Fruktosesirup	7
Abb. 6: Strukturformel Sorbitol	8
Abb. 7: Etikett eines Sorbitol-haltigen Lebensmittels	9
Abb. 8: Physiologie der Fruktose-, Laktose- und Sorbitolassimilation	10
Abb. 9: Fermentationsprozesse im Kolon	13
Abb. 10: Die Entstehung und Expiration von Wasserstoff infolge einer Kohlenhydratmalassimilation	14
Abb. 11: Geographische Verteilung der phänotypischen Laktasepersistenz	16
Abb. 12: Hashimotothyreoiditis – Histologie	19
Abb. 13: Hashimotothyreoiditis – Schilddrüsenultraschall	19
Abb. 14: H ₂ -Atemtestgerät (FAN GmbH)	28
Abb. 15: Beispiel des Kurvenverlaufs eines H ₂ -Atemtests	30
Abb. 16: Symptome im Alltagsleben	48
Abb. 17: Häufigkeit der Fruktosemalassimilation	52
Abb. 18: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Fruktose-H ₂ -Atemtests	53
Abb. 19: Häufigkeit der Fruktosemalassimilation im Vergleich der Hashimoto-Gruppe I und der Hashimoto-Gruppe II	54
Abb. 20: Häufigkeit der Laktosemalassimilation	55
Abb. 21: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Laktose-H ₂ -Atemtests	56
Abb. 22: Häufigkeit der Laktosemalassimilation im Vergleich der Hashimoto-Gruppe I und der Hashimoto-Gruppe II	57
Abb. 23: Häufigkeit eines positiven Fruktose- und / oder Laktose-Testergebnisses	58

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 24: Häufigkeit gastrointestinaler Symptome während des Fruktose- und / oder Laktose-H ₂ -Atemtests	59
Abb. 25: Häufigkeit eines positiven Fruktose- und / oder Laktose-Testergebnisses im Vergleich der Hashimoto-Untergruppe I und der Hashimoto- Untergruppe II	60
Abb. 26: Zusammenhang zwischen der zugeführten Fruktosedosis (in Gramm) und der prozentualen Häufigkeit einer Fruktosemalabsorption bei gesunden Erwachsenen	63
Abb. 27: Elektronenmikroskopie	71
Abb. 28: Der weltweite Zuckerkonsum	83
Abb. 29: Zunahme des HFCS-Konsums in den USA im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte	85
Abb. 30: Symptomfragebogen Hashimotothyreoiditis-Patienten	106
Abb. 31: Symptomfragebogen Kontrollgruppe	107
Abb. 32: Auszüge des Nurses' health study II Fragebogens aus dem Jahr 2007	108
Abb. 33: Ernährungsfragebogen	110
Abb. 34: Fruktose-H ₂ -Atemtest-Dokumentation	118
Abb. 35: Laktose – Testdokumentation	119
Abb. 36: Sorbitol-H ₂ -Atemtest-Dokumentation	120
Abb. 37: Glukose-H ₂ -Atemtest-Dokumentation	121
Abb. 38: Laktulose-H ₂ -Atemtest-Dokumentation	122

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. C. Reiners und Herrn Prof. Dr. med. M. Scheurlen möchte ich mich für die Ermöglichung der Dissertation, für ihre Betreuung, Unterstützung und Förderung herzlichst bedanken. Herrn Prof. Dr. med. A. Buck danke ich für die fortwährende Unterstützung und Förderung der Dissertation.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau I. Grelle für ihre Betreuung und die wunderbare Atmosphäre im Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

Herrn Dr. rer. nat. A. Schäfer möchte ich für die Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung danken.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen bedanken.

Meiner Familie danke ich zutiefst für die stete Unterstützung.